

ГЛАВА 1. РЕСПИРАТОРНЫЕ МИКОПЛАЗМОЗЫ

Н.А. Крылова, Л.Г. Горина, И.В. Раковская

CHAPTER 1. RESPIRATORY MYCOPLASMOSIS

Nataliya A. Krylova, Luiza G. Gorina, Irina V. Rakovskaya

В последнее время большое внимание уделяется роли микоплазменной инфекции при респираторной патологии, а также изучению механизмов персистенции бактериальных антигенов в макроорганизме и возможности их длительного хранения. Актуален вопрос о значении антигенемии при инфекционных заболеваниях.

Отсутствие ригидной клеточной стенки у микоплазм обуславливает их полиморфизм, пластичность, резистентность к агентам, подавляющим синтез клеточной стенки (включая пенициллин и его синтетические производные). Микоплазмы способны ускользать от иммунологического контроля и длительно персистировать в организме [1]. Они могут длительное время сохраняться и размножаться в тканях макроорганизма и изменять метаболизм инфицированных клеток. Антигены микоплазм плохо распознаются организмом хозяина, что препятствует выработке антимиоплазменных антител, нарушает фагоцитоз и способствует персистенции возбудителя [2, 3]. Последняя может быть причиной хронического течения патологического процесса с периодическими обострениями.

Длительная персистенция микоплазм на клетках хозяина связана с их мембранным паразитизмом, позволяющим избегать фагоцитоза. Незавершенность фагоцитоза приводит к длительной антигенной стимуляции клеток мононуклеарно-фагоцитирующей системы, усилению продукции цитокинов, в т. ч. вызывающих хронизацию воспалительного процесса. При микоплазменных инфекциях антигены микоплазм способны длительно сохраняться в организме больного в различных формах: в виде корпускулярных антигенов живых и погибших клеток, растворимых макромолекулярных соединений, циркулирующих в крови в свободном или связанном в циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) состоянии [4].

Обсуждение роли микоплазм в инфекционной патологии связано с отсутствием характерных клинических симптомов. Клинические респираторные проявления микоплазменной инфекции разнообразны. Наиболее часто наблюдаются синдром острой респираторной инфекции, острый трахеит, острый бронхит, острая пневмония, хроническая

ЛОП-патология, обструктивный синдром, обострения бронхиальной астмы (БА). Микоплазменная инфекция способствует формированию стойкой реактивности бронхов, прогрессированию иммунной недостаточности, склонности к частым респираторным заболеваниям, снижению эффективности стандартных схем терапии.

Микоплазменная инфекция может поддерживать или даже утяжелять аллергическое воспаление в дыхательных путях при БА [5, 6]. *Mycoplasma pneumoniae* способна увеличивать воспаление в дыхательных путях за счет активации воспалительных механизмов, вызывать усиление Th2-зависимого иммунного ответа [7]. Было показано, что *M. pneumoniae* является не только инфекционным агентом, но и аллергеном. Белок P1 *M. pneumoniae* может индуцировать выработку P1-специфического иммуноглобулина (Ig) E [8]. Выделяемый ею специфический CARDS-токсин (*community acquired respiratory distress syndrome toxin*) вызывает вакуолизацию клеток бронхиального эпителия, оказывает цитотоксическое действие на эпителий респираторного тракта. CARDS-токсин способствует развитию аллергического воспаления в легких, продукции цитокинов Th2-типа, играет важную роль в развитии воспаления и дисфункции дыхательных путей [9, 10]. Сведения о роли микоплазменной инфекции в возникновении обострений БА противоречивы: одни авторы не отмечают существенного влияния *M. pneumoniae* [11], другие же указывают на ее существенное значение [4, 12]. Острая пневмония микоплазменной этиологии обычно не является причиной повторения эпизодов обструкции [13]. При обострении БА особенно часто обнаруживаются *M. pneumoniae* и *M. hominis* [14–16]. При этом отмечается феномен длительной циркуляции в крови антигенов, ДНК и целых клеток микоплазм как в свободном состоянии, так и в составе ЦИК у больных с респираторной патологией. ЦИК являются своеобразным депо, местом сохранения не только различных клеточных компонентов микоплазм, но и живых клеток, способных к поддержанию инфекционного процесса в организме [4]. Влияние микоплазменной инфекции на течение БА было неоднократно показано в исследованиях [17–19]. Рецидив обструктивного синдрома при

микоплазменной инфекции связан с персистенцией возбудителя в организме [11, 12]. Длительная персистенция может вызвать хроническое течение патологического процесса с периодическими обострениями. Кроме того, отмечается феномен длительной циркуляции микоплазменных антигенов в крови пациентов. Длительная персистенция микоплазм на клетках-хозяевах может быть обусловлена их мембранным паразитизмом, который позволяет им избегать фагоцитоза [4].

Микоплазменные инфекции не имеют патогномических особенностей, что затрудняет клиническую диагностику заболеваний и увеличивает значимость лабораторной диагностики.

Роль микоплазмоза в этиологии заболеваний респираторного тракта у детей определяет важность выбора антибактериальной терапии: применяются макролиды, тетрациклины, фторхинолоны. У детей помимо эффективности необходимо также учитывать профиль безопасности лекарственных средств. Препаратами выбора в терапии микоплазменной инфекцией у детей раннего и дошкольного возраста являются макролиды.

Актуальной проблемой является устойчивость к антибиотикам при лечении микоплазменных инфекций [20]. Точечные мутации в местах связывания макролидов, расположенных в генах 23S рРНК или в генах, кодирующих рибосомальные белки L4 и L22, были описаны при резистентности к макролидам [21, 22]. О точечных мутациях в генах 16S рРНК сообщалось в связи с устойчивыми к тетрациклину *M. pneumoniae* [22] и *M. bovis* [23]. Развитие резистентности микоплазм, образующих микроколонии, к антибиотикам показано в исследованиях [24, 25]. При конфокальной микроскопии с флуоресцентным окрашиванием были обнаружены микроколонии, прикрепленные к абиотической поверхности с видимой архитектурой биопленки [24]. Биопленка также участвует в возникновении и фенотипической устойчивости к антибиотикам [26]. Наблюдение на абиотической поверхности методами световой и электронной микроскопии подтвердило способность штамма *M. pneumoniae* FH к образованию биопленки. Этот факт имеет большое значение для понимания причин длительной персистенции *M. pneumoniae* в организме человека и для разработки новых подходов в лечении затяжных и хронических форм инфекционных процессов, вызванных *M. pneumoniae* [27].

Микроколонии микоплазм отличаются от типичных классических колоний этого микроорганизма, так как имеют винтообразную форму типа пропеллера с плотным центром и отходящими от него «лопастями». Последние состоят из палочковидных клеток, расположенных параллельными рядами и тесно прилегающих друг к другу боковыми поверхностями [25]. Эта форма микоплазм характеризуется специфической морфологией клеток и колоний, изменениями ключевых биохимических маркеров, неспеци-

фической устойчивостью к лечению антибиотиками и другим воздействиям, включая иммунный ответ, а также широким распространением в клинических образцах.

В настоящее время насущным вопросом остается повышение эффективности терапии при микоплазменной инфекции.

Литература

1. Lanao AE, Chakraborty RK, Pearson-Shaver AL. Mycoplasma Infections. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021 Jan. 2021 Aug 10. PMID: 30725612.
2. Yiwen C, Yueyue W, Lianmei Q, Cuiming Z et al. Infection strategies of mycoplasmas: Unraveling the panopoly of virulence factors. *Virulence*. 2021; 12(1): 788–817. doi: 10.1080/21505594.2021.1889813.
3. Qin L, Chen Y, You X. Subversion of the immune response by human pathogenic mycoplasmas. *Front Microbiol*. 2019; 10: 1934. doi: 10.3389/fmicb.2019.01934.
4. Горина Л.Г., Крылова Н.А., Раковская И.В., Гончарова С.А. и др. Тактика контроля и оценка клинической эффективности терапии детей с бронхиальной астмой, ассоциированной с микоплазменной инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2021; 99(5): 35–41.
5. Totten AH, Xiao L, Luo D, Briles D et al. Allergic airway sensitization impairs antibacterial IgG antibody responses during bacterial respiratory tract infections. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143(3): 1183–1197.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2018.07.021.
6. Schaunaman N, Sanchez A, Dimasuay KG, Pavelka N et al. Interleukin 1 receptor-like 1 (IL1RL1) promotes airway bacterial and viral infection and inflammation. *Infect Immun*. 2019; 87(7): e00340-19. doi: 10.1128/IAI.00340-19.
7. Dy ABC, Tanyaratsrisakul S, Voelker DR, Ledford JG. The emerging roles of surfactant protein-A in asthma. *J Clin Cell Immunol*. 2018; 9(4): 553. doi: 10.4172/2155-9899.1000553.
8. Ye Q, Mao JH, Shu Q, Shang SQ. Mycoplasma pneumoniae induces allergy by producing P1-specific immunoglobulin E. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018; 121(1): 90–97. doi: 10.1016/j.anai.2018.03.014.
9. Ramasamy K, Balasubramanian S, Manickam K, Pandrangi L et al. Mycoplasma pneumoniae community-acquired respiratory distress syndrome toxin uses a novel KELED sequence for retrograde transport and subsequent cytotoxicity. *mBio*. 2018 Jan 23; 9(1): e01663–17. doi: 10.1128/mBio.01663-17.
10. Maselli DJ, Medina JL, Brooks EG et al. The Immunopathologic effects of mycoplasma pneumoniae and community-acquired respiratory distress syndrome toxin. A primate model/ *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018; 58(2): 253–260. doi: 10.1165/rcmb.2017-0006OC.
11. Wood PR, Kampschmidt JC, Dube PH et al. Mycoplasma pneumoniae and health outcomes in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017; 119(2): 146–152. e2. doi: 10.1016/j.anai.2017.05.022.

12. Sun W, Pan L, Zhang W. Risk Factors for Readmission of Children Hospitalized With Acute Asthma Attacks in South China. *J Asthma*. 2019; 29: 1–10. doi: 10.1080/02770903.2019.1705334.
13. Rhim J.W., Kang H.M., Yang E.A., Lee K.Y. Epidemiological relationship between *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia and recurrent wheezing episode in children: an observational study at a single hospital in Korea. *BMJ Open*. 2019; 11: 9(4): e026461. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026461.
14. Abe N, Yasudo H, Fukano R, Nakamura T et al. Multi-season analyses of causative pathogens in children hospitalized with asthma exacerbation. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019; 30(7): 724–731. doi: 10.1111/pai.13102.
15. Kumar S, Roy RD, Sethi GR, Saigal SR. *Mycoplasma pneumoniae* infection and asthma in children. *Trop Doct*. 2019; 49(2): 117–119. doi: 10.1177/0049475518816591.
16. Kong K, Ding Y, Wu B, Lu M et al. Clinical predictors of wheezing among children infected with *Mycoplasma pneumoniae*. *Front Pediatr*. 2021; 9: 693658. doi: 10.3389/fped.2021.693658.
17. Liu X, Wang Y, Chen C, Liu K. *Mycoplasma pneumoniae* infection and risk of childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog*. 2021; 155: 104893. doi: 10.1016/j.micpath.2021.104893.
18. Luo C, Yang Y, Li P, Chen X et al. Effect of nursery on asthma and acute upper respiratory infection in healthy preschool children. *Postepy Dermatol Alergol*. 2022; 39(4): 675–681. doi: 10.5114/ada.2021.108420.
19. Luo J, Chen H, Zhang Q, Huang X et al. Metabolism Characteristics of *Mycoplasma pneumoniae* infection in asthmatic children. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2022; 14(6): 713–729. doi: 10.4168/aair.2022.14.6.713.
20. Choi YJ, Chung EH, Lee E et al. Clinical characteristics of macrolide-refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in Korean children: a multicenter retrospective study. *J Clin Med*. 2022 Jan; 11(2): 306. doi: 10.3390/jcm11020306.
21. Gautier-Bouchardon AV. Antimicrobial resistance in *Mycoplasma* spp. *Microbiol Spectr*. 2018; 6(4). doi: 10.1128/microbiolspec.ARBA-0030-2018.
22. Ishiguro N, Sato R, Mori T, Tanaka H et al. Point-of-care molecular diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* including macrolide sensitivity using quenching probe polymerase chain reaction. *PLoS One*. 2021; 16(10): e0258694. doi: 10.1371/journal.pone.0258694.
23. Hata E., Harada T, Itoh M. Relationship between antimicrobial susceptibility and multilocus sequence type of *Mycoplasma bovis* isolates and development of a method for rapid detection of point mutations involved in decreased susceptibility to macrolides, lincosamides, tetracyclines, and spectinomycin. *Appl Environ Microbiol*. 2019; 85(13): e00575-19. doi: 10.1128/AEM.00575-19.
24. Awadh AA, Kelly AF, Forster-Wilkins G, Wertheim D et al. Visualisation and biovolume quantification in the characterisation of biofilm formation in *Mycoplasma fermentans*. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 11259. doi: 10.1038/s41598-021-90455-5.
25. Rakovskaya IV, Ermolaeva SA, Levina GA et al. Microcolonies: a novel morphological form of pathogenic *Mycoplasma* spp. *J Med Microbiol*. 2019; 68(12): 1747–1758. doi: 10.1099/jmm.0.001081.
26. Feng M, Burgess AC, Cuellar RR et al. Modelling persistent *Mycoplasma pneumoniae* biofilm infections in a submerged BEAS-2B bronchial epithelial tissue culture model. *J Med Microbiol*. 2021; 70(1). doi: 10.1099/jmm.0.001266.
27. Бархатова О.И., Андреевская С.Г., Алексеева Н.В. и др. Образование биопленки *in vitro* возбудителем респираторного микоплазмоза *Mycoplasma pneumoniae*. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2019; 3: 122–127.

Информация об авторах

Крылова Наталья Алексеевна — к. м. н., доцент кафедры детских болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 609-14-00; e-mail: nat.seliverstova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6679-6385>)

Горина Луиза Георгиевна — д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории микоплазм и L-форм бактерий ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 190-43-68; e-mail: lugor@bk.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2820-4892>)

Раковская Ирина Валентиновна — д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории микоплазм и L-форм бактерий ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 190-43-68; e-mail: rakovskaya35@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9322-6663>)