

**Федеральное агентство по здравоохранению
и социальному развитию**

**ГОУ ВПО Ставропольская государственная
медицинская академия**

В.А.Батурин, Е.В.Щетинин

**АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
РЕСПИРАТОРНОГО МИКОПЛАЗМОЗА**

Методические рекомендации

Ставрополь 2007

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 возникало 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 относили хламидиозы, микоплазмозы, легионеллезы, пневмоцистозы.

Термин “атипичные” в настоящее время постепенно уходит в прошлое в связи с накопленными научными данными, благодаря которым каждая из выше перечисленных инфекций стала приобретать свойственные ей характерные черты и вполне типичную клиническую картину – свое “лицо”. 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.

Микоплазма является внутриклеточным паразитом и в прежние годы наиболее часто рассматривалась в связи со способностью вызывать вялотекущее поражение урогени-

тального тракта, а также верхних или нижних дыхательных путей [1–3]. Сегодня микоплазменная инфекция прочно заняла ведущее место в спектре возбудителей пневмоний после пневмококка, которые нередко имеют тенденцию к хронизации (74%) и тяжелому течению с летальными исходами (12,9%) [4, 5].

За прошедшие годы был накоплен огромный опыт по изучению микоплазменной инфекции как у взрослых, так и у детей. По данным различных исследований на долю микоплазменной инфекции среди заболеваний респираторного тракта приходится от 4,9% до 67% случаев. Более высокий уровень заболевания отмечается у детей раннего возраста и лиц с ослабленным иммунитетом старше 65 лет [6–8].

Следует согласиться с мнением отечественных экспертов, разработавших современную программу по респираторным заболеваниям, что в России, впрочем, как и за рубежом, пока недостаточно эпидемиологических данных, чтобы оценить частоту заболеваний дыхательных путей, при которых внутриклеточные возбудители являются этиологически значимыми [9]. В среднем считается, что уровень инфицирования хламидиями взрослых здоровых лиц в пределах 8–10%, микоплазмами – 2–6%. Вероятность развития инфекций увеличивается в 2–3 раза при неблагоприятных социально-экономических условиях, в 4–5 раз при циркуляции возбудителя в семье и рецидивирующем их течении [3].

Распространенность микоплазменных инфекций у пациентов с бронхолегочной патологией значительно варьирует (от 6,2% до 50%). С данными инфекциями в настоящее время связывается в первую очередь развитие респираторных форм заболеваний у детей и взрослых. Описаны также и внелегочные формы заболевания (менингит, миокардит, пиелонефрит, реактивный артрит, лимфаденопатия и лимфаденит, конъюнктивит, уретрит и многие другие). Смешанные варианты хламидийно-микоплазменной инфекции характеризуются

ются развитием более тяжелых форм респираторных заболеваний (деструктивные и плевропневмонии) с функциональными расстройствами (синдром вегетативной дистонии, дискинезия желчевыводящих путей, вертебробазилярная недостаточность и др.).

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 [14].

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 уrogenитального тракта [15].

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 распреде-

ленный в виде нитей ДНК, рибосомы 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 [14, 16]. 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 экспери-

мента этот штамм вызывал инаппарантную 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 г.), обладают штаммы, способные вызывать пневмонии 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 развитию нарушения 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, циркулирующие и прикрепляющиеся к стенкам сосудов [16].

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 еще 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, а исследования по этим важным проблемам имеют спекулятивный характер.

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 чувствительность к противомикробным средствам, а также отбор клинических, лабораторных и функциональных методов для диагностики и контроля за эффективностью лечения инфекции респираторного трак-

та. 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 [10-13,17]. Диагностика микоплазменной инфекции выполнялась с помощью реактивов ЗАО “Ниармедик-плюс” для *M. pneumoniae* (“МикропневмоФлюоскрин”). 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, Ставрополь). 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 (доксициклин) и фторхинолоны (офлоксацин, ципрофлоксацин и левофлоксацин).

Результаты исследования еще раз подтвердили необходимость проведения микробиологической диагностики, направленной на выявление возбудителя или его АГ в местах колонизации. Оптимальным является исследование мазков из доступных мест (зев, конъюнктивы, нос т.д.) и мокроты с обязательным проведением культурального исследования. При сопоставлении результатов, полученным 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 ми-

коплазм 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 структуре 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 установленно-

го 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 пациентов, 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*.

Интересно, что если до 2003 года более 85% госпитализированных пациентов проходили бактериологическое исследование, уже принимая антибактериальный препарат, то за последние 2 года этот показатель значительно снизился и составил 45% ($p < 0,05$). 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 «Иммунотекс». 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.

Лечение внутриклеточных инфекций

Традиционными для лечения внутриклеточных инфекций принято считать макролиды и тетрациклины. Некоторые антибактериальные препараты по причине развития побочных осложнений (тетрацилин, хинолоны) либо недостаточной эффективности (сульфаниламиды) в настоящее время применяются только по особым показаниям. Вместе с тем, выделены наиболее эффективные для лечения микоплазмозов антибактериальные препараты и определена оптимальная продолжительность лечения: доксициклин, кларитроми-

цин, азитромицин и эритромицин, а также респираторные фторхинолоны.

Доксициклин – внутрь 0,05-0,1 2 раза в день;

Кларитромицин – внутрь 7,5–15 мг/кг/сут или 0,5-1,0 в сутки в 2 приема;

Азитромицин – внутрь 10 мг/кг/сут или 0,5 в 1 прием;

Эритромицин – внутрь 30–50 мг/кг/сут или по по 0,5 3-4 раза в день.

Антибиотики следует назначать в зависимости от остроты и тяжести инфицирования 14 дней. При наличии инфицированных родителей или sibсов, 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 респираторных 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, т.е. 14-дневных курсов лечения с последующим проведением иммунокорректирующей терапии, в

том числе продленным назначением 14-членных макролидов.

Проведенное катамнестическое наблюдение за большой группой больных показало, что у многих из них основной причиной формирования хронического течения 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. В связи с этим важное значение приобретает своевременные диагностические мероприятия, проведение антибактериальной, иммунокорригирующей и функционально-восстановительной терапии.

Таким образом, проведение 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

1. Делекторский В.В., Яикова Г.Н. Современное представление о роли хламидий в патологии урогенитального тракта (клиника, диагностика, лечение). М., 1994.

2. Раковская И.В., Горина Л.Г. Лабораторная диагностика микоплазмозов человека.// *Клин. лаб. диагностика* 1999.- №11.- С.6-7.

3. Савенкова М.С. Хламидийная и микоплазменная инфекции в практике педиатра.// *Consilium Medicum*, 2004.- приложение.- С.20-27.

4. Покровский В.И., Прозоровский С.В., Малеев В.В. и др. *Этиологическая диагностика и этиотропная терапия острых пневмоний*. М., 1995.

5. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С.В. и др. *Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике*.// *Инфекции и антимикроб химиотер* 2003.- Т.5, №4.- С.99-118.

6. *Current Pediatric Diagnosis & Treatment, 17th Edition.*/ Eds by W.W.Hay, M.J.Levin, J.M.Sondheimer, R.R.Deterding, 2005.- 429 p.

7. Foy HM, Cooney MK, Maletzky AS et al. *Incidence and etiology of pneumonia, croup and bronchiolitis in preschool children belonging to a prepaid medical care group over a four-year period.* // *Am J Epidemiol* 1973.- 97 (2).- 80–92.

8. Gerbase AC, Rowley SI, Mertens TE. *Global epidemiology of sexually transmitted diseases.* // *J Lancet* 1998.- 351.- 2–4.

9. *Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа.* М., 2002.

10. *Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (Методические указания МУК 4.2.1890-04).*// *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2004.- Т.6, №4.- С.306-357.

11. *Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков.*// *МЗ СССР.* М.; 1983.

12. *Об унификации микробиологических методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений.*// *Приказ №535 МЗ СССР от 22 апреля 1985 г.*

13. *Зубков М.Н. Сбор, транспортировка биологического материала и трактовка результатов микробиологических*

исследований.// *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2004.- Т.6, №2.- С.143-154.

14. Прозоровский С.В., Раковская И.В., Вульфович Ю.В. *Медицинская микоплазмология.* М., 1995.

15. Прилепская В.Н., Абуд И.Ю. Урогенитальный микоплазмоз. // *Рус. мед. журн.* 1998.- 6 (5).- 295–300.

16. Раковская И.В. *Микоплазмы и микоплазмозы человека Руководство для врачей.* М., 1999.

17. *NCCLS Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Eleventh Informational Supplement, M100-S11 2001.*- 21(1).