



Современные подходы к терапии острых респираторных и кишечных инфекций у детей

Острые респираторные заболевания и кишечные инфекции занимают ведущие позиции в структуре инфекционной патологии детского возраста. Эксперты проанализировали терапевтические подходы к лечению респираторных и диарейных заболеваний бактериальной и вирусной этиологии у детей.



Профессор
О.В. Калюжин

По оценкам, примерно в 85% случаев входными воротами для патогенов становятся дыхательные пути. Дети болеют острыми респираторными инфекциями (ОРИ) чаще, чем взрослые. Это, по мнению Олега Витальевича КАЛЮЖИНА, д.м.н., профессора кафедры клинической иммунологии и аллергологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, обусловлено неполной зрелостью иммунной системы ребенка и посещением дошкольных (школьных) учреждений, где тесное общение облегчает передачу возбудителей. В защите организма от возбудителей ОРИ принимают участие врожденные и адаптивные составляющие системного и мукозального имму-

Особенности местного иммунитета у детей при ОРИ

нитета. В норме на появление патогена в организме иммунная система отвечает адаптивными реакциями: выработкой антител и специфических клеток-киллеров, или цитотоксических лимфоцитов, уничтожающих вирусинфицированные клетки. Адаптивный ответ приводит к развитию иммунной памяти, которая поддерживается циркулирующими антителами и В-клетками памяти, а также, что особо значимо для предотвращения повторных вирусных инфекций, формированием пула Т-клеток памяти. К сожалению, у детей созревание эффективного гуморального и клеточного адаптивного иммунитета завершается не ранее пяти-шести лет. Одной из особенностей системного иммунитета у детей является селективный дефицит циркулирующего иммуноглобулина (Ig) А. В ряде случаев это связано с генетическим дефектом и рассматривается как первичный иммунодефицит. Но обычно это транзиторный вторичный дефицит IgA, не требующий коррекции в отсутствие клинических признаков недостаточности противоинфекционной защиты. Мукозальный иммунитет дыхательных путей, вопреки расхожему мнению, имеет весьма ограниченную

автономность и во многом зависит от системных иммунных механизмов. При этом велика роль дренирующих лимфатических узлов: именно в них происходит первичная антиген-зависимая активация иммунных клеток, впоследствии циркулирующих по всему организму, перед тем как попасть в разные участки респираторного тракта для реализации местных защитных реакций. Не случайно, например, у пациентов с тонзиллитом увеличиваются подчелюстные или переднешейные лимфатические узлы, а секреторный IgA против возбудителя выявляется не только в небных миндалинах, но также в слюне и носоглотке. Недостаточная продукция секреторного IgA, свойственная детскому организму и наблюдаемая в первые пять-шесть лет жизни, нередко продолжается до 12–14 лет. При селективном дефиците IgA его функцию по защите слизистых оболочек дыхательных путей в значительной мере берут на себя IgD, IgG, секреторный IgM¹. В условиях возрастного дефицита адаптивных мукозальных иммунных реакций возрастает роль врожденного мукозального иммунитета. В дыхательных путях и полости рта

¹ Kato A., Hulse K.E., Tan B.K., Schleimer R.P. B-lymphocyte lineage cells and the respiratory system // J. Allergy Clin. Immunol. 2013. Vol. 131. № 4. P. 933–957.



Сателлитный симпозиум компании «Босналек»

он представлен барьерной функцией эпителия, мукоцилиарным клиренсом, фагоцитирующими клетками, гуморальными антимикробными факторами, в частности интерферонами первого и третьего типов, амилазой (в слюне), лизоцимом, белками теплового шока, катионными антимикробными белками и т.д.

Мукоцилиарный транспорт – важнейшее звено мукозальной врожденной защиты дыхательных путей. Мукоцилиарный клиренс способствует выведению почти 95% патогенов, попадающих в дыхательные пути. Благодаря мукоцилиарному транспорту патогены, атакующие дыхательные пути, проникают в носо- и ротоглотку, после чего при чихании или кашле выводятся из организма или проглатываются со слюной, что имеет значение для последующей противоинойфекционной защиты.

Интерфероны, представляющие собой центральное звено противовирусной защиты, блокируют жизненный цикл вируса – от момента проникновения в организм

до высвобождения. Однако интерфероны не защищают от бактерий. Важным фактором мукозального врожденного иммунитета считается лизоцим. Лизоцим, содержащийся в слюне, слезах, грудном молоке, формирует неспецифическую защиту слизистых оболочек, в том числе глотки и полости рта. Это одна из эволюционно древних молекул, обеспечивающих защиту не только от бактерий, но и от грибов и вирусов. Еще в 1970-х гг. было доказано, что концентрация и активность лизоцима в слюне у детей несколько ниже, чем у подростков и взрослых. Это служит одной из предпосылок частых инфекционных и воспалительных процессов в дыхательных путях и ротоглотке².

Лизоцим обладает ферментативными эффектами – расщепляет оболочку бактерий и разрушает биопленки бактерий и грибов. Вместе с тем ему присущи эффекты, напрямую не связанные с ферментативной активностью. В частности, описаны противовирусное действие лизоцима и его способность увеличивать проницаемость

мембран различных бактерий и грибов. Все перечисленные эффекты в конечном итоге обеспечивают эрадикацию патогенов³.

Лизоцим расщепляет пептидогликан клеточных стенок бактерий до низко- и среднемолекулярных продуктов – мурамилпептидов. С этим связано вторичное иммуномодулирующее действие лизоцима. Доказано, что именно мурамилпептиды стимулируют звенья врожденного иммунитета, способствуя формированию стойкого состояния повышенной сопротивляемости инфекциям, именуемого тренированным иммунитетом⁴.

Предположительно данным феноменом объясняется не только текущая активация врожденного иммунитета под воздействием продуктов лизоцимного расщепления клеточных стенок бактерий, но и возможность индукции длительной ремиссии после курсового применения лизоцим-содержащих препаратов. Однако, по мнению профессора О.В. Калюжина, это предположение требует подтверждения.

Актуальные вопросы лечения респираторных инфекций у детей: взгляд инфекциониста

Как отметил Денис Валериевич УСЕНКО, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела инфекционной патологии человека Центрального научно-исследовательского института (ЦНИИ) эпидемиологии Роспотребнадзора, вирусные и бактериальные заболевания дыхательных путей, составляющие этиологически неоднородную группу ОРИ, характеризуются схожим способом передачи и «помогают друг другу выжить в условиях активного ответа иммунной системы организма». Расширению представления об этиологии респираторных ин-

фекций способствовало внедрение в клиническую практику методов молекулярно-генетических исследований.

Согласно данным НИИ гриппа, в 2015 г. в этиологической структуре ОРИ у половины госпитализированных детей первых двух лет жизни из шести крупных городов методом полимеразной цепной реакции были расшифрованы возбудители, среди которых лидировали респираторно-синцитиальный (РС) вирус (20%) и риновирус (9%). Как известно, РС-вирус является триггером бронхиальной астмы в последующие шесть лет жизни



Д.м.н. Д.В. Усенко

примерно у каждого десятого пациента. Риновирус также может выступать триггером хронической ЛОР-патологии.

У детей с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей не-

² Raeste A.M., Tuompo H. Lysozyme activity and flow rate of mixed saliva in children, adolescents and adults // Scand. J. Dent. Res. 1976. Vol. 84. № 6. P. 418–422.

³ Ibrahim H.R., Thomas U., Pellegrini A. A helix-loop-helix peptide at the upper lip of the active site cleft of lysozyme confers potent antimicrobial activity with membrane permeabilization action // J. Biol. Chem. 2001. Vol. 276. № 47. P. 43767–43774.

⁴ Калюжин О.В. Феномен тренированного иммунитета и механизмы действия неспецифических иммуномодуляторов // Российский аллергологический журнал. 2015. № 4. С. 45–51.



редко имеют место микст-инфекции. В Москве у 90% детей при тонзиллитах выявляется риновирус в комплексе с другими возбудителями не только бактериальной, но и вирусной этиологии. Согласно данным ЦНИИ эпидемиологии, основанным на расшифровке этиологии респираторных инфекций в структуре внебольничных пневмоний у детей (2015 г.), микст возбудителей вирусно-бактериальной этиологии внебольничной пневмонии определяется у каждого четвертого пациента. Среди возбудителей внебольничной пневмонии преобладают риновирус, метапневмовирус и РС-вирус. Вирусы гриппа выявлены только в 3–7% случаев.

ОРИ чаще болеют дети в возрасте от двух до шести лет, что скорее всего связано с незрелостью иммунитета и отсутствием иммунологической памяти предыдущих контактов. Это может быть обусловлено задержкой созревания иммунной системы, о чем говорят снижение способности организма к выработке интерферона и уменьшение уровня секреторного IgA, лизоцима, а также аллергической настроенности организма, сопровождаемой функциональной недостаточностью иммунной системы с тенденцией к снижению содержания IgA, IgG, секреторного IgA и т.д.

Результаты исследования состояния мукозального иммунитета у детей при острых респираторных заболеваниях продемонстрировали, что лишь 15% пациентов отвечают на развитие респираторно-вирусной инфекции адекватной высокой продукцией секреторного IgA⁵.

Часто болеющие дети, дети с рекуррентными заболеваниями в отличие от эпизодически болеющих

имеют дефицит продукции лизоцима и других иммуноглобулинов, в частности IgA⁶.

Кроме того, причинами повышенной восприимчивости к респираторным инфекциям могут быть нарушение баланса микрофлоры ротоглотки и наличие в ней очагов хронической инфекции.

При ОРИ обычно применяют этиотропную, иммунотропную и симптоматическую терапию. К сожалению, ресурс противовирусной терапии ограничен возрастом пациентов, использованием при определенных инфекциях, эффективностью только в раннем периоде заболевания.

Иммунотропная, или иммуномодулирующая, терапия, если речь идет о препаратах, содержащих лизоцим, эффективна. Д.В. Усенко подтвердил это результатами исследования эффективности препарата Лизобакт у детей с хронической ЛОР-патологией^{5, 7}. Препарат Лизобакт, выпускаемый в виде таблеток для рассасывания, содержит лизоцим гидрохлорид и пиридоксина гидрохлорид, что обуславливает его репаративное действие.

Результаты исследования показали, что среди пациентов основной группы, принимавших Лизобакт, достоверно реже отмечались генерализация инфекции, развитие бактериальных осложнений и потребность в антибактериальной терапии – шесть (20%) случаев против 19 (63%) в контрольной группе. Важный момент: длительный профилактический эффект препарата Лизобакт выявлен в периоде реконвалесценции в виде нормализации продукции секреторного IgA и положительных изменений микробиоты ротоглотки и подтвержден очень низким уровнем рецидивирования в группе детей, получавших Лизо-

бакт в качестве препарата комплексной терапии.

В 2014 г. профессор В.А. Петров предложил краткий алгоритм лечения пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) и гриппом с необходимостью оценки тяжести состояния, учета отягощенности преморбидного фона и статуса часто болеющего ребенка при назначении препаратов. Согласно алгоритму, Лизобакт – обязательный компонент комплексной терапии часто болеющих детей и пациентов с отягощенным преморбидным фоном. Этиотропные противовирусные препараты прямого действия показаны всем детям с ОРВИ и гриппом, независимо от тяжести состояния. К препаратам нового поколения для лечения гриппа относятся ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир) с очень узким временным терапевтическим коридором: максимальная эффективность отмечается при использовании в первые 48 часов от начала заболевания. В остальные периоды заболевания высокую эффективность демонстрируют интерфероны и их селективные индукторы. В такой ситуации оправданно назначение муколитической терапии, в частности препарата карбоцистеин (Бронхобос). Бронхобос нормализует вязкость, эластичность и объем слизи, восстанавливая клиренс и обеспечивая эффективный отток.

Кроме того, к преимуществу препарата Бронхобос (карбоцистеин) относится его способность ускорять купирование воспаления. Наряду с прямой и непрямой противовоспалительной активностью Бронхобос (карбоцистеин) имеет еще одно важное свойство: он усиливает эффективность антибиотикотерапии. Например, при одновременном

⁵ Погорелова О.О., Усенко Д.В., Ардатская М.Д. и др. Эффективность Лизобакта в лечении острых респираторных заболеваний у детей // Инфекционные болезни. 2009. Т. 7. № 1. С. 69–72.

⁶ Вавилова В.П. Современные технологии в программе реабилитации патологии лимфоглоточного кольца у часто болеющих респираторными заболеваниями детей // Вестник оториноларингологии. 2003. № 4. С. 37–41.

⁷ Усенко Д.В., Погорелова О.О., Горелов А.В. и др. Новые подходы к терапии острых респираторных инфекций у детей с хронической ЛОР-патологией // Фарматека. 2010. № 4. С. 72–76.



Сателлитный симпозиум компании «Босналек»

применении с амоксициллином карбоцистеин повышает содержание антибиотика в бронхиальном секрете.
«В отличие от ацетилцистеина, который нельзя комбинировать

с рядом антибактериальных препаратов при одновременном приеме, карбоцистеин может быть препаратом выбора независимо от проводимой антибактериальной терапии», – отметил Д.В. Усенко.

Завершая выступление, докладчик обратил внимание аудитории на то, что в целях профилактики и лечения респираторных вирусных инфекций можно использовать фитотерапию как дополнительный метод.

Острая диарея у детей на курортах России

Большинство диарейных заболеваний носит инфекционный характер, а острые кишечные инфекции (ОКИ) занимают одно из ведущих мест в структуре инфекционной патологии детского возраста. По словам Александра Васильевича ГОРЕЛОВА, руководителя клинического отдела инфекционной патологии ЦНИИ эпидемиологии, члена-корреспондента РАН, профессора, д.м.н., высокая распространенность острой диареи может быть обусловлена низким качеством продуктов питания и питьевой воды.

Основными вирусными агентами ОКИ признаны рота-, астро-, калици-, энтеро- и аденовирусы. В нашей стране бактериальные ОКИ чаще вызваны сальмонеллой и кампилобактером.

Спектр энтеропатогенов зависит от возраста пациента. Наиболее частые кишечные патогены у детей в возрасте до года – рота-, норо-, аденовирусы и сальмонелла. У детей в возрасте от года до четырех лет спектр данных патогенов расширяется за счет кампилобактера и иерсинии. Кампилобактер, сальмонелла и ротавирус – основные возбудители ОКИ у детей старше пяти лет.

По данным регистрации и учета инфекционных болезней, в микробном пейзаже возбудителей ОКИ, выделенных от больных в Москве в 2014 г., в 49% случаев присутствовала ротавирусная инфекция. Согласно данным НИИ детских инфекций (Санкт-Петербург), этиологическая структура ОКИ за 2009–2015 гг. в большинстве случа-

ев была представлена ротавирусными (24,17%) и норовирусными диареями (12,66%). Значительную долю занимали бактериальные (8,84%) и смешанные ОКИ (9,44%). Спектр возбудителей в этиологической структуре ОКИ зависит от сезона. В летнее время на российских курортах наблюдается всплеск бактериальной диареи и диареи смешанной этиологии. Например, в Краснодарском крае максимальное число случаев вирусно-бактериальных ОКИ у детей приходится на летние месяцы. Согласно собственным данным профессора А.В. Горелова, в Москве только у 33% детей в возрасте до трех лет имеет место сальмонеллез в чистом виде. В большинстве случаев выявляются сальмонеллезно-вирусные инфекции.

Как известно, ротавирусная инфекция передается фекально-оральным путем. Отличительной особенностью ротавируса является его устойчивость к условиям внешней среды и основным дезинфектантам. Следовательно, его передача возможна как до, так и после манифестации клинических симптомов. В исследовании О.А. Литвинчук и соавт. (2012 г.) только 10% детей с ротавирусной и 9% детей с норовирусной инфекцией прекращали выделять патогены к моменту выписки из больницы⁸.

Последствиями ротавирусной инфекции могут быть не только поражения кишечника, но и внекишечные проявления – респираторные осложнения, поражения органов брюшной полости, иные симптомы (синдром Кавасаки,



Профессор
А.В. Горелов

ДВС-синдром, внезапная смерть во время сна)⁹.

Отсроченным исходом ротавирусной диареи в 40% случаев может стать постинфекционный синдром раздраженного кишечника либо аллергический синдром у детей с отягощенным наследственным анамнезом.

К другим жизнеугрожающим осложнениям ОКИ относятся гиповолемический и инфекционно-токсический шок, гемолитико-уремический синдром, острая почечная и сердечная недостаточность, пневмония, отит, менингит, пиелонефрит, гепатит. Известна роль ОКИ как триггера аутоиммунных процессов и хронических воспалительных заболеваний кишечника. В мире инфекции, вызванные пневмококком и ротавирусом, уносят жизни 2/3 больных детей. Не случайно даже в слаборазвитых странах проводится вакцинация от ротавирусной инфекции.

Диагностика ОКИ основана на выявлении антигена возбудителя в фекалиях с помощью быстрых тест-полосок, белкового капсида вируса методом иммунофермент-

⁸ Литвинчук О.А., Горелов А.В., Подколзин А.Т., Николаева Т.А. Этиология внутрибольничных острых кишечных инфекций у детей в условиях профильного стационара // Материалы IV Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. М., 2012.

⁹ Blutt S.E., Matson D.O., Crawford S.E. et al. Rotavirus antigenemia in children is associated with viremia // PLoS Med. 2007. Vol. 4. № 4. P. e121.



ного анализа, электронной микроскопии испражнений.

Терапия ОКИ зависит от доминирующего синдрома, но всегда начинается с регидратации. Для компенсации водно-электролитных и кислотно-щелочных нарушений при диарее у детей применяют низкомолекулярные растворы (Гидровит, БиоГая ОРС, Хумана Электролит, Регидрон био). В комплексной терапии острой инфекционной диареи используют энтеросорбенты, в частности диоктаэдрический смектит. Именно этот сорбент с доказанной при вирусных диареях эффективностью включен в европейские рекомендации по лечению острого диарейного гастроэнтерита.

Изменения алгоритма диетотерапии при ОКИ связаны с отказом от голодных диет, водно-чайных пауз и сохранением грудного вскармливания. Исходя из европейских рекомендаций по лечению ОКИ, грудное вскармливание не следует прекращать более чем на 4–6 часов после начала регидратации, его необходимо продолжать у детей первых месяцев жизни во время острого гастроэнтерита. Детям первого года жизни, находящимся на смешанном и искусственном вскармливании, рекомендованы кисломолочные смеси, смеси со сниженным уровнем лактозы или безлактозные.

Для усиления этиотропного эффекта могут быть использованы препараты на основе монопробиотических штаммов с доказанной эффективностью (*Lactobacillus rhamnosus* GG, *Saccharomyces boulardii*).

Показаниями к назначению антибактериальной терапии при острой диарее у детей служат тяжелые и среднетяжелые формы инвазивных диарей, возраст до 13 месяцев, иммунодефицитные состояния, ВИЧ-инфекция, проведение иммуносупрессивной и длительной глюкокортикостероидной терапии, гемолитическая анемия, органическая патология центральной нервной системы. Антибиотики назначают детям с гемоколитом, шигеллезом независимо от их

возраста, а также при вторичных бактериальных осложнениях.

Безусловно, необходимо выбирать антибиотики с доказанной эффективностью и безопасностью. Препаратом стартовой терапии ОКИ у детей считается нифуроксазид (Энтерофурил) с солидной доказательной базой. Энтерофурил отличается широким антимикробным спектром. Он воздействует не только на грамположительные (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.) и грамотрицательные (*Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp.) бактерии и патогенные грибы (*Candida albicans*, *Microsporium* spp., *Trichophyton* spp.), но и на простейшие (*Lambliа intestinalis*, *Trichomonas vaginalis*).

«Мы сравнивали Энтерофурил с Макмирором и установили, что Энтерофурил не только устраняет причину диареи, но и оказывает щадящее воздействие на нормальную микрофлору», – пояснил профессор

А.В. Горелов. На фоне применения Энтерофурила наблюдаются положительные изменения внутриполостной среды толстой кишки и толстокишечного микробиоценоза, что выражается в снижении активности условно патогенных аэробов, нормализации баланса аэробных и анаэробных популяций.

Таким образом, Энтерофурил является эффективным средством этиотропной терапии ОКИ инвазивного генеза и может быть рекомендован в качестве стартового препарата при острых диареях инвазивного типа у детей, а также при ОКИ на фоне вирусных инфекций в сочетании с пробиотиками.

«Мы не отличаемся от западных коллег в подходах к терапии и выбираем препараты с максимальной доказанностью и минимальными побочными эффектами», – подчеркнул профессор А.В. Горелов, завершая выступление.

Заключение

Одной из основных проблем лечения острых респираторных заболеваний у детей, возбудители которых зачастую имеют вирусно-бактериальную этиологию, является поиск эффективных и безопасных средств этиотропной, иммуномодулирующей терапии. Таблетки для рассасывания Лизобакт представляют собой уникальную комбинацию лизоцима гидрохлорида и пиридоксина гидрохлорида, что обеспечивает иммуномодулирующее действие и высокий профиль эффективности и безопасности. Согласно представленному на симпозиуме алгоритму лечения ОРВИ и гриппа, Лизобакт следует включать в состав комплексной терапии часто болеющих детей и пациентов с отягощенным преморбидным фоном.

Любая респираторная инфекция поражает эпителий дыхательных путей, что требует назначения муколитика. Назначение препарата карбоцистеина (Бронхобос)

наиболее оправданно, поскольку он эффективно восстанавливает слизистую оболочку дыхательных путей, в том числе придаточных пазух носа, полости среднего уха, и улучшает местный иммунитет. Отличительной особенностью карбоцистеина считается его совместимость с антибиотиками, а также способность усиливать эффективность антибиотикотерапии.

Этиотропная терапия – важный компонент алгоритма лечения диарейных заболеваний инфекционной этиологии у детей. Антимикробный препарат широкого спектра действия Энтерофурил (нифуроксазид) не только устраняет причину диареи и препятствует развитию бактериальных осложнений, но и позволяет сохранить нормальную микрофлору кишечника. Эффективное и безопасное средство этиотропной терапии ОКИ инвазивного генеза Энтерофурил рекомендован в качестве стартового препарата при острых диареях инвазивного типа у детей. ☺

КАШЕЛЬ? НАСМОРК? НЕ ВОПРОС!



КАРБОЦИСТЕИН

БРОНХОБОС®

Реклама



СНИЖАЕТ ВЯЗКОСТЬ БРОНХИАЛЬНОГО СЕКРЕТА И ОТДЕЛЯЕМОГО ИЗ ПРИДАТОЧНЫХ ПАЗУХ НОСА**



УЛУЧШАЕТ МУКОЦИЛИАРНЫЙ КЛИРЕНС**



ОБЛЕГЧАЕТ ОТХОЖДЕНИЕ МОКРОТЫ И СЛИЗИ**



УМЕНЬШАЕТ КАШЕЛЬ**



ПОВЫШАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ**

* Бронхобос®, сироп 125 мг / 5 мл

**Инструкция по медицинскому применению препарата Бронхобос®, сироп и капсулы

 **BOSNALIJEK**

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ