

СИСТЕМНЫЕ И ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

ПРИ ОСТРОМ ОБСТРУКТИВНОМ ЛАРИНГОТРАХЕИТЕ

Острый обструктивный ларинготрахеит (круп) – распространенное заболевание детей первых лет жизни, возникающее на фоне острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), наиболее часто на фоне парагриппа. Основным клиническим проявлением крупа является стеноз подскладочного пространства гортани, от степени которого зависит тяжесть заболевания. Основой лечения острого обструктивного ларинготрахеита является использование глюкокортикостероидов (ГКС), обладающих мощным противовоспалительным действием. Продолжительность терапии ГКС при крупе, как правило, не превышает нескольких дней. Однако даже короткие курсы системных ГКС сопровождаются развитием ряда нежелательных явлений: тошнота, рвота, нарушения поведения, расстройства сна и др. Согласно российским клиническим рекомендациям, первой линией терапии крупа является использование ингаляционного ГКС будесонида, ингаляции через небулайзер. Эффективность будесонида в терапии крупа подтверждена в ходе многочисленных клинических исследований. Ингаляционный способ доставки позволяет избежать побочных эффектов, присущих системным ГКС, при одинаковой клинической эффективности.

Ключевые слова: острый обструктивный ларинготрахеит, круп, глюкокортикостероиды, будесонид.

O.V. ZAYTSEVA, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education of the Ministry of Health of Russia

SYSTEMIC AND INHALED GLUCOCORTICOSTEROIDS IN ACUTE OBSTRUCTIVE LARYNGOTRACHEITIS

Acute laryngotracheitis (croup) is an acute condition that most commonly affects children of the first 6 years. Croup is caused by viral infection of the upper airway, predominantly by parainfluenza virus. Croup is characterized by the signs of subglottic stenosis, which determines croup severity. Corticosteroids are the mainstay of croup treatment due to a strong anti-inflammatory effect. Typically, duration of corticosteroid treatment in croup does not exceed several days. Even short-course systemic corticosteroids are associated with a number of adverse effects: nausea, vomiting, behavioral changes and sleep disturbance, etc. According to Russian clinical guidelines for croup management inhaled corticosteroid budesonide is the first line therapy. Budesonide efficacy in croup has been proved in numerous clinical trials. Based on similar effectiveness of inhaled and systemic corticosteroids in croup patients, budesonide is the preferred treatment option, because it helps to minimize the risk of adverse effects.

Keywords: acute obstructive laryngotracheitis, croup, glucocorticosteroids, budesonide.

Острый обструктивный ларинготрахеит (круп, синдром крупа на фоне ОРВИ) – острое заболевание, которое наиболее часто встречается у детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет [1]. Предрасполагающими факторами для развития крупа являются анатомо-физиологические особенности гортани и трахеи в детском возрасте [2–4]. Под воздействием инфекционного агента, чаще всего вируса парагриппа, в слизистой оболочке гортани развивается воспаление, которое сопровождается выраженным отеком слизистой оболочки дыхательных путей, отеком лимфоидной и богато васкуляризированной соединительной ткани, а также повреждением эпителия и гиперсекрецией слизистых желез. В результате происходит стенозирование верхних дыхательных путей, прежде всего за счет воспалительного отека подскладочного пространства гортани [5, 7]. Кроме того, вследствие повышенной стимуляции из рефлексогенных зон слизистой гортани, затронутых процессом воспаления, возникает рефлекторный спазм мышц гортани [6]. Тяжесть крупа определяется степенью стеноза гортани. Тактика терапии и ведения пациента зависит от тяжести заболевания [2].

Начиная с 1980-х гг. основой терапии острого обструктивного ларинготрахеита любой степени тяжести являются ГКС. Это связано с мощным противовоспалительным действием, которым обладают препараты этого класса.

Под воздействием ГКС уменьшаются проявления воспаления слизистой оболочки, уменьшается отек и секреция слизи, в результате просвет дыхательных путей расширяется, процесс дыхания восстанавливается [8].

К настоящему моменту накоплена огромная доказательная база эффективности применения ГКС, как системных, так и ингаляционных, при ложном крупе. Систематический обзор 38 клинических исследований, в которых приняли участие почти 4300 пациентов, а также ранее проведенные клинические исследования показали, что использование ГКС при крупе приводит к уменьшению частоты и продолжительности интубации, необходимости в повторной интубации, снижает частоту и длительность госпитализаций, уменьшает количество обращений к врачу в связи с персистенцией симптомов крупа [8]. В клинических исследованиях изучена эффективность различных препаратов ГКС, как системных для перорального и парентерального введения, так и ингаляционных, а также различных дозировок. Было продемонстрировано, что ингаляционные ГКС по эффективности эквивалентны системным ГКС для перорального приема или внутримышечного введения [9–11]. В рандомизированном исследовании было продемонстрировано, что ингаляция будесонида и пероральный прием дексаметазона были одинаково эффективны так же, как и их комбинация, при лечении крупа легкого и

среднетяжелого течения [10]. Таким образом, добавление системных ГКС к будесониду у пациентов с нетяжелым течением крупа не приносит дополнительной клинической пользы, а следовательно, не является целесообразным [10]. В нескольких исследованиях проводилось сравнение эффективности перорального и внутримышечного введения системных ГКС (в основном дексаметазона) – не было выявлено существенных различий в динамике клинических проявлений крупа, частоте госпитализаций, необходимости в дополнительном лечении или частоте повторных обращений за медицинской помощью [12–14]. При сравнении дексаметазона и преднизолона для перорального приема было показано, что препараты обладают сходной эффективностью в плане уменьшения клинических симптомов крупа, но применение дексаметазона сопровождалось меньшим числом повторных обращений за медицинской помощью [15–17]. В Кохрановском систематическом обзоре отмечено, что флутиказон менее эффективен (при оценке по шкале Уэсли через 6 часов после введения) в терапии ложного крупа в сравнении с дексаметазоном и будесонидом ($p = 0,11$), а потому не является препаратом выбора [8].

К настоящему времени имеются противоречивые данные касательно дозирования ГКС для лечения крупа. В ходе большинства исследований проводилась оценка эффективности дексаметазона *per os* в дозе 0,6 мг/кг [8]. В двух небольших исследованиях проводили сравнение эффективности различных дозировок дексаметазона для перорального приема, было показано, что однократный пероральный прием препарата в дозе 0,15 мг/кг был настолько же эффективным, как 0,3 мг/кг или 0,6 мг/кг [9, 17]. С другой стороны, в ранее проведенном метаанализе 9 клинических исследований было продемонстрировано, что с увеличением дозы ГКС эффективность повышается [18]. Говоря об ингаляционных ГКС, в рамках клинических исследований, как правило, применяли однократное введение будесонида в дозе 2 мг – ингаляции через небулайзер. Неотложная терапия крупа ингаляционными ГКС (только будесонидом, имеющим самый быстрый клинический эффект) предпочтительна у детей, в том числе с повторными эпизодами крупа, с целью минимизировать системные эффекты ГКС [19].

Следует отметить, что в различных клинических рекомендациях по ведению пациентов с острым обструктивным ларинготрахеитом (ложным крупом) системным и ингаляционным ГКС отведена разная приоритетность. Так, в клинических руководствах, разработанных в Канаде, Австралии, Великобритании, в качестве терапии первой линии указан дексаметазон *per os* в дозе 0,15–0,6 мг/кг [20–22]. Согласно Австралийским клиническим рекомендациям, вместо дексаметазона в качестве терапии первой линии может также использоваться преднизолон в дозе 1 мг/кг, при невозможности перорального приема дексаметазон или преднизолон следует назначать парентерально [21]. Согласно международным клиническим рекомендациям, ингаляционные ГКС рекомендованы при невозможности перорального приема или в случае, если системные ГКС вызывают рвоту – будесонид 2 мг, ингаляция через

небулайзер. Согласно консенсусу китайских экспертов, при остром ларинготрахеобронхите рекомендована ингаляционная терапия: суспензия будесонида в стартовой дозе 1–2 мг однократно с последующей ингаляцией 1 мг каждые 12 часов. В качестве альтернативной схемы возможно использование будесонида в дозе 2 мг, ингаляции каждые 12 часов, при необходимости до 4 раз/сут [23]. В отличие от зарубежных клинических рекомендаций в Российской Федерации приоритетное место в лечении ложного крупа принадлежит ингаляционной терапии ГКС: назначается будесонид в суспензии через небулайзер в дозе 2 мг однократно или 1 мг дважды в сутки. Максимальная доза будесонида, разрешенная в РФ, составляет 2 мг/сут. При неэффективности ингаляционной терапии или невозможности ее проведения, согласно клиническим рекомендациям, применяют парентеральное введение дексаметазона в дозе 0,6 мг/кг или преднизолона в дозе 2–5 мг/кг [2]. Ингаляционное введение эпинефрина (адреналина гидрохлорида) не рекомендуется, так как в Российской Федерации не зарегистрирована форма данного препарата для ингаляционного введения. Ингаляции нафтизина категорически не рекомендуются.

Чрезвычайно важным является вопрос продолжительности терапии ГКС при ложном крупе. Нам представляется, что продолжительность курса ГКС зависит от тяжести заболевания, а также от индивидуальных особенностей ребенка, преморбидного фона. Так, при стенозе гортани 1 степени достаточно продолжать ингаляции ГКС в течение 1–2 дней, при стенозе гортани более высокой степени следует продолжать ингаляции ГКС в течение 2–5 дней до полного купирования симптомов стеноза и регресса симптомов ОРВИ.

Важно понимать, что выбор в пользу системных ГКС для лечения ложного крупа, согласно международным клиническим рекомендациям, сделан в связи с эффективностью и доступностью этих препаратов, простотой использования и низкой стоимостью лечения, а также ограниченными возможностями для проведения небулайзерной терапии. В Российской Федерации терапевтические возможности для лечения острого обструктивного ларинготрахеита отличаются, а именно – имеются фактически неограниченные возможности для проведения небулайзерной терапии и в условиях лечебно-профилактических учреждений, и на догоспитальном этапе. Так, согласно приказу «Об утверждении порядка оказания скорой помощи», все бригады, осуществляющие оказание скорой помощи детскому населению, оснащены небулайзерами [26]. Кроме того, одним из базовых принципов ведения детей с ложным крупом является создание для пациента условий физического и психоэмоционального покоя, что представляется маловероятным при парентеральном, крайне болезненном введении препарата [2]. Необходимо помнить также, что у детей первых 6 лет жизни клинические проявления синдрома крупа могут рецидивировать, что потребует повторного введения ГКС. Для того чтобы уменьшить вероятность возникновения нежелательных явлений, связанных с приемом ГКС, предпочтительно использовать ингаляционные ГКС. Эффективность будесонида в терапии крупа у детей

на этапах оказания медицинской помощи подтверждена результатами исследований, проведенных в РФ [24, 25].

Характер нежелательных явлений, возникающих у детей на фоне терапии системными ГКС, зависит от конкретного препарата, дозы и продолжительности приема [28]. Принято считать, что назначение коротких курсов системных ГКС является безопасным, тем не менее даже кратковременное применение препаратов ГКС следует рассматривать как потенциальный риск побочных эффектов [27, 29]. На фоне применения системных ГКС отмечаются такие нежелательные явления, как изменения настроения и поведения, подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, тошнота, рвота, повышение артериального давления (АД), нарушения сна. В недавно опубликованном обзоре были проанализированы результаты 38 клинических исследований, в том числе 22 рандомизированных контролируемых, в ходе которых дети и подростки (от 28 дней до 18 лет) получали короткие курсы ГКС (до 14 дней). У 3200 пациентов, включенных в данный анализ, развилось 850 случаев нежелательных реакций. Чаще всего возникали рвота – у 5,4% пациентов, изменения поведения – у 4,7%, нарушения сна – у 4,3% [28]. При проведении измерений, выходящих за рамки рутинного обследования, были выявлены нежелательные явления у значительной части пациентов: у 39% повышение АД (144 из 369 пациентов), у 28% увеличение веса (21 из 75 пациентов), у 81% пациентов (43 из 53 пациентов) признаки угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы по данным биохимического анализа крови [28]. Таким образом, даже короткие курсы системных ГКС сопровождаются развитием большого количества нежелательных явлений. В ранее опубликованном Кохрановском систематическом обзоре проанализировали безопасность применения коротких курсов (<2 недель) системных ГКС у детей с острыми заболеваниями дыхательной системы, в том числе с крупом, в сравнении с плацебо [30]. Было отмечено, что частота возникновения желудочно-кишечных кровотечений и болевого синдрома в животе у детей, получавших ГКС, была сравнима с таковой в группе плацебо, 1,5 и 1,8% соответственно. Ни в одном из исследований, включенных в данный обзор, не было зарегистрировано ни одного смертельного исхода [30]. Результаты наблюдательного исследования с участием 255 детей (2–16 лет) показали, что даже при кратковременном пероральном приеме (1–5 дней) системные ГКС достаточно часто вызывают нежелательные явления, которые могут послужить причиной для самостоятельного прекращения приема препарата. Наиболее часто

нежелательные явления у детей возникали при приеме таблетированных форм ГКС [27]. Следует отметить, что назначение коротких курсов пероральных ГКС не сопровождается синдромом отмены [31].

Таким образом, ингаляционные ГКС, преимущественно будесонид, являются предпочтительными в терапии крупа у детей с ОРВИ, даже в ситуациях, когда речь идет о коротких курсах терапии. Это связано с высокой эффективностью этих препаратов, не уступающей системным ГКС, а также с более благоприятным профилем безопасности.

Убедительно доказано, что основа лечения острого обструктивного ларинготрахеита – ингаляционные и системные глюкокортикостероиды (сила рекомендации 1; уровень достоверности доказательств – А) [2–4]. Первая линия терапии крупа: ингаляция суспензии микронизированного будесонида через небулайзер (Пульмикорт суспензия) 1–2 мг на 1 ингаляцию, далее 2 р/сут до полного разрешения стеноза (суточная доза 2 мг/сут) [2]. Продолжительность терапии обычно составляет 1–5 дней в зависимости от степени выраженности заболевания. Постепенное снижение дозы не требуется. При невозможности адекватного проведения ингаляции (чрезмерное беспокойство ребенка младшего возраста) или недостаточной эффективности будесонида рекомендуется дексаметазон 0,6 мг/кг в/м (или в/в). При отсутствии дексаметазона пациенту может быть назначен преднизолон парентерально в эквивалентной дозировке (1 мг преднизолона соответствует 0,15 мг дексаметазона), однако эффект может быть несколько слабее, а вероятность развития нежелательных реакций существенно выше. Критерием отмены терапии служит полное исчезновение основных симптомов стеноза: лающего кашля, стридора, одышки в покое. Пациент, которому по клиническим критериям требуется продление терапии будесонидом более 4–5 дней, а также при развитии стеноза у ребенка старше 6 лет, требуется дообследование для проведения дифференциального диагноза (по показаниям: аллергологическое обследование, эндоскопическое обследование, ФВД (функция внешнего дыхания) и др.). Представляется чрезвычайно важным, чтобы врачи первичного звена информировали родителей о возможности возникновения крупа у ребенка с ОРВИ, проявлениях крупа, а также о методах лечения и необходимости обращения за медицинской помощью в максимально короткие сроки [4].



Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bjornson CL, Johnson DW. Croup in children. *CMAJ*, 2013, 185: 1317–23.
2. Круп у детей (острый обструктивный ларингит) МКБ-10 J 05.0: клинические рекомендации. М.: Оригинал-макет, 2016. 32 с. Croup in children (acute obstructive laryngitis) ICD-10 J 05.0: clinical guidelines. M.: Original-maket, 2016. 32 p.
3. Федеральные клинические рекомендации по оказанию скорой медицинской помощи при остром обструктивном ларинготрахеите у детей, 2015. 11 с./ Federal clinical guidelines for the emergency medical care for acute obstructive laryngotracheitis in children, 2015. 11 pp.
4. Клинические рекомендации. Острый обструктивный ларингит (круп) и эпиглоттит у детей. Союз педиатров России, 2016. [Электронный ресурс]. URL: [http://www.pediatr-russia.ru/Clinical_guidelines.Acute_obstructive_laryngitis_\(croup\)_and_epiglottitis_in_children.The_Union_of_Pediatricians_of_Russia,2016.](http://www.pediatr-russia.ru/Clinical_guidelines.Acute_obstructive_laryngitis_(croup)_and_epiglottitis_in_children.The_Union_of_Pediatricians_of_Russia,2016.) [Electronic resource]. URL: <http://www.pediatr-russia.ru>.
5. Cherry JD. Clinical practice: croup. *N Engl J Med*, 2008, 358: 384–91.
6. Нисевич Н.И., Казарин В.С. и Пашкевич Г.С. Круп у детей, М., 1973. /Nisevich NI, Kazarin VS and Pashkevich GS. Croup in children, M., 1973.
7. Зайцева О.В. Острые обструктивные состояния дыхательных путей у детей. *Журнал Атмосфера, Аллергология и пульмонология*, 2005, 2(17): 7–10. Zaytseva OV. Acute obstructive conditions of the respiratory tract in children. *Zhurnal Atmosfera, Allergologiya i Pulmonologiya*, 2005, 2 (17): 7–10.

