

Вопросы лечения рекуррентных респираторных заболеваний у детей

**Артюкова С.И. – к.м.н., доцент кафедры
пропедевтики детских болезней и
поликлинической педиатрии
ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава РФ**

- **Острые респираторные заболевания (ОРЗ) - этиологически разнородные инфекции респираторного тракта, имеющие сходную клиническую картину, которая обусловлена тропностью возбудителя к эпителию дыхательных путей**

Рекуррентные ОРЗ от латинского слова *recurre* - возвращающийся

Многоликая острая респираторная инфекция

Группы возбудителей	Возбудители
Респираторные вирусы	Грипп (А, В), парагрипп, аденовирусы, РСВ, риновирусы, коронавирусы
Внутри- и внеклеточные возбудители	<i>Clamydia pneumonie, Ch. trachomatis, Mycoplasma pneumoniae, M. hominis, Pneumocystis spp.</i>
Герпес-вирусы	Герпес 1-го, 2-го типа, Эпштейна–Барр-вирус (ВЭБ) — 4-го типа, цитомегаловирус (ЦМВ) – 5-го типа, герпес 6-го типа
Представители эндогенной микрофлоры	Стафилококки, стрептококки, энтерококки и др.
Бактериальные возбудители ЛОР-органов и респираторного тракта	Пневмококк, гемофильная палочка, моракселла, золотистый стафилококк, кишечная палочка, клебсиелла
Другие возбудители	Легионеллы, бокавирусы, метапневмовирусы

Актуальность

- Согласно многолетним наблюдениям, отмечено изменение характера течения респираторных заболеваний у детей за счет существенного снижения тяжелых и фатальных форм болезней и нарастания числа больных с вяло текущими, затяжными вариантами течения с частичной эрадикацией возбудителя.



Причины затяжного и рецидивирующего течения ОРИ

- Ухудшение уровня здоровья детского населения
- Наличие у большинства пациентов фоновых болезней и коморбидных состояний особенно аллергической природы (от 20 до 40% всего населения планеты)
- Рост резистентности микрофлоры к антибактериальным препаратам, традиционно используемым в педиатрии
- Ятрогенные воздействия, обусловленные широким и нерациональным использованием лекарств – особенно антипиретиков и антибиотиков, обладающих иммуносупрессивными свойствами



Критерии включения детей в группу ЧБД в России и США

Возраст	Частота ОРЗ/год	
	Россия*	США**
• дети 1-го года	4 и более	7 и более
• дети до 3 лет	6 и более	8 и более
• дети 4-5 лет	5 и более	8 и более
• дети старше 5 лет	4 и более	6 и более

*Альбинский В.Ю., Баранов А.А., 1989

**Del-Rio-Navarro B.E. et al., Cochrane Library, 2011

Длительно болеющие – течение ОРЗ более 14 дней

Часто болеющие дети

Экзогенные причины
рецидивирующих ОРВИ

Эндогенные причины рецидивирующих
ОРВИ – **ИСТИННО!** часто болеющие дети

Дети с ЛОР –
заболеваниями
(ЛОР –тип)

Дети с
аллергическими
заболеваниями –
аллерготип

● **Аллергические заболевания занимают первое место среди неинфекционных заболеваний у детей**

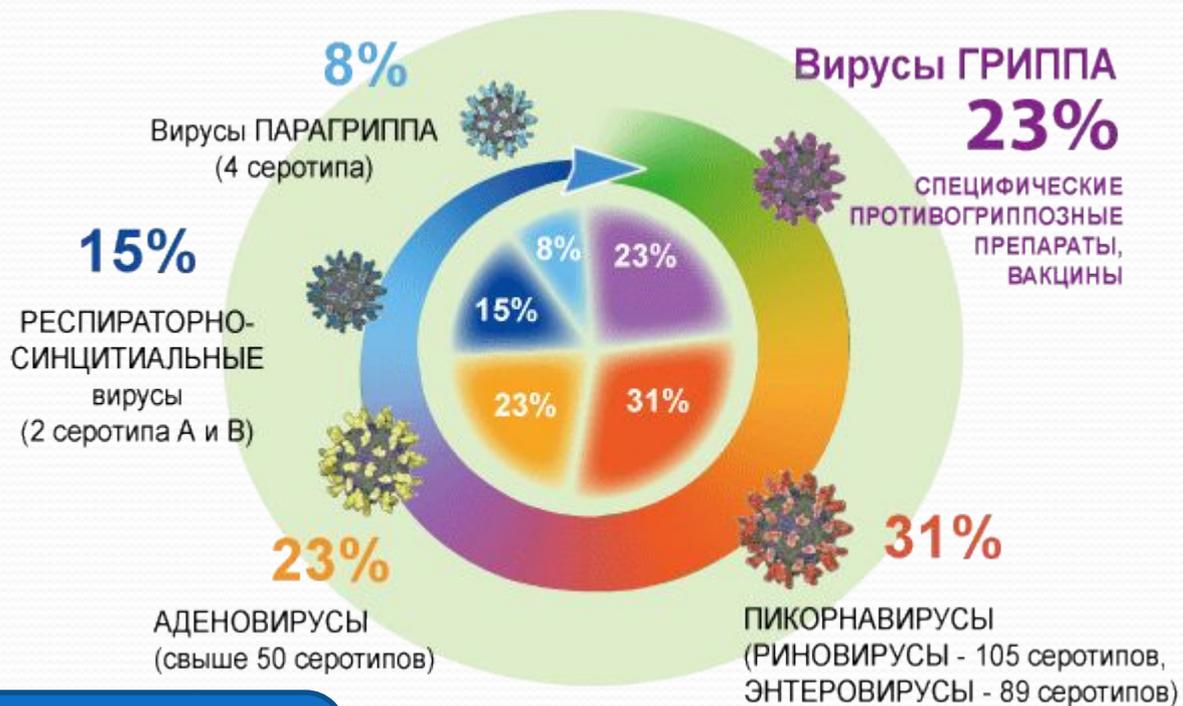
● **Дети, склонные к аллергии болеют ОРИ чаще и тяжелее сверстников**

● **ОРИ часто является причиной обострения аллергического заболевания**



Инфекция

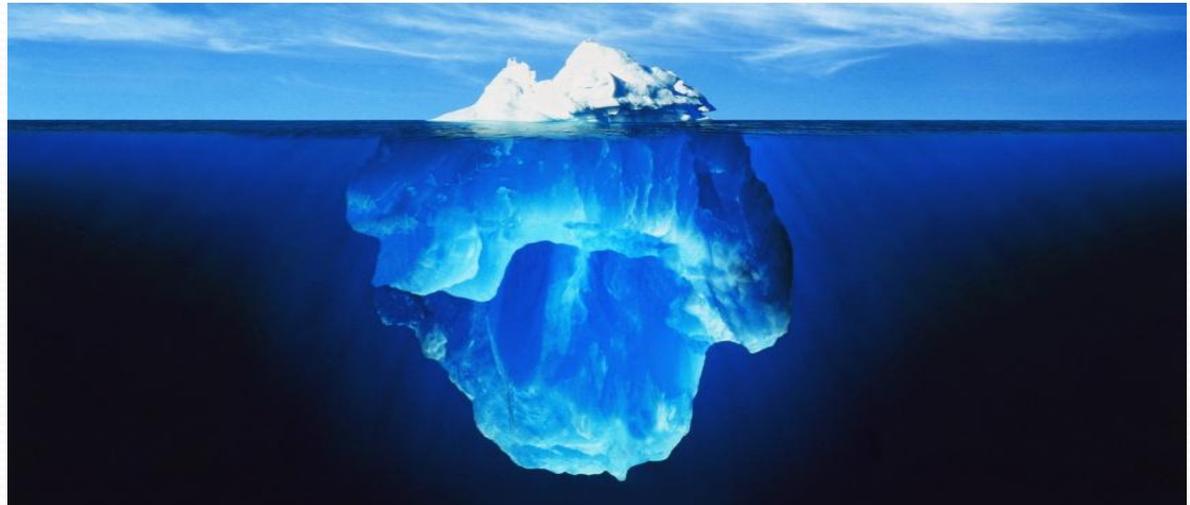
**Возрастные
особенности**



Аллергия

**Клинические
симптомы**

- Молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1) являются рецепторами для большой группы риновирусов, которые используют их для пенетрации (проникновения) в эпителиальные клетки человека
- Наличие минимального персистирующего воспаления у пациентов с аллергией увеличивает активность ICAM-1 и чувствительность к риновирусам



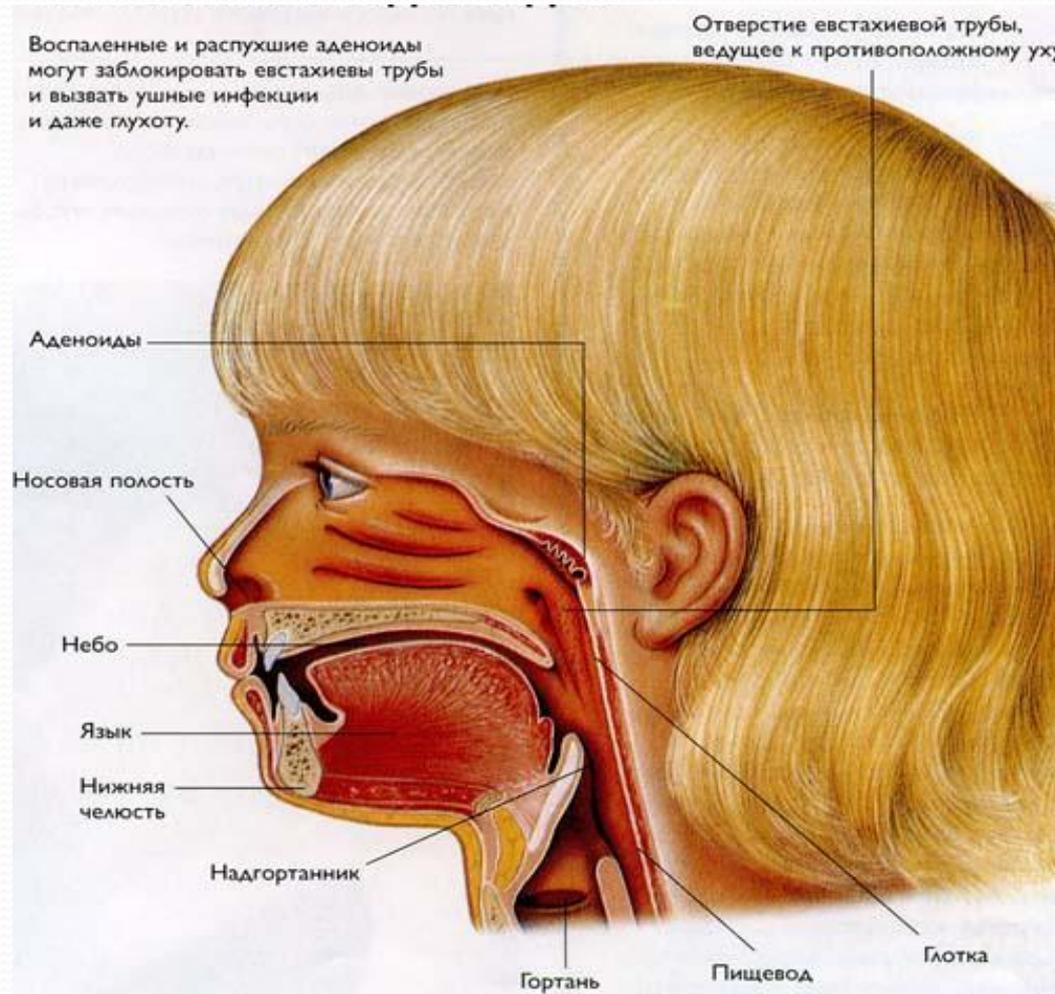
● **Детям с рецидивирующим респираторным синдромом в первую очередь необходимо исключить бронхиальную астму**



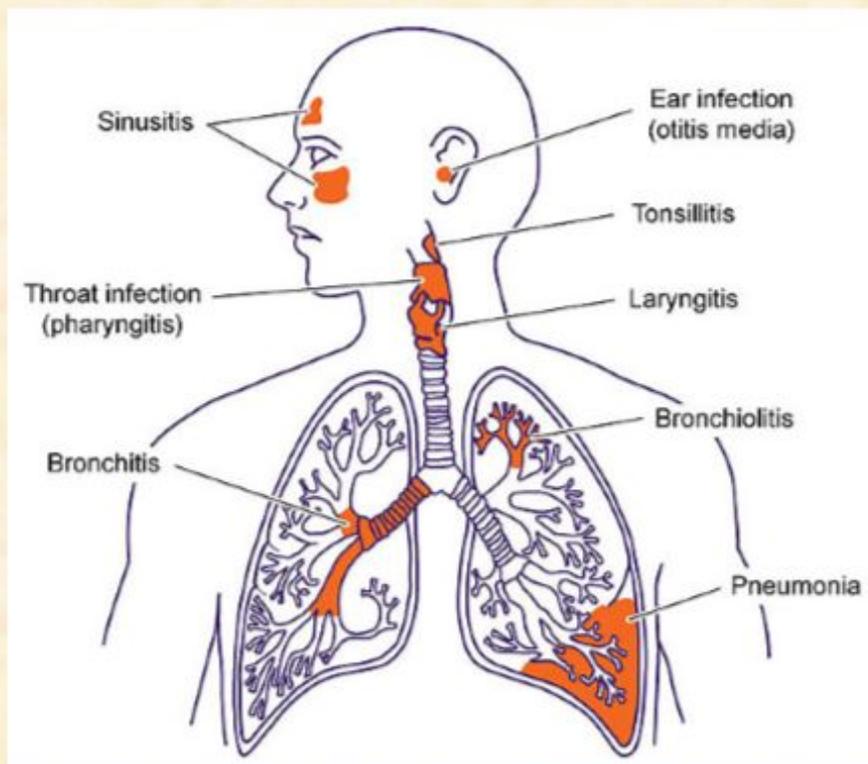
Часто болеющие дети ЛОР-тип

характеризуются персистенцией инфекции в различных отделах респираторного тракта

По результатам микробиологических исследований мазков со слизистой оболочки носоглотки, микрофлора у большинства ЧБД представлена на **80% стафилококком** или **60% стрептококком**, в том числе **β -гемолитическим стрептококком в 30% случаев.**



БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ОРВИ – 26,7%



- Ложный круп (ранний детский возраст)
- Пневмония
- ОРДС
- Обострение ХОБЛ
- ЛОР: синусит, отит, ангина
- ЦНС: менингит, энцефалит
- и т.д.

Вторичная пневмония при ОРВИ

>25 % больных; развивается в конце первой и начале второй недели от начала ОРВИ; возбудители:

Streptococcus pneumoniae (48%)

Streptococcus aureus (19%), MRSA

Haemophilus influenza

Диагностика первичной иммунной

10 настоящих признаков первичного ИДС (ВОЗ)

- Частые заболевания отитом (6-8 раз за год)
- Несколько подтвержденных синуситов (4-6 раз за год)
- Более 2 подтвержденных пневмоний
- Повторные глубокие абсцессы кожи или внутренних органов
- Потребность в длительной терапии антибиотиками для купирования инфекции (до 2 месяцев и более)
- Потребность во внутривенном введении антибиотиков для купирования инфекции
- Не менее 2 глубоких инфекций (менингит, остеомиелит, целлюлит, сепсис)
- Отставание грудного ребенка в росте и массе, упорная диарея, мальабсорбция
- Персистирующая молочница или грибковое поражение кожи в возрасте старше 1 года
- В семье: наличие ПИД, факты ранних смертей от тяжелых инфекций, от прививок

Критические периоды становления иммунной системы ребенка

- Грудной и ранний возраст: Th-2 направленность иммунного ответа, несостоятельность макрофагально-фагоцитарного звена, интерфероногенеза, незрелость Т- и В-лимфоцитов
- Полноценная продукция IgG – к 4-6 годам жизни
- Местный иммунитет слизистых дыхательных путей – IgA и неспецифические факторы защиты – к 7-8 годам жизни
- В период пубертата – снижение массы лимфоидной ткани: подавление функции Т-системы, стимуляция функции В-системы



- Несостоятельность противoinфекционной защиты: длительная персистенция вирусов , развитие микст-инфекций + иммуноупрессивное действие вирусов

Клинические признаки вторичного иммунодефицита

- Частые ОРВИ: более 4 эпизодов в год у взрослых, более 6 – у школьников, более 10 – у детей дошкольного возраста
- Тяжёлое и затяжное течение ОРВИ
- ~~Переход острых инфекций в хронические~~
- Частое обострение хронических бактериальных инфекций (хр. синусита, тонзиллита, фарингита, бронхита)
- Частые оппортунистические инфекции
 - кандидоз слизистых оболочек
 - герпес-вирусная инфекция
- Аллергические, онкологические, аутоиммунные заболевания

Лидирующие причины временной потери трудоспособности взрослых, пропусков занятий детей, обращения к врачу и провизору

Более 100 лекарственных

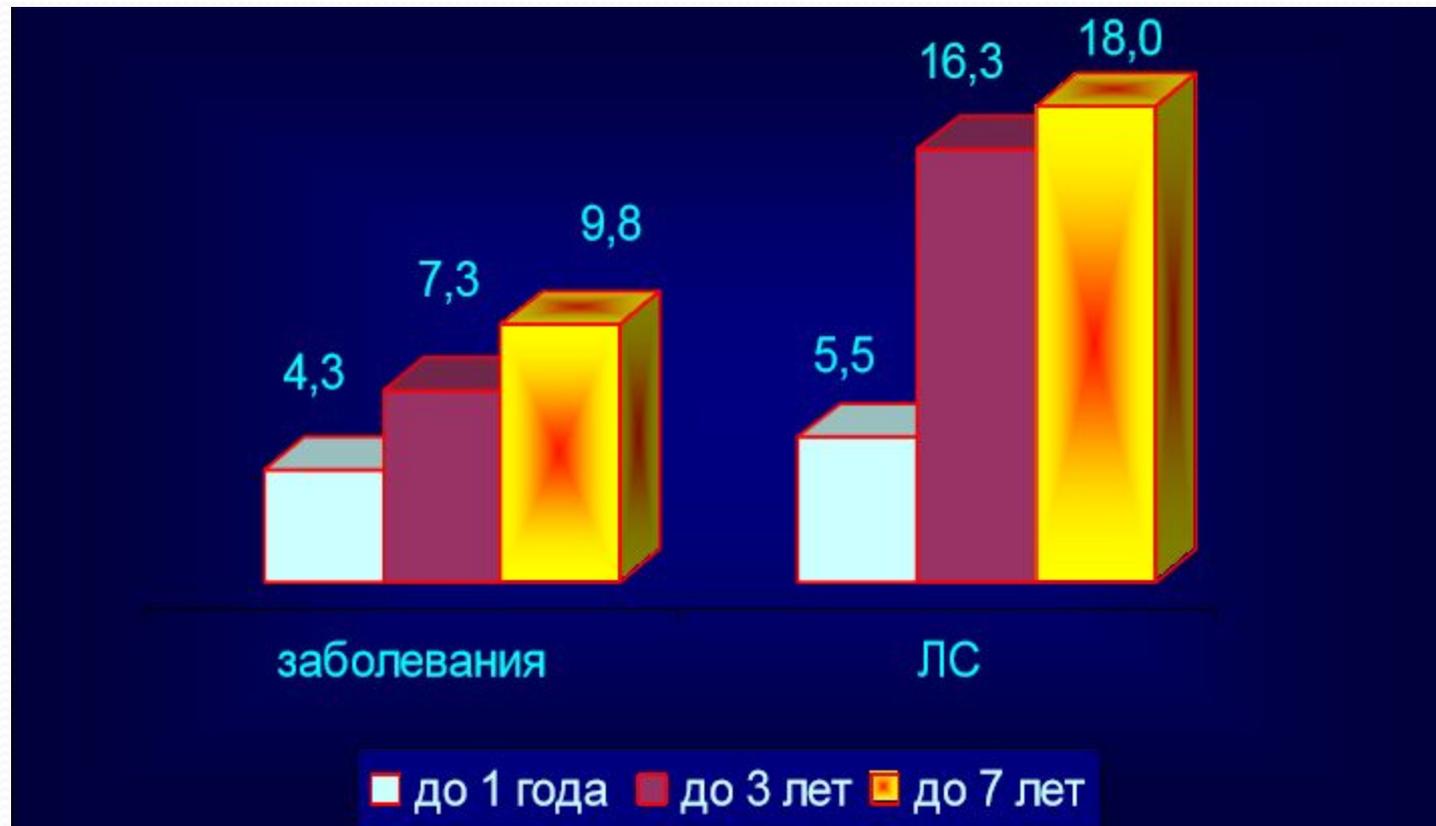
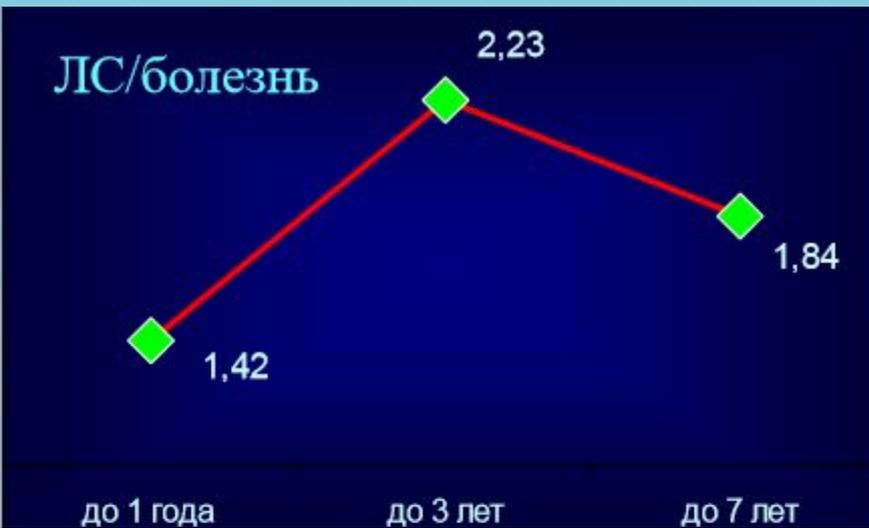
препаратов могут быть назначены пациенту с ОРИ

- Цели фармакотерапии при ОРИ:
- Улучшение качества жизни пациента;
- Сокращение срока заболевания;
- Предотвращение и/или снижение риска осложнений;
- Лечение «головы» мамы/бабушки



**Если простуду лечить она
проходит за неделю, если
лечить – за 7 дней**

Суммарная лекарственная нагрузка



Симптоматические ЛС

- Жаропонижающие ЛС назначаются при температуре $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$!!! Препараты выбора ибупрофен (НПВС) или парацетамол.
- Деконгестанты патогенетически необоснованный подход – сухие слизистые способствуют размножению вируса, негативное соотношение «риск/польза». Строгое соблюдение режима дозирования. Лучше ирригация!



- Осторожность при комбинировании муколитиков/отхаркивающих средств с противокашлевыми ЛС – затруднение отхождения мокроты – благоприятная среда для развития ДН и бактериальных осложнений.
- Особая осторожность к
- Растительным ЛП у атопиков.

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ЛС:

«РКТ+/-: наиболее спорная область фармакотерапии ОРВИ»

- Ключевой фактор назначения – соотношение «риск : польза»:
 - ❖ безопасность – частота и тяжесть побочных эффектов (по инструкции)
 - ❖ наличие международной регистрации и полноценных клинических исследований
 - ❖ место производства – GMP
 - ❖ «возраст» препарата/резистентность – не гнаться за модой
- Показания к противовирусной терапии (ВОЗ, 2009):
 - ❖ тяжелая прогрессирующая форма заболевания
 - ❖ средняя тяжесть + высокий риск (беременные, дети <2х лет, люди >65 лет)
 - ❖ без привязки к возрасту + ХОБЛ, заболевания ССС
 - ❖ без привязки к возрасту + метаболические заболевания (сахарный диабет)
 - ❖ без привязки к возрасту + заболевания почек, печени, ЦНС (высокая судорожная активность), гемоглобинопатии, иммуносупрессивные состояния (ПИД, ВИД, ВИЧ, терапия при опухолях, АИЗ и ИВЗ)
 - ❖ дети, получающие постоянную терапию салицилатами
- Назначение должно начинаться как можно раньше (ВОЗ, 2009)
- Важен спектр действия – назначаются «в слепую»

Клинические признаки бактериальной инфекции

- Резкое нарушение общего состояния, снижение активности ребенка.
- Раздражительность (крик при прикосновении).
- Вялость, сонливость (сон более длительный).
- Отсутствие глазного контакта ребенка при осмотре.
- Ребенок отказывается от еды и питья.
- Яркий свет вызывает боль

Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых респираторных заболеваний (ОРЗ), лечению пневмонии у детей
Главный редактор академик РАМН и РАН А.А. Баранов

Клинические признаки бактериальной инфекции

- У лихорадящего ребенка с катаральным синдромом вероятность бактериальной инфекции минимальна, если исключен отит, пневмония и инфекция мочевых путей.
- Наличие катарального конъюнктивита – дополнительное доказательство вирусной этиологии болезни.
- Далеко не каждая вирусная инфекция активирует бактериальную флору

Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых респираторных заболеваний (ОРЗ), лечению пневмонии у детей
Главный редактор академик РАМН и РАН А.А. Баранов

низкого риска бактериальной инфекции

- позволяют у детей (в т. ч. в возрасте 0-3 месяцев) при температуре >38 °C воздержаться от назначения антибиотика:
- доношенный ребенок, не получавший антибиотики до настоящего заболевания,
- отсутствие физикальных симптомов бактериальной инфекции (отита, пневмонии, менингита),
- лейкоцитоз $5-15 \times 10^9 / \text{л}$, число палочкоядерных лейкоцитов $< 1,5 \times 10^9 / \text{л}$,
- менее 10 лейкоцитов в п. зр. в осадке мочи.

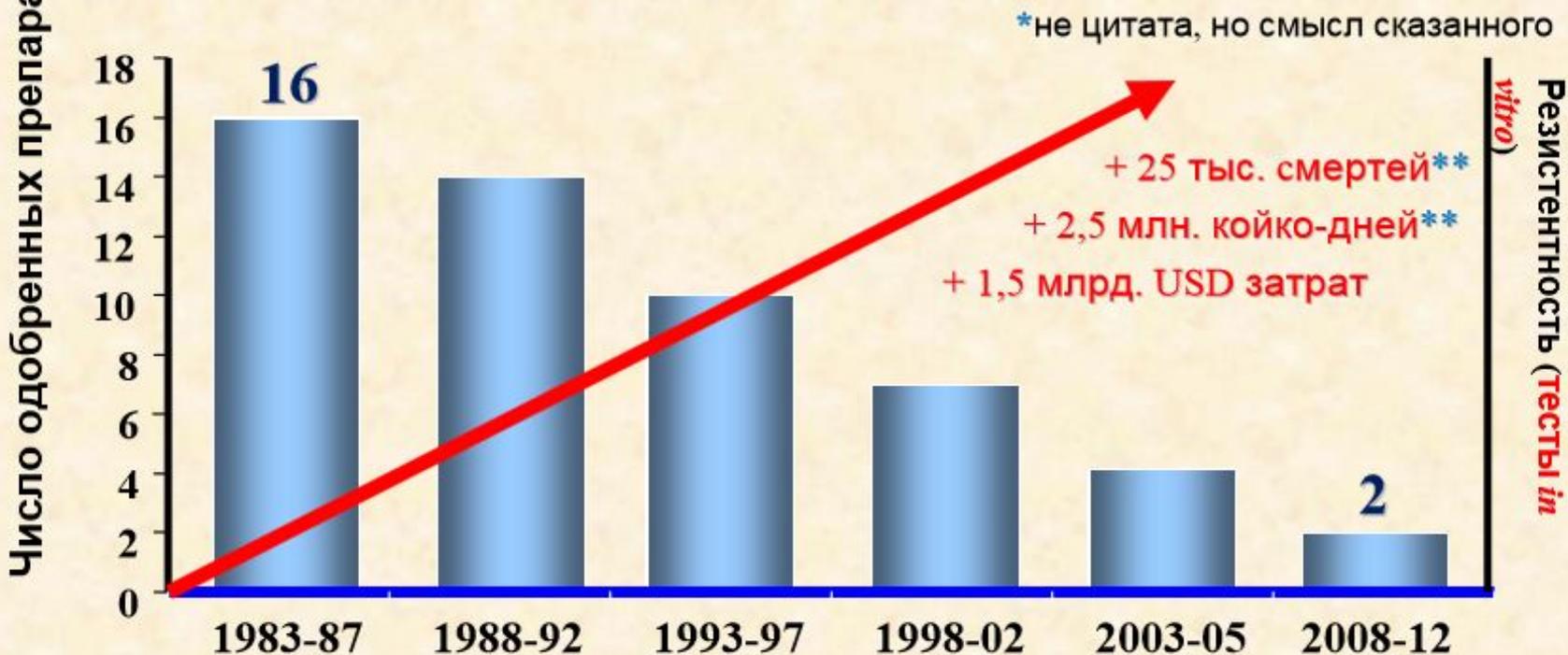
Вероятность бактериальной инфекции высока

- Лейкоцитоз > 15 тысяч/мкл
- Нейтрофилез > 10 тысяч/мкл
- С-реактивный белок > 30 мг/л
- Прокальцитонин > 2 нг/мл
- Положительный тест на БГСА - Стрептотест



АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ: КРИЗИС

- **«ВОЗ предупреждает антибиотиковый кризис»** («The evolving threat of antimicrobial resistance – options for action»; Margaret Chan, ген. Директор ВОЗ, Конференция по инфекционным заболеваниям, Копенгаген): скорость нарастания **антибиотикорезистентности** со стороны возбудителей наиболее опасных инфекций лишает врачей возможности проводить самые простые рутинные процедуры*.



**Больница на 50 тыс. коек, работающая в режиме 24/7, смертность – 70 пациентов/день

КТО НАЗНАЧАЕТ ИМС И СКОЛЬКО?



Материалы предоставлены: С.В. Ермохин

Группы ЛС, назначаемые в Москве **детям первого года жизни** в амбулаторных условиях

Лекарственные средства	Доля (%) назначений
Антибиотики	74
Антигистаминные средства	74
Иммуотропные препараты	69
Витамины, в т.ч. витамин D	42
Ноотропы	39
Пробиотики	30
НПВС	22
Деконгестанты	22
Уросептики	17
Сорбенты	17

Исследование.	Норма 1-3 мес.	Норма 4-12 мес.	Норма 12-24 мес.	Норма 2-5 лет.	Норма 6-8 лет.	Норма 9-11 лет.	Норма Старше 12 лет.
Ig E (мг/дл)	0-30	0-30	0-45	0-100	0-100	0-100	0-100
Ig G (мг/дл)	3.3 –9.1	3.2 –12.8	4.6 –14.6	8.8 –15.4	9.7 –11.7	9.4 –16.6	9.7 –20.0
Ig A (мг/дл)	0.1 –0.2	0.1 –0.4	0.1 –1.0	0.3 –1.5	0.9 –1.9	0.9 –2.9	1.0 –2.3
Ig M (мг/дл)	0.4 –1.2	0.4 –0.8	0.6 –1.8	0.8 –1.6	0.8 –1.9	0.6 –2.0	0.6 –2.0
Эритроциты, абс. 10**6	3,8 -5,4	3,8 -5,1	3,7 -5,0	3,9 -5,1	4,0 -5,2	4,0 -5,2	4,1 -5,3
Гемоглобин (г/л)	110 –140	110 -135	110 -135	115 -135	115 –155	115 –155	120 –160
Гематокрит, %	34 –42	33 –39	33 -39	33 -42	35 –45	35 –45	36 –49
Тромбоциты, абс. 10**3	150 –400	150 –400	150 -400	150 -400	150 –400	150 –400	150 –400
Лейкоциты, абс.	7000 -13000	7000 –12000	7000 -12000	6100 -10000	4800 –9000	4800 –8000	5200 –8000
Гранулоциты, %	18 –36	20 –40	23 -43	34 -56	43 –59	43 –59	45- 61
Гранулоциты абс.	1260-4680	1400-4800	1610-5160	2074-5600	2064-5310	2064-4720	2340-4880
Моноциты, %	4 –8	4 –8	4 -8	4 -8	4 –8	4 –8	4 –8
Моноциты, абс.	285 –500	285 –500	285 -500	285 -500	285 –500	285 –500	285 –500
Лимфоциты, %	55 –78	45 –79	44 -72	38 -64	36 –43	36 –43	36 –43
Лимфоциты, абс.	2920 –8840	3610 –8840	2180 -8270	2400 -5810	2000 –2700	2000 –2700	2000 –2700
T – лимфоциты, %	55 –78	45 –79	53 -81	62 -80	66 –76	66 –76	66 –76
T – лимфоциты, абс. (кл/мкл)	2070 –6540	2280 –6450	1460 -5440	1610 -4230	1400 –2000	1400 –2000	1400 –2000
B – лимфоциты, %	19 –31	19 –31	19 -31	21 -28	12 –22	12 –22	12 –22
B – лимфоциты, абс. (кл/мкл)	500 –1500	500 –1500	500 -1500	700 -1300	300 –500	300 –500	300 –500
CD4, %	41 –64	36 –61	31 -54	35 -51	33 –41	33 –41	33 –41
CD4, абс. (кл/мкл)	1460 –5116	1690 –4600	1020 -3600	900 -2860	700 –1100	700 –1100	700 –1100
CD8, %	16 –35	16 –34	16 -38	22 -38	27 –35	27 –35	27 –35
CD8, абс. (кл/мкл)	650 –2450	720 –2490	570 -2230	630 -1910	600 –900	600 –900	600 –900
CD4/CD 8	1,3 -3,5	1,2 –3,5	1,0 -3,0	1,0 -2,1	1,1 –1,4	1,1 -1,4	1,1 –1,4
CD16/56, %	5,2 -17,3	6,2 -18,2	7,5 -18,7	7,5 -19,5	10,6 –22,4	10,6 –22,4	9,9 –22,9
CD16/56, абс.	319 –1142	381 –971	276 -896	276 -896	257 –619	257 –619	129 –557
C3 (г/л)	0.5 –1.0	0.7 –1.2	0.6 –1.4	0.7 -1,1	0.6 –1.1	0.6 –1.1	0.6 –1.1
C4 (г/л)	0.12 –0.36	0.15 –0.44	0.13 –0.37	0.19 -0,31	0.14 –0.27	0.14 –0.27	0.14 –0.27
ЦИК с Ig G (ед. опт. пл.)	0,020 -0,14	0,020 -0,14	0,020 -0,14	0,020 -0,14	0,020 -0,14	0,020 -0,14	0,02 –0,14
ЦИК с Ig A (ед. опт. пл.)	0,3 -0,7	0,3 -0,7	0,3 -0,7	0,3 -0,7	0,3 -0,7	0,3 -0,7	0,3 –0,7
СН 50	3,5 –6,7	3,5 -6,7	3,5 -6,7	3,5 -6,7	3,5 -6,7	3,5 -6,7	3,5 –6,7
Фагоцитоз (мV)	100 –350	100 –350	100 -350	100 -350	100 –350	100 –350	100 –350
Митогенный ответ (имп/ми)	0,24 –2,2	0,24 -2,20	0,24 -2,20	0,24 -2,20	0,24 -2,20	0,24 -2,20	0,24 -2,20
С1-инактиватор(г/л)	0.36 –0.38	0.26 –0.5	0.24 –0.48	0.28 –0.4	0.21 –0.43	0.21 –0.43	0.21 –0.43
С3-активатор(г/л)	0.08 –0.18	0.16 –0.24	0.11 –0.26	0.14 –0.25	0.09 –0.19	0.09 –0.19	0.09 –0.19
a1 –кислый гликопротеин(г/л)	0.28 –0.84	0.32 -1.0	0.29 –1.09	0.66 –0.94	0.29 –0.78	0.29 –0.78	0.29 –0.78

Как выбрать иммуностимулятор для ЧБД?

Прицельный подбор иммунокорректирующих препаратов на основе клинико-иммунологического обследования часто болеющих детей **на сегодня**, как правило, **неосуществим**. В большинстве случаев иммунокорректирующая терапия назначается по клиническим показаниям, а выбор препарата осуществляется **эмпирически**. Предпочтение следует отдавать наиболее проверенным иммуномодуляторам с **множественным механизмом действия**.

Ярцев М.Н., 2009

ИММУННЫЕ (ЗАЩИТНЫЕ) РЕАКЦИИ



ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ

быстрый АГ-неспецифический ответ на любое вторжение, нет памяти

Внешняя защита

- ▶ Кожа
- ▶ Слизистые
- ▶ Секреты

Внутренняя защита

- ▶ Фагоциты ~ НК клетки
- ▶ Антимикробные белки
- ▶ Воспал. каскад
- ▶ Система комплемента

АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ:

медленный ответ, направленный на определенный АГ, есть память

- ▶ Гуморальный (антитела)
- ▶ Клеточный (цитотоксические лимфоциты)

«Все чуждое»

1

2

3

1

– >90%

2

– >9,9%

3

– <0,1%

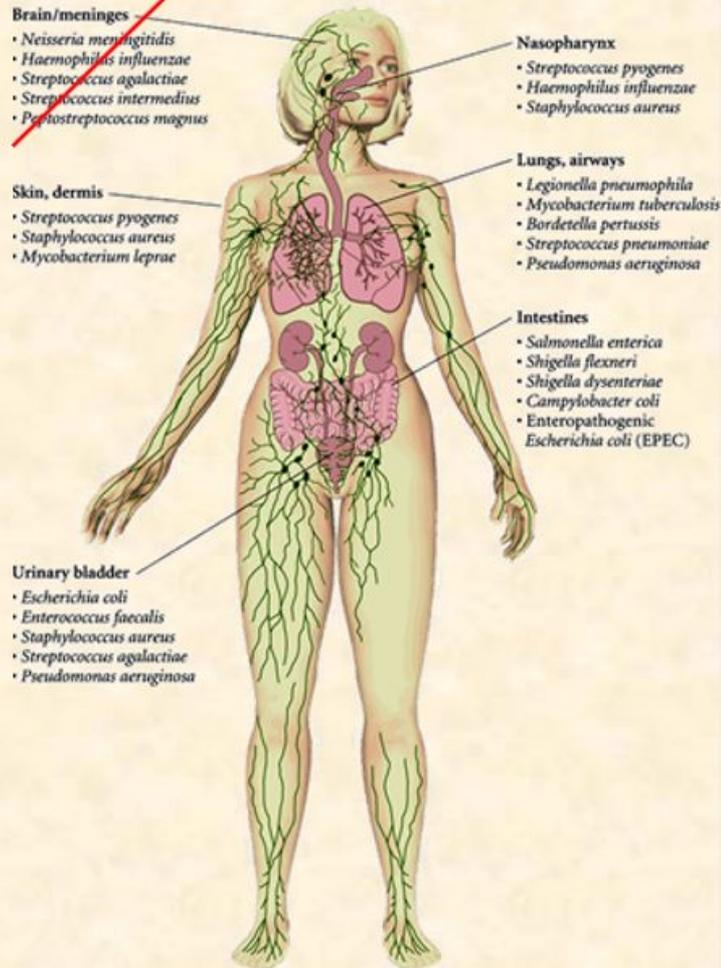
Symptoms:

здоров

локально
(но заразен)

системно

КАК ЭТО РАБОТАЕТ: MALT?



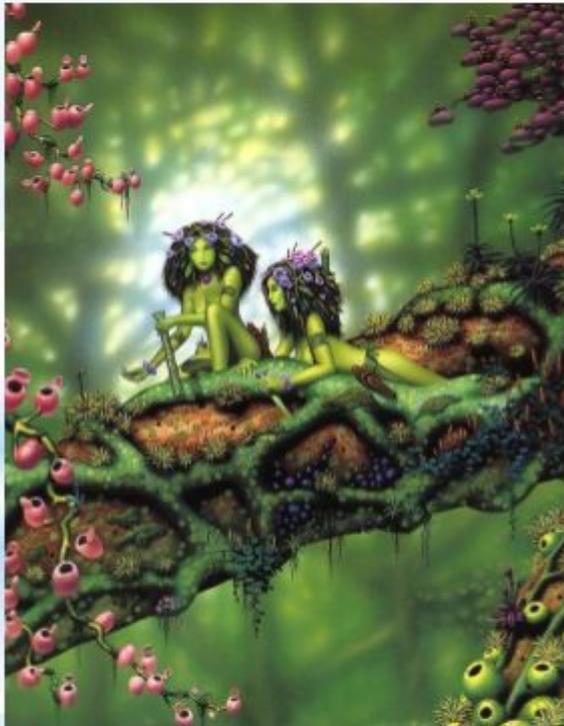
MALT – мукозо-ассоциированная лимфоидная ткань, единая (автономная) часть иммунной системы распространяющаяся на разные органы/этажи:

- I. TALT – носоглотка, евстахиева труба, ухо
- II. NALT – носовая полость, рот и ротоглотка, конъюнктивы
- III. BALT – трахея, бронхи, лёгкие, грудные железы (у женщин)
- IV. GALT: (1) пищевод, желудок, тонкий кишечник; (2) толстый кишечник и проксимальные отделы уrogenитального тракта; дистальные отделы уrogenитального тракта
- V. SALT – кожа (дерма)

**MALT: самая БОЛЬШАЯ
400 кв.м, ~ 50% лимфоидной ткани**



ПАЦИЕНТЫ СУЩЕСТВУЮТ В ДВУХ МИРАХ



ЭЛЬФИЙСКАЯ АПТЕЧКА

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО АДЕНОИДИТА

Во внутрь

4 дня

1 СЕКСТАФАГ По 1 чайной лож 3 р. в сут. (~~4-5~~ дней).

2 ЭКСТРАЛОР По 1/2 чайной ложке 3 раза в сутки, рассасывать за 30 минут до еды (упаковку до конца)

3 ЛИМФОМИОЗОТ По 6-8-10-12-14 капель 3 раза в сутки (месяц).

4 ТОНЗИЛГОН-Н 10-15 Капель 3 раза в сутки (месяц)

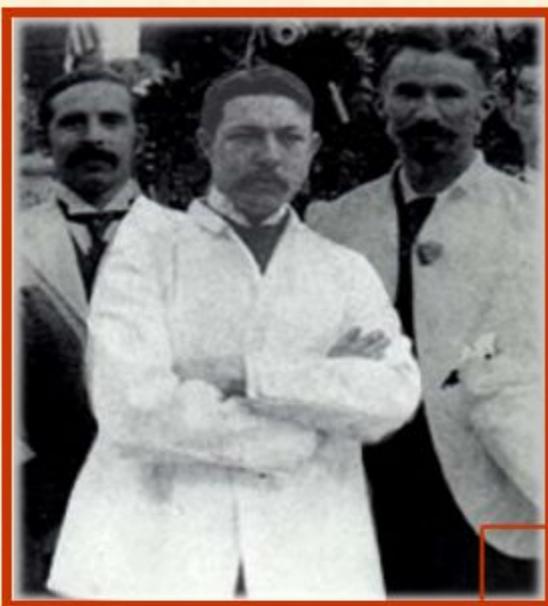
5 ИОВ-малыш По 10 гранул 1 раз в сутки (месяц)

6 ЭДАС-125 По 6-8-10 капель 3 раза в сутки (месяц)

7 ТТРАУМЕЛЬ-С По 1 таблетке 3 раза в сутки, рассасывать за 30 минут до еды (упаковку до конца)

8 ТОНЗИЛОТРЕН По 1 таблетке 3 раза в сутки (упаковку до конца)





Вильям Колей – возвращение имени

В 1893 году американский хирург Вильям Колей (William Coley) впервые использовал в медицинской практике неочищенный экстракт лизированных бактерий, получивший впоследствии название «Колей-токсин».

С помощью данного препарата Колей провел курс терапии 894 пациентам с подтвержденным диагнозом «карцинома» или «саркома» и добился 45% увеличения пятилетней выживаемости больных.

ВТОРОЕ РОЖДЕНИЕ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА: СИГНАЛЬНЫЕ PRR (sPRR)



Charles Janeway – идея о существовании PRR

Jules A. Hoffmann – экспериментальное подтверждение PRR дрозофил

Ruslan Medzhitov – экспериментальное подтверждение PRR человека

Нобелевская премия 2011 года: другие герои

СПЕЦИФИЧНОСТЬ sPRR РЕЦЕПТОРОВ

Тип PRR	PRR	Лиганды	Тип патогена
Эндоцитозные	Маннозный	Углеводы и гликопротеиды с высоким содержанием маннозы (маннаны)	<ul style="list-style-type: none"> грам-[+]/[-], грибы
	Скавенджер	ЛПС, пептидогликаны, липотейхоевые кислоты	<ul style="list-style-type: none"> грам-[+]/[-]
Сигнальные	TLR-1	Триациллипептиды, модулин <i>M. tuberculosis</i>	<ul style="list-style-type: none"> грам-[+]/[-]
	TLR-2	Липопротеиды большинства патогенов, пептидогликаны, липотейхоевые и маннуроновые кислоты, порины <i>Neisseria</i> , атипичные ЛПС, факторы вирулентности <i>Yersinia</i> , вирионы CMV, зимозан	<ul style="list-style-type: none"> грам-[+], грам-[-], грибы, вирусы
	TLR-3	Двунитчатая РНК	<ul style="list-style-type: none"> вирусы
	TLR-4	ЛПС, HSP60, маннуроновые кислоты, флаволипиды, тейхуроновые кислоты, пневмолизин, оболочечный белок RSV	<ul style="list-style-type: none"> грам-[+], грам-[-], вирусы
	TLR-5	Флагеллин	<ul style="list-style-type: none"> грам-[+]
	TLR-6	Диациллипептиды, модулин, липотейхоевая кислота, зимозан	<ul style="list-style-type: none"> грам-[+], грибы
	TLR-7	Однонитчатая GU РНК	<ul style="list-style-type: none"> вирусы
	TLR-8	Однонитчатая GU РНК	<ul style="list-style-type: none"> вирусы
	TLR-9	Неметилированная CpG ДНК	<ul style="list-style-type: none"> грам-[+]/[-]
	TLR-10	Неизвестны	
	TLR-11	Уропатогенные бактерии	
	NOD1	Пептидогликаны (GM-Tri _{Dap})	<ul style="list-style-type: none"> грам-[+]/[-]
NOD2	Пептидогликаны (ГМДП)	<ul style="list-style-type: none"> грам-[+]/[-] 	

ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ МИКРОБНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ (ИМП)

взгляд через столетие

- **0 поколение – живые бактерии**

- # Колей-токсин (Вильям Колей, США, 1893-2004 гг.)

- # **БЦЖ** (рак мочевого пузыря)

} **опухо-
ли**

- **I поколение – лизаты микроорганизмов**

- # **Полипатогенные** (бронхо-ваксом/мунал, имудон, ИРС-19)

- # **Монопатогенные** (рузам, постеризан)

- **II поколение – частично очищенные компоненты**

- # **Липополисахариды** (продигиозан, пирогенал, лентинан)

- # **Пептидогликаны** (рибомунил, иммуномакс)

- # **Рибосомы** (рибомунил)

- # **Нуклеиновые кислоты** (нуклеинат натрия, ридостин)

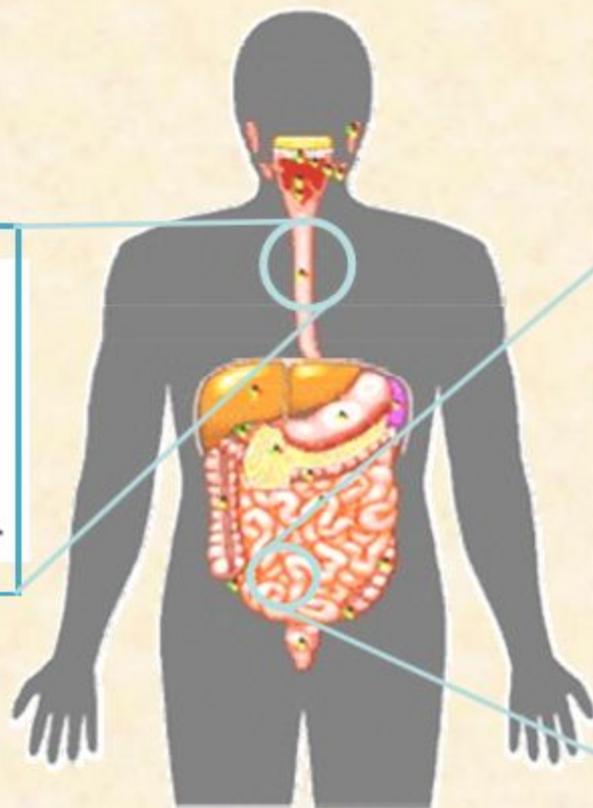
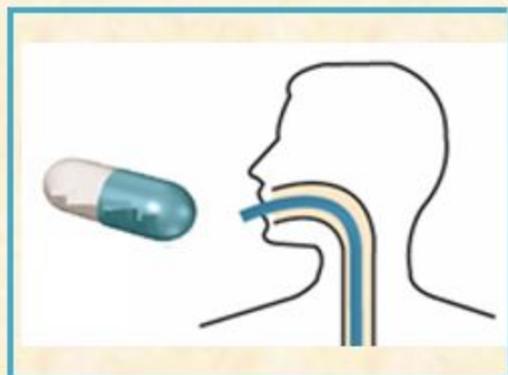
} **инфек-
ции**

- **III поколение – естественные/воспроизведенные МБАФ**

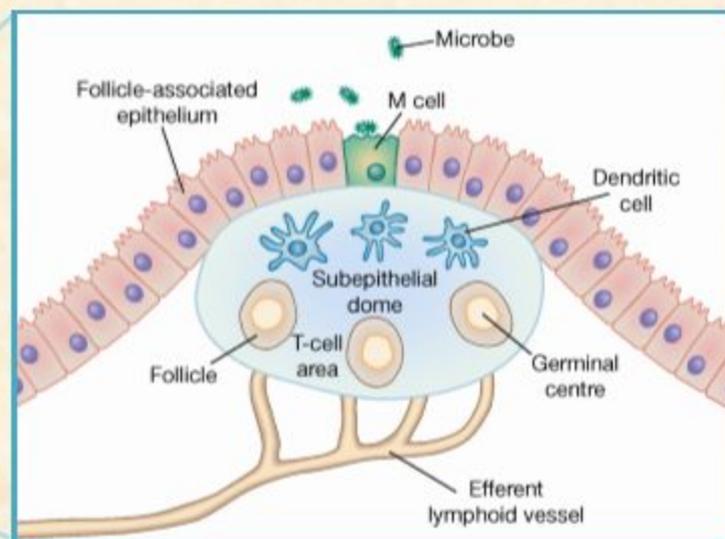
- # **ГМДП** (ПГ), **MPLA** (ЛПС), **SpG ODN** (бакДНК)

БРОНХО-ВАКСОМ – МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

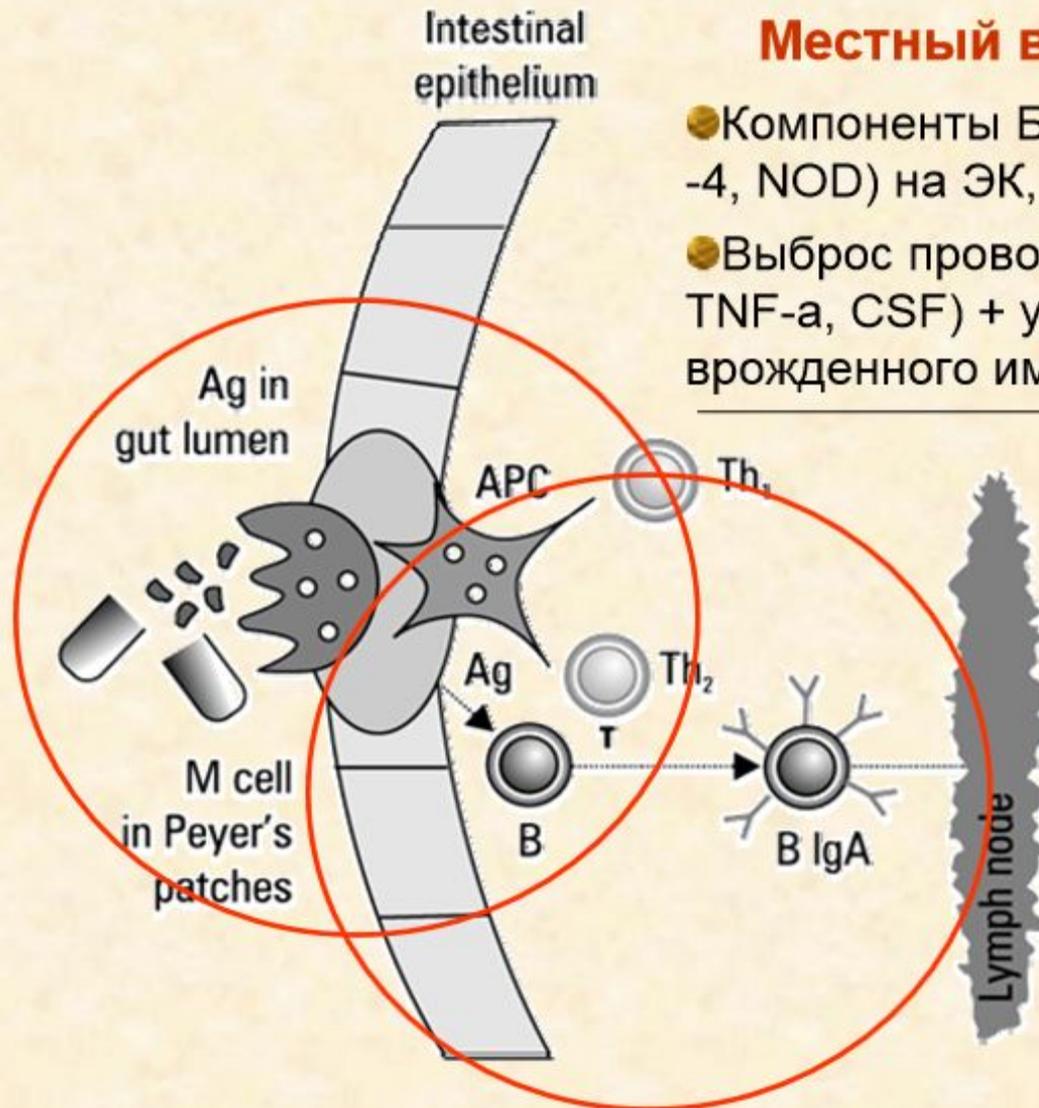
Прием БВ



Слизистая оболочка ЖКТ



БРОНХО-ВАКСОМ – МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ



Местный врожденный + адаптивный

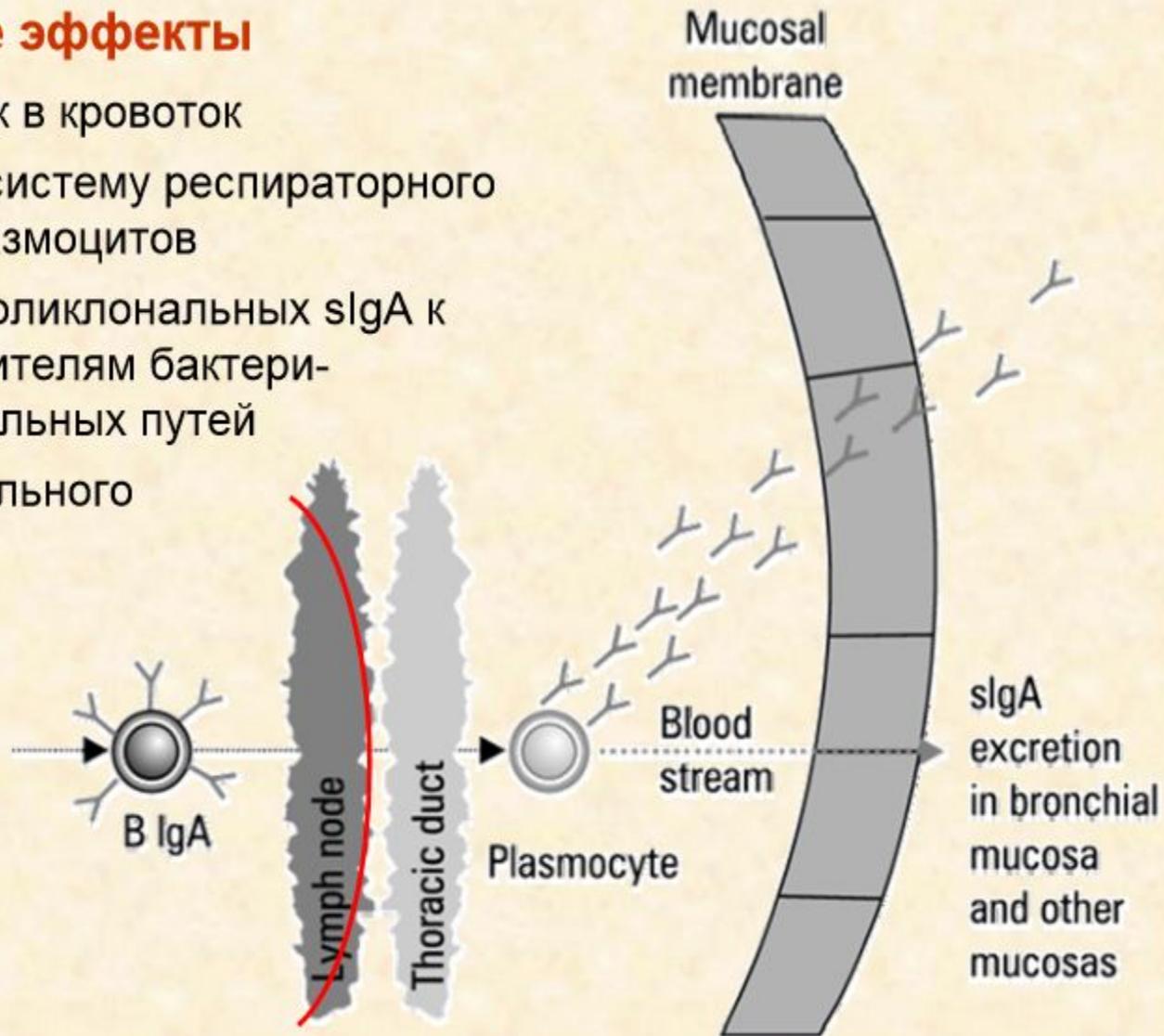
- Компоненты БВ связываются с sPRR (TLR-2, -4, NOD) на ЭК, Мф, ДК, НК
- Выброс провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF- α , CSF) + усиление эффекторных функций врожденного иммунитета

- Презентация антигенов
- Активация Th1 (противовирусный ответ)
- Переключение на синтез противовоспалительных цитокинов (IL-10, TGF- β)
- Дифференцировка IgA⁺ В-клеток

БРОНХО-ВАКСОМ – МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Удаленные эффекты

- Миграция sIgA⁺ В-клеток в кровотоки
- Хоминг в лимфоидную систему респираторного тракта созревание до плазмоцитов
- Усиленная продукция поликлональных sIgA к наиболее частым возбудителям бактериальных инфекций дыхательных путей
- Усиление антибактериального иммунитета BALT
- Время начала развития местного эффекта – минуты-часы, удаленного – часы-дни



БРОНХО-ВАКСОМ – ЭТАЛОННЫЙ СТИМУЛЯТОР MALT

- Перенос иммунитета из GALT в BALT
- **НЕТ!!!** изменений в параметрах системного иммунитета (Lusuardi et al., 1996)
- Одновременная активация врожденного, адаптивного клеточного (Th1) и гуморального (sIgA) иммунитета **местно**; гуморального (sIgA) иммунитета, функций альвеолярных ДК и Мф **дистантно**
- Снижение воспаления в BALT (за счет sIgA)

БРОНХО-ВАКСОМ – «ПАРОВОЗ» ДЛЯ ВСЕЙ ГРУППЫ ИМП

3.6 миллиона пациентов ежегодно. Хорошо переносится: легкие побочные эффекты; частота (17,7%) сравнима с плацебо (18,2%) – мета-анализ.

Производство Biotech Production Plant (Женева, Швейцария) – GMP + Евроконтроль

Более чем 30 летний опыт применения: зарегистрирован в Швейцарии с 1979 г. + 70 стран мира. Россия с 1999 г.



- Безопасность:
этаж 1: побочные реакции
этаж 2: производство (где?~GMP?), международная регистрация, «возраст»
- Наличие точного механизма действия ~ понимание как оно работает
- Клиническая доказательная база – многоцентровые исследования (n x 100 больных) + мета-анализы (А.П. Продеус)
- COMPLIANCE + фармакоэкономика

БРОНХО-ВАКСОМ – «ПАРОВОЗ» ДЛЯ ВСЕЙ ГРУППЫ ИМП



Доказательная база по Бронхо-Ваксому (38 НИР)

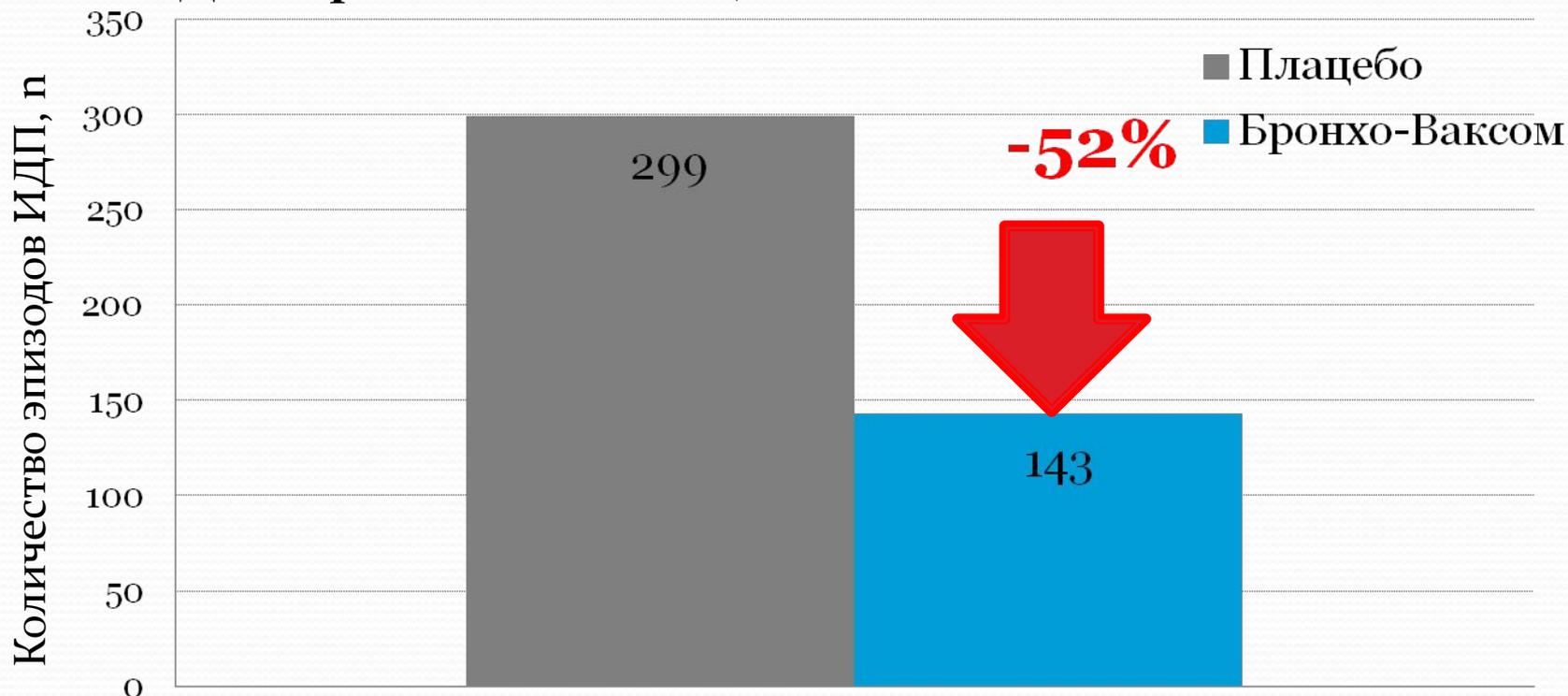
Рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые исследования у детей

Автор / Журнал	Год	Доза, длительность	Пациенты	Профиль	Результаты
Schaad / Chest	2002	- 1 капс/сут в течение 1 мес. - Перерыв 1 месяц - 1 капс/сут в течение 10 дн. на протяжении 3 мес. - наблюдение 1 месяц	220 6 месяцев	ИВДП От 3 до 8 лет	Уменьшение риска развития инфекции у детей с частыми ИВДП в два раза Отличная переносимость и высокая безопасность
Jara-Perez / Clinical Therapeutics	2000	- 1 капс/сут в течение 10 дн. на протяжении 3 мес. - наблюдение 3 месяца	200 6 месяцев	Острые респираторные инфекции От 6 до 13 лет	<input type="checkbox"/> 52 % числа острых респираторных инфекций <input type="checkbox"/> 68 % отита Уменьшение длительности заболевания (<input type="checkbox"/> 14 дней) – и следовательно, длительности терапии (<input type="checkbox"/> 19 дней терапии)
*Gutierrez / Berber / Chest	2001	- 1 капс/сут в течение 10 дн. на протяжении 3 мес. - наблюдение 3 месяца - 2 ^{ой} 3-месячный курс - наблюдение 3 месяца	54 12 месяцев	ИВДП От 1 до 12 лет	<input type="checkbox"/> 37 % числа острых ИДП <input type="checkbox"/> 42 % длительности эпизодов <input type="checkbox"/> 45 % курсов АБТ Отличная переносимость
Paupe / Respiration	1991	- 1 капс/сут в течение 10 дн. на протяжении 3 мес. - наблюдение 3 месяца	116 6 месяцев	ИВДП От 6 месяцев до 19 лет	Эффективность в профилактике острых респираторных инфекций и переносимость <input type="checkbox"/> 30,5 % случаев заболеваний по сравнению с плацебо Уменьшение приема лекарств во время и по завершении периода терапии – Отличная переносимость
Collet / Pediatrics Inf Dis J	1993	- 1 капс/сут в течение 10 дн. на протяжении 3 мес. - наблюдение 4,5 месяца	423 7,5 месяцев	ИВДП От 6 до 24 месяцев	<input type="checkbox"/> 48 % риска развития ≥ 3 эпизодов ИВДП в период терапии Отличная переносимость

Бронхо-Ваксом один из самых доказанных иммуномодуляторов

Клиническая эффективность Бронхо-Ваксома

В группе Бронхо-Ваксома на **52%** меньше эпизодов ИДП в сравнении с плацебо



Общее количество острых ИДП в группе за 6 мес.

ИДП – инфекции дыхательных путей

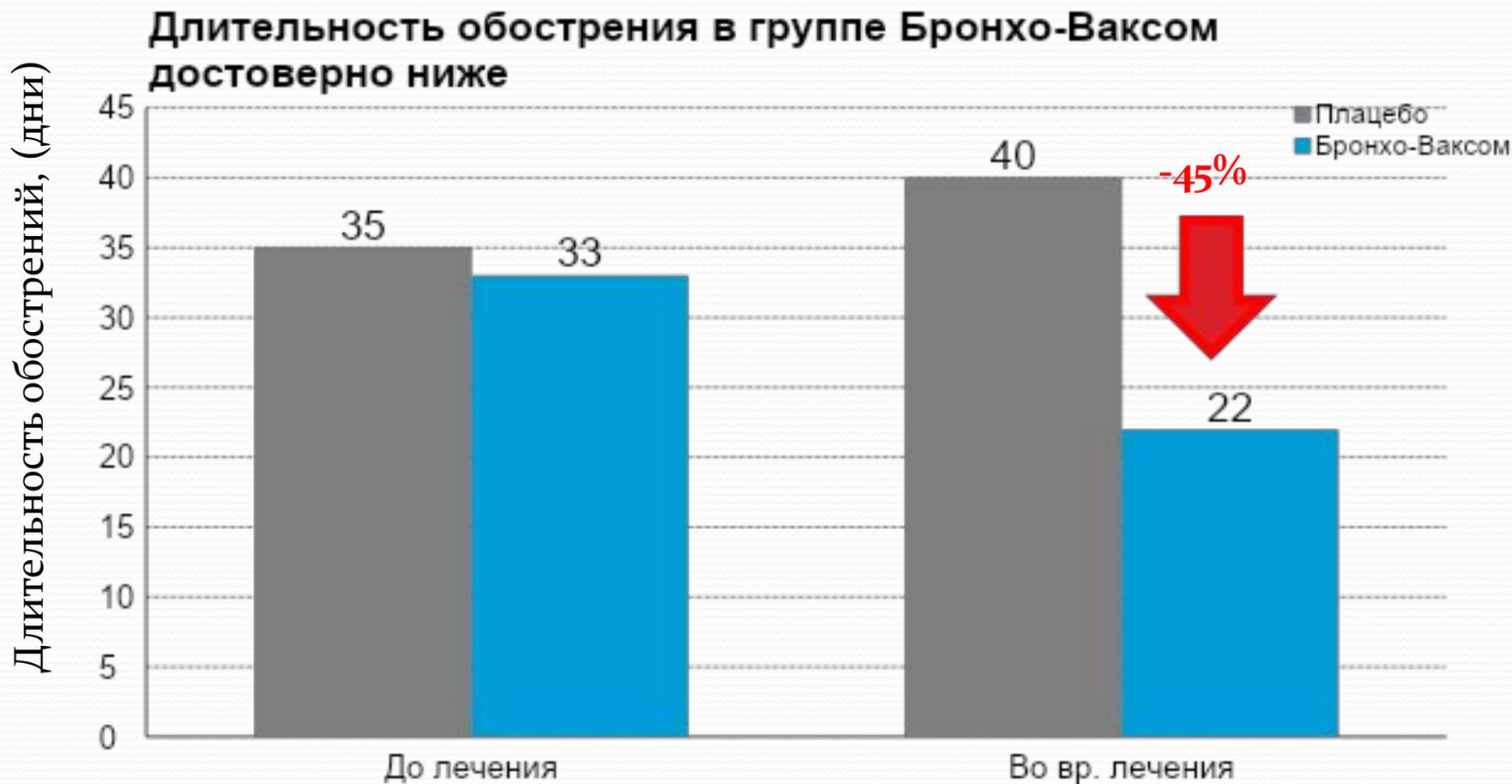
Оценка пациентов терапевтического и профилактического действия Бронхо-Ваксома

Эффект	Лечебный эффект				Профилактический эффект			
	Бронхо-Ваксом		Плацебо		Бронхо-Ваксом		Плацебо	
	(30 patients)		(29 patients)		(30 patients)		(29 patients)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Очень хороший	23	76.7	6	20.7	23	76.7	7	24.1
Умеренный	4	13.3	5	17.2	3	10	7	24.1
Без эффекта	3	10	18	62.1	4	13.3	15	51.8

76,7% пациентов с хроническим бронхитом и бронхиальной астмой оценили лечебный и профилактический **эффект Бронхо-Ваксома, как очень хороший**

Czerniawska-Mysik G, Adamek-Guzik T, Dyczek A and Kotlinowska T. Doubleblind clinical study with Broncho-Vaxom®

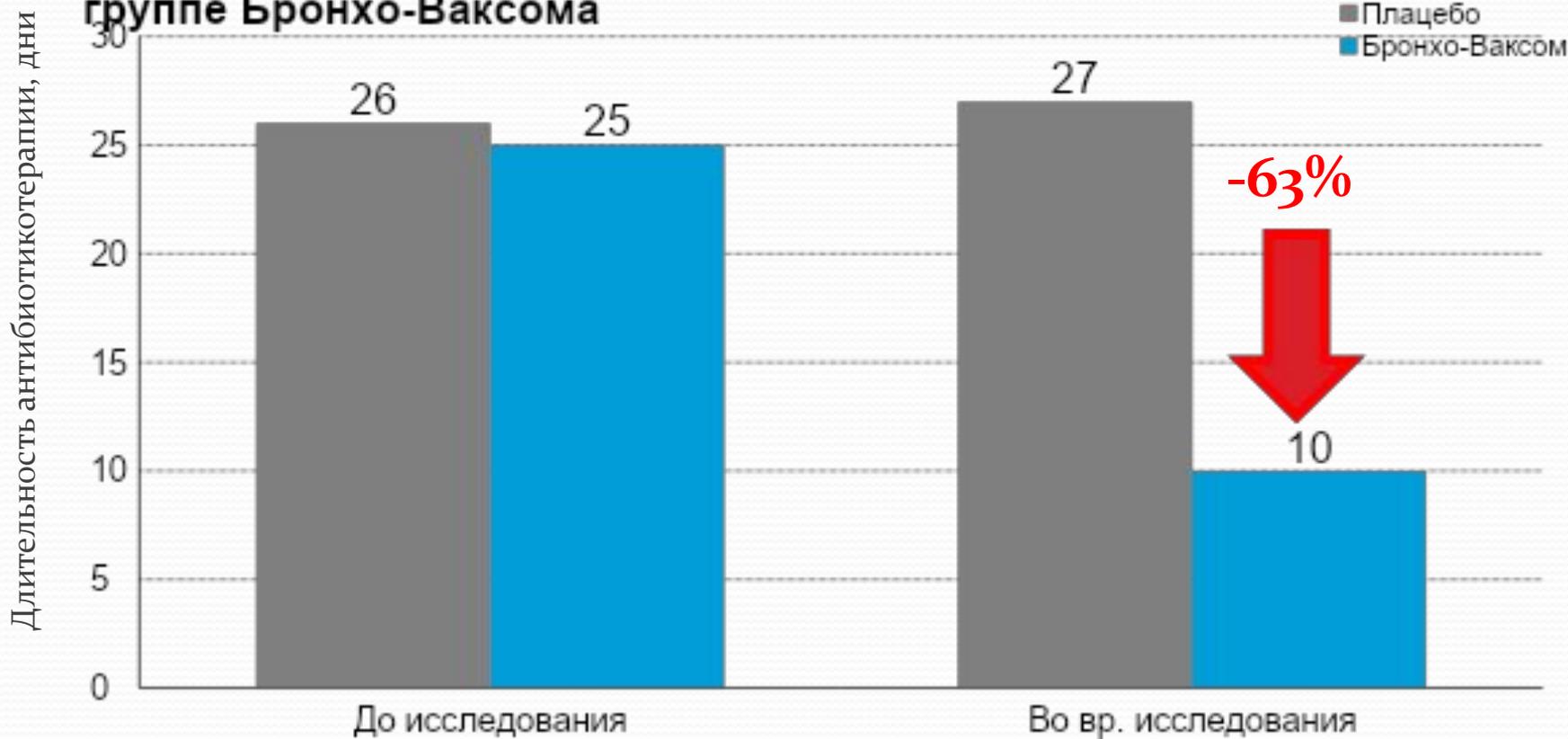
Immunotherapy – Основные результаты



$p < 0,01$

Czerniawska-Mysik G. et al 1992 Int. J. Immunotherapy – Основные результаты

Длительность антибиотикотерапии достоверно ниже в группе Бронхо-Ваксома



$p < 0,01$

Czerniawska-Mysik G. et al 1992 Int. J. Immunotherapy – Выводы

- Бронхо-Ваксом эффективен как для лечения, так и для профилактики обострения бронхитов у пациентов с БА
- Применение Бронхо-Ваксома достоверно снижает уровень потребления антибиотиков и β_2 агонистов
- В исследовании не было зарегистрировано нежелательных явлений. Отличная переносимость препарата

EPOS 2012: Бронхо-Ваксом



«**Бронхо-Ваксом** единственный иммуностимулятор, который рекомендован в качестве дополнения к стандартной терапии хронического риносинусита, не сопровождающегося полипами.»
(уровень доказательности A)



При добавлении Бронхо-Ваксома к стандартной терапии хронического синусита

- Уменьшается количество обострений заболевания
- Уменьшается выраженность основных симптомов
- Улучшается рентгенологическая картина пазух носа

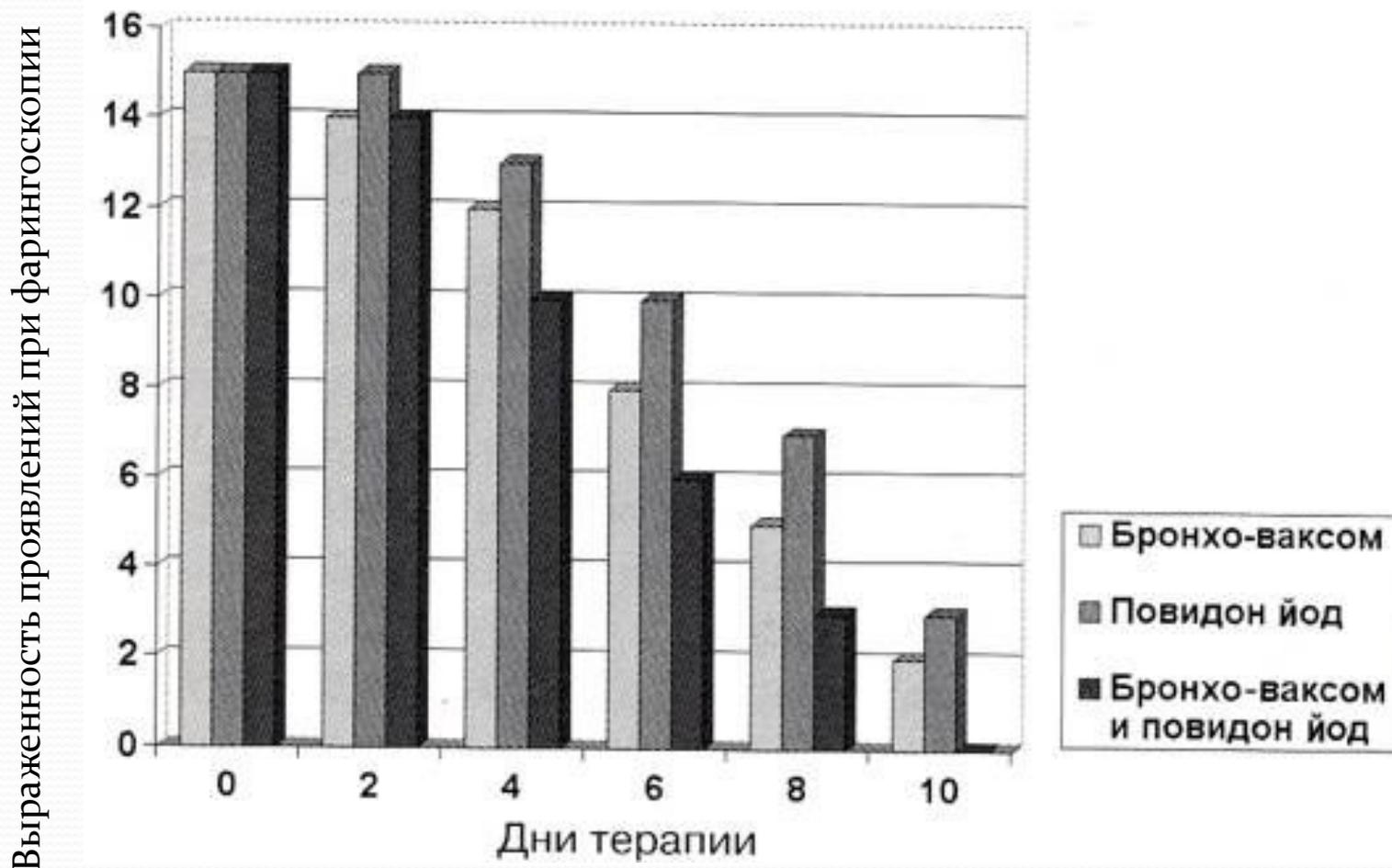
Применение препарата Бронхо- Ваксом в терапии тонзиллофарингита

Дизайн исследования:

- **Цель исследования** : изучить эффективность Бронхо-Ваксома у пациентов с тонзиллофарингитом
- 45 пациентов в возрасте 19-65 лет с острым тонзиллофарингитом и обострением хронического
- Режим дозирования: Бронхо-Ваксом по 1 капсуле 1 раз в день 10 дней
- Пациенты разделены на 3 группы:
 - I гр. Бронхо-Ваксом по схеме (монотерапия)
 - II гр. Стандартная терапия+ Повидон йод (контр. группа)
 - III гр. Повидон йод + Бронхо-Ваксом

А.Ю.Овчинников, В.М.Свистушкин,

Бронхо-Ваксом способствует нормализации фарингоскопической картины как при монотерапии, так и в составе комплексной терапии.



Бронхо-Ваксом имеет простой и удобный режим дозирования

ПРОФИЛАКТИКА:

*1 капсула в день x 10 дней,
курс 3 цикла,
интервал между циклами 20 дней*

ЛЕЧЕНИЕ:

1 капсула в день ≥ 10 дней



*Длительность лечения определяет врач, но не менее 10 дней¹⁶



Обеспечить организм ребенка необходимыми витаминами и минералами только за счет обычного рациона в современных условиях **невозможно!**



ОБЯЗАТЕЛЬНО необходимо включать в рацион питания витаминно-минеральные препараты

Витамин Д как фактор неспецифической защиты от вирусных и бактериальных инфекций



Дети и подростки с положительной реакцией Манту обязательно должны получать 400-1600 МЕ/сут длительно – до 6 мес.

Дефицит

Относительная недостаточность

Норма

Пограничные значения

Токсичность

<20 нг/л

20-30 нг/л

30-75 нг/л

75-100 нг/л

>100 нг/л

Благодарю за внимание

