

Микоплазменная инфекция как междисциплинарная проблема

☞ В.М. Делягин*, Б.М. Блохин**, М.А. Мельникова**, М.Б. Мельникова*

* Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава, Москва

** Кафедра поликлинической и неотложной педиатрии с курсом скорой медицинской помощи Педиатрического факультета РГМУ

В настоящее время широко обсуждается проблема микоплазменной инфекции. Много вопросов возникает при определении роли микоплазм как патогенов, соотношения носительства и заболевания.

Микоплазмы — мельчайшие из известных свободно живущих организмов (размер 150–250 нм), которые способны быть и незаметными колонизаторами, и грозными патогенами. Микоплазмы являются прокариотами, но имеют неполноценную клеточную стенку. Ее аналог — клеточная мембрана — содержит стеролы, что совершенно не присуще бактериям. Термин “микоплазма” подчеркивает сходство данного вида бактерий с грибами. Отсутствие клеточной стенки послужило основанием для определения микоплазм как L-форм бактерий. Но L-формы бактерий не имеют стероловой мембраны и могут трансформироваться в исходные формы бактерий с полноценной клеточной стенкой. Кроме того, геном микоплазм имеет очень низкую молекулярную массу, ДНК микоплазм не имеет аналогов среди бактерий, в ней очень мало гуанина и цитозина. Способность микоплазм проходить сквозь микробные фильтры первоначально послужило основанием для идентификации их как вирусов. Однако в противоположность вирусам микоплазмы обладают как ДНК, так и РНК, способны расти на бесклеточных средах и паразитировать в макроорганизме как внутриклеточно, так и вне клеток.

Микоплазма первоначально выступает как внеклеточный паразит, прикрепляясь к поверхности ворсинчатого или гладкого эпителия. Рецептор является карбогидратным комплексом, структура которого близка к эритроцитарному антигену группы крови I(0). Иммунный ответ на этот рецептор заключается в появлении холодовых агглютининов. Микоплазма может оказывать непосредственное цитотоксическое действие на эпителиальную клетку за счет

Таблица 1. Тропность различных видов микоплазм человека (по J. Klein, 1990)

Возбудитель	Колонизация	
	респираторный тракт	мочеполовой тракт
<i>M. pneumoniae</i>	+	–
<i>M. salivarium</i>	++	–
<i>M. orale</i>	++	–
<i>M. buccale</i>	+	–
<i>M. faucium</i>	+	–
<i>M. lipophilum</i>	+	–
<i>Acholeplasma laidlavii</i>	+	–
<i>M. hominis</i>	–*	++
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	–*	++
<i>M. fermentas</i>	–	+
<i>M. primatum</i>	–	+
<i>M. genitalium</i>	–	+

* У некоторых пациентов может обнаруживаться в дыхательном тракте, но эта область колонизации не является первичной.

Обозначения: “+” — редко; “++” — часто; “–” — не обнаруживается.

Лекции

синтеза перекиси водорода или вызывать цитоллиз за счет воспаления, обусловленного мононуклеарными клетками и реакцией антиген—антитело. Генерализация инфекционного процесса наблюдается редко. В большинстве случаев инфекционный процесс, вызванный *Mycoplasma pneumoniae*, локализуется в дыхательном тракте (от трахеи до респираторных бронхиол), хотя возможны и нереспираторные проявления инфекции *M. pneumoniae*. Известно 12 видов микоплазм, колонизирующих слизистые оболочки у человека (табл. 1).

Заболееваемость

В развитых странах **микоплазменная пневмония** регистрируется с частотой 1 случай на 1000 человек в год. Частота инфекции верхних дыхательных путей может быть значительно выше. Нередко микоплазменная инфекция регистрируется у детей с синдромом острой или рецидивирующей бронхообструкции. Тяжелые микоплазменные пневмонии типичны для детей с синдромом Дауна. У 10% больных микоплазменной пневмонией возникают осложнения со стороны сердца. Неврологические осложнения встречаются реже (1 : 1000 заболевших), они обычно обратимы, хотя смертность среди этих пациентов выше. Особенно неблагоприятно микоплазменная инфекция протекает у людей с гемоглобинопатиями: характерны массивные плевральные выпоты и быстрое развитие дыхательной недостаточности.

Генитальная инфекция обычно обусловлена *Ureaplasma*, реже — *M. hominis* (соотношение 1 : 4) и распространена в социально неблагополучных группах населения. Колонизация этими микроорганизмами возникает при половых контактах, среди инфицированных преобладают женщины.

Колонизация микоплазмами новорожденных возникает при прохождении по родовым путям. Микоплазмы выделяются из носа и носоглотки у 15% новорожденных,

способны вызывать тяжелые заболевания, но колонизация, как правило, завершается к 1,5–2 годам жизни.

Клиническая картина

Респираторная инфекция

Инфекция *M. pneumoniae* может протекать бессимптомно или проявляться различными респираторными заболеваниями (фарингит, трахеобронхит, пневмония). От 1 до 12% инфицированных заболевают пневмонией, которая раньше обозначалась как атипичная. В развитых странах *M. pneumoniae* вызывает до 15–35% всех внебольничных пневмоний. Для развития микоплазменной пневмонии нужны либо снижение иммунной защиты (транзиторное возрастное у детей, возрастное у стариков, приобретенное или наследственное), либо очень тесный контакт внутри закрытого коллектива (семья, интернат, казарма).

Заболевание развивается постепенно с общего недомогания, головных болей, повышения температуры, кашля. Отмечается покраснение миндалин и задней стенки глотки без увеличения шейных лимфатических узлов. Острое начало с потрясающего озноба встречается нечасто. Герпес редок, “пневмоническая эритема” лица практически не встречается. У 8–12% больных находят пятнисто-папулезные высыпания, возможна многоформная эритема. Температурная кривая монотонная, редко интермиттирующая. Кашель вначале сухой, затем начинает отходить скудная слизистая мокрота, в 10% случаев с прожилками крови. Кашель может быть упорным, изматывающим, приводящим к появлению мышечных болей в грудной клетке. Физикальные данные скудные, притупление перкуторного звука над легочными полями не выражено. Может увеличиваться селезенка.

У большинства больных лейкоцитоз не превышает 10×10^9 /л. Типично несоответствие между минимальной клинической симптоматикой и рентгенологическими из-

менениями. По данным рентгенографии вначале обнаруживают усиление и деформацию легочного рисунка по сетчатому типу, что отражает интерстициальную инфильтрацию. Затем на этом фоне появляются двусторонние малоинтенсивные очаговые тени, имеющие тенденцию к слиянию. Распад не характерен. В 15% случаев обнаруживают небольшие летучие выпоты в плевральной полости (на поздних этапах выпот может быть единственным свидетельством заболевания). Рентгенологические изменения неспецифичны и могут соответствовать картине любой бактериальной пневмонии. Большой информативностью обладает компьютерная томография (КТ) высокого разрешения, позволяющая достоверно оценить степень лобулярных, центрилобулярных и интерстициальных изменений. Но высокая лучевая нагрузка, стоимость процедуры и достаточно благоприятная динамика патологического процесса ограничивают применение этого метода.

Микоплазменная пневмония обычно разрешается в течение 10–20 дней с полным восстановлением нормальной рентгенологической картины, но возможно и позднее рассасывание инфильтратов. Кашель продолжает беспокоить пациента даже спустя несколько недель после выздоровления. Микоплазменная инфекция, стимулируя Th_2 -иммунный ответ, способна в ряде случаев провоцировать развитие бронхиальной астмы и затруднять достижение контроля заболевания.

Внелегочные проявления

Генитальная микоплазменная инфекция может проявляться лихорадкой, уретритом, простатитом, пиелонефритом, вагинальными выделениями, воспалительными заболеваниями органов малого таза, послеродовой лихорадкой. Клиническая картина у новорожденных варьирует от минимальных респираторных симптомов до менингита и абсцесса мозга с судорогами, выпадением

неврологических функций. Инфекция особенно опасна для недоношенных.

Внелегочные проявления микоплазменной инфекции разнообразны. Это могут быть **поражения глаз**, требующие тщательной дифференциальной диагностики (табл. 2). Из других **системных проявлений** микоплазменной инфекции возможны кореподобные сыпи (часто), многоформная эритема, узловатая эритема, крапивница, синдром Рейно, нарушения проводимости сердца. Не исключено поражение всех трех слоев сердца вплоть до развития сердечной недостаточности. Описаны сосудистые катастрофы мозга, асептический менингит и менингоэнцефалит, пирамидные и экстрапирамидные расстройства, периферические neuropatii, а также острый артрит, иммунная гемолитическая анемия.

При **дифференциальной диагностике** следует учитывать хламидийную и риносинцитиальную инфекцию, грипп, парагрипп, риккетсиозы, легионеллез. В случаях генитальной инфекции микоплазмами необходимо исключать хламидийный уретрит и гонорею.

Инфекция у новорожденных

Много нерешенных вопросов остается при оценке колонизации и передачи микоплазм и уреоплазм от матерей к новорожденным. В отечественной практике обнаружение у беременных повышенных титров иммуноглобулинов к микоплазмам часто рассматривается как показание к лечению (длительному и дорогостоящему). Однако проблема не столь однозначна. Так, в одном из исследований показано, что микоплазмы обнаруживаются в половом тракте у подавляющего большинства беременных женщин (у 84% при первом визите в пренатальную клинику). Если микоплазмы обнаруживались при первом визите, то инфекция персистировала у пациентки в течение всей беременности. Среди детей, рожденных с массой тела <1500 г,

Таблица 2. Дифференциальная диагностика конъюнктивитов различной этиологии (по Kliegman R., 1996, с дополнениями)

Этиология конъюнктивита	Симметричность конъюнктивита	Характер экссудата	Изменения век	Особенности дебюта и течения	Подходы к лечению
Аденовирусный	Дебют – на одном глазу, через 2–3 дня – двусторонний	Прозрачный, мукоидный	Фолликулы	Постепенное начало на фоне инфекций верхних дыхательных путей, аденита; мелкие помутнения эпителия роговицы	Офтан-иду, полудан, теброфен, флореналь, бонафтон
Герпетический	Обычно односторонний	Прозрачный, мукоидный	Фолликулы	Постепенное начало; кератит; язвы	Ацикловир
Бактериальный	Одно- или двусторонний	Гнойный	Папулы, гной	Постепенное начало	Антибиотики местно
Гонokokковый	Односторонний (у детей – двусторонний)	Гнойный, сукровичный	Отек, воспаление	Очень острое начало	Антибиотики системно
Микоплазменный	Двусторонний, редко – односторонний	Прозрачный, мукоидный	Фолликулы	Безболезненный, персистирует	Эритромицин, тетрациклин
Аллергический	Двусторонний, может быть односторонний	Водянистый	Конъюнктивита зернистая (папулы), веки отечны, синюшны	Постепенное начало; возможна сезонность	Кромоны, антигистаминные препараты
“Весенний”	Двусторонний	Водянистый	Большие папулы, характерно поражение верхнего века	Сезонность; чаще в молодом возрасте, нередко сочетается с бронхиальной астмой; возможны упорные кератиты	Кромоны, криодеструкция булл конъюнктивы
Химический	Одно- или двусторонний	Водянистый	В зависимости от повреждающего агента	Острое начало	Промывать глаз, исключить контакт с раздражителем
Реакция на контактные линзы	Одно- или двусторонний	Водянистый	Большие папулы	Связь с ношением линз, светобоязнь, перикорнеальная инъекция	Заменить линзы или раствор

инфицированными оказались 100%, при массе тела 1500–2000 г – 30%, при большей массе – 8–15%. Кроме массы тела ребенка частоту инфицирования микоплазмами определяли наличие лихорадки у матери и ранний разрыв плодного пузыря. Существует тенденция к персистенции уреоплазм в назофарингеальном секрете у недоношенных с массой тела менее 2 кг.

Лабораторная диагностика

Подтверждение инфекции *M. pneumoniae* путем посева не имеет практического значения: микоплазмы чрезвычайно избирательны по отношению к питательным средам и растут очень медленно. Основное значение имеет серологическая диагностика.

У 50% больных формируются холодовые агглютинины. Для их обнаружения в исследуемую плазму добавляют эритроциты группы I(0) и инкубируют их при температуре 0°C. При наличии агглютинации плазму нагревают до 37°C, чтобы убедиться в отсутствии агглютинации при температуре человеческого тела. Затем плазму серийно разводят и повторяют пробу. Максимальное разведение, в котором при 4°C еще сохраняется агглютинация, фиксируется как титр холодовых агглютининов. Значительно чувствительнее исследование парных сывороток на связывание комплемента, но проба неприменима для подтверждения диагноза и, соответственно, выбора терапии.

Проводится также определение специфических иммуноглобулинов (Ig M и G к *M. pneumoniae*). При условии одновременного обнаружения IgM и IgG специфичность теста достигает 99%, а чувствительность – 98%. Но IgM (как и холодовые агглютинины) появляются только на 5–10-й день болезни, поэтому результаты могут быть ложноотрицательными.

Используется проба с меченой ДНК на комплементарность к рибосомальной РНК *M. pneumoniae*. Чувствительность и специфичность пробы составляют 89%. Близкой

чувствительностью и специфичностью (91%) характеризуется непосредственное определение антигена *M. pneumoniae* в мокроте иммуносорбентным методом. Метод полимеразной цепной реакции (выявляет 16S-рибосомальную ДНК или ген белка адгезии P1) не зависит от иммунного ответа, ему присущи быстрота выполнения, высокие чувствительность и специфичность, возможность ранней диагностики. При тяжело протекающих и этиологически не подтвержденных пневмониях все указанные лабораторные методики проводят с использованием бронхоальвеолярной лаважной жидкости.

При генитальной инфекции микоплазмы выявляют путем культивирования на питательных средах (вначале на бульоне из бычьего сердца с добавлением экстракта дрожжей и лошадиной сыворотки, а затем – на агаровых средах). *Ureaplasma* требует для своего роста 1–2 дня, *M. hominis* – 1 нед, *M. genitalis* – 1–2 мес.

Лечение

Микоплазменная инфекция является большой проблемой в закрытых коллективах, у новорожденных (особенно недоношенных), стариков и иммунокомпрометированных пациентов. Ведение пациентов с микоплазменной инфекцией проходит обычно под патронажем одного специалиста (педиатра или терапевта). Как правило, нет необходимости в привлечении консультантов (в тяжелых случаях может потребоваться консультация пульмонолога или, при внелегочной локализации – гинеколога, дерматолога и т.д.).

Если микоплазменная инфекция локализована в верхних отделах дыхательного тракта и протекает нетяжело, то антимикробная терапия не требуется. Цель лечения микоплазменной пневмонии – сократить продолжительность болезни и снизить вероятность инфицирования окружающих. Прогноз микоплазменной пневмонии у

Таблица 3. Основные препараты, рекомендуемые для лечения микоплазменной инфекции

Препарат	Механизм действия	Дозирование у взрослых	Дозирование у детей	Взаимодействие с другими препаратами	Противопоказания и предостережения
Эритромицин	Блокирует освобождающиеся транспортные РНК из рибосом, останавливая синтез белков	500 мг/сут в 2 приема в течение 7 дней	30–50 мг/кг/сут в 4 приема	Повышает токсичность теофиллина, дигоксина, карбамазепина, циклоспорина. Усиливает эффект варфарина. Повышает риск рабдомиолиза при лечении ловастатинном и симвастатинном	Гиперчувствительность к препарату, печеночная недостаточность
Кларитромицин	Как у эритромицина	500 мг/сут в 2 приема в течение 7 дней	15 мг/кг/сут в 2 приема в течение 7 дней	Токсичность усиливается при одновременном назначении флуконазола, пимозиды, рифампицина. Повышает токсичность антикоагулянтов, циклоспорина, элидела, дигоксина, омега-3, карбамазепина, алкалоидов спорыньи. Повышает уровень бензодиазепинов в плазме	Гиперчувствительность, не назначать одновременно с пимозидом. Диарея может быть проявлением псевдомембранозного колита
Азитромицин	Как у эритромицина	1-й день – 500 мг/сут однократно, 2–5-й дни – 250 мг/сут	Младше 6 мес – данных нет. Старше 6 мес: 1-й день – 10 мг/кг/сут; 2–5-й дни – 5 мг/кг/сут	Повышает токсичность теофиллина, варфарина, дигоксина. При одновременном назначении с циклоспорином повышается нефротоксичность. Бюдогустность снижается на фоне приема антацидов	Гиперчувствительность, болезни печени, не назначать одновременно с пимозидом. Возможны холестатическая желтуха, удлинение интервала QT
Фторхинолоны*	Нарушают синтез ДНК за счет ингибирования ДНК-гиразы и топоизомеразы IV	Ципрофлоксацин – 500 мг/сут	Не рекомендуются	Повышают токсичность теофиллина, циклоспорина, литоксина. Усиливают действие антикоагулянтов. Эффект уменьшается при одновременном назначении антацидов, солей железа и цинка	Не рекомендуются у детей из-за возможного повреждения хряща (не исключено, что возрастные ограничения станут менее жесткими)
Телитромицин**	Блокирует синтез белков в микробной клетке	800 мг/сут	Дозы не установлены	Риск миопатии при одновременном назначении симвастатина, агорвастатина. Повышает свороточный уровень теофиллина и дигоксина. На фоне хинидина, прокаинамида удлиняет интервал QT	Гиперчувствительность, болезни печени. Возможны диарея, тошнота, рвота, боли в животе, холестатическая желтуха, гепатит, головкружение, головная боль, сонливость или бессонница, нервозность

Таблица 3. Окончание

Препарат	Механизм действия	Дозирование у взрослых	Дозирование у детей	Взаимодействие с другими препаратами	Противопоказания и предостережения
Тетрациклин	Связывается с рибосомальными субъединицами 30S и 50S, блокирует синтез белка	500 мг/сут в 4 приема в течение 7 дней	До 8 лет не рекомендуется. После 8 лет – 25–50 мг/кг/сут в 4 приема	Биодоступность снижается при одновременном назначении соединений алюминия, кальция, магния, железа, висмута. Уменьшает эффект пероральных контрацептивов. Усиливает эффект антикоагулянтов	Гиперчувствительность, печеночная недостаточность. Усиливает фоточувствительность вплоть до появления фотодерматозов, вызывает окраску зубов
Доксициклин	Как у тетрациклина	200 мг/сут в 2 приема в течение 7 дней	До 8 лет не рекомендуется. После 8 лет – 2–4 мг/кг/сут в 2 приема	Как у тетрациклина	Тяжелое поражение печени, гиперчувствительность. Возможны фотодерматозы

* Фторхинолоны – препараты выбора для лечения микоплазменной пневмонии у взрослых.

** Первый разрешенный к применению антибиотик класса кетолидов (по своему происхождению близок к макролидам).

пациента с сохранной иммунной системой хороший.

Лечение урогенитальной микоплазменной инфекции показано при наличии клинической симптоматики (должно быть исключено носительство). Выбор антибиотиков при лечении негонококковых уретритов и воспалительных заболеваний органов таза должен проводиться с учетом вероятности микоплазменной этиологии.

Отсутствие клеточной стенки делает микоплазмы нечувствительными к β -лактамам антибиотикам и к сульфаниламидам. Аминогликозиды эффективны *in vitro*, но *in vivo* их эффективность оспаривается. Препаратами выбора являются **макролиды**, альтернативой служит тетрациклин (табл. 3). При невозможности применения этих препаратов выбор врача ограничивается фторхинолонами, однако их применение у детей не разрешено. Кетолиды (телитромицин) недавно стали доступными для клинического применения, их эффективность достаточно высока.

Заключение

Микоплазменная инфекция может вызывать различные заболевания у людей всех возрастных групп, однако наибольшую опасность она представляет для людей с ослабленным иммунитетом, маловесных новорожденных и стариков. Обнаружение повышенных титров специфических антител к микоплазмам у беременных без клинической картины инфекции не должно быть поводом для автоматического назначения антибиотиков.

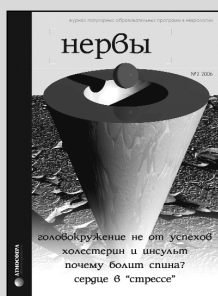
Рекомендуемая литература

- Daian C., Wolff A., Bielory L. The role of atypical organisms in asthma // *Allergy Asthma Proc.* 2000. V. 21. № 2. P. 107–111.
- Braun P., Lee Y., Klein J. et al. Birth weight and genital mycoplasmas in pregnancy // *N. Engl. J. Med.* 1971. V. 284. P. 167–171.

Лекции

- Klein J., Buckland D., Finland M. Colonization of newborn infants by mycoplasmas // N. Engl. J. Med. 1969. V. 280. P. 1025–1030.
- Iwasaka T., Wada T., Kidera Y. et al. Genital mycoplasma colonization in neonatal girls // Acta Obstet. Gyn. Scand. 1986. V. 65. P. 269–272.
- Chua K., Ngeow J., Lim C. et al. Colonization and transmission of Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis from mothers to full and preterm babies by normal vaginal delivery // Med. J. Malaysia. 1999. V. 54. P. 242–246.
- Klein J.O. Mycoplasma infection // Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant / Ed. by Remington J., Klein J. Philadelphia, 1990. P. 446–463.
- Practical Strategies in Pediatric Diagnosis and Therapy / Ed. by Kliegman R. Philadelphia, 1996.
- Manual of Ocular Diagnosis and Therapy / Ed. by Pavan D., Langston M. Boston, 1986.

Научно-популярный журнал “НЕРВЫ”



Журнал популярных образовательных программ в неврологии. Издание предназначено врачам, ведущим образовательные беседы, кружки и семинары для больных нервными заболеваниями, их родственников и близких. В журнале в доступной форме рассказывается об особенностях течения различных нервных болезней, современных способах лечения и лекарствах, мерах профилактики, методах самонаблюдения при условии постоянного контроля со стороны лечащего доктора.

На страницах журнала в доступной форме освещаются вопросы здорового образа жизни и физической активности, контроля самочувствия в стрессовых ситуациях и снятия избыточного напряжения, обсуждаются современные подходы к профилактике, диагностике и лечению заболеваний нервной системы.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Журнал выходит 4 раза в год.

Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 40 руб., на один номер – 20 руб.

Подписной индекс 36160.