

## **Опыт применения ингаляционной стероидной терапии у детей с коклюшем**

Коклюш сохраняет высокую значимость в инфектологии. В последние годы отмечается значительный рост заболеваемости с вовлечением всех возрастных групп и взрослых. Так, согласно данным официальной статистики, за 9 месяцев 2023 года показатель заболеваемости коклюшем в Москве составил 28,33 против 3,34 в 2022 г. на 100 тыс. населения (рост в 8,5 раз). Наряду с сохранением актуальности всех аспектов изучения коклюша, фармакотерапия при этой инфекции остаётся важной проблемой до настоящего времени, несмотря на использование большого арсенала лекарственных средств на протяжении многих лет. В условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации исследования, направленные на оптимизацию терапии коклюша, приобретают особую значимость. Лечение больных коклюшем по-прежнему является комплексным, включающим этиотропную, патогенетическую, симптоматическую терапию, а также средства, направленные на повышение иммунологической реактивности организма [1, 2]. Наиболее часто для лечения коклюша используется антибактериальная терапия. Вместе с тем, поскольку коклюш является инфекцией, симптомокомплекс которой обусловлен действием коклюшного токсина, проведение её должно быть рациональным. В современных условиях антибиотиками выбора остаются макролиды (klarитромицин, азитромицин, джозамицин) с наибольшей эффективностью применения в ранние сроки заболевания и уже при подозрении на коклюш в очагах инфекции. Важная роль при лечении коклюша отводится патогенетическим средствам. Безусловно, целесообразно использование противокклюшного антитоксического иммуноглобулина в качестве основного этиопатогенетического средства при лечении коклюша у детей. Широкое применение при лечении тяжёлых форм коклюша у детей первых месяцев жизни, сопровождающихся остановками дыхания, а также развитием энцефалопатии, получили глюкокортикоидные препараты (гидрокортизон, дексаметазон, преднизолон) [3, 4].

Клинические наблюдения, посвящённые авторами изучению факторов негладкого, осложнённого течения коклюша, свидетельствуют о его частом сочетании с другими респираторными инфекциями. В практике это проявляется высокой частотой воспалительных изменений в бронхолёгочной системе, развитием бронхообструктивного синдрома с явлениями дыхательной недостаточности, нарастанием гипоксии, особенно у детей младшего возраста [5, 6, 7, 8]. Проведённые в последние годы научные исследования свидетельствуют о наличии состояния гиперергии в бронхолёгочной системе, как об одном из патогенетических механизмов затягивания инфекционного процесса при коклюше [9, 10, 11]. Клинико-иммунологические сопоставления, представленные нами ранее в литературе, показали, что при сравнительном анализе содержания IgE в крови значительно чаще высокие значения выявлялись при сочетании коклюша с респираторным микоплазмозом, респираторными вирусными инфекциями, чем при коклюше — моноинфекции [1]. В связи с этим представляется обоснованным включение в комплекс терапии больных с коклюшем, особенно при ассоциации с другими инфекциями, ингаляционные стероидные препараты как альтернатива их парентеральному введению, основываясь на их общебиологическом действии, возможности прямого влияния на стимуляцию, регенерацию альвеолярных макрофагов. Ранее в литературе была представлена единичная публикация, посвященная применению ингаляционных стероидов в лечении коклюша, где представленные данные носят наблюдательный характер [4].

Целью исследования явилось изучение эффективности применения ингаляционной терапии будесонидом при коклюше у детей различного возраста на основании клинико-статистического анализа.

#### Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 74 больных коклюшем, госпитализированных в ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ» в возрасте от 3 месяцев до 14 лет. 40 детей, которым в комплексную терапию был включён будесонид в

ингаляции, составили I-ю (основную) группу. Во II-ю группу (группа сравнения) вошли 34 больных коклюшем, получавшие только базисную терапию. Возрастное распределение в основной группе выглядело следующим образом: дети до 1 года — 18 ( $47,4 \pm 8,1\%$ ), 1—3 лет — 7 ( $18,4 \pm 6,3\%$ ), 4—6 лет — 8 ( $21,0 \pm 6,6\%$ ), 7—14 лет — 7 ( $13,2 \pm 5,5\%$ ). Группа сравнения была сопоставима по возрастному составу с основной группой.

Для верификации коклюша были применены метод ПЦР и серологическая диагностика (ИФА) с использованием тест-системы «Ridascreen/Bordetella pertussis» («R-biofarm AMG», Германия), позволяющей выявить антитела различных классов (IgM, IgG, IgA) к коклюшному токсину и филаментозному гемагглютиниру. Пороговый уровень для антител класса IgM составлял 17 Ед/мл, IgG — 18 Ед/мл, IgA — 26 Ед/мл. Исследования проводились в лаборатории эпидемиологии кокковых инфекций ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, а также в ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ».

Этиологическая расшифровка сопутствующих респираторных вирусных инфекций проводилась путём исследования слизи из носоглотки методом ПЦР на базе лаборатории ГБУЗ «ИКБ №1» ДЗМ с использованием коммерческой тест-системы «Рибо-преп» («Ампли-Сенс», Москва). Проведение амплификации с гибридизационно-флюоресцентной детекцией в реальном времени осуществляли с тест-системами «Ампли Сенс-ОРВИ-FL». Респираторный микоплазмоз был верифицирован методом ИФА с использованием наборов «Savyon» (Израиль).

Ингаляции с будесонидом назначали с момента поступления в стационар.

Критериями включения будесонида в комплекс терапии являлись:

— больные коклюшем-моноинфекцией со среднетяжёлой и тяжёлой формой заболевания;

— больные коклюшем-моноинфекцией со среднетяжёлой и тяжёлой формой заболевания с развитием бронхолёгочных осложнений;

— дети, переносящие коклюш в сочетании с респираторными вирусно-бактериальными инфекциями различной этиологии с осложнённым течением (бронхолёгочными изменениями) и без осложнений;

— сроки заболевания коклюшем от 2-х до 4-х недель.

Критериями исключения были:

— дети, имевшие в анамнезе указание на применение до поступления в стационар гормональные препараты;

— дети с лёгкими формами коклюша;

— дети с отягощённым аллергологическим фоном в анамнезе;

— дети в сочетании с вирусными кишечными и герпесвирусными инфекциями в стадии активации.

Дозы будесонида применялись согласно инструкции.

Для определения статистической достоверности полученных результатов был использован t-критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение

Клинические данные свидетельствовали, что у больных основной группы коклюш протекал как моноинфекция лишь у 9 детей ( $23,7 \pm 6,9\%$ ), а у 29 ( $76,3 \pm 6,9\%$ ) пациентов коклюшу сопутствовали ОРВИ различной этиологии, у 2-х ( $5,3 \pm 3,6\%$ ) — респираторный микоплазмоз. Сходное соотношение имело место и в группе сравнения: коклюш как моноинфекция протекал у 6 ( $17,6 \pm 6,5\%$ ) больных, в сочетании с ОРВИ — у 25 ( $62,5 \pm 8,3\%$ ), с респираторной микоплазменной инфекцией — у 3 ( $23,5 \pm 7,2\%$ ) пациентов. Обращало на себя внимание, что среди больных с микст-инфекциями

заболевание осложнялось развитием бронхообструктивного синдрома у 23 ( $57,5 \pm 7,8\%$ ) детей в основной и у 18 ( $52,9 \pm 8,6\%$ ) в группе сравнения.

В основной группе детей коклюш был подтверждён методом ПЦР у 16 ( $40,0 \pm 7,7\%$ ), методом ИФА — у 22 ( $55,0 \pm 7,9\%$ ) детей. В группе сравнения удельный вес больных, у которых диагноз коклюша был верифицирован обнаружением генома коклюшного микроба, составил  $64,7 \pm 8,2\%$  (22 ребенка), ИФА —  $35,3 \pm 8,2\%$  (12 детей). Анализ прививочного анамнеза показал, что в основной группе вакцинированных детей согласно календарю прививок не было, а в группе сравнения незаконченную вакцинацию имели 8 ( $23,5 \pm 7,3\%$ ) детей. Основная и группа сравнения были репрезентативны между собой не только по возрасту больных, но и по тяжести заболевания, срокам заболевания, частоте выявления неблагоприятного преморбидного фона.

В обеих наблюдаемых группах преобладали среднетяжёлые формы болезни, имевшие место у  $92,5 \pm 4,2\%$  и  $94,1 \pm 4,0\%$  больных соответственно.

Все больные коклюшем, в комплексе терапии которых использовали стероидную ингаляционную терапию, были госпитализированы в стационар в периоде спазматического кашля. В зависимости от сроков заболевания будесонид был назначен на 2-й неделе от начала болезни у 8 ( $15,0 \pm 5,6\%$ ) больных, на 3-й — 27 ( $67,5 \pm 7,4\%$ ), на 4-й — 7 ( $17,5 \pm 6,01\%$ ). Группа сравнения, как представлено в таблице 2, была сопоставима по срокам болезни.

Будесонид назначали курсом на 5—7 дней. Необходимо отметить, что в нашем исследовании будесонид назначался всем детям основной группы. Лечение проводили с первых суток пребывания в стационаре на фоне общепринятой терапии (противокашлевых препаратов, фенobarбитала, пробиотиков, антибактериальных и муколитических средств по показаниям). В группе сравнения детям назначалась лишь базисная терапия.

Сравнительная оценка эффективности будесонида проводилась на

основании следующих критериев: изменение характера кашля с сокращением количества и длительности приступов, исчезновение цианоза лица во время приступов кашля, уменьшение явлений гипоксии (улучшение самочувствия, аппетита и нормализация сна), сокращение сроков купирования бронхообструктивного синдрома. Сопоставление результатов лечения в группах сравнения показало эффективность будесонида по основным параметрам сравнения. Лечебный эффект определялся, прежде всего, урежением числа приступов кашля, который приобретал более продуктивный характер. Наряду с этим исчезали цианоз лица (губ, носогубного треугольника) при кашле, реже отмечалась рвота на фоне приступов. Анализ динамики характера кашля в основной группе показал, что сокращение количества приступов к 4—5 дню применения будесонида отмечалось у большинства детей (35 (87,5 ± 5,2%). При этом важно отметить, что назначение препарата и в более поздние сроки заболевания коклюшем сопровождалось выраженным терапевтическим эффектом.

Клиническим примером на основании информированного согласия родителей может служить история болезни ребёнка К., 10 месяцев, находившегося в ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ» с диагнозом: Коклюш, среднетяжёлая форма с 20.11.2022 по 28.11.2022.

При сборе анамнеза жизни установлено, что ребёнок от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания в 1-й половине. Родился с массой тела 3660 г, длиной 52 см, закричал сразу. Находился на естественном вскармливании, в весе прибавлял достаточно. Ранее не болел. Из анамнеза заболевания известно, что заболел 10.11.2022, когда появился редкий кашель без лихорадки и катаральных явлений. Педиатром 11.11.2022 назначены амоксициллин-клавулановая кислота, амброксол, но кашель усиливался, с 16.11.2022 приобрёл приступообразный характер с гиперемией лица. К 20.11.2022 приступы кашля продолжительные, с багровением лица и цианозом

носогубного треугольника, в связи с чем ребенок госпитализирован в «ИКБ №1 ДЗМ».

При поступлении состояние расценено как средней тяжести. Ребёнок вялый, аппетит снижен. Кашель до 20 раз в сутки, приступообразный, с багровением лица, кратковременным цианозом губ. Приступы кашля продолжительные. Объективно: кожные покровы чистые. В лёгких пуэрильное дыхание. Сердечные тоны ритмичные, ясные. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезёнка не увеличены. Стул и диурез в норме. Данные обследования: в мазке из зева на коклюш методом ПЦР от 20.11.2022 выделен геном *B. pertussis*. При исследовании методом ИФА от 23.11.2022 показатели были ниже порогового уровня (IgM — не выявлены, IgG — 10 ЕД/мл, IgA — не выявлены). В общем анализе крови от 20.11.22 — лейкоцитоз, характерный для больных коклюшем до  $40,0 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин 116 г/л, СОЭ 4 мм/час, палочкоядерные — 3%, сегментоядерные — 22%, лимфоциты — 71%, моноциты — 4%.

Назначено лечение: будесонид 0,125 мг — 2 р/д. ингаляционно курсом на 5 дней, бутамират 0,5 мл (10 капель) 3 р/д. внутрь, бромизовал + кальция глюконат + кофеин + папаверин + фенобарбитал (паглюферал-1) 6,25 мг по фенобарбиталу (0,25 таб.) на ночь, оксигенотерапия после приступов.

На фоне проводимой терапии состояние ребёнка улучшалось: приступы кашля к 3-му дню лечения стали короче, с 4-го дня их частота не превышала 9 раз в сутки. Наряду с этим улучшалось самочувствие ребёнка: появился аппетит, стал активнее. При оценке лабораторных показателей также отмечена положительная динамика: от 28.11.2022 лейкоцитоз  $20,3 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин 116 г/л, СОЭ 7 мм/час, палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 22%, лимфоциты — 67%, моноциты — 8%, анализ мочи без патологии. На 8-е сутки с момента поступления в стационар ребёнок выписан домой. Вышеприведенная история болезни демонстрирует, что назначение комплекса

лечения, включающего стероидную ингаляционную терапию на 3-й неделе болезни, способствовало быстрой регрессии симптомов коклюша.

Сравнительный анализ продолжительности основных симптомов коклюша. Если в основной группе приступы кашля с частотой более 15—25 раз в сутки сохранялись в течение  $2,7 \pm 0,2$  дней, то в группе сравнения —  $4,3 \pm 0,2$  дня ( $p < 0,001$ ). Существенным результатом применения будесонида явилось также купирование бронхообструктивного синдрома в более короткие сроки, что способствовало сокращению средней длительности пребывания больных коклюшем в стационаре. Так, если у детей, получавших будесонид, она составила  $5,6 \pm 0,3$  койко-дня, то в группе сравнения —  $8,7 \pm 0,5$  койко-дней ( $p < 0,05$ ).

Большое значение имело выявление нежелательных явлений от проводимой терапии. Ежедневное клиническое наблюдение и лабораторные исследования в динамике заболевания не выявили отрицательного влияния будесонида на организм детей.

### Заключение

Таким образом, применение будесонида у больных коклюшем показало выраженный клинический эффект, что проявлялось в облегчении и уменьшении приступов кашля, уменьшении явлений гипоксии, уменьшении сроков купирования бронхообструктивного синдрома, сокращении периода спазматического кашля. Наши наблюдения показали особую ценность использования ингаляционной терапии — способность оказывать положительное влияние в различные сроки заболевания коклюшем. Включение в комплекс лечения ингаляционной стероидной терапии можно рассматривать как один из способов оптимизации терапии больных коклюшем.

### Список литературы:

1. Попова О.П. Современные аспекты коклюша у детей. Москва: «ГЕОТАР-Медиа», 2017:184.



2. Бабаченко И.В. [и др.]. Коклюш у детей. М.: Комментарий, 2014: 75.
3. Бабаченко И.В., Нестерова Ю.В., Скрипченко Н.В. Клинико-лабораторные особенности коклюша у детей разных возрастных групп. Педиатрия им. Г.Н Сперанского. 2020; 99(6):98—104. DOI:10.24110/0031-403X-2020-99-6-98-104
4. Баркадзе М.Д., Лютина Е.И., Журавлёва Е.С., Таточенко В.К. Ингаляционные стероиды в лечении коклюша. Фарматека. 2019. 26(10):45—49.
5. Хохлова Е.Н., Проняева Т.В., Гришакова Т.В., Конищенко Е.А. Современное течение коклюша у детей. Материалы XVII Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». Москва, 2018. Детские инфекции. 2018; 17(1S):100—101.
6. Гасилина Е.С. и др. Коклюш у детей — клинико-эпидемиологическая характеристика в Самарской области. Журнал инфектологии. 2018; 10(3): 54—60.
7. Zlamy M. Rediscovering Pertussis. Front. Pediatr. 2016; 4:52. doi:10.3389/fped.2016.00052
8. Kroes M.M., Mariman R., Hijdra D., Hamstra H-J., van Boxtel K.L.W.M. van Putten J.P.M. et al. Activation of Human NK cells by Bordetella pertussis requires inflammasome activation in macrophages. Front. Immunol. 2019; 10:2030. doi:10.3389/fimmu.2019.02030. e Collection 2019
9. Попова О.П., Бляхер М.С., Федорова И.М., Котелева С.И., Капустин И.В., Драчева Н.А. и др. Клинико-иммунологические особенности сочетанного течения коклюша и риновирусной инфекции у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021; 66(5):82—87. DOI:10.21508/1027-4065-2021-66-5-82-87

10. Нестерова Ю.В., Орлов А.В., Бабаченко И.В. Гиперреактивность бронхов у детей — реконвалесцентов коклюша. Журнал инфектологии. 2020; 12(4):51—57.

11. Попова О.П., Бляхер М.С., Федорова И.М., Котелева С.И., Капустин И.В. Возрастные аспекты цитокинового профиля иммунного ответа при коклюше у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020; 65(3):84—90. doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-3-84-90