© Спичак Т.В., 2015

Т.В. Спичак

РЕСПИРАТОРНАЯ МИКОПЛАЗМЕННАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ: НАСКОЛЬКО МЫ ПРОДВИНУЛИСЬ В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМ?

Кафедра педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, РФ

Spichak T.V.

RESPIRATORY MYCOPLASMA INFECTION IN CHILDREN: HOW WE ADVANCED IN SOLVING PROBLEMS?

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russia

В лекции, помимо общей характеристики *Mycoplasma pneumoniae* и известных фактов, характеризующих распространенность микоплазменной инфекции у детей и ее связь с конкретными респираторными нозологическими формами, особое внимание уделено вопросам лабораторной диагностики и современным рекомендациям по повышению достоверности диагностики острого инфицирования. Приведены данные о частоте носительства и длительности персистенции *Mycoplasma pneumoniae* у детей. Рассмотрены механизмы роста резистентности возбудителей к макролидным антибиотикам и влияние роста резистентности *Mycoplasma pneumoniae* на терапию респираторного микоплазмоза.

Ключевые слова: *респираторная микоплазменная инфекция, методы лабораторной диагностики, ПЦР, ИФА, резистентность Mycoplasma pneumoniae, дети.*

The lecture, in addition to the general characteristics of *Mycoplasma pneumoniae* and known facts characterizing the prevalence of mycoplasma infection in children and its relation to specific respiratory entities, pays special attention to laboratory diagnostics and modern recommendations concerning the diagnosis of acute infection reliability improvement. The lecture provides data on the carrier frequency and duration of persistent *Mycoplasma pneumoniae* in children; observes pathogens resistant to macrolide antibiotics growth mechanisms and effect of *Mycoplasma pneumoniae* increasing resistance to treatment of respiratory mycoplasmosis.

Keywords: *respiratory mycoplasma infection, methods of laboratory diagnostics, polymerase chain reaction (PCR), enzyme-linked immunosorbent assay, resistant Mycoplasma pneumoniae, children.*

Микоплазменная инфекция (МИ) остается среди наиболее изучаемых и обсуждаемых проблем педиатрии [1–8]. Прошло более полувека с момента выделения *Mycoplasma pneumoniae (M. pneumoniae)* как отдельного вида бактерий. За это время сформировалось понятие респираторного микоплазмоза, который может быть связан с *M. fermentans, M. hominis* и *M. pneumoniae*. Однако особый интерес вызывает *M. pneumoniae*, обладающая наибольшей патогенностью.

Контактная информация:
Спичак Татьяна Владимировна – д.м.н., проф. каф. педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ
Адрес: Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2
Тел.: (495) 708-30-71, **E-mail:** tv.spichak@mail.ru
Статья поступила 16.06.15,
принята к печати 23.09.15.

Contact Information:
Spichak Tatiana Vladimirovna – Ph.D., Prof. of Pediatrics Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Address: Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya, 8/2
Tel.: (495) 708-30-71, **E-mail:** tv.spichak@mail.ru
Received on Jun. 16, 2015,
submitted for publication on Sep. 23, 2015.

Final_6_15.indd 128 26.11.2015 14:44:10

Достижения в изучении *M. pneumoniae* позволили объяснить многие особенности МИ [9]. Микоплазмы, являясь прокариотами, не имеют ригидной клеточной стенки. Это обусловливает не только полиморфизм клеток, но и их устойчивость к пенициллинам, действие которых направлено на подавление синтеза клеточной стенки. Другой особенностью микоплазм как возбудителя инфекций является способность прикрепляться к клеткам человека с помощью так называемых tip-органелл и паразитировать на клеточной мембране, становясь недоступными для антител, комплемента и других факторов защиты при локализации в инвагинатах клеточных мембран хозяина. Это, наряду со способностью *M. pneumoniae* подавлять фагоцитарную активность клеток хозяина и длительно сохраняться в лейкоцитах и перитонеальных макрофагах, создает предпосылки для длительного персистирования *M. pneumoniae*.

Свойство *M. pneumoniae* прикрепляться к специфическим тканевым поверхностям определяет развитие инфекционного процесса в слизистой оболочке дыхательных путей (ДП).

В последние годы наиболее активно изучается лабораторная диагностика *M. pneumoniae* с позиций, основанных на принципах доказательной медицины, а также резистентность *M. pneumoniae* к антибактериальным препаратам, которая меняет подходы к лечению МИ у детей.

В этой связи в представленной лекции будут освещены несколько вопросов, связанных с респираторным микоплазмозом:

1. Что нам известно о респираторной *M. pneumoniae* инфекции?

2. Каким методам лабораторной диагностики *M. pneumoniae* следует отдавать предпочтение?

3. Какова частота носительства и длительность персистенции *M. pneumoniae*, определяемых с помощью методов лабораторной диагностики?

4. Как новые научные факты влияют на диагностику и лечение респираторного микоплазмоза?

Что нам известно о респираторной *M. pneumoniae* инфекции

МИ преобладает у детей дошкольного и школьного возраста и регистрируется у 9,8% детей до 1 года, у 21,1% – 1–2 лет, у 44,4% – 3–6 лет и у 61,6% детей старше 7 лет. У мальчиков *M. pneumoniae* инфекцию диагностируют в 1,8 раз чаще, чем у девочек [1, 6, 10–11].

Наибольшая заболеваемость МИ приходится на осенне-зимний период, хотя спорадические случаи возможны на протяжении всего года.

Эпидемические подъемы МИ имеют определенную цикличность и наблюдаются с интервалами 3–7 лет. Вспышки МИ чаще возникают в изолированных коллективах [1, 6].

Клинически респираторный микоплазмоз у детей может проявляться в виде назофарингита, трахеита, острого стенозирующего ларинготрахеита, острого бронхита, включая обструктивный, и пневмонии. МИ вносит определенную лепту в обострение астмы и связана с тяжестью ее течения [1–6, 12].

Изолированное поражение верхних ДП (ВДП) наблюдается реже, чем одновременное вовлечение в воспалительный процесс верхних и нижних ДП (НДП) (35,2% vs 64,8%) [4, 6].

По данным многочисленных исследований, частота МИ у детей с острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) колеблется в широких пределах в зависимости от возраста обследуемых, сезона и используемых методов диагностики [4, 10]. При синусите ее диагностируют у 1,2% детей до 7 лет и у 6,5% больных старше этого возраста [13], при «крупе» и остром бронхите – у 4,4 и 17,4% детей, при внебольничной пневмонии – почти в 40% случаев [2, 11, 14, 15].

Клиническая картина при внебольничной пневмонии микоплазменной этиологии имеет острое начало, сопровождающееся у большинства больных подъемом температуры тела до фебрильной при нетяжелом общем состоянии ребенка, отсутствии выраженной интоксикации и дыхательной недостаточности (ДН), что является причиной позднего (на 7–8-й день) обращения к врачу. Возможны першение в горле, сухой навязчивый коклюшеподобный кашель. При аускультации отмечают ослабленное дыхание, обильные мелкопузырчатые и крепитирующие хрипы с отчетливой локальной симптоматикой в зоне пневмонической инфильтрации. Рентгенологические проявления микоплазменной пневмонии разнообразны – от очаговых до сегментарных и полисегментарных инфильтративных изменений. Лейкоцитоз в общем анализе крови редкий и невысокий [1, 2, 5, 14]. Как правило, микоплазменная пневмония не имеет тяжелого течения и лечится амбулаторно. Однако сообщалось о случаях выпотного плеврита, некротизирующей пневмонии и развитии острого респираторного дистресс-синдрома при *M. pneumoniae* инфекции [16].

Учитывая сложности лабораторной диагностики *M. pneumoniae* инфекции в первые дни болезни, были предприняты попытки определить ценность клинических симптомов и признаков, наблюдаемых у больных для ориентировочной диагностики *M. pneumoniae* инфекции. В опубликованном Кокрейновском обзоре с анализом 7 исследований, включивших 1491 госпитализированных пациентов, показано, что вероятность МИ при пневмонии больше при наличии легочной крепитации, чем при синдроме бронхиальной обструкции, а такой признак, как боль в грудной клетке, удваивает вероятность МИ при пневмонии [17].

Симптомы МИ в основном самостоятельно проходят, хотя сохраняются на протяжении нескольких недель – дольше, чем при иной этиологии респираторных заболеваний.

Возможны случаи инаппарантной инфекции *M. pneumoniae*.

Наряду с респираторными симптомами МИ

Final_6_15.indd 129 26.11.2015 14:44:10

может сопровождаться кожной сыпью, артралгиями и головной болью.

Наблюдения последних лет несколько изменили отношение к МИ как заведомо нетяжелой. У больных МИ описаны случаи гемолитической анемии, почти в 6% случаев диагностированы микоплазменные энцефалиты. Во время вспышки энцефалита в Калифорнии в 111 из 1988 случаев была установлена микоплазменная этиология болезни, причем у 84 из этих 111 больных энцефалит был диагностирован у детей [18].

Методы лабораторной диагностики, используемые для детекции *M. pneumoniae*, обладают неодинаковой диагностической ценностью.

Каким методам лабораторной диагностики *M. pneumoniae* следует отдавать предпочтение?

В практических целях для выделения *M. pneumoniae* из клинического материала бактериологический метод не используется из-за необходимости особых сред и длительности (в течение 2–3 недель) роста возбудителя.

Наибольшее распространение получили иммунологические методы, основанные на выявлении в клиническом материале микоплазменных антигенов (АГ) или специфических к ним антител (АТ). Реакция ингибиции роста (РИР), реакция ингибиции метаболизма (РИМ), микоплазмоцидный тест и реакция связывания комплемента (РСК), для которых необходимы живые культуры микоплазм, не могут использоваться в большинстве лабораторий.

В рутинной лабораторной диагностике для выявления специфических к *M. pneumoniae* АТ используют иммуноферментный анализ (ИФА) или реакцию непрямой гемагглютинации (РНГА). Наибольшее применение находит метод ИФА в связи с наличием отечественных тест-систем и возможностью быстрого получения ответа.

Особенности антителообразования в ответ на МИ заслуживают особого внимания, так как могут привести к диагностическим ошибкам.

Признаком острого инфицирования являются АТ класса IgM, которые однако могут быть выявлены не ранее 7-го дня болезни [9]. Взятие сыворотки в более ранние сроки может быть причиной ложноотрицательного результата.

Следует заметить, что IgM-АТ часто не вырабатываются у очень маленьких детей и могут появиться поздно. Частота обнаружения IgM-АТ также зависит от используемых тест-систем [7]. В обзоре, опубликованном M. Ieven и K. Loens (2013), по результатам исследований зарубежных авторов, использовавших от 4 до 11 разных тест-систем и исследовавших парные сыворотки от детей с пневмонией или инфекциями НДП, чувствительность обнаружения IgM-АТ в первые 6 дней болезни в одном исследовании колебалась в зависимости от используемой тест-системы от 7 до 23% и после 16-го дня возрастала до 29–86%, в другом исследовании в указанные сроки она составила 10–31% и 20–42%. По данным японских исследователей, анализ только IgM-АТ в сыворотке в острой фазе болезни выявил лишь 35% позитивных результатов среди подтвержденных случаев МИ [19].

К 6–7-й неделе болезни АТ класса IgM, как правило, не определяются, но в отдельных случаях могут быть обнаружены спустя несколько месяцев от начала болезни, став причиной ложноположительной диагностики [9].

АТ класса IgA, появляясь со 2-й недели болезни, быстро исчезают, в то время как АТ класса IgG, которые начинают обнаруживать лишь на 2–3-й неделе от начала болезни, обладают способностью длительно сохраняться на низком уровне [9]. Чем старше ребенок, тем чаще у него длительно обнаруживают IgG-АТ к *M. pneumoniae*, что отражает связанную с возрастом частоту инфицированности. Длительное присутствие IgG-АТ к *M. pneumoniae* находят у 20% детей 2 лет, в половине случаев у 12-летних и у 80% обследованных к 18–26-летнему возрасту [20].

Обнаружение изолированных АТ класса IgG в низких титрах свидетельствует лишь о перенесенной инфекции и не может быть поводом для антибактериальной терапии.

Одной из проблем серологической диагностики является выявление АТ к *M. pneumoniae* у условно здоровых детей. Это касается не только IgG-АТ, которые являются следовой реакцией после перенесенной инфекции, но и АТ класса IgM, обнаруженных в зависимости от использованной тест-системы у 24–60% условно здоровых детей 12–18 лет, не имевших признаков респираторной инфекции в течение 30 дней, предшествовавших исследованию [20].

В пользу текущей инфекции свидетельствует динамика титров и сероконверсия АТ. Использование парных сывороток максимально повышает чувствительность (60–80%) и специфичность (90–100%) серологической диагностики (ИФА) *M. pneumoniae*-инфекции по сравнению с одиночной сывороткой острой фазы, для которой чувствительность (52,3%) и специфичность (62,2%) значительно ниже [21, 22]. Первая сыворотка берется с 7-го дня болезни, а вторая – не ранее чем через 10–14 дней. 4-кратный подъем IgG-АТ через 3–4 недели от начала болезни является достоверным серологическим доказательством начавшейся инфекции [7, 9].

Большинство исследователей сходятся во мнении, что для ранней диагностики *M. pneumoniae* и влияния на выбор антибактериальной терапии серологический метод имеет ограниченную ценность [19].

К прямым методам лабораторной диагностики относится обнаружение АГ *M. pneumoniae* с помощью реакции иммунофлюоресценции (РИФ) с использованием тест-систем на основе моноклональных АТ. По данным И.В. Раковской, РИФ обладает высокой специфичностью и чувствительностью при выявлении микоплазм в любом клиническом материале, включая носоглоточные смывы [9]. Однако выявление АГ *M. pneumoniae* с использованием РИФ не доступ-

Final_6_15.indd 130 26.11.2015 14:44:10

но многим диагностическим лабораториям и имеет узкий временной диапазон (10 дней от начала болезни). В более поздние сроки микоплазменный АГ может находиться в составе циркулирующих иммунных комплексов.

ПЦР-диагностика, направленная на выявление ДНК (РНК) возбудителя, обладает высокой специфичностью (>90%) и чувствительностью (85–95%) и позволяет выявлять ДНК *M. pneumoniae* с первых дней болезни [9].

Важным моментом при выполнении ПЦР-диагностики является выбор биоматериала. При воспалительных заболеваниях ВДП материалом для исследования могут быть носоглоточные и/или ротоглоточные мазки. Использование мазков из обоих локусов повышает диагностическую значимость исследования [23]. При внебольничной пневмонии мокрота или трахеальные аспираты являются более информативным биоматериалом, чем мазки со слизистой оболочки носо- и ротоглотки [24, 25].

Сроки максимальной диагностической чувствительности обнаружения ДНК *M. pneumoniae* охватывают период первых 3 недель (1–21 день) от начала болезни, хотя ДНК *M. pneumoniae* может сохраняться в мазках из носо- и ротоглотки до 4–7 недель и в единичных случаях – до 2–3 месяцев от начала болезни [26, 27].

Отрицательный результат ПЦР-диагностики, как правило, исключает МИ, если правильно получен биоматериал и в тест-контроле отсутствуют признаки ингибирования реакции компонентами биологических образцов. В противном случае возможны ложноположительные результаты. Использование ПЦР с гибридизационно-флюоресцентной детекцией ДНК возбудителя в режиме реального времени обеспечивает не только максимальную чувствительность и специфичность метода, но и контаминационную безопасность.

Как видно, чувствительность серологического (ИФА) и молекулярно-генетического (ПЦР) методов зависят от многих параметров: интервала между появлением симптомов болезни и взятием материала для исследования, используемых тест-систем и биоматериала.

Сопоставление результатов одновременно используемых методов лабораторной диагностики *M. pneumoniae* позволило сделать ряд важных выводов.

Диагностическая специфичность и позитивное предсказательное значение (PPV – positive predictive value)* ПЦР с использованием мазков из ротоглотки по сравнению с культуральной диагностикой *M. pneumoniae* и тестом на основе фиксации комплемента составляет 100% [28] и при сопоставлении с серологическим методом (ИФА) – 97,6 и 92,3% соответственно [29].

Диагностическая чувствительность и PPV при обнаружении IgM в одиночной сыворотке при сопоставлении с ПЦР намного ниже и составляет 62,2 и 52,3% соответственно [22].

Современные методы лабораторной диагностики *M. pneumoniae* и подключение к исследованиям групп условно здоровых детей позволили ответить на вопросы, связанные с носительством *M. pneumoniae* и длительностью персистенции возбудителя.

Какова частота носительства и длительность персистенции *M. pneumoniae*, определяемых с помощью современных методов лабораторной диагностики?

Следует заметить, что обнаружение ДНК *M. pneumoniae* в мазках из носо- и ротоглотки детей без симптомов ОРЗ может быть связано как с носительством *M. pneumoniae*, так и с инаппарантной инфекцией, частота которой возрастает во время эпидемических подъемов МИ.

По имеющимся на сегодняшний день данным обнаружение ДНК *M. pneumoniae* в мазках из ротоглотки условно здоровых детей является редкостью. В исследованиях с охватом достаточно больших групп обследованных (до 474 условно здоровых детей) ДНК возбудителя не была обнаружена [25, 28]. По данным A.C. Nilsson и соавт., у условно здоровых детей ДНК *M. pneumoniae* найдена со значительно более низкой частотой, чем у больных, имевших симптомы ОРЗ (0,4% vs 29% соответственно) [26].

В исследовании, выполненном в Нидерландах, частота обнаружения ДНК *M. pneumoniae* в мазках из носо- и ротоглотки детей без симптомов ОРЗ колебалась в зависимости от эпидемической активности от 3% весной 2009 г. до 58% летом 2011 г. в период эпидемического подъема МИ и была связана не с носительством возбудителя, а с инаппарантным инфицированием, о чем свидетельствовал специфический иммунный ответ. По уровню IgM-АТ и доле положительных сывороток группа условно здоровых детей с обнаруженной ДНК *M. pneumoniae* не отличалась от группы детей с симптомами ОРЗ. В обеих сравниваемых группах ДНК возбудителя сохранялась лишь в течение 1 месяца и в единичных случаях – 2–3 месяца [27].

Как новые научные факты влияют на диагностику и лечение респираторного микоплазмоза?

Вероятность ошибок диагностики острой МИ при использовании серологической диагностики одиночной сыворотки острой фазы, редкое носительство *M. pneumoniae* среди бессимптомных детей и относительно короткий (+/–7 нед) период персистенции возбудителя определяют современную позицию исследователей, отдающих предпочтение ПЦР-диагностике, которая превосходит серологическую в ранней фазе МИ. Серологический метод с использованием парных

*positive predictive value – это вероятность получения истинно-положительного результата этиологической диагностики изучаемым методом по отношению к другому методу, признанному золотым стандартом диагностики.

Final_6_15.indd 131 26.11.2015 14:44:10

сывороток более полезен для эпидемиологических исследований. Одновременное использование двух методов исследования (ПЦР и серологического) с обнаружением IgM-АТ и ДНК возбудителя позволяет выявить большинство случаев МИ [7].

Достоверность лабораторной диагностики респираторного микоплазмоза непосредственно влияет на обоснованность антибактериальной терапии. Этому вопросу в настоящее время придается особое значение в связи с ростом устойчивости бактериальных возбудителей к антимикробным препаратам.

К сожалению, макролидные антибиотики, являющиеся препаратами выбора для лечения атипичных инфекций, широко используются и для лечения стрептококковых инфекций у детей. Интенсивность назначения макролидов в педиатрической практике привела к росту устойчивости пневмококка в детской популяции, особенно в отношении 14–15-членных макролидов, в меньшей степени – 16-членных и неблагоприятно отразилась на формировании устойчивости к макролидам микоплазм [30].

Устойчивость *M. pneumoniae* к макролидным антибиотикам начали регистрировать с 2000 г. во Франции и Японии, в основном у детей. Дальнейшие наблюдения показали быстрый рост резистентности *M. pneumoniae* к макролидам в азиатских странах: Южная Корея – 56%, Китай – >90% и Тайвань – 12–23%. Этот процесс затронул ряд Европейских стран (Германия – 1,2–3,6%, Дания – 1–3%, Словения – 1,7%, Италия – 26% устойчивых штаммов случаев), США (1,6–27%) и Израиль (30%) [8, 31]. Появились первые сообщения о росте устойчивости *M. pneumoniae* к макролидным антибиотикам в России: в период с 2005 по 2010 гг. число штаммов, резистентных в отношении 14–15-членных макролидов, возросло для эритромицина, азитромицина и кларитромицина с 20,5, 18 и 12,8% до 53,6, 50 и 33,9% соответственно [13].

Общим для всех макролидов механизмом формирования устойчивости является механизм метилирования участка 23Sp РНК субъединицы рибосомы. Специфичные точечные мутации, с которыми связаны разные уровни устойчивости (от промежуточной устойчивости до полной резистентности), *M. pneumoniae* различны для 14–15-членных и 16-членных макролидов. Высокий уровень резистентности *M. pneumoniae* к 14–15-членным препаратам связан с мутациями A2063G и A2064G, в то время как низкий уровень резистентности регистрируют при мутациях A2067G и C2617G. Для 16-членных макролидов с мутациями A2064G связан низкий уровень резистентности, cA2063G – промежуточная устойчивость, а мутация A2067G приводит к наивысшему уровню резистентности к *M. pneumoniae* [31].

Второй путь формирования устойчивости к макролидам связан с механизмом эффлюкса или активного выведения антибиотика из клетки и характерен, главным образом, для стрептококков. Активному выведению из клетки подвергаются лишь 14–15-членные макролиды. Этот механизм формирования устойчивости отсутствует у 16-членных препаратов.

Однако ни один из штаммов *M. pneumoniae*, выделенных из клинических образцов, не был полностью устойчив к тетрациклинам или фторхинолонам, хотя обнаружены штаммы с промежуточной чувствительностью. При воздействии субингибирующих концентраций фторхинолонов in vitro обнаружены фторхинолонрезистентные мутации [31].

Рост устойчивости *M. pneumoniae* к макролидным антибиотикам не мог не отразиться на рекомендациях по лечению респираторного микоплазмоза у детей. По заключению зарубежных специалистов, в странах с низким уровнем резистентности макролиды остаются препаратами первой линии. При высоком уровне устойчивости микоплазм к макролидным антибиотикам рекомендована альтернативная терапия тетрациклинами (для детей старше 8 лет) и в случае особой необходимости – фторхинолонами, хотя сохраняются возрастные ограничения [31].

Молекулярно-генетические методы для быстрой детекции макролид-резистентных мутаций *M. pneumoniae* непосредственно в клинических образцах, которые стали активно использоваться в научных целях, пока не могут быть признаны широкодоступными для практического здравоохранения. В условиях недостаточной доступности лабораторного определения резистентности микоплазм клиническими маркерами резистентности выступает сохраняющаяся лихорадка или ухудшение состояния больного на фоне лечения МИ макролидными препаратами [31].

Несмотря на то, что вопрос о влиянии антибактериальной терапии на естественное течение МИ остается предметом продолжающейся дискуссии и по результатам исследований, суммированных в Кокрейновском обзоре, отсутствуют достаточные доказательства большей эффективности лечения внебольничной микоплазменной пневмонии традиционно использующимися антибиотиками (макролиды, тетрациклины, фторхинолоны) по сравнению с плацебо или антибактериальными препаратами других классов [32], большинство экспертов придерживается мнения о целесообразности антибактериальной терапии микоплазменных респираторных инфекций, особенно при вовлечении в воспалительный процесс НДП. Длительность лечения острой МИ сохранятся прежней от 7 до 14 дней [8].

Зарегистрированный у детей более быстрый рост устойчивости к 14–15-членным макролидам обусловлен двумя причинами. Первая – результат предпочтительного назначения педиатрами 14–15-членных макролидов, наиболее часто использующих азитромицин или кларитромицин. Вторая причина обусловлена

Final_6_15.indd 132 26.11.2015 14:44:10

различием механизмов формирования устойчивости пневмококков к 14–15- и 16-членным макролидам.

Зависимость процесса формирования устойчивости разных возбудителей к макролидным антибиотикам от интенсивности их использования налагает на врача определенную ответственность за назначение и выбор макролида.

Литература

1. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний: Руководство для практикующих врачей. А.А. Баранов, Н.Н. Володин, Г.А. Самсыгина, ред. М.: Литтерра, 2007. В 2 кн. (Рациональная фармакотерапия: Серия руководств для практикующих врачей; Т. 15. – 1087 с.) кн. 2 Респираторный микоплазмоз: 912–918.

2. *Савенкова М.С., Савенков М.П., Самитова Э.Р. и др.* Микоплазменная инфекция: клинические формы, особенности течения, ошибки диагностики. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (6): 108–114.

3. *Самсыгина Г.А.* Микоплазмоз респираторного тракта у детей и подростков. Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2011; 4: 67–70.

4. *Феклисова Л.В., Хадисова М.К., Целипанова Е.Е. и др.* Клинические особенности респираторных нозоформмикоплазменной инфекции у стационарных больных. Сборник аннотированных докладов VI Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей». М., 2013: 103–107.

5. *Principi N, Esposito S.* Emerging role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in paediatric respiratory-tract infections. Lancet Infect. Dis. 2001;1: 334–344.

6. *Nir-Paz R.* Clinical syndromes associated with *Mycoplasma pneumoniae* infections. Educational Workshop 07: *Mycoplasma pneumoniae*: epidemiology, diagnosis and treatment. 25th ECCMID, Copenhagen, Denmark, 25 April 2015. https: //www.escmid.org/ESGMI/

7. *Ieven M.* Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infections. Educational Workshop 07: *Mycoplasma pneumoniae*: epidemiology, diagnosis and treatment. 25th ECCMID, Copenhagen, Denmark, 25 April 2015. https: //www.escmid.org/ESGMI/

8. *Bebear C.* Treatment of *Mycoplasma pneumoniae* infections: resistance and therapeutic options. Educational Workshop 07: *Mycoplasma pneumoniae*: epidemiology, diagnosis and treatment. 25th ECCMID, Copenhagen, Denmark, 25 April. 2015https: //www.escmid.org/ESGMI/

9. Микоплазмы – возбудители микоплазменных инфекций человека: Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. А.С. Лабинская, Н.Н. Костюкова, С.М. Иванова, ред. М.: БИНОМ, 2010: 964–993.

10. *Almasri M, Diza E, Papa A, Eboriadou M, Souliou E. Mycoplasma pneumoniae* respiratory tract infections among Greek children. Hippokratia. 2011; 15 (2): 147–152.

11. *Harris M, Clarc J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, Thomson A.* British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in children: update 2011. Thorax. 2011; 66 (6): 548–569.

12. *Булгакова В.А., Зубкова И.В.* Хламидийная и микоплазменная инфекции при атопической бронхиальной астме у детей. Инфекционные болезни. 2008; 6 (3): 56–60.

13. *Щетинин Е.В., М.В. Батурина и Батурин В.А.* Новые аспекты лабораторной диагностики респираторного микоплазмоза. Медицинский алфавит. Современная лаборатория. 2012; 3: 14–17.

14. *Катосова Л.К., Спичак Т.В., Ким С.С., Яцышина С.Б., Зубкова И.В., Прадед М.Н.* Этиологическая диагностика внебольничной пневмонии у детей. Вопросы диагностики в педиатрии. 2009; 1 (2): 27–31.

15. *Esposito S, Principi N.* Unsolved problems in the approach to pediatric community-acquired pneumonia. Curr. Opin. Infect. Dis. 2012; 25: 286–291.

16. *Principi N, Esposito S. Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* cause lower respiratory tract disease in pediatric patients. Curr. Opin. Infect. Dis. 2002; 15: 295–300.

17. *Wang K, Gill P, Perera R, Thomson A, Mant D, Hamden A.* Clinical symptoms and signs for the diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* in children and adolescents with community-acquired pneumonia. Cochrane Database of Systemic Reviews. 2012; Issue 10. Art No CDOO9175. DOI: 10. 1002/14651858. CDOO9175.pub2.

18. *Honarmand CS, Talkington DF, Gavali SS, Preas C, Pan C-Y, Yagi S, Glaser CA.* Pediatric Encephalitis: What Is the Role of *Mycoplasma pneumoniae*? Pediatrics. 2007; 120: 305–313.

19. *Ieven M, Loens K.* Should Serology be Abolished in Favor of PCR for the Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* Infections? Curr. Ped. Rev. 2013; 9: 4915–4923.

20. *Nir-Paz R, Michael-Gayego A, Ron M, Block C.* Evaluation of eight commercial tests for *Mycoplasma pneumoniae* antibodies in the absence of acute infection. Clin. Microbiol. Infect. 2006; 12: 685–688.

21. *Thurman KA, Walter ND, Schwarts SB, Mitchell SL, Dillon MT, Baughman AL, Deutscher M, Fulton JP, Tongren JE, Hicks LA,Winchell JM.* Comparison of laboratory diagnostic procedures for detection of Mycoplasma pneumoniaein community outbreaks. Clin. Infect. Dis. 2009; 48: 1244–1249.

22. *Chang HY, Chang LY, Shao PL, Lee PI, Chen JM, Lee CY, Lu CY, Huang LM.* Comparison of real-time polymerase chain reaction and serological tests for the confirmation of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children with clinical diagnosis of atypical pneumonia. J. Microbiol. Immunol. Infect. 2013. pii: S1684-1182(13)00068-6. doi:10.1016/j.jmii.2013.03.015.

23. *Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Duffy LB, McCracken GH, Hardy RD.* Diagnostic utility and clinical significance of naso- and oropharyngeal samples used in a PCR assay to diagnose *Mycoplasma pneumoniae* infections in children with community-acquired pneumonia. J. Clin. Microbiol. 2004; 42: 3339–3341.

24. *Loens K, Van Heirstraeten L, Malhotra-Kumar S, Goossens H, Ieven M.* Optimal Sampling Sites and Methods for Detection of Pathogens Possibly Causing Community-Acquired Lower Respiratory Tract Infections. J. Clin. Microbiol. 2009; 47: 21–31. doi: 10.1128/JCM.02037-08.

25. *Спичак Т.В., Катосова Л.К., Яцышина С.Б., Ким С.С., Прадед М.Н., Пономаренко О.А. Зубкова И.В.* Критический взгляд на результаты лабораторной диагностики внебольничной пневмонии микоплазменной этиологии у детей. Педиатрия. 2014; 93 (3): 46–55.

26. *Nilsson AC, Bjorkman P, Persson K.* Polymerase chain reaction is superior to serology for the diagnosis of acute *Mycoplasma pneumoniae* infection and reveals a high rate of persistent infection. BMC Microbiology. 2008; 8: 93. doi:10.1186/1471-2180-8-93.

27. *Spuesens EBM, Fraaij PLA, Visser EG, Hoogenboezem T, Hop WCJ, van Adrichem LNA, Frank Weber, Henriette A. Moll, Berth Broekman, Marjolein Y. Berger, Tinekevan Rijsoort-Vos, Alex van Belkum, Martin Schutten, Suzan D. Pas, Albert DME. Osterhaus, Nico G. Hartwig, Cornelis Vink, Annemarie MC van Rossum.* Carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in the Upper Respiratory Tract of Symptomatic and Asymptomatic Children: An Observational Study. PLOS Medicine. 2013; 10 (5): e1001444. www.plosmedicine.orgPublished: May 14, 2013 DOI: 10.1371/journal.pmed.1001444

28. *Dorigo-Zetsma JW, Zaat SAJ, Wertheim-van Dillen PME, Spanjaard L, Rijntjes J, van Waveren G, Jensen JS, Angulo AF, Dankert J.* Comparison of PCR, Culture, and Serological Tests for Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* Respiratory Tract. Infection. in Children. J. of Clinical Microbiology. 1999; 1: 14–17.

29. *Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Duffy LB, McCracken GH, Hardy RD.* Diagnostic utility and clinical significance of naso- and oropharyngeal samples used in a PCR assay to diagnose *Mycoplasma pneumoniae* infections in children with community-acquired pneumonia. J. Clin. Microbiol. 2004; 42: 3339–3341.

30. *Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Иваненко А.М., Пономаренко О.А., Катосова Л.К., Лазарева А.В., Куличенко Т.В., Намазова-Баранова Л.С.* Бактериальная этиология острого среднего отита у детей до 5 лет: роль *Streptococcus pneumoniae*. Вопросы диагностики в педиатрии. 2013; 5 (3): 5–13.

31. *Principi N, Esposito S.* Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae:* its role in respiratory infection. J. Antimicrob. Chemother. 2013; 68: 506–511. doi:10.1093/jac/dks457

32. *Mulholland S, Gavranich JB, Gillies MB, Chang AB.* Antibiotics for community-acqired lower respiratory tract infections secondary to *Mycoplasma pneumoniae* in children. DOI: 10.1002/14651858.CDOO4875.pub4.

Final_6_15.indd 133 26.11.2015 14:44:10