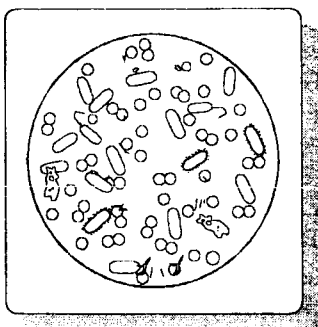




УДК 616.211 / .232 : 616.9

А.О. Шаравий, С.В. Смирнова, Л.С. Поликарпов, И.А. Игнатова

РЕСПИРАТОРНЫЙ МИКОПЛАЗМОЗ

*Красноярская государственная медицинская академия,
ГУ "Научно-исследовательский институт медицинских проблем
Севера СО РАМН", г. Красноярск*

Микоплазменная инфекция является серьезной проблемой здравоохранения вследствие своего широкого распространения и негативного влияния на здоровье населения. Микоплазмы — это мельчайшие свободноживущие прокариотические организмы, симбионты животных и растений. По уровню структурной организации их можно было бы поместить между вирусами и бактериями. В отличие от вирусов, микоплазмы способны к самостоятельному воспроизведению, а в отличие от бактерий, лишены клеточной стенки, не способны синтезировать ее биохимические предшественники [2]. Микоплазмы представляют собой своеобразную группу микроорганизмов, которые с 1973 г. выделены в класс Mollicutes, порядок Mycoplasmatales, включающий и семейство Mycoplasmataceae. Семейство Mycoplasmataceae делится на 2 рода, наиболее значимых в патологии человека: *Mycoplasma* и *Ureaplasma*. Видовая дифференциация микоплазм проводится на основании изучения их антигенной структуры. В настоящее время микоплазмы как представители класса Mollicutes разделены на более 100 видов, число которых быстро нарастает за последнее время. Установлено, что человек является естественным хозяином, по крайней мере, 15 видов микоплазм, вегетирующих на слизистых оболочках глаз, дыхательных, пищеварительных, мочеполовых путей [2, 24].

В зависимости от локализации патологических процессов микоплазмы подразделяются на следующие группы:

1. Микоплазмы — возбудители респираторных заболеваний человека, животных и птиц.

2. Микоплазмы, связанные с заболеваниями мочеполового тракта человека и животных.

3. Микоплазмы, связанные с патологическими процессами, в виде сложных воспалительных синдромов человека, животных и птиц.

4. Микоплазмы, связанные с заболеваниями суставов и сердца человека, животных и птиц.

5. Микоплазмы, вызывающие заболевания нервной системы, описаны пока только у грызунов.

6. Микоплазмы, обнаруживаемые при лейкозе и некоторых других опухолях у человека, животных.

7. Микоплазмы — условные сапрофиты, встречающиеся в выделениях практически здоровых людей, животных и птиц, в полости рта, почве, сточных водах и т. д. [10, 23].

Установлено, что некоторые виды микоплазм (*Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*) способны поражать органы дыхания человека [13, 24]. *Mycoplasma pneumoniae* впервые была описана как возбудитель “атипичной пневмонии”. Термин “атипичная пневмония” был предложен в 1938 г. Релманом (Relman) для характеристики своеобразного течения пневмонии, происхождение которой впоследствии связывалось с возбудителем, вызывающим холодовую гемагглютинацию (“пневмония холодовой гемагглютинации”), а затем с так называемым фактором/агентом Итона [26, 29, 32]. Впос-

ледствии было установлено, что все вышеперечисленные определения: “атипичная пневмония”, “пневмония холодовой агглютинации” и “пневмония Итона” — это синонимы, обозначающие микоплазменную (*Mycoplasma pneumoniae*) пневмонию [33]. Позднее в рубрику “атипичные возбудители” (“атипичные пневмонии”) были включены *Legionella pneumophila*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci* и *Chlamydia pneumoniae* [24]. Итак, наиболее актуальным возбудителем респираторного микоплазмоза человека является *Mycoplasma pneumoniae* [2, 18, 24]. Заражение происходит воздушно-капельным путем. Источниками заражения респираторным микоплазмозом являются как больной человек, так и здоровые носители. При микоплазмозоносительстве (Т-штаммы микоплазм) бессимптомно протекающая инфекция может активизироваться под влиянием различных факторов [10].

В ряде стран отмечена определенная цикличность развития эпидемических вспышек респираторного микоплазмоза. Изолированные и полуизолированные коллективы детей и взрослых лиц относительно молодого возраста являются благоприятной средой для циркуляции возбудителя и его носительства в бессимптомной форме [17]. Есть сведения о выделении *Mycoplasma pneumoniae* не только из респираторного тракта, но и из гениталий. Так, M. Qonlet, R. Dularetal (1995) сообщили о выделении 24 штаммов этого возбудителя из урогенитального тракта 22 женщин, наблюдавшихся в гинекологических клиниках, а также из уретры одного из 3 здоровых мужчин, сексуальных партнеров этих женщин. Авторы считают, что наиболее вероятный способ передачи *Mycoplasma pneumoniae* — сексуальные контакты и оральный секс [10].

В настоящее время описано несколько штаммов микоплазм. Последующее изучение их морфологии позволило выявить наличие структур, типичных для микоплазм, содержащих элементарные тельца величиной 100-300 нм. Микоплазмы — группа весьма разнообразных и характерных по морфологии микроорганизмов (150-200 нм), способных к репликации на бесклеточных средах. Они не имеют плотной клеточной стенки и покрыты трехслойной цитоплазматической мембраной. Многочисленные исследования морфологии микоплазм свидетельствуют об их чрезвычайной полиморфности: шаровидные, кольцевидные, коккобациллярные формы, а также нитевидные, ветвистые, причудливые формы и мелкие элементарные тельца, которые варьируют в размерах от 125 до 250 нм. Микоплазмы грамположительны [10].

Этиологически значимой является концентрация микоплазм в исследуемом материале, превышающая 14 ЦОЕ (цветообразующих единиц) в 1 мл. *Mycoplasma hominis* удалось выделить в титре 104-105 КОЭ/мл в течение 10 дней. *Mycoplasma hominis* разлагает аргинин, но не разлагает глюкозу, слабо разрушает метиленовый синий, не имеет фосфатазной, липазной и уреазной активности, не вызывает гемолиза эритроцитов. Размножение микоплазм происходит внутриклеточно

и очень интенсивно делением материнской клетки, почкованием, фрагментацией нитей и образованием в цитоплазме клетки элементарных телец размером 100-250 нм.

Все виды микоплазм обладают эндонуклеазами и экзонуклеазами и воздействуют на нуклеиновый обмен клеток. Основные биологические и морфологические свойства *Mycoplasma pneumoniae* типичны для рода *Mycoplasma*. Характерной антигенной особенностью микоплазм является, наряду с видовой специфичностью, наличие общих антигенов у видов, весьма далеких по их происхождению. Так, например, Т-штамм, часто выделяющийся при негонорейных уретритах, оказался серологически идентичен птичьему штамму. В антигенном отношении вид *Mycoplasma pneumoniae* однороден, типоспецифических антигенов не обнаружено, показана относительная устойчивость *Mycoplasma pneumoniae* к осмотическому шоку. В связи с этим особый интерес представляют природа и происхождение АТФ-аз *Mycoplasma pneumoniae*, влияние на активность этих ферментов липидных компонентов микоплазменной мембраны [2, 24]. В 1969 г. доказана способность *Mycoplasma pneumoniae* вызывать образование интерферона [2].

Возбудители “атипичной пневмонии” совокупно оказываются ответственными за развитие внебольничной пневмонии в 10-20% случаев. Однако частота “атипичных” возбудителей в этиологической структуре внебольничной пневмонии варьирует в зависимости от времени года и географических факторов [1]. На долю респираторного микоплазмоза среди распространенной бронхолегочной патологии различной этиологии приходится от 7 до 21% [16]. Х.Г. Гизатуллин и др. в 1983 г. выяснили, что этиологическая роль микоплазмы при хронической пневмонии среди больных молодого возраста весьма значительна — 21,3% [4]. По данным ВОЗ, обобщающим 126 089 случаев респираторных инфекций в разных странах мира, *Mycoplasma pneumoniae* явилась этиологическим фактором 21% заболеваний у детей в возрасте от 5 до 14 лет, 16% заболеваний у подростков и молодежи от 15 до 23 лет, 20% заболеваний у лиц до 60 лет и лишь 7% заболеваний у людей более старшего возраста [13]. Респираторный микоплазмоз был диагностирован у 11,0% детей, погибших на первом году жизни [23].

Некоторые исследователи утверждают, что заболеваемость респираторным микоплазмозом в нашей стране начинает приобретать тенденцию к увеличению [13, 22]. Микоплазмоз, вызванный *Mycoplasma pneumoniae*, удалось подтвердить у 54,2%, а в 4,8% был диагностирован респираторный микоплазмоз, вызванный *Mycoplasma hominis* [23]. *Mycoplasma pneumoniae* вызывает в среднем 9% пневмоний (колебания, по данным разных исследователей, от 0 до 30%) [2, 15].

Среди больных, госпитализированных по поводу внебольничной пневмонии, *Mycoplasma pneumoniae* диагностируется у 1-8%. Чаще она определяется у лиц молодого возраста при так на-

зываемой “ходячей пневмонией”, т. е. переносимой на ногах. Возможно, что *Mycoplasma pneumoniae* играет важную роль и у тех пожилых больных, которым требуется госпитализация [1, 40, 41]. В последнее время *Mycoplasma pneumoniae* все чаще упоминается в контексте самостоятельных этиологических факторов персистирующей астмы [12, 38, 42, 43]. Р.Ф. Хамитов и др. (2003) изучили уровень антител к *Mycoplasma pneumoniae* у больных бронхиальной астмой в фазе клинической ремиссии. Обследовано 65 пациентов с бронхиальной астмой. В диагностическом титре антитела к *Mycoplasma pneumoniae* были обнаружены у 25 (38%) пациентов из 65 [22]. Уровень заболеваемости *Mycoplasma pneumoniae* резко возрастает в периоды эпидемий острых респираторных вирусных инфекций, в свою очередь являющихся также важными факторами, способствующими возникновению и обострению течения бронхиальной астмы. Последнее обстоятельство в немалой степени способствовало формированию понятия вирусиндуцированной бронхиальной астмы [2, 21]. Респираторные вирусы достаточно часто выступают в ассоциации с *Mycoplasma pneumoniae*. По данным ряда авторов, смешанная вирусная и вирусно-микоплазменная инфекция отмечалась в 40-42% случаев хронических обструктивных заболеваний легких, к которым относится и бронхиальная астма [3, 21]. Несмотря на то, что в настоящее время роль *Mycoplasma pneumoniae* в генезе бронхиальной астмы не ясна, все-таки нельзя не учитывать факта высокой инфицированности организма этим возбудителем [11].

Mycoplasma pneumoniae обладает тропизмом к эпителиальным клеткам дыхательных путей. Возбудитель адсорбируется на слизистой оболочке верхних отделов респираторного тракта, размножается и активно распространяется по слизистой оболочке трахеи и бронхов, достигая альвеол [2, 24]. *Mycoplasma pneumoniae* оказывает цитопатическое действие и нарушает эвакуаторную функцию эпителия, а также приводит к изменению макромолекулярного биосинтеза и метаболической активности эпителиальных клеток [8, 28, 36]. Микоплазмы — слабые иммуногены. Они вызывают образование антител. Патогенные микоплазмы индуцируют продукцию иммуноглобулинов IgG, IgE, IgM. Тем не менее, из-за неадекватных реакций иммунной системы возникает подозрение, что защитная система организма иногда не воспринимает микоплазмы как чужеродные объекты. Структурное сходство мембран микоплазм и мембран клеток организма человека, их тесное соседство благоприятствуют обмену антигенами, ведут к “маскировке” антигенов микоплазм и, следовательно, к худшему распознаванию их как чужеродных. В этой связи существует возможность аутоиммунизации организма. При этом все реакции антиген — антитело происходят в непосредственной близости к поверхности клеток эпителия, что также приводит к их повреждению. Цитопатогенный эффект характеризуется несколь-

кими фазами: первая — появление многочисленных базофильных элементов Т-культуры в цитоплазме и цитоплазматических мостиках клеток Hela; вторая (через 48 ч) — тенденция, образованная колониеподобными агрегатами внутри и внутриклеточно, нарушение целостности клеточных мембран и начинающаяся дегенерация клеток; третья (72-86 ч) — резкая дегенерация клеток и огромное количество внеклеточно расположенных, в связи с разрывом и дегенерацией клеток, микроструктур Т-штамма [10].

Микоплазмы, в том числе *Mycoplasma pneumoniae*, способны вызывать неспецифическую поликлональную стимуляцию В- и Т-лимфоцитов [25, 33], что приводит к временной (периодической) продукции множества антител разных классов, может приводить и к срыву толерантности в отношении собственных антигенов инфицированного организма. С другой стороны, стимуляция Т-супрессоров, вызываемая микоплазмой, приводит к временному иммунодефициту. Характерные морфологические черты микоплазм, их миниатюрность и пластичность позволяют им проникать в крипты мембран инфицируемых клеток. Такая локализация обеспечивает механическую защиту от фагоцитов. В большинстве случаев микоплазмы либо вообще не фагоцитируются, либо фагоцитоз оказывается неэффективным из-за недостатка специфических антител и (или) комплемента [2]. Постинфекционный иммунитет, сохраняемый в течение 5-10 лет, обусловлен как секреторными, так и гуморальными антителами [24]. Достижения в области молекулярной генетики позволили осуществить генотипирование и определить характеристики вирулентных свойств микоплазм. Вирулентность *Mycoplasma pneumoniae* связана с наличием гемолитической активности и способностью оказывать цитотоксическое действие. Гемолитическая активность *Mycoplasma pneumoniae* проявляется в их действии на холодовые агглютинины.

До настоящего времени в патогенезе респираторного микоплазмоза остается еще много неясного. Обобщенные материалы, касающиеся механизмов патогенеза и персистенции микоплазм, представлены в ряде работ [13, 17, 30, 31]. *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* вызывают заболевания (микоплазмозы) как со стороны респираторного тракта, так и мочеполовых путей, суставов, других органов и систем [2, 18, 24].

По мнению ряда исследователей, микоплазмы могут длительно персистировать в клетках эпителия, лимфоглоточном кольце, способствовать развитию аллергии, обуславливать более тяжелое течение неспецифических воспалительных заболеваний легких и являться причиной обострений хронической бронхолегочной патологии у взрослых [6-8, 14, 27, 28, 35]. Обычные клинические проявления респираторного микоплазмоза наблюдаются в виде пневмонии, бронхита, бронхиолита, трахеобронхита, фарингита, крупа. Респираторный микоплазмоз может протекать в виде пораже-

ния верхних дыхательных путей и бронхита без пневмонии. Характерным для *Mycoplasma pneumoniae* является мучительный, преимущественно сухой кашель. Микоплазменной пневмонии у большинства больных свойственно легкое течение, но встречаются и тяжелые формы заболевания с острым бурным началом, выраженной интоксикацией, менингоэнцефалитом [20]. Нередко респираторный микоплазмоз имеет скрытое течение, которое представляет большую потенциальную опасность, так как при определенных условиях он может активизироваться и явиться причиной тяжелых воспалительных процессов [10].

Одним из важнейших факторов, определяющих исход воспалительного процесса в легких, является длительность персистенции микоплазменной инфекции [19, 20]. Сравнительное изучение течения микоплазменной инфекции у 109 больных с наличием бронхиальной астмы и у 156 больных с микоплазменной инфекцией и поражением бронхов без бронхиальной астмы позволило выявить различия, представленные достоверно более длительным течением отдельных основных симптомов в группе детей с сопутствующей бронхиальной астмой. Определено отягщающее влияние аденовирусной инфекции на клиническую картину. Выявлена корреляция между тяжестью и выраженностью симптоматики при микоплазменной инфекции и содержанием секреторного IgA, а также специфических антител, как сывороточных, так и секреторных [11]. Физикальные изменения в легких при *Mycoplasma pneumoniae* скудны и не соответствуют более значительным рентгенологическим изменениям. Воспалительный процесс часто локализуется в нижней доле легких [4, 5, 9, 39].

При распознавании микоплазмозов, особенно стертых форм, большое значение принадлежит специфическим лабораторным исследованиям. Бессимптомную инфекцию, которая нередко встречается, удается выявить только при помощи лабораторных методов. Для диагностики микоплазмоза используются как методы выделения возбудителя, так и выявления противомикоплазменных антител. Для выявления антител к *Mycoplasma pneumoniae* у больных бронхиальной астмой в фазе клинической ремиссии Р.Ф. Хамитов и др. применяли метод непрямого иммуноферментного анализа [22]. Исследования, основанные на результатах серологических реакций и не включающие диагностику полимеразной цепной реакцией, являются достаточно распространенными и за рубежом, даже несмотря на существующие различия в материально-техническом обеспечении лабораторно-диагностического процесса [37]. Сложность диагностики респираторного микоплазмоза состоит в том, что большинство лабораторий не могут дать необходимую информацию своевременно, т. е. к моменту выбора лечения. Возможно, исключением является обнаружение специфического IgM в остром периоде заболевания [40, 41]. Однако качество диагностических методик вызывает сомнение, и большинству лабораторий они не доступны [1].

Л и т е р а т у р а

1. Бартлетт Д.Д. Инфекции дыхательных путей. М.: БИНОМ; СПб.: Невский диалект, 2000. 36 с.
2. Борхсениус С.Н., Чернова О.А. Микоплазмы: молекулярная и клеточная биология, патогенность, диагностика. Л.: Наука, 1989. 156 с.
3. Вишнякова Л.А. // Тер. архив. 1990. №11. С. 59-62.
4. Гизатулин Х.Г., Валитова М.Н., Захаренко В.В. // Иммунология вирусных и микоплазменных инфекций. Алма-Ата, 1983. Т.15. С. 129-132.
5. Гизатулин Х.Г., Ганжул И.А., Байжомартов М.С. и др. // Воен.-мед. журн. 1983. №12. С. 39-40.
6. Горина Л.Г., Романова Р.Ю., Гончарова С.А. // Микробиология. 1986. №4. С. 18-21.
7. Кирпичникова Г.И., Неверов В.А., Ремезов А.П. // Иммуитет, иммунодефициты, иммуноориентированная терапия. СПб., 1997. С. 12-13.
8. Климанская Е.В., Выренкова Н.Ю., Андрущенко Е.В. и др. // Педиатрия. 1994. №2. С. 21-25.
9. Князева Л.Д., Липкович С.А., Крылов В.Ф. и др. // Сов. медицина. 1984. №7. С. 93-96.
10. Козлова В.И., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: Рук-во для врачей. 6-е изд. М.: Триада-Х, 2003. С. 251, 252, 332-334.
11. Королева Е.Г., Осидак Л.В., Милькин К.К. и др. // Пульмонология. 2002. №5. С. 13-16.
12. Лайнонен М. (Leinonen M.) // Рос. мед. вести. 1997. №2 (1). С. 74-76.
13. Лисин В.В., Коренько И.Е. Респираторный микоплазмоз: М.: ВНИИМИ, 1988. 77 с.
14. Николаевский В.В., Навроцкий В.В., Лебедева Т.Г. Этиологическая роль вирусов и микоплазмы пневмонии в развитии неспецифических заболеваний легких. Л., 1982. С. 84-85.
15. Пилипчук Н.С., Молотков В.Н., Андрущенко Е.В. Болезни органов дыхания. Киев: Вища школа, 1986. 337 с.
16. Прохоровский С.В., Вульфвич Ю.В., Раковская И.В. // Клин. мед. 1992. С. 9-10, 14-19.
17. Прохоровский С.В., Пронин А.В., Санин А.В. // Вестн. АМН СССР. 1985. №10. С. 43-51.
18. Прохоровский С.В., Раковская И.В., Вульфвич Ю.В. Медицинская микоплазмология. М.: Медицина, 1995. 288 с.
19. Сильвестров В.П., Караулов А.В., Марциновский В.Ю. и др. // Тер. архив. 1986. №6. С. 84-93.
20. Сильвестров В.П., Федотов П.Н. Пневмонии. М.: Медицина, 1987. 246 с.
21. Солдатов Д.Г. Бронхиальная астма. М.: Агар, 1997. Т.2. С. 83-117.
22. Хамитов Р.Ф., Новоженков В.Г., Пальмова Л.Ю. и др. // Пульмонология. 2003. №2. С. 31-34.
23. Цинзерлинг А.В., Вуду Г.А. Внутритробный микоплазмоз. Кишинев: ШТИИИЦА, 1986. С. 45-46.

24. Шуб Г.М., Швиденко И.Г., Корженевич В.И. и др. Основы медицинской бактериологии, вирусологии и иммунологии: М.: Логос, 2001. С. 143-144.
25. Arai S., Munakato T., Kuwano K. // *Yale J. Biol. Med.* 1983. Vol. 56, No.5-6. P. 631-638.
26. Chanock R.M., Mufson M.A., Vloom M.A. et al. // *JAMA.* 1961. Vol. 175, P. 213.
27. Chernov V.M., Chernova O.A. // *Biomed. Lett.* 1994. Vol. 50, P. 275-277.
28. Daian C.M., Wolff A.N., Bielori L. // *Allergy Asthma Proc.* 2000. Vol. 21, No.2. P. 107-111.
29. Eaton M.D., Meikeljohn G., Herick van W. // *J. Exp Med.* 1944. Vol. 79, P. 649.
30. Fernald G.W. // *Rev. infect. Dis.* 1982. Vol.4, Suppl. P. 201-204.
31. Fernald G.W. // *Yale J. Biol. Med.* 1983. Vol. 56, No.5-6. P. 649-651.
32. Finland M., Peterson O.L., Alein H.E. et al. // *J. Clin. Invest.* 1945. Vol. 24, P. 451.
33. Foy H.M. // *Clin Infect Dis.* 1993. Vol. 17, P.37.
34. Foy H.M. *Bacterial infections of humans. Epidemiology and control.* New York, 1982. P. 345-366.
35. Gerald W., Feruuld M.D. // *A review. Yale J. Biol. Med.* 1983. Vol. 74, No.3. P. 259-263.
36. Grant C.C., Ingram R. // *N.Z. Med. J.* 2000. Vol. 113, No.1104. P. 58-62.
37. Herrmann H., Bottcher M., Wiersbitzky H. et al. // In: *Proceedings 3-rd Meeting of European Society for Chlamydia Reserarch.* 1996. P. 233.
38. Kalman S., Mitchell W., Marathe R. et al. // *Nat. Genet.* 1999. Vol. 21, No.4. P. 385-389.
39. Kreunter A.K. *Mycoplasma pneumoniae. Respiratory infection with M. pneumoniae. Princ. Med. Ther. Pregnancy.* New York-London, 1985. P. 528-530.
40. Ramirez J.A., Ahkee S., Tolentino et al. // *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1996. Vol. 24, P. 7.
41. Waris M.E., Toikka P., Saarinen T. et al. // *J Clin Microbiol.* 1998. Vol. 36, P. 3155.
42. Yano T., Ichikawa Y., Komatu S. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994. Vol. 149, No.5. P. 1348-1353.
43. Yano T., Ichikawa Y., Komatu S. et al. // *Kansensho-Gaku Zasshi.* 1990. Vol. 64, No.12. P. 1566-1571.

