



Гончарь М.А.<sup>1</sup>, Сенаторова А.С.<sup>1</sup>, Логвинова О.Л.<sup>1,2</sup>, Муратов Г.Р.<sup>1,2</sup>, Пушкарь Е.М.<sup>2</sup>, Крыжановская Е.Н.<sup>2</sup>, Ищенко Т.Б.<sup>1</sup>, Помазуновская Е.П.<sup>1,2</sup>, Бондарь О.В.<sup>2</sup>, Ищенко Т.Н.<sup>2</sup>, Корниенко В.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

<sup>2</sup>КУОЗ «Областная детская клиническая больница», г. Харьков, Украина

## Резистентная к макролидам микоплазменная инфекция у детей: концепция формирования, современные принципы диагностики и лечения

For cite: Zdorov'e rebenka. 2018;13(3):294-301. doi: 10.22141/2224-0551.13.3.2018.132912

**Резюме.** *Mycoplasma pneumoniae* занимает ведущее место в этиологии внебольничной пневмонии у детей. В статье представлены особенности течения резистентной к макролидам микоплазменной пневмонии и современной тактики лечения на примере клинического наблюдения ребенка школьного возраста. Авторами описаны особенности эпидемиологии заболевания, акцентировано внимание на механизмах резистентности к макролидам *Mycoplasma pneumoniae*. В работе подробно описаны механизмы чрезмерного иммунного ответа, а также современные мировые стандарты диагностики и тактики лечения пневмонии.

**Ключевые слова:** микоплазменная пневмония; *Mycoplasma pneumoniae*; диагностика; лечение; дети

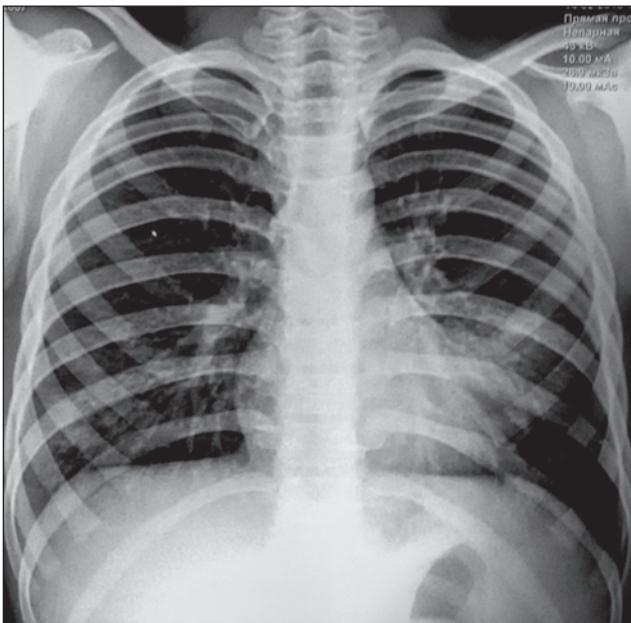
*Mycoplasma pneumoniae* (Mp) — один из ведущих этиологических факторов внебольничной пневмонии. *M.pneumoniae* выделена впервые в 1944 году из мокроты у пациента с атипичной пневмонией, в 1961 году культуру культивировали и классифицировали.

**Эпидемиология.** Наиболее проблемными аспектами в эпидемиологии и течения микоплазменной пневмонии на сегодняшний день считаются цикличность заболеваемости, наличие спорадических случаев с тяжелым течением пневмонии в период спада заболеваемости, а также возрастающая резистентность *M.pneumoniae* к макролидам. Доказано, что заболеваемость *M.pneumoniae* имеет волнообразное течение с цикличностью 3–7 лет, так как в период между подъемами увеличивается количество молодых людей, восприимчивых к возбудителю настолько, что они могут становиться резервуаром инфекции. Наибольшая заболеваемость микоплазменными инфекциями отмечается у детей школьного возраста. У лиц старше 40 лет уровень

серопозитивности к *M.pneumoniae* достигает 100 %. Между подъемами регистрируются спорадические случаи заболевания. Особенно высокое распространение микоплазменной пневмонии наблюдаются в Восточноазиатском регионе, где частота достигает 27,4 %, в Европе — около 5 %. Начиная с 2000 года в Азии, Европе, Канаде и США появились устойчивые к макролидам штаммы *M.pneumoniae* (macrolide-resistant *M.pneumoniae* (MRMP), а именно 23S-rRNA мутации возбудителя через домен V), которые часто приводят к внелегочным осложнениям [1]. Резистентность *M.pneumoniae* определяют также A2063G и A2064G мутации. MRMP выявляются среди 3–26 % внегоспитальных пневмоний в Европе и 23–97 % — в Китае и Японии [1–3].

Клиническое наблюдение и лечение ребенка 12 лет с пневмонией, вызванной резистентной к макролидам *Mycoplasma pneumoniae*, инициировало анализ современной мировой литературы. Пациентка А., 12 лет, поступила в стационар с жалобами на лихорадку в течение 5 суток на фоне острой респиратор-

ной инфекции, для дифференциальной диагностики между системным заболеванием соединительной ткани, боррелиозом и инфекционным мононуклеозом. Из анамнеза заболевания выяснено, что ребенок заболел за 11 дней до поступления, когда появились жалобы на повышение температуры тела до 39 °С, боль в спине и мышцах конечностей. Лечились самостоятельно, получала афлубин, ибупрофен, парацетамол. На 7-е сутки от начала лечения госпитализирована в центральную районную больницу, где была назначена антибактериальная (цефуроксим) и детоксикационная терапия. Состояние не улучшилось, в связи с чем ребенок направлен в областной детский специализированный стационар. Из анамнеза жизни известно, что ребенок родился в срок. Сразу после рождения был переведен в отделение интенсивной терапии, где проводилась респираторная поддержка (искусственная вентиляция легких (ИВЛ)) и терапия тяжелой внутриутробной пневмонии, осложненной плевритом, последующим развитием сепсиса. ИВЛ продолжалась 12 суток, через 2 месяца пациентка выписана на амбулаторный этап выхаживания в удовлетворительном состоянии. В раннем возрасте девочка развивалась с задержкой (держать голову начала в 6 месяцев, сидеть — с 9 месяцев, ходить — с 1,5 года). После двух лет догнала сверстников в психофизическом развитии. В дошкольном возрасте болела нечасто: острые



**Рисунок 1. Рентгенография органов грудной клетки ребенка А., 12 лет. Заключение: на цифровой обзорной рентгенографии органов грудной полости определяется понижение прозрачности левого легочного поля в III–IV межреберье у тени средостения, средней интенсивности, неомогенной структуры, с нечеткими контурами. Легочный рисунок усилен, обогащен. Корни легких не расширены, структурны. Синусы свободны, купола диафрагмы симметричны. Сердце митральной конфигурации, в размерах не увеличено**

респираторно-вирусные инфекции 1–2 раза в год, однократно была перенесена ангина и бронхит.

При поступлении в стационар обращали на себя внимание фебрильная температура тела (38,6 °С) и редкий непродуктивный кашель. Лимфатические узлы и паренхиматозные органы увеличены не были. Кожа свободна от сыпи. Выявлена специфическая аускультативная картина над полями легких: ослабление дыхания, сухие свистящие хрипы и единичная крепитация с обеих сторон. Имела место тахикардия (частота сердечных сокращений — до 100 ударов в 1 минуту), тахипноэ не наблюдалось (частота дыхательных движений — 22 в 1 минуту).

По данным рентгенографии органов грудной клетки выявлена левосторонняя очаговая нижнедолевая пневмония (рис. 1). Выставлен диагноз «внегоспитальная левосторонняя очаговая нижнедолевая пневмония».

Ребенку проведено углубленное лабораторное обследование, выявлены некоторые изменения. В клиническом анализе крови определялся лейкоцитоз —  $15,1\text{--}19,8 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилез — 83–91 % и повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 46–65 мм/ч. Клинический и микробиологический анализы мочи были в норме. При биохимическом исследовании функции печени, почек, поджелудочной железы изменений не выявлено. Отмечено повышение уровня С-реактивного белка. Протеинограмма в норме, антинуклеарные антитела не повышены. Антистрептолизин О в пределах нормы, ревматоидный фактор отрицательный. При бактериальном исследовании мазка из слизистой зева и носа регистрировалась контаминация условно-патогенной флоры (*Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans*). Мокроту при первом исследовании выделить не удалось. Трехкратное микробиологическое исследование крови показало стерильность образца. По данным иммуноферментного анализа: антитела IgM к *Mycoplasma pneumoniae* — 0,722 (норма — до 0,347). Антитела IgM к *Borrelia burgdorferi sensu lato* не выявлены. Определение антител к ВИЧ — отрицательный результат. Антитела к вирусу Эпштейна — Барр не выявлены.

Девочка получала лечение по протоколам Ассоциации инфекционных заболеваний Соединенных Штатов Америки и Американской торакальной ассоциации 2016 года [5]. Однако в динамике у ребенка отмечались выраженная стойкая гипертермия, аускультативные изменения в легких, лейкоцитоз и повышенная СОЭ. До получения результатов иммуноферментного анализа назначена стартовая терапия: внутривенно цефтриаксон. Каждые 48–72 часа ввиду неэффективности терапии проводилась замена антибактериальной терапии с учетом микробиологического исследования мазка из зева и носа, мокроты. Через 5 суток от начала терапии выявлено повышение титра IgM к *Mycoplasma pneumoniae*, что дало основания назначить специфическую терапию азитромицином в стартовой дозе 10 мг/кг/сут. Од-

нако спустя 10 дней пребывания в стационаре (72 часа от начала терапии азитромицином) сохранялись фебрильная температура тела, инфильтративные изменения в легких, изменения в лейкоформуле. Произведена замена азитромицина на линию резерва — левофлоксацин в дозе 10 мг/кг/сут. Фебрильная лихорадка продолжала сохраняться в течение последующих 72 часов (22-й день болезни, 11 суток терапии в стационаре). Данные изменения расценены как чрезмерный клеточно-опосредованный иммунный ответ, с вероятной индукцией провоспалительных цитокинов. В связи с чем, согласно Рекомендациям пульмонологов и инфекционистов Франции, Соединенных Штатов Америки, Японии и Южной Кореи по лечению макролидрезистентных форм микоплазменной пневмонии 2016–2017 годов [2, 3, 5], принято решение о назначении преднизолона 1 мг/кг/сут и внутривенного иммуноглобулина (400 мг/кг/сут) в течение 3 суток. На 2-е сутки иммунокоррекции определилась положительная динамика. Коррекция терапии способствовала снижению температуры тела до субфебрильных цифр, на 3-и сутки температура тела нормализовалась, улучшилось состояние ребенка, появились позитивные изменения в лейкоформуле.

Таким образом, клинический пример демонстрирует резистентное к антибиотикам течение пневмонии с чрезмерным клеточно-опосредованным иммунным ответом, что способствовало анализу литературы, посвященной механизмам и патогенезу данных состояний.

*Mycoplasma pneumoniae* является одним из ведущих патогенов внегоспитальной пневмонии у детей и других внелегочных проявлений. Наличие поражения интерстиция легочной ткани и бронхолит — отличительная особенность микоплазменной пневмонии, что обусловлено цитопатическим эффектом перекиси водорода или других токсинов возбудителя.

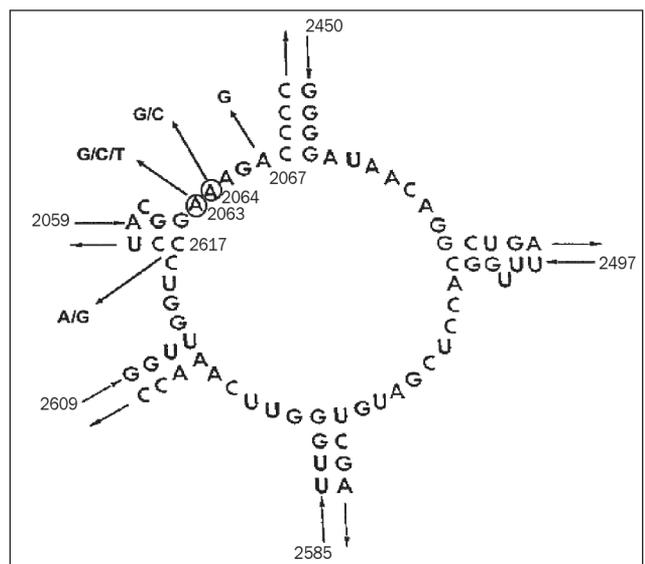
**Концепция формирования резистентности *M.pneumoniae* к макролидам.** *M.pneumoniae* первично резистентна к β-лактамам антибиотикам и другим антибиотикам, влияющим на бактериальную стенку. Поэтому в клинической практике для лечения *M.pneumoniae* в мире используют антибактериальные препараты, которые препятствуют синтезу белка или ДНК, например комбинации макролида, линкозамида или стрептограмина (хинупристин/далфопристин, не зарегистрирован в Украине), а также кетолиды (MLSK, телитромицин, не зарегистрирован в Украине), тетрациклины и хинолоны [7].

Макролиды действуют на 50S рибосомную субъединицу бактериальной рибосомы, ингибируя синтез белка. Участок образования пептидной связи на большой 50S рибосомной субъединице образует центральную пептидилтрансферную петлю в области V 23S рРНК (рис. 2) [7, 8]. Наиболее распространенными механизмами резистентности макролидов являются отток антибиотиков (экструзия лекарственного средства из клетки) и модификация

сайта-мишени с помощью посттранскрипционной модификации 23S рРНК или мутаций в 23S рРНК рибосомных белках [7]. У макролидов имеется только один механизм действия на *M.pneumoniae* (модификация мишеней), что и обуславливает быстрое формирование резистентности возбудителя.

MRMP ассоциирована с мутацией в сайтах 2063, 2064, 2067 и 2617 в домене V 23S-rRNA. Мутация A2063G встречается чаще, чем A2064G. A2067 и C2617 также связаны с резистентностью к макролидам, но они относительно редки. Уровень резистентности к макролидам варьируется в зависимости от положения, в котором происходит мутация. Сравнение результатов секвенирования с тестированием на антимикробную восприимчивость подтвердило, что мутации A2063G и A2064G давали высокий уровень устойчивости к 14- и 15-членным макролидам, хотя мутация A2063G была связана с промежуточным уровнем устойчивости и к 16-членным макролидам. Мутации генов, кодирующих рибосомные белки L4 и L22, также связаны с резистентностью макролидов *in vitro*, но редко отмечаются в клинических изолятах. На сегодняшний день между кетолидами и другими классами антибиотиков, используемых для лечения *M.pneumoniae*, не наблюдается перекрестной резистентности. Кроме того, все клинические изоляты с резистентностью к макролидам чувствительны к тетрациклинам и фторхинолонам.

**Иммунопатогенез поражения легких,** обусловленный макролидрезистентными штаммами, ассоциирован с гиперактивацией иммунного ответа, в том числе с гиперпродукцией цитокинов и Т-клеточной активацией. Исследования показали, что липопротеины *M.pneumoniae* индуцируют воспалительный ответ через Toll-like рецепторы 2 (возможно, через Toll-like 1, 4, 6) реснитчатого эпителия



**Рисунок 2. Пептидилтрансфераза петли домена V 23S рРНК *Mycoplasma pneumoniae*. Круговые нуклеотиды указывают на общие мутированные положения, связанные с резистентностью макролидов в клинических изолятах [10]**

и оказывают цитопатический эффект за счет перекиси водорода, ковалентного связывания остатка АДФ-рибозы с эндогенными макромолекулами (АДФ-рибозилирование). Возбудитель может продуцировать вакуолизирующий цитотоксин (*VacA*), вызывающий образование вакуолей внутри цитоплазмы эпителиоцитов [11].

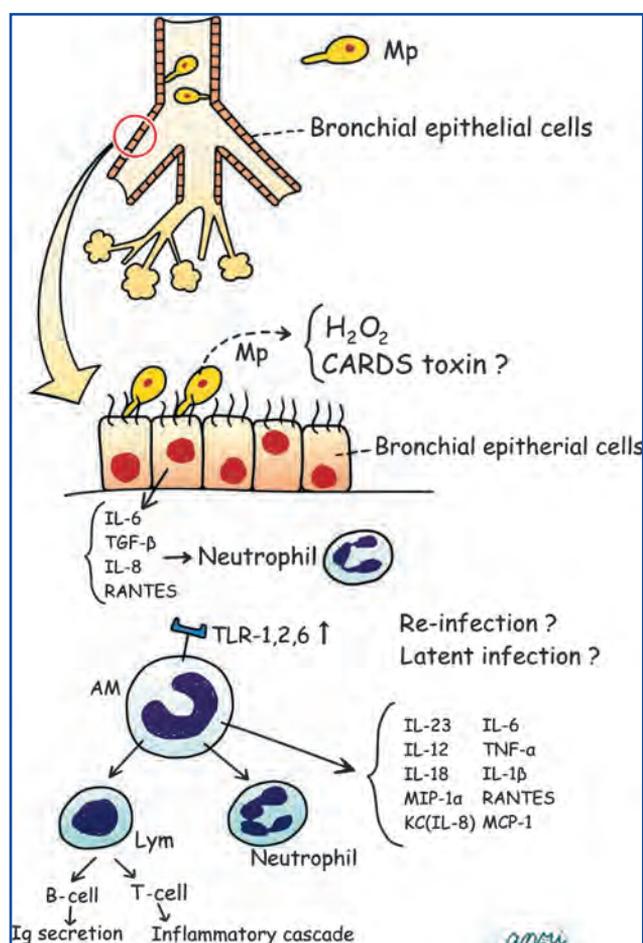
Как правило, микоплазменной инфекцией впервые заболевают в детском возрасте, формируя IgM- и затем IgG-ответы иммунной системы. Обычно течение микоплазменной инфекции у детей доброкачественное, а антибактериальная терапия эффективна. В редких случаях *M.pneumoniae* может вызвать тяжелую рефрактерную пневмонию, несмотря на специфическое лечение. В патогенезе тяжелых рефрактерных микоплазменных инфекций играет роль локальное клеточное повреждение, схожее на реакцию на вирус гриппа. Контаминация *M.pneumoniae* и сильная цитоадгезия к дыхательному эпителию способствуют локальному клеточному повреждению бронхов, что проявляется продукцией супероксидных радикалов, чрезмерным клеточно-опосредованным иммунным ответом и индукцией секреции провоспалительных цитокинов (например, интерлейкина-1 $\beta$ , -2, -8, -18). В ответ на клеточное повреждение лимфоциты, нейтрофилы и макрофаги мигрируют к месту воспаления. После появления специфических клонов Т-клеток и специфических антител, которые эффективно контролируют патогенные белки, повреждение ткани прекращается и начинается реакция восстановления. Однако иногда цитоадгезивность *M.pneumoniae* (особенно *MRMP*) инициирует чрезмерное воспаление как в ранней (продолжительность < 48 часов), так и в поздней фазах иммунной реакции (продолжительность от 48 часов до нескольких дней) с последовательными притоками нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов и эозинофилов, что повреждает легочный интерстиций. Во время этого процесса может возникнуть дисбаланс цитокинов и сильнейшее повреждение легочной ткани. Гиперреактивность способствует развитию сильных клеточных иммунных реакций, которые приводят к легочному повреждению и вызывают острую системную воспалительную реакцию, которая наблюдалась у представленного ребенка. Кроме того, сами Т-лимфоциты могут играть критическую роль в остром повреждении легких *M.pneumoniae*. Интересные результаты получены в недавних исследованиях Т-клеточного ответа на моделях животных, которые показали менее тяжелое течение пневмонии и лучшую выживаемость у особей с недостаточностью или депрессией Т-лимфоцитов по сравнению со здоровыми экземплярами. Более того, некоторые клинические характеристики микоплазменной пневмонии, а именно консолидация пневмонического инфильтрата при тяжелом течении заболевания, коррелируют с ранним назначением кортикостероидов. В связи со сказанным выше существует концепция иммунопатогенеза легочного микоплаз-

менного повреждения, которая включает гипотезу гемостаза системы протеинов легких [12].

Иммунный ответ на инвазию *Mycoplasma pneumoniae* представлен на рис. 3.

Так, при легком и среднетяжелом течении микоплазменной пневмонии гемостаз системы протеинов сохраняет баланс. Тяжелое течение ассоциируется с дисбалансом цитокинов, протеинов, гиперпродукцией супероксидов, способствуя неконтролируемой воспалительной реакции, что и обуславливает необходимость назначения стероидов.

**Клинические проявления микоплазменной пневмонии.** Заболевание передается воздушно-капельным путем и имеет тенденцию к распространению внутри семьи. Наибольший риск заражения у молодых людей в возрасте 5–20 лет. При этом считается, что



**Рисунок 3. Иммунный ответ на инвазию *Mycoplasma pneumoniae* [12]**

**Примечания:** Mp — *Mycoplasma pneumoniae*; Bronchial epithelial cells — бронхиальные эпителиальные клетки; CARDS toxin — CARDS токсин; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> — перекись водорода; IL — интерлейкин; RANTES — Regulated on Activation, Normal T-Cell Expressed and Secreted; Neutrophil — нейтрофил; TLR — Toll-like рецептор; MIP-1 $\alpha$  — протеин воспалительной реакции макрофага; Lym — лимфоцит; MCP-1 — моноцитарный хемотаксический фактор-1; Re-infection — реинфекция; B-cell/T-cell — В/Т-клетки; Ig-secretion — секреция иммуноглобулинов; Inflammatory cascade — каскад воспаления.

полный иммунитет к *M.pneumoniae* формируется около 4 лет. Таким образом, в первые годы после заражения возможны повторные эпизоды заболевания у одного ребенка. Кроме того, у лиц с гипогаммаглобулинемией имеет место повышенная восприимчивость к инфекциям *Mp*, а у пациентов с серповидноклеточной анемией могут наблюдаться более тяжелые заболевания.

Большинство детей с микоплазменной инфекцией переносят фарингит, средний отит, синусит, круп, бронхит, и инфекция, как правило, локализуется. Только у 3–13 % инфицированных людей развивается бронхиолит или пневмония. После инкубационного периода (от 1 до 3 недель) микоплазменная инфекция манифестирует острым гриппоподобным началом с высокой лихорадки (от 38 до 39,5 °C), боли в горле, недомогания и головной боли. Дебют микоплазменной инфекции может сопровождаться ринитом, что не характерно для гриппа. Через 3–7 дней после начальных симптомов появляются непродуктивный кашель и рентгенологические признаки пневмонии, температура тела может сохраняться повышенной, что продемонстрировано в клиническом наблюдении. Симптомы и физикальная картина часто недостаточно коррелируют с рентгенографическими находками (пневмония «на ногах»), так как рентгенологическая картина микоплазменной пневмонии разнообразна. Наиболее часто выявляются инфильтративные изменения и признаки поражения интерстиция. Дети школьного возраста ( $\geq 6$  лет) обычно имеют более длительную лихорадку, высокие уровни С-реактивного протеина и низкое абсолютное количество лейкоцитов в крови, а также сегментарную или лобарную пневмонию рентгенологически. У младших детей ( $< 5$  лет) данная клиника развивается реже [5]. Доказано, что чем длительнее сохраняются лихорадка, кашель и рентгенологические изменения, тем выше вероятность *MRMP*. Большинство пациентов с пневмонией *MRMP* демонстрируют стойкость клинических изменений по сравнению с пациентами с пневмонией *MSMP*. Кроме того, недавние сообщения продемонстрировали увеличение прогрессирования заболевания и появление осложнений у пациентов с пневмонией *MRMP* во время проводимой терапии. Клинические исследования показали более частую смену антибактериальной терапии и/или назначение кортикостероидов в тактике лечения пневмонии, вызванной *MRMP* [7].

Микоплазменная пневмония длится в течение 2–4 недель и обычно разрешается [5]. У 26 % детей лихорадка может сохраняться до 4 недель, имеют место рецидивы синдрома бронхиальной обструкции и крепитация на протяжении 3–6 месяцев. У некоторых детей *M.pneumoniae* является триггером развития интерстициального заболевания легких, бронхиальной астмы, энцефалита, синдрома Гийена — Барре. Описаны неврологические, дерматологические, желудочно-кишечные нарушения, напрямую или косвенно вызванные инфицированием этим микроорганизмом.

**Диагностика.** Наряду с обилием различных серологических исследований и доступности полимеразной цепной реакции на ранних стадиях диагностика микоплазменной инфекции ограничена из-за недостаточной продукции IgM и низкой информативности полимеразной цепной реакции (ПЦР). На начальном этапе инфекции, вызванной *M.pneumoniae*, нормальная иммунная система синтезирует антитела IgM, затем IgG, и в течение шести недель количество антител достигает пика с последующим снижением в течение нескольких месяцев, в отдельных случаях — лет. В то же время чувствительность серологических исследований к *M.pneumoniae* составляет 45 %, поэтому при вероятном диагнозе на ранних стадиях заболевания у пациентов с тяжелой пневмонией при отрицательных первичных результатах рекомендовано исследовать сероконверсию IgM парными сыворотками (с короткими промежутками между исследованиями (3–5 дней)). Вторым рекомендованным методом исследования является ПЦР-диагностика культуры *M.pneumoniae* в мазке из зева, мокроте и бронхоальвеолярном лаваже. Результаты ПЦР-диагностики также могут иметь низкую информативность (до 30 %), что обусловлено особенностями забора материала у детей. Кроме того, после уже перенесенной инфекции *M.pneumoniae* длительно выделяется из верхних дыхательных путей [6, 7].

На сегодняшний день приоритетной в диагностике *M.pneumoniae* является комбинация серологического исследования IgM крови (возможно использование метода парных сывороток) и ПЦР-диагностики.

Наряду с диагностикой возбудителя для принятия клинического решения о способе лечения микоплазменной пневмонии рекомендовано раннее выявление *MRMP*. Продолжительность постановки, медленный рост и чувствительность к средовым факторам *M.pneumoniae* снижают информативность тестов на чувствительность к антибиотикам. Поэтому разработаны молекулярные методы для быстрого обнаружения *MRMP* из респираторных образцов. В дополнение к обычной ПЦР и секвенированию гена 23S рРНК для выявления резистентности используется полиморфизм длин рестрикционных фрагментов (Restriction fragment length polymorphism, RFLP), ПЦР в реальном времени, гибридизация ДНК в формате чипов и анализ кривых плавления с высоким разрешением (high resolution melt analysis, HRM) [9, 10].

**Лечение.** Часто инфекция *Mp* имеет легкое течение и не требует специального лечения.

У детей препаратами выбора для лечения микоплазменной инфекции являются макролиды (уровень доказательности А). Рекомендован азитромицин перорально (10 мг/кг/сут в 1-е сутки, после — на протяжении 2–5 суток 1 раз в день 5 мг/кг/сут). Максимальная доза азитромицина — 500 мг в 1-й день, на протяжении 2–5 суток — 250 мг 1 раз в день. Возможно назначение кларитромицина

15 мг/кг/сут, разделенных на 2 дозы на протяжении 7–14 суток [2]. Лихорадка является точкой клинического решения для оценки целесообразности применения антибиотика второй линии. Если клинические симптомы не улучшаются в течение 48–72 часов на фоне лечения антибиотиками первой линии, рекомендуются антибиотики второй линии. Педиатрическое общество инфекционных заболеваний и Общество инфекционных заболеваний Соединенных Штатов Америки рекомендуют азитромицин в качестве антибиотика первой линии, а кларитромицин, эритромицин, доксициклин (для детей в возрасте от 8 лет), левофлоксацин или моксифлоксацин (для подростков) — как антибиотики второй линии [3]. Японские общества микоплазмологии, педиатрической пульмонологии, детских инфекционных болезней и Японское педиатрическое общество рекомендуют 14-, 15-, 16-членные макролиды в качестве препарата первой линии, а фторхинолоны или тетрациклины — в качестве препаратов второй линии [3]. Резистентность к тетрациклинам и левофлоксацину к *M.pneumoniae* в литературе пока не описана, однако выделены левофлоксацин-резистентные штаммы *S.pneumoniae* [4]. Доксициклин назначается детям  $\geq 8$  лет, фторхинолоны — пациентам старше 14 лет.

Доксициклин, миноциклин, окситетрациклин, тетрациклин и тигециклин являются доступными в настоящее время тетрациклинами, одобренными Food and Drug Administration (FDA). Биологическое действие тетрациклинов состоит в их ингибирующей синтез белка активности. Выпадение зубов, желудочно-кишечные расстройства, светочувствительность и гепатотоксичность являются наиболее распространенными побочными реакциями лекарств тетрациклинов. Известно, что степень обесцвечивания зубов зависит от дозы на массу тела, продолжительности использования и стадии развития зубов. Так как кальцинирование постоянных зубов завершается до 7–8 лет, это является главным основанием для запрещения его использования у детей в возрасте до 8 лет [13]. Миноциклин одобрен для применения протоколами США и Европейского союза и назначается детям  $\geq 8$  лет в дозе 4 мг в начальной дозе 4 мг/кг массы тела, в дальнейшем — 2 мг/кг массы тела каждые 12 ч (уровень доказательности В). На сегодняшний день только 2 клинических испытания оценили эффективность миноциклина у детей с *MRMP*. Хотя оба они были нерандомизированными и не опубликовали отчет о безопасности, они сообщили о превосходной эффективности лечения миноциклином [14]. Доксициклин рекомендован в дозе 200 мг в 1-е сутки, в последующие сутки — 100 мг 1 раз в день.

Ципрофлоксацин, гемифлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, моксифлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин и тосуфлоксацин — это доступные в настоящее время фторхинолоны, одобренные FDA для людей старше 18 лет. Недавний систематический обзор безопасности ципрофлок-

сацин показал у 1,6 % детей скелетно-мышечную недостаточность, связанную с применением препарата [15]. Левофлоксацин был назван респираторным фторхинолоном из-за его активности против многих респираторных бактерий, таких как *Streptococcus pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*. Однако 12 мая 2016 года FDA в США сообщило об ограничении использования фторхинолонов для лечения неосложненных инфекций (острый бактериальный синусит и бронхит, неосложненные инфекции мочевых путей) из-за риска возникновения серьезных побочных реакций, таких как тендинит, разрыв сухожилия, миастения и периферические нейропатии [16]. Тем не менее FDA также объявила, что для некоторых серьезных бактериальных инфекций (например, пневмонии) преимущества фторхинолонов перевешивают риски, и для них целесообразно использовать их в качестве терапевтического варианта. Согласно рекомендациям Ассоциации инфекционных заболеваний Соединенных Штатов Америки и Американской торакальной ассоциации 2016 года, левофлоксацин рекомендован в дозе 16–20 мг/кг/сут каждые 12 часов для детей 6 месяцев — 5 лет; 8–10 мг/кг/сут каждые 24 часа — для детей 5–16 лет. Максимальная суточная доза — 750 мг (уровень доказательности В). Ципрофлоксацин — 30 мг/кг/сут каждые 12 часов. Моксифлоксацин — 400 мг 1 раз в день применяется у детей подросткового возраста с развитым скелетом (уровень доказательности В).

Антибиотикотерапия способствует быстрому разрешению пневмонии легкой и средней степени тяжести. Однако у части пациентов на фоне терапии продолжается прогрессирование инфильтрации или возникают осложнения, обусловленные чрезмерным клеточно-опосредованным иммунным ответом и *MRMP* [6, 7].

Назначение иммуномодуляторов, таких как кортикостероиды или внутривенные иммуноглобулины (IVIG), может уменьшить степень иммунной реакции организма ребенка и улучшить прогноз заболевания [6]. Примерно 0,5–2 % случаев микоплазменной пневмонии имеют фульминантное течение, иногда с летальным исходом. На сегодняшний день нет конкретного биомаркера для прогнозирования прогрессирования молниеносной микоплазменной пневмонии. Таким образом, стратегия лечения во многом зависит от тщательного наблюдения и опыта врача. Хотя пока нет четкой стратегии выбора системных кортикостероидов или внутривенных иммуноглобулинов, как описано выше, тяжесть инфекций *M.pneumoniae* во многом зависит от иммунного ответа хозяина. Использование иммуномодуляторов эффективно при лечении тяжелой *MPMP* [17]. К сожалению, показания, время, доза и продолжительность курса кортикостероидов остаются неопределенными. Доза варьируется от перорального преднизолона в дозе 1 мг/кг/сут до внутривенного метилпреднизолона 30 мг/кг/сут в течение 3 дней. Длительная лихорадка и/или уро-

вень лактатдегидрогеназы в сыворотке  $\geq 480$  МЕ/л являются показаниями к терапии кортикостероидами (уровень доказательности C) [7]. Недавнее рандомизированное контролируемое исследование показало, что терапия метилпреднизолоном (2 мг/кг/сут в течение 3 дней) и IVIG (400 мг/кг/сут в течение 3 дней) у детей с рефрактерными микоплазменными пневмониями, у которых была лихорадка в течение по меньшей мере 7 суток, или перманентная консолидация более чем одной доли уменьшают длительность лихорадки, резорбцию ателектаза и количество плеврального выпота по сравнению с монотерапией азитромицином (уровень доказательности C) [6]. Кроме того, в недавних исследованиях сообщалось об эффективности раннего (спустя 48 часов неэффективного лечения макролидами) назначения системных иммуномодуляторов (кортикостероидов и/или IVIG) при лечении *MRMP* (уровень доказательности C).

Прогрессирование и тяжелые осложнения микоплазменной инфекции обусловлены задержкой диагностики и лечения, резистентностью к макролидам, коинфекциями и/или гипериммунными ответом организма. Первоначальные признаки и симптомы обычно не отличаются у детей с *MRMP* от *MSMP*. Спустя несколько суток заболевания *MRMP*-пневмонии характеризуются длительной лихорадкой, что объясняет увеличение сроков госпитализации, использования антибиотиков первой и второй линии и частоту осложнений.

Наиболее частыми осложнениями как *MSMP*, так и *MRMP* считаются острый респираторный дистресс-синдром, облитерирующий бронхолит, формирование ателектаза или плеврита. Возможно поражение печени и поджелудочной железы, почек, суставов и появление сыпи. Редко развиваются синдром Стивенса — Джонсона, мультиформная эритема, гемолитическая анемия, гемофагоцитарный синдром, энцефалит, поперечный миелит, синдром Гийена — Барре или церебеллит.

Таким образом, в настоящее время существует 3 терапевтических варианта лечения пневмонии *MRMP*. Если у пациентов имеется лихорадка и кашель без осложнений, рекомендуется назначение антибиотиков первой линии и симптоматическая терапия. При лихорадке, прогрессирующей консолидации или формировании осложнений рекомендуется использовать антибиотики второго ряда (тетрациклины, фторхинолоны) и применять иммуномодуляторы (кортикостероиды и/или внутривенный иммуноглобулин). Тем не менее необходимы дальнейшие контролируемые клинические испытания для исследования эффективности и безопасности кортикостероидов, хинолонов, линкозамидов, стрептограмина и кетолидов в педиатрической практике, особенно у детей с *MRMP* [10].

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

## References

1. Kim EK, Youn YS, Rhim JW, Shin MS, Kang JH, Lee KY. Epidemiological comparison of three *Mycoplasma pneumoniae pneumoniae* epidemics in a single hospital over 10 years. *Korean J Pediatr*. 2015 May;58(5):172-7. doi: 10.3345/kjp.2015.58.5.172.
2. Yamazaki T, Kenri T. Epidemiology of *Mycoplasma pneumoniae* infections in Japan and therapeutic strategies for macrolideresistant *M. pneumoniae*. *Front Microbiol*. 2016 May 23;7:693. doi: 10.3389/fmicb.2016.00693.
3. Pereyre S, Goret J, Bébear C. *Mycoplasma pneumoniae*: current knowledge on macrolide resistance and treatment. *Front Microbiol*. 2016 Jun 22;7:974. doi: 10.3389/fmicb.2016.00974.
4. Schmitz J, van der Linden M, Al-Lahham A, Levina N, Pletz MW, Imöhl M. Fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae* isolates in Germany from 2004-2005 to 2014-2015. *Int J Med Microbiol*. 2017 Jun;307(4-5):216-222. doi: 10.1016/j.ijmm.2017.04.003.
5. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep 1;63(5):e61-e111. doi: 10.1093/cid/ciw353.
6. Shan LS, Liu X, Kang XY, Wang F, Han XH, Shang YX. Effects of methylprednisolone or immunoglobulin when added to standard treatment with intravenous azithromycin for refractory *Mycoplasma pneumoniae pneumoniae* in children. *World J Pediatr*. 2017 Aug;13(4):321-327. doi: 10.1007/s12519-017-0014-9.
7. Yang HJ, Song DJ, Shim JY. Mechanism of resistance acquisition and treatment of macrolideresistant *Mycoplasma pneumoniae pneumoniae* in children. *Korean J Pediatr*. 2017 Jun;60(6):167-174. doi: 10.3345/kjp.2017.60.6.167.
8. Liu Y, Ye X, Zhang H, Wu Z, Xu X. Rapid detection of *Mycoplasma pneumoniae* and its macrolide-resistance mutation by *Cycleave* PCR. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014 Apr;78(4):333-7. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.12.002.
9. Ji M, Lee NS, Oh JM, et al. Singlenucleotide polymorphism PCR for the detection of *Mycoplasma pneumoniae* and determination of macrolide resistance in respiratory samples. *J Microbiol Methods*. 2014 Jul;102:32-6. doi: 10.1016/j.mimet.2014.04.009.
10. Lucier TS, Heitzman K, Liu SK, Hu PC, et al. Transition mutations in the 23S rRNA of erythromycin-resistant isolates of *Mycoplasma pneumoniae pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995 Dec;39(12):2770-3.
11. Shimizu T, Kimura Y, Kida Y, et al. Cytadherence of *Mycoplasma pneumoniae* Induces Inflammatory Responses through Autophagy and Toll-Like Receptor 4. *Infect Immun*. 2014 Jul;82(7):3076-86. doi: 10.1128/IAI.01961-14.
12. Youn YS, Lee KY, Hwang JY, et al. Difference of clinical features in childhood *Mycoplasma pneumoniae pneumoniae*. *BMC Pediatr*. 2010 Jul 6;10:48. doi: 10.1186/1471-2431-10-48.
13. Sánchez AR, Rogers RS 3rd, Sheridan PJ. Tetracycline and other tetracycline-derivative staining of the teeth and oral cavity. *Int J Dermatol*. 2004 Oct;43(10):709-15. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02108.x.
14. Kawai Y, Miyashita N, Kubo M, et al. Therapeutic efficacy of macrolides, minocycline, and tosufloxacin against macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae pneumoniae* in pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 May;57(5):2252-8. doi: 10.1128/AAC.00048-13.
15. Adefurin A, Sammons H, Jacqz-Aigrain E, Choonara I. Ciprofloxacin safety in paediatrics: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2011 Sep;96(9):874-80. doi: 10.1136/adc.2010.208843.
16. FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together. 2016. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm500143.htm>
17. You SY, Jwa HJ, Yang EA, Kil HR, Lee JH. Effects of methylprednisolone pulse therapy on refractory *Mycoplasma pneumoniae pneumoniae* in Children. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014 Jan;6(1):22-6. doi: 10.4168/aaair.2014.6.1.22.

Получено 01.04.2018 ■

Гончарь М.О.<sup>1</sup>, Сенаторова Г.С.<sup>1</sup>, Логвінова О.Л.<sup>1,2</sup>, Муратов Г.Р.<sup>1,2</sup>, Пушкар О.М.<sup>1</sup>, Крижанівська О.М.<sup>2</sup>, Іщенко Т.Б.<sup>1</sup>,  
Помазуновська О.П.<sup>1,2</sup>, Бондар О.В.<sup>2</sup>, Іщенко Т.М.<sup>2</sup>, Корнієнко В.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

<sup>2</sup>КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня», м. Харків, Україна

**Резистентна до макролідів мікоплазмова інфекція у дітей:  
концепція формування, сучасні принципи діагностики та лікування**

**Резюме.** *Mycoplasma pneumoniae* посідає провідне місце в етіології пневмонії у дітей. У статті наведено особливості перебігу резистентної до макролідів мікоплазмової пневмонії і сучасної тактики лікування на прикладі клінічного спостереження дитини шкільного віку. Авторами описані особливості епідеміології захворювання, акцентовано ува-

гу на механізмах резистентності до макролідів *Mycoplasma pneumoniae*. У роботі детально описані механізми надмірної імунної відповіді, а також сучасні світові стандарти діагностики і тактики лікування пневмонії.

**Ключові слова:** мікоплазмова пневмонія; *Mycoplasma pneumoniae*; діагностика; лікування; діти

M.A. Gonchar<sup>1</sup>, G.S. Senatorova<sup>1</sup>, O.L. Logvinova<sup>1,2</sup>, G.R. Muratov<sup>1,2</sup>, E.M. Pushkar<sup>2</sup>, E.N. Kryzhanovskaya<sup>2</sup>, T.B. Ishchenko<sup>1</sup>,  
O.P. Pomazunovska<sup>1,2</sup>, O.V. Bondar<sup>2</sup>, T.N. Ishchenko<sup>2</sup>, V.V. Kornienko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup>Regional Children's Clinical Hospital, Kharkiv, Ukraine

**Macrolide-resistant mycoplasmal infection in children:  
the concept of formation, modern principles of diagnosis and treatment**

**Abstract.** *Mycoplasma pneumoniae* takes the leading place in the etiology of community-acquired pneumonia in children. The article presents the course of macrolide-resistant mycoplasmal pneumonia and modern treatment strategy based on the clinical observation of a school-age child. The authors describe the features of disease epidemiology, with the focus on

the mechanisms of *Mycoplasma pneumoniae* resistance to macrolides. The article details the mechanisms of excessive immune response, as well as current world standards for the diagnosis and treatment of pneumonia.

**Keywords:** mycoplasmal pneumonia; *Mycoplasma pneumoniae*; diagnosis; treatment; children