

Министерство здравоохранения Московской области
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского»

Факультет усовершенствования врачей

«Утверждаю»
Декан факультета
усовершенствования врачей
ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
профессор Б.В. Агафонов
Протокол № 2 от 11.06.2014

Диагностика и лечение
респираторного микоплазмоза у детей
с обструктивным синдромом
и длительным кашлем

Учебное пособие

Москва
2015

В учебном пособии с современных позиций и на основе собственных исследований изложены эпидемиологические и клинические особенности респираторного микоплазмоза у детей. Представлены используемые методы диагностики этой инфекции с трактовкой лабораторных результатов, а также подходы к ее лечению.

Пособие предназначено для практикующих врачей педиатров, инфекционистов, эпидемиологов и может быть использовано для подготовки врачей на курсах последипломного образования.

Авторы:

Л.В. Феклисова, д-р мед. наук, профессор

Е.Е. Целипанова, канд. мед. наук

Рецензенты:

Е.В. Куликова, доцент кафедры педиатрии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, канд. мед. наук

Н.И. Урсова, руководитель педиатрического отделения, заведующая кафедрой педиатрии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», д-р мед. наук, профессор



Введение

Заболевания человека, вызываемые микоплазмами, объединяют в группу микоплазмозов [1, 3, 4]. Самым распространенным из них, особенно у детей, является респираторный микоплазмоз, вызванный *Mycoplasma pneumoniae*. Эта респираторная инфекция протекает с поражением верхних дыхательных путей и развитием пневмонии [4, 5, 6]. По Международной классификации болезней 10-го пересмотра заболевания, этиологическим фактором которых выступает *M. pneumoniae*, шифруются под следующими кодами: пневмония, вызванная *M. pneumoniae*, – J15.7; острый бронхит, вызванный *M. pneumoniae* – J20.0; *M. pneumoniae* как причина болезней, классифицированных в других рубриках, – B96.0.

Клиническая диагностика микоплазмоза сопряжена с определенными трудностями, обусловленными отсутствием патогномичных проявлений и сходством клинико-морфологических признаков с заболеваниями, вызываемыми другими микроорганизмами: вирусами, хламидиями, пневмоцистами, грибами и даже факторами неинфекционной природы [2, 6]. Объективных сведений об удельном весе микоплазмоза в структуре респираторных заболеваний нет прежде всего вследствие отсутствия официальной регистрации микоплазменной инфекции в России. По оценкам ряда исследователей, *M. pneumoniae* становится причиной развития каждого пятого случая пневмонии, а поражения дыхательных путей – еще чаще [4, 7, 8, 9]. В структуре острых респираторных заболеваний (ОРЗ) и пневмоний доля микоплазменной инфекции составляет 5–10%, а при эпидемическом подъеме достигает 35–50% и более.

Диагноз микоплазменной инфекции требует лабораторного подтверждения, но в рутинную практику это еще пока не внедрено.

Высокая частота распространения респираторного микоплазмоза у детей, недостаточная осведомленность практических врачей о клинических особенностях инфекции, отсутствие четкой оценки результатов различных лабораторных тестов побудили нас подготовить настоящее учебное пособие. В него включены данные собственных исследований, проводившихся в течение ряда лет коллективом детского инфекционного отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Этиология

Микоплазмы – свободно живущие прокариотические симбионты многих видов животных, птиц, растений – как возбудители заболева-

ний известны давно. В частности, *Mycoplasma mycoides* включена в список возбудителей особо опасных заразных заболеваний животных и является строгим карантинным объектом. Групповое содержание животных способствует широкому распространению микоплазменной инфекции.

Установлено, что микоплазмы инфицируют респираторный и урогенитальный тракты человека и могут служить кофактором развития ряда патологических синдромов. Стимулом для начала интенсивного изучения этиологической роли этих микроорганизмов в патологии человека послужило обнаружение М.Д. Итоном (1942) возбудителя в мокроте больного пневмонией.

В соответствии с таксономической классификацией в классе *Mollicutes*, объединяющем все микоплазмы, выделены два рода, имеющие важное значение для патологии человека: *Mycoplasma* и *Ureaplasma*. Человек является хозяином по крайней мере 16 видов микоплазм. Большинство из них – условно-патогенные микроорганизмы, обитающие на влажных мукозных поверхностях респираторного и урогенитального трактов. Достаточно известны в медицинской практике

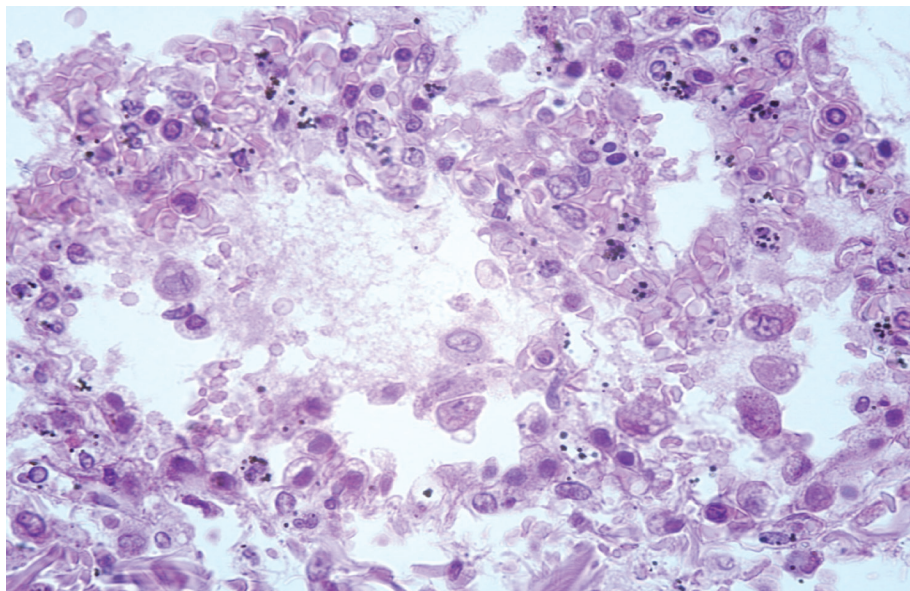


Рис. 1. Микоплазмы в альвеолах при гистологическом исследовании

M. pneumoniae, *M. hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*. Наибольшее клиническое значение имеет *M. pneumoniae*, однако, возможно, причиной этого служит недостаточная изученность патогенности других видов микоплазм.

По морфологической структуре микоплазмы занимают положение между вирусами и бактериями. В отличие от бактерий они лишены клеточной стенки, а в отличие от вирусов способны к самостоятельному воспроизведению.

Вследствие отсутствия клеточной стенки микоплазмы обладают уникальными биологическими свойствами: полиморфизмом, пластичностью, осмотической хрупкостью, способностью проходить через поры диаметром 0,22 мкм, резистентностью к действию различных антибактериальных средств. Для них характерно паразитирование на мембранах клеток эукариот. Микоплазмы могут существовать не только вне, но и внутри клеток, что позволяет им ускользать от механизмов иммунной защиты макроорганизма. Способы репродукции микоплазм многообразны: почкование, распад ветвистых форм на отдельные гранулы, бинарное деление. Микоплазмы спор не образуют, окрашиваются по Граму отрицательно. Колонии микоплазм вырастают на 3–5-е сутки, видны лишь при стократном увеличении, в культуре похожи на яичницу-глазунью (рис. 1).

Эпидемиология

Источником микоплазменной инфекции служит больной человек или носитель. Микоплазма обнаруживается в носоглоточной слизи в течение 8 недель и более от начала заболевания даже при наличии специфических антител в сыворотке крови и клинически эффективной антибиотикотерапии.

Частота носительства микоплазм у здоровых лиц колеблется в большом диапазоне. Чаще микоплазмоз регистрируется в городах, чем в сельской местности, поскольку высокая плотность населения благоприятствует рассеиванию инфекции. Во время периодических подъемов заболеваемости уровень носительства возрастает. Заболеваемость чаще регистрируется в осенне-зимний и весенний периоды. Так, по нашим данным за 2009–2012 гг., 85% больных респираторным микоплазмозом госпитализировались в стационар с октября по май (рис. 2).

Как и для большинства респираторных инфекций, для микоплазмоза характерен аэрогенный путь передачи, но, ему, в отличие от других

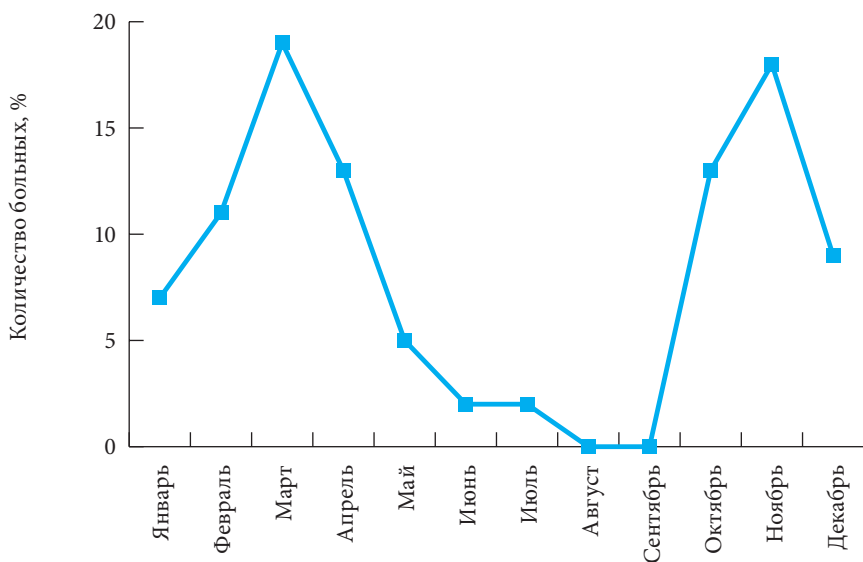


Рис. 2. Частота регистрации микоплазменной инфекции в зависимости от месяца года у детей, госпитализированных в стационар

подобных инфекций, не свойственно быстрое эпидемическое распространение. Для формирования очага в коллективе, семье, стационаре необходим тесный продолжительный контакт. Возможно возникновение вторичных случаев инфицирования детей в семьях. Есть данные об инфицировании в очагах микоплазмоза до 84% детей и до 41% взрослых. Наиболее подвержены инфекции лица с различными формами иммунодефицита и сопутствующей патологией.

В закрытом учреждении эпидемический процесс может развиваться от 8–9 недель до 5–6 месяцев и более. Чаще болеют дети в возрасте 2–8 лет. Описаны также вспышки микоплазменной инфекции среди новобранцев при формировании воинских коллективов. Результаты наших исследований свидетельствуют о более частой регистрации микоплазмоза среди детей старше 3 лет, что совпадает с данными других авторов [4, 5], наблюдавших детей, у которых первый эпизод бронхита был отмечен в момент госпитализации в стационар (рис. 3). Нами зарегистрирована вспышка микоплазменной пневмонии у старшекласс-

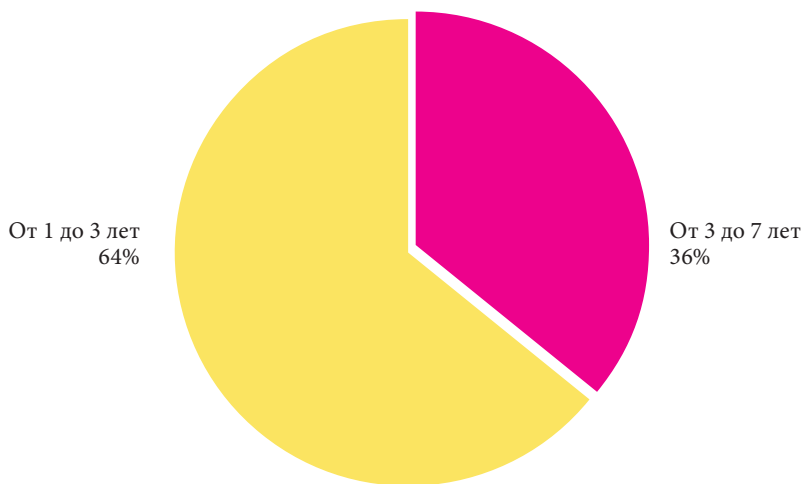


Рис. 3. Возрастной состав больных респираторным микоплазмозом среди детей до 7 лет

ников, постоянно общавшихся с классным руководителем, страдавшим кашлем в течение 3 недель без нарушения общего состояния (микоплазмоз у учеников и преподавателя был подтвержден лабораторно). Нам также удалось подтвердить 80% инфицированность медицинского персонала в респираторном отделении в период сезонного увеличения числа больных с микоплазменной инфекцией.

Патогенез и патоморфология

Входными воротами для инфекции, обусловленной *M. pneumoniae*, являются слизистые оболочки респираторного тракта. Выраженный тропизм *M. pneumoniae* к слизистым дыхательных путей обусловлен особенностями строения поверхностных антигенов возбудителя [3, 4, 7]. Эти антигены содержат адгезины, обеспечивающие прочное лиганд-рецепторное связывание *M. pneumoniae* с эпителиальными клетками респираторного тракта. При этом ферменты, синтезируемые микоплазмой, оказывают неблагоприятное воздействие на эпителий. Повреждение клеточной стенки эпителиоцитов сопровождается нарушением межклеточных связей, угнетением мукоцилиарного клиренса и в конечном итоге приводит к гибели эпителиальных клеток [1, 3, 5].

Тесный межмембранный контакт не исключает проникновения содержимого микоплазмы в клетку, возможно внутриклеточное паразитирование микоплазм. Один цикл внутриклеточного размножения составляет 6 суток.

При инфекции, вызванной *M. pneumoniae*, поражаются все отделы респираторного тракта, что клинически может проявляться ринитом, ларингитом, фаринготонзиллитом, трахеобронхитом, пневмонией.

Процессы воспаления чаще ограничиваются слизистыми верхних дыхательных путей и бронхов. Однако нередко (особенно у детей с отягощенным преморбидным статусом) инфекционный процесс распространяется на терминальные отделы респираторного тракта, приводя к развитию пневмонии. При этом отмечают дистрофию, деструкцию и метаплазию части клеток альвеолярного эпителия, а также утолщение межальвеолярных перегородок. Эпителиальные клетки на ранних этапах заболевания сохраняют связь со стенкой альвеол, но позднее слущиваются и подвергаются лизису, вследствие чего у детей раннего возраста возможно развитие гиалиновых мембран. Одновременно в интерстиции легочной ткани отмечаются ограниченные инфильтраты, преимущественно перибронхиальные и периваскулярные, представленные лимфоцитами, плазмócитами, гистиоцитами, моноцитами и единичными нейтрофилами [4].

Отмечено, что в результате тяжелого респираторного микоплазмоза может развиваться хронический интерстициальный легочный фиброз [9]. В литературе представлены случаи развития генерализованной инфекции, обусловленной *M. pneumoniae*, с вовлечением в воспалительный процесс органов кровообращения, нервной системы, суставов, а также с поражением кожных покровов, слизистых и клеток крови [4, 7]. Имеются описания проявлений геморрагического синдрома с гиперкоагуляцией, гемолитической анемии, мелких тромбозов и геморрагий.

Клиническое своеобразие респираторного микоплазмоза зависит от двух основных факторов. На проявления и выраженность респираторной симптоматики оказывает влияние место внедрения и размножения возбудителя. При формировании специфического иммунитета к микоплазме значительную роль играют исходное состояние эпителия отделов респираторного тракта, количественно-качественный состав микробиоты слизистых оболочек носо- и ротоглотки.

M. pneumoniae в организме индуцирует все виды иммунных реакций: специфический гуморальный и клеточный иммунный ответ, неспеци-

фический иммуностимулирующий и иммуносупрессивный ответ за счет неспецифической митогенной активности по отношению к Т- и В-лимфоцитам. Протективную функцию выполняют секреторные иммуноглобулины (Ig) А, гуморальные антитела всех классов и специфически сенсibilизированные лимфоциты.

В первые дни заболевания секреторные IgА появляются на поверхности клеток эпителия, но нет точных данных, как долго они могут присутствовать в организме. Сывороточные антитела возникают через 7–10 дней от начала заболевания и сохраняются в течение ряда лет. Продолжительность иммунитета может быть разной в зависимости от тяжести заболевания.

Клиническая картина

Инкубационный период при респираторном микоплазмозе у детей составляет от 3 дней до 4 недель, иногда может достигать 4–5 недель (по данным разных авторов), средняя продолжительность – 10–14 дней. Восприимчивость к инфекции выше у мальчиков, чем у девочек.

Заболевание может протекать в различных клинических формах – от легких катаров верхних дыхательных путей до тяжелых сливных пневмоний (рис. 4).

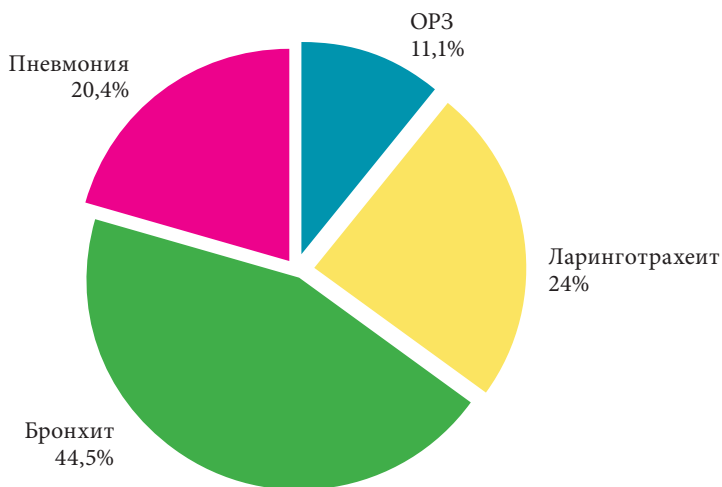


Рис. 4. Частота регистрации клинических вариантов респираторного микоплазмоза у госпитализированных в стационар детей; ОРЗ – острые респираторные заболевания

По нашим данным, у госпитализированных в стационар пациентов с подтвержденной микоплазменной инфекцией поражение только верхних отделов респираторного тракта (катаральный респираторный синдром) встречалось в 35,1% случаев. У этих больных гиперемия слизистых оболочек ротоглотки была умеренной в 68,4% случаев, ограничивалась нёбными дужками в 63,2%. Ринит наблюдался у 63,2% больных, из них только у 52,6% – со слизистыми необильными выделениями. Продолжительность катаральных проявлений составила 3–4 дня.

Проявления интоксикации (вялость, снижение аппетита и бледность кожных покровов) у больных с катаральным респираторным синдромом микоплазменной этиологии встречались в 68,4% случаев с кратковременной продолжительностью (1–2 дня). Повышение температуры тела отмечалось у 63,2% больных, в среднем до $37,8 \pm 0,17$ °C и продолжительностью менее 2 дней.

Катаральный респираторный синдром регистрировался при всех клинических нозоформах микоплазмоза, в том числе пневмонии. Отмечено сходство клинических проявлений катарального респираторного синдрома при поражении верхних и нижних дыхательных путей, но во втором случае его продолжительность была больше.

При микоплазменной инфекции почти в половине случаев (44,4%) диагностировали обструктивный бронхит. Частота встречаемости и выраженность симптомов интоксикации, в том числе лихорадочной реакции, при микоплазменном обструктивном бронхите соответствовали аналогичным показателям при катаральном респираторном синдроме, но проявления интоксикации в данном случае были более продолжительными (до 2–4 дней). Длительность кашля у больных бронхитом в стационаре составила 6–7 дней. Больные обструктивным бронхитом в 54,2% случаев имели умеренную одышку экспираторного характера. При аускультации легких отмечалось жесткое дыхание, в 87,5% случаев выслушивались сухие хрипы и в 50,2% – влажные продолжительностью 7–8 дней. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки у пациентов с микоплазменным бронхитом обнаруживалось усиление бронхолегочного сосудистого рисунка.

По нашим наблюдениям, у каждого пятого (20,4%) пациента, госпитализированного в стационар с микоплазменной инфекцией, была диагностирована пневмония. У этих больных отмечены поздние сроки госпитализации ($7,73 \pm 1,04$ дня болезни). Температура тела повыша-

лась в поздние сроки – с 5–6-го дня от начала заболевания – в среднем до $38,3 \pm 0,08$ °С. Частота встречаемости симптомов интоксикации (вялость, снижение аппетита и бледность кожных покровов) достигала 90%, симптомы сохранялись в течение 3–4 дней.

В 63,6% случаев микоплазменная пневмония начиналась с сухого приступообразного кашля, переходившего во влажный в среднем на 2–3-й день от начала заболевания. У 18,2% наблюдавшихся кашель имел навязчивый характер. Общая продолжительность кашля у больных микоплазменной пневмонией составила 9–10 дней. Даже на высоте поражения легких общее состояние больных было умеренно тяжелым.

Клиническими особенностями микоплазменной пневмонии служили отсутствие выраженной одышки и редко обнаруживаемое при физикальном обследовании укорочение перкуторного звука над зоной поражения. Влажные и сухие хрипы прослушивались у всех пациентов на протяжении 7–8 дней. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки у больных микоплазменной пневмонией были обнаружены мелкоочаговые, сегментарные и полисегментарные очаги инфильтрации, локализовавшиеся в средних и нижних долях легкого, а в трети случаев (36,4%) – в верхней доле. У больных микоплазменной пневмонией усиление сосудистого рисунка на рентгенограммах легких сохранялось длительно, в течение 2–4 недель. Общая продолжительность болезни составила 2–3 недели.

У обследованных нами детей с микоплазменной инфекцией было выявлено умеренное увеличение переднешейных лимфатических узлов: при ОРЗ – в 63,2%, при обструктивном бронхите – в 66,7% случаев. При пневмонии в 72,7% наблюдений печень пальпировалась на 1–2,5 см из-под края реберной дуги.

Анализ показателей гемограммы у больных микоплазменной инфекцией не выявил каких-либо заметных отклонений от нормы, лишь у больных пневмонией в трети случаев была диагностирована анемия I степени (гемоглобин – 110–90 г/л) при незначительном лейкоцитозе и повышенной скорости оседания эритроцитов.

Таким образом, ведущими клиническими особенностями микоплазменной пневмонии являются постепенно прогрессирующие изменения со стороны легких при относительно слабых симптомах интоксикации и отсутствие выраженных сдвигов в гемограмме больных, обычно свойственных воспалительному процессу в бронхолегочной системе.

Респираторный микоплазмоз у детей с длительным кашлем

С целью уточнения этиологической значимости *M. pneumoniae* мы провели анализ клинико-лабораторных данных в отдельной группе пациентов ($n=37$), имевших длительный (более 2 недель) кашель в анамнезе. В половине случаев – у 18 (48,6%) пациентов с длительным кашлем, госпитализированных в стационар, – была диагностирована микоплазменная инфекция, протекавшая как моноинфекция у 55,6% и в сочетании с другими оппортунистическими инфекциями (преимущественно герпетическими) – у 45,4% пациентов.

У детей с длительным кашлем отмечалось постепенно нарастающее ухудшение общего состояния и, соответственно, поздние сроки поступления в стационар (6–7-й день). Катаральный респираторный синдром (гиперемия ротоглотки, ринит, кашель) у пациентов с микоплазмозом был менее выражен, но характеризовался большей продолжительностью, чем у детей без такового (рис. 5).

Жалобы на длительный (более 2 недель) кашель в анамнезе служат показанием для проведения лабораторного обследования на микоплазмоз.

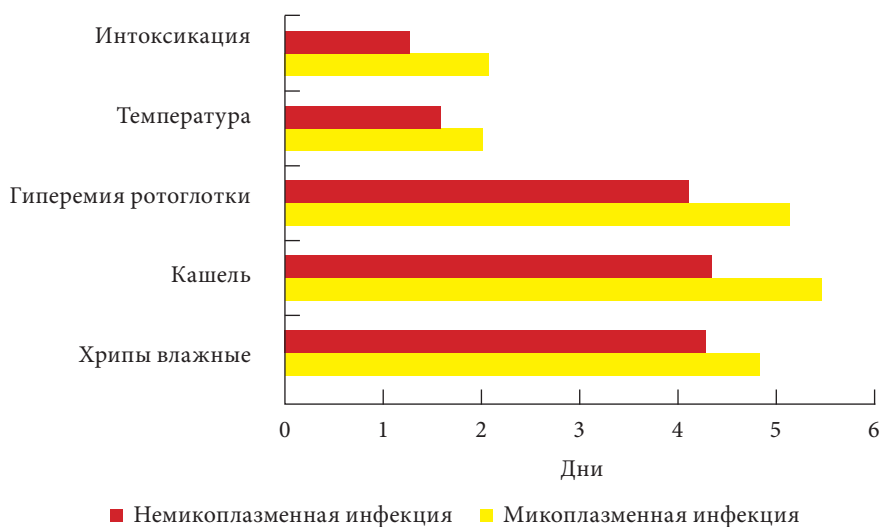


Рис. 5. Продолжительность основных симптомов у больных с длительным кашлем при микоплазменной и немикоплазменной инфекции; $p < 0,05$ при сравнении значений между подгруппами

Осложнения

Осложнения микоплазменной инфекции в основном связаны с наложением бактериальной коинфекции, но в редких случаях возможны специфические осложнения: менингоэнцефалиты, поражения сосудистой оболочки глаз, буллезный ларингит, отит, полирадикулоневрит.

Смешанные инфекции

Одновременная циркуляция *M. pneumoniae* и возбудителей острых респираторных заболеваний, воздушно-капельный путь передачи, а также высокая восприимчивость детей к респираторным инфекциям создают благоприятные условия для возникновения смешанных вариантов инфекции. Частота сочетания той или иной респираторной инфекции с *M. pneumoniae* зависит от конкретной эпидемиологической ситуации. Во время эпидемии гриппа микоплазмоз чаще сочетается с гриппом, в межэпидемические периоды он может ассоциироваться с аденовирусной, респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией, коклюшем. Вирусно-микоплазменные инфекции чаще протекают в более тяжелой форме, чем моновирусные. Ведущим возбудителем, определяющим форму заболевания бронхолегочной системы при смешанном инфицировании, является *M. pneumoniae*.

Вопрос об одновременном инфицировании микоплазмами и хламидиями мало изучен. В литературе последних лет появились сообщения о коинфекции микоплазмами и хламидиями у детей с бронхитом, пневмонией и бронхиальной астмой.

Диагностика

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика респираторного микоплазмоза проводится с группой заболеваний в зависимости от установленной нозоформы микоплазменной инфекции. При преимущественном поражении верхних (фаринготрахеит, ринит, ларинготрахеит, синуситы, тубоотит) или нижних (бронхит, пневмония) отделов респираторного тракта микоплазменную инфекцию дифференцируют с заболеваниями, протекающими с поражением аналогичных отделов дыхательных путей, вызванным другими возбудителями. Во внимание принимаются особенности течения сходных инфекций.

Микоплазменную инфекцию дифференцируют с гриппом и другими вирусными (особенно аденовирусной и респираторно-синцити-

альной вирусной) и бактериальными инфекциями, хламидофилезом, пневмоцистозом, легионеллезом, орнитозом, коклюшем, паракоклюшем, туберкулезом, орнитозом, Ку-лихорадкой, цитомегаловирусной инфекцией и вирусной инфекцией Эпштейна – Барр. Для микоплазмоза характерны постепенное начало, сухой, непродуктивный и мучительный кашель, лихорадка при незначительной интоксикации и слабо выраженных катаральных явлениях, последовательное возникновение признаков поражения бронхолегочной системы вплоть до появления малосимптомных (атипичных) пневмоний, некоторое увеличение лимфатических узлов, длительное течение болезни.

При длительном кашле дифференциальную диагностику проводят прежде всего с коклюшем и пневмоцистозом с опорой на комплекс клинико-эпидемиологических и лабораторных данных. Для указанных инфекций характерно подострое начало болезни, поэтому необходимы наблюдение за динамикой прогрессирования поэтапной симптоматики, исключение микст-инфекций. В целом сочетанное течение микоплазмоза и коклюша проявляется утяжелением и нарастанием числа среднетяжелых форм по сравнению с моноинфекцией, при этом обнаруженная лейкопения не соответствует тяжести воспалительного процесса в легких.

Только на основании клинической картины, без данных лабораторных исследований, дифференцировать микоплазменную инфекцию от острой респираторной вирусной инфекции практически невозможно. Инфекционные заболевания, поражающие респираторный тракт, протекают со сходными симптомами, поэтому для диагностики микоплазменной инфекции требуется обязательное лабораторное подтверждение.

Лабораторная диагностика

В настоящее время широко используются различные методы лабораторной диагностики микоплазмоза с последующим лечением и профилактикой. Такие факторы, как повышенная заболеваемость ОРЗ и повторные ОРЗ на первом году жизни, могут свидетельствовать о снижении противоинфекционной резистентности пациента, что способствует прогрессирующему развитию инфекции, обусловленной *M. pneumoniae*, и служит аргументом в пользу необходимости обследования.

Обследованию на респираторный микоплазмоз подлежат следующие контингенты пациентов:

- пациенты со среднетяжелой и тяжелой формой ОРЗ, протекающего с повторными стенозирующими ларинготрахеитами, обструктивными бронхитами и пневмониями;
- пациенты с затяжным течением ОРЗ;
- дети с длительным кашлем и субфебрильной температурой;
- часто и повторно болеющие дети;
- больные бронхиальной астмой;
- дети, имеющие установленные контакты с больными респираторным микоплазмозом в семье или организованном коллективе;
- больные с атипичным течением пневмонии в организованных коллективах;
- дети с бронхолегочной патологией, ранее безуспешно лечившиеся антибиотиками пенициллинового ряда.

Для лабораторного подтверждения респираторного микоплазмоза используют культуральные, иммунологические (основанные на выявлении антигенов возбудителя и антител к ним) и молекулярно-биологические методы.

Культуральные методы. Выделение возбудителя в культуре клеток в педиатрической практике применяется редко из-за недостатков метода (низкая чувствительность, длительность культивирования).

Иммунологические методы. К наиболее чувствительным методам относятся иммуноферментный анализ (ИФА), реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) и агрегатгемагглютинации (РАГА). Материал исследования – сыворотка крови. Для обнаружения антигенов возбудителя в мокроте, трахеальном аспирате или соскобе со слизистой ротоглотки используется реакция непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ).

Метод ИФА основан на обнаружении специфических антител IgM, IgA и IgG к микоплазмам. Сероконверсия в классе IgM свидетельствует о текущей инфекции. При первичном инфицировании сначала возникают антитела классов M и A, а затем класса G. Иммунный ответ при повторном инфицировании характеризуется быстрым нарастанием титра антител классов G и A и возможным отсутствием антител класса M. В результате адекватного ответа на терапию наблюдается двух-трехкратное снижение антител классов M и A. Обнаружение длительно сохраняющихся титров IgA служит признаком хронизации процесса.

Результаты наших исследований свидетельствуют о медленном исчезновении антигенов возбудителя из проб крови (мы использовали метод РАГА). Несмотря на тенденцию к уменьшению числа больных

с антигенемией, она обнаруживалась через 1 месяц у 55% пациентов, чаще у больных пневмонией и с длительным кашлем в анамнезе. Через 3 месяца антигены *M. pneumoniae* были найдены у единичных больных в титрах ниже диагностических, причем эти антигены сохранялись в клетках крови более длительно при сочетанном течении микоплазменной инфекции с другими оппортунистическими инфекциями, чем при моноинфекции (68,8 против 34,6%; $p < 0,05$). Надо отметить, что при использовании РАГА невозможно точно диагностировать период инфекции, вызванной *M. pneumoniae*.

Молекулярно-биологические методы. Для определения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) возбудителя используют полимеразную цепную реакцию (ПЦР). Клиническим материалом могут быть свободно отделяемая мокрота, индуцированная мокрота, жидкость, полученная при бронхоальвеолярном лаваже, трахеальный аспират. Однако обнаружение антигенов или ДНК возбудителя затруднено вследствие скудности выделения мокроты и невозможности получения материала для исследования. В связи с этим отсутствие ДНК возбудителя или его антигенов в доступных для взятия мазков местах (ротоглотка, трахея) не исключает его присутствия в организме – в суставах, лимфатических узлах, сосудистой стенке и др. Кроме того, присутствие возбудителя в отделяемом дыхательных путей не всегда свидетельствует об остром заболевании, поэтому окончательный диагноз формируется после использования иммунологических методов лабораторной диагностики. В случае микоплазменной инфекции оптимально проведение комплексного обследования.

Диагноз «респираторный микоплазмоз» может быть установлен на основании либо обнаружения возбудителя или его антигенов в исследуемых пробах, либо определения прироста уровней титров специфических антител в парных серологических реакциях. Первое исследование осуществляется не позже 7-го дня заболевания, второе – через 10–14 дней.

Критерии диагностики микоплазменной инфекции установлены на основе результатов многочисленных исследований, проведенных в течение ряда лет в детском инфекционном отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского:

- обнаружение антигенов или ДНК возбудителя в образцах слизи из ротоглотки и/или мокроты (РНИФ, ПЦР), а также диагностически значимых титров антител класса М или М и А в сыворотке крови (ИФА);

- наличие антител класса М или М и А в сыворотке крови (ИФА) в диагностически значимых титрах;
- в случае наличия клинико-эпидемиологических данных (например, у детей первых месяцев жизни или при обострении персистирующей инфекции) при исследовании парных сывороток – нарастание титров антител класса G через 2–3 недели в 2 и более раза (ИФА);
- диагностический титр в реакции РПГА – 1:32, в реакции РАГА – 1:8. Диагностическое значение имеет увеличение титров антител в 4 раза и более.

Лечение

При назначении терапии больным с микоплазменной инфекцией учитывают нозоформу, тяжесть и период заболевания, преморбидное состояние пациента.

В условиях детских поликлиник обычно проводят лечение больных с легкими формами респираторного микоплазмоза. В амбулаторных условиях режим может быть полупостельным. Специальной диеты не требуется, но учитываются предшествующее лечение, наличие патологии желудочно-кишечного тракта и ЛОР-органов. Применяются неинвазивные методы введения препаратов.

В стационар направляются, как правило, больные пневмонией, бронхитом, стенозирующим ларинготрахеитом, пациенты с отягощенным преморбидным состоянием и осложненным течением заболевания, а также в случае отсутствия терапевтического эффекта от лечения на дому или по эпидемическим показаниям (при наличии очага заболевания в семье или вспышки в коллективе).

Лечение состоит из специфической (антибактериальные средства) и симптоматической (обильное питье, жаропонижающие, антигистаминные, бронхолитические, иммунобиологические, отхаркивающие препараты, комплекс витаминов, физиолечение) терапии. Симптоматическая терапия определяется выраженностью клинических проявлений – ринита, фарингита, ларинготрахеита, обструктивного бронхита, пневмонии – и не отличается от тактики лечения ОРЗ другой этиологии. Вследствие отсутствия клеточной стенки и устойчивости *M. pneumoniae* к бета-лактамам антибиотикам (пенициллины, цефалоспорины 1-го поколения) эти препараты неэффективны при лечении больных респираторным микоплазмозом. В стандартную анти-

бактериальную терапию включают макролиды. Активны в отношении *M. pneumoniae* фторхинолоны и тетрациклины, но в связи с возрастными ограничениями эти средства в рутинной педиатрической практике не используют (таблица).

При выборе антибиотика группы макролидов надо учитывать его лекарственную форму (часто определяется возрастом ребенка) и взаимодействие с другими препаратами. Так, например, эритромицин имеет горьковатый вкус, требует 4–5-кратного введения в сутки, чаще других макролидов обуславливает диспепсические расстройства. Предпочтение следует отдавать детским лекарственным формам (суспензия) антибиотиков группы азалидов (азитромицин) или джозамицину, рокситромицину, кларитромицину. Длительность лечения зависит от тяжести и клинического варианта заболевания: при обструктивном бронхите – 5–7 дней, при пневмонии – 10–14 дней.

Выявленные нами качественно-количественные нарушения микрофлоры у больных микоплазменной инфекцией, а также последствия применения антибактериальных средств требуют назначения пробиотических препаратов в течение 10–14 дней. Подтверждена более высокая эффективность препаратов, содержащих несколько видов пробиотических бактерий.

Антибактериальные препараты, рекомендуемые для лечения респираторного микоплазмоза

Препарат	Суточная доза	Кратность введения	Путь введения
Азитромицин	5 мг/кг в 1-й день, 10 мг/кг со 2-го дня	1 прием	внутри
Кларитромицин	7,5–15 мг/кг	2 приема	внутри
Джозамицин	30–50 мг/кг	3 приема	внутри
Рокситромицин	5–8 мг/кг	2 приема	внутри
Мидекамицин	30–50 мг/кг	2–3 приема	внутри
Спирамицин	150000–300000 МЕ/кг	2-3 приема	внутри, внутривенно
Клиндамицин	10–25 мг/кг 20–40 мг/кг (не более 3 г/сут)	3 приема 3 приема	внутри, внутримышечно, внутривенно

Профилактика

После перенесенной микоплазменной инфекции формируется нестойкий иммунитет, возможны повторные заболевания через краткие сроки, особенно у детей младших возрастных групп в семейных очагах заболевания. В связи с этим важно проведение комплекса оздоровительных мероприятий.

Специфическая профилактика микоплазменной инфекции не разработана. Актуальны мероприятия, направленные на уменьшение вероятности заражения (разобщение больных в очагах инфекции, влажная уборка помещений, проветривание). В педиатрической практике значимость приобретают меры, направленные на повышение резистентности организма.

Заключение

Несмотря на появление новых сведений о микоплазменной инфекции органов дыхания, эта медицинская проблема представляется еще более сложной и особенно актуальной для педиатрии.

Наши исследования показали, что удельный вес микоплазменной инфекции в структуре ОРЗ у госпитализированных в стационар детей в возрасте от одного года до семи лет составляет 30,9%. У стационарных больных этого возраста она протекает с преимущественным поражением нижних отделов дыхательных путей, нередко в сочетании с другими оппортунистическими инфекциями (чаще с герпетическими).

Особенностью симптомокомплекса является меньшая выраженность проявлений респираторного синдрома, но более длительное его течение в сочетании с обнаружением антигенов в крови на протяжении одного-трех месяцев после ликвидации симптомов болезни, что, по-видимому, отражает глубокие расстройства иммунной резистентности больного ребенка. Доказательством последнего служили выявленные нарушения микробиоценоза ротоглотки, кишечника, выработки секреторного IgA, угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов.

Рекомендовано: проводить обследование больных на микоплазменную инфекцию при длительном кашле в анамнезе, повторных пневмониях, бронхитах и у часто болеющих детей; использовать установленные своеобразные признаки и дифференциальные отличия различных нозологических вариантов микоплазменной инфекции с целью проведения своевременной коррекции терапевтических мероприятий, направленных на улучшение исходов и сокращение осложненного и рецидивирующего течения.

Литература

1. Коровина Н.А., Заплатников А.Л. Респираторный микоплазмоз у детей // Рус. мед. журн. 2004. № 13. С. 778–779.
2. Новиков Е.В. Дифференциальная диагностика пневмоний и выбор антибактериальной терапии // Клин. фармакол. и тер. 2009. №5. С. 10–13.
3. Раковская И.В. Микоплазмы человека и микоплазменные инфекции (Лекция. Часть II) // Клин. лаб. диагност. 2005. № 3. С. 25–32.
4. Савенкова М.С. Хламидийная и микоплазменная инфекции в практике педиатра // Педиатрия. 2005. Т. 7, № 1. С. 23–29.
5. Самсыгина Г.А. Микоплазмоз респираторного тракта у детей и подростков // Consilium Medicum. Педиатрия (прилож.). 2009. № 3. С. 78–81.
6. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002.
7. Denny F.W., Clyde W.A. Jr., Glezen W.P. Mycoplasma pneumoniae disease: clinical spectrum, pathophysiology, epidemiology, and control // J. infect. dis. 1971. Vol. 123(1). P. 74–92.
8. John S.D., Ramanathan J., Swischuk L.E. Spectrum of clinical and radiographic findings in pediatric mycoplasma pneumoniae // Radiographics. 2001. Vol. 21(1). P. 121–131.
9. Lu Y.J., Chen T.H., Lin L.H., Shen C.M., Huang C.H. Macrolide use shortens fever duration in Mycoplasma pneumoniae infection in children: a 2-year experience // J. microbial. Immunol. infect. 2008. Vol. 41(4). P. 307–310.

Тестовые вопросы

1. Возбудителем респираторного микоплазмоза является:

- а) *M. pneumoniae*
- б) *P. carinii*
- в) *Cl. pneumoniae*

2. Источником инфекции респираторного микоплазмоза

не может быть:

- а) больной человек
- б) носитель
- в) животные
- г) птицы

3. Заболевание у детей не может протекать в форме:

- а) катарального респираторного синдрома
- б) бронхита
- в) пневмонии
- г) конъюнктивита

4. Одним из основных симптомов респираторного микоплазмоза

является:

- а) длительный кашель
- б) миалгия
- в) судороги
- г) диарея

5. К клиническим особенностям респираторного микоплазмоза

не относятся:

- а) влажный продуктивный кашель
- б) слабо выраженные симптомы интоксикации
- в) отсутствие выраженной одышки при обструкции
- г) выраженные воспалительные изменения в легких при пневмонии

6. К методам лабораторной диагностики респираторного микоплазмоза не относятся:

- а) культуральные
- б) вирусологические
- в) иммунологические
- г) молекулярно-биологические

7. Целесообразно ли использование для диагностики респираторного микоплазмоза ПЦР/реакции иммунофлюоресценции и ИФА/РАГА?

- а) да
- б) нет

8. Дифференциальная диагностика респираторного микоплазмоза не проводится с одним из следующих заболеваний:

- а) коклюш, паракоклюш
- б) вирусные и бактериальные инфекции дыхательных путей
- в) пневмоцистоз, хламидофилез, орнитоз
- г) легионеллез, туберкулез
- д) цитомегаловирусная инфекция, вирусная инфекция Эпштейна – Барр
- е) микоз

9. Микоплазмы чувствительны ко всем антибиотикам, кроме:

- а) пенициллинов, цефалоспоринов 1-го поколения
- б) макролидов, азалидов
- в) линкозамидов
- г) фторхинолонов

10. Зависит ли длительность антибактериальной терапии от тяжести и нозоформы заболевания?

- а) да
- б) нет

Ответы

1 – а; 2 – в, г; 3 – г; 4 – а; 5 – а; 6 – б; 7 – а; 8 – е; 9 – а; 10 – а.

Для заметок

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
Московской области
«Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
(129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2)

Диагностика и лечение респираторного микоплазмоза у детей с обструктивным синдромом и длительным кашлем

Учебное пособие

Редактор: Л.Ю. Заранкина
Оригинал-макет: А.В. Васюк

ISBN 978-5-98511-278-8



9 785985 112788 >

Подписано в печать 10.09.2015. Тираж 200 экз. Заказ № 08/15.

Отпечатано в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского