

Часто болеющие дети – есть ли шанс отказаться от антибиотиков?

**Артюкова С.И. – к.м.н., доцент кафедры
пропедевтики детских болезней и
поликлинической педиатрии**

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

Критические периоды становления иммунной системы ребенка

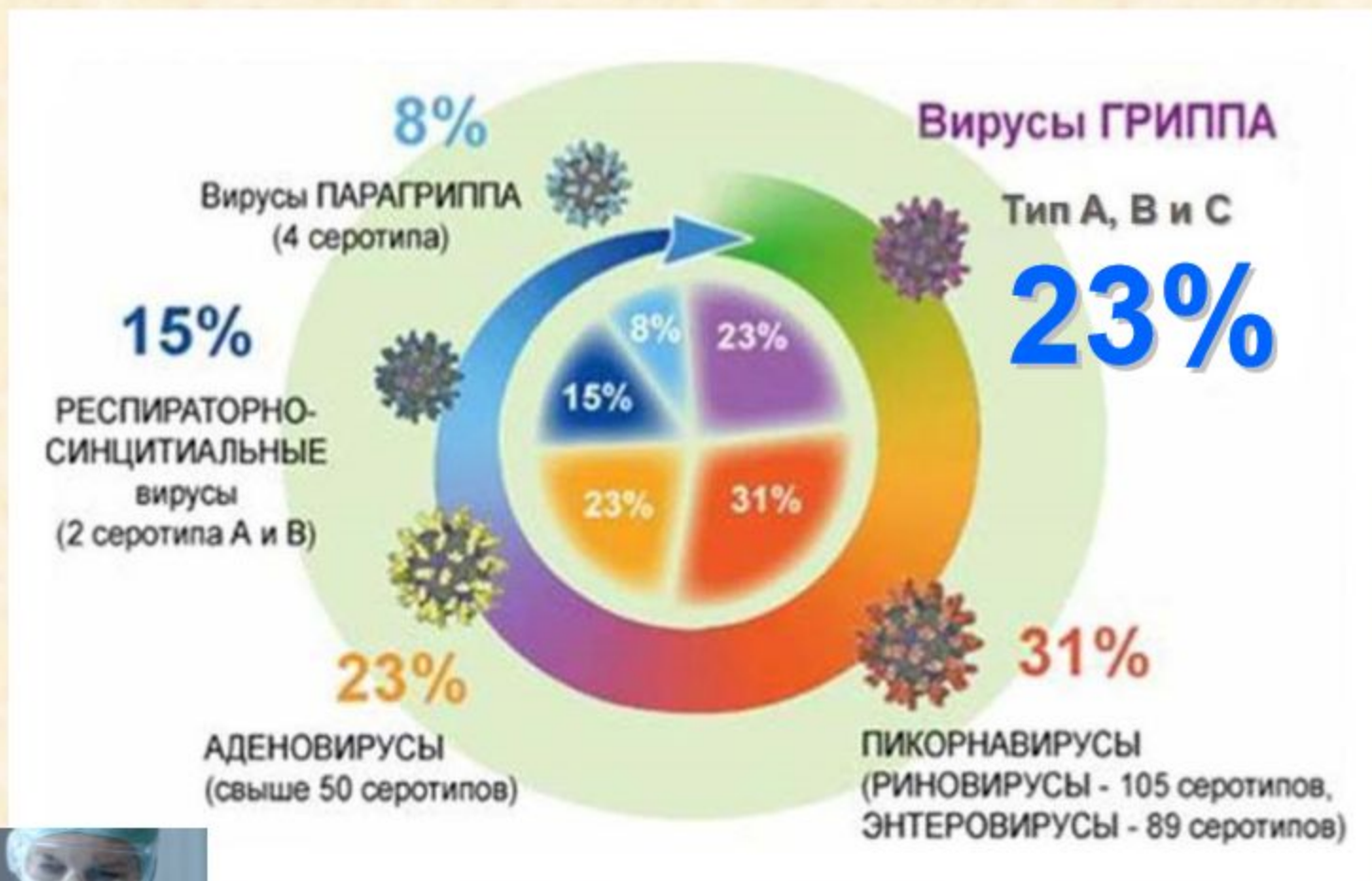
- Грудной и ранний возраст: Th-2 направленность иммунного ответа, несостоятельность макрофагально-фагоцитарного звена, интерфероногенеза, незрелость Т- и В-лимфоцитов
- Полноценная продукция IgG – к 4-6 годам жизни
- Местный иммунитет слизистых дыхательных путей – IgA и неспецифические факторы защиты – 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

ПОЛИЭТИОЛОГИЧНОСТЬ ОРВИ:

«более 250 возбудителей + ~20% микст-инфекций у детей»



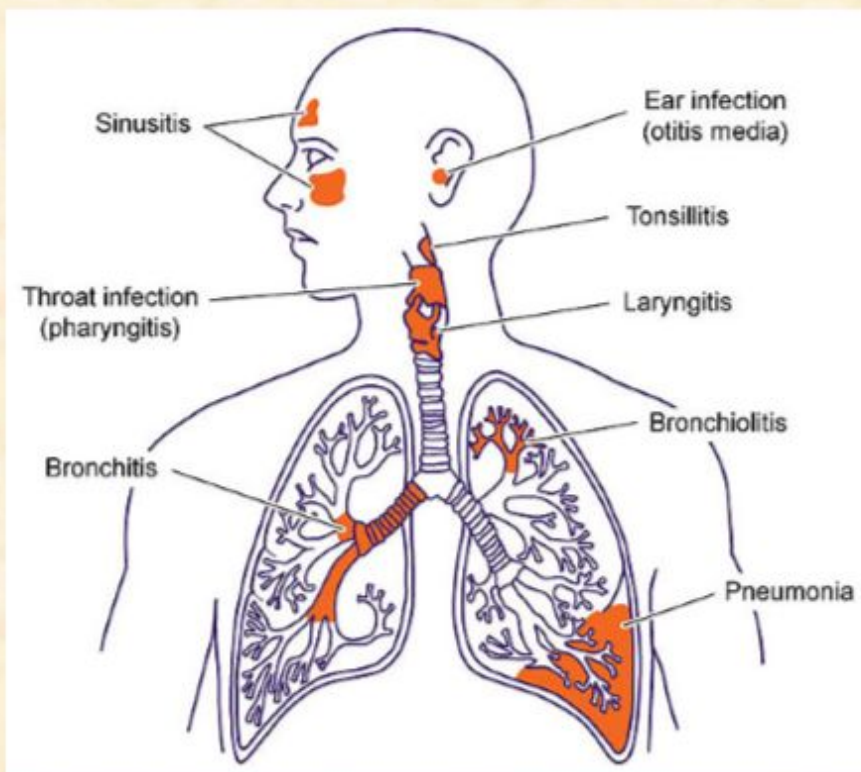
В рутинной практике – никто ничего «не сеет», т.е. ПВ ЛС назначаются «в слепую»

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»

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

Основные бактериальные возбудители рецидивирующих респираторных инфекций

Нозология	Основные бактериальные возбудители
Средний отит	<i>S. pneumoniae, H. influenzae</i>
Синуситы	<i>H. influenzae, S. pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Group A streptococci, anaerobes, viruses, S. aureus (редко)</i>
Фарингиты	<i>Respiratory viruses, S. pyogenes</i>
Ринит	<i>Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes u Haemophilus influenzae</i>
Острый ларингит	<i>Respiratory viruses, M. catarrhalis, S. pyogenes</i>
Аденоидит	<i>S. Pneumoniae, H. influenzae, S. aureus</i>
Ангина/Тонзиллит	<i>Стрептококки группы А, С, G; Listeria monocytogenes; St. aureus, H. influenzae, Moraxella catarrhalis</i>
Внебольничная пневмония	<i>S. pneumoniae, H. influenzae, M. catarrhalis, Legionella pneumophila, Chlamydia pneumoniae, K. pneumoniae, Escherichia coli, S. aureus</i>
Обострение ХОБЛ	<i>H. influenzae, S. pneumoniae, M. catarrhalis, respiratory viruses</i>

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 о 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

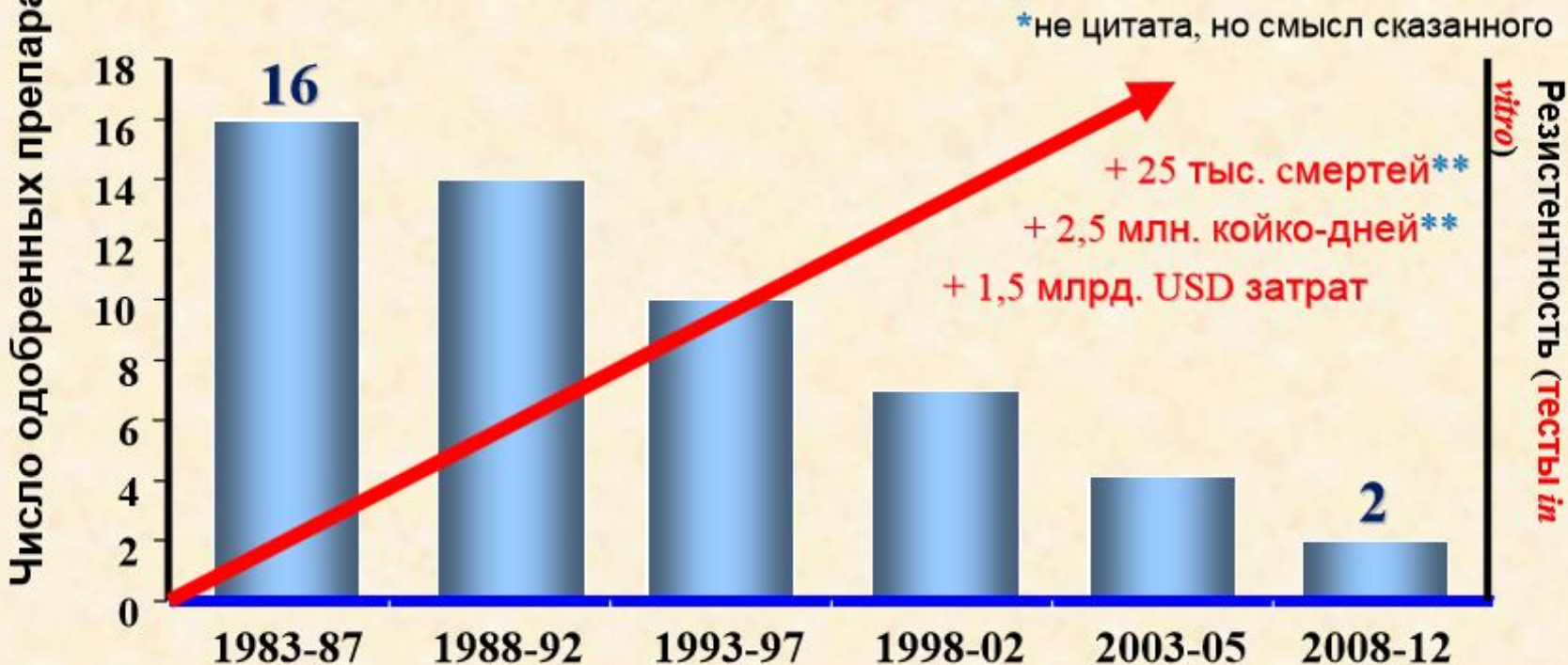


на Б



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

Что же делать??????



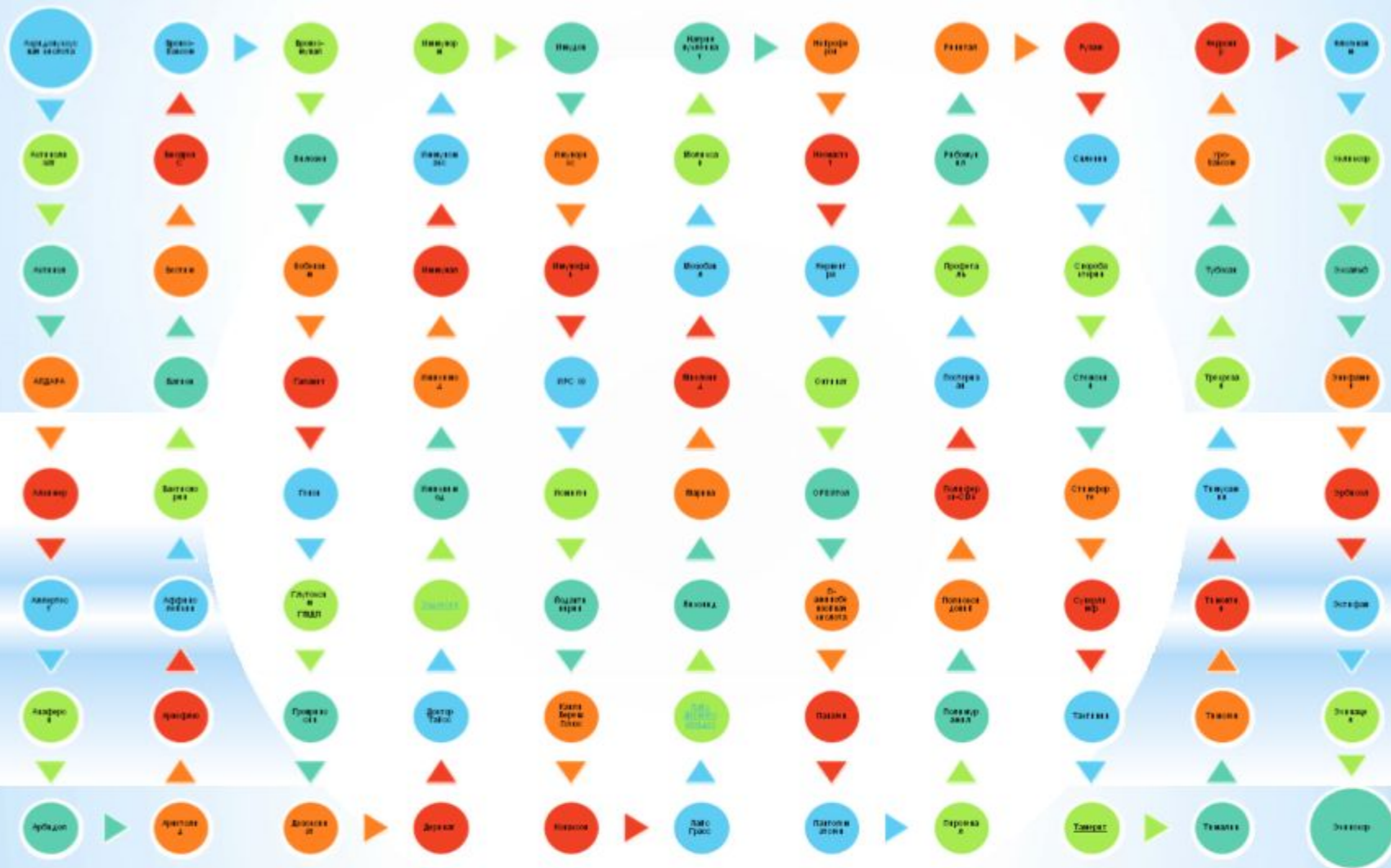
Ждать

ИЛИ



Действовать

Краткий список зарегистрированных в России иммуномодуляторов



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)



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

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

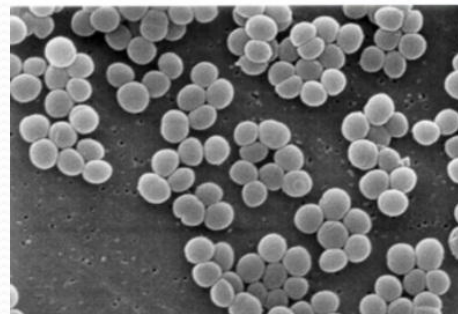
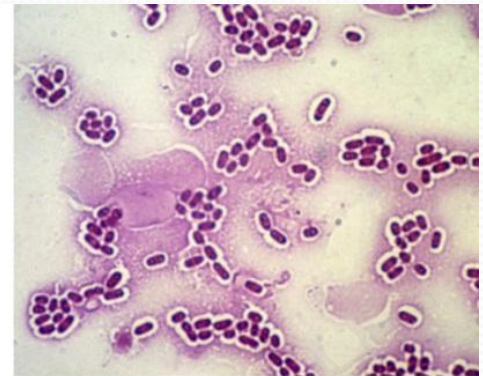
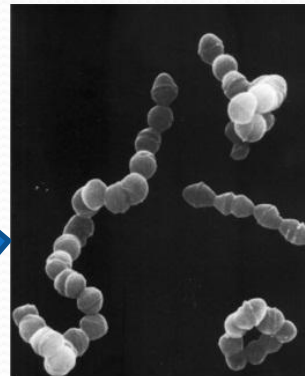
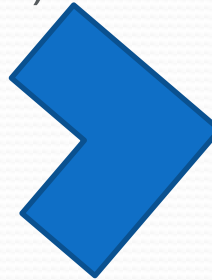
БРОНХО-ВАКСОМ – «ПАРОВОЗ» ДЛЯ ВСЕЙ ГРУППЫ ИМП

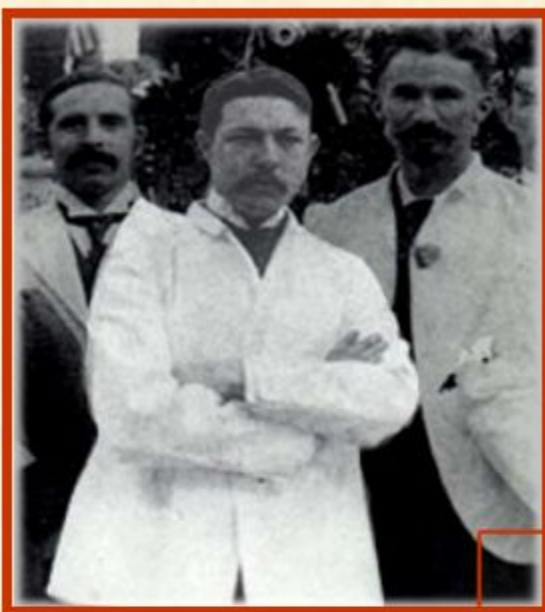


Бронхо-Ваксом: Механизм действия

- Бронхо-Ваксом представляет собой стандартизованный иммуноактивный лиофилизированный экстракт 8 видов (21 штамм) респираторных патогенов:

- *Streptococcus pneumoniae* (4)
- *Streptococcus pyogenes* (1)
- *Streptococcus viridans* (3)
- *Staphylococcus aureus* (6)
- *Klebsiella pneumoniae* (2)
- *Klebsiella ozaenae* (1)
- *Moraxella catarrhalis* (3)
- *Haemophilus influenzae* (1)





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

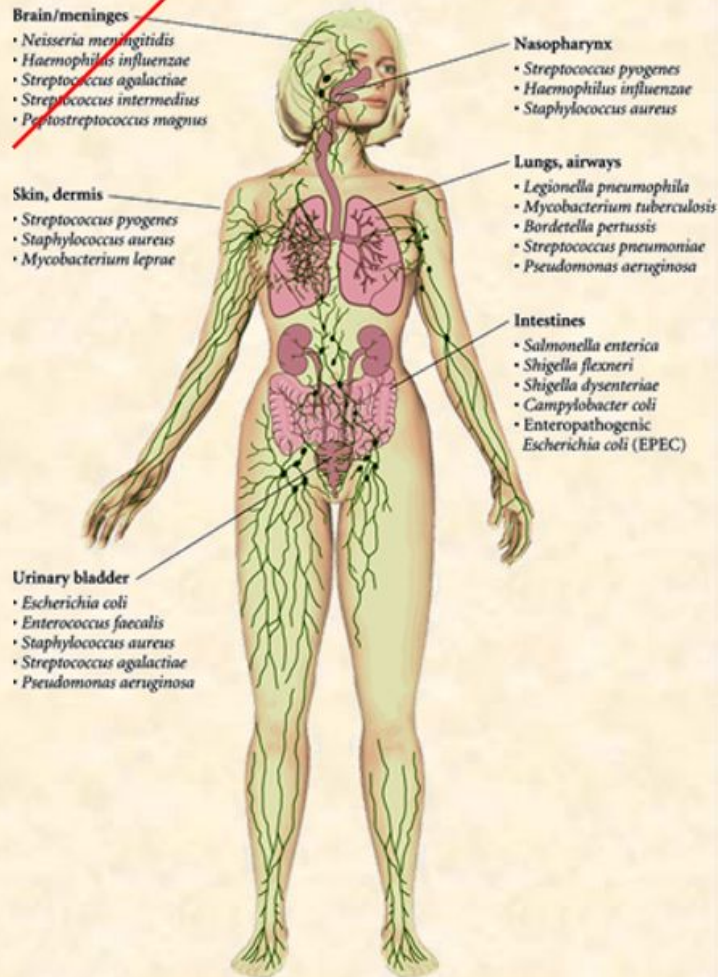
Ruslan Medzhitov – экспериментальное подтверждение PRR человека

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-[+]/[-] 	

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**



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)

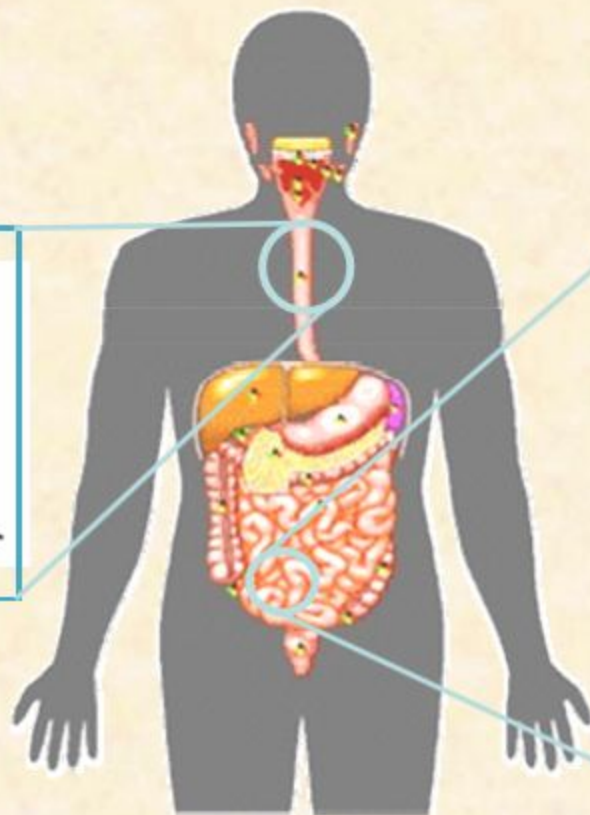
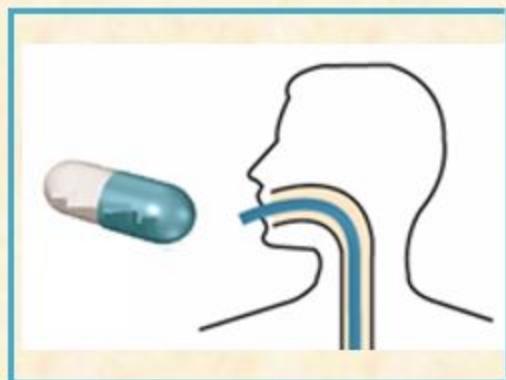
} **инфек-
ции**

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

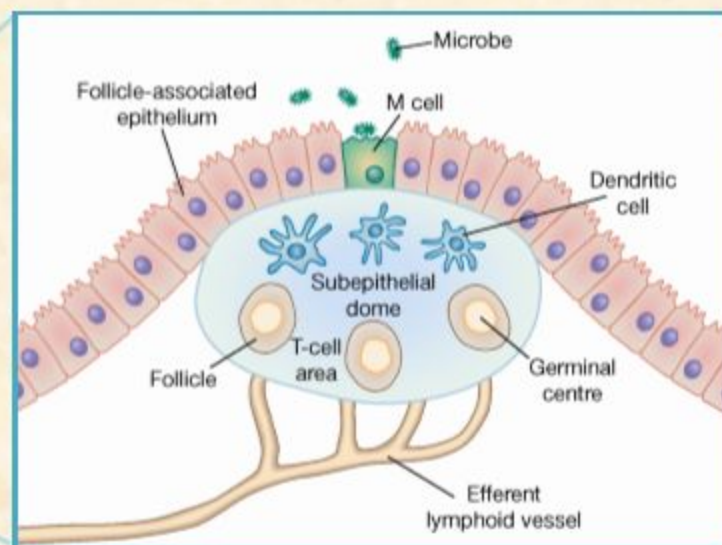
- # **ГМДП** (ПГ), **MPLA** (ЛПС), **SpG ODN** (бакДНК)

БРОНХО-ВАКСОМ – МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Прием БВ



Слизистая оболочка ЖКТ



БРОНХО-ВАКСОМ – 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

Клиническая эффективность Бронхо-Ваксома

Потребность в антибиотиках



- ❑ Уменьшает потребность в антибиотиках
- ❑ Уменьшает потребность в сопутствующей терапии

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

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

Здоровье человека зависит на:

10% -от медицинского обслуживания

15% -от наследственности

25% -от окружающей среды

50% -от образа жизни

(данные ВОЗ)

Реабилитационная программа для часто болеющих детей

Устранение внешних факторов риска
возникновения частых ОРВИ



- Посещение детских образовательных учреждений в раннем возрасте (до 3 лет);
- высокая частота социальных контактов;
- посещение публичных мест;

Рациональный режим дня

Стиль здорового образа жизни

● Ежедневные прогулки, продолжительность и кратность которых должна зависеть от погодных условий: даже при температуре воздуха ниже $-15-20^{\circ}$ целесообразны прогулки продолжительностью не менее 30 мин 2 раза в день.



Особенности физического воспитания - закаливание

- Рекомендуется в качестве профилактики простудных заболеваний старый способ закаливания – босохождение. Наиболее приемлемым оказался способ И.М.Саркисова-Серазини: вначале дети ходят дома в носках, а потом уже босыми ногами по комнате в течение от 15 до 30 мин каждый день. Это время удлинится на 10 мин и доводится до 1-1,5 ч, а затем и постоянно – в течение дня.
- Показано местное закаливание: умывание лица, рук, заушных областей, груди холодной водопроводной водой (4 раза в день), уход за лимфоглоточным кольцом – полоскание горла холодной водой, затыгивание воды носом с ладоней (4 раза),
- общее закаливание – налить в таз или в ведро холодную воду (температура должна быть не выше 12°C) и одновременно вылить на ступни ребенка, стоящего в ванне. Отверстие стока воды должно оставаться открытым. Попросите ребенка потоптать ножками, пока стекает вода. Вытереть ноги, не растирая их, а промокая полотенцем.



Микроклимат В помещении

Относительная влажность воздуха — важный экологический показатель среды

- Низкая относительная влажность (до 5-7 %) в помещениях квартиры, офиса отмечена в регионах с продолжительным стоянием низких отрицательных температур наружного воздуха.
- Обычно продолжительность до 1-2 недели при температурах ниже минус 20°C, приводит к высушиванию помещений.
- Значительным ухудшающим фактором в поддержании относительной влажности является воздухообмен при низких отрицательных температурах.
- Наиболее комфортно человек чувствует себя при влажности воздуха: **летом – от 60 до 75%; зимой от 55 до 70%.**



Рациональное питание ЧБД



- При нарушенном пищевом поведении, отсутствии аппетита – назначаются продукты, корригирующие рацион – 1 мл – 1,5 ккал



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

Верные исторические союзники: военная и гуманитарная помощь

Микрофлора- укрепление, тренировка и координация всех защитных эшелонов

Элитное подразделение

Адаптивный иммунитет

Специфический клеточный ответ - Т-специфический гуморальный ответ В- клетки, антитела

Рядовые солдаты и часовые

Врожденный иммунитет

Клеточные и гуморальные факторы врожденного иммунитета макрофаги, дендритные клетки, натуральные киллеры, комплемент, интерфероны
Целостность эпителия кожи и слизистых
Слизь, мукоцилиарный клиренс,

Стена крепости

Физические и химические барьеры

Ров с водой