

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГАЛЯЦИОННЫХ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КОКЛЮША У ДЕТЕЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В представленном исследовании были проанализированы 48 медицинских карт стационарных больных с типичной формой коклюша, находившихся на лечении в УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница г. Минска» в 2011-2012 гг.. Целью нашей работы было оценить влияние ингаляционных ГКС на течение коклюша у детей.

Среди пациентов с коклюшем преобладали дети первых 2 лет жизни и дети школьного возраста. Доля привитых пациентов составила 66,7%. В современных условиях для лабораторной диагностики коклюша следует использовать ПЦР и серологические методы, а культуральный метод признать неинформативным. Добавление фликсотида в комплексное лечение коклюша облегчает клиническую симптоматику, не влияя достоверно на продолжительность заболевания.

Ключевые слова: коклюш, лечение, дети, ингаляционные глюкокортикостероиды.

A.P. Kudin, V.V. Dralova, V. V. Marukovich, T.N. Samal

INHALED GLUCOCORTICOIDS IN THE TREATMENT OF WHOOPING COUGH IN CHILDREN

In the present study analyzed the medical records of 48 hospitalized patients with the typical form of pertussis treated at “Urban Children’s Infectious Diseases Hospital in Minsk” in 2011-2012. The aim of our study was to evaluate the effect of inhaled corticosteroids for a whooping cough in children.

Among patients with whooping cough prevailed children first 2 years of life and school-age children. The proportion of vaccinated patients was 66.7%. In modern conditions for the laboratory diagnosis of pertussis should be used PCR and serological methods, and culture method to recognize non-informative. Adding flixotid in the complex treatment of pertussis facilitates clinical symptoms without affecting significantly the duration of the disease.

Key words: whooping cough (pertussis), treatment, children, inhaled corticosteroids.

Коклюш является антропонозной инфекцией с довольно высоким уровнем контагиозности, достигающим 0,7-0,75. Заболевание вызывается аэробной грамотрицательной палочкой (*Bordetella pertussis*), которая передается воздушно-капельным путем. Коклюш характеризуется циклическим течением и в периоде разгара заболевания проявляется типичным длительным приступообразным спазматическим кашлем, особенности которого и определяют тяжесть коклюша. У неиммунных детей первых 5 лет (особенно в первые 4-6 месяцев жизни) инфекция обычно протекает тяжело и может закончиться летальным исходом [2, 4, 10, 11].

Причиной неблагоприятного исхода может послужить остро развившаяся легочная гипертензия, кровоизлияния в мозг, вторичная пневмония и др. [2, 4, 10, 11].

В настоящее время, несмотря на массовую вакцинацию против коклюша, во многих странах отмечается подъем заболеваемости как среди детей, так и у взрослых. Это может быть связано с повышением качества диагностики, угасанием поствакцинального иммунитета, высокой интенсивностью миграции населения и т.д. [2-4]. При этом среди пациентов увеличивается доля привитых детей, что связывают со сменой циркулирующих серотипов коклюшной палочки и изменчивостью

В помощь практикующему врачу

Таблица 1. Заболеваемость коклюшем детей в РБ (2010-2012 г.г.)

Год	Заболеваемость (на 100 тыс)			
	0-2года	3-6 лет	7-14 лет	Дети до 17 лет
2010	19,7	6	3,5	6,2
2011	19,4	12,1	5,4	8,4
2012	72,7	34,8	22,5	31,4

возбудителя под воздействием вакцинных штаммов [2]. Не является исключением и РБ. В таблице 1 представлены данные по заболеваемости детей коклюшем за последние годы, что подтверждает актуальность этой проблемы для практической медицины в настоящее время [5].

Безусловно, ведущее место в борьбе с данным заболеванием должно быть отведено профилактике (в частности, вакцинации: соблюдение существующих протоколов, возможно, введение дополнительных сроков ревакцинации с целью предупреждения потери поствакцинального иммунитета и др.). Возможно, с этой целью придется вновь вернуться к применению, по крайней мере, одной дозы цельноклеточной коклюшной вакцины, после чего формируется более продолжительный иммунитет на введение ацеллюлярной вакцины [13].

Однако даже при самом благоприятных условиях всегда существует некоторое количество людей (около 15-16%), у которых поствакцинальный иммунитет не сформируется даже при полном курсе вакцинации. С учетом развития стертых форм коклюша у привитых эффективность вакцинации оказывается на уровне примерно 40% [8]. Поэтому вопросы совершенствования

(оптимизации) терапии данного заболевания будут сохранять свою актуальность и в будущем.

Патогенез коклюша сложен и до конца не ясен [9, 11]. Не вдаваясь в тонкие механизмы взаимодействия коклюшной палочки и ее токсинов с организмом человека, следует сказать, что итогом такого контакта будет патологический процесс, который принципиально имеет сходство с двумя заболеваниями: эпилепсией и бронхиальной астмой [1]. На эпилепсию коклюш делает похожим наличие очага возбуждения в продолговатом мозге (прежде всего, в ядрах вагуса, формирующих кашлевой центр), характеризующегося признаками доминанты (по А.А. Ухтомскому) [1, 4]. С бронхиальной астмой коклюш делает сходным развитие вторичного индуцированного синдрома гиперреактивности бронхов (ГРБ), формирование которого косвенно подтверждается в ряде работ [2, 4, 9, 11]. Как известно, коклюш протекает без признаков системного воспалительного воспаления, что отличает его от многих инфекционных заболеваний. Но при этом местное воспаление, индуцированное коклюшной палочкой и ее токсинами, имеет место, что и лежит в основе развития ГРБ.

В настоящее время лечение коклюша не имеет однозначных рекомендаций, основанных на данных доказательной медицины. При анализе литературы, складывается впечатление, что современные лечебные мероприятия не влияют на тяжесть и продолжительность течения заболевания. Это касается применения β -агонистов (салбутамол и др.), системных глюкокортикостероидов (ГКС); препаратов, улучшающих реологические свойства мокроты (ацетилцистеин, карбоцистеин, амброксол) [9, 11, 12, 14]

Назначение антибиотиков (АБ), как оказалось, обеспечивает более быструю санацию слизистой носоглотки от возбудителя, но не влияет при этом на течение самого коклюша. Применение АБ оправдано из-за их

Таблица 2. Сравнение полученных данных в опытной и контрольной группах.

Показатель	Опытная группа (n=27)	Контрольная группа (n=21)
Возраст, мес	47,1 (ДИ 28,9-65,4; 95%)	66,7 (ДИ 38,5-94,9; 95%)
Дети до 1 года, %	40,7	33,3
Дети до 5 лет, %	66,7	52,4
Койко/дни	13,1 (ДИ 11,5-14,7; 95%)	13,6 (ДИ 11,1-16,0; 95%)
Начало эффекта, дн*	3,2 ** (ДИ 2,6-3,8; 95%)	6,1 (ДИ 4,5-7,8; 95%)
Окончание спазматического кашля, дн*	10,8 (ДИ 9,2-12,5; 95%)	11,8 (ДИ 9,3-14,2; 95%)
Сохранение реприз, дни	5,2 (ДИ 2,9-7,5; 95%)	6,8 (ДИ 5,1-8,5; 95%)

* - день от начала соответствующего лечения в стационаре.

** - достоверное отличие ($p < 0,05$).

способности уменьшить вероятность передачи возбудителя окружающим людям [6, 7].

Тем не менее, некоторые авторы считают обоснованным и эффективным применение β -агонистов, системных ГКС, муколитиков; препаратов, подавляющих очаг возбуждения в кашлевом центре (фенобарбитал, бензодиазепины) [1, 3, 4]. Другие указывают на возможный эффект от ингаляционных ГКС, при отсутствии эффекта от перорального приема этих препаратов [6].

Целью нашей работы было оценить влияние ингаляционных ГКС на течение коклюша у детей. Исходя из развития ГРБ у детей с данной инфекцией, такое назначение, на наш взгляд, является оправданным. Кроме того, ингаляционные ГКС имеют преимущества перед системным применением препаратов данной группы, т.к. с одной стороны, действуют в месте формирования патологического процесса, а, с другой стороны, практически, не оказывают действия на весь организм пациента и значительно уменьшают вероятность развития побочных эффектов препаратов этой группы, которые возможны при их системном использовании.

Для исследования была отобрана 201 история болезни детей с диагнозом коклюш находившихся на лечении в УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница г. Минска» в 2011-2012 гг.. Из них для анализа было выбрано 48 медицинских карт стационарных больных с типичной формой коклюша (у 4 детей диагностирована тяжелая форма заболевания, у остальных – среднеотяжелая). Из анализа были исключены истории болезни пациентов, у которых была выявлена сопутствующая респираторная патология (хламидиозная или микоплазменная инфекция, ОРВИ), а также те медицинские карты, в которых недостаточно четко описана клиническая динамика заболевания.

Среди отобранных для исследования пациентов мальчиков было 19 (39%), девочек – 29 (61%). Распределение по возрасту (дети до 2 лет – 46%, 3-6 лет – 19% и 7-14 лет – 35%) показало преобладание заболеваемости у пациентов первых 2 лет жизни (в основном, из-за отсутствия вакцинации в анамнезе) и у детей школьного возраста (противококлюшный иммунитет которых, вероятно, существенно снижается или вовсе исчезает). На долю привитых пациентов пришлось 66,7% всех обследованных детей, непривитые составили 33,3%. Т.е. у большинства заболевших проводилась вакцинация, но она оказалась по каким-то причинам неэффективной (что является поводом для отдельного исследования).

Обследование детей включало общий анализ крови, общий анализ мочи, а также методы специфической диагностики коклюша: исследование назофарингеальных мазков на ДНК коклюшной палочки с помощью ПЦР (проводилось в ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии», г. Минск), серологическое обследование (ИФА) на наличие IgM и IgG к коклюшным антигенам с определением их титров («Ridascreen», Германия), бактериологическое исследование носоглоточной слизи. Диагноз коклюша был подтвержден с помощью ПЦР у 38% пациентов, с помощью ИФА – также у 38% детей и в 24% случаев диагноз выставлен на основании типичной клинической картины заболевания. Бактериологическое исследование носоглоточной слизи во всех случаях дало отрицательный результат, что в настоящее время делает

использование этого метода обследования нецелесообразным. Наличие сопутствующей хламидиозной или микоплазменной инфекции исключалась у пациентов с помощью ИФА («Chlamydia pneumonia IgM и IgG», «Вектор-бест», Россия; «ИФА-Мико-пневмо-IgM и IgG», ЗАО «ЭКОлаб», Россия).

Все дети были разделены на две группы в зависимости от проводимой терапии. В контрольную группу вошел 21 ребенок (44%). Пациенты этой группы, наряду с общеохранительным режимом, получали препараты, уменьшающие склонность бронхов к бронхоспазму (обычно, беродуал), фенобарбитал (2-3 мг/кг/сут), амброксол (иногда – ацетилцистеин). Опытную группу составили 27 детей, в комплексную терапию которых, кроме всего вышеперечисленного, включался фликсотид (в возрастных дозировках). Последний назначался до купирования спазматического кашля (от 2 до 18 суток). Контрольная и опытная группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту и продолжительности применения медикаментов (за исключением фликсотида).

Критерии оценки эффективности терапии: начало эффекта терапии (снижение частоты и/или продолжительности приступов кашля), время исчезновения реприз, продолжительность спазматического кашля, длительность пребывания в стационаре.

Статистический анализ выполнен на персональном компьютере и использованием пакета программ анализа данных Windows 2007 Microsoft Excel.

Клинические проявления коклюша были типичными у пациентов обеих групп: сухой, навязчивый, постепенно усиливающийся малопродуктивный кашель, на определенном этапе переходящий в спазматический, больше в ночное время суток; в периоде разгара заболевания - отсутствие других катаральных явлений; нормальная температура тела и отсутствие других признаков синдрома системного воспалительного ответа.

В таблице 2 представлены данные по анализируемым параметрам в сравниваемых группах пациентов. Под началом эффекта мы понимали день от начала лечения (соответствующего в каждой группе) до уменьшения количества и/или продолжительности приступов спазматического кашля.

Как видно из представленных данных, достоверно раньше кашель уменьшается у детей, получавших фликсотид. По другим параметрам достоверных отличий не получено. Однако утверждать, что применение ингаляционных ГКС является неэффективным, на наш взгляд, не совсем правильно. И вот почему. Во-первых, наступающее достоверно раньше ослабление кашля облегчает течение заболевания, а это уже хорошо («не можешь быстро вылечить, сделай так, чтобы пациенту было хотя бы легче переносить болезнь»). Трудно оценить такие показатели, как поведение ребенка, аппетит, настроение и т.д., однако по нашему субъективному мнению, эти параметры здоровья также улучшались раньше у пациентов опытной группы. Кроме того, облегчение самих приступов кашля снижает вероятность развития осложнений (кровоизлияний, энцефалопатии и т.д.). Во-вторых, по другим показателям (продолжительность спазматического кашля, длительность сохранения реприз) хотя и не было выявлено достоверных отличий, тем не менее, отмечалась тенденция к их снижению у пациентов, получавших фликсотид. И не

□ В помощь практикующему врачу

исключено, что при увеличении выборки отличия могут оказаться достоверными. И, наконец, в-третьих, если обратить внимание на возраст детей, то окажется, что фликсотид назначался детям более раннего возраста, у которых коклюш протекает тяжелее.

Анализ проводившейся этиотропной терапии не входил в круг наших задач, однако хотелось бы прокомментировать использование АБ у этих пациентов. Оказалось, что у 29,6% детей опытной группы и у 66,7% - контрольной АБ-терапия продолжалась более 7 дней, при чем иногда один макролидный АБ заменялся на другой препарат этой же группы. Вероятно, это связано с отсутствием эффекта и естественным желанием лечащего врача добиться результата путем увеличения продолжительности этиотропной терапии. В ряде случаев, это могло быть связано с запоздалой диагностикой коклюша и лечением ОРВИ возможной «атипичной» этиологии. Для лечения же собственно коклюша достаточно 3-дневного курса азитромицина или 7-дневного курса кларитромицина (либо другого макролидного АБ) [7].

Среди пациентов с коклюшем преобладали дети первых 2 лет жизни (в основном, из-за отсутствия вакцинации в анамнезе) и дети школьного возраста (противококлюшный иммунитет которых, вероятно, существенно снижается или вовсе исчезает). Доля привитых пациентов составила 66,7%, что говорит о недостаточной эффективности проводившейся вакцинации. В современных условиях для лабораторной диагностики коклюша следует использовать ПЦР и серологические методы, а культуральный метод признать неинформативным. Добавление ингаляционного ГКС (фликсотид) в комплексное лечение коклюша облегчает клиническую симптоматику, не влияя достоверно на продолжительность заболевания.

Литература

1. Маврутенков, В.В. Лечение коклюша / В.В. Маврутенков Н.В. Беляева // Педиатрия. – 1994. - № 5. – С. 66-68.
2. Маянский, А.Н. Возбудитель коклюша / А.Н. Маянский // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2010. - № 3. – С. 12-16.
3. Сенягина, Н.Е. Коклюш: современное состояние проблемы / Н.Е. Сенягина // Consilium medicum. Приложение «Педиатрия». – 2012. - № 3. – С. 39-43.
4. Сиземов, А.Н. Коклюш: клиника, диагностика, лечение / А.Н. Сиземов, Е.В. Комелева // Лечащий врач. – 2005. - № 7. – С. 82-87.
5. Статистический сборник «Здравоохранение Беларуси». Ежегодник. 2010-2012 г.г.
6. Albert, R.H. Diagnosis and treatment of acute bronchitis / R.H. Albert // Am. Fam. Physician. – 2010. – Vol. 82, № 11. – P. 1345-1350.
7. Antibiotics for whooping cough (pertussis) / S. Altunajji [et al.]. // Cochrane Database Syst. Rev. 2005. 25; 1: CD004404.
8. Cherry, J.D. Why do pertussis vaccines fail? / J.D. Cherry // Pediatrics. – 2012. – Vol. 129. – P. 968-970.
9. Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases, 6-th Edition. Vol. 2 / [edited by] R.D. Feigin [et al.]. 2009. P. 1683-1698.
10. Infant and maternal risk factors for pertussis-related infant mortality in the United States, 1999 to 2004 / D.L. Haberling [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2009. – Vol. 28. – P. 194-198.
11. Nelson textbook of pediatrics, 18-th Edition. / [edited by] R.M. Kliegman [et al.]. 2008. P. 1178-1182.
12. Pillay, V. Symptomatic treatment of the cough in whooping cough / V. Pillay, G. Swingler // Cochrane Database Syst. Rev. 4; 6: CD003257, 2003.
13. Reduced risk of pertussis among vaccinated with whole cell pertussis vaccine compared to recipients of acellular pertussis vaccines in a large US cohort / M.A. Witt [et al.]. // Clin. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 56, № 9. – P. 1248-1254.
14. Symptomatic treatment of the cough in whooping cough / S. Bettiol [et al.]. // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. 16; 5: CD003257.

Поступила 4.07.2013 г.