

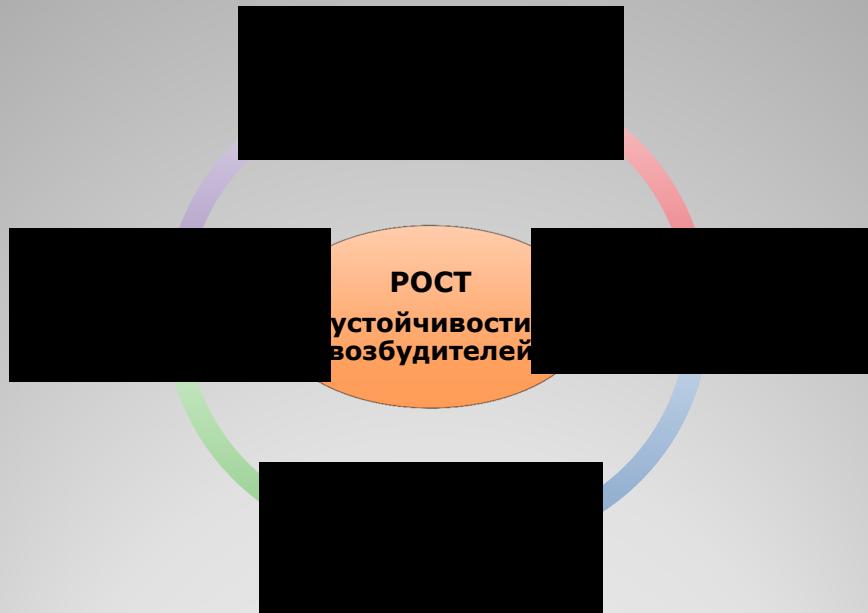
Рациональная антибактериальная терапия острых инфекций дыхательных путей у детей

Шукрова Венера Кожоновна,
заведующая кафедрой Детских
болезней КГМИПиПК, к.м.н.

КРИЗИС АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

- Резистентность бактерий приводит к ежегодной потере около 50 тыс. населения в странах Европы и США и около 700 тыс. – в мире
- К 2050г. убыль населения планеты по этой причине составит 10 млн. чел. в год

O'Neill J. The review on antimicrobial resistance. London, 2016



ПРИЧИНЫ РОСТА УСТОЙЧИВОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ

3

ЗАДАЧИ ВРАЧА

- ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНИ
- ЗНАНИЕ НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТНОГО ВОЗБУДИТЕЛЯ ОСТРЫХ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ
- ИНФОРМИРОВАННОСТЬ ОБ УРОВНЕ УСТОЙЧИВОСТИ ОСНОВНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ К АНТИБИОТИКАМ

РИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ С ПУТЕЙ

Streptococcus
pyogenes

Острый
стrepто^кок
ничная
инфекция
в горле

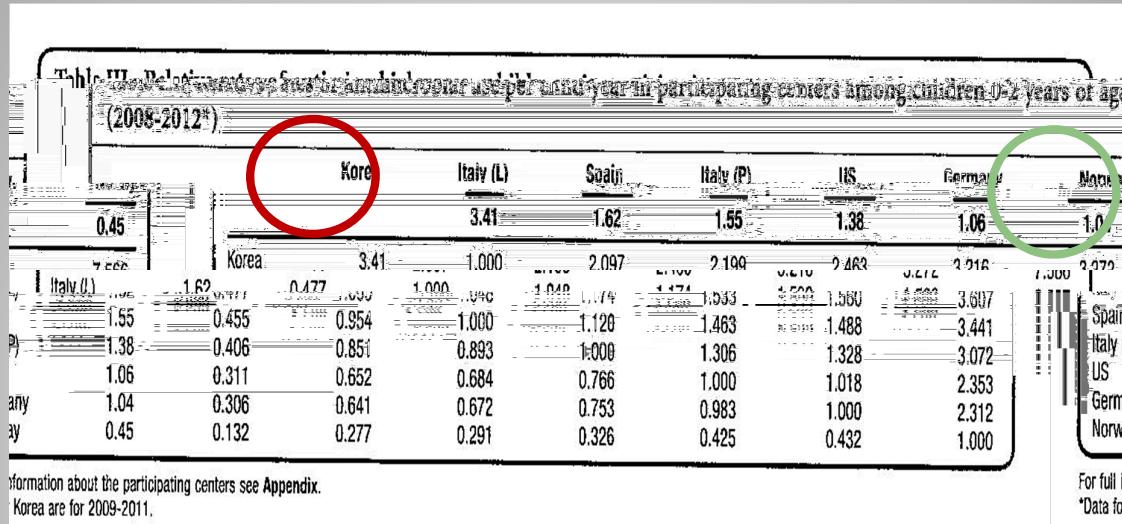
Haemophilus
influenzae

реже - ВП
ОСО
ОБРС

Streptococcus
pyogenes

ОСТРЫЙ
СТРЕПТО^кОК
КОВЫЙ
ТОНЗИЛЛИТ

ЧАСТОТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИБИОТИКОВ В 6 СТРАНАХ (на одного ребенка в год)



Youngster I, Avorn J, Belleudi V, Cantarutti A, Diez-Domingo J. et al. Antibiotic Use in Children- Across-National Analysis of 6 Countries. The Journal of Pediatrics <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.11.027>

ЧАСТОТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АБ РАЗНЫХ ГРУПП У ДЕТЕЙ ЗА РУБЕЖОМ в 2008-2012

Возраст в годах	Страна	Число курсов АБ	Амоксициллин (%)	Амоксициллин/клавуланат (%)	Макролиды I генерации (%)	Макролиды II генерации (%)	Цефалоспорины (%)
0-12	США	5 951 671	31.8	8.5	0.1	25.0	26.4
	Корея	31 658 489	9.8	44.8	0.5	17.5	26.2
	Италия (Л)	3 877 481	8.5	40.9	0.0	24.1	25.8
	Италия (П)	645 858	26.5	30.6	0.1	21.3	21.3
	Германия	10 234 801	39.6	2.2	9.2	11.7	35.2
	Испания	2 731 831	25.3	35.1	0.3	18.6	20.1
	Норвегия	1 267 443	64.8	0.1	15.8	5.5	1.7
ВСЕГО		56 367 574	19.6	31.3	2.3	17.5	26.9

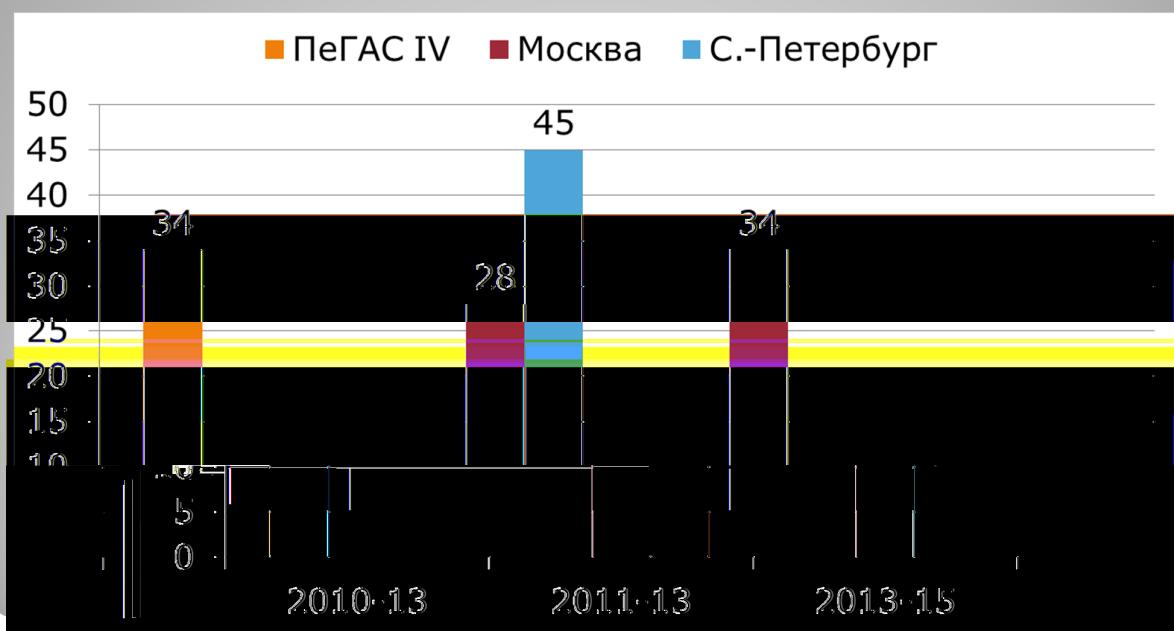
Youngster I, Avorn J, Belleudi V, Cantarutti A, Diez-Domingo J. et al. Antibiotic Use in Children- Across-National Analysis of 6 Countries. The Journal of Pediatrics <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.11.027>

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ *S. pneumoniae* к пенициллину в 2011-2014 гг.

УРОВЕНЬ РЕЗИСТЕНТНОСТИ	25-50%	10-25%	5-10%	1-5%
СТРАНЫ	Болгария Румыния Хорватия Испания	Франция Финляндия Венгрия Ирландия Словакия Литва Италия Португалия	Люксембург Чешская Республика Эстония Швеция Словения Дания Латвия Норвегия Великобритания	Австрия Бельгия Германия Исландия Нидерланды

European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) (EARS-Net). Stockholm, ECDC, 2015.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ШТАММОВ *S. pneumoniae* К ПЕНИЦИЛЛИНУ У ДЕТЕЙ



ДОЗЫ АМОКСИЦИЛЛИНА В РЕКОМЕНДАЦИЯХ

Высокая доза 80-90 мг/кг/сут.

- ❖ Для всех регионов в рекомендациях ВОЗ 2017г.
- ❖ Для регионов с высоким уровнем резистентности и детей из организованных учреждений с круглосуточным пребыванием в Евразийских клинических рекомендациях

The Selection and Use of Essential Medicines, 2017 (including the 20th WHO Model List of Essential Medicines and the 6th Model List of Essential Medicines for Children)

<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

Евразийские клинические рекомендации, 2016

Минимальная доза 45-50 мг/кг/сут.

- ❖ Увеличена в Евразийских клинических рекомендациях для «спокойных» регионов и неорганизованных детей

Евразийские клинические рекомендации, 2016

11

Streptococcus pneumoniae

Высокая
чувствительность
>92%

Формирование
резистентности
не связано с бета-
лактамазами

Haemophilus influenzae

Высокая
чувствительность
94-97%

Формирование
резистентности
связано с бета-
лактамазами

Streptococcus pyogenes

Высокая
чувствительность
100%

Формирование
резистентности
не связано с бета-
лактамазами

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ АМОКСИЦИЛЛИНА ПРОТИВ
ОСНОВНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ОСТРЫХ
РЕСПИРАТОРНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

11

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ *S. pneumoniae* к макролидам в 2011-2014 гг.

УРОВЕНЬ РЕЗИСТЕНТНОСТИ	25-50%	10-25%	5-10%	1-5%
СТРАНЫ	Мальта Италия Хорватия Словакия Болгария Румыния	Португалия Испания Франция Люксембург Бельгия Ирландия Финляндия Литва Австрия Венгрия Словения	Чешская Республика Германия Великобритания Дания Норвегия Швеция Исландия Эстония	Латвия Нидерланды

European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) (EARS-Net). Stockholm, ECDC, 2015.

МАКРОЛИДНЫЕ АНТИБИОТИКИ

- ❖ «несут в себе высокий риск бактериальной резистентности...»
- ❖ «...наиболее высоким риском формирования резистентности среди макролидов обладает азитромицин, имеющий особо длительный период полувыведения»

The Selection and Use of Essential Medicines, 2017 (including the 20th WHO Model List of Essential Medicines and the 6th Model List of Essential Medicines for Children)

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ *M. pneumoniae* к макролидам

СТРАНА	РЕЗИСТЕНТНОСТЬ (%)
Южная Корея	56
Китай	>90
Тайвань	12-23
Германия	1,2-3,6
Дания	1-3
Словения	1,7
Италия	26
Израиль	30
США	1,6-27

Bebear C., 2015, <https://www.escmid.org/ESGMI>

15

Streptococcus pneumoniae

Резистентность
к 14-15-чл.
макролидам
31-44%

Haemophilus influenzae

Низкая природная
чувствительность

Быстрый рост
резистентности

МАКРОЛИДЫ
**ПРОТИВ ОСНОВНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ОСТРЫХ
РЕСПИРАТОРНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

16

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ

- ❖ По активности уступают парентеральным аналогам
- ❖ Не имеют достаточной антипневмококковой активности
- ❖ Перекрестная аллергия с пенициллинами составляет 3-7%
- ❖ Высоко активны в отношении *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pyogenes*

17



**Haemophilus
influenzae**

Не обладают
достаточной
антипневмококковой
активностью

Чувствительность
100%

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ПЕРОРАЛЬНЫХ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ
ПРОТИВ ОСНОВНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ОСТРЫХ
РЕСПИРАТОРНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

1. Разделение препаратов на 1-ю, 2-ю и 3-ю линии терапии

1-я линия: препарат, обеспечивающий **высокую клиническую эффективность** у большинства пациентов **при минимальном влиянии на рост резистентности** основных респираторных возбудителей при массовом применении в **популяции и максимально безопасный** для пациента

2-я линия: препарат активен против основных возбудителей, применяется **при высокой вероятности резистентности** ключевых возбудителей, при затяжных, рецидивирующих инфекциях, сложных клинических ситуациях

3-я линия: анафилаксия на бета-лактамы

Вестник практического врача, спецвыпуск №1, 2016 г. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике, С. В. Яковлев

19

Острые инфекции дыхательных путей

ОРВИ:

- ларинготрахеит (ложный круп)
- острые вирусные риносинуситы
- острые бронхиальная обструкция (астмоидное дыхание)

Острые бактериальные риносинуситы

Острый средний отит

Тонзиллиты

Бронхиты

Внебольничная пневмония

Диагностика ОРВИ

■ Типичные признаки:

- кашель;
- насморк;
- дыхание через рот;
- лихорадка.

■ Следующие признаки отсутствуют:

- общие признаки опасности;
- признаки тяжелой или нетяжелой пневмонии;
- стридор в состоянии покоя.

■ Лабораторное и рентгенологическое обследование не показано

21

Дифференциальная диагностика

- Стrepтококковый тонзиллит
- Острый бактериальный синусит
- Отит
- Пневмония
- Инфекция мочевыводящих путей и др.
бактериальные инфекции

22

Диагноз острого стенозирующего ларинготрахеита (парагрипп)

■ **Легкий круп**

- лихорадка;
- осиплый голос;
- лающий, отрывистый кашель;
- стридор, который слышно только тогда, когда ребенок беспокоен;

■ **Тяжелый круп**

- стридор у ребенка даже в состоянии покоя;
- учащенное дыхание и втяжение нижней части грудной клетки;
- цианоз или насыщение крови кислородом $\leq 90\%$.

25

Медикаментозное лечение

■ **При легком кашле :**

- ✓ теплое щелочное питье (молоко с содой - $1/2$ ч.л. соды на 1 стакан, щелочные минеральные воды без газа)

■ **При гипертермии и/или болях:**

- ✓ парацетамол 15 мг/кг разовая доза или ибупрофен 5-10 мг/кг разовая доза не более 4-х раз в сутки, до нормализации температуры тела или прекращения болей (уровень доказательности А);
- ✓ **Антибиотики не показаны;**
- ✓ **НЕ БЕСПОКОИТЬ РЕБЕНКА!!!**

26

При тяжелом каше

- Срочно госпитализировать!
- Перед госпитализацией ввести кортикоэстериоиды в/м или дать через рот, если ребенок в состоянии выпить:
 - ✓ преднизолон 1 мг/кг или дексаметазон 0,6 мг/кг
 - ✓ ингаляция адреналина (1:1000) 0,5мл/кг, но, не более 5 мл, через небулайзер;
 - ✓ при возможности ингаляция будесонидом 2 мг через компрессорный небулайзер (в КР недоступно)

27

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ОБРС У ДЕТЕЙ

- ❖ Симптомы инфекции ВДП не купируются или отсутствует положительная динамика в течение ≥ 10 дней
- ❖ Выраженные симптомы (высокая лихорадка, гнойное отделяемое из носа, значительное нарушение общего состояния), имевшиеся на момент начала заболевания, сохраняются в течение 3-4 дней, и имеется угроза гнойно-септических орбитальных процессов или внутричерепных осложнений
- ❖ Симптомы инфекции ВДП полностью или частично купируются в течение 3-4 дней, однако в течение 10 дней от момента появления первых симптомов отмечается рецидив (лихорадка, ринорея, кашель)
 - Рентгенография в неосложненных случаях не требуется
 - Аспирация из синусов и посев аспирата на культуру в неосложненных случаях не требуется
 - ❖

6th WHO Model List of Essential Medicines for Children (2017)

FIRST CHOICE	SECOND CHOICE
Watchful waiting, symptom relief and no antibiotic treatment should be considered as the first-line treatment option	
Amoxicillin	-
Amoxicillin+clavulanic acid	-

ЕВРАЗИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ (2016)

I линии	II линии	III линии
Выжидательная тактика, АБ только для детей при сохранении симптоматики >10 дн., тяжелых симптомах или ухудшении спустя 3-4 дн.		
Амоксициллин	Амоксициллин/claveulanat Цефиксим	Джозамицин Азитромицин Кларитромицин

ЭМПИРИЧЕСКАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ СИНУСИТЕ У ДЕТЕЙ

29

Острый тонзиллит

Определение

- **Острый фарингит (шифр J 02)**
– острое воспаление слизистой оболочки глотки.
- **Острый тонзиллит (шифр J 03)** - острое инфекционное воспаление лимфоидного кольца глотки (чаще небных миндалин).

Международная классификация болезней отдельно выделяют фарингит и тонзиллит, однако иногда бывает сочетание этих двух патологических состояний – тонзиллофарингит.

Этиология

□ 70 - 90% вирусы

□ 10 – 30% бактерии

- ✓ Аденовирус
 - ✓ Вирус Эпштейн – Барр
 - ✓ RS – вирус
 - ✓ Энтеровирусы
 - ✓ Герпес 1, 2 типа
 - ✓ Другие
 - ✓ Бета гемолитический стрептококк группы А (30% тонзиллитов у детей)
 - ✓ Стрептококки группы C,G
 - ✓ Хламидии, микоплазмы
 - ✓ Дифтерийная палочка
 - ✓ Анаэробы
 - Грибковая инфекция (редко)

31

Дифференциальная диагностика бактериального и вирусного тонзиллита

БІСА фарингит и тонзиллит

- ## ■ Внезапное появление боли

Как дифференцировать БГСА и не - БГСА

- ❑ Единственным точным методом диагностики БГСА является посев мазка из горла (с миндалин) на культуру
 - не везде доступно, до получения результатов проходит 5-7 дней
- ❑ Очень эффективен экспресс – тест на стрептококк (ответ через 5мин), но в КР он не доступен

33

ТЕРАПИЯ АБ			АНТИБИОТИК	ПОКАЗАНИЯ
I линии	II линии	III линии	II линии Цефаксим	Использовать вместо амоксициллина и макролидов при невозможности исключить инфекционный мононуклеоз или при нетяжелых аллергических реакциях на пенициллин в анамнезе
Амоксициллин вн. 45-60 мг/кг в 3 приема Феноксиметиллпенициллин вн. 25-50 мг/кг в 3-4 приема	Цефаксим вн. 8 мг/кг в 1-2 приема	Джозамицин вн. 40-50 мг/кг в 2-3 приема Азитромицин 12 мг/кг/сут. в 1 прием Кларитромицин 15 мг/кг/сут. в 2-3 приема		
			III линии Макролиды	При аллергии к бета-лактамам (преимущества у 16-членных)

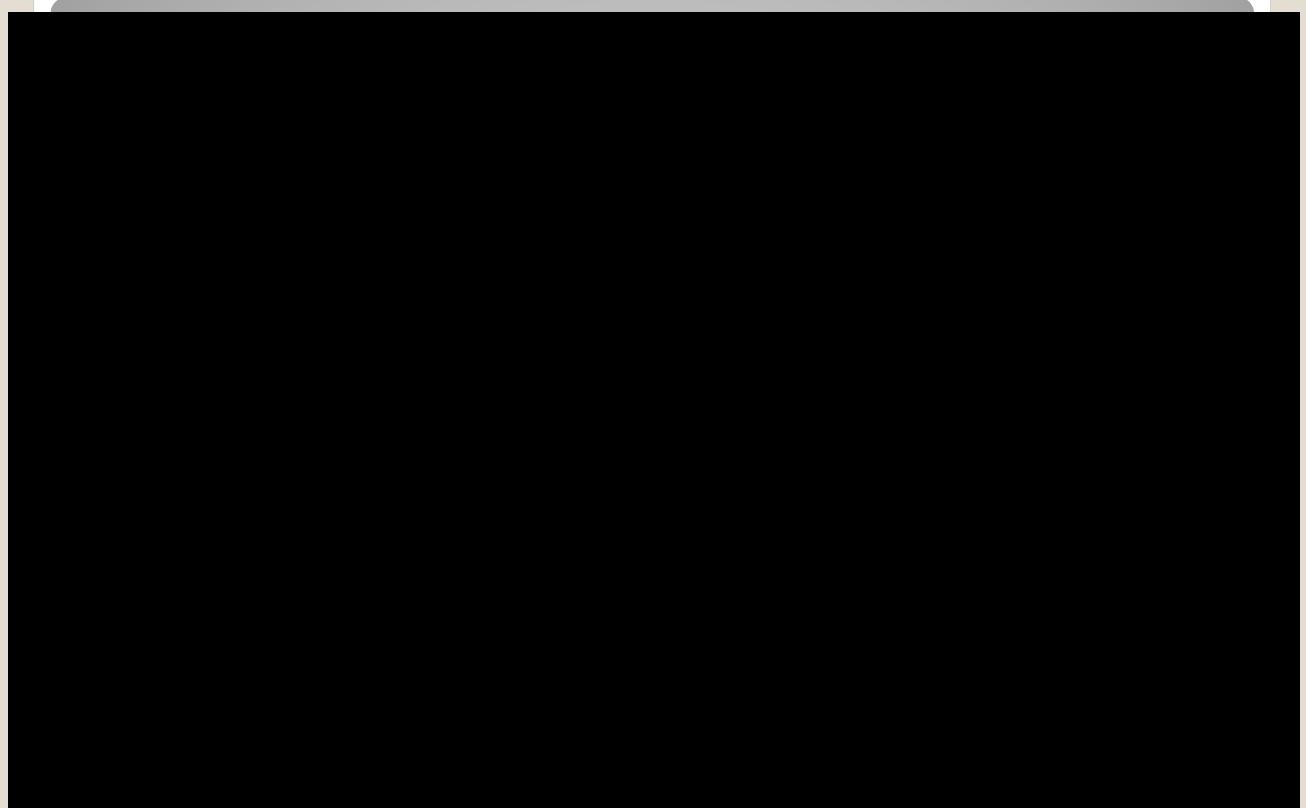
ВЫБОР АБ ПРИ ОСТРОМ СТРЕПТОКОККОВОМ ТОНЗИЛЛИТЕ У ДЕТЕЙ

34

Показания для консультации ЛОР-специалиста и/или госпитализации

- Тяжелое течение болезни (не может есть/пить, признаки обезвоживания)
- Подозрение на гнойное осложнение (паратонзиллит, парафарингит, ретрофарингеальный абсцесс, гнойный лимфаденит)
- Атипичная фарингоскопическая картина (подозрение на новообразование)
- Необходимость хирургического вмешательства (дренирование абсцесса, биопсия, тонзиллэктомия)

35



Этиология ОСО (n=742 образца ЖСУ)

Доказательства эффективности АБ

**Наибольший
эффект от АБ
отмечен у детей до
2 лет, а также при
2-стороннем ОСО и
оторее**

Venekamp R.P., Sanders S., Glasziou P.P. et al. Antibiotics for acute otitis media in children. Cochrane Database Syst Rev 2013

ОСТРЫЙ СРЕДНИЙ ОТИТ – ВСЕМ ЛИ НУЖНЫ АБ?

39

ПОКАЗАНИЯ

ВОЗРАСТ	ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ АБ
≤6 мес.	Всем детям
> 6 мес. ≤2 лет	Двусторонний ОСО
Не зависимо от возраста	Оторея и/или тяжелое течение ОСО

ВЫБОР АБ

ТЕРАПИЯ АБ		
I линии	II линии	III линии
Амоксициллин вн. 45-90 мг/кг в 3 приема	Амоксициллин/Клав. вн. 45-90 мг/кг в 3 приема Цефтриакон в/м 50-75 мг/кг 1-2 р/сут	Джозамицин вн. 40-50 мг/кг в 2- 3 приема Кларитромицин 15 мг/кг/сут. в 2-3 приема

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НЕМЕДЛЕННОГО НАЗНАЧЕНИЯ И ВЫБОР АБ ПРИ ОСО

40

Показания для направления к ЛОР-специалисту

- Неэффективность лечения в течение 2-х недель;
- Развитие осложнений:
 - ✓ Признаки/симптомы мастоидита (госпитализация)
 - ✓ Дефект барабанной перепонки, не закрывшийся в течение 2 месяцев, или не возможность провести отоскопию
- Сложности дифференциальной диагностики

41

ОСТРЫЙ БРОНХИТ

- ❖ **Длительное естественное течение болезни (2-3 нед.)**
- ❖ **Этиология – вирусная, бактериальная (микоплазменная или хламидийная) – у 4% -17% больных**

*Савенкова М.С., 2005
Almasri M, Diza E, Papa A. et al., 2011*

- ❖ **Эффект от АБТ несущественный по сравнению с плацебо**

Smith S.M., Fehey T., Smicny J. LA. B., 2012

ОСОБЕННОСТИ МИКОПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИИ

- ❖ **Клинические** – микоплазменную инфекцию сопровождают явления фарингита, обилие влажных мелкопузырчатых (часто-асимметричных) хрипов, отсутствует выраженная интоксикация и одышка при пневмонии
- ❖ **Возрастные** – болеют, преимущественно, школьники

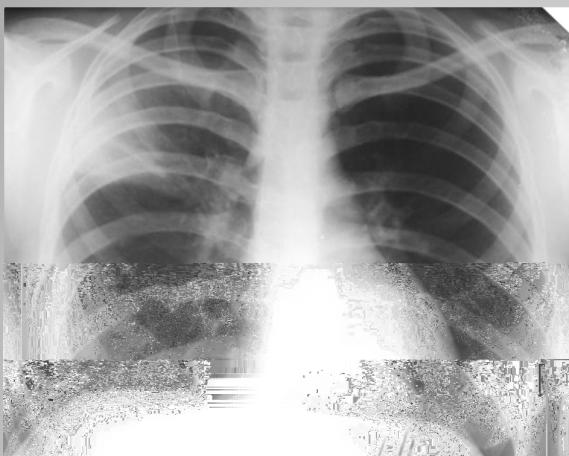
43

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ ПРИ ОСТРОМ БРОНХИТЕ

Длительность болезни	Тактика
< 2 нед.	Без назначения АБП
> 2 нед.	Установление причин кашля Назначение этиотропной терапии

44

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕКИЙ ПРИЗНАК ИНФИЛЬРАЦИИ (КОНСОЛИДАЦИИ) ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ



Клинические признаки ВОЗ

Сочетание постоянной или повторяющейся лихорадки с температурой $>38,5$ С и учащения дыхания, втяжения нижней части грудной клетки (синдрома дыхательных расстройств) при отсутствии признаков бронхиальной обструкции (уровень доказательности В)

Возраст	ЧД в 1 мин.
0-2 мес	> 60 в мин.
2мес-1год	> 50 в мин.
1-5 лет	> 40 в мин.
> 5 лет	> 20 в мин.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ

45

ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ ПНЕВМОНИИ

ПОКАЗАТЕЛЬ	УРОВЕНЬ	ОСОБЕННОСТИ
Лейкоциты в ОАК	$\geq 15 \times 10^9 / \text{л}$	Необходимо сопоставить с нормальными значениями для возраста ребенка
С-реактивный белок	$\geq 30 \text{ мг/л}$	Указанное значение повышает достоверность бактериальной инфекции при ВП
Концентрация прокальцитонина	$\geq 2 \text{ нг/мл}$	Указанное значение повышает достоверность бактериальной инфекции при ВП Значительно возрастает при тяжелой ВП

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

46

ЭМПИРИЧЕСКАЯ АБ ТЕРАПИЯ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ В РЕКОМЕНДАЦИЯХ (ВОЗ и Евразийских)

EML listings: Community acquired pneumonia (CAP) - first and second choice AP
 Antibiotics proposed for both EML and EMLc unless specified
 FOR ENDORSEMENT indicates those antibiotics currently included on EML / EMLc
 FOR ADDITION indicates new antibiotics not currently on EML / EMLc

ENDORSEMENT	FIRST CHOICE	SECOND CHOICE
	Mild to moderate CAP	
	Amoxicillin	Amoxicillin+clavulanic acid
	Phenoxymethylenicillin	Doxycycline
	Severe CAP	
	Ceftriaxone or Cefotaxime	Amoxicillin+clavulanic
	Clarithromycin	Clarithromycin
	EMLc:	
	Amoxicillin+clavulanic acid	
	Ceftriaxone or cefotaxime	
	Gentamicin	
	Benzylpenicillin/ampicillin/amoxicillin	

I линии	II линии	III линии
Нетяжелая ВП		
Амоксициллин	Амоксициллин/claveulanat	Джозамицин Азитромицин Кларитромицин
Тяжелая ВП		
Амоксициллин/claveulanat Цефуроксим Цефтриаксон		