

Інноваційні підходи до контролю за рекурентними респіраторними інфекціями у дітей

Рекурентні респіраторні інфекції є дуже поширеним явищем у педіатричній практиці, особливо серед дітей до 6 років життя, та вимагають багаторазових відвідувань лікаря первинної ланки, частих госпіталізацій, що створює навантаження на сім'ю пацієнта, педіатра та систему охорони здоров'я. Про інноваційні підходи до контролю за рекурентними респіраторними інфекціями у дітей у рамках науково-практичної конференції з міжнародною участю «VIII Академічна школа з педіатрії» розповіла заслужений лікар України, завідувачка кафедрою дитячих і підліткових захворювань Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, експерт МОЗ України, доктор медичних наук, професор Галина Володимирівна Бекетова.



Г.В. Бекетова

У сучасній фаховій літературі для визначення частих повторних респіраторних захворювань користуються поняттям «recurrent respiratory infections» (рекурентні респіраторні інфекції – РРІ). Сьогодні єдина точка зору щодо визначення РРІ у дітей відсутня, оскільки кількість епізодів варіюється залежно від захворювання та тяжкості хвороби.

З практичної точки зору, лікарю варто орієнтуватися на такі ознаки РРІ: більша частота респіраторних інфекцій, ніж у популяції, більш тяжкий і тривалий їх перебіг, недостатня ефективність стандартної терапії, часто асоціюється з розвитком ускладнень. Виникнення РРІ зумовлено різними чинниками. У 50% випадків вони спостерігаються у нормальних, здорових дітей, у яких, ймовірно, відбувається більш пізнє становлення імунної системи, тоді як лише 10% пацієнтів страждають первинним імунodefіцитом. У 30% випадків причиною РРІ є алергія. Ще у 10% дітей РРІ виникають через неімунні хронічні хвороби.

Згідно з даними епідеміологічних досліджень у Фінляндії, в середньому діти до року мають 7–8 епізодів інфекцій верхніх дихальних шляхів на рік, старше 5 років – до 4 епізодів, дорослі – 1–2 епізоди на рік. У порівнянні зі здоровими дорослими немовлята та маленькі діти мають підвищений ризик виникнення РРІ через вікові особливості становлення протиінфекційного захисту. Імунна система немовлят характеризується наявністю пасивного гуморального імунітету, який забезпечується материнськими антитілами, незрілою функцією та активацією власних імунних клітин, імунною відповіддю по типу Th2. Із 6-місячного віку поступово починає зростати цитотоксична активність НК-клітин, продукція інтерферону у відповідь на антигенне навантаження, активація CD b11 клітин (гранулоцити, макрофаги, моноцити, молекули адгезії). Найвищою активності гуморальний та клітинний імунітет досягає лише на п'ятому-шостому році життя. Однак у деяких дітей дозрівання імунної системи починається пізно, тому вони мають незрілу систему антиінфекційної резистентності, що проявляється у РРІ. Такі випадки є складною діагностичною проблемою і вимагають пильної уваги до анамнезу, проведення різноманітних обстежень для виключення більш серйозної патології, що може підвищувати ризик захворіти на респіраторну інфекцію.

Клінічний випадок

Хлопчик, 6 р. Причиною звернення батьків дитини до лікаря – тривале підвищення температури тіла (у субфебрильному діапазоні) після перенесеного гострого бактеріального риносинуситу 5 тижнів тому.

Анамнез: народився від першої ускладненої вагітності, передчасних пологів на 32 тижні гестації, маса тіла при народженні 1900 г, ріст 44 см. За останній рік хворів 6 разів, із них 1 – на гострий гнійний середній отит, 1 – на лакунарний тонзиліт, 2 рази мав гострий бактеріальний риносинусит. Зазвичай захворювання перебігають тривало.

Отримав 2 курси антибіотиків (амоксциліну клавулату, цефтріаксону). Огляд ротоглотки показав, що мигдалики виступають за дужки, пухкі, у лакунах детрит, задня стінка глотки по типу «бруківки».

Об'єктивно: при пальпації шийні лімфатичні вузли множинні, до 7 мм, м'які, рухливі, безболісні, не спаяні між собою та оточуючими тканинами, множинний карієс зубів.

У загальному аналізі крові протягом усього періоду захворювання стійка лейкоцитопенія ($3,2-3,4 \times 10^9/\text{л}$), ШОЕ 4 мм/год. Загальний аналіз сечі без особливостей. Було проведено тестування методом ПЛР на HSV, CMV, EBV, HHV-6 типу та шляхом ІФА на IgM та IgG до *Chlamidia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*. Результати негативні. На повторній рентгенографії органів грудної клітки без інфільтративно-вогнищевих змін. При бактеріальному посіві з носоглотки виявлено велику кількість умовно-патогенних мікроорганізмів: *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridians*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*.

З огляду на анамнез, частоту виникнення інфекцій і затяжний та ускладнений перебіг кожного захворювання, можна зробити висновок, що дитина має РРІ, а це свідчить про незрілість системи антиінфекційної резистентності.

Таким чином, клініко-лабораторними критеріями РРІ є повторні респіраторні інфекції із затяжним чи ускладненим перебігом; слабка, але тривала температурна реакція (тривалий субфебрилітет); низька ефективність стандартного лікування; наявність вогниць хронічної інфекції (ЛОР-патологія, стоматит, множинний карієс зубів); стійка лейкоцитопенія, нейтропенія, лімфоцитопенія чи немотивований лімфоцитоз; низька ШОЕ в гострий період хвороби, особливо при бактеріальних інфекціях (M. Jesenak, 2011).

Особливості імунної відповіді у дітей, які страждають на РРІ, включають недостатній синтез інтерферону, порушення клітинного імунітету, зниження активності фагоцитів, НК-клітин, хемотаксису нейтрофілів, дефіцит секреторного IgA (sIgA). Це свідчить про незрілість системи антиінфекційної резистентності на вхідних воротах для інфекції. До вхідних воріт для респіраторних інфекцій належать носо- і ротоглотка, що містять лімфоїдні структури та спеціалізовані бактеріальні спільноти, які, як вважають, відіграють важливу роль у підтримці здоров'я людини.

Різні анатомічні структури верхніх дихальних шляхів колонізуються різними мікроорганізмами. Так, мікробіом порожнини носа складається з бактерій роду *Staphylococcus* (40,8%), *Corynebacterium* (10,4%), *Moraxella* (9,3%), *Haemophilus* (7,4%), *Dolosigranulum* (5,2%), *Streptococcus* (5%), *Enterobacter* (4,7%). У мікробіомі носоглотки переважають *Moraxella* (30,7%), *Streptococcus* (30,5%), *Haemophilus* (19,7%). Мікрофлора порожнини рота і зубів більш різноманітна у порівнянні з носоглоткою і представлена в основному бактеріями виду *Streptococcus* (*S. mitis*, *S. gordonii*, *S. oralis*, *S. sanguinis*, *S. salivarius*), *Veillonella* spp., актиноміцетами.

За останнє десятиліття вивчення мікробіому різних локусів організму призвело до значного прогресу в розумінні можливих функцій мікробіоти. Були зроблені фундаментальні висновки, що у здорових людей верхні та нижні дихальні шляхи мають різні співтовариства мікроорганізмів, які можуть проявляти позитивні (мутуалізм або комменсалізм) або негативні (антагонізм) взаємодії. Протягом раннього віку життя мікробні спільноти в дихальних шляхах відрізняються високою динамікою і зумовлені різними факторами, включаючи спосіб народження, тип годування, наявність вакцинації, умови проживання, наявність братів та сестер, вплив диму та лікування антибіотиками. Разом ці фактори можуть змінити склад мікробіоти, стійкого до зростання патогенів, або навпаки – розвитку нестабільної спільноти, що зумовлює схильність до інфекцій та запалення (W.H. Man et al., 2017). За останніми даними, носоглотку можна розглядати як «мікробний банк», відповідальний за захист верхніх дихальних шляхів від патогенних мікроорганізмів. Доведено, що при РРІ відбуваються значні зміни таксономічного складу мікробіоти дихальних шляхів (E.K. Allen et al., 2014). Лікування РРІ часто потребує антибактеріальної терапії, цим самим збільшуючи ризик формування антибіотикорезистентності.

Згідно з прогностичною моделлю Всесвітньої організації охорони здоров'я, вже до 2050 р. лідером з кількості смертей буде смерть від антибіотикорезистентних штамів, що випередить онкологічну патологію. Антибіотикорезистентність викликала потребу в нових методах боротьби з бактеріальними інфекціями. Коли людина, як макроорганізм, бореться з мікроорганізмами – вона завжди програє, але коли мікроорганізми борються один з одним, у людини з'являється шанс на перемогу. У цьому контексті створені принципи нові підходи до використання специфічних симбіонтів носоглотки, до яких відносяться *Streptococcus salivarius* із розшифрованим геномом 24SMVc та *Streptococcus oralis* 89a, здатні забезпечити «стійкість до колонізації» патогенними бактеріями. Наразі на фармацевтичному ринку України з'явився перший назальний спрей для бактеріотерапії Риножерміна (спрей назальний біологічний бар'єр), який містить ліофілізати *Streptococcus salivarius* 24SMVc і *Streptococcus oralis* 89a у титрі 125×10^9 КУО/г і відповідає всім міжнародним вимогам, а саме: має доведений терапевтичний ефект, не бере участі в метаболізмі макроорганізму, не має імунологічного системного впливу на організм, його дія заснована на фізичному і/або іншому ефекті. Пробиотичні компоненти

медичного засобу мають високу адгезивність, забезпечують колонізацію в 95% випадків, тривалу персистенцію на назальному слизі, бактерії не є патогенними, не мають системної дії, їх легко ідентифікувати. Потрійний механізм дії назального спрею Риножерміна реалізується за допомогою бар'єрного ефекту (запобігає контакту патогенів з епітелієм), механічної конкуренції (конкурентний антагонізм із патогенами за прикріплення до епітелію, використання поживних речовин та простору), відновлення мікробіому.

Риножерміна рекомендується як доповнюючий засіб при лікуванні та профілактиці інфекцій верхніх дихальних шляхів (таких як гострий середній отит, риносинусит), для відновлення нормального мікробіому слизової оболонки носа після місцевого нанесення і/або системного лікування антибіотиками, для зменшення частоти РРІ та прискорення одужання, для відновлення нормальної назальної та назофарингеальної сапрофітної флори (при алергічному риніті, бронхіальній астмі, хронічному бронхіті, хронічному ушкодженні від вдихання диму або подразнюючих речовин тощо). Спрей призначається дорослим і дітям по 2 вприскування у кожний носовий хід 2 рази на добу протягом 7 днів поспіль, повторювати лікування рекомендується не менше 3 місяців. Препарат дозволений дітям з 1 року, вагітним та жінкам у період лактації.

Риножерміна як біологічний засіб має велику доказову базу. У 2018 р. Lorenzo Drago за допомогою спектрофотометричного аналізу та конфокальної лазерної скануючої мікроскопії дослідив вплив *Streptococcus salivarius* 24SMVc та *Streptococcus oralis* 89a на формування патогенних біоплівків. З'ясувалося, що компоненти назального спрею Риножерміна інгібують здатність до формування біоплівки *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *P. acnes* та руйнують попередньо сформовані біоплівки на 50% всього за 24 год. Також зарубіжними вченими проводилася оцінка ефективності назального спрею Риножерміна для зменшення випадків необхідності проведення аденотомії. У процесі моноцентрового рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження 44 дітей із аденоїдною гіпертрофією IV ступеня, середнім отитом та необхідністю планової аденотомії виявлено, що використанню назального спрею Риножерміна дозволяє зменшити розмір носового мигдалика та на 73% знизити кількість аденотомій (G. Ciprandi et al., 2018). У 2019 р. в Італії проведено моноцентрове рандомізоване дослідження ефективності бактеріотерапії назальним спреєм, що містить *Streptococcus salivarius* 24SMVc і *Streptococcus oralis* 89a, у 80 дітей із рекурентними захворюваннями верхніх дихальних шляхів. Продемонстровано, що бактеріотерапія за стандартною схемою дозволила скоротити кількість епізодів інфекцій верхніх дихальних шляхів з 6 до 2 разів на рік, зменшити на 35% тривалість їхніх епізодів, зменшити кількість пропусків занять (у школі, дитячому садочку) та пропущених батьками днів на роботі (V. Tarantino et al., 2019). У дослідженні I. La Mantia та співавторів щодо впливу бактеріотерапії на профілактику рекурентних гострих середніх отитів за участю 267 дітей, схильних до отиту, встановлено, що при використанні назального спрею Риножерміна на 90% зменшилася кількість повторних епізодів середнього отиту в порівнянні з групою контролю (30%). Італійське товариство ринологів провело проспективне мультицентрове дослідження за участю 336 пацієнтів (дорослих і дітей) із задокументованою патологією верхніх дихальних шляхів для вивчення ефективності та безпечності застосування засобу Риножерміна при інфекціях респіраторного тракту, яке показало зменшення кількості епізодів респіраторних інфекцій через рік застосування назального спрею Риножерміна більше, ніж на 70%.

Отже, пробиотикотерапія – це сучасний стратегічний напрям альтернативної медицини на підтримку і відновлення здоров'я людини, профілактику РРІ та запобігання поширенню антибіотикорезистентності в усьому світі.

Підготувала **Вікторія Бандалетова**



РИНОЖЕРМІНА

RINOGERMINA®

БИОЛОГІЧНИЙ БАР'ЄР ПРОТИ ПАТОГЕНІВ

Streptococcus salivarius 24SMBc
Streptococcus oralis 89a

Показання:

- Для лікування та профілактики інфекцій носа-горла-євстахієвих труб (отит, риносинусит, аденоїдит)¹
- Для зниження частоти рецидивів
- Для підвищення рівнів клінічного вилікування

Після:

- Лікування антибіотиками
- Лікування місцевими антисептиками
- Для відновлення нормального сапрофітного навантаження слизової оболонки

**ПЕРШИЙ
НАЗАЛЬНИЙ СПРЕЙ
ДЛЯ БАКТЕРІОТЕРАПІЇ***

ЗАСТОСУВАННЯ:

По 2 вприскування в кожен ніздрю
2 рази на добу протягом 7 днів
повторюючи лікування протягом
щонайменше 3 місяців

Мінімум 10 мільярдів КУО** на дозу



Сертифікат №РРВ.143-19 від 04.02.2019 р., дійсний до 03.02.2024.
Рецензент: зав. кафедри оториноларингології, офтальмології з курсом хірургії
голови та шиї ІрНМУ д.м.н., професор Попович В.І.

1. Marchisto P. et al. Streptococcus salivarius 24SMB administered by nasal spray for the prevention of acute otitis media in otitis-prone children. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015 Dec; 34(12):2377-83 (Переклад: Marchisto і ін., Streptococcus salivarius 24SMBc введення у вигляді назального спрею для профілактики гострого середнього отиту у схильних до отиту дітей. Європейський журнал Клінічна Мікробіологія та Інфекційні хвороби, 2015, грудень; 34(12):2377-83).

* EUROPEAN PATENT EP 3015109A1 04.05.2016/Європейський патент EP 3015109A1 від 04.05.2016. ** Колонієутворюючих одиниць.

Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції з використання медичного виробу. Інформація призначена виключно для розміщення у виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, а також у матеріалах, що розповсюджуються на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Виробник: DMG Italia S.r.l. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 09.03.2021 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
 ARTERIUM