

1.5 Діагностика та контроль розповсюдження та лікування мікоплазмової інфекції

Метою нашого дослідження є вивчити особливості діагностики за розповсюдженням та клінічним перебігом респіраторного мікоплазмозу.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, в світі щороку реєструється близько 10 млрд випадків гострих респіраторних інфекцій. В структурі загальної захворюваності дітей у віці від 0 до 17 років в Україні левову частку займають захворювання органів дихання – 58%, а в структурі первинної захворюваності дитячого населення їх відсоток сягає до 63,8%. Частота помилок при діагностиці ГРЗ складає 50%. Разом з тим, діагноз ГРЗ може мати місце лише в тому випадку, якщо при обстеженні хворого лікар визначає ознаки ураження дихальних шляхів, проте необхідно пам'ятати, що респіраторний синдром може бути зумовлений не лише вірусами, а й мікоплазмами. (Сторожаков Г. И., 2005)

Сьогодні серед причин респіраторних захворювань називають *Chlamydomphila pneumoniae* і *Mycoplasma pneumoniae*, що виявляються близько у 20–25 % випадків. (Онофрійчук, О. С., 2018)

Mycoplasma pneumoniae вперше була виділена М. Eaton в 1944 році із мокротиння хворих на пневмонію, яка мала легкий перебіг порівняно з пневмококовою, неінформативною аускультативною та рентгенологічною картиною. Це і дозволило назвати таку пневмонію «атиповою». Біля 20 років мікроорганізм (віднесений тоді ще до вірусів) носив назву «агента Ітона» до тих пір, поки L. Hayflick культивував в лабораторії та ідентифікував даного збудника як мікоплазму, назвавши її *Mycoplasma pneumoniae*. (Denny, F. W., 1971)

Мікоплазми — це унікальна група мікроорганізмів (виділена в окремий клас Mollicutes), найменших за розмірами серед вільно існуючих прокаріотів. Вони мають багато спільного з бактеріями, проте відрізняються від них відсутністю клітинної стінки, що зумовлює їхні особливості: виразний плейоморфізм, резистентність до β -лактамних антибіотиків, що пригнічують синтез

бактеріальної стінки, повільний ріст на бактеріальних середовищах.(Раковская И. В.)

Головним фактором, що впливає на поширення і циркуляцію збудника є скупчення людей в одному товаристві, незадовільна циркуляція повітря в непровітрюваних приміщеннях, що частіше спостерігається в осінньо-зимовий період. Людина є джерелом і резервуаром мікоплазмової респіраторної інфекції. Хворі виділяють збудника приблизно через 7-10 днів після початку захворювання, у деяких випадках цей період подовжується. Носійство без клінічних проявів поза епідемічним вогнищем практично не зустрічається, але транзиторно може відзначатися в осіб, які тривало і тісно спілкуються з хворими. Численні дослідження свідчать про наявність певної залежності між інфікованістю мікоплазмами і соціально-економічними умовами життя.

Сприйнятливість людей до *M. pneumoniae* досить різна. Дорослі з нормальною імунною системою мають резистентність до збудника, а особи з первинними та вторинними імунодефіцитними станами можуть достатньо легко інфікуватися. До групи ризику входять діти, підлітки, адже їх сприйнятливість до *M. pneumoniae* достатньо висока. Респіраторний мікоплазмоз реєструється повсюдно (частіше в країнах з помірним кліматом). При цьому кожні 4-8 років відзначається епідемічний підйом захворюваності. Інкубаційний період протікає від кількох днів до 1 міс. Особливістю є осінньо-зимова сезонність, проте зустрічаються одиничні випадки захворювання протягом року.(Широбокова В. П.,2011)

Види мікоплазменної інфекції

Нині відомо близько 120 видів мікоплазм, що належать до класу Mollicutes, однак тільки 13 видів мікоплазм, 2 види ахолеплазм і 1 вид уреаплазм були виділені від людини. У розвитку патології людини беруть участь 3 види – *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* та *Ureaplasma urealyticum*.

Людина є природним господарем для 14 видів мікоплазм. Мікоплазми представлені поліморфними бактеріями, які утворюють в залежності від умов культивування паличкоподібні, коковидної і ниткоподібні розгалужені структури.

Мають єдину антигенну структуру, антигенніваріації не властиві. Подібно вірусам можуть проходити через бактеріальні фільтри, але, як і бактерії, ростуть на спеціальних безклітинних середовищах. На відміну від інших мікоплазм, *M. pneumoniae* здатна продукувати гемолізину і гемаглютиніни, ферментувати вуглеводи. У складі аерозолі в приміщеннях зберігає життєздатність до 30 хв, при 4 °C - 37 год, при 37 °C - 5 год. Відсутність клітинної стінки та властивості цитоплазматичної мембрани визначають чутливість до дії ультрафіолетового та рентгенівського опроміненнь, ультразвуку, зміни рН середовища і її температури, а також до вібрації. (Нікітін Є.В., 2014)

Клінічні прояви

Виразність клінічних проявів *M. pneumoniae*-інфекції достатньо різноманітна і характеризується як субклінічною, так і маніфестною течією. Маніфестна форма респіраторного мікоплазмозу у дітей досить часто проявляються гострими запальними змінами верхніх дихальних шляхів (ВДП). Головним клінічним варіантом інфекції є фарингіт. Не так часто розвивається риніт, синусити, середній отит, мірінгіт (запалення барабанної перегородки), ларингіт.

Клінічні прояви *M. pneumoniae*-фарінгита та інших мікоплазмозових поразок ВДП має мало специфічних рис і практично не відрізняється від аналогічних захворювань іншої етіології. Інфекція починається гостро, з підйому температури тіла до фібрильного рівня і нездужання, в ряді випадків відзначаються головний біль та інші симптоми інтоксикації. Виникають першіння і болі в горлі, відчуття «закладеності носа». Рідше відзначаються нежить, болі у вухах і прояви кон'юнктивіту (частіше - «сухого»). Лихоманка, як правило, купирується протягом 3-5 днів, але субфебрилітет може зберігатися ще протягом одного або двох тижнів. Катаральні симптоми захворювання в більшості випадків регресують протягом 7-10 днів, однак виділення збудника з носоглотковим секретом може відзначатися до декількох тижнів. (Chen,Z. R.,2013)

M. Pneumoniae інфекція нижніх відділів органів дихання супроводжується розвитком запалення бронхів (мікоплазменний бронхіт) і легень (мікоплазменна

пневмонія). При цьому найбільш частою клінічною формою захворювання є бронхіт. Однак при епідемічному підйомі захворюваності частота розвитку мікоплазмових пневмоній значно зростає. Встановлено, що в цей період до 40-60% всіх пневмоній у дітей шкільного віку мають *M. Pneumoniae* етіологію. Клінічний початок мікоплазменної пневмонії нагадує розвиток *M. pneumoniae*-інфекції верхніх дихальних шляхів. (Michelow IC, 2004) Але значно довше зберігається фібрильна лихоманка. При цьому симптоми інтоксикації зазвичай виражені неяскраво, що є одним з небагатьох особливих ознак мікоплазменної пневмонії. Через кілька днів від початку захворювання з'являється сухий, нав'язливий або нападоподібний кашель, який зберігається від декількох тижнів до декількох місяців. (Gil, J. C., 1993)

У більш старших дітей і підлітків кашель поступово стає продуктивним. До нашої клініки звернулися 60 хворих різних вікових груп зі скаргами на першіння і болі в горлі, відчуття «закладеності носа». У 15 хворих були болі у вухах і у 20 прояви кон'юнктивіту (частіше - «сухого»). Субфебрилітет зберігався протягом одного або двох тижнів. Катаральні симптоми захворювання в більшості випадків регресувалися протягом 7-10 днів

Методи діагностики

Діагностика мікоплазмової пневмонії тільки на підставі клінічних або рентгенологічних даних неможлива, оскільки не має патогномонічних рис. Основна роль у підтвердженні мікоплазмової етіології пневмонії відводиться лабораторній етіологічній діагностиці. Для етіологічної діагностики мікоплазмової пневмонії застосовують наступне: – виявлення ДНК *M. pneumoniae* методом ПЛР з детекцією методом електрофоретичного розділення ДНК, однак найбільшу специфічність і чутливість має ПЛР з детекцією у режимі реального часу (ПЛР-РЧ); – виявлення антигену мікоплазм у реакції прямої імунофлуоресценції (РІФ); – серологічне дослідження для виявлення специфічних антитіл класу IgM і IgG до *M. pneumoniae* у сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА) (Салманов А.Г., 2014)

Для виявлення антитіл проти мікоплазм використовують серологічні методи. Загальноприйнятим методом лабораторної діагностики мікоплазмозу є пряма мікроскопія мазків, забарвлених за Романовським-Гімзою, яка дає змогу виявляти морфологічні структури мікоплазм, а також чисельність епітеліальних клітин і лейкоцитів. Разом із тим світлова мікроскопія не завжди дає можливість виявити мікоплазми через їхні дрібні розміри. Класичний метод виявлення мікоплазм – культуральний метод, тобто посів на поживні середовища. Цей метод дає можливість оцінити кількість мікоплазм, які містяться у досліджуваному матеріалі. (Рачина СА, 2016) Слід підкреслити, що досі немає вітчизняних стандартизованих поживних середовищ для визначення чутливості мікоплазм до антибіотиків. Зарубіжні тест-системи, що випускаються у вигляді планшет, дозволяють виявити мікоплазми/уреаплазми, визначити їх кількість (більше або менше 10^4) і визначити чутливість мікоплазм до антибіотиків у двох концентраціях. (Charlton CL, 2019) Для діагностичних цілей культуральні методи виділення *M. genitalium* непридатні, тому використовують генодіагностику, найбільш часто ПЛР.

Сьогодні для швидкої і достовірної ідентифікації *M. Pneumoniae* застосовують методики, спрямовані на виявлення його антигенів за допомогою імунофлюоресценції (ІФ) або його генома, використовуючи полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР). При цьому ПЛР характеризується найбільшою специфічністю і чутливістю. Методи ампліфікації нуклеїнових кислот, зокрема ПЛР, спрощують лабораторну діагностику, однак при високій чутливості ПЛР та інших генних методик вони не можуть дати відповідь про кількість мікоплазм у клінічному зразку, а реєструють лише факт присутності генетичного матеріалу мікоплазм. Лише ПЛР у реальному часі за допомогою спеціальної апаратури забезпечує кількісне визначення копій ДНК мікоплазм у матеріалі. (Лобзин Ю.В., 2011)

Серед імунологічних методів діагностики *M. Pneumoniae*-інфекції найбільш часто на сучасному етапі використовується імуно-ферментний аналіз (ІФА). При цьому виявлення IgM антитіл до *M. Pneumoniae* в ІФА свідчить про поточну або

нещодавно перенесену інфекцію. Наявність специфічного інфекційного процесу підтверджується також 4-кратним і більшим наростанням концентрації IgG антитіл до *M. pneumoniae* при дослідженні «парних сироваток» пацієнта. Особливо слід відзначити, що в ряді випадків позитивні результати ІФА на *M. pneumoniae*-інфекцію можуть бути пов'язані з перехресним реагуванням на мікоплазми інших видів. Не можна виключити і негативні результати ІФА. Також відомі найсучасніші різновиди тесту ImmunoComb® *M. pneumoniae*, який є модифікованим імуноферментним аналізом, та може бути описаний як точковий аналіз з використанням вторинних антитіл, мічених ферментом. ImmunoComb® визначає відносний рівень титру – діагностує хворобу на набагато нижчому рівні титру, ніж позитивне граничне значення, таким чином ImmunoComb® може ідентифікувати підозрілі випадки захворювання, за якими надалі може бути зміна титру, та виявляти стадії хвороби.

На використанні імунологічних реакцій базуються і прості швидкі тести (ШТ). Практичне впровадження перших ШТ показало, що вони відповідають сучасній уяві про ідеальний діагностичний засіб в галузі лабораторної медицини. Чутливість і специфічність цих тестів досягає 80-100%. Вони дешеві і прості у використанні, не мають необхідності спеціальних умов зберігання, мають внутрішній контроль. Оцінювати результат під час проведення ШТ можна вже через 5–30 хв. Ще однією перевагою експрес-тестів є те, що прийом антимікробних препаратів не впливає на результат. У різних країнах світу ШТ успішно застосовуються в інфектології та багатьох інших напрямках медицини як для поодиноких досліджень, так і у великому їх потоці. Впровадження ШТ підтримують ВООЗ і Глобальний фонд, вони рекомендуються для застосування в міжнародних програмах з контролю за хворобами, що передаються статевим шляхом, у програмах, пов'язаних із ВІЛ-інфекцією тощо. В пульмонологічній практиці використовують ШТ на основі імунохроматографічного аналізу (ІХА) для виявлення вірусу грипу А та В, коронавірусу, респіраторно-синцитіального та аденовірусу, а також діагностикуми для виявлення антигенів пневмокока і легіонели в сечі. Але під час проведення швидких тестів потрібно пам'ятати, що

вони залишаються позитивними протягом декількох тижнів після перенесеного епізоду негоспітальної пневмонії, тому мають діагностичну цінність тільки за наявності клінічних проявів захворювання.(Дзюблик ІВ, 2013)

Молекулярно-біологічні методи мають дуже високу чутливість. Однак факт виявлення мікроба у клінічному матеріалі не дозволяє зробити висновок про етіологічне значення результату, тому що мікоплазмоносійство дуже широко розповсюджено серед здорових людей. Для підтвердження діагнозу необхідно провести дослідження, що підтверджує етіологічну роль мікроорганізму. Таким дослідженням є виявлення динаміки титру специфічних антитіл. Дотепер чітко не визначені критичні кількісні показники масивності інвазії мікоплазм або уреаплазм, які свідчать про прояви їхньої патогенності.

Чимало дослідників вважають, що помилки при лабораторній діагностиці урогенітального мікоплазмозу можуть бути зумовлені різними причинами, що потребує критичної оцінки їх і окремого розгляду в конкретному разі. Зокрема, вказується, що виявлення мікоплазм мікробіологічним методом у разі відсутності позитивних результатів у РІФ або ПЛР пояснюється погано (некваліфіковано) взятим для дослідження матеріалом – малим вмістом клітин у мазку. Позитивні дані у ПЛР при негативних результатах мікробіологічного і серологічного методів та РІФ свідчать про наявність місцевої інфекції та її нечисленність. У таких випадках, якщо немає клінічних виявів, можна говорити про безсимптомне носійство. Негативні результати мікробіологічного методу при позитивних даних у РІФ і ПЛР можуть свідчити про неадекватність застосованих середовищ. Крім того, якщо мікоплазми, або їхні антигени, антитіла до них були виявлені тільки одним із застосованих діагностичних методів, то через певний проміжок часу (1 міс) рекомендується проводити повторне дослідження для підтвердження безсимптомного носійства. Важливу роль також відіграють такі фактори, як якість взяття матеріалу, його збереження і транспортування, кваліфікація працівників лабораторії, наявність відповідних поживних середовищ та реактивів, тощо. Таким чином є актуальним пошук нових підходів діагностики та вдосконалення існуючих

Тому лабораторна діагностика респіраторного мікоплазмозу вважається оптимальною, якщо використовується комбінація методів, спрямованих на виявлення в досліджуваних матеріалах (харкотиння, плевральний ексудат та ін.) антигенів збудника методом ІФ або його генома за допомогою ПЛР, а також характеризують імунну відповідь пацієнта на *M. pneumoniae*, виявляючи специфічні антитіла класів IgM і IgG при постановці ІФА.

У наших випадках ми застосовували ПЛР діагностику (аналіз харкотіння) та виявлення специфічних антитіл класу IgM.

Методи лікування

При призначенні терапії хворим з мікоплазмозом враховують нозоформи, тяжкість і період захворювання, преморбідний стан пацієнта. В амбулаторних умовах зазвичай проводять лікування хворих з легкими формами респіраторного мікоплазмозу. У стаціонар направляються, як правило, хворі на пневмонію, бронхіт, стенозуючий ларинготрахеїт, пацієнти з обтяженим преморбідним станом і ускладненим перебігом захворювання, а також у разі відсутності терапевтичного ефекту від лікування на дому або за епідемічними показаннями (при наявності вогнища захворювання у сім'ї або спалаху в колективі). Лікування складається зі специфічної (антибактеріальні засоби) і симптоматичної (часте харчування, жарознижувачі, антигістамінні, бронхолітичні, імунобіологічні, відхаркувальні препарати, комплекс вітамінів, фізіолікування) терапії. (С.О. Крамарьов, 2016)

Є думка, що при *M. pneumoniae*-інфекції ВДП у «початково здорових» призначення антибіотиків не потрібне. Особливо слід підкреслити, що *M. pneumoniae* стійка до природних і напівсинтетичним пеніцилінів, цефалоспоринов, карбопенемів, котримоксазолу. Тому неприпустимо їх призначення при *M. pneumoniae*-інфекції. *M. pneumoniae*-інфекції найбільш часто проводять макролідними антибіотиками. Тому наші пацієнти отримували макроліди протягом 10 днів

Тривалість етіотропної терапії при респіраторному мікоплазмозі, незалежно від використовуваних антибіотиків, не повинна орієнтуватися на виділення

збудника з організму та рівні специфічних антитіл. Слід пам'ятати, що *M. Pneumoniae* навіть після проведеного лікування може зберігатися в організмі ще протягом декількох тижнів. Специфічні до *M. Pneumoniae* антитела класу IgM можуть виявлятися протягом декількох місяців, а антитіла класу IgG - навіть через кілька років після перенесеної інфекції. Тому тривалість лікування антибіотиками має визначатися клінічними, а не лабораторними критеріями. Тривалість лікування залежить від тяжкості та клінічного варіанту захворювання: при обструктивному бронхіті – 5–7 днів, при пневмонії – 10–14 днів. При адекватно підбраною етіотропною терапії курс застосування антибіотиків в переважній більшості випадків не перевищує 10-14 днів. За свідченнями, в залежності від клінічної виразності, проводиться симптоматичне лікування (жарознижуючі, засоби від кашлю, нежиті та ін.) При цьому тактика вибору препаратів та їх режим дозування ґрунтуються на загальновизнаних правилах (Андрейчин М.А., 2011)

Висновки.

1. Рання діагностика мікоплазмових пневмоній є одним із найважливіших факторів в боротьбі з *Mycoplasma pneumoniae*, так як своєчасне призначення етіотропною терапії має вирішальний вплив на перебіг захворювання, тому вивчення особливостей клінічного перебігу мікоплазмових пневмоній у дітей, своєчасність діагностики та лікування стали за останній час надзвичайно актуальними.

2. Не зважаючи на недостатньо вивчену роль *M. pneumoniae* в патології органів дихання, зібралось багато даних, щоб стверджувати, що «атиповий» збудник є важливим етіопатогенетичним фактором розвитку і прогресування найбільш поширених захворювань органів дихання. Про це необхідно пам'ятати лікарю-практику, коли вирішується питання про вибір антибіотика в разі неефективного традиційного лікування.