
Респираторные хламидофилезы и микоплазмозы у детей, практика

Профессор И.И. ЛЬВОВА
Кафедра детских инфекционных болезней
ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера
Минздрава России

Пермь 2018

Актуальность темы

Низкая специфичность клинических проявлений этих широко распространенных инфекций у детей и взрослых приводит к гиподиагностике и неадекватности лечения.

Длительная антигенная стимуляция иммунной системы в отсутствие этиотропного лечения **приводит к хронизации с обострениями и тяжелым осложнениям.**

**Разделение хламидий на 2 рода:
Chlamydia и Chlamydophila (К. Everent, 1999).**

**Группа антропонозных болезней
с острым и хроническим течением
с гранулёматозным поражением слизистых оболочек
дыхательных путей,
которые вызываются облигатными внутриклеточными
патогенами из рода Chlamydophila.**

Chlamydophila (6 ТИПОВ)

- ✓ **pneumoniae** (3 серотипа: Twar, koala, equine),
 - ✓ **psittaci** (8 сероваров),
 - ✓ **pecorum**,
 - ✓ **abortus**,
 - ✓ **caviae**,
 - ✓ **felis**.
-

Этиология

- ❑ **Мелкие кокковидные грамотрицательные бактерии, обладающие РНК и ДНК, клеточной стенкой и рибосомами.**
 - ❑ **Облигатные внутриклеточные паразиты.**
 - ❑ **Размножаются делением, чувствительны к антибиотикам.**
 - ❑ **Широко распространены и выявлены, помимо человека, еще у 200 видов животных.**
-

Ключевые отличия от грамотрицательных бактерий

- ❑ Размеры малы - промежуточные между вирусами и бактериями.
- ❑ Внутриклеточный облигатный паразитизм.
- ❑ В цикле развития две стадии: внеклеточная (элементарного тельца) и внутриклеточная (ретикулярного тельца).

Chlamys – мантия вокруг элементарных телец при окраске по Гимза.

До 1957 года - относились к вирусам.

Стадии патогенеза

I. Инфицирование - попадание на слизистые оболочки.

II. Первичная региональная инфекция:

- поражение паразитом клеток-мишеней эпителия элементарными тельцами (ЭТ):

- **репродукция** из элементарных телец (ЭТ)

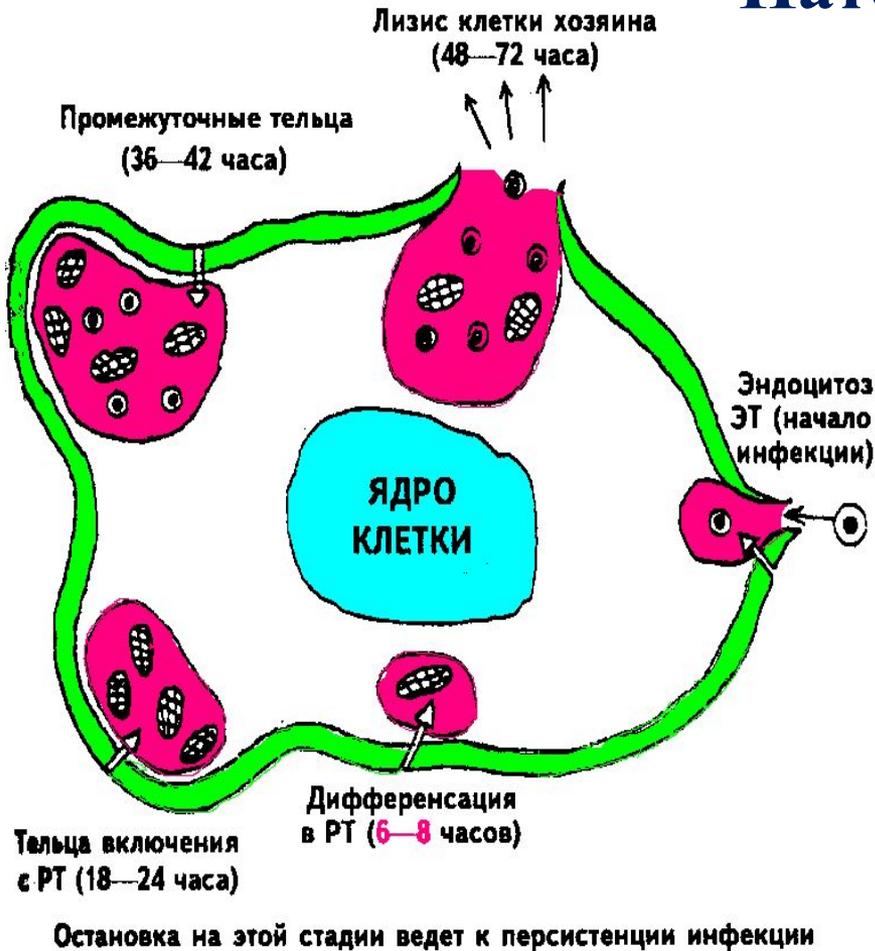
во внутриклеточные ретикулярные тельца (РТ), размер которых в 5-8 раз больше;

- **через 8 часов после инвазии переход РТ в ЭТ** (бинарное деление и разрушение клеток эпителия – **экзоцитоз** с последующей инвазией соседних клеток через 36-48 часов).

III. Распространение инфекции с появлением клинических симптомов.

~~**IV. Иммунопатологические состояния (генотип HLA B27).**~~

Патогенез



Э.Т. имеет типоспецифическую поверхностную структуру, комплементарную клеточным рецепторам, содержит сиаловую кислоту.

- разрушена «нейраминидазой»
- клеточная стенка пропускает Э.Т.

в клетку, подавляет специфическую активность,

- слияние лизосом с фагосомой.

Э.Т. увеличивает число рибосом,

- бинарное деление ретикулярного тельца.

- **18-24 часа – негативная фаза;**

- **48-72 часа – полная,**

из 1 Э.Т. → 200 – 1000 «инфекционных единиц» → разрушение клетки.

- ✓ Хламидофильные включения.
- ✓ Реинфекция.
- ✓ Реорганизация в Э.Т.
- ✓ Стимуляция.
- ✓ Разрушение клетки хозяина.
- ✓ Усиление патологических повреждений.

Не являются нормальными представителями микрофлоры человека - **истинные патогены**

- **Иммунные (фагоцитарные и гуморальные) защитные реакции возможны лишь во внеклеточном пространстве.**
 - **Продолжительность цикла развития возбудителей определяет длительность антибактериальной терапии, которая должна соответствовать 6-8 циклам размножения – 12-24 дня.**
-

Классификация заболеваний, вызванных *Chl. pneumoniae* (TWAR-TAIWAN ACUTE RESPIRATORY AGENTIS)

<input type="checkbox"/> Острые заболевания верхних отделов респираторного тракта, в т.ч. тонзиллофарингит.	Легкая. Средней тяжести. Тяжелая.	Острое. Затяжное. Хроническое.
<input type="checkbox"/> Бронхит, необструктивный, обструктивный.		Последствия: атеросклероз, саркоидоз.
<input type="checkbox"/> Пневмония		

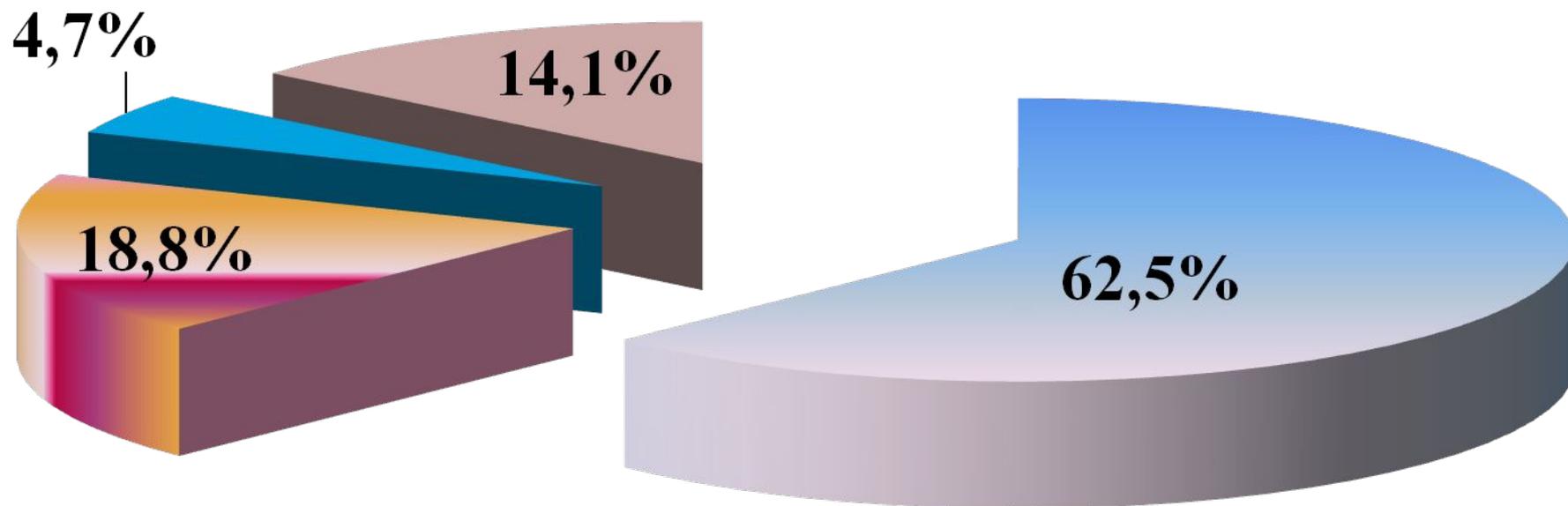
Сезонность – август – сентябрь - октябрь.

Опорные симптомы:

- постепенное начало, чаще на фоне нормальной или субфебрильной температуры;
 - выражен катаральный синдром: ринофарингит, «сухой» конъюнктивит;
 - назойливость, длительность кашля и фарингита;
 - отсутствие эффекта от традиционной при ОРВИ терапии;
 - длительный субфебрилитет;
 - длительное увеличение СОЭ.
-

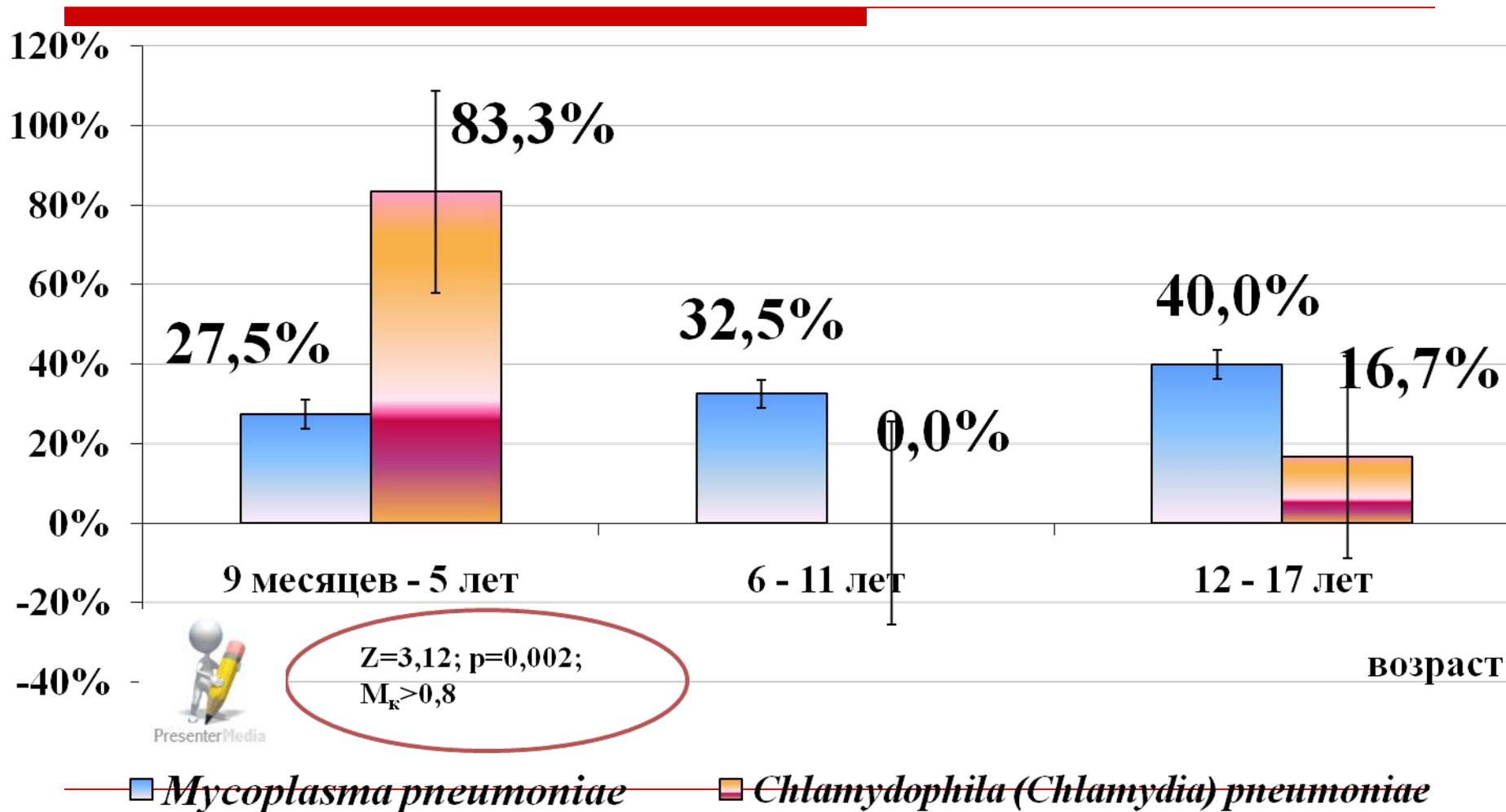
В этиологической структуре пневмоний
у детей Свердловского района г. Перми
***Chl. pneumoniae* - 37,5% (387/1032)**

Этиологическая структура «атипичных» внебольничных пневмоний



- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*
- *M. pneumoniae*+бактериальный возбудитель
- *M. pneumoniae*+*C. pneumoniae*

Распределение пациентов с «атипичной» внебольничной пневмонией по возрастам



**Если Chl. pneumoniae резидируется в клетках
сосудистого эндотелия -**

высокий риск

- хронических коронарогенных заболеваний сердца;**
- инфаркта миокарда;**
- острого миокардита с летальным исходом.**

**После проведения курса специфической
антибактериальной терапии
смертность от сердечной недостаточности
снизилась на 36%!**

Кухтинова Н.В. с соавт.. Новосибирск, 2005

Респираторный микоплазмоз – это группа антропонозных инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания, вызываемых патогенными микроорганизмами рода *Mycoplasma*.

Основную этиологическую роль играет ***Mycoplasma pneumoniae***.

Значение других микоплазменных возбудителей в генезе респираторных инфекций у детей остается спорным.

М. Pneumoniae - род Mycoplasma семейство Mycoplasmataceae, класс Mollicutes

Впервые была выделена М. Итоном у больных первичной «атипичной» пневмонией в 1944 году. Вначале была отнесена к вирусам и названа «агент Итона».

Современное название М. pneumoniae появилось в 1962 году, когда R. Channock и L. Hayflick впервые выделили чистую культуру и установили принадлежность к микоплазмам, занимающим промежуточное положение между вирусами и бактериями.

Основные свойства микоплазм

- содержат ДНК и РНК, являются грамотрицательными микроорганизмами;
- малые размеры – 0,1-0,45 мкм;
- не имеют прочной клеточной стенки и неспособны синтезировать ее компоненты;
- яркий полиморфизм с наличием сферических, кокковидных, разветвленных и кольцевидных форм;
- способны образовывать псевдомицелий;



-
- на твердых средах образуют характерные колонии с более темным и зернистым центром типа «яичницы-глазуньи»;
 - проникают через мембраны с диаметром пор 450 нм и меньше;
 - **резистентны к пеницилинам.**

.

Респираторный микоплазмоз (M. Pneumoniae)

- этиологический агент ОРИ в 5-14 лет - 21-35%.

Отсутствие клеточной стенки определяет невысокую выживаемость вне организма хозяина и повышенную чувствительность к факторам внешней среды.

Типичны семейные очаги, наибольший уровень заболеваемости в организованных коллективах, особенно закрытого типа.

Ведущий начальный симптом - фарингит, ринит, конъюнктивит; реже синусит, средний отит, мирингит (воспаление барабанной перегородки), ларингит; затем бронхит или пневмония, **часто с болями в животе.**

У 10% детей с микоплазменной пневмонией -
преходящая макулопапулезная сыпь.

Инкубационный период заболевания при инфицировании *M. pneumoniae* 1-4 недели:

- при поражении верхних дыхательных путей – 5-7 дней,
- при пневмонии – до 2-3 недель.

Характерна диссоциация
аускультативной и рентгенологической картины
(«немые» пневмонии);

укорочение легочного звука чаще справа или двустороннее.

Рентгенологические признаки
интерстициальных, очаговых, долевых пневмоний, ателектазов.

О. бронхит, вызванный *Mycoplasma pneumoniae*

Возможна стойкая фебрильная температура в отсутствие токсикоза, покраснение конъюнктив («сухой конъюнктивит» с обычно скудными другими катаральными явлениями). Нередки признаки обструкции. Без лечения температура и хрипы могут сохраняться до 2 недель.

Наряду с указанными клиническими особенностями у больных часто выявляются лимфаденопатия, гепатомегалия;

возможны, диспепсический синдром, серозный менингит.

В гемограмме - лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом формулы, увеличенная СОЭ.

Лабораторная диагностика

ИФА - IgM, IgA, IgG.

В ряде случаев положительные результаты ИФА на *M. Pneumoniae* могут быть связаны с перекрестным реагированием на микоплазмы других видов (фальшположительный результат).

Нельзя исключить и фальшнегативные результаты ИФА.

Специфический метод ПЦР - ДНК-амплификация.
Соскоб с миндалин, задней стенки глотки, из мокроты.

**Клинико-диагностическая лаборатория
МедЛабЭкспресс**

Пол мужской 11.02.2004

Соскоб с задней стенки глотки.

ПЦР кач. DNA

Chlam.pneum/Mycopl.pneum. соскоб кач.

!!! DNA Chlam. pneumoniae соскоб кач. обнаружено.

Одновременная циркуляция респираторных хламидофил и микоплазм с возбудителями ОРЗ

при высокой детской восприимчивости – благоприятное условие для смешанных форм.

- Хламидофилы + 2 вида микоплазм (57,1%).
- Хламидофилы + М. Hominis (6-9 лет -16%).
- Хламидофилы + М. Pneumonia (с 3 лет, 5-7%).

Микоплазмоз в 84% - острая фаза – суперинфицирование (только IgM!)

Хламидофилез – чаще протекает хронически.

Савенкова М.С. с соавт., 2005.

Стандарт специализированной медицинской помощи детям при острых респираторных заболеваниях тяжелой степени тяжести

- Серологические исследования на вирусы респираторных инфекции A26.05.011
- Молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна-Барра (Epstein – Barr virus). A26.05.017.
- Молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (Cytomegalovirus) A26.06.016.
- **Определение антител классов А, М, G (IgA, IgM, IgG) к хламидии пневмонии (*Chlamidia pneumoniae*) в крови. A26.06.057.**
- **Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к микоплазме пневмонии (*Mycoplasma pneumoniae*) в крови. A26.08.001.**
- Бактериологическое исследование слизи и пленок с миндалин на палочку дифтерии (*Corynebacterium diphtheriae*). A26.08.005.
- Бактериологическое исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы. A26.09.015.
- Бактериологическое исследование слизи с задней стенки глотки на палочку коклюша (*Bordetella pertussis*). A26.09.017.
- Молекулярно-биологическое исследование лаважной жидкости на респираторно-синтициальный вирус (*Respiratory syncytial virus*). A26.09.018.

Молекулярно-биологическое исследование лаважной жидкости на аденовирус (Adenovirus) . A26.09.019.

Молекулярно-биологическое исследование лаважной жидкости на вирус гриппа (Influenzae virus). A26.19.001.

Бактериологическое исследование кала на возбудителя дизентерии (Shigella spp.).A26.19.002.

Бактериологическое исследование кала на тифо-паратифозные микроорганизмы (Salmonella typhi). A26.19.010.

Микроскопическое исследование кала на яйца и личинки гельминтов. B03.005.006.

Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза). B03.016.003.

Общий (клинический) анализ крови развернутый. B03.016.004.

Анализ крови биохимический общетерапевтический.

Анализ истории болезни и смерти

Г.М. 15.05. 2014 г. рождения,
умершей на дому в возрасте 10 месяцев 24.03.2015 г.
в семье социального риска

от матери с сочетанной инфекционной патологией
(хламидиоз трахоматис, гепатит С)

от пикорнавирусной (риновирусной) инфекции с
отеком мозга и легких **на фоне хронической
интерстициальной пневмонии**, вызванной
внутриутробным хламидиозом **и острым
микоплазмозом пневмония**, а также хронической
иммуно-эндокринной недостаточности: гипоплазия
вилочковой железы, атрофия надпочечников при
гиперплазии фолликулов селезенки, ткани легких,
брыжейки кишечника («пакеты» л/у) и фетопатии с
наклонностью к фиброзу печени, миокарда, дисплазии
клубочков почек у недоношенного ребенка с низкой
массой тела.

Перинатальный период - высокий риск ВУИ

Во время 5 беременности - острый хламидиоз трахоматис (IgM 1:56, IgG 1: 80) с лейкоцитурией; никотиновая зависимость;

плохое питание в семье соц. риска, способствующее гипоксии плода; тяжелая преэклампсия; оперативные роды в сроке 33 недели; головное предлежание.

Низкая масса тела при рождении (1358 г.); реанимационные Мероприятия.

На первом месяце жизни с рождения о. хламидийный ринофарингит (IgG к хл. трахоматис в высоком титре со снижением в динамике), о.бронхит при наслоении микоплазмы пневмония (IgM к микоплазме пневмония).

1,5 месяца комплексного адекватного обследования и лечения в отделении недоношенных ГБУЗ ПК ДКБ №13 вполне успешны. Прибавка в массе - 1362 г. Выписана с диагнозом: ПП ЦНС гипоксического генеза.

СДД средней тяжести. Хориоидальная киста. ЗВУР по гипопластическому

типу 3 ст. МАРС, ООО, НКo, недоношенность 33 недели; ВУИ: хламидиоз трахоматис и респираторный микоплазмоз хроническое течение (IgG в

10 месяцев

Смерть наступила скоропостижно дома от 4 эпизода ОРВИ в возрасте 10 месяцев. **Возбудителем оказалась пикорнавирусная инфекция - ДНК риновируса, обнаруженная в секционном материале.** Эта ОРВИ протекала с абдоминальным синдромом на фоне хронической иммуно-эндокринной недостаточности и дисбактериоза внутренних органов (из легких и селезенки были выделены грамотрицательные микробы: *K. Pneumonia* 1×10^5 , *E. Coli* 1×10^5 , дрожжеподобные грибы 5×10^{30}) и осложнениями в виде отека мозга и легких.

Заключение. Умер недоношенный ребенок из семьи социального риска от больной матери, рожденный с низкой массой тела с ВУИ с поражением респираторного тракта от ОРВИ риновирусной этиологии, осложнившейся отеком мозга и легких на фоне хронической иммуно-эндокринной недостаточности и хронической интерстициальной пневмонии хламидийно-микоплазменной этиологии.

Контрольные исследования в динамике не проводись.

Случай смерти в данных условиях непредотвратим.

Микоплазменные инфекции часто сопровождаются иммунопатологическими реакциями

Они более агрессивны, т.к. иммунный ответ реализуется по типу незавершенного фагоцитоза.

Больные с иммунной недостаточностью особенно чувствительны к микоплазмам.

**Может протекать в генерализованной форме
тяжелого аллергодерматоза – синдрома
Стивенса-Джонсона.**

Фактор риска- отягощенный аллергоanamнез.

Трудная диагностическая ситуация при поведении возбудителя «ударить и бежать!»

- Запуск патологического аутоиммунного процесса при совершившейся элиминации.
 - ИФА: IgM и IgG в динамике.**
-

□ Кодирование по МКБ-10

Острый бронхит (J20)

J20.0 - Острый бронхит, вызванный *Mycoplasma pneumoniae*

J20.8- Острый бронхит, вызванный другими уточненными агентами.

J20.9 - Острый бронхит неуточненный.

Пример диагноза.

Острый бронхит, вызванный *M. Pneumoniae*.

Острый бронхит, вызванный *S. Pneumoniae*.

Острый бронхит; синдром бронхиальной обструкции.

Девочка М.В. 4 лет 3 мес., м.15 кг.

Начала часто повторно длительно болеть с 2 лет, посещая ДДУ. Через 6 месяцев была госпитализирована в ДКБ им. Пичугина П.И. по поводу ИМВП с микрогематурией после тяжелой аллергической реакции на укусы насекомых.

В возрасте 3 лет была госпитализирована в ДКБ №3 по поводу о. бронхита, серозного отита, обострения аллергического дерматита.

Анализ крови – эозинофилия: **1610 кл/мл** при н. границе нормы -460 кл/мл; нейтропения **1000кл/мл**; СОЭ -**36мм/час**.

IgE - **102 МЕ/мл** при N до 52 МЕ/мл.

ЭКП – **54,5 нг/мл** при N до 24 нг/мл.

К хламидофиле пневм. IgM и IgG. – отр.

**К микоплазме пневм. IgM 28,1 ОЕ/мл (N до10),
IgG 15,1 ОЕ/мл (N до10).**

ПЦР: ДНК ВЭБ 5200 коп/мл слюны.

ЦМВ 3900.

ВГЧ 6 типа 6900.

Посев с миндалин: стаф. золотистый - 10 в 6 ст.

гемофильная палочка – 10 в 8 ст.

кандида альбиканс – 10 в 6 ст.

Состояние средней тяжести. Бледная. Ночной кашель со рвотой, нормальная t. ГНМ 2 ст., гиперемия и фолликулярный фарингит.

Увеличение и уплотнение подчелюстных и подмышечных л/у.

Дыхание жесткое, разнокалиберные влажные хрипы,

расположенные мозаично над всей поверхностью легких, не

исчезающие после откашливания, множественные сухие хрипы.

Перкуторный звук коробочный над всей поверхностью легких. Печень +3 см. из-под края реберной дуги. Стул регулярный, оформленный.

Диагноз: о. респираторный микоплазмоз, обструктивный бронхит, ДНО; респираторный аллергоз обострение; смешанная стафилококковая, гемофильная и грибковая инфекция миндалин; смешанная герпесвирусная инфекция (ВЭБ, ЦМВИ, 6 типа ВГЧ) со средней и низкой ВН; ВИН фагоцитарного типа (нейтропения 1ст.).

Лечение

- Пить 80 мл воды/час бодрствования.
Возвышенное положение в постели во время сна и отдыха.
- Ингаляции с физраствором, беродуалом и пульмикортом/чередовать 4-6 раз в день до прекращения обструкции.
- Дыхательная гимнастика и вибромассаж.
- Кларитромицин 250мг/5мл 15мг х15кг - 1 ч.л 1 раз в день 10 дней, затем азитромицин 10 мг/кг 150 мг (1/2таб. 250мг) 1 раз в день 2 недели.
- Имудон 1 таб. 6 раз в день рассасывать 3 недели.

-
- Клинические проявления купированы на 3 сутки лечения.
 - Предполагается после 24 дней проведение курса имунорикса по 3-хнедельной схеме, курса ИРС19 через 3 недели после окончания курса имудона и эриус-сироп 2,5 мл 1 раз в день 1 месяц.
 - Контрольное обследование назначено через 2 месяца.
-

Лечение при остром течении

D.A. Powell (2007) была показана 100% эрадикация *M. Pneumoniae* при следующей терапии детей:

кларитромицин 15 мг/кг в сутки 10 дней или азитромицин 5 дней (10 мг/кг в первый день, затем на протяжении четырех дней 5 мг/кг в сутки) перорально.

Критерии выбора антибактериального препарата

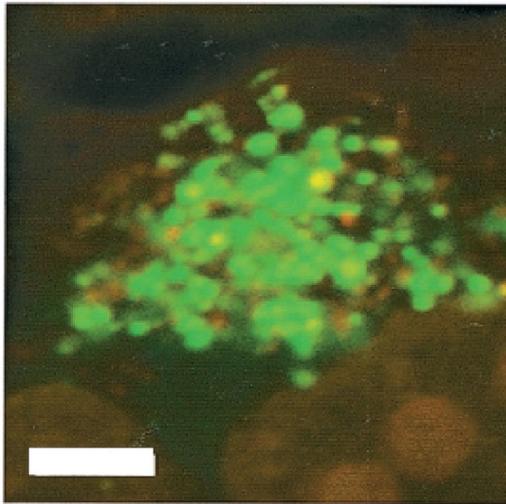
- Действие на всех основных возбудителей.
 - Высокая скорость достижения максимальных концентраций в тканях обеспечивающая быстрый эффект.
 - Хорошая переносимость терапии, низкая частота нежелательных реакций.
 - Удобная форма выпуска и схема приема обеспечивающая высокую приверженность пациента лечению.
 - Низкий уровень резистентности.
-

Основные свойства группы макролидов

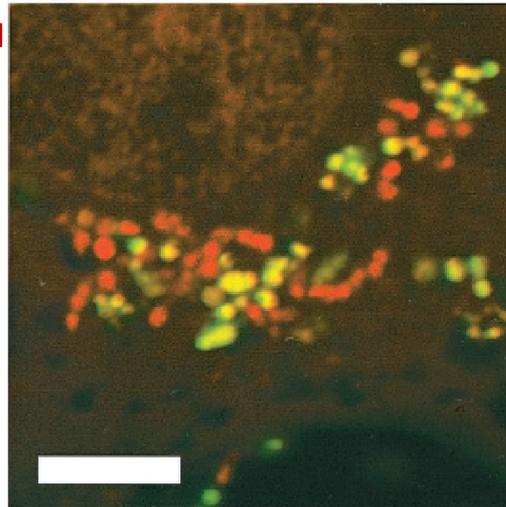
- ❑ Действие на всех основных возбудителей респираторных инфекций, включая «атипичную» флору.
- ❑ Высокие концентрации в очаге.
- ❑ Хорошая переносимость.
- ❑ **Неантибиотические свойства, повышающие эффективность терапии¹:**
 - влияние на биопленки;
 - противовоспалительное действие;
 - иммуномодулирующее действие.

Страчунский Л. С., Козлов С. Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич, 1998.

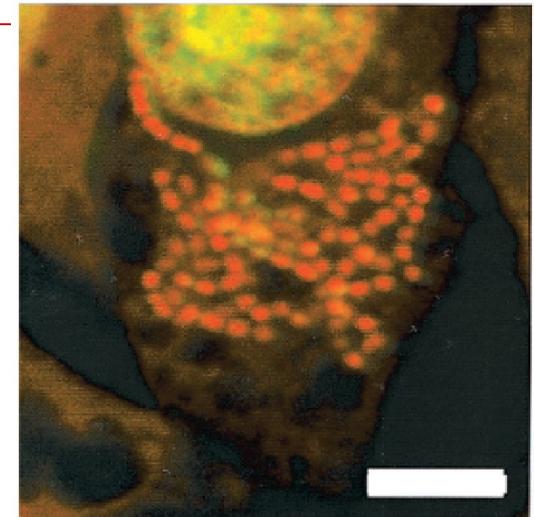
Выживаемость внутриклеточно расположенных *S. pyogenes* после воздействия антибиотиков



Пенициллин



ЦС I поколения*



МАКРОЛИД**



- ЖИВЫЕ КОККИ



- УНИЧТОЖЕННЫЕ КОККИ

* цефалотин

** эритромицин

Макролиды обладали бактерицидным эффектом в отношении данных микроорганизмов!

Макролиды при тонзиллофарингите*

- Высокая степень накопления в лимфоидной ткани.
 - Эффективность при БГСА-тонзиллофарингите .
-
- Увеличение частоты выделения из миндалин (особенно при рецидивирующем тонзиллофарингите) микроорганизмов, продуцирующих бета-лактамазы, способных разрушать пенициллины, цефалоспорины I поколения (*M. catarrhalis*, *St. aureus*) и высокая активность макролидов в отношении этих возбудителей.
 - **Увеличение частоты «атипичных» возбудителей**
 - **(*M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*) в этиологии острых и рецидивирующих тонзиллофарингитов, аденоидов (до 43%), недоступных для пенициллинов (в том числе защищенных), цефалоспоринов, аминогликозидов, линкозамидов и др.**

*Т.И.Гаращенко, М.Р.Богомильский
«Новые подходы к лечению обострений «Хронического тонзиллита у детей», Детские инфекции, 2004, №1.

Клацид (кларитромицин) – оптимальный спектр действия на всех основных возбудителей тонзиллофарингита.¹

	Клацид	Амоксициллин	Амоксициллин/ клавуланат	
 S. pneumoniae	✓	✓	✓	Типичная флора
 H. influenzae	✓	✓	✓	
 M. catarrhalis	✓	✓	✓	
 S. pyogenes	✓	✓	✓	
 M. pneumonia	✓	—	—	Атипичная флора
 C. pneumoniae	✓	—	—	
 L. pneumophila	✓	—	—	
 E. coli	—	✓	✓	Кишечная флора

Ведущий препарат лечения ангины - кларитромицин²

1. По данным инструкций по применению

2. Методические рекомендации №35 «Клиника, диагностика и лечение тонзиллярной патологии» Правительство Москвы, ДЗ г. Москвы, Главный ЛОР ДЗ Москвы Крюков А.И., Москва -2010

Кларитромицин воздействует на основных возбудителей тонзиллофарингита, включая атипичную флору^{1,2}

Спектры действия антибиотиков²

Возбудитель	Кларитромицин	Амоксициллин	Амоксициллин/клавуланат	Цефуроксим	Цефтибутен/Цефиксим	Джозамицин	
<i>S. pneumoniae</i>	+++	+++	+++	+++	++	+++	Внеклеточные возбудители
<i>S. pyogenes</i>	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
<i>H. Influenzae</i>	+	++	+++	++	+++	0	
<i>M. catarrhalis</i>	++	0	+++	++	+++	++	
<i>S. aureus</i>	++	0	+++	++	0	++	
<i>Ch. pneumoniae</i>	+++	0	0	0	0	+++	Внутриклеточные возбудители
<i>M. pneumoniae</i>	+++	0	0	0	0	+++	
<i>L. pneumoniae</i>	+++	0	0	0	0	++	
<i>E. coli</i>	0	++	+++	++	+++	0	Кишечная микрофлора

+++ высокая активность, подтвержденная клиническими данными
 ++ хорошая активность, подтвержденная клиническими данными
 + низкая активность antimicrobного препарата
 0 – отсутствие клинически значимой активности (в некоторых случаях при активности in vitro)

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Клацид®, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, 125 мг / 5 мл, от 16.12.2015 и 250 мг / 5 мл, от 24.11.2015

2. Справочник по antimicrobной терапии / Под ред. Р.С. Козлова, А.В. Дехнича. - Вып. 2. - Смоленск: MAXMAX, 2010. - 416 с.

Кларитромицин обеспечивает высокую концентрацию в очаге инфекции



среднее ухо **x9** раз



слизистая носа **x27** раз



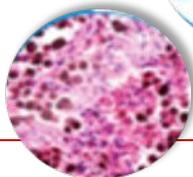
миндалины **x331** раз



легочная ткань **x29** раз



бронхиальный **x3**

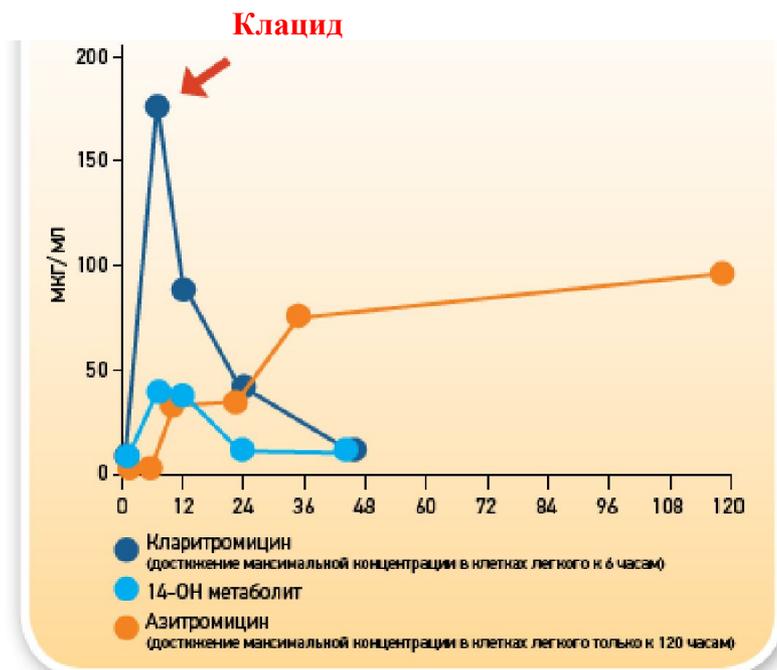


секрет альвеолярные макрофаги **x94**

По данным фармакокинетических исследований концентрация кларитромицина в тканях в несколько раз превышает сывороточную

RUKLS150824(1) от 01.09.2016

Благодаря высокой скорости достижения максимальных концентраций тканях Клацид обеспечивает быстрый регресс симптомов



74% пациентов не испытывали боль в горле на вторые сутки терапии²

1. Fraschini F, et al. J Antimicrob Chemother 1991;27 Suppl A:61-65.

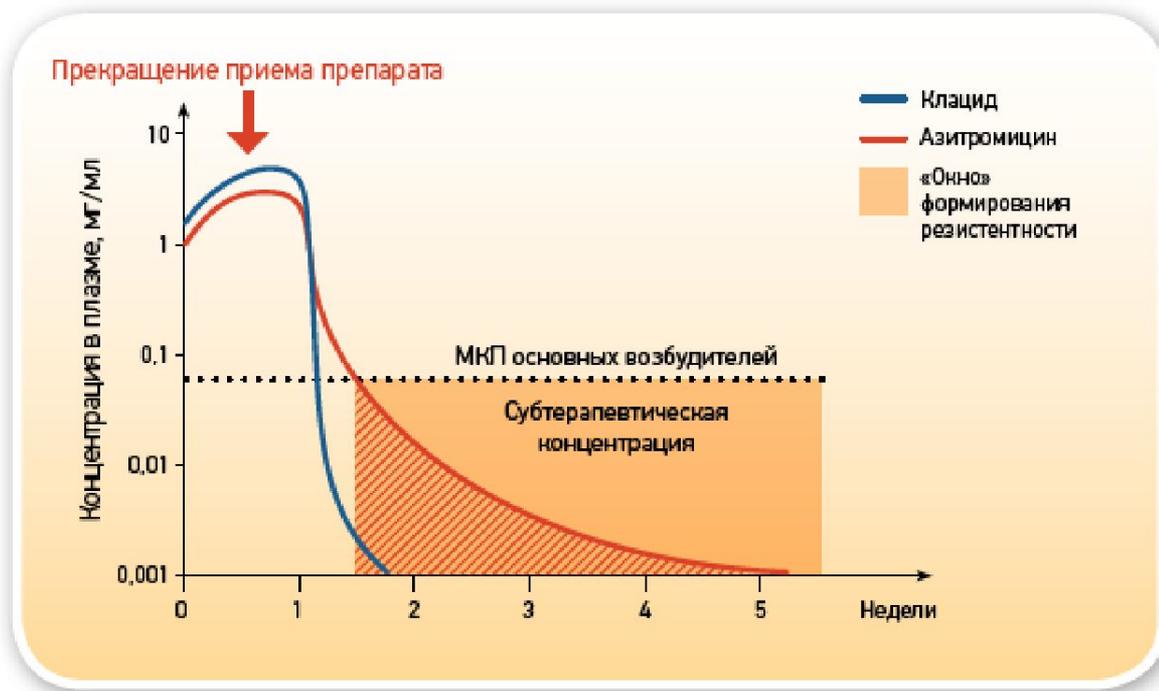
2. Farhat CK. Use of Clarythromycin in Respiratory Infections in Children. Modern Pediatrics. Vol . XXXI (2)1995:1-8

«Кларитромицин оказывает "сбалансированный" антибактериальный эффект, проявляя активность против патогенов, имеющих как вне, так и внутриклеточную локализацию.

В то же время другой макролид – азитромицин хорошо действует на внутриклеточные патогены, но слабее - на микроорганизмы, находящиеся во внеклеточной среде, а амоксициллин (как и другие β -лактамы) оказывает действие только на внеклеточно локализирующуюся микрофлору»

Л.С.Страчунский, С.Н.Козлов «Макролиды в современной клинической практике».

Клацид - эффективность при последующих приемах



Резистентность к антибиотику формируется, пока он находится в организме в субтерапевтических концентрациях.

Благодаря оптимальному периоду полувыведения из организма (3-7 часов) кларитромицин обеспечивает короткий период «окна резистентности».

Неантибиотические свойства кларитромицина (Клацида):

- противовоспалительное,

- иммуномодулирующее,

- мукорегулирующее.

**Отсутствие действия на
Enterobacteriaceae.**



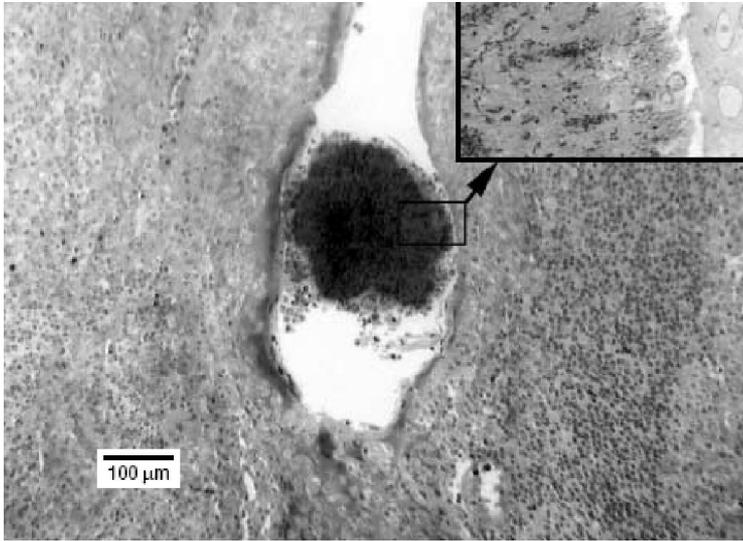
«В условиях хронического воспаления наблюдается явление незавершенного фагоцитоза, когда микроорганизмы, располагаясь внутриклеточно, персистируют и размножаются непосредственно в фагоцитарных клетках, т.е. защищены таким образом от воздействия как антибиотиков, в частности β -лактамов, так и антисептиков»*

*Крюков А.И. «Клиника, диагностика и лечение тонзиллярной патологии»
Методические рекомендации, Москва, 2010.

Иммуномодулирующее действие кларитромицина (Клацида)

- повышение фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов;
- синергидный (взаимно усиливающийся) бактерицидный эффект при сочетании кларитромицина с компонентом сыворотки;
- в присутствии кларитромицина увеличивается активность Т-киллеров.

Образование бактериальных биоплёнок в криптах миндалин - возможная причина рецидивирующего и хронического тонзиллита¹



Микроскопическая фотография:
биопленка внутри крипты
миндалины, представленная
плотно скрепленными грам-
положительными и грам-
отрицательными возбудителями.

Кларитромицин разрушает матрикс биопленки:²

- способность нарушать структуру и функционирование биопленок.
- увеличение проницаемости биопленки.

1 Chole RA, Faddis BT. Bacterial Biofilms Form Within Crypts of Infected or Enlarged Tonsils. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003;129: 634-636

2. Yasuda H et al. Interaction between biofilms formed by *Pseudomonas aeruginosa* and Clarithromycin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Sept. 1993, p. 1749-1755

Клацид суспензия - с самого раннего возраста

Дозировка рассчитана на массу тела¹

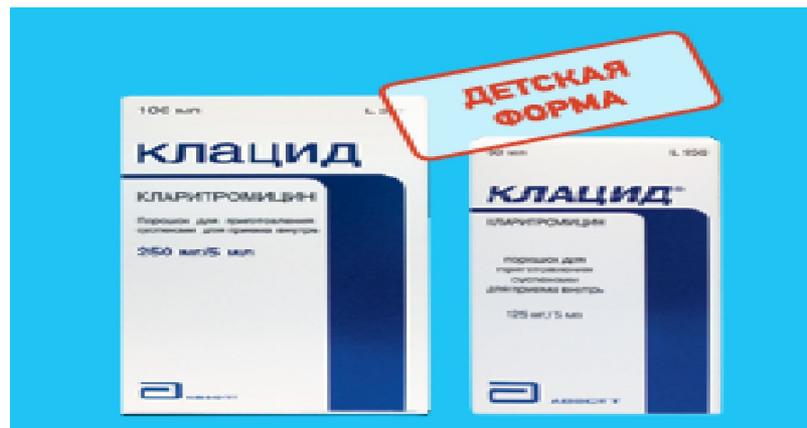
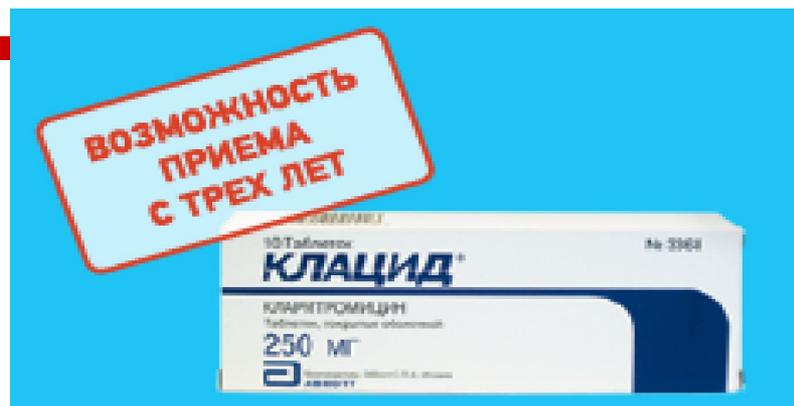
Масса тела*, кг	Дозировка в чайных ложках (5 мл)	
	125 мг/5 мл 2 раза в день	250 мг/5 мл 2 раза в день
8-11	0,5	—
12-19	1	0,5
20-29	1,5	0,75
30-40	2	1

**У детей с массой тела менее 8 кг дозу подбирают
7,5мг/кг 2 раза в день**

Клацид респираторный

Клацид СР

разрешен к применению
с 18 лет



Пролонгированная форма (Клацид СР) – прием 1 раз в день

Повышение эффективности терапии за счет роста приверженности пациентов лечению

КЛАЦИД СР № 5	
<p>5 таблеток КЛАЦИД® СР 500 мг Таблетки пролонгированного действия покрытые пленочной оболочкой Кларитромицин 500 мг ABBOTT</p>	<p>ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТ</p> <p>ОСТРЫЙ БРОНХИТ</p>
КЛАЦИД СР №7	
<p>7 таблеток КЛАЦИД® СР 500 мг Таблетки пролонгированного действия покрытые пленочной оболочкой Кларитромицин 500 мг ABBOTT</p>	<p>ПНЕВМОНИЯ</p> <p>ОСТРЫЙ РИНОСИНИТИТ</p>
КЛАЦИД СР №14	
<p>14 таблеток КЛАЦИД® СР 500 мг Таблетки пролонгированного действия покрытые пленочной оболочкой Кларитромицин 500 мг</p>	<p>ПНЕВМОНИЯ</p> <p>РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ РИНОСИНИТИТ</p>

Препараты местного действия. Топические бактериальные лизаты

Это продукты расщепления бактериальных клеток на фрагменты, которые включают в себя фрагменты клеточной стенки бактерий и их внутриклеточного содержимого.

Бактериальные лизаты внедрены в практику врача в 1980-х годах. Их высокая профилактическая и лечебная эффективность была доказана в многочисленных клинических исследованиях



Намазова-Баранова . Л.С. и др. Топические иммуномодуляторы: от лечения ринита до коллективной профилактики острой и хронической респираторной патологии // Вопросы современной педиатрии, 2011, Том 10, №5, с. 32-38.

Цель иммунотерапии на разных этапах заболевания

- **В начале заболевания** – ускорение выздоровления, уменьшение клинических проявлений воспалительного процесса, снижение потребности в а/б-терапии, предотвращение осложнений.
- **При прогрессировании заболевания** – ограничение дальнейшей генерализации и профилактика хронического воспаления.
- **В стадии реабилитации** – ускорение восстановления иммунной системы, профилактика хронического воспаления и рецидивов.

Имудон® - таблетки для рассасывания с мятным вкусом

Формы выпуска:

Имудон №24



Имудон №40



Возраст

От 3 до 14 лет

Взрослые и подростки
старше 14 лет

Лечение 10 дней

6 таблеток в день

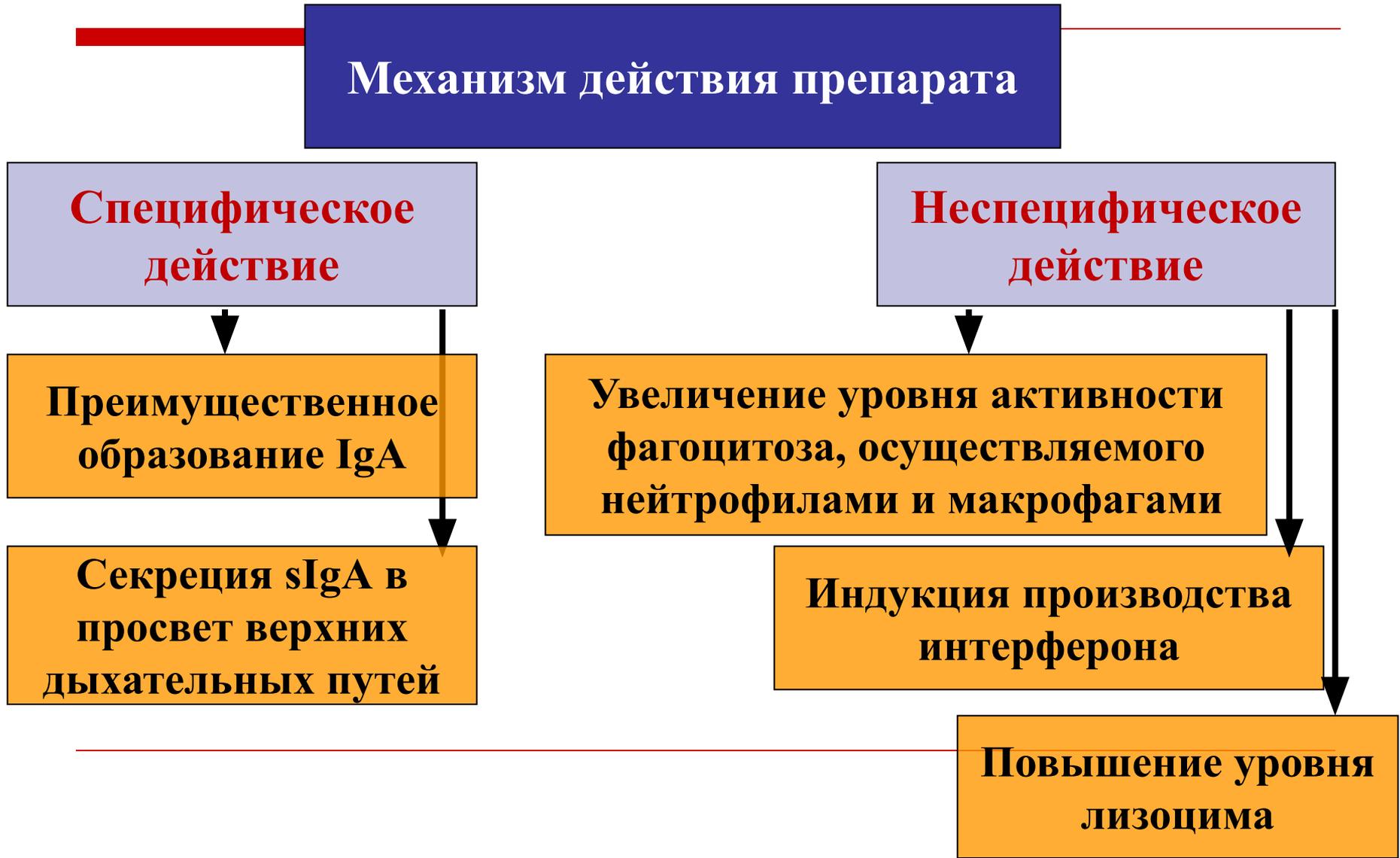
8 таблеток в день

Профилактика 20 дней

6 таблеток в день

6 таблеток в день

Имудон стимулирует специфическое и неспецифическое звено местного иммунитета



Имудон®

- смесь лизатов 12 штаммов бактерий и грибка *Candida albicans*, обеспечивающих лечебное

и профилактическое действие.



Фагоцитоз
уничтожение
бактерий, вирусов
и грибов



Лизоцим
бактерицидное
действие



Интерферон
противовирусное
действие



Секреторный IgA
обеспечивает
профилактику
и оказывает
противобактериальное
действие

Лечебное
действие
препарата

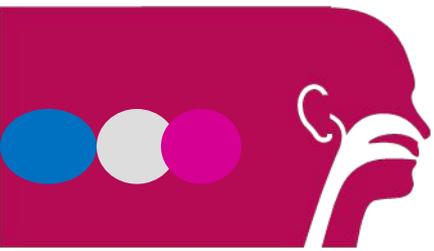
Профилактическое
действие
препарата

1.ИМП от 01.07.2013

02. Лучихин Л.А. и др. «Эффективность препарата Имудон в лечении больных с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями глотки», Вестник оториноларингологии, 2001,3 с.62-64

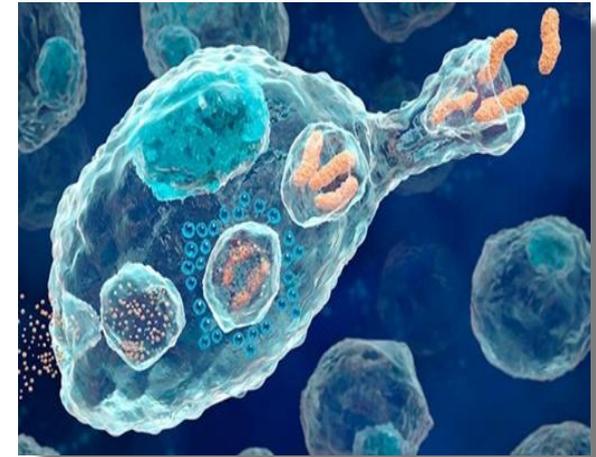
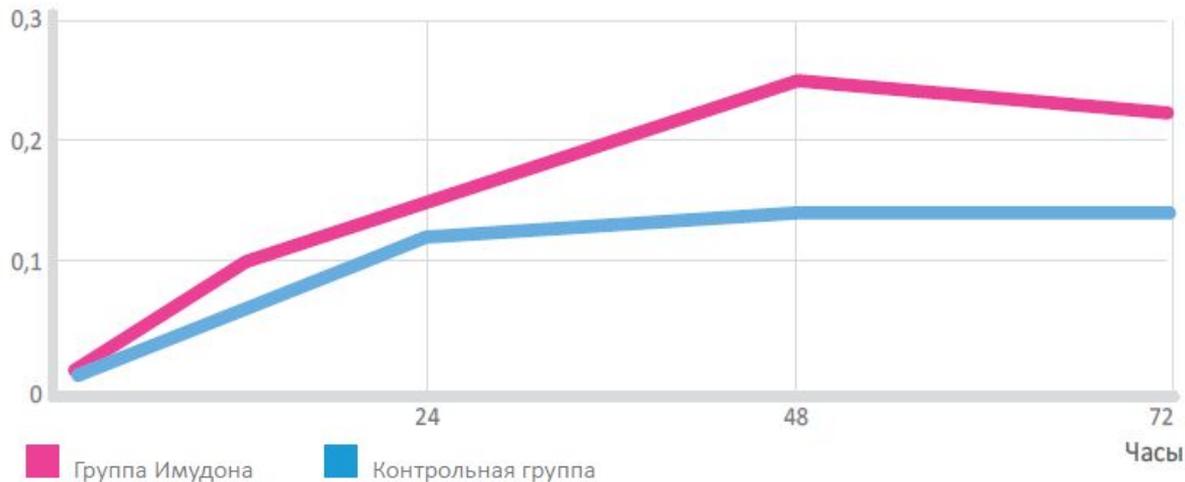
3. Косенко И.М. Иммуномодулирующая терапия заболеваний ротоглотки у детей // Детские инфекции. -2010. -

№1. -с. 56-61



Изменение факторов местного иммунитета в ходе терапии препаратом Имудон®

Имудон® повышение индекс фагоцитоза*



* Индекс фагоцитоза – это доля фагоцитов, поглотивших чужеродные частицы.

Имудон способствует завершению фагоцитоза

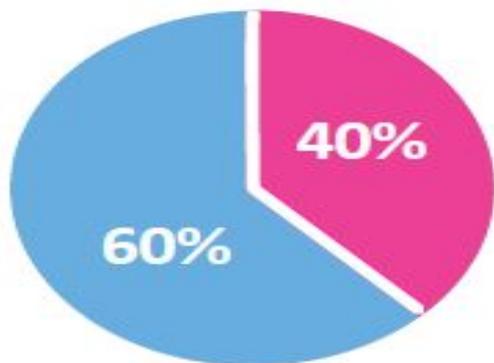


Завершенный фагоцитоз

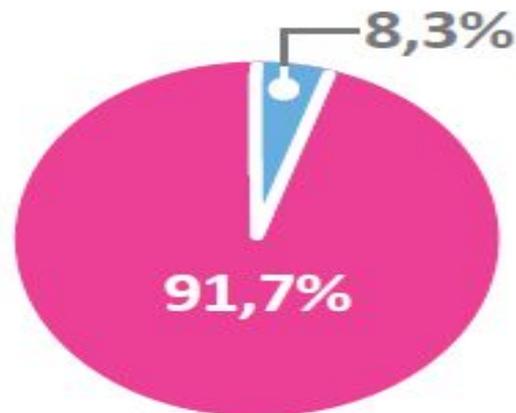
Имудон® активирует фагоцитоз и способствует его завершенности¹

Доля завершенного фагоцитоза ротоглотки детей с хронической тонзиллярной патологией в динамике лечения

До лечения



После лечения



■ Доля завершенного фагоцитоза

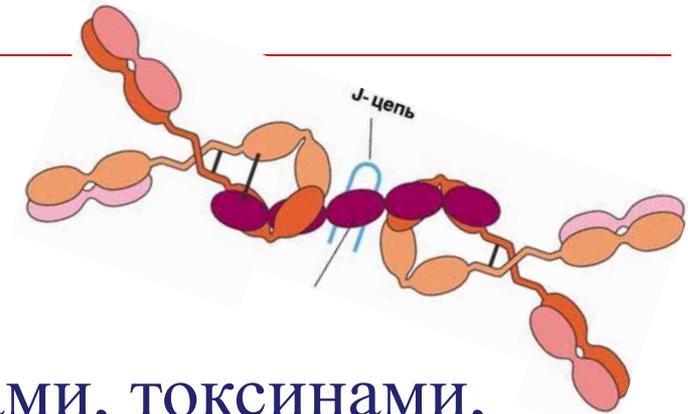
■ Доля незавершенного фагоцитоза

Частота завершенности фагоцитоза увеличивается на 52%¹

~~Азнабаева Л.Ф., Арефьева Н.А. «Иммунные реакции небных миндалин при хроническом тонзиллите и возможности иммунной реабилитации Имудоном®», Вестник оториноларингологии, 2012, №6, с.67-70~~

Факторы местной противобактериальной защиты

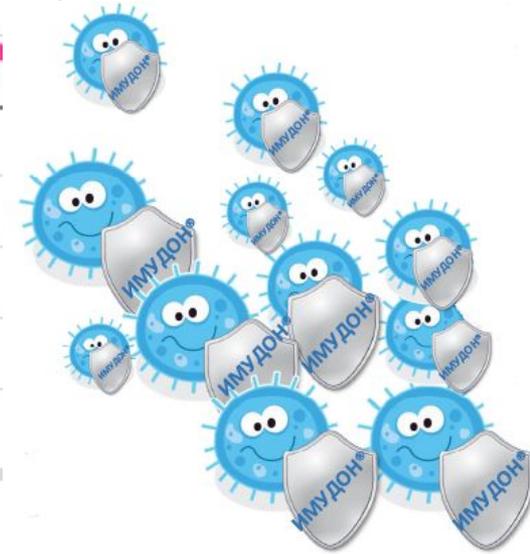
Секреторный иммуноглобулин А



Связываясь с микроорганизмами, токсинами, вирусами и бактериальными аллергенами sIgA препятствует их адгезии к слизистой дыхательных путей.

В процессе секреции sIgA выводит бактериальные токсины из собственно слизистого слоя наружу на поверхность слизистой.

Динамика sIgA в слюне до и после лечения препаратом Имудон®



«Имудон® способен в короткие сроки поднимать уровень sIgA в слюне, соответственно его иммуномодулирующая активность на местном уровне

Гаращенко Т.И. и др. «Клинико-иммунологическая эффективность Имудон® у часто и длительно болеющих детей с патологией лимфоузлов», Педиатрия, 2009, т.88, №5, с

Факторы местной противобактериальной защиты

ЛИЗОЦИМ - фермент, разрушающий клеточные стенки бактерий путём гидролиза пептидогликанов¹

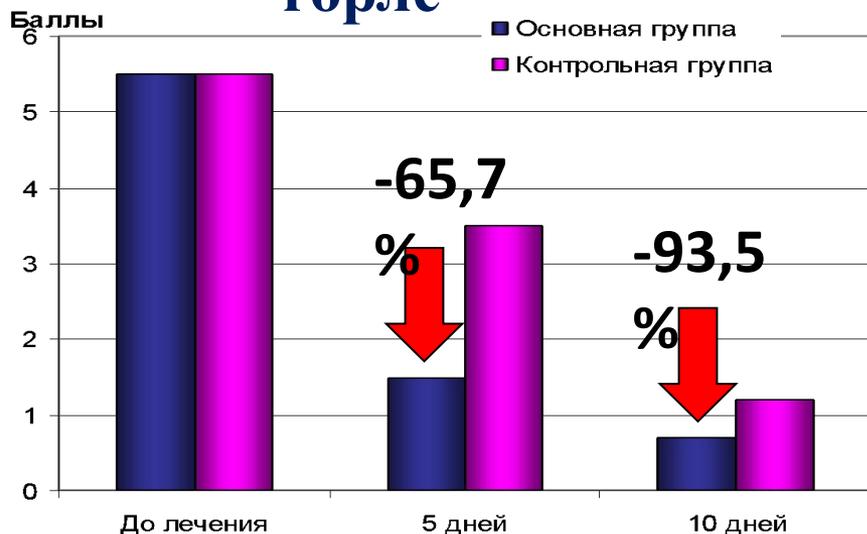
Имудон[®] – увеличивает содержания лизоцима и sIgA в слюне

Изменения в слюне	До лечения препаратом Имудон [®]	Через 10 дней после начала лечения препаратом Имудон [®]	Увеличение
↑ Выработка лизоцима ср. значение (мкг/100 мл)	8,99	47,80	432%
↑ Выработка sIgA ср. значение (мкг/100 мл)	1,72	8,50	393%

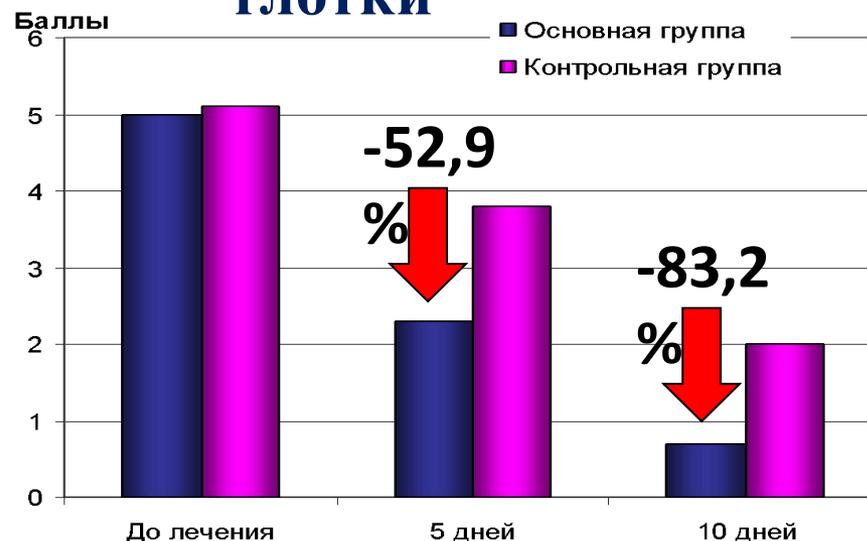
1. Воробьев А.А., и др. Иммунология и Аллергология, М. Практическая медицина, 2006, 288с.
2. G. JEANNIARD (клиника Ланнек, Париж) Therapeutique Actuelle, Jan. 1993

Динамика симптомов у пациентов с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями глотки на фоне терапии Имудоном

Боль в горле



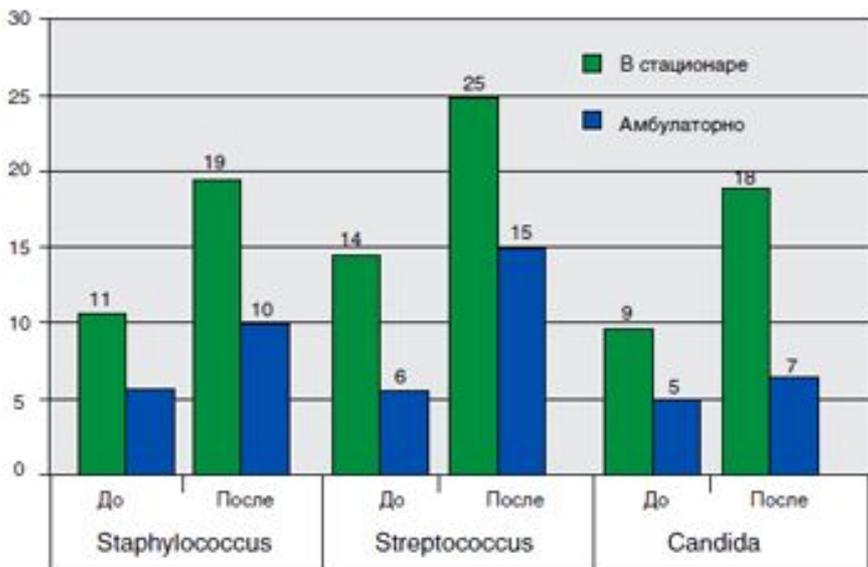
Гиперемия слизистой оболочки глотки



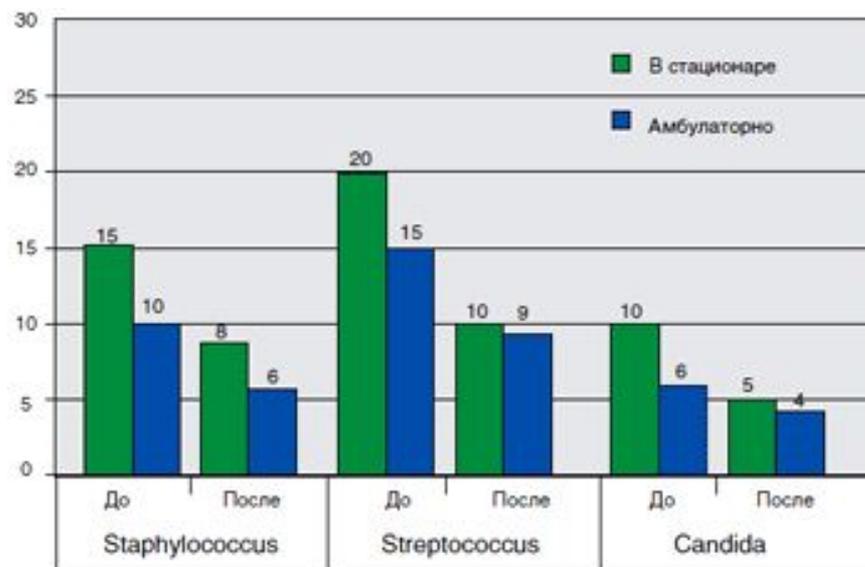
Л.А.Лучихин, О.В.Мальченко «Эффективность препарата Имудон в лечении больных с острыми и хроническими воспалительными заболеваниями глотки»,
Вестник оториноларингологии, 2001, №3.

Имудон в отличие от антисептических препаратов способствует нормализации микрофлоры полости рта

Микрофлора ротоглотки у детей до и после базисной терапии



Микрофлора ротоглотки у детей до и после 10 дней лечения Имудоном



Учайкин В.Ф. «Опыт применения препарата Имудон у детей с тонзиллофарингитами на фоне ОРВИ», Детские инфекции, №1, 2005

ИРС 19 - Иммунорегуляторный Респираторный Спрей



Единственный в России препарат смеси бактериальных лизатов для назального применения.

Приготовлен из лизатов 18 штаммов наиболее частых бактериальных возбудителей инфекций дыхательных путей

Применяется в виде аэрозоля, покрывающего тонким слоем слизистую оболочку носа, что способствует быстрому проникновению препарата.

Состав ИРС19

1	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , тип I	1,110 мЛ	12	<i>Moraxella catarrhalis</i>	2,220 мЛ
2	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , тип II	1,110 мЛ	13	<i>Staphylococcus aureus</i>	9,990 мЛ
3	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , тип III	1,110 мЛ	14	<i>Acinetobacter</i>	3,330 мЛ
4	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , тип V	1,110 мЛ	15	<i>Neisseria flava</i>	2,220 мЛ
5	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , тип VIII	1,110 мЛ	16	<i>Neisseria preflava</i>	2,220 мЛ
6	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , тип XII	1,110 мЛ	17	<i>Haemophilus influenzae</i>	3,330 мЛ
7	<i>Streptococcus pyogenes</i> , A	1,665 мЛ	18	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6,660 мЛ
8	<i>Streptococcus pyogenes</i> , C	1,665 мЛ			
9	<i>Streptococcus pyogenes</i> , G	1,66 мЛ			
10	<i>Enterococcus faecalis</i>	0,832 мЛ			
11	<i>Enterococcus faecium</i>	0,832 мЛ			

В острой стадии заболевания : 2- 5 раз в день в каждый носовой ход до исчезновения симптомов.

Для профилактики : по 1 дозе препарата в каждый носовой ход 2 раза в день 14 дней.

Профилактическое и лечебное действие за счет стимуляции местного иммунитета:

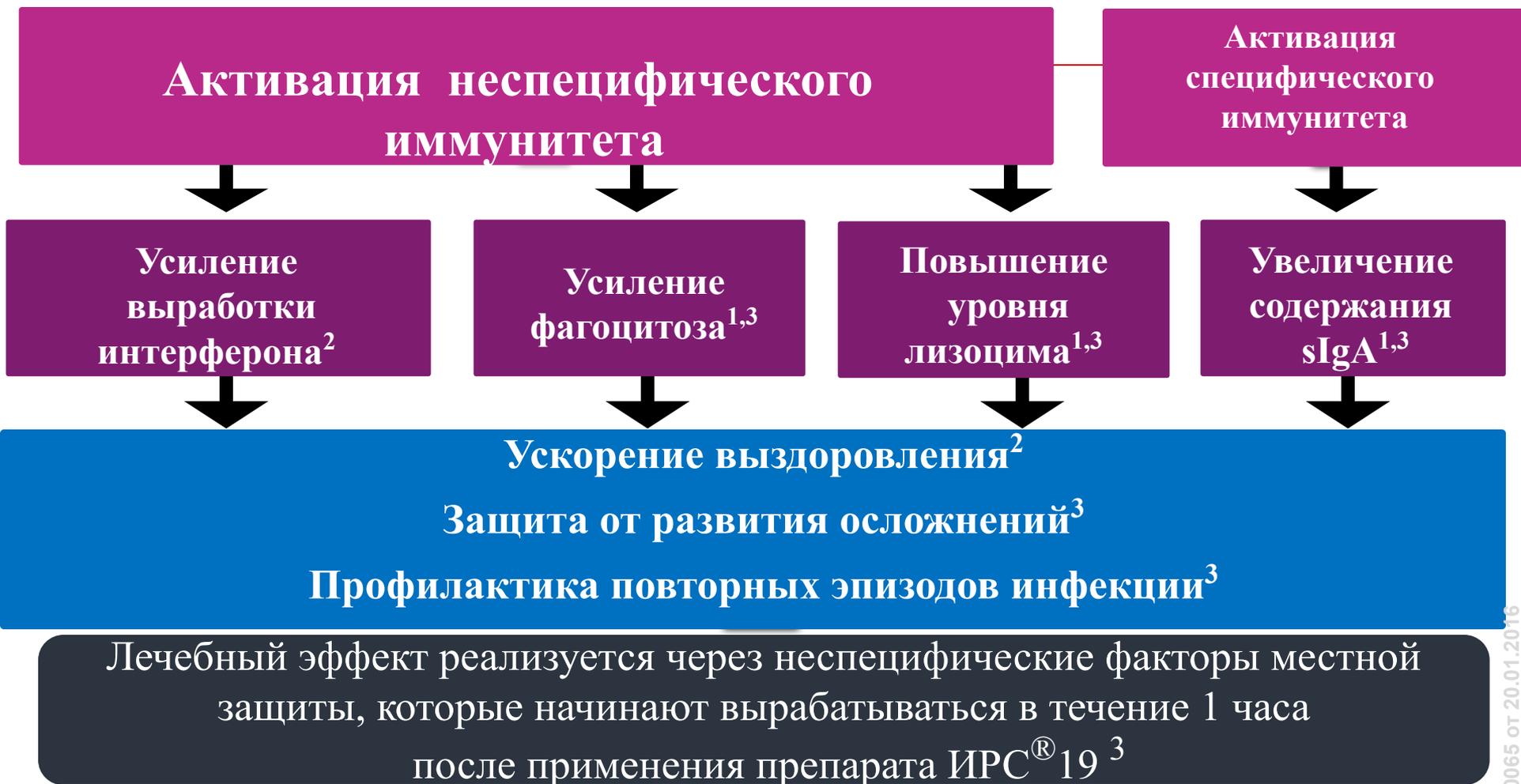
- повышения концентрации секреторных иммуноглобулинов и лизоцима;
- качественного и количественного усиления фагоцитоза.

**Десенсибилизирующее действие
за счет препятствия образованию антител,
связанных с микробной аллергией.**

Нельзя встряхивать! Наносить на чистую слизистую!

- ИРС 19 в лечебной дозировке вызывает разжижение носового секрета.
 - Дополнительное преимущество - элиминация возбудителей с поверхности слизистой оболочки, связанная с усилением секреции бокаловидными клетками.
-

Влияние препарата ИРС®19 на местный иммунитет



1. Инструкция по медицинскому применению препарата ИРС®19 от 29.07.2013.

2. Намазова Л.С. и др. Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у ЧБД, проживающих в мегаполисе // Детские инфекции, 2007 №2 с.49-523.

3. Намазова-Баранова . Л.С. и др. Топические иммуномодуляторы: от лечения ринита до коллективной профилактики острой и хронической респираторной патологии // Вопросы современной педиатрии, 2011, Том 10, №5, с. 32-38.

Следует помнить о частой хронизации хламидофилеза и микоплазмоза пневмония

Даже после проведенного адекватного лечения могут сохраняться в организме на протяжении недель и месяцев.

Специфические антитела класса IgM могут обнаруживаться в течение нескольких месяцев, а антитела класса IgG – даже через несколько лет после перенесенной инфекции.

Антибиотикотерапия острой формы и обострения хронической дает быстрый клинический эффект и обеспечивает полную элиминацию возбудителя.

При латентном и хроническом течении вне обострения АБ-терапия не эффективна и может привести к нежелательным последствиям.

Лечение хронического хламидофилеза и микоплазмоза у детей

Этап лечения	Срок	Задача	Лечебные мероприятия
1.Подготовительный	от 1 месяца	Иммуно-коррекция	<p>До 3 лет Виферон, Генферон-лайт + ИРС19</p> <p>С 3 лет Имунорикс +Имудон</p> <p>После 4 лет +Циклоферон, Имунорикс.</p> <p>Др. иммуномодуляторы. Метаболическая терапия.</p>

Имунорикс (Пидотимод) в России с 2008 года

- Единственный препарат, включенный в классификацию ВОЗ в качестве эффективного и безопасного иммуномодулятора для лечения и профилактики респираторных заболеваний у детей и взрослых.

 - Многочисленность экспериментальных и клинических исследований с 1990 года в Европейских странах.
-



Имунорикс реализует свои эффекты на разных этапах иммунного ответа

Применение:

- в острой фазе заболевания,
 - при длительной иммунотерапии повторных респираторных инфекций.
-

Дендритная клетка – дирижер приобретенного иммунитета



Комплексное мультинаправленное иммунологическое действие

- ❑ Стимуляция IgA и IF-гамма.
 - ❑ Нормализация хелперно-супрессорных функций Т-лимфоцитов.
 - ❑ Усиление хемотаксиса и фагоцитоза.
 - ❑ Увеличение пролиферации лимфоцитов.
-

Эффективная и безопасная иммунокоррекция

Вирусных,
бактериальных
и грибковых инфекций
верхних,
нижних дыхательных путей
и мочевыводящих органов.

М.С. Савенкова, 2012.

Имунорикс®: способ применения и дозы:

	Стартовая терапия острого заболевания 2 недели	
Дети старше 3 лет	1 флакон 2 раза в день	1 флакон 1 раз в день
Взрослые	2 флакона 2 раза в день	2 флакона 1 раз в день

Принимать препарат вне приема пищи!



Циклоферон

Внутри 1 раз в день за полчаса до еды.

С 4 лет. Не жевать!

4-6 лет 1 таб. (0,15 г),

7-11 лет 2 таб. (0,3 г),

старше 12 лет 3 таб.(0,45 г) .

Схема: 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23
дни лечения.

В/м с 4 лет 1 раз в день 6-10 мг/кг.

**По схеме: на 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23
дни лечения.**

2. Базисный

10-14
и более
дней

Антибактериальная
терапия

Макролиды +
продолжение курса
подобранного
иммуномодулятора.

+ по показаниям,
метаболические
препараты
(Элькар, Корилип,
Вобэнзим и др.).

В многоцентровом двойном слепом исследовании выявлена высокая эффективность **азитромицина** при микоплазменных пневмониях у детей. А.Н. Грацианская, 2008.

Хотя *in vitro* он незначительно активнее эритромицина в отношении микоплазм, *in vivo* его эффективность во много раз выше из-за чрезвычайно высокой способности проникать в клетки.

Для азитромицина, как и для других макролидов, характерен **постантибиотический эффект**, а также противовоспалительное и иммуномодулирующее действие.

С.В. Лукьянов, 2005

Антибиотики из группы макролидов 10-14 дней.

Спирамицин (ровамицин) 100 мг/кг/сут. в 2 приема.

Кларитромицин (клацид) - до 8 кг - 7,5 мг/кг/сут. в 2 приема.

Рокситромицин (рулид) 5-8 мг/кг/сут. в 2 приема.

**Азитромицин (сумаamed) - 5 мг/кг в сутки в течение 10 дней,
затем 10-30 мг/кг 1 раз в 2-3
недели.**

3. Восстано- вительный	2 года и более	Профилактика рецидивов и полиорганности поражений, формирование длительной ремиссии.	<input type="checkbox"/> Поддержание противоинфек- ционной защиты организма. <input type="checkbox"/> Восстановление биоценоза кишечника. <input type="checkbox"/> Профилактика интеркуррентных заболеваний. <input type="checkbox"/> Семейная реабилитация.
-----------------------------------	-------------------	--	---

Обсуждается вопрос

о необходимости проведения специфической химиопрофилактики макролидами при обнаружении семейного очага инфекции *M. pneumoniae* или случаев заболевания в закрытом коллективе.



Благодарю за внимание!
