

РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРЫХ ИНФЕКЦИЯХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

Спичак Т.В.

Кафедра педиатрии и детской ревматологии
педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первый
МГМУ им. И.М. Сеченова

ВОЗБУДИТЕЛИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ ПРИ ОСТРЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

ТИПИЧНЫЕ

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*
- *Streptococcus pyogenes*
- *M. catarrhalis*

«АТИПИЧНЫЕ»

- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Chlamydophila pneumoniae*

ГРУППЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

- **Аминопенициллины**
- **Цефалоспорины**
- **Макролиды**

ПРОБЛЕМА ПЕНИЦИЛЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПНЕВМОКОККОВ

- **Число резистентных штаммов пневмококков в США, Испании и Японии составляет, соответственно: 21,2%, 22,9% и 44,5%**

Jenkins S.G., Brown S.D., Farrell D.J., 2008

Trallero P.E., Yerrero M.J.E. Mazon A., et al, 2008

Inoue M, Farrell D.J., Kaneko K. , et al, 2008

- **Неблагоприятные тенденции в России, связанные с повышением МПК90 для пенициллинов с 0,06 до 0,125 мг/л, которая находится в диапазоне умеренной резистентности**

Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В.
и Группа исследователей проекта ПеГАС, 2010

- **Резистентные штаммы пневмококка чаще встречаются у детей**

НОСИТЕЛЬСТВО (%) *S. pneumoniae* в ДЕТСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ

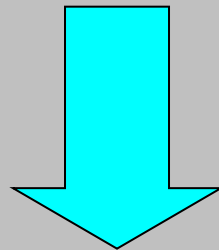
- Детские дома - 46,7%
- Детские сады - 53,3%

Чувствительность к пенициллину штаммов *S. pneumoniae*,
выделенных от детей из организованных коллективов
(n=306)

Организованные детские коллективы	Количество штаммов, n (%)		
	Чувствительные (МПК < 2 мг/л)	Умеренно резистентные (МПК 4 мг/л)	Резистентные (МПК >4 мг/л)
Детские дома	118 (82,5%)	24 (16,8%)	1 (0,7%)
Детские сады	163 (100%)	0	0

ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ ПЕНИЦИЛЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПНЕВМОКОККОВ В ПЕДИАТРИИ

Доза амоксициллина - 40-90мг/кг/сут. на 3 приема



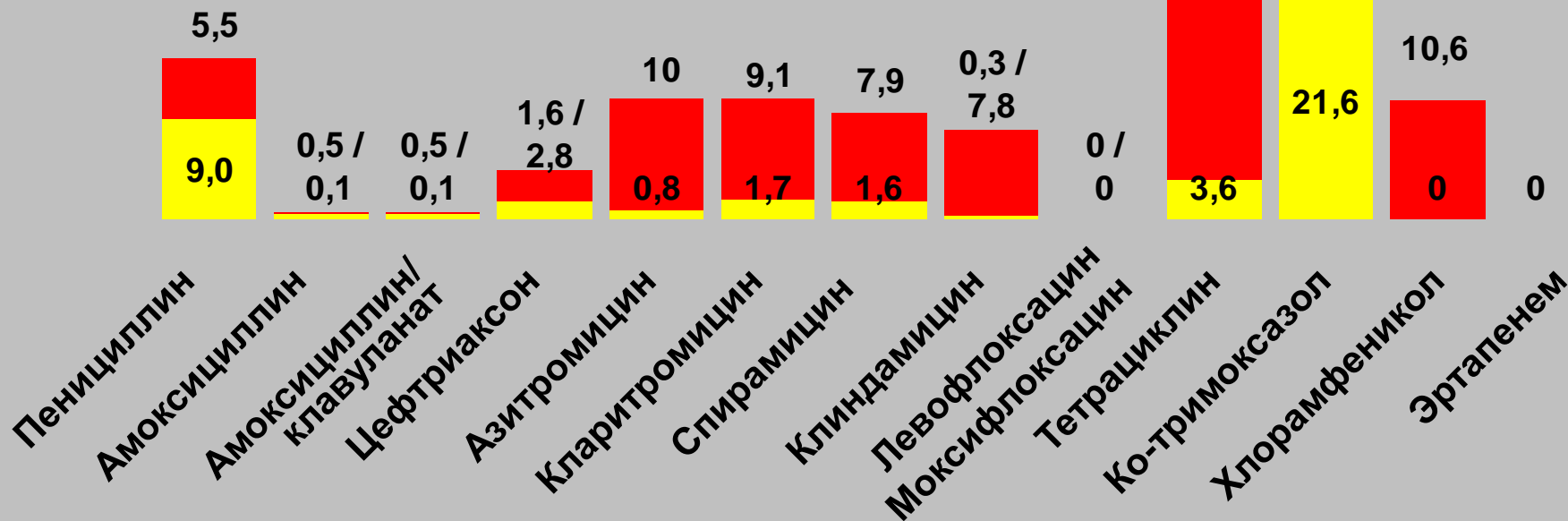
- Детям, проживающим в регионах с высокой частотой умереннорезистентных и резистентных к пенициллину штаммов
- Детям, находящимся в детских учреждениях с круглосуточным пребыванием

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ (%) НЕЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ШТАММОВ *S.pneumoniae* В РФ (2007-2009 гг.)

Число штаммов – 744 (ПеГАС-III)

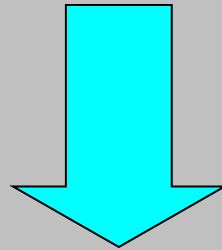
Умереннорезистентные штаммы

Резистентные штаммы



ЗАДАЧИ ПЕДИАТРОВ

- Повысить обоснованность назначения АБП и выбора препарата первой линии между бета-лактамами и макролидами



- Улучшить дифференциальную диагностику вирусных и бактериальных инфекций
- Улучшить диагностику БГСА-инфекции при остром тонзиллите
- Улучшить диагностику атипичных инфекций

ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ АБТ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

- 1. Использовать эмпирическую АБТ**
- 2. Выбор АБП должен осуществляться согласно чувствительности (резистентности) бактериальных патогенов к АБП**
- 3. Использовать АБП для приема внутрь в амбулаторных условиях**
- 4. Доза АБП должна создать в очаге инфекции концентрацию, достаточную для подавления роста возбудителя**

ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ АБТ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

5. Использование **Амоксициллина/амоксициллин+клавуланат** как препарата выбора
6. Детям, получавшим АБП в течение последних 30 дней, рекомендуется начинать лечение с ингибиторзащищенного пенициллина (**амоксициллина/клавуланата**)
7. Макролидные препараты являются препаратами первого ряда при подозрении на атипичную инфекцию или при аллергии к бета-лактамам АБП
8. Цефалоспорины являются альтернативными препаратами

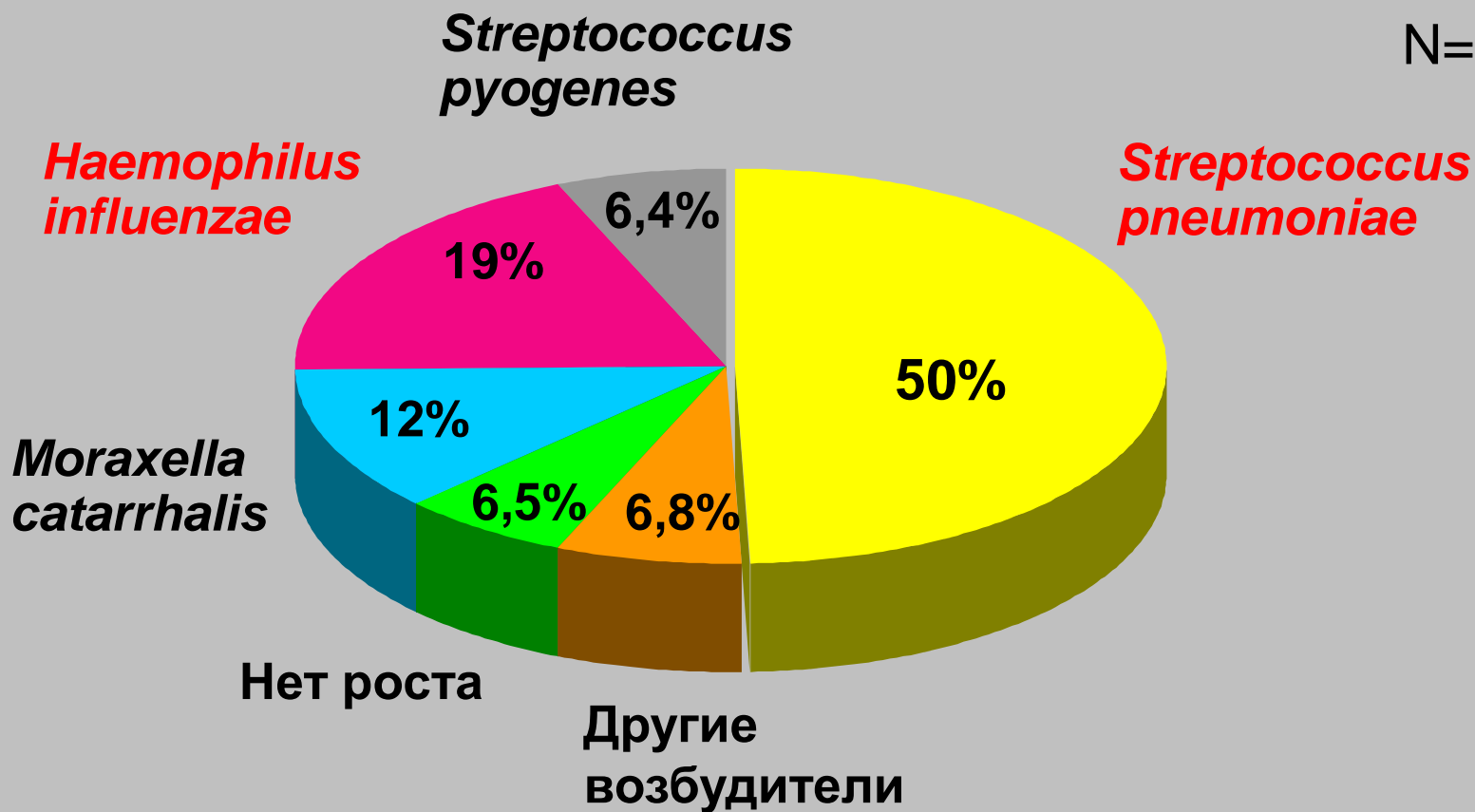
**СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО РАЦИОНАЛЬНОЙ АБТ ПРИ
ОСТРОМ СРЕДНЕМ ОТИТЕ,
ОСТРОМ ТОНЗИЛЛИТЕ И
ПНЕВМОНИИ**

ОСТРЫЙ СРЕДНИЙ ОТИТ – ОДНА ИЗ САМЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИЙ

- **Канада:** Ежегодно совершается 1,8 млн. визитов к врачу в год по поводу о. среднего отита
- **США:** к 1 году у 50-60% детей отмечался хотя бы один эпизод о. среднего отита; к 3-м годам – у 90%, у 50% – несколько эпизодов о. среднего отита
- **ВОЗ:** Ежегодно в развивающихся странах 51 000 детей <5 лет умирают от о. среднего отита
- **Москва, 2002 г.:** Заболеваемость составила 6000 на 100 тыс дет. населения (данные Проф. Т.И. Гаращенко)

СТРУКТУРА ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ОСТРОГО СРЕДНЕГО ОТИТА

N=267



ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ АБ ТЕРАПИИ ОСТРОГО СРЕДНЕГО ОТИТА

ВОЗРАСТ	АНТИБИОТИК	
	назначение	назначение при условии
≤6 мес.	всем детям	
> 6 мес. ≤2 года	ОСО подтвержден	ОСО сомнителен, но тяжелое течение заболевания
> 2 лет		подтвержден ОСО и тяжелое течение заболевания

*Тяжелое течение - лихорадка >380С, выраженный болевой синдром, персистирование симптомов > 24 ч несмотря на симптоматическую терапию

American Academy of Pediatrics and American Academy of Family Physicians. Pediatrics 2004; 113: 1451-1465

ВЫБОР АБ ПРЕПАРАТА ПРИ ОСТРОМ СРЕДНЕМ ОТИТЕ У ДЕТЕЙ

Основной возбудитель	Терапия выбора	Альтернативная терапия**	Примечания
<p><i>S. pneumoniae</i> <i>H. Influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i></p>	<p>Амоксициллин вн. 40-90* мг/кг в 2-3 приема</p>	<p>Амоксициллин/ клавуланат вн. 90 мг/кг в 2-3 приема Цефтриаксон в/м 50 мг/кг 1-2 р/сут. Джозамицин вн. 40-50 мг/кг в 2-3 приема Азитромицин вн. 10 мг/кг в 1 прием</p>	<p>Длительность терапии - 10 дн. у детей <5 лет 5-7 дн. у детей >5 лет Для азитромицина 5 дн</p>

Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии.

Под ред. Страчунского Л.С. и др., М., 2007 American Academy of Pediatrics and American Academy of Family Physicians. Pediatrics 2004; 113: 1451-1465

ЭТИОЛОГИЯ ОСТРОГО ТОНЗИЛЛИТА

	Частота, %	
	Дети	Взрослые
Бактерии	30-40	5-10
Стрептококки группы А	28-40	5-10
Стрептококки групп С, G	0-3	0-18
<i>N. gonorrhoeae</i>	0-0,01	0-0,01
<i>A. haemolyticum</i>	0-0,05	0-10
<i>M. pneumoniae</i>	0-3	0-10
<i>S. pneumoniae</i>	0-3	0-9
Вирусы	15-40	30-60
Идиопатический	20-55	30-65

МЕЖДУНАРОДНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛЕЗНЕЙ - X

- **Стрептококковый фарингит - J02.0**
- **Стрептококковый тонзиллит - J03.0**

БГСА- ИНФЕКЦИЯ

- **Опасна развитием осложнений**
- **Вызывает вспышки стрептококковых тонзиллофарингитов в организованных коллективах**
- **Наиболее уязвимы дети 5-15 лет и молодые взрослые**
- **Наибольшая заболеваемость стрептококковыми тонзиллофарингитами отмечена в конце зимы – ранней весной**

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО ТОНЗИЛЛИТА

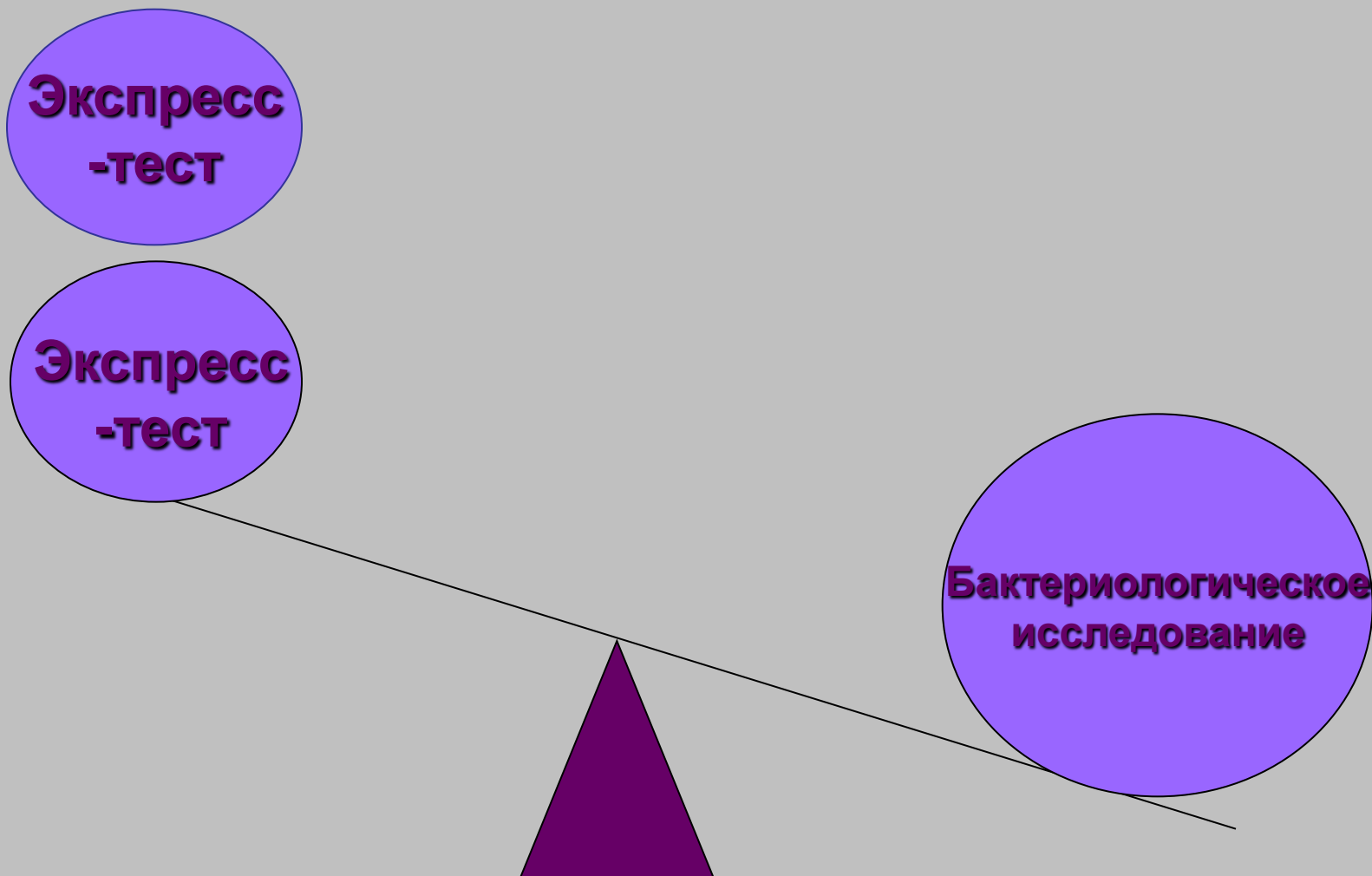
Бактериологическое исследование

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО ТОНЗИЛЛИТА

Экспресс-тесты

Специфичность 95%-100%
Чувствительность 60%-95%

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА БГСА-ТОНЗИЛЛИТА



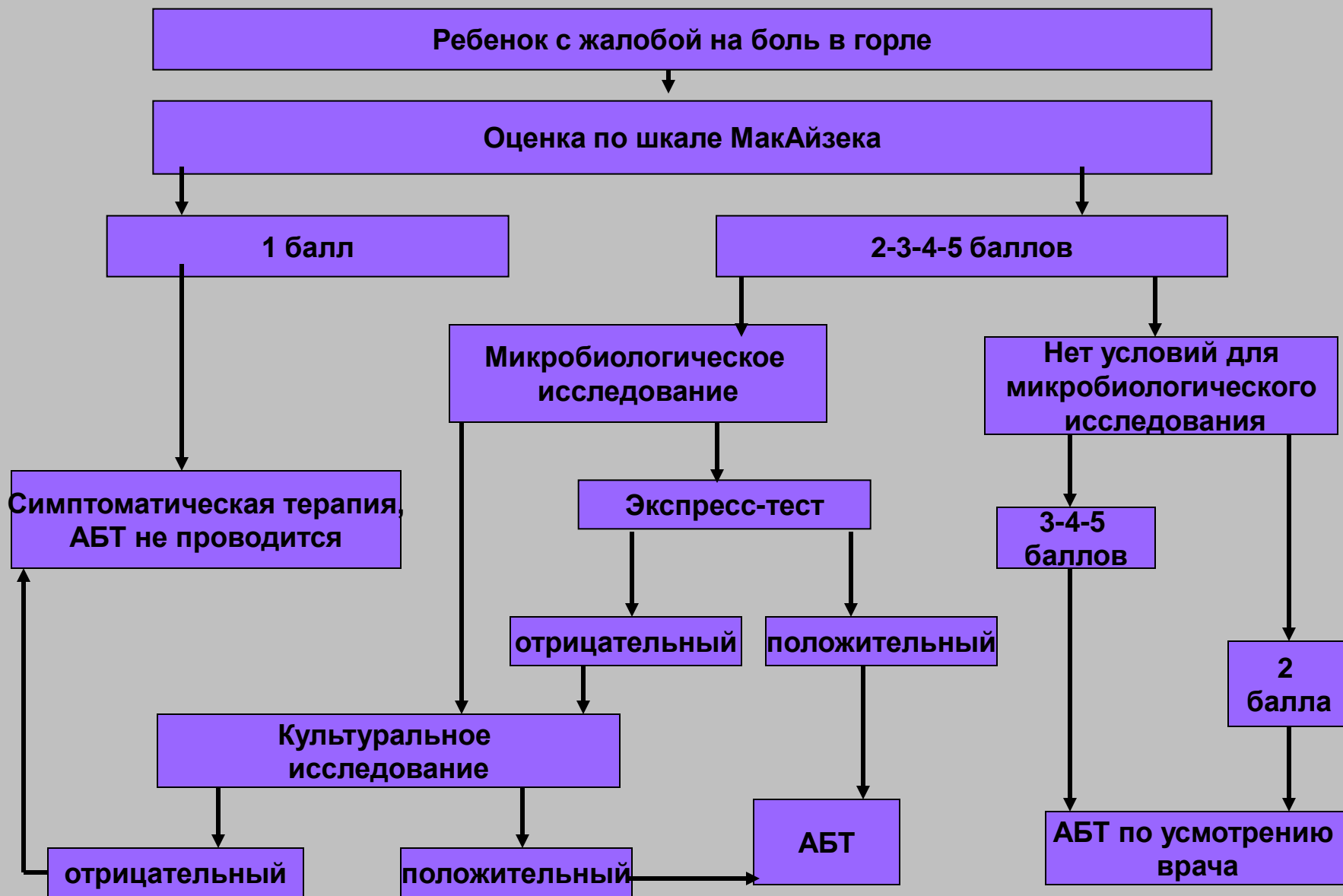
ШКАЛА ОЦЕНКИ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ПРИ ОСТРОМ ТОНЗИЛЛИТЕ

Критерий	Баллы
Температура > 38°C	1
Отсутствие кашля	1
Болезненность, увеличение передне-шейных лимфоузлов	1
Отечность миндалин	1
Возраст	
3-14 лет	1
15-44 года	0
≥ 45 лет	-1

ШКАЛА ОЦЕНКИ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ПРИ ОСТРОМ ТОНЗИЛЛИТЕ

Балл	Риск БГСА-инфекции	Тактика лечения
≤ 0	1-2,5%	Не обследовать
1	5-10%	АБ не показаны
2	11-17%	Культуральное исследование АБ – если БГСА (+)
3	28-35%	
≥ 4	51-53%	Эмпирически АБ \pm культуральное исследование

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТОНЗИЛЛИТА



ВЫБОР АБ ПРЕПАРАТА ПРИ СТРЕПТОКОККОВОМ ТОНЗИЛЛИТЕ У ДЕТЕЙ

Основной возбудитель	Терапия выбора	Альтернативная терапия**	Примечания
<i>S. pyogenes</i>	<p>Амоксициллин вн. 40-90* мг/кг в 2-3 приема</p> <p>Феноксиметилпенициллин вн. 25-50 мг в 3-4 приема</p>	<p>Цефалексин вн. 25-50 мг в 3-4 приема</p> <p>Джозамицин вн. 40-50 мг/кг в 2-3 приема</p> <p>Азитромицин вн. 10 мг/кг в 1 прием</p>	<p>Длительность терапии - 10 дн.</p> <p>Для азитромицина - 5 дн</p>

Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии.

Под ред. Страчунского Л.С. и др., М., 2007 American Academy of Pediatrics and American Academy of Family Physicians. Pediatrics 2004; 113: 1451-1465

ВЫБОР АБ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ СТРЕПТОКОККОВОМ ТОНЗИЛЛИТЕ

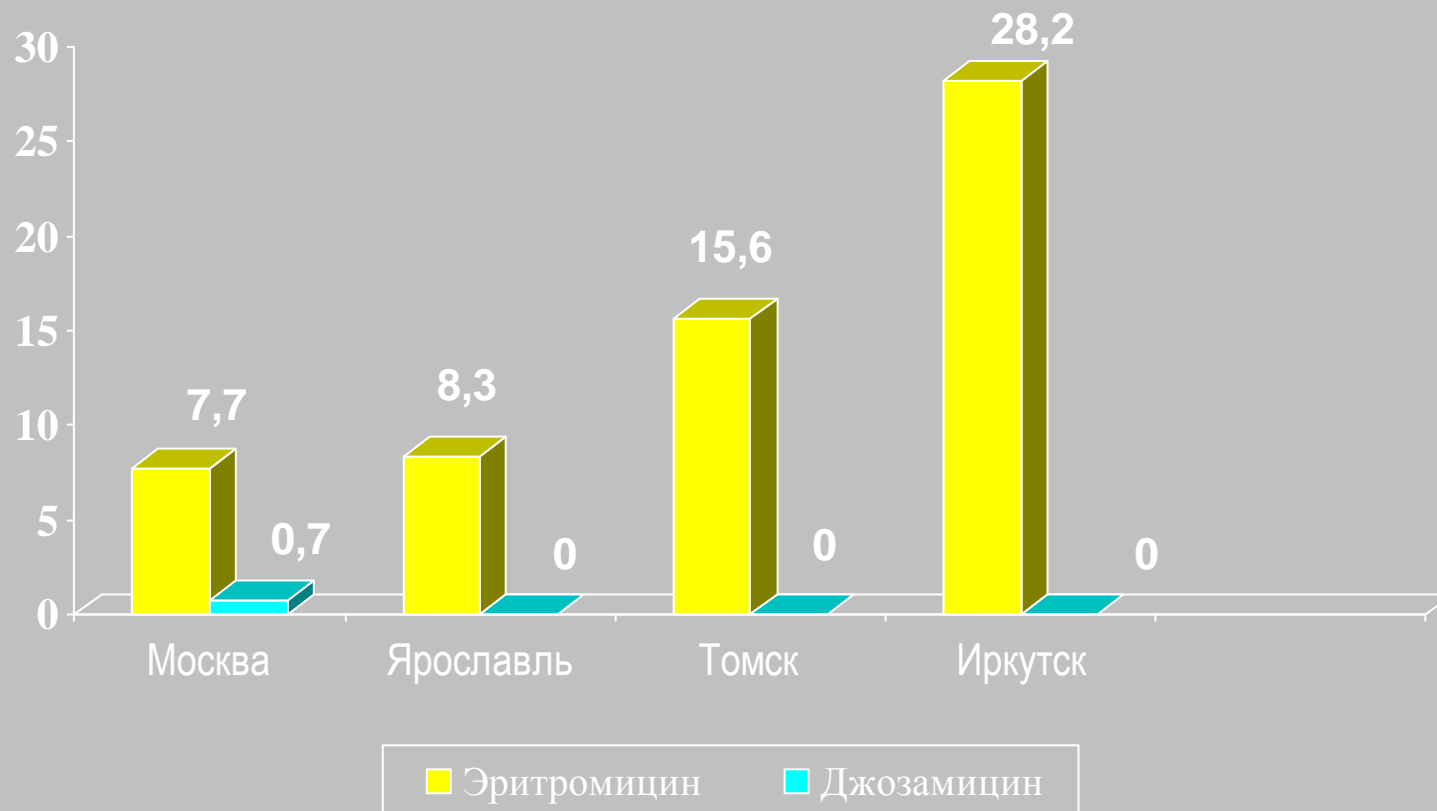
- Препарат выбора:

 - амоксициллин/клавуланат (Флемоклав
солютаб®) внутрь

- Альтернативные препараты:

 - цефуроксим аксетил внутрь или
линкозамиды внутрь

ДИНАМИКА РЕЗИСТЕНТОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ *S.pyogenes* К МАКРОЛИДАМ В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ РФ



Для эмпирической терапии инфекций, вызванных *S.pyogenes*, целесообразно использовать только 16-членные макролиды

ИНФЕКЦИОННЫЙ МОНОНУКЛЕОЗ

Отношение числа лимфоцитов к числу лейкоцитов в ОАК $>0,35$ указывает на вирусную этиологию тонзиллита

Специфичность показателя - 100%

Чувствительность показателя – 90%

Wolf DM, Friedrichs I, Toma AG, 2007

ЦЕЛЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ СТРЕПТОКОККОВОГО ТОНЗИЛЛИТА

- **эрадикация БГСА из ротоглотки**
- **купирование клинических проявлений**
- **предупреждение развития ранних и поздних осложнений**
- **предотвращение распространения возбудителя**

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ КУРСА АБТ ПРИ СТРЕПТОКОККОВОМ ТОНЗИЛЛИТЕ

- для большинства препаратов составляет **10 дней**
- для азитромицина 5 дней
- для бензатин бензилпенициллина в/м однократно

ОШИБКИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО СТРЕПТОКОККОВОГО ТОНЗИЛЛИТА

- Недостаточно используются тесты экспресс-диагностики стрептококкового антигена и бактериологическое исследование мазков из зева
- Системная антибактериальная терапия подменяется местными противовоспалительными средствами
- Недооценка клинической и микробиологической эффективности и безопасности пенициллинов
- Используются препараты, к которым выработана устойчивость (ко-тримоксазол, тетрациклин, фузидин)
- Сокращение курса АБТ при клиническом улучшении

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ПНЕВМОНИЕЙ ДЕТЕЙ

- Россия - 8,86%:
в Южном ФО – 6,3%, в Дальневосточном ФО - 11,9%
- Европа и Северная Америка:
34–40 на 10 000 детского населения в возрасте до 5 лет и
14,5 на 10 000 - среди детей и подростков до 16 лет

Статистические материалы. МЗСР РФ, 2010

American Family Physician, 2004

- Дети 2-4 лет – 35% - 40% среди заболевших пневмонией
- Дети 1-ого года – 1% -3% среди заболевших пневмонией

*British Thoracic Society guidelines for the management of
community-acquired pneumonia in childhood. Thorax. 2011*

ПРОБЛЕМЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПНЕВМОНИЕЙ

- **Поздняя диагностика**
- **Несвоевременная или неадекватная терапия**
- **Гипердиагностика**
- **Низкая чувствительность физикальных признаков, ассоциирующихся с пневмонией**

МАТЕРИАЛЫ ВОЗ

Сочетание фебрильной температуры и синдрома дыхательных расстройств при условии отсутствия признаков бронхиальной обструкции имеет наибольшую диагностическую ценность для ВП (уровень доказательности В)

Bulletin of the World Health Organization, 2008

СИНДРОМ ДЫХАТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

Возраст

Частота дыханий в 1 мин.

0-2 мес

> 60 в мин.

2-12 мес

> 50 в мин.

1-3 года

> 40 в мин.

* Критерии ВОЗ при отсутствии признаков обструкции бронхов

АРГУМЕНТЫ ПРОТИВ

ДЕТИ < 3 ЛЕТ

Фебрильная t + Одышка = ВП (или Вирусный бронхиолит)

ДЕТИ > 3 ЛЕТ

Фебрильная t + Локальная симптоматика в легких
- Одышка = ВП

АТИПИЧНЫЕ ПНЕВМОНИИ

Фебрильная t + Локальная симптоматика в легких

- Одышка =
Микоплазменная ВП

Одышка + Локальная симптоматика в легких

- Фебрильная t =
Хламидийная ВП

РЕНТГЕНОГРАФИЯ ЛЕГКИХ

- Интерпретация рентгенологических признаков у детей с предполагаемым диагнозом пневмонии широко варьирует
- Рентгенологические признаки нельзя использовать для ориентировочной этиологической диагностики пневмонии
- Рентгенография легких не является обязательным исследованием при нетяжелой пневмонии

Ostapchuc M, Roberts DM, Haddy R., 2004

British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in childhood. Thorax. 2011

ЭТИОЛОГИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

Возраст

- 1-6 мес
- 6 мес – 6 лет
- >6 лет

Возбудители

- Респираторные вирусы
- Escherichia coli
- Staphylococcus aureus
- Chlamydia trachomatis

- Респираторные вирусы
- Streptococcus pneumoniae
- Haemophilus influenzae

- Streptococcus pneumoniae
- Micoplasma pneumoniae
- Chlamydophila pneumoniae
- Streptococcus pyogenus
- Haemophilus influenzae

ЭТИОЛОГИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ

- Частота ассоциаций пневмококковой и атипичной (микоплазменной и хламидийной) инфекции составляет от 8,2% до 23%

Esposito S., 2002

- В 38,7% случаев диагностирована смешанная бактериальная или вирусно-бактериальная этиология ВП

Спичак Т.В., Ким С.С., Катосова Л.К., 2011

ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ ПНЕВМОНИИ

- Лейкоцитоз $15 \times 10^9/\text{л}$ в ОАК
- С-реактивный белок – слабый предиктор бактериальной ВП
- Концентрация прокальцитонина значительно возрастает при тяжелой и имеет большой разброс данных при нетяжелой ВП

British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in childhood. Thorax. 2011

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА АТИПИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

- **ВОЗМОЖНЫ ЛОЖНОПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ ИЛИ ЛОЖНООТРИЦАТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ**
- **НЕОБХОДИМО ИСПОЛЬЗОВАТЬ НЕ МЕНЕЕ ДВУХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ОСТРОЙ МИКОПЛАЗМЕННОЙ ИЛИ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ

- Обнаружение АТ класса IgM в диагностическом титре
- Нарастание титров АТ в ≥ 4 раза в парных сыворотках

ОСОБЕННОСТИ

- При **острой микоплазменной инфекции** АТ класса IgM исчезают к 6 нед. болезни, иногда их обнаруживают спустя 6-8 мес.
- При **острой хламидийной инфекции** АТ класса IgM сохраняются в течение 8-12 нед.

ОСОБЕННОСТИ ЦИРКУЛЯЦИИ АНТИТЕЛ КЛАССА IgG

- появляются на 14-20 день болезни
- обладают способностью к **длительной циркуляции в низких титрах** на протяжении ряда лет.

ПЦР-ДИАГНОСТИКА

ДОСТОИНСТВА

- быстрая получения результата
- обнаружение возбудителя с первых дней болезни

НЕДОСТАТКИ

- сложно определить давность заболевания

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА МЕЖДУ «АТИПИЧНОЙ» И «ТИПИЧНОЙ» ПНЕВМОНИЕЙ

- **Клинические симптомы**
- **Возрастной фактор**
- **Рентгенологические признаки**

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ АБТ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

Infectious Diseases Society of America

- АБТ не должна использоваться рутинно у детей до 5 лет
- АБП следует назначать у детей с признаками и симптомами пневмонии, с рентгенологическим подтверждением инфильтративных изменений или микробиологическим подтверждением пневмококковой этиологии

British Thoracic Society

- АБТ рекомендована всем детям с явным клиническим диагнозом пневмонии

ВЫБОР АБ ПРЕПАРАТА ПРИ НЕТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

Возраст	Основной возбудитель	Терапия выбора	Альтернативная терапия**	Примечания
6 мес.- 5 лет	Вирусы <i>S. pneumoniae</i>	Амоксициллин вн. 40-90* мг/кг в 2-3 приема	Амоксициллин/ клавуланат вн. 40-90 мг/кг в 2-3 приема Цефуроксим аксетил вн. 30-40 мг/кг в 2 приема Джозамицин вн. 40-50 мг/кг в 2 приема Кларитромицин вн. 15 мг/кг в 2 приема Азитромицин вн. 10 мг/кг в 1 прием	Длительность терапии - 5-7 дн. Для азитромицина - 5 дн
5 лет – 15 лет	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i>			

ОШИБКИ В ЛЕЧЕНИИ ВП У ДЕТЕЙ

ОШИБКИ	Абс. (%)
Старт с ингибиторозащищенного пенициллина (без оснований)	6/31 19%
Старт с макролида (без оснований)	10/32 31%
Использование гентамицина	1/97 1%
Парентеральное введение АБП	19/97 20%
Замена бета-лактама на бета-лактам	2/9 22%