

- поз. с участием иностранных уч-х. - Ленинград, 1974. - С. 77-82.
17. Дильман, В.М. Корреляция между иммунологической реактивностью и эндо-углеводным обменом. Влияние феноформина // Вопросы онкологии.-1976.- №2.- С. 13-17.
  18. Иванов, С.Г. Стимулирующее влияние заместительной гормональной терапии на опиоидную систему больных с климактерической миокардиодистрофией как один из возможных механизмов кардиопротекторного действия терапии / С.Г. Иванов, Н.Е. Гальцова, А.А. Зозуля.- М., 2002.- 40 с.
  19. Коваленко, В.Н. Анализ взаимосвязи вегетативных расстройств и изменений сердечно-сосудистой системы в климактерический период / В.Н. Коваленко, А.Д. Старцева, Л.А. Шумленский. - Днепропетровск, 1999.- 4 с.
  20. Козинец, Г.И. Физиологические аспекты старения организма человека, основные показатели / Г.И. Козинец. - Санкт-Петербург, 2000. - С. 23-38.
  21. Колесник, Ю.М. Взаимоотношения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у женщин с экспериментальным сахарным диабетом / Ю.М. Колесник, А.В. Абримов, О.В. Мельникова // Проблемы эндокринологии.-1996.- Т.42, №1.- С.34-37.
  22. Кретьева, Н.Е. Климактерическая миокардиодистрофия. Клиника, диагностика и лечение: дис.....докт. мед. наук. - М., 1989.- 330 с.
  23. Куликова, Н.Г. К вопросу о социально-гигиенических и клинических аспектах климактерической миокардиодистрофии // Проблемы социальной медицины и история медицины.-1997.-№1.-С. 39-40.
  24. Куликова, Н.Г. Социально-гигиенические и клинические подходы в дифференциальной диагностике климактерической миокардиодистрофии / Н.Г. Куликова.- М., 1998.- 6 с. - Деп. журн. Тер. архив, №25838.
  25. Коробкеев, А.А. Сосуды и околососудистое русло сердца людей старших возрастных групп. Дисс. ...канд.мед. наук. / А.А. Коробкеев.- Ставрополь, 1992.-222 с.
  26. Меерсон, Ф.З. Феномен адаптационной стабилизации структур и защита организма / Ф.З. Меерсон, И.Ф. Мальшев. - М.: Наука., - 1993. - 158 с.
  27. Меерсон, Ф.З. Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам / Ф.З. Меерсон, М.Г. Пшенникова. - М., 1988.- 45 с.
  28. Метелица, В.И. Нарушение ритма / В.И. Метелица, Е.В. Копурина, Е.В. Бочкарева [и др.] // Кардиология.-1996.- №2.- С. 4-16.
  29. Орехов, К.В. Онтогенез человека и цивилизации / К.В. Орехов // Бюллетень СО АМН СССР. - 1982.- №3.- 45 с.
  30. Разумов, А.Н. Здоровье здорового человека / А.Н. Разумов. - М.: Медицина, 1999.-39 с.
  31. Разумов, А.Н. Гомеостатическая адаптация человека / А.Н. Разумов, В.А. Матихин. - М., 1999.-С. 45-76.
  32. Разумов, А.Н. Здоровье здорового человека. (Основы восстановительной медицины) / А.Н. Разумов, В.А. Пономаренко, В.А. Пискунов, В.С. Шинкаренко.- М., 1996. - С. 59-64.
  33. Фролькис, В.В. Физиологические механизмы старения / В.В.Фролькис, Д.Ф. Чеботарев.- Л.: Наука,1979.-679 с.
  34. Фролькис, В.В. Кровообращение и старение / В.В. Фролькис, В.В. Безруков, В.Г. Шевчук. - Л.: Наука, 1984.-215 с.
  35. Хмельницкий, О.К. Функциональная морфология эндокринной системы при атеросклерозе и старении / О.К. Хмельницкий, А.С. Ступина.- М.,1989.-53 с.
  36. Arab, D. Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system / D. Arab, A. Lopes-Candales, V. Valeti., H.J. Shunemann // Am. J. Cardiol.-2000.-Vol.85.- P.764-766.
  37. Arcaro, G. Balneotherapie – new Aspekte / G. Arcaro, M. Zenere, D. Travia [et al.] // Eur. J. clin. Invest. - 1993. - Vol. 231. - P. 116 - 118.
  38. Bos, J.D. Bioelectric Responses of Smooth and skeletal Muscles to a Double Stimuli Pulsed Magnetic Field / J.D. Bos // Clin. exp. - 1997. - Vol. 93., Suppl. - P. 35-39.
  39. Boesgaard, S. Ambulatory cardiology diseases / S. Boesgaard, J. Alderskvite, E. Poulsen [et al.] - // Circ. Res. - 1994. - Vol.74. - P. 115-120.
  40. Bellossi, M. Ultrasound diagnosis / M. Bellossi, V. Gullien, M. Rocker Ruellossi //Abstracts 3-rd. International Bioelectric congress of European. - Nancy. - 1996. - P. 15-17.
  41. Okin, P.M. Progression of chronic disease. Mechanisms, risc factors, and testing of interventions/ P.M. Okin, R.B. Devereenx, B.V. Howard [et al.] //Circulation.-2000.- Vol.101. - P. 61-66.
  42. Vincent, G.M. Long-term effects of hormone therapy / G.M. Vincent, K. Fimothy, J. Fox., L. Zhang // Cardiol. Rev.- 1999.- Vol.92, №7. - P. 44-45.

© В.А. Батурин, Е.В. Щетинин, 2007  
УДК 616.99: 579.88 (075)

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕСПИРАТОРНОГО МИКОПЛАЗМОЗА

В.А. Батурин, Е.В. Щетинин  
Ставропольская государственная медицинская академия

Одними из основных проблемных возбудителей с середины прошлого столетия стали считать представителей так называемых атипичных заболеваний. Термин “атипичный” появился впервые в пульмонологии, а затем укоренился в других областях медицины. Им обозначали заболевания, протекающие без привычной клинической симптоматики – со скудными клиническими, рентгенологическими, аускультативными и лабораторными показателями, без выраженного лейкоцитоза и не поддающиеся обычной терапии антибиотиками пенициллинового ряда. Определенную роль в изучении данных инфекций сыграли также многочисленные попытки выделить возбудителей и опыты по заражению различных видов животных и эмбрионов, а также посевы на известные среды, которые не давали положительных результатов. Поэтому вполне справедливо возникло предположение о вирусной природе этих возбудителей. Однако по мере пополнения и накопления сведений была определена их структура и морфология, выявлены факторы патогенности, исследовано таксономическое положение, изучены клинические варианты течения, принципы терапии. К таким заболеваниям в первую очередь были отнесены хламидиозы, микоплазмозы, легионеллез, пневмоцистозы.

Поскольку изучение “атипичных” инфекций началось с микоплазм, вполне естественно, что на сегодняшний день накопился огромный клинический опыт, освещены основные этапы диагностики и лечения заболеваний ими вызванных.

### Эпидемиология

Микоплазма является внутриклеточным паразитом и в прежние годы наиболее часто рассматривалась в связи со способностью вызывать вялотекущее поражение урогенитального тракта, а также верхних или нижних дыхательных путей. Сегодня микоплазменная инфекция прочно заняла ведущее место в спектре возбудителей пневмоний после пневмококка. При этом пневмонии, вызываемые *M. pneumoniae*, нередко имеют тенденцию к хронизации (74%) и тяжелому течению с летальными исходами (12,9%) [5,9]. *M. pneumoniae* инфицирует детей всех возрастов, но инфекции нижних дыхательных путей встречаются в основном у школьников и у взрослых молодого возраста. Серологическое обследование дошкольников продемонстрировало

наличие инфекции при отсутствии анамнеза, который позволял бы заподозрить заболевание нижних дыхательных путей [10,22]. Этиологическая значимость *M. pneumoniae* возрастает у детей школьного возраста, достигая приблизительно 20% при внебольничной пневмонии у школьников и 50% – у студентов и военнослужащих [10,12,13]. Эпидемиологические исследования у военнослужащих продемонстрировали, что перенесенная инфекция обеспечивает по крайней мере краткосрочную защиту от последующих *M. pneumoniae*-инфекций и что иммунитет после пневмонии длится дольше, чем после бессимптомного течения заболевания. Вероятность развития инфекций увеличивается в 2–3 раза при неблагоприятных социально-экономических условиях, в 4–5 раз при циркуляции возбудителя в семье и рецидивизирующем их течении.

Эпидемические вспышки *M. pneumoniae* встречаются с интервалом 3 – 7 лет. Они начинаются осенью и могут длиться в течение нескольких месяцев. Источником *M. pneumoniae*-инфекции в семьях часто являются дети. Инкубационный период длится около 3-4 недель.

Наиболее частым клиническим синдромом *M. pneumoniae*-инфекции является трахеобронхит с гриппоподобными системными проявлениями. Системные признаки заболевания, как правило, умеренно выраженные. Менее 2% детей с пневмонией требуют госпитализации.

Эрадикация *M. pneumoniae* из респираторного тракта может происходить через несколько недель или месяцев после начала симптомов заболевания. Антибиотикотерапия, по мнению некоторых специалистов, более полезна для облегчения симптомов заболевания, чем для эрадикации микроорганизма [11].

### Патогенез

*M. pneumoniae* поражает эпителиальную ткань респираторного тракта. Экспериментальные модели на животных показывают перибронхиальную воспалительную инфильтрацию. Микроорганизм передается аэрозольно-капельным путем. Происходит специфическое взаимодействие между эпителиальными клеточными рецепторами и связывающим протеином Р1 микроорганизма – поверхностным антигеном *M. pneumoniae*. Происходит накопление цитотоксических продуктов (пероксид водорода и супероксид-анион), которые, вероятно, определяют клеточную токсичность патогена. Паралич ресничек респираторного тракта, другие пос-

ледствия *M. pneumoniae*-инфекции могут вызывать кашель, который часто персистирует в течение нескольких недель после полного выздоровления [10,15].

В прошлом невозможность выделить *M. pneumoniae* культуральным способом из респираторных клинических образцов приводила к мнению, что распространения микроорганизма вне респираторного тракта не происходит. Предполагалось, что экстрапульмональные осложнения могут быть результатом накопления перекрестно-реагирующих антител, приводящих к аутоиммунным феноменам. Однако использование ПЦР позволило подтвердить диссеминацию микроорганизма: *M. pneumoniae* обнаружили в ликворе и сыворотке крови. Эффекты перекрестно-реагирующих антител предположительно объясняют механизм развития гемолиза и кожных проявлений.

#### Клиническая картина заболевания

В начале заболевания больные обычно предъявляют жалобы на общее недомогание, миалгии, боли в горле, ретробульбарную головную боль и повышение температуры тела. Боль и напряжение в области параназальных синусов, оталгия описывается у подростков и у взрослых. Вышеуказанные симптомы не отличаются от таковых при респираторных вирусных инфекциях. Часто затянувшийся кашель на фоне трахеобронхита (микоплазменной этиологии) при отсутствии пневмонии иногда имитирует коклюш.

#### Заболевание респираторного тракта

Бронхопневмония – наиболее часто распознаваемый клинический синдром, ассоциированный с *M. pneumoniae*-инфекцией [10,22]. Обычно начало заболевания постепенное, проявляется недомоганием, головной болью, лихорадкой, фарингитом. При дальнейшем прогрессировании заболевания и вовлечении в патологический процесс нижних дыхательных путей отмечается осиплость голоса и кашель. Проявления острого ринита не характерны для микоплазменной пневмонии и обычно позволяют заподозрить вирусную этиологию.

Хотя клиническое течение заболевания у пациентов, не получавших лечение, варьируемо, отмечается усиление кашля в течение 2 недель заболевания, затем все симптомы постепенно разрешаются в течение 3-4 недель. В начальной стадии кашель непродуктивный, но у старших детей и у подростков выделяется пенистая белая мокрота. Степень выраженности жалоб обычно выше по сравнению с объективными клиническими признаками, которые проявляются позже. Сухие и влажные хрипы выслушиваются хорошо и похожи на одноименные аускультативные феномены при бронхиальной астме и бронхолите. С прогрессированием заболевания повышается температура тела, кашель становится мучительным и у некоторых пациентов может возникнуть диспноэ.

Рентгенологические признаки микоплазменной пневмонии неспецифичны. Пневмония обычно описывается как интерстициальная или бронхопневмония; в большинстве случаев вовлекаются нижние доли; унилатеральная пневмония с более выраженным уплотнением в центре инфильтрата описывается в 75% случаев. Реже описываются лобарные пневмонии. Выраженный плевральный выпот не характерен, но у больных с большим плевральным выпотом, вызванным *M. pneumoniae*, заболевание протекает тяжелее и дольше по сравнению с пациентами без экссудативного плеврита. Количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула обычно в пределах нормы, СОЭ, как правило, повышается.

Имеются сообщения о тяжелой и фатальной пневмонии, вызванной *M. pneumoniae*, как у детей, так и у взрослых [21,23]. Фоновая патология в виде иммунодефицита (особенно гипогаммаглобулинемия), синдром Down, серповидноклеточная гемоглобинопатия, сердечно-легочная патология предрасполагают к повышенной восприимчивости к *M. pneumoniae*. При гистопатологическом анализе фатальных случаев обнаруживается десквамативная интерстициальная пневмония, иногда сопровождающаяся фокальным альвеолярным поражением и облитерирующим бронхолитом. У большинства пациентов с тяжелыми легочными проявлениями отмечается поражение ЦНС и гемолиз с холодowymi агглютинаинами.

Имеются некоторые отличительные признаки и детали, позволяющие дифференцировать микоплазменную пневмонию от вирусного или бактериального поражения легочной паренхимы. Типичны пятнистый, односторонний, сегментарный или субсегментарный варианты консолидации, но может быть диффузное, двустороннее интерстициальное поражение.

*M. pneumoniae* может вызывать ОРЗ, фарингит, синусит, круп и бронхолит. *M. pneumoniae* часто выступает в роли триггера приступов бронхиальной астмы у детей [10, 22]. Средний отит, вызванный *M. pneumoniae*, как правило, ассоциируется с инфекцией нижних дыхательных путей.

У детей *M. pneumoniae*-инфекция неотличима от ОРВИ, возможна микст-инфекция. У детей, инфицированных *M. pneumoniae*, могут отсутствовать клинические проявления; возможны ринорея, фарингит, средний отит. Рентген-подтвержденная пневмония обнаруживается у 60%-85% проконтактировавших членов семьи младше 15 лет, клиническое течение легкое. Хотя исследования в США продемонстрировали низкую частоту встречаемости инфекций нижних дыхательных путей, вызванных *M. pneumoniae*, у детей младше 5 лет в исследованиях, проведенных в Японии, показано более высокая частота встречаемости *M. pneumoniae* в аналогичных возрастных группах, у которых свистящее дыхание было основным проявлением [18,19].

#### Внелегочные поражения

Внелегочные осложнения, ассоциированные с *M. pneumoniae*, представлены в таблице.

Случайное выделение *M. pneumoniae* из крови, ликвора, синовиальной жидкости и из участков кожного поражения (у больных с иммунодефицитом) указывает на диссеминацию микроорганизма. Молекулярная идентификация микроорганизма методом ПЦР подтверждает роль *M. pneumoniae* в следующих патологических состояниях: энцефалит и поперечный миелит, плевральный выпот и бактериемия. Вовлечение головного мозга в патологический процесс может проявляться тяжелой дистонией и двигательными нарушениями. Неврологические осложнения включают менингоэнцефалит, поперечный миелит, асептический менингит, мозжечковую атаксию, паралич Белла, глухоту, синдром поражения ствола мозга, острый демиелинизирующий энцефалит и синдром Гийена-Барре. Неврологические осложнения возникают на 3–28 дни (в среднем на 10 день) после респираторного заболевания, но могут и предшествовать ему в 20% случаев. Энцефалит, возникающий в течение 5 дней от начала продромальных симптомов, может вызываться прямой инвазией *M. pneumoniae* в ЦНС; в случае проявления энцефалита в сроки более 7 дней от начала продромальных признаков более вероятен аутоиммунный механизм. Причиной от 1 до 15%

Внелегочные заболевания, ассоциированные с *Mycoplasma pneumoniae*

| Заболевание           | Характеристики                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Экзантема/энантема    | Дискретный макулопапулез<br>Полиформная эритема<br>Синдром Stevens-Johnson<br>Крапивница<br>Кореподобная экзантема<br>Везикулы/буллы<br>Язвенный стоматит<br>Erythema marginatum                              |
| Гемолиз               | Комплемент-зависимый,<br>Coombs-положительный, анти-I антиген,<br>Ig M антитела                                                                                                                               |
| Заболевания ЦНС       | Энцефалит/менингоэнцефалит<br>Поперечный миелит<br>Синдром Guillain-Barré<br>Фокальный энцефалит<br>Полирадикулит<br>Паралич Белла<br>Асимметричный паралич<br>Мозжечковая атаксия<br>Психоз<br>Инфаркт мозга |
| Артрит                | Острого/хронического течения<br>Моно-/мигрирующий/полиартрит                                                                                                                                                  |
| Заболевания сердца    | Перикардит<br>Миокардит<br>Нарушение проводимости<br>Инфаркт миокарда<br>Застойная сердечная недостаточность                                                                                                  |
| Печеночная дисфункция | Умеренное повышение печеночных ферментов                                                                                                                                                                      |
| Панкреатит            | Острое воспаление                                                                                                                                                                                             |
| Заболевания глаз      | Конъюнктивит<br>Отек диска зрительного нерва<br>Ирит                                                                                                                                                          |

всех форм энцефалита у детей, судорог, задержки умственного развития, дефицитом лицевой мимики, атаксии является *M. pneumoniae*.

Диагноз устанавливается на основании положительных результатов ПЦР ликвора и мазка из зева или диагностического титра антител. На МРТ определя-

ются фокальные ишемические изменения, вентрикуломегалия, диффузный отек или мультифокальное воспалительное поражение белого вещества, совпадающие с демиелинизирующим энцефаломиелитом. Неврологические осложнения встречаются у 20-30% больных.

По современным данным, некоторые внелегочные

заболевания развиваются по инфекционному механизму (т.е. за счет прямого действия микроорганизма), в то время как другие – за счет иммунных механизмов.

Поражения кожи включают различные экзантемы, из них наиболее часто встречаются макулопапулезная сыпь, многоформная эритема и синдром Stevens-Johnson [11]. Синдром Stevens-Johnson, ассоциированный с *M. pneumoniae*, обычно развивается на 3–21 дни после начала проявлений респираторных симптомов, длится менее 14 дней и редко сопровождается серьезными осложнениями.

Слабовыраженный гемолиз с положительной пробой Кумбса или умеренный ретикулоцитоз появляются на 2–3 неделе от начала заболевания. Тяжелый гемолиз, который ассоциируется высокими титрами холодовых агглютининов ( $=1:512$ ), тромбоцитопения и коагулопатия возникают редко.

Гастроинтестинальные осложнения: гепатит с умеренной активностью, панкреатит и протеин-теряющая гипертрофическая гастропатия, - встречаются редко.

Миокардит, перикардит и ревматоидный синдром – редкие осложнения микоплазменной инфекции, но аритмии, изменения ST-сегмента и Т-зубца, дилатация миокарда с сердечной недостаточностью, - чаще определяется у взрослых, чем у детей. Транзиторный моноартрит был описан у 1% пациентов.

#### Диагноз

Вследствие отсутствия специфических клинических, эпидемиологических и лабораторных данных точно диагностировать заболевание в начале клинических проявлений не представляется возможным. При наличии пневмонии у школьников и у взрослых молодого возраста, особенно если кашель является ведущим признаком, можно заподозрить микоплазменную этиологию [10,17,22].

#### Историческая справка и таксономическое положение

В 1942 г. Итону из мокроты больного удалось выделить агент размерами 180–250 нм, который пассировался при инокуляции на куриных эмбрионах. В 1963 г. этот агент был признан микоплазмой (*Mycoplasma pneumoniae*), которую отнесли к грамотрицательным бактериям. По существующей современной классификации микоплазмы относятся к микроорганизмам класса *Mollicutes*, который подразделяется на три порядка, 4 семейства, 6 родов и включает в себя около 100 видов.

Наиболее изучено на сегодняшний день семейство *Mycoplasmataceae*, которое включает 2 рода: род *Ureaplasma* (3 вида) и род *Mycoplasma* (около 100 видов). Человек является естественным хозяином по крайней мере 12 видов микоплазм. Все известные подвижные микоплазмы патогенны для человека и животных. *M. pneumoniae* – возбудитель респираторного микоплазмоза, *M. incognitis* – генерализованного малоисследованного инфекционного процесса. *M. fermentans* играет определенную роль в развитии СПИДа. *M. hominis*, *U. urealyticum* являются возбудителями воспалительных заболеваний урогенитального тракта.

Микоплазмы – группа характерных по морфологии микроорганизмов способных к репликации на бесклеточных средах. Отличительными признаками микоплазм являются отсутствие клеточной стенки и способность персистировать на мембране клеток хозяина.

Все микоплазмы представлены клетками, ограниченными только трехслойной цитоплазматической мембраной. В цитоплазме клеток имеются нуклеотид, диффузно распределенный в виде нитей ДНК, рибосо-

мы и иногда внутрицитоплазматические мембранные структуры. Клетки могут быть полиморфны по форме: глобулы, нитевидные, грушевидные и т.д. Встречаются и более мелкие структуры, приближающиеся по размерам к вирусам. Микоплазмы грамотрицательны, обладают крайне низкой чувствительностью к большинству красителей. Хотя по размеру микоплазмы очень близки к вирусам, они, как и бактерии, содержат обе нуклеиновые кислоты – РНК и ДНК, способны размножаться в условиях искусственных питательных сред.

Интересно отметить, что структура колоний микоплазм чрезвычайно разнообразна и по своей форме может быть представлена многочисленными элементами: мелкими палочками, коккоподобными клетками, шаровидными телами различной оптической плотности, нитевидными и ветвистыми структурами различной длины. Очевидно, благодаря разнообразию форм микоплазмы могут адсорбироваться практически на любых клетках эукариот, размножаться на их поверхности и в межклеточных пространствах. Прикрепляются микоплазмы к мембранам клеток организма хозяина с помощью актиноподобного белка. Способность мембраны микоплазм к тесному слиянию с мембраной клеток хозяина следует рассматривать как фактор патогенности, поскольку нарушается движение ресничек мерцательного эпителия, изменяется не только нормальная физиология клетки, но и архитектура мембран [6,7].

Микоплазмы могут длительно размножаться и персистировать в макроорганизме, изменять метаболизм инфицированных клеток, нарушать нормальные регуляторные механизмы стволовых, иммунокомпетентных и других клеток. Было доказано, что микоплазмы могут размножаться не только внеклеточно, но и внутриклеточно. Микоплазмы являются факультативными мембранными паразитами.

Наиболее изученными с точки зрения эксперимента и клиники оказалась *M. pneumoniae*. В условиях эксперимента этот штамм вызывал интраназальную инфекцию дыхательного эпителия. Однако появились работы, свидетельствующие о том, что штаммы *M. pneumoniae* были также обнаружены в цервикальном канале у женщин и их сексуальных партнеров, что свидетельствовало о половом, либо оральном пути передачи инфекции.

Наибольшей степенью патогенности, согласно С. В. Прозоровскому (1995), обладают штаммы, способные вызывать пневмонию с явлениями перибронхита и продуктивного васкулита. При исследовании секционного материала новорожденных, умерших от микоплазменной инфекции, была выявлена генерализованная инфекция с поражением жизненно важных органов: центральной нервной системы, перикарда, почек, легких. В последние годы у трех видов микоплазм (*M. pneumoniae*, *M. gallisepticum*, *M. laidlawii*) выявлена самая высокая гемолитическая активность. Гемолизины обладают повреждающим действием на ткани и клетки реснитчатого эпителия. Прикрепляясь к эритроцитам, микоплазмы вызывают их гемолиз, что может приводить к нарушению микроциркуляции, васкулитам и тромбам. У *M. pneumoniae* и *M. neurolyticum* в культуральной жидкости были обнаружены нейротоксины.

Антитела (АТ), связываясь с гомологичными тканевыми антигенами, образуют иммунные комплексы, присоединяют компоненты комплемента, обладая действием повреждающим мембраны клеток и вызывая местные и генерализованные иммунные реакции. Прикрепляясь к эритроцитам и вызывая их гемолиз, микоплазма обнажает скрытые антигены, к которым синтезируются

холодовые агглютинины. Агглютинация эритроцитов и гемолиз приводят к нарушениям микроциркуляции, образованию тромбов. В процессе участвуют также и циркулирующие иммунные комплексы способные прикрепляться к стенкам сосудов [7].

#### Диагностика

Благодаря многочисленным исследованиям, проведенным в течение последних десятилетий, удалось подробно изучить морфологию, антигенную структуру, особенности цикла развития и патогенные свойства внутриклеточных возбудителей. Прорыв в исследованиях хламидийной и микоплазменной инфекций произошел после внедрения в практику методов серологической диагностики, полимеразной цепной реакции (ПЦР) и гибридизации ДНК (дот-гибридизации). К сожалению, на практике эти методы исследования нашли свое применение преимущественно для диагностики урогенитального хламидиоза, передаваемого половым путем. Значительно реже, и в первую очередь по причине своей высокой стоимости, они применялись при бронхолегочной патологии у взрослых и реже – у детей. Прежде всего, недоступностью для широкой практики современных методов диагностики инфекций может быть объяснена сложившаяся ситуация, при которой такие важные вопросы, как реальная распространенность и последствия респираторных внутриклеточных заболеваний у детей, остаются не до конца изученными.

Перечисленные проблемы легли в основу исследования, проводимого Центром клинической фармакологии и фармакотерапии на протяжении 10 последних лет по изучению эпидемиологической структуры респираторных инфекций. За это время существенно менялись взгляды на возбудителей инфекций и постоянно совершенствовались методы лабораторной диагностики.

Одной из задач, поставленных в настоящей работе, было определение реальной значимости возбудителей инфекций респираторного тракта, их чувствительности к противомикробным средствам, а также отбор клинических, лабораторных и функциональных методов для диагностики и контроля эффективности лечения инфекции респираторного тракта. Особое значение придавалось определению качества отечественных лабораторных тест-систем, которые появились и начали применяться на практике в последнее десятилетие.

Бактериологические исследования проводились в соответствии с установленными правилами [1-4,20]. Диагностика микоплазменной инфекции выполнялась с помощью реактивов ЗАО «Ниармедик-плюс» для *M. pneumoniae* («МикопневмоФлюоскрин»). Культуральный метод диагностики микоплазмоза обеспечивался наборами диагностических сред, выпускаемых отечественными предприятиями. Наиболее полно объединил в себе возможности комплексной диагностики набор питательных сред для диагностики *M. pneumoniae* и определения чувствительности к антибиотикам, выпускаемый ООО НПО «Иммунотэкс» (Россия). В состав набора входят дифференциально-диагностическая среда для выделения и идентификации микоплазм (*M. pneumoniae*). Производителем предлагается возможность определения чувствительности микоплазм к достаточно широкому кругу антибактериальных средств: макролиды (эритромицин, азитромицин и кларитромицин), тетрациклины (доксицилин) и фторхинолоны (офлоксацин, ципрофлоксацин и левофлоксацин).

Результаты исследования еще раз подтвердили необходимость проведения микробиологической диагностики, направленной на выявление возбудителя в местах

колонизации. Оптимальным является исследование мазков из доступных мест (зев, конъюнктив, нос ит.д.) и мокроты с обязательным проведением культурального исследования. При сопоставлении результатов, полученных методом РИФ по выявлению АГ *M. pneumoniae*, с данными культурального исследования, выполненного с помощью коммерческих наборов НПО «Иммунотэкс», выявлено 98% совпадения результатов. Вместе с тем в 20% случаев выделение микоплазм с помощью питательных сред удавалось подтвердить методом РИФ только при изучении не менее 3-х мазков из материала пациента, что оказалось гораздо более трудоемким и затратным, чем культуральное исследование.

Применение современного комплекса клинических и лабораторных методов исследования позволило с высокой степенью достоверности верифицировать этиологию респираторных заболеваний и определить их реальную частоту при обследовании более чем 13000 пациентов. При рецидивирующих формах хронических тонзиллофарингитов (n=668) бактериологический диагноз подтвержден у 425 (63,6%) обследованных. Стрептококковый процесс выявлен у 53% пациентов, а в 24,5% выделены *Mycoplasma pneumoniae*. В ассоциациях с другими микроорганизмами идентифицированы *Staphylococcus aureus* и представители *Enterobacteriaceae spp.* Учитывая наличие определенных проблем с резистентностью к антибактериальным средствам у микоплазм, стафилококков и энтеробактерий, микробиологическая диагностика рассматривается в качестве обязательного элемента обследования при соответствующем диагнозе.

При синуситах (n=253) выявлены различия в составе выделенных возбудителей у пациентов разных возрастных групп. Результаты свидетельствуют, что основными возбудителями синуситов остаются *Streptococcus pneumoniae* и *H. influenzae*. Низкий уровень резистентности этих микроорганизмов к аминопенициллинам позволяет рекомендовать в качестве стартовой терапии синуситов в любом возрасте использование амоксициллина. У лиц старшего возраста неэффективность при использовании препарата может быть связана с наличием ассоциации микроорганизмов, в том числе с *M. pneumoniae*.

При инфекционных заболеваниях нижних отделов респираторного тракта в амбулаторной практике (n=1531) структура выделяемых микроорганизмов зависела от установленного диагноза, возраста пациента, а также антибактериального анамнеза, предшествовавшего бактериологическому исследованию. *Streptococcus pneumoniae* и *M. pneumoniae* определялись в равных долях практически в 75% всех случаев внебольничной пневмонии (ВП) у взрослых пациентов. Гемофильные палочки в 2-3 раза чаще выделялись из мокроты больных с ХОБЛ и хроническим необструктивным бронхитом, но не с ВП. *M. pneumoniae* в 2-3 раза реже обнаруживалась в мокроте больных с хроническими формами патологии. С возрастом независимо от диагноза увеличивалась доля пневмококков, гемофильных палочек и различных представителей семейства *Enterobacteriaceae*, а роль *M. pneumoniae* значительно снижалась. Вместе с тем даже у пациентов старше 60 лет микоплазмы занимали существенную долю в общей структуре возбудителей (до 10%), что требует обязательного микробиологического мониторинга, особенно при ХОБЛ.

Основными возбудителями внебольничных инфекций нижних отделов респираторного тракта у па-

циентов, поступавших в специализированные отделения стационаров г. Ставрополя и Ставропольского края (n=2540), являлись пневмококки и представители *Enterobacteriaceae spp.* У детей чаще находили *M. pneumoniae* (до 40%). Важно, что у взрослых общая структура возбудителей мало отличалась в различных ЛПУ г. Ставрополя и Ставропольского края. При пневмониях и ХОБЛ более чем в 15% случаев выделялись респираторные микоплазмы. При осложнениях хронического необструктивного бронхита в каждом десятом случае выявлены гемофильные палочки. Стафилококки чаще обнаруживались в мокроте пациентов с ХОБЛ. С возрастом независимо от диагноза снижается доля *M. pneumoniae*, но увеличивается число штаммов гемофильных палочек, *Enterobacteriaceae spp.* и *Enterococcus faecalis*.

Оценка чувствительности микроорганизмов, выделенных от госпитализированных с внебольничными формами инфекций пациентов, показала низкий уровень их резистентности к противомикробным средствам и идентичность показателей, полученных при изучении возбудителей в амбулаторных условиях.

Таким образом, высокая доля *M. pneumoniae*, а у пациентов с предварительным использованием антибиотика – представителей семейства энтеробактерий с определенным профилем резистентности, делает необходимым обязательное проведение бактериологического исследования мокроты, в том числе с помощью наборов питательных сред для диагностики *M. pneumoniae* и определения чувствительности к антибиотикам, производства НПО «ИммуноТэкс». Это тем более важно для коррекции проводимой терапии у пациентов, которые проходят диагностику из-за неэффективности предварительного применения этиотропных средств. Таких больных не менее трети от общего числа обследованных.

#### Другие методы диагностики

Наличие холодовых антител к эритроцитам в сыворотке крови у пациентов с атипичной пневмонией было подтверждено за 20 лет до установления *M. pneumoniae* в качестве этиопатогена [16]. Холодовые агглютинины – это IgM - антитела, направленные против I-антигена эритроцитов человека. Они появляются на 7 - 10 дни от начала симптомов, и их уровень быстро снижается после 2 - 3 недель заболевания. Они активны при низкой температуре тела; их определение проводят при 4°C. Холодовые агглютинины присутствуют в остром периоде заболевания приблизительно у 75% взрослых с микоплазменной пневмонией; титры антител 1:64 и выше высокоспецифичны. Выраженность вовлечения легких в патологический процесс отражается величиной титра антител. Так как тест недостаточно изучен у детей его точность в определении инфекции верхних дыхательных путей, вызванных *M. pneumoniae*, неизвестна; специфичность низкая, если титр антител <1:64, ряд респираторных патогенов провоцирует умеренное повышение титра холодовых агглютининов. Диагностическая значимость холодовых агглютининов при микоплазменных экстрапульмонарных заболеваниях низкая.

РСК – один из наиболее широко используемых серологических тестов для определения антител к *M. pneumoniae*. Показано, что титр антител =1:32 или четырехкратное повышение при РСК обнаруживаются у 90% из 674 пациентов с микоплазменной пневмонией [14]. Этот тест полезен для ретроспективного анализа, т.к. титры антител нарастают после нескольких недель

от начала заболевания. Нарастание титра антител, выявляемое при РСК, следует интерпретировать с осторожностью у пациентов с нереспираторным заболеванием.

Имеются также диагностические коммерческие системы ИФА для определения антител к *M. pneumoniae*. У них такие же ограничения, как и у РСК, и их специфичность не продемонстрирована.

При определении антигена *M. pneumoniae* используют различные методы: ИФА, ДНК-зонда, ПЦР и др. Метод ПЦР позволяет определять *M. pneumoniae* в большинстве заболеваний и синдромов, ассоциированных с *M. pneumoniae*. Чувствительность современных методов определения IgM к *M. pneumoniae* у детей с внебольничной пневмонией такая же высокая, как и у ПЦР [8,25].

Таким образом, наиболее быстрым, доступным и удобным в использовании в условиях бактериологических лабораторий остается метод выявления жизнеспособных форм *M. pneumoniae*, дающий возможность получать воспроизводимые результаты в течение до 24 часов с определением чувствительности выделенных штаммов к противомикробным средствам.

#### Лечение внутриклеточных инфекций

Исследования на добровольцах показали облегчение симптомов после терапии антибиотиками, обладающими *in vitro* активностью против *M. pneumoniae*. Эритромицин и тетрациклины продемонстрировали клиническую эффективность при инфекциях нижних дыхательных путей, вызванных *M. pneumoniae*. Исследования, включавшие детей и подростков, показали большую эффективность в случае раннего начала лечения (в первые 3-4 дня) заболевания и у пациентов с более тяжелой пневмонией [10].

Микробиологическая и клиническая эффективность новых макролидов и азалидов такая же, как у эритромицина. У детей рекомендуется: эритромицин (30-40 мг/кг/сутки 4 раза в день), кларитромицин (15 мг/кг/сутки 2 раза в день) или азитромицин (10 мг/кг/сутки 1 раз в день в первый день и 5 мг/кг/сутки 1 раз в день со 2 по 5-10 дни). Для подростков рекомендуются: эритромицин или тетрациклин (1-2 г/сутки разделенный на 4 приема), кларитромицин (1 г/сутки разделенный на 2 приема) или азитромицин (500 мг 1 раз в день в первый день и по 250 мг 1 раз в сутки в дальнейшем). Новые фторхинолоны (спарфлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин и гатифлоксацин) активны в отношении *M. pneumoniae in vitro*.

Антибиотикотерапия респираторного микоплазмоза имеет важные особенности, что заставляет увеличивать срок терапии. Во-первых, микроорганизм персистирует у большинства пациентов, несмотря на антибиотикотерапию; поэтому контагиозность сохраняется даже после лечения. Во-вторых, так как патоген персистирует, рецидивирующее течение заболевания предполагается у пациентов с повторными проявлениями симптомов. В регионах с широкой распространенностью макролидрезистентных пневмококков эти антибиотики должны осторожно использоваться для монотерапии внебольничной пневмонии.

Антибиотики следует назначать в зависимости от остроты и тяжести инфицирования в течение 14 дней. При наличии инфицированных родителей или сибсов, риск развития обострений заболевания у детей через 1–3 мес после окончания терапии значительно увеличивается. Последнее обстоятельство делает необходимым в случае выявления инфекции у ребенка обязательное обследование и лечение родителей. Лечение респиратор-

ных заболеваний без учета этиологии приводит лишь к кратковременному эффекту, увеличивает риск развития осложнений и способствует формированию рецидивирующего и хронического течения болезни.

Вопрос о продолжительности антибактериальной терапии респираторного микоплазмоза имеет принципиальное значение в связи с появившимися данными о терапевтической эффективности коротких курсов макролидов (5–10 мг/кг азитромицина в течение 3–5 дней) для лечения острых и осложненных форм инфекционных заболеваний. Такой подход не может быть оправданным в отношении терапии респираторного микоплазмоза. Наш опыт лечения свидетельствует о том, что в большинстве случаев приходится сталкиваться с обострением хронической инфекции или реинфицированием на фоне постоянного контакта больного с возбудителем. В этих ситуациях целесообразно применение более длительных, то есть 14-дневных курсов лечения с последующим проведением иммунокорректирующей терапии, в том числе продленным назначением 14-членных макролидов.

Проведенное катamnестическое наблюдение за большой группой больных показало, что у многих из них основной причиной формирования хронического течения заболевания явились неадекватный контроль и недостаточно эффективное лечение заболевания на его ранних этапах, в том числе отсутствие должной диагностики и лечения инфицированных родителей, сибсов и окружающих лиц в замкнутых коллективах.

Таким образом, проведенные всесторонней диагностики при респираторных заболеваниях, включая бактериологическое исследование с выявлением всех возможных возбудителей, следует признать обязательным на всех этапах оказания медицинской помощи – в поликлиниках, стационарах. Такой подход позволяет накапливать объективную информацию об эпидемиологии респираторных инфекций, а значит повышать эффективность и безопасность проводимой терапии.

## Литература

- Зубков, М.Н. Сбор, транспортировка биологического материала и трактовка результатов микробиологических исследований / М.Н. Зубков // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2004.- Т.6, №2.- С. 143-154.
- Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков // МЗ СССР. М.; 1983.
- Об унификации микробиологических методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений // Приказ №535 МЗ СССР от 22 апреля 1985 г.
- Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (Методические указания МУК 4.2.1890-04) // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2004.- Т. 6, №4.- С. 306-357.
- Покровский, В.И. Этиологическая диагностика и этиотропная терапия острых пневмоний / В.И.Покровский, С.В. Прозоровский, В.В. Малеев // М., 1995.
- Прозоровский, С.В. Медицинская микоплазмология / С.В. Прозоровский, И.В. Раковская, Ю.В. Вульфвич // М., 1995.
- Раковская, И.В. Микоплазмы и микоплазмозы человека. Руководство для врачей. / И.В.Раковская // М., 1999.
- Раковская, И.В. Лабораторная диагностика микоплазмозов человека / И.В. Раковская, Л.Г. Горина // *Клин. лаб. Диагностика.* - 1999.- №11.- С. 6-7.
- Чучалин, А.Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, С.В. Яковлев // *Инфекции и антимикробная химиотерапия.* - 2003.- Т. 5, №4.- С. 99-118.
- Current Pediatric Diagnosis & Treatment, 17th Edition / Eds by W.W.Hay, M.J.Levin, J.M.Sondheimer, R.R.Deterding // McGraw-Hill Education - Europe, 2005.- 429 p.
- Dorigo-Zetsma, J.W. Results of molecular detection of *Mycoplasma pneumoniae* among patients with acute respiratory infection and in their household contacts reveals children as human reservoirs / J.W. Dorigo-Zetsma, B. Wilbrink, H. van der Nat // *J Infect Dis* – 2001. – Vol.183. – P. 675.
- Feikin, D.R. An outbreak of acute respiratory disease caused by *Mycoplasma pneumoniae* and adenovirus at a federal service training academy: New implications from an old scenario / D.R. Feikin, J.F. Moroney, D.F. Talkington // *Clin Infect Dis* – 1999. – Vol. 29. – P. 1545.
- Foy, H.M. Infections caused by *Mycoplasma pneumoniae* and possible carrier state in different populations of patients / H.M. Foy // *Clin Infect Dis* – 1993. – Vol. 1. – S 37.
- Kenny, G.E. Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: Sensitivities and specificities of serology with lipid antigen and isolation of the organism on soy peptone medium for identification of infections / G.E. Kenny, G.G. Kaiser, M.K. Cooney, H.M. Foy // *J Clin Microbiol* – 1990. – Vol.28. – P. 2087.
- Marc, E. Reduced lung diffusion capacity after *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia / E. Marc, M. Chaussain, F. Moulin // *Pediatr Infect Dis J* – 2000. – Vol.19. – P. 706–10.
- Marmion, B.P. Eaton agent—science and scientific acceptance: A historical commentary / B.P. Marmion // *Clin Infect Dis* – 1990. – Vol. 12. – P. 338.
- Mezarina, K.B. Outbreak of community-acquired pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae* / K.B. Mezarina, A. Huffmire, J. Downing // *Colorado, 2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2001. – Vol. 50. – P. 227–30.
- Nagayama, Y. Clinical observations on lower respiratory tract infections with special reference to serum IgE levels / Y. Nagayama, N. Sakurai // *Pediatr Pulmonol* – 1991.- Vol.11. – P. 44.
- Nagayama, Y. Isolation of *Mycoplasma pneumoniae* from children with lower-respiratory-tract infections / Y. Nagayama, N. Sakurai, K. Yamamoto // *J Infect Dis* – 1988. – Vol. 157. – P. 911.
- NCCLS Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Eleventh Informational Supplement, M100-S11 2001.- 21(1).
- Prabhu, M.B. Bronchiolitis obliterans and *Mycoplasma pneumoniae* / M.B. Prabhu, D. Barber, D.W. Cockcroft // *Respir Med* – 1991. – Vol. 85. – P. 535.
- Schlossberg, D. Differential diagnosis of infectious diseases / D.Schlossberg, J.A.Shulman // William & Willkins, 1996. – 304 p.
- Shulman, S.T. The unusual severity of mycoplasmal pneumonia in children with sickle-cell disease / S.T. Shulman, J. Bartlett, W.A. Clyde, E.M. Ayoub // *N Engl J Med* – 1972. – Vol.287. – P. 164.
- Tay, Y.K. *Mycoplasma pneumoniae* infection is associated with Stevens-Johnson syndrome, not erythema multiforme (von Hebra) / Y.K. Tay, J.C. Huff, W.L. Weston // *J Am Acad Dermatol* – 1996. – Vol. 35. – P. 757–60.
- Waris, M.E. Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* in children / M.E. Waris, P. Toikka, T. Saarinen // *J Clin Microbiol* – 1998. – Vol. 36. – P. 3155-61.