

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ОСТРОГО СТЕНОЗИРУЮЩЕГО ЛАРИНГОТРАХЕИТА У ДЕТЕЙ

В. Бережной, В.Г.Козачук, Н.П.Гляделова, В.В.Корнева, В.А. Королева, М. Р. Лищинская
Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л.Шупика,
Городская детская клиническая больница №1, г. Киев.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) на сегодняшний день занимают ведущее место в структуре заболеваемости детского возраста, составляя до 90% всей инфекционной патологии [1]. Одним из частых и тяжелых проявлений ОРВИ у детей дошкольного возраста, сопровождающихся расстройством дыхания, является острый стенозирующий ларинготрахеит – ОСЛТ[2, 3].

Заболевание часто сопровождается развитием осложнений, в том числе, и со смертельным исходом [4]. Летальность при ОСЛТ по данным разных авторов составляет от 0,5 до 13 %, а при декомпенсированных формах - от 3 до 33 % [5, 6]. С этим связана огромная медико-социальная значимость данной проблемы для практической педиатрии.

Стенозирующий ларинготрахеит (ложный круп) - клинический синдром, развивающийся у больных с воспалительными изменениями в гортани, сопровождающийся спастическим сужением просвета гортани; который характеризуется появлением грубого «лающего» кашля, хриплым или сиплым голосом и одышкой, чаще инспираторного характера, что обусловлено отеком подсвязочного пространства. [8].

Острым стенозирующим ларинготрахеитом (ОСЛТ) страдают дети в возрасте от 6 мес до 6 лет (чаще в возрасте от 6 до 36 мес) [7], что связано с возрастными особенностями респираторного тракта. Органы дыхания у детей имеют относительно меньшие размеры и отличаются незаконченностью анатомо-гистологического развития. Для детей раннего возраста характерно наличие нежной, богатой клеточными элементами слизистой оболочки, рыхлый, с обильной сосудистой сетью и большим количеством тучных клеток подслизистый слой; большое количество лимфоидной ткани; рыхлый и вытянутый надгортанник, относительная слабость дыхательных мышц [7,8,9,]

Ведущими механизмами стеноза при крупе являются рефлекторный спазм мышц гортани, отек слизистой гортани, гиперсекреция слизи.

Факторами риска возникновения и развития острого стенозирующего ларинготрахеита у детей являются: ранний возраст ребенка, отягощенная по атопии наследственность, частые респираторные заболевания. В последние годы все чаще высказывается мысль об аллергическом воспалении и гиперреактивности верхних дыхательных путей при этих синдромах, особенно при их рецидивирующих формах[10].

Этиологическая структура ОСЛТ может подвергаться существенным изменениям в зависимости от эпидемической обстановки, времени года, возраста детей, региона проживания. В возникновении стенозирующих ларингитов и ларинготрахеитов ведущая роль принадлежит вирусам парагриппа, аденовируса, РС-вирусам, вирусам гриппа А и В, рино- и энтеровирусам. В формировании синдрома крупа может

принимать участие и вторичная бактериальная флора (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*), внутриклеточные возбудители (*Chl. pneumoniae*, *Chl. trachomatis*) [11]. По данным А. Л. Косаковского, А. А. Лайко, В. Синяченко, стафилококки высеваются в 57,9% случаев, стрептококки - у 48,6%, *E. Coli* - у 16,4% и пневмококки - у 14,3% обследованных больных.

Редко ОСЛТ возникает при кори, ветряной оспе, скарлатине, инфекционном мононуклеозе [13].

ОСЛТ – неотложное состояние, требующее экстренной диагностики и терапии уже на догоспитальном этапе. Проблема лечения больных с острым ларингитом до настоящего времени полностью не решена и привлекает внимание ученых и практических врачей.

Цель терапии обструктивной дыхательной недостаточности при ОСЛТ исходя из патогенеза ее развития – уменьшение отека компонента и обеспечение свободной проходимости дыхательных путей [14].

В лечении ложного крупа у детей существует высокий уровень доказательств клинической эффективности глюкокортикостероидов (уровень А (I): метаанализ [7,18]).

В настоящее время глюкокортикостероиды (ГКС) считаются основным средством лечения острого стенозирующего ларинготрахеита. В большинстве стран мира приняты рекомендации по назначению ГКС при всех степенях тяжести стеноза, включая легкую [19, 20, 21]. Синтезирован целый ряд синтетических глюкокортикоидов, среди которых выделяют нефторированные (преднизон, преднизолон, метилпреднизолон) и фторированные (дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон, флуметазон и др.) глюкокортикоиды.

Действие глюкокортикоидов заключается в следующем: торможение холинергических стимулов за счет снижения активности цГМФ; снижение синтеза гистамина (зависящего от соотношения цАМФ/цГМФ), серотонина и других медиаторов воспаления; уменьшение количества клеток воспаления, эозинофилов, нейтрофилов, лимфоцитов в очаге воспаления; уменьшение клеточной инфильтрации; торможение высвобождения медиаторов и хемотаксиса лейкоцитов; снижение сосудистой проницаемости; препятствие взаимодействию IgE с Fc-рецептором на поверхности тучных клеток и базофилов (Fc-рецепторы тучных клеток отвечают за формирование аллергических реакций), без вытеснения их после фиксации; торможение фосфолипазы А₂, что в результате предотвращает освобождение арахидоновой кислоты и образование ее метаболитов (лейкотриенов, простагландинов и др.). Все это приводит к противовоспалительному, антиаллергическому, иммунодепрессивному, противошоковому и др. эффектам.

Золотым стандартом синтетических ГК, лучшим по стойкости и выраженности лечебного эффекта, а также по переносимости является преднизолон (преднизон), не содержащий в своей структуре атомов фтора («нефторированные»), что делает его в значительной степени свободными от многих побочных эффектов. [21]

Глюкокортикоиды применяют внутрь, ингаляционно, ректально. Терапевтическая эффективность и продолжительность действия глюкокортикоидов зависит от пути введения, растворимости лекарственной формы, вводимой дозы. При приеме внутрь глюкокортикоиды всасываются практически полностью в верхних отделах тонкой кишки. Максимальная концентрация в крови отмечается через 0,5-1,5 часа.

При внутримышечном введении максимальный эффект развивается через 1-2 часа. При внутривенном введении преднизолона его максимальная концентрация в плазме крови отмечается через 30 мин, [22]. Побочных явлений кортикостероидной терапии при коротких курсах почти не бывает. Однако, следует отметить, что внутривенное введение требует определенной квалификации медицинского персонала, а также способствует увеличению тревожности и беспокойства ребенка.

Немецкие ученые, которые исследовали ректальную абсорбцию преднизона у младенцев и детей младшего возраста, установили, что у всех пациентов преднизолон в сыворотке был обнаружен уже через 30 мин. Известно, что при ректальном применении препарата в суппозиториях быстро достигается довольно высокая концентрация вещества в крови благодаря тому, что большая часть вещества минует печень.

Максимальная концентрация в плазме крови топических глюкокортикоидов достигается также через 30 минут после начала ингаляции, однако одним из факторов, определяющих эффективность и безопасность ингаляционных глюкокортикоидов, являются системы для их доставки в дыхательные пути. В настоящее время существуют различные способы ингаляционной терапии, которые улучшают поступление препарата в легкие (спейсеры, небулайзеры, порошковые ингаляторы). Одной из самых важных проблем при использовании дозированных аэрозольных ингаляторов является синхронизация вдоха с моментом поступления лекарственного препарата. Не все дети могут правильно дышать. К современным эффективным способам доставки относится небулайзер, в котором распыление раствора препарата в форме влажного аэрозоля происходит с помощью сжатого воздуха, подаваемого компрессором. Но следует отметить, что не все лечебные учреждения оснащены небулайзерами.

Исследования ученых из Великобритании показали, что раннее использование ингаляционных кортикостероидов (ИКС) у детей первых лет жизни не предупреждает нарушение функции легких в последующем. Исследователи полагают, что ИКС влияют на развитие и дифференцировку легких у детей.

На сегодняшний день является актуальным поиск новых подходов к усовершенствованию методов лечения и способов введения в организм ребенка ГКС.

Одним из таких методов является ректальный путь введения ГКС, который является менее травматичным для ребенка по сравнению с болезненным парентеральным и не всегда возможным в остром состоянии при наличии у ребенка беспокойства и рвоты пероральными путями введения скорпомощного препарата. В Украине ректальный препарат преднизона представлен ректодельтом 100 (Троммсдорфф Гмбх, Германия). Один суппозиторий лекарственного средства содержит 100 мг преднизона. Биодоступность составляет 29%. Преднизон – нефторированный ГКС, быстро метаболизирующийся в организме до преднизолона. Как и другие ГКС, преднизон обладает противовоспалительным, противоаллергическим и антипролиферативными действиями, что чаще всего используется в лечебных целях.

Целью настоящего исследования была оценка клинической эффективности и безопасности ректального введения преднизона (препарата Ректодельт 100) в комплексном лечении ОСЛТ у детей.

Материалы и методы исследования.

Работа проведена на базе инфекционного отделения (для лечения ОРВИ и их осложнений) ГДКБ №1 г.Киева, которая является клинической базой кафедры педиатрии №2 НМАПО им. П.Л.Шупика (зав. кафедрой – профессор В.В.Бережной)

В исследование было включено 60 детей в возрасте от 6 мес до 6 лет с ОСЛТ, развившимся на фоне ОРВИ. При этом 55 (91,7%) пациентов поступили в стационар в первые сутки заболевания, 4(6,7%)- на 2 день и только один ребенок госпитализирован на 3 сутки. Состояние было расценено как среднетяжелое у 57(95%) детей и тяжелое у 3 (5%) пациентов. Тяжесть состояния была обусловлена признаками интоксикации и симптомами стеноза гортани.

Критерием включения больных детей в исследование было наличие симптомов ОСЛТ в структуре ОРВИ в среднетяжелой и тяжелой формах.

Критерии исключения: наличие хронической патологии и врожденных пороков трахеобронхиального дерева, сердечно-сосудистой системы.

Лабораторно-инструментальное обследование выполнялось общепринятыми методами на базе стационара и включало общеклинические, инструментальные методы исследования (пульсоксиметрия, по необходимости рентгенография органов грудной клетки). Все больные осмотрены отоларингологом и были обследованы на дифтерию (взят мазок из носа и зева на VL).

Для проведения сравнительного анализа эффективности разных режимов лечения дети были разделены на 2 группы по 30 пациентов. Обе группы были сопоставимы по клиническим характеристикам. Дети основной группы получали общепринятую базисную терапию: противовирусные, муколитические, спазмолитические препараты, кислородотерапию (паракислородные ингаляции) и препарат Ректоделът 100 один раз в сутки в течение одного-двух дней. Больным группы сравнения на фоне базисной терапии включали системные глюкокортикостероиды в сочетании с ингаляционным ГКС (будесонид) через небулайзер. Кортикостероиды рекомендовали в дозе, эквивалентной 10мг/кг/с преднизолона [14]. При этом начальная доза кортикостероидов составила 5мг/кг, ингаляционные глюкокортикоиды рекомендовали в суточной дозе 0,25-1,0 мг/сут. (объем разовой дозы доводят до 2-4 мл, добавляя физиологический раствор) 1-2 раза в сутки. Продолжительность терапии составила 1-5 дней. Критериями клинической эффективности препаратов при ОСЛТ являлись сроки и темпы обратного развития основных клинических симптомов болезни и показатели пульсоксиметрии.

В течение всего периода наблюдения нами проводился мониторинг эффективности лечения и нежелательных эффектов, связанных с применением лекарственных средств.

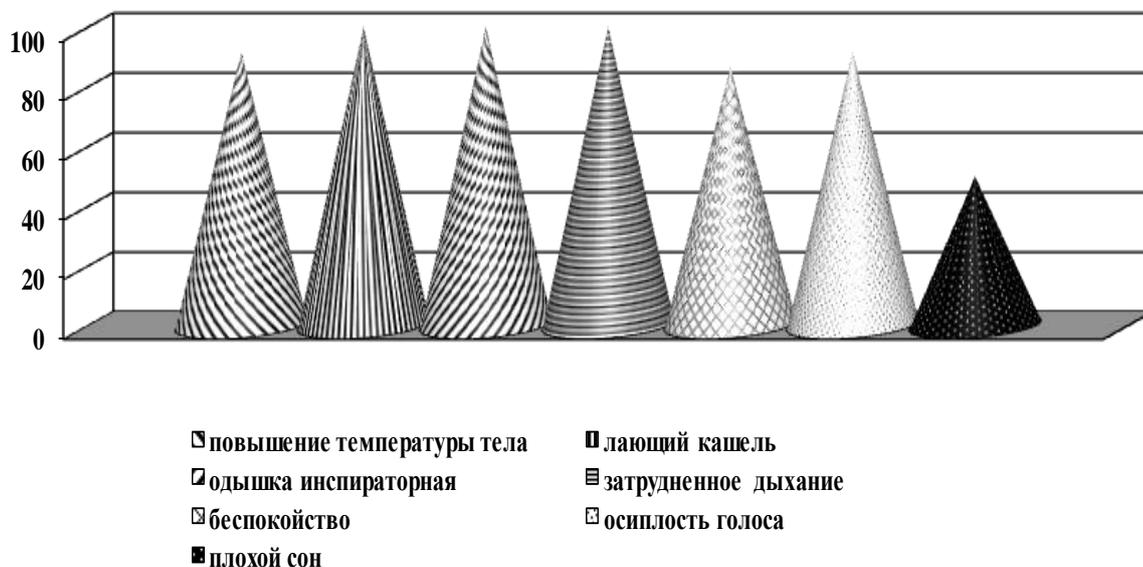
Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

При поступлении в стационар у всех детей в клинической картине наблюдался лающий кашель, осиплость голоса, затрудненное дыхание, инспираторная одышка. Также отмечалось у 55 (91,7%) пациентов повышение температуры тела, пот-

ливость. Беспокойство было у 52 (86,7%) малышей, нарушение сна – у половины больных (рис1).

Рис. 1. Клинические симптомы заболевания у детей при ОСЛТ на момент поступления в стационар (%)

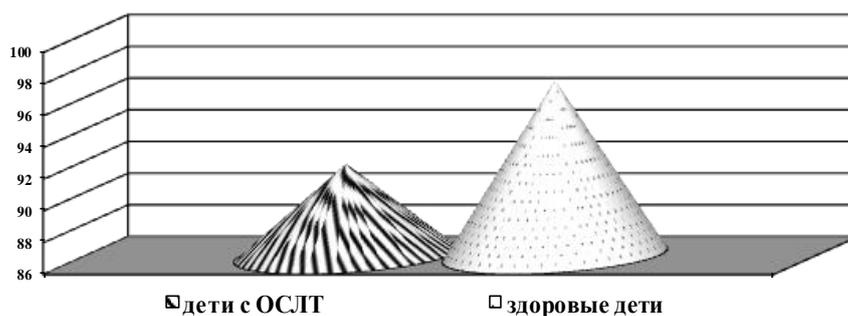


При аускультации легких у 57 (95%) детей выслушивалось жесткое дыхание.

При анализе данных электрокардиографии у обследуемых детей была зафиксирована синусовая тахикардия у 57 (95%) больных, низкий вольтаж зубцов R в стандартных отведениях на ЭКГ - у 25 (41,7%) детей. Нарушения процессов реполяризации были зарегистрированы у 7 пациентов (11,7%), в виде уплощенного, двухфазного зубца T, смещения сегмента ST ниже изолинии в левых грудных отведениях V4-V6.

При поступлении в стационар нами была проведена оценка уровня сатурации кислорода ($Sp O_2$) у всех детей с ОСЛТ (рис.2).

Рис.2 Уровень $Sp O_2$ у детей с ОСЛТ при поступлении в стационар (%).



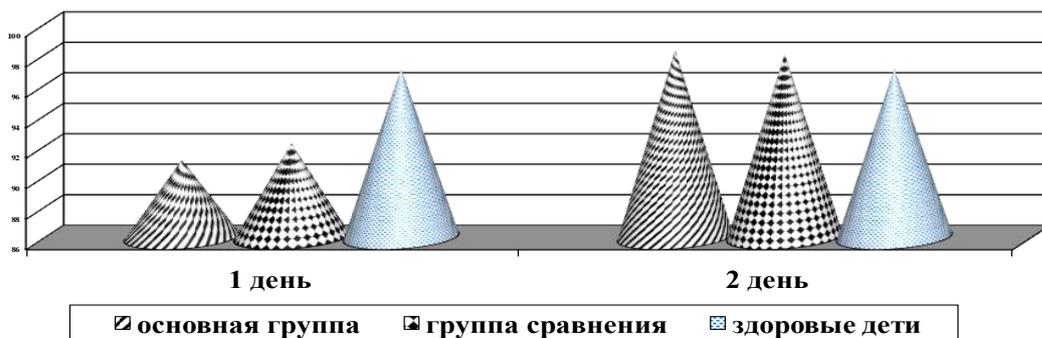
Среднее значение показателя $Sp O_2$ у детей с ОСЛТ составляло $91,8 \pm 0,27\%$, (сатурация у здоровых детей $97,1 \pm 0,20\%$), что свидетельствует о статистически достоверном снижении насыщения кислородом крови у больных ($p < 0,05$).

На фоне проводимой комплексной терапии отмечалась положительная динамика клинических симптомов ОСЛТ у пациентов обеих групп. Следует отметить, что эффект от терапии у детей появлялся уже в первые часы от начала лечения в обеих группах.

В основной группе симптомы ларинготрахеита полностью купировались в первый день терапии у 18 (60%) детей, уменьшился - у 12 (40%) пациентов. К концу

второго дня только у 1 ребенка сохранялись явления стеноза. Аналогичная картина отмечалась в группе сравнения. Симптомы ларинготрахеита у больных, получавших ректальный глюкокортикостероид Ректодельт, купировались в среднем в течение $1,9 \pm 0,07$ сут, а в группе контроля – $2,0 \pm 0,01$ сут ($p > 0,05$). Важно отметить, что показатели сатурации кислорода ($Sp O_2$) в ходе лечения у детей основной группы и группы сравнения на 2 день терапии статистически не отличались от показателей насыщения крови кислородом здоровых детей ($p < 0,05$)

Рис. 3. Динамика уровня $Sp O_2$ при лечении детей в обеих группах



Средняя продолжительность пребывания детей на стационарном лечении представлена в табл. 1.

Таблица 1.

Средняя продолжительность пребывания пациентов с ОСЛТ в стационаре ($n=60$)

Дети	Продолжительность (сут.)
Основная группа ($n=30$)	$1,9 \pm 0,07$
Группа сравнения ($n=30$)	$2,0 \pm 0,01$

В ходе наблюдения в основной группе не было выявлено побочных реакций ни у одного пациента. В группе сравнения отмечалось нарушение сна у 5 детей, отрицательная реакция на парентеральное введение лекарственных средств в виде беспокойства, плача у 6 детей, что свидетельствовало о повышенной тревожности.

Выводы:

Проведенное нами исследование показало, что использование ректального глюкокортикостероида Ректодельт 100 в комплексной терапии среднетяжелой и тяжелой степени ОСЛТ является патогенетически обоснованным, высокоэффективным методом лечения.

Использование ректального преднизона (Ректодельт 100) в терапии ОСЛТ по эффективности эквивалентно применению системных ГКС (в/в) в комплексе с иГКС. Применение данного препарата не вызывает стресса и безопасно для детей любого возраста, поскольку благодаря его высокой эффективности длительность лечения непродолжительна – 1-3 дня.

Более того, применение Ректодельта 100 является экономически выгодным.

Таким образом, преимущества использования Ректодельта 100 позволяют рекомендовать данный препарат для широкого клинического применения при ОСЛТ у детей на всех этапах оказания urgentной медицинской помощи.

Литература:

1. Самсыгина Г.А. Современные подходы к лечению острой инфекции респираторного тракта у часто болеющих детей // Педиатрия. — 2008. №2. — с. 99-101.
2. Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей. Вопросы патогенеза, диагностики, лечения. // Москва. 2005. -48 с.
3. Маркова Т.П., Чувилов Д.Г. Профилактика респираторных инфекций// Рус. мед. Журнал.- 2004. №1 с. 5-7.
4. Цека Ю.С., Зрячкин Н.И., Малютина Т.Н. Синдром крупа при острых инфекционных заболеваниях у детей//Методические рекомендации// Саратов 2003
5. Митин, Ю. В. Острый ларинготрахеит у детей / Ю. В. Митин. - М. : Медицина, 1986. - 208 с.
6. Holt P.D. Infections and development of allergic Toxiol. Letters.-1996.-vol.86.-P. 205-210.
7. Волосовец А.П., Кривоустов С.П. Современные подходы к диагностике и лечению острого стенозирующего ларинготрахеита у детей. //Здоровье Украины. – 2007. – №18/1. – С.26 – 27.
8. Кривоустов С.П. Острый ларингит и ложный круп в практике педиатрии // Дитячий лікар. – 2011. – №2(9). – С.113 – 116.
9. Гляделова Н.П. Острый стенозирующий ларинготрахеит у детей. // Medicus Amicus. // – 2002. –№2. – С.18-20.
10. Kaditis AG, Wald ER: Viral croup: current diagnosis and treatment. *Pediatr Infect Dis J* 1998 Sep; 17(9): 827-34
11. Савенкова М.С. Современные аспекты этиопатогенеза и тактики ведения детей с острым стенозирующим ларингитом // Педиатрия, 2007, т. 87, №1, с. 133–138.
12. Косаківський А.Л., Лайко А.А., Синяченко В.В. Комплексне лікування дітей з гострим стенозуючим ларинготрахеїтом. –К.: КМАПО, 2003. – 19с.
13. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001- 824 с.
14. Інтенсивна терапія в педіатрії / С.М. Басманов, Г.І.Белебезьєв, А.В. Беляєв та ін.-К.; Медицина , 2008. - 520с.
15. Leung A.K., Kellner J.D. Viral croup: a current perspective. *J Pediatr Health Care* 2004; 18 (6): 297–301.
16. Kaditis A., Wald E. Viral croup: current diagnosis and treatment. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 827–34.
17. Corticosteroids first-line therapy in the treatment of croup. *Drugs & Therapy Perspective* 2003 Apr; 19: 15-17
18. Rowe B.H. Corticosteroid treatment for acute croup. *Annals Emerg Med* 2002; №40: 353–5.
19. Bjornson C.L., Klassen T.P., Williamson J., et al. Treatment of mild croup with a single dose of oral dexamethasone: a multicenter, placebo controlled trial. *New Engl J Med* 2004; 315: 1306–13.
20. Luria J.W., Gonzalez del Rey J.A., DiGiulio G.A., et al. Effectiveness of oral or nebulized dexamethasone for children with mild croup. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 55 (12): 1340–5.
21. Laurie B., Lie D. Dexamethasone helpful for children with mild croup. *N Engl J Med* 2004; 351: 1306–13.
22. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Глюкокортикоидные препараты Методическое пособие Электронный допуск: //http://clinlab.ru/txt/catdoc/pZGkLi.html.
23. Clare S Murray et al. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy INfants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* Aug. 26, 2006; 368; 754-762.
24. Pitsios C., Stefanaki E.C., Helbling A. Type IV delayed type hypersensitivity of the respiratory tract due to budesonide use: report of two cases and a literature review. *Prim Care Respir J* 2009 Oct 13; pii: pcrj2009-04-0035. doi: 10.4104/pcrj.2009.00061