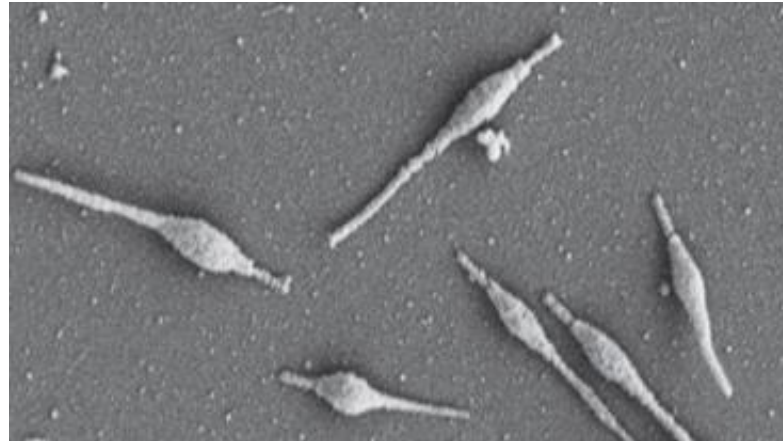


Диагностика инфекции *M. pneumoniae*

Mycoplasma pneumoniae



- Не имеют клеточной стенки
- Тропны к дыхательному эпителию
- Могут проникать в клетки
- Сходство антигенов *M. pneumoniae* с аутоантигенами организма человека
- Выделяют токсин CARDS, вызывающий цилиостаза и эксфолиацию клеток эпителия

Современные представления об инфекции *M. pneumoniae*

- Это частая инфекция, причина до 40% внебольничных пневмоний
- Эпидемии каждые 4—7 лет
- Возникает в любом возрасте — в т. ч. у детей первого года жизни и у пожилых
- Может протекать тяжело
- Течение инфекции может лёгким или бессимптомным, но при этом больной заразен для других
- Могут быть внелёгочные проявления
- Антибактериальная терапия необходима для улучшения состояния пациента и для уменьшения распространения инфекции

Течение инфекции *M. pneumoniae*

фарингит, конъюнктивит, осиплость
голоса и сухой кашель



трахеобронхит (двусторонние сухие
хрипы, нарастание кашля)

↓ у 10% заболевших

инфильтративные изменения в лёгких
(часто двусторонние)

Лихорадка 38—39° С ≈7 дней

Продолжительность болезни несколько недель —
месяцев

Возможны — повторные инфекции (протекают легче)

Основные клинические признаки *M. pneumoniae*

- Кашель непродуктивный, ночной (может быть коклюшеобразным)
- На ранних стадиях болезни — нормальная аускультативная картина в легких, далее — асимметричные сухие и влажные хрипы в лёгких
- «Нетоксичный» внешний вид («амбулаторная пневмония»)
- Фарингит
- Конъюнктивит
- Осиплость голоса
- Насморк — нечасто
- Мирингит (в т. ч. буллёзный) — нечасто

Кохрановский обзор 7 исследований (1491 ребенок)

Что говорит в пользу *M. pneumoniae* у ребёнка с внебольничной пневмонией?

Симптом	Чувствительность, %	Специфичность, %
Кашель	58—99	1—47
Свистящие хрипы	12—43	55—84
Насморк	8—85	16—85
Крепитация	71—92	10—38
Лихорадка	53—94	2—43
Одышка	67*	22*
Головная боль	4*	99*
Боль в груди	8—19*	93—97*
Диарея	14—21*	79—85*
Миалгии	14*	87*

Диагноз – серология (одиночная или парная сыворотка +/- ПЦР)

* - мало данных

Wang K., Gill P., 2012

Нужно подозревать *M. pneumoniae* у ребёнка с инфекцией нижних дыхательных путей, если:

- Бронхообструктивный синдром у ребёнка старше 4—5 лет без анамнеза бронхиальной астмы
- Асимметричная аускультативная картина в лёгких
- Неэффективность бронходилататоров при наличии бронхообструктивного синдрома
- Неэффективность β -лактамного антибиотика
- Ребенок «организованный» и/или случаи бронхита/пневмонии в семье

Тяжёлое течение *M. pneumoniae*

- Абсцессы легкого
- Плеврит
- Облитерирующий бронхиолит

Внелёгочные осложнения (иммунологические)

включают поражение:

- нервной системы (синдром Гийена-Барре, острый демиелинизирующий энцефаломиелит)
- кожи (синдром Стивенса-Джонсона)
- почек (IgA-нефропатия)
- мышц и суставов (реактивные артриты)
- крови (гемолитическая анемия)
- желудочно-кишечного тракта (рвота, диарея)


Лабораторная диагностика *M. pneumoniae*

- Клинические признаки не позволяют достоверно диагностировать инфекцию *M. pneumoniae*, с точки зрения доказательной медицины
- Цель — подтвердить инфекцию при наличии клинических проявлений
- Посев — чувствительность < 60%, результат через 2 — 6 недель и большая стоимость!
- Серологические исследования: иммуноферментный анализ — доступность, быстрый результат, но неоднозначность интерпретации результатов и необходимость исследования парных сывороток
- ПЦР — почти 100% чувствительность и специфичность, быстрый результат

Иммунный ответ при первичной инфекции *M. pneumoniae*

Инкубационный период
(7—21 день)

Симптомы инфекции
M. pneumoniae



7-й день
болезни:
IgM«+»
у 40%

10-й день
болезни:
IgM«+» у
80%

21 день
болезни:
IgG«+»,
IgM«+»

через 10—20
недель —
исчезновение
IgM, но **IgG** могут
сохраняться

Серологические исследования при *M. pneumoniae*

- «Золотого стандарта» не существует
- ИФА чувствительнее и специфичнее, чем РА и РИФ
- Наиболее достоверно 4-кратное и более нарастание титра IgG в сыворотке крови, взятой в острую фазу болезни и через 2—4 недели (чувствительность 88,6% по сравнению с 31,8% при однократном исследовании IgM)
- Однократное исследование IgM (титр > 1:10) может быть значимым детей > 6 месяцев, подростков и молодых взрослых

Серологические исследования при *M. pneumoniae*

- Отсутствие IgM-ответа не исключает острую инфекцию (может быть при реинфекции у взрослых, при первичной инфекции, у детей < 12 месяцев, на ранних сроках болезни и у иммунокомпromетированных лиц)
- **Положительные IgM могут быть у здоровых лиц** (максимум в школьном возрасте)
- **IgG — признак перенесённой микоплазменной инфекции**, не имеют диагностической значимости при острой инфекции
- **IgA** появляются на ранних стадиях и могут указывать на инфекцию, но **крайне неспецифичны**

ПЦР при *M. pneumoniae*

- Наиболее чувствительный и специфичный метод (особенно на ранних сроках болезни)
- Результат – в течение нескольких часов
- Проблемы:
 1. Оптимальный образец для исследования (мокрота/мазок из ротоглотки/ мазок из носоглотки/аспират из носоглотки/бронхоальвеолярная лаважная жидкость)
 2. Выбор метода ПЦР (в т.ч. гена-мишени)
 3. Зависимость результата от техники лаборанта при использовании ручных методов выделения нуклеиновых кислот
 4. Носительство (4,6 – 13,5% здоровых лиц)
 5. Наличие факторов, ингибирующих амплификацию, в респираторных секретах
- Оптимально сочетание серологии и ПЦР

Интерпретация результатов лабораторных исследований у пациента с клиническими признаками инфекции *M. pneumoniae*

ПЦР + IgM +	Пациент переносит микоплазменную инфекцию (длительность болезни – более 7 — 10 дней)
ПЦР + IgM —	Пациент, вероятно, переносит микоплазменную инфекцию, но: <ul style="list-style-type: none">- иммунный ответ неадекватный или- длительность болезни менее 7 — 10 дней
ПЦР — IgM +	Пациент, вероятно, переносит микоплазменную инфекцию, но: <ul style="list-style-type: none">- возможно действие ингибиторов ПЦР или- нарушение техники ПЦР, или- пациент получает антибактериальную терапию
ПЦР — IgM —	Микоплазменная инфекция маловероятна

Воспалительные маркеры и рентгенологические изменения при инфекции *M. pneumoniae*

- Не позволяют достоверно отличить *M. pneumoniae* от других инфекций
- Может быть умеренный лейкоцитоз с повышением СОЭ*
- Может быть повышение С-реактивного белка (до 50 мг/л, редко > 100 мг/л)*

**менее выражены, чем при типичной пневмонии*

- Рентгенография легких: одно- или двусторонние инфильтраты, часто двусторонние полосчатые инфильтраты в базальных отделах легких, редко – плевральный выпот

Диагностика и лечение инфекции *M. pneumoniae*

- Важный признак — эффективность антибиотика из группы макролидов!
- Лечение минимум 10 дней (в тяжёлых случаях 2—3 недели)
- Если при наличии подтверждённой микоплазменной инфекции макролидный антибиотик не эффективен, нужно помнить о возможности макролид-резистентных штаммов микоплазмы

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:

ОПРЕДЕЛИТЬ ЧАСТОТУ ВЫЯВЛЕНИЯ MYCOPLASMA PNEUMONIAE, ДОЛЮ МАКРОЛИД-РЕЗИСТЕНТНЫХ ШТАММОВ ЭТОГО ВОЗБУДИТЕЛЯ У ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИЕЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Критерии включения:

возраст от 3х до 18 лет

дети с острыми инфекциями нижних дыхательных путей

Критерии исключения:

возраст дети <3х лет

персистирующая бронхиальная астма

отказ родителей от сотрудничества

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ MYCOPLASMA PNEUMONIAE В РЕСПИРАТОРНЫХ ОБРАЗЦАХ У ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИЯМИ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ (ПЦР +)

Сезон 2013 г. – 4 / 33 (12%)

Сезон 2014 г. – 5 / 47 (11%)

Сезон 2015 г. – 5 / 63 (8%)

**У всех ПЦР+ детей – нарастание титра IgG в парных
сыворотках**

При первом обращении IgM+ только у 57%

**У всех ПЦР+ и при нарастании IgG – эффективность
макролида**

Rg+ пневмония у 86% ПЦР+ детей

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НОСОГЛОТОЧНОГО НОСИТЕЛЬСТВА *M. PNEUMONIAE* У ДЕТЕЙ БЕЗ ИНФЕКЦИЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

0 / 97 детей 3-17 лет

Распространенность макролид-резистентных
Mycoplasma pneumoniae

0 / 14 штаммов

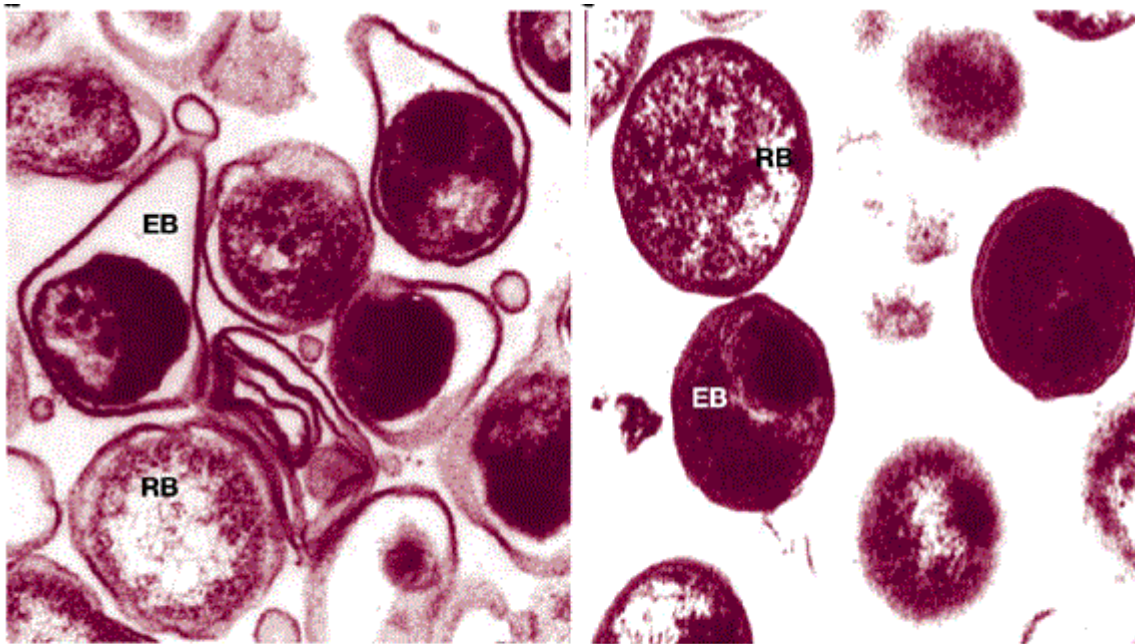
РЕЗИСТЕНТНЫЕ ШТАММЫ *M. PNEUMONIAE* (MRMP)

Нами исследовано 14 образцов- все чувствительны к макролидам

Частота встречаемости резистентных штаммов в других странах:

**Япония 46—93%, Китай 69—97%,
Тайвань 12—23%, Южная Корея—61%,
Израиль 30%, Франция 9,8%, США 8,2%**

Chlamydophila pneumoniae



Nature Reviews | Microbiology

- Облигатный внутриклеточный паразит
- Грам«—»
- После острой инфекции возбудитель может оставаться в организме несколько недель — несколько месяцев

Течение инфекции *S. pneumoniae*

- Инкубационный период: 3 — 4 недели
- Начало постепенное, с симптомов инфекции верхних дыхательных путей — характерны осиплость, боль в пазухах, фарингит
- Через 1 — 4 недели могут присоединиться симптомы бронхита и/или пневмонии (сухие и влажные хрипы в лёгких)
- Длительный малопродуктивный кашель
- Лихорадка не характерна

Иммунный ответ при инфекции *S. pneumoniae*

Инкубационный
период
(3 — 4 недели

Симптомы
инфекции
S. pneumoniae

через 2 —
6 недель от
начала
болезни:
IgM«+»

через 6 — 8
недель от
начала
болезни:
**IgG«+»,
IgM«+»**

через 8 — 24
недель —
**исчезновение
IgM, но IgG могут
сохраняться**

- Отсутствие антител через несколько недель после начала болезни не исключает острую инфекцию *S. pneumoniae*.
- В случае реинфекции IgM могут не появляться или появляться в низком титре, а IgG появляются раньше, через 1 — 2 недели после начала болезни

Диагностика инфекции *S. pneumoniae*

- Определение возбудителя (посев, ПЦР) доступно не везде
- **Бессимптомное носительство может быть более чем у 2 — 15% взрослых и детей**
- «Золотой стандарт» — реакция микроиммунофлуоресценции (МИФ)
- Чувствительность МИФ 30 — 42%*
- Результаты серологических исследований, посевов и ПЦР не коррелируют друг с другом
- **Перекрестные реакции с другими видами хламидий, *Mycoplasma*, *Bartonella* и *Yersinia* → ложноположительные результаты**
- «Субъективность» методики (совпадения результатов у разных исследователей всего в 38 — 55% случаев**)
- **Положительные антитела к *S. pneumoniae* могут выявляться очень часто у здоровых взрослых людей, достигая 80%***

*Hammerschlag MR. 2000; **Littman AJ, 2004

Серологическая диагностика инфекции *S. pneumoniae* у детей: основные принципы

- Однократное исследование титра IgG бессмысленно
- Нельзя использовать IgA для диагностики острой и хронической инфекции
- Должны использоваться единые значения cut-off для титров антител:
 - 4-кратное ↑ титра IgG за 4 — 8 недель
или
 - IgM в титре > 1:16 (реакция МИФ)
 - IgG 1/512 — возможна острая инфекция
 - IgG 1/16 — возможна перенесённая инфекция

} признаки
острой
инфекции

Нельзя полагаться только на серологическое исследование. Важна клиническая картина!

Спасибо за внимание!