Российский НИИ гематологии и трансфузиологии

рук.лаб.бактериологии, профессор
Чеботкевич Виталий Николаевич

Микоплазменные инфекции человека

Санкт-Петербург, 2-я Советская ул., 16
тел. (812) 277-29-58
факс (812) 274-92-27
E-mail: haematology@atlant.ru

ТЕРМИНЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В МИКОПЛАЗМОЛОГИИ

- PPLO - плевропневмония подобные организмы. Названы по аналогии с первым видом микоплазм – возбудителем плевропневмонии крупного рогатого скота, открытого Nocard и Roux в 1898 г. (устаревший).
- L-формы - формы бактерий, лишенные клеточной стенки. Названы в честь Листеровского института в Лондоне Kleinberger Nobel в 1935 г.
- Tenericutes – «нежнокожные»
- Mollicutes - «тонкокожные»
- Mycoplasma - «нитевидные». Термин подчеркивает пластичность клеток микоплазм.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МИКОПЛАЗМ

- отсутствие ригидной клеточной стенки, способность проходить через поры диаметром 0,22 мкм. Все грамотрицательные
- малый размер генома (1/16 кишечной палочки, 1/10 риккетсий);
- минимум органелл – мембрана, нуклеоид, рибосомы;
- низкое соотношение Г+Ц пар в ДНК – 25-30% (исключение *M.pneumoniae* – 39-40%);
- способность паразитировать на мембране клетки;
- колонии 0,1-0,3 мм (уреаплазмы 0,01-0,03 мм) в виде яичницы-глазуньи;
- подавление роста микоплазм специфическими сыворотками.

ТАКСОНОМИЧЕСКОЕ ПОЛОЖЕНИЕ МИКОПЛАЗМ

- Царство Procaryotes
- Отдел Tenericutes
- Класс Mollicutes

- Порядок I. Mycoplasmatales

- Семейство I. Mycoplasmataceae
- род I. Mycoplasma – 92 вида
- род II. Ureaplasma - 5 видов

- Семейство II. Spiroplasmataceae
- род Spiroplasma – 11 видов

- Порядок II. Acholeplasmatales

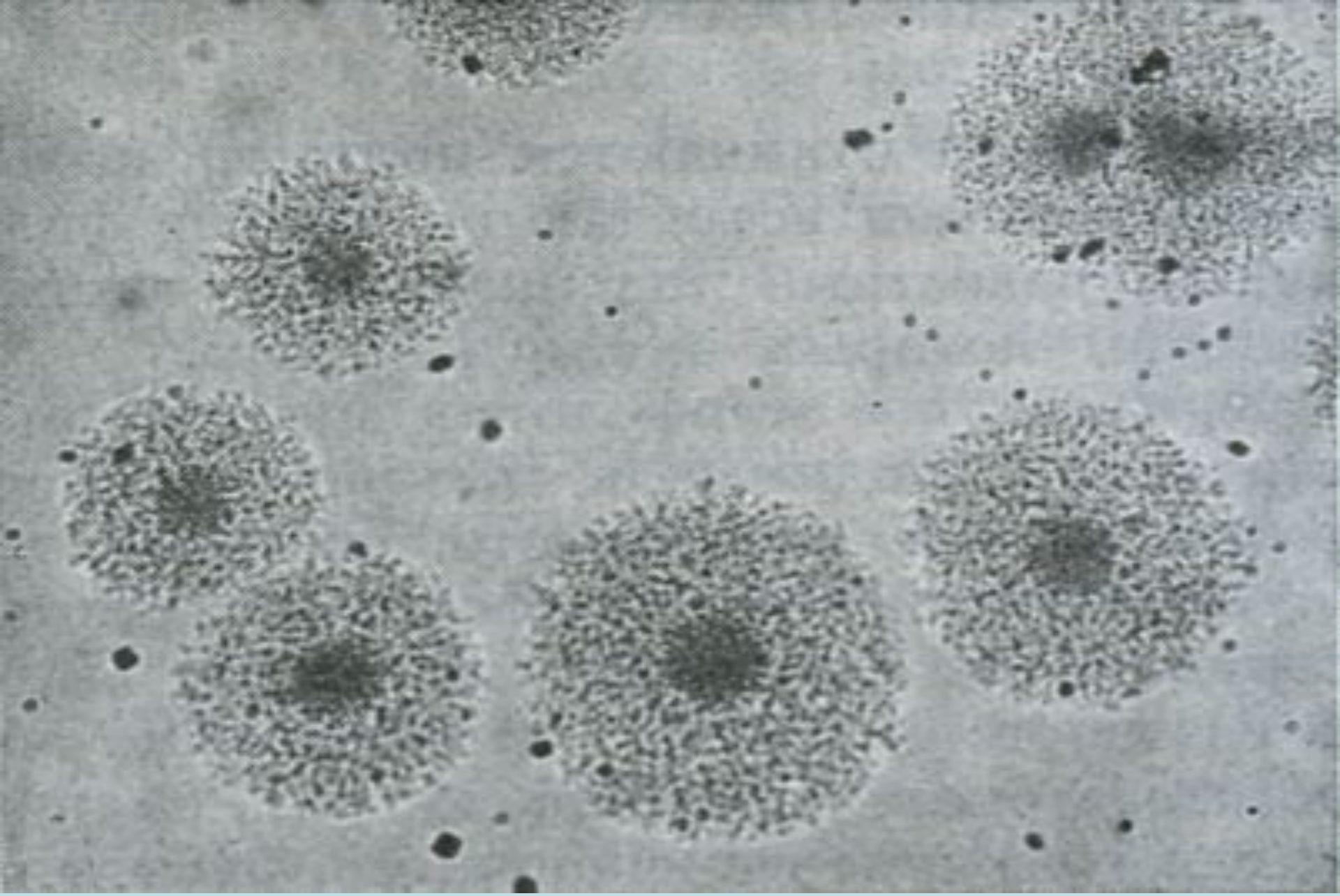
- Семейство Acholeplasmataceae
- род Acholeplasma – 12 видов

- Порядок III. Anaerplasmatales

- Семейство Anaeroplasmataceae
- род I. Anaeroplasma – 4 вида
- род II. Asteroplasma – 1 вид

- Не классифицированные Mollicutes

M. pneumoniae ***Увеличение x120***



M. salivarium ***Увеличение х 60***

Виды микоплазм выделяемых из органов и тканей человека

Виды	Метаболизм Аргинина, Глюкозы, мочевины	Локализация	Встречаемость
M.pneumoniae	глюкоза	ротоглотка	не часто
M.hominis	аргинин	ротоглотка	не часто
		мочеполов.тр.	часто
M.genitalium	глюкоза	мочеполов.тр. (респ.пути-СПИД)	не часто
M.fermentans	аргинин, глюкоза	Системно	оч.редко
		СПИД	часто
M.salivarium	аргинин	ротоглотка	часто
M.orale	аргинин	ротоглотка	часто
M.buccale	аргинин	ротоглотка	часто
M.facium	аргинин	ротоглотка	редко
M.arthtridis	аргинин	синовиал.жид.	часто
M.penetrans	аргинин, глюкоза	мочеполов.тр.	оч.редко
		СПИД	часто
M.pirum	аргинин, глюкоза	системно	редко
		СПИД	часто
M.primatum	аргинин	ротоглотка	редко
U.urealiticum	мочевина	мочеполов.тр.	часто
Acholeplasma Laidlavii	Глюкоза	ротоглотка	оч.редко

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ МИКОПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИИ

I. Механизмы ускользания от защитных систем хозяина:

1. Отсутствие фагоцитоза или незавершенный фагоцитоз.

а) наличие полисахаридной капсулы;

б) отсутствие клеточной стенки с набором сильных антигенов;

в) малый размер клеток;

г) наличие в мембране микоплазм антигенов, перекрестно реагирующих с тканями хозяина.

2. Способность прочно связываться с мембраной инфицированной клетки – биологическая мимикрия

3. Сходство структуры и биохимического состава мембран микоплазм с мембранами клеток эукариот.

4. Наличие в мембране микоплазм антигенов, перекрестно-реагирующих с тканями хозяина.

5. **Вариабельность мембранных белков.**

II. Механизмы активного воздействия микоплазм на защитные системы хозяина:

1. ЦПД на макрофаги
2. ЦТД на макрофаги

→ Нарушение клеточной кооперации в индукции иммунного ответа

3. Суперантигенные свойства

→ Глубокие нарушения иммунного ответа

4. Стимуляция Т-супрессоров

→ Нарушение индукции иммунного ответа

5. Неспецифическая стимуляция лимфоцитов

→ Срыв толерантности к собственным антигенам

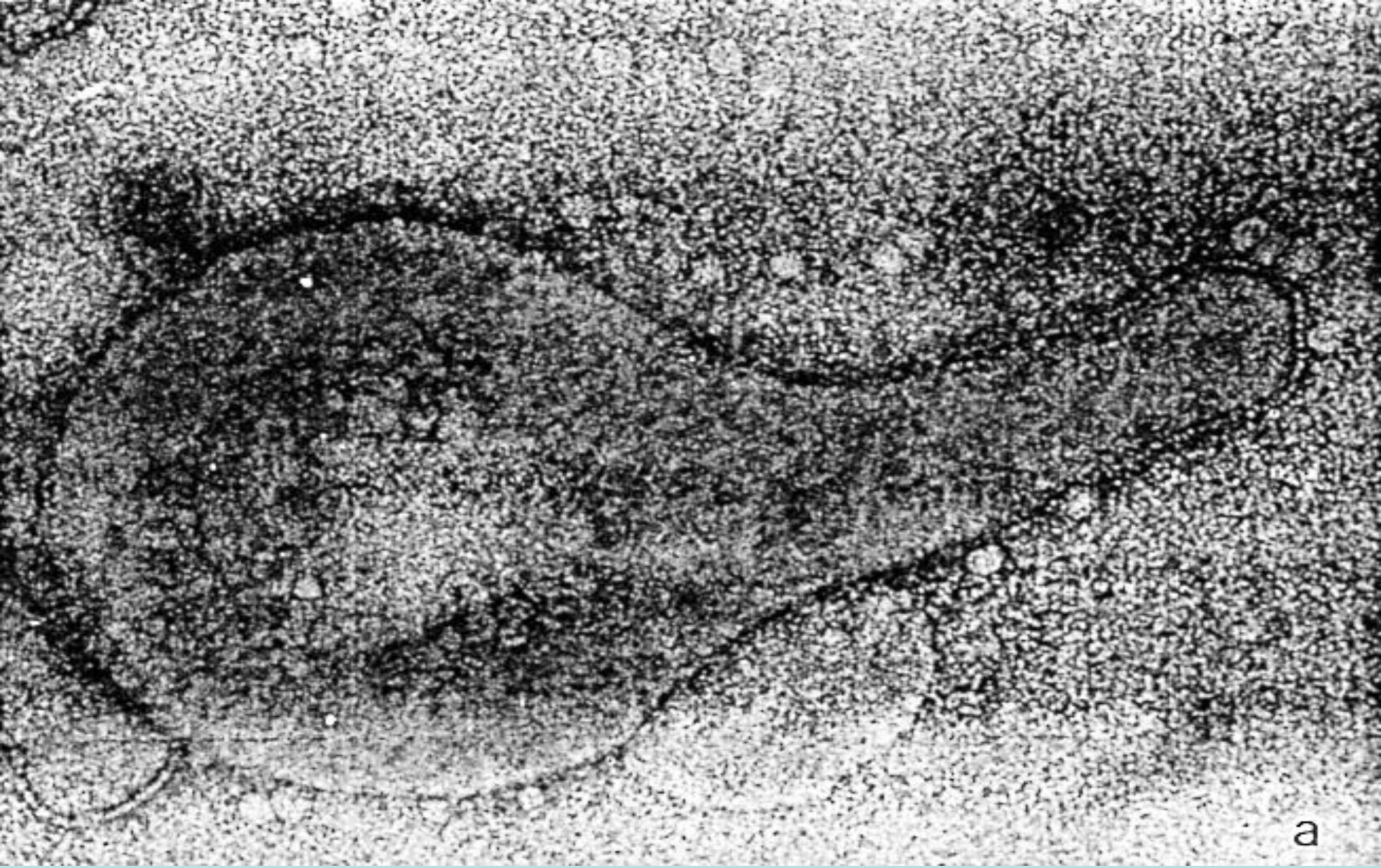
Наличие протеаз, расщепляющих IgA

ОСОБЕННОСТИ МИКОПЛАЗМЕННЫХ ИНФЕКЦИЙ

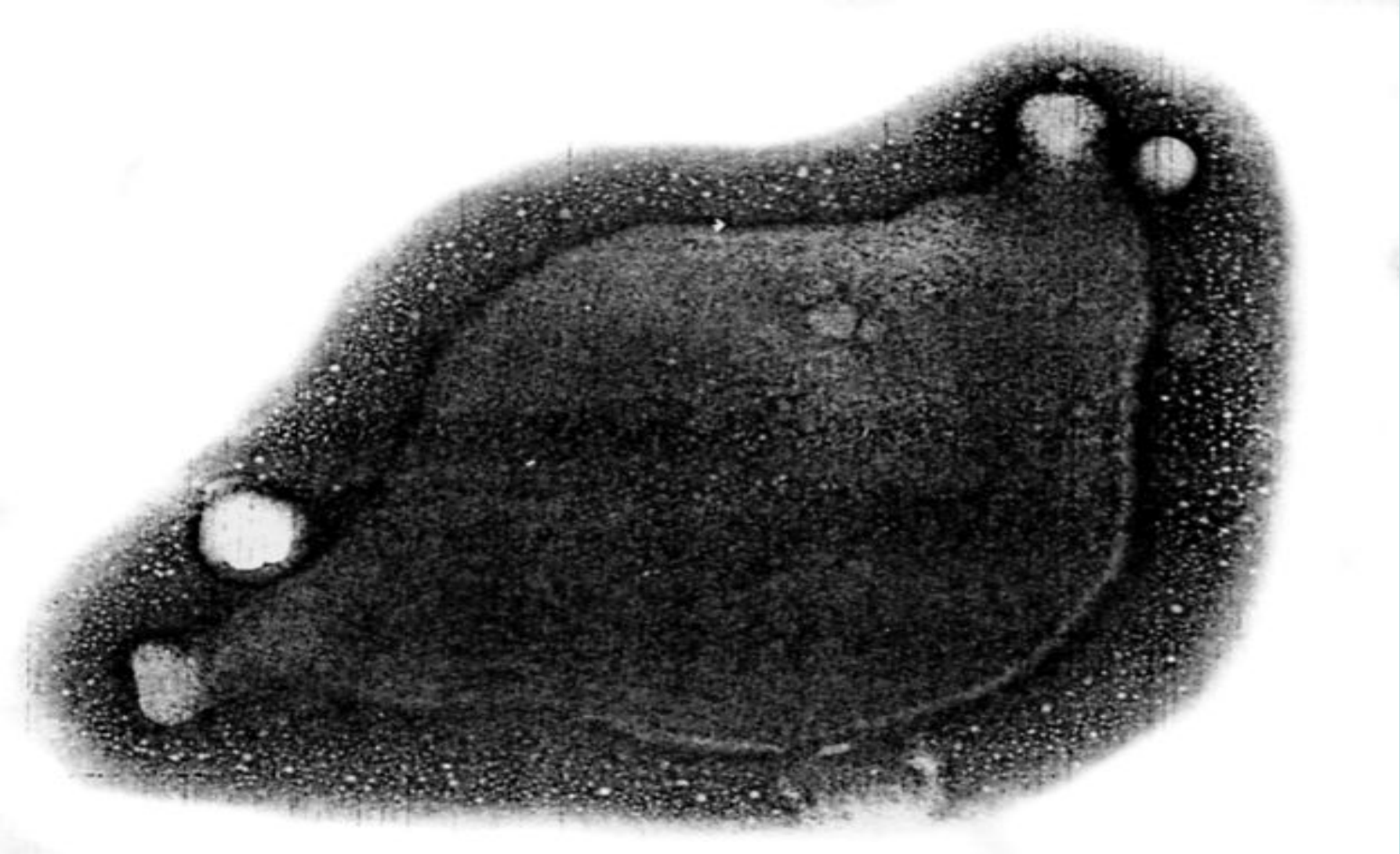
1. Клинические проявления – разнообразны,
   зависят от входных ворот.
2. Течение – возможно острое, но чаще хроническое, рецидивирующее.
3. Наличие генетического детерминирования инфекции (?).
4. Иммунопатологические реакции – часты.
5. Диссиминация возбудителя в тканях и органах.
6. Персистенция – длительная.
7. СПИД-ассоциированные инфекции.

M. Pneumoniae инфекция

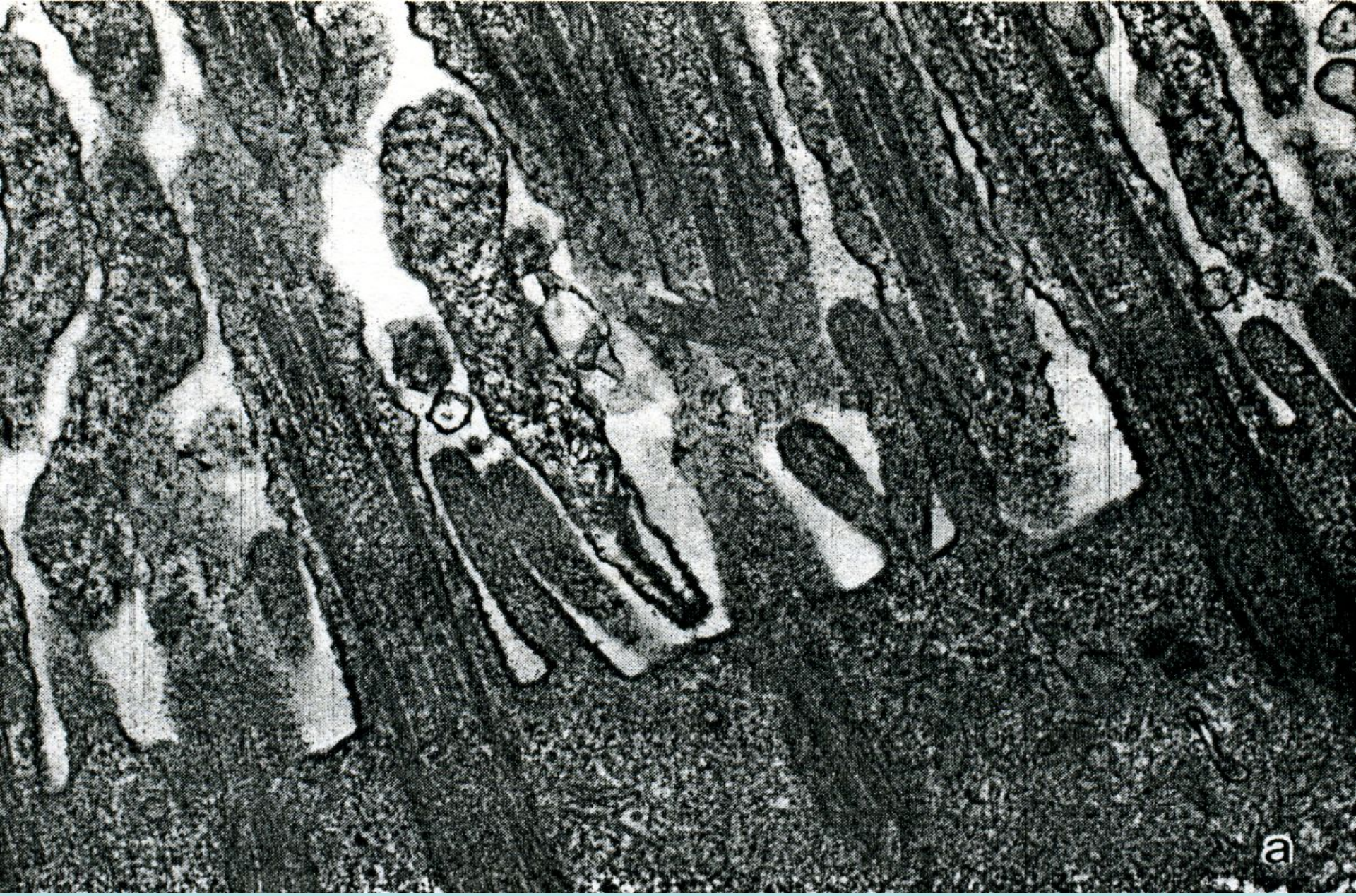
M. pneumoniae ***Увеличение x120***



M.pneumoniae



M.gallisepticum



M.pneumoniae

Частота сочетанных M.pneumoniae инфекций с отдельными вирусами у больных острыми и хроническими заболеваниями легких

Группа боль-ных	Всего случаев M. pneu-m oniae инфек-ции	Смешанные инфекции					
		Всего	С виру-сом гриппа А	С виру-сом гиппа В	С адено-виру-сом	С виру-сами пара-гриппа	С РС виру-сом
ХНЗЛ (обострение) взрослые	56	6 (10,7%)	2 (33,3%)	2 (33,3%)	0	0	1(16,6%)
ОРЗ взрослые	61	26 (42,6%)	11 (42,3%)	5 (19,2)	3 (11,5%)	1 (3,8)	2 (7,7%)
ОРЗ дети	38	35 (92,1%)	11 (42,3%)	5 (19,2%)	3 (11,5%)	1 (3,8%)	2 (7,7%)

II. Механизмы активного воздействия микоплазм на защитные системы хозяина:

1. ЦПД на макрофаги
2. ЦТД на макрофаги

→ Нарушение клеточной кооперации в индукции иммунного ответа

3. Суперантигенные свойства

→ Глубокие нарушения иммунного ответа

4. Стимуляция Т-супрессоров

→ Нарушение индукции иммунного ответа

5. Неспецифическая стимуляция лимфоцитов

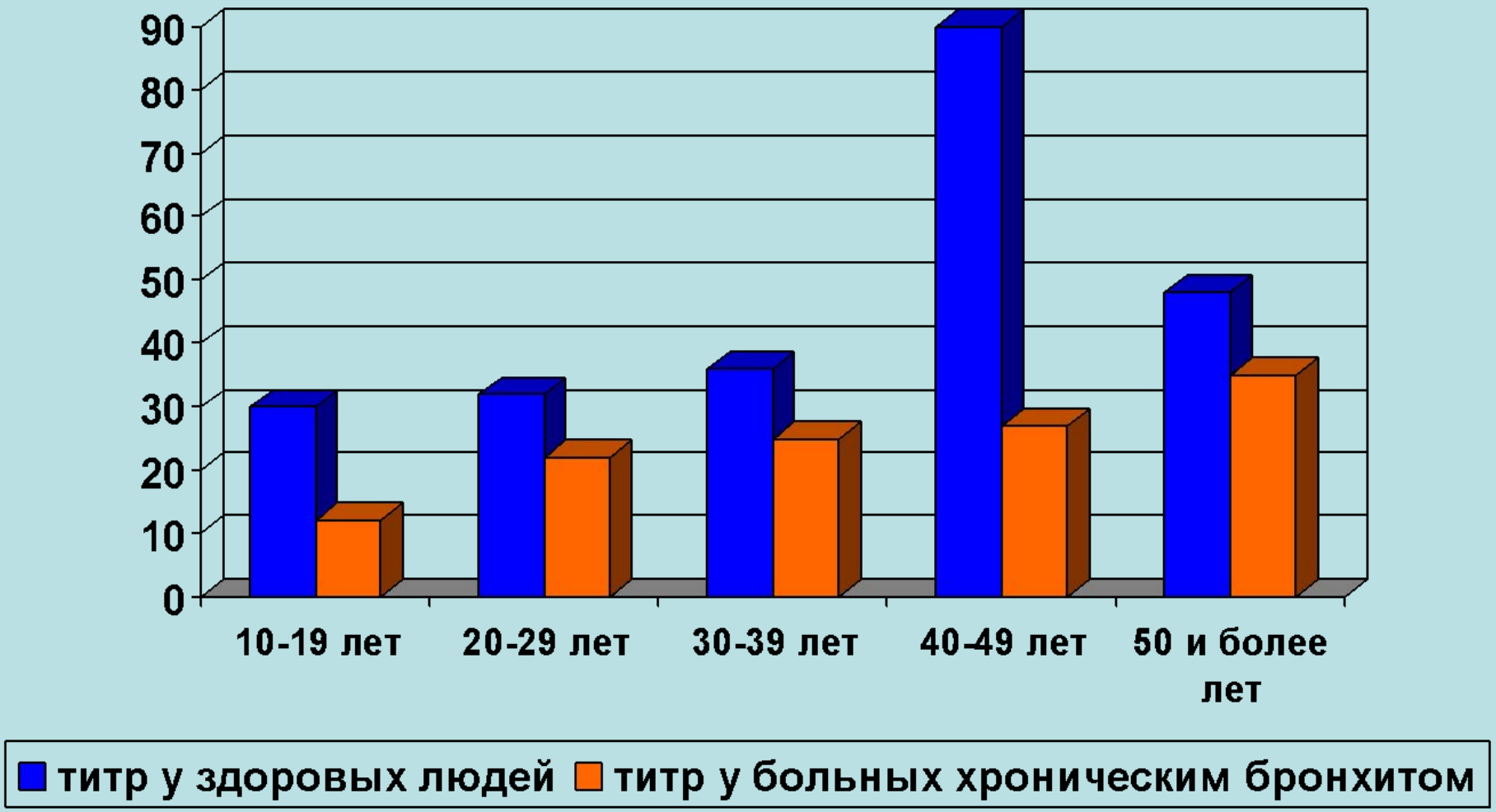
→ Срыв толерантности к собственным антигенам

Наличие протеаз, расщепляющих IgA

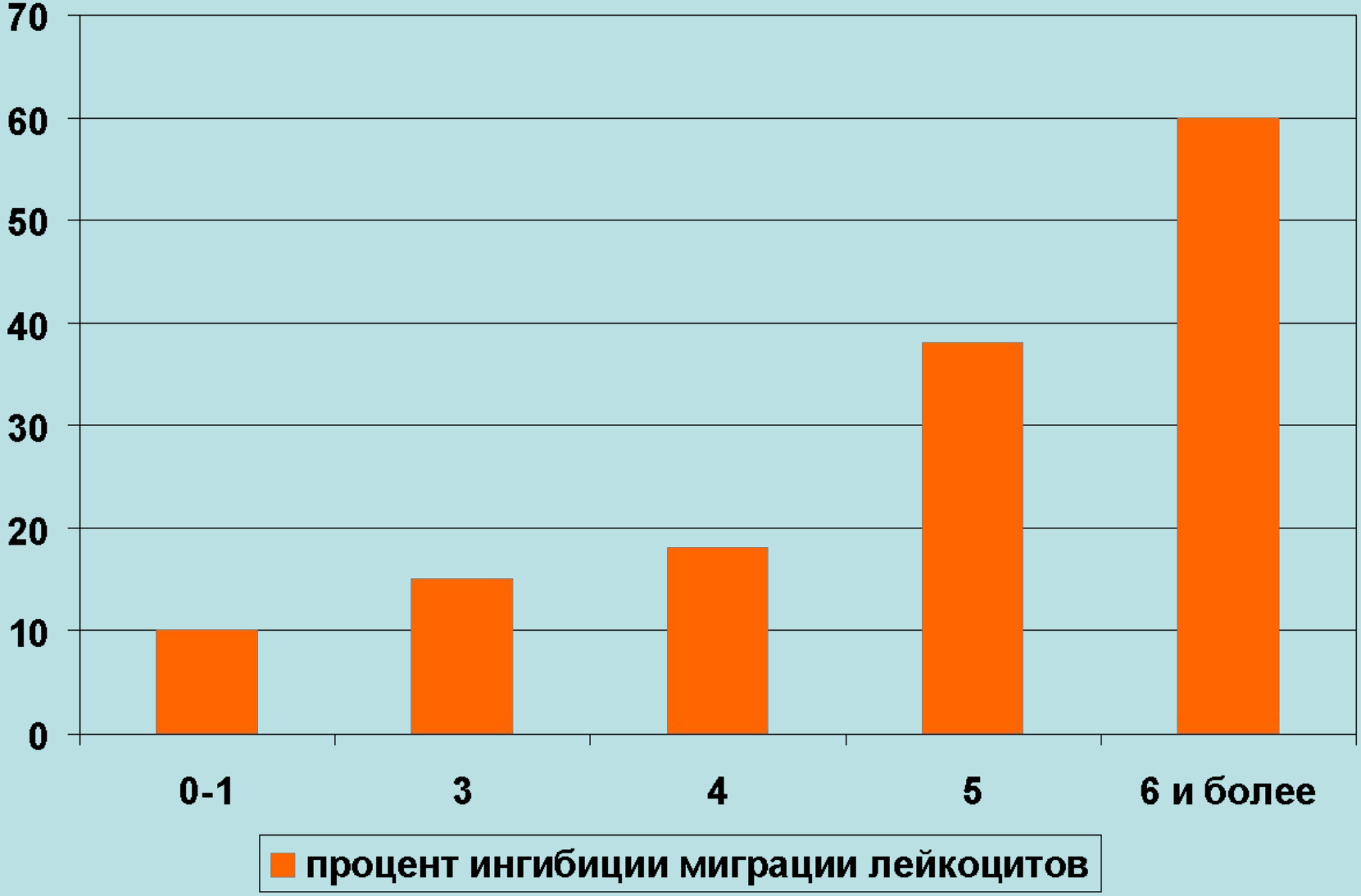
Клинические особенности респираторного микоплазмоза у детей в зависимости от исходных титров специфических секреторных антител

Исходные титры антител (обратная вел.)	Кол-во детей в группе	Температура		Выраженная интоксикация (%)	Продолжительность заболевания в днях
		39,0^{0}С и выше (%)	Продолжительность в днях		
0	27	57,2	7,0±1,5	85,0	15,2±3,2
2-4	19	60,0	5,5±0,9	60,0	13,7±0,7
8 и выше	11	0	4,0±0,8	0	11,2±0,9
P_{1-3}		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Возрастное распределение титра нейтрализующих M. pneumoniae антител у здоровых людей и больных хроническим бронхитом

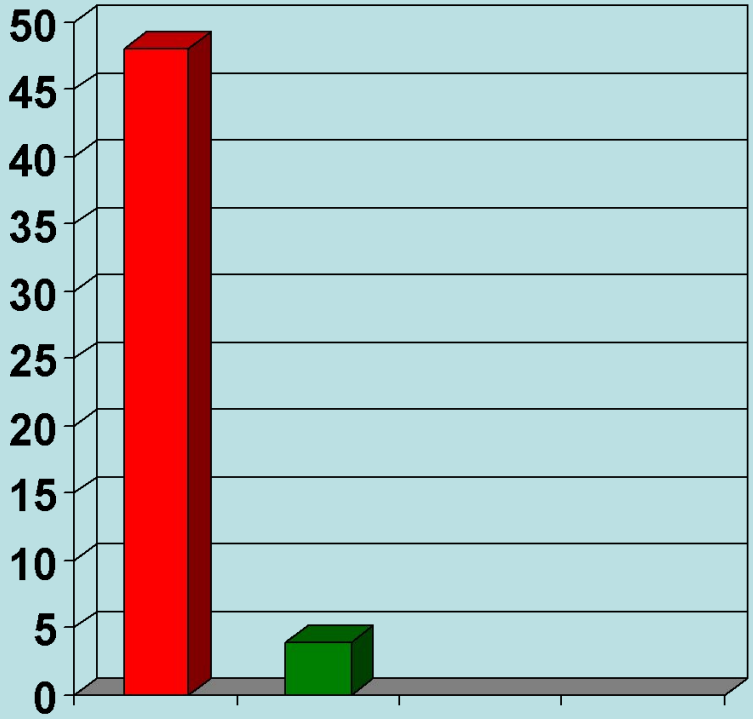


Реакция ингибиции миграции лейкоцитов к антигену M. pneumoniae у людей с различной частотой заболеваемости ОРЗ в год

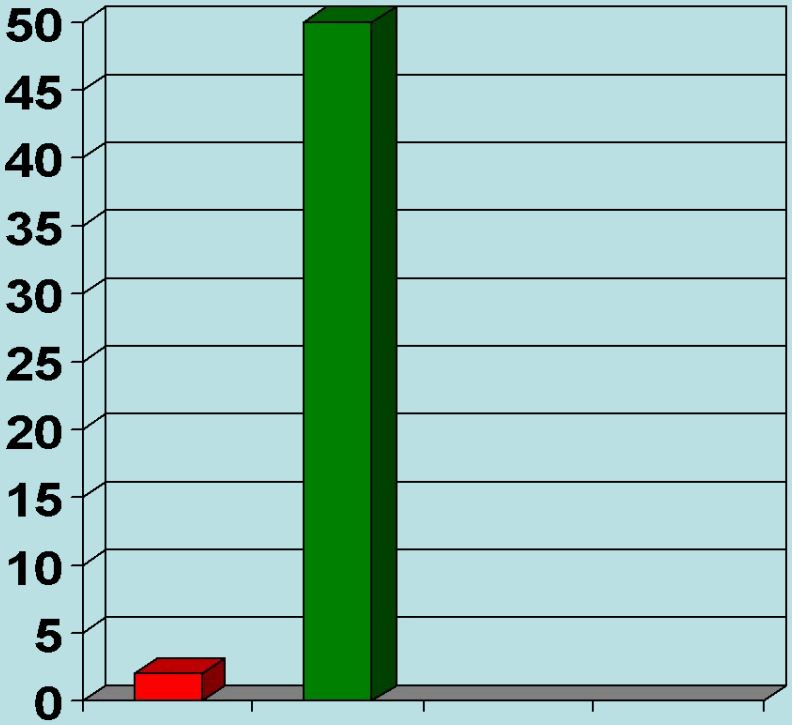


Состояние клеточного и гуморального противомикоплазменного иммунитета при затяжном и остром течении микоплазменной пневмонии

Затяжное течение



Острое течение



Обозначения: красный столбик - % ингибиции миграции лейкоцитов
зеленый столбик – титр нейтрализующих антител

Чувствительность к антибиотикам разных видов микоплазм

Антибиотики мкг/мл	M.hominis	U.urealiticum	M.pneumoniae
ТЕТРАЦИКЛИНЫ			
Тетрациклин	0.05-0.2	0.05-6.0	0.06-0.8
Окситетрациклин	1.6-4.0	6.5-62	0.3-6.3
Хлортетрациклин	1.0-1.2	-	1.6-6.3
Метациклин	0.2-8.0	-	0.4-3.1
Доксициклин	0.1-0.4	0.01-0.5	0.2
Миноциклин	0.2-0.8	0.5-62	-
МАКРОЛИДЫ,ЛИНКОЗАМИНЫ, СТРЕПТОГРАММИНЫ			
Эритромицин	461	0.4-3	0.01
Олеандомицин	512	5.9	0.05
Спиромицин	46.9	41.9	0.33
Джозамицин	0.1	0.45	0.02
Линкомицин	0.65	73	4.9
Клиндамицин	0.03	2.62	1.5
АМИНОГЛИКОЗИДЫ			
Стрептомицин	0.4-5.0	0.4-12.5	1.1-1.2
Канамицин	1.6-12.5	1.6-50	3.1-12.5
Гентамицин	0.8-12.5	0.4-6.2	0.4-0.8

Диагностика M. pneumoniae инфекции

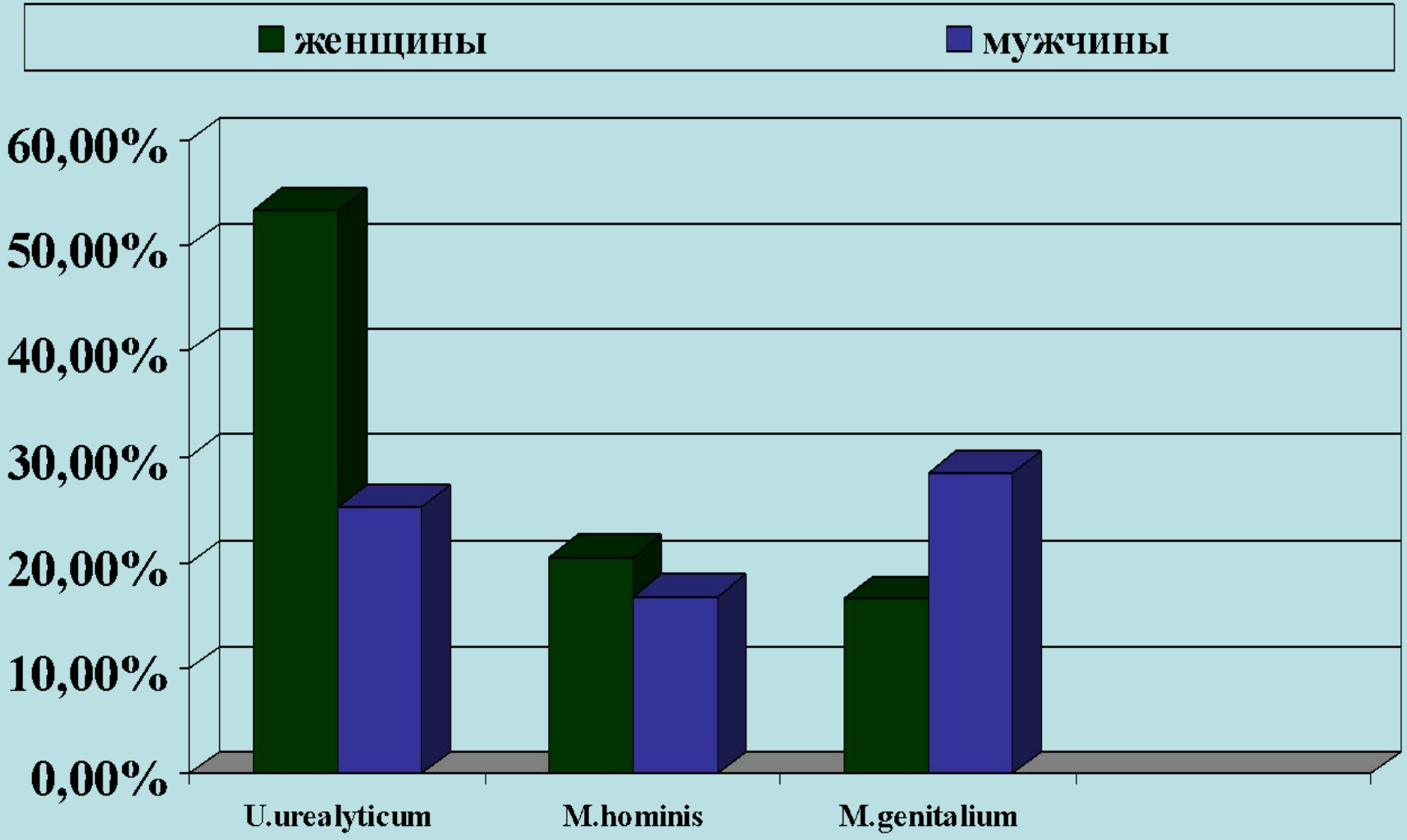
- Иммунофлюоресцентное исследование
- РСК
- РНГА
- ИФА
- Микробиологический метод (ограниченное применение)
- ПЦР

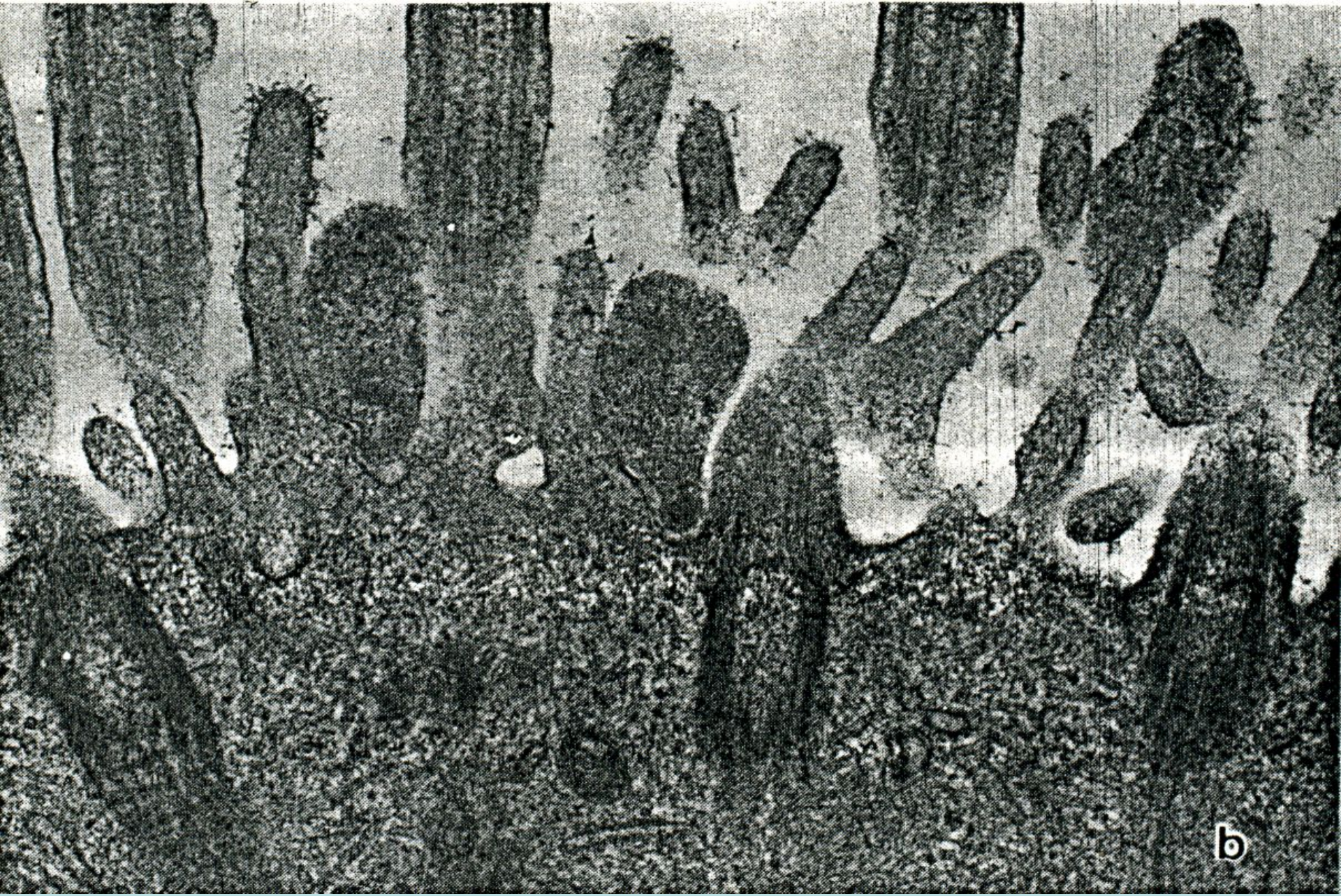
Роль микоплазм при урогенитальных инфекциях

Виды микоплазм выделяемых из органов и тканей человека

Виды	Метаболизм Аргинина, Глюкозы, мочевины	Локализация	Встречаемость
M.pneumoniae	глюкоза	ротоглотка	не часто
M.hominis	аргинин	ротоглотка	не часто
		мочеполов.тр.	часто
M.genitalium	глюкоза	мочеполов.тр. (респ.пути-СПИД)	не часто
M.fermentans	аргинин, глюкоза	Системно	оч.редко
		СПИД	часто
M.salivarium	аргинин	ротоглотка	часто
M.orale	аргинин	ротоглотка	часто
M.buccale	аргинин	ротоглотка	часто
M.facium	аргинин	ротоглотка	редко
M.arthtridis	аргинин	синовиал.жид.	часто
M.penetrans	аргинин, глюкоза	мочеполов.тр.	оч.редко
		СПИД	часто
M.pirum	аргинин, глюкоза	системно	редко
		СПИД	часто
M.primatum	аргинин	ротоглотка	редко
U.urealiticum	мочевина	мочеполов.тр.	часто
Acholeplasma Laidlavii	Глюкоза	ротоглотка	оч.редко

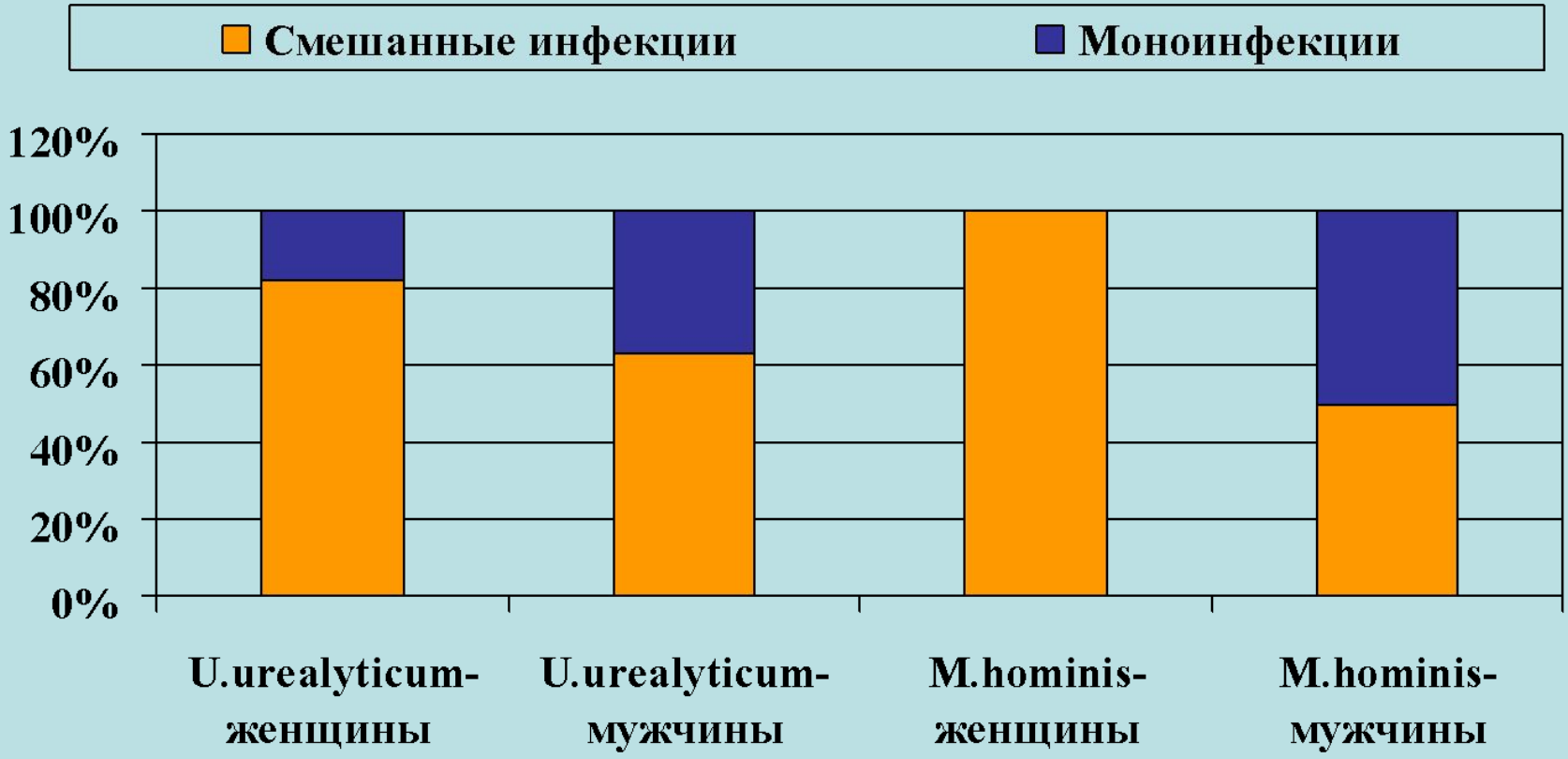
Частота микоплазменных инфекций у мужчин и женщин



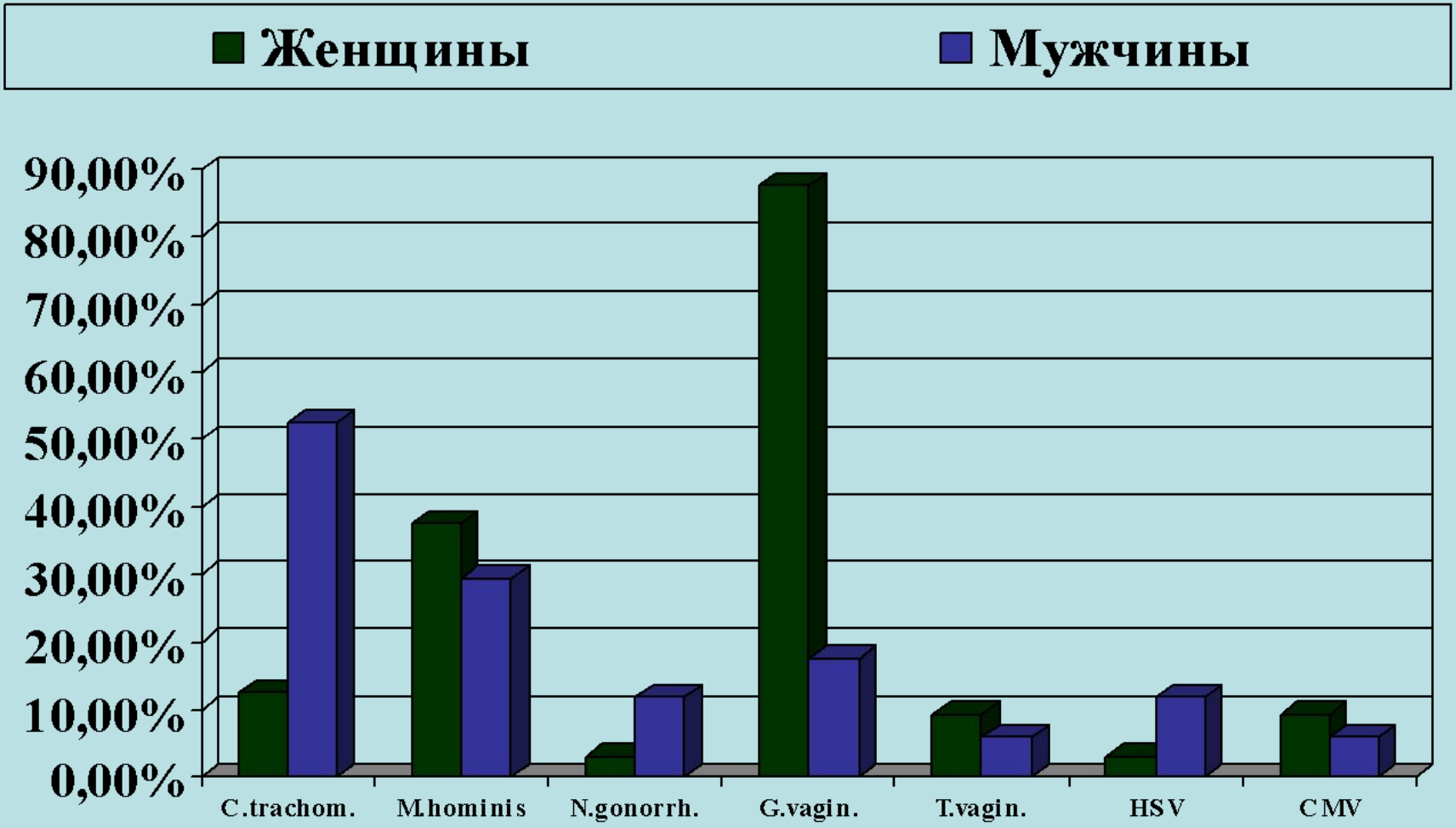


M.genitalium

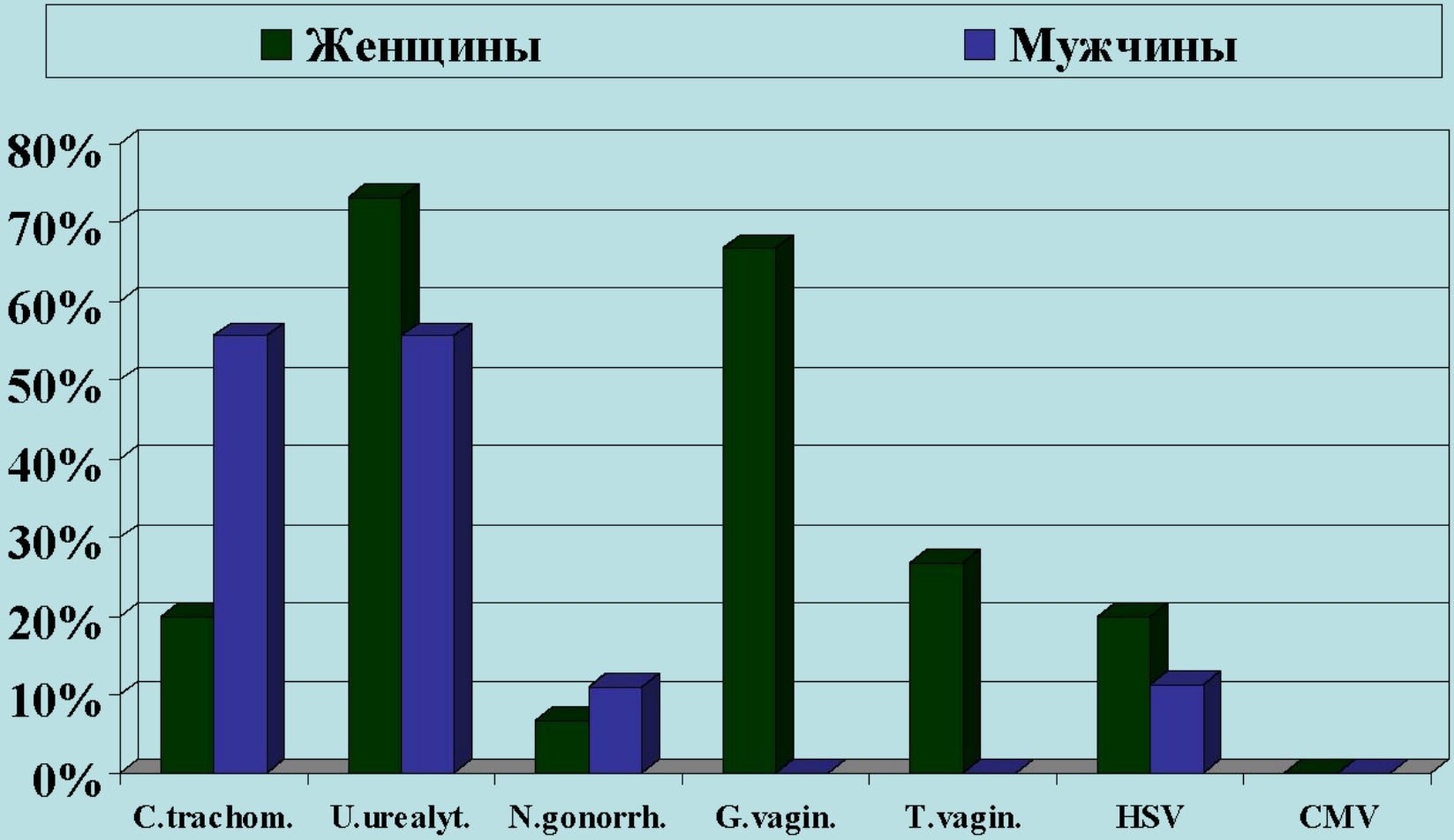
Частота моно- и смешанных микоплазменных инфекций у мужчин и женщин



Частота выявления различных ассоциантов при U.urealyticum инфекции у женщин и мужчин



Частота выявления различных ассоциантов M.hominis инфекции у женщин и мужчин



Клинические синдромы уреаплазмоза у женщин

Синдром	Частота Абс. (%)	Из них	
		Моно Абс. (%)	Смешанные Абс. (%)
Уретрит	14 (35,8%)	4 (28,7%)	10 (71,3%) M.hominis, T.vaginalis
Кольпит	10 (25,6%)	0	10 (100%) M.hominis, C.trachomatis, T.vaginalis
Цервицит	2 (5,1%)	0	2 (100%) M.hominis, C.trachomatis, T.vaginalis
Сальпинго-оофорит	6 (15,4%)	0	6 (100%) M.hominis, G.vaginalis, T.vaginalis

Клинические синдромы уреаплазмоза у мужчин

Синдром	Частота Абс. (%)	Из них	
		Моно Абс. (%)	Смешанные Абс. (%)
Уретрит	11 (40,7%)	5 (44,4%)	6 (66,5%) C.trachomatis, M.hominis
Простатит	2 (7,4%)	1 (50%)	1 (50%) C.trachomatis
Артралги-ческий синдром	2 (7,4%)	0	2 (100%) C.trachomatis

ЧАСТОТА НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ГЕНИТАЛЬНОГО УРЕАПЛАЗМОЗА

Лечение уреаплазмоза	Частота наступления беременности
Успешное (не выявляются уреаплазмы)	60%
Безуспешное (уреаплазмы продолжают высеваться)	5%

Комплексное лечения инфекций урогенитального тракта

- Этиотропная терапия.
- Иммунокорригирующая терапия.
- Терапия дисбактериозов.

Требования к этиотропной терапии

- **Иметь высокую эффективность.**
- **Обладать хорошей переносимостью и низкой токсичностью.**
- **Быть доступными для широких слоев населения.**
- **Обладать способностью обеспечивать максимальный эффект при однократном применении.**
- **Владеть простотой использования (пероральный прием).**
- **Не оказывать отрицательного влияния на развитие плода у беременных.**
- **К ним не должна быстро формироваться резистентность у возбудителей.**

Чувствительность к антибиотикам клинических штаммов U.urealyticum

	U.urealyticum
Джозамицин	94%
Тетрациклин	96%
Мономицин	98%
Клиндамицин	25%
Эритромицин	48%

Генодиагностика инфекционных болезней. – М. – 2004. – Т.1. – С.22-24.

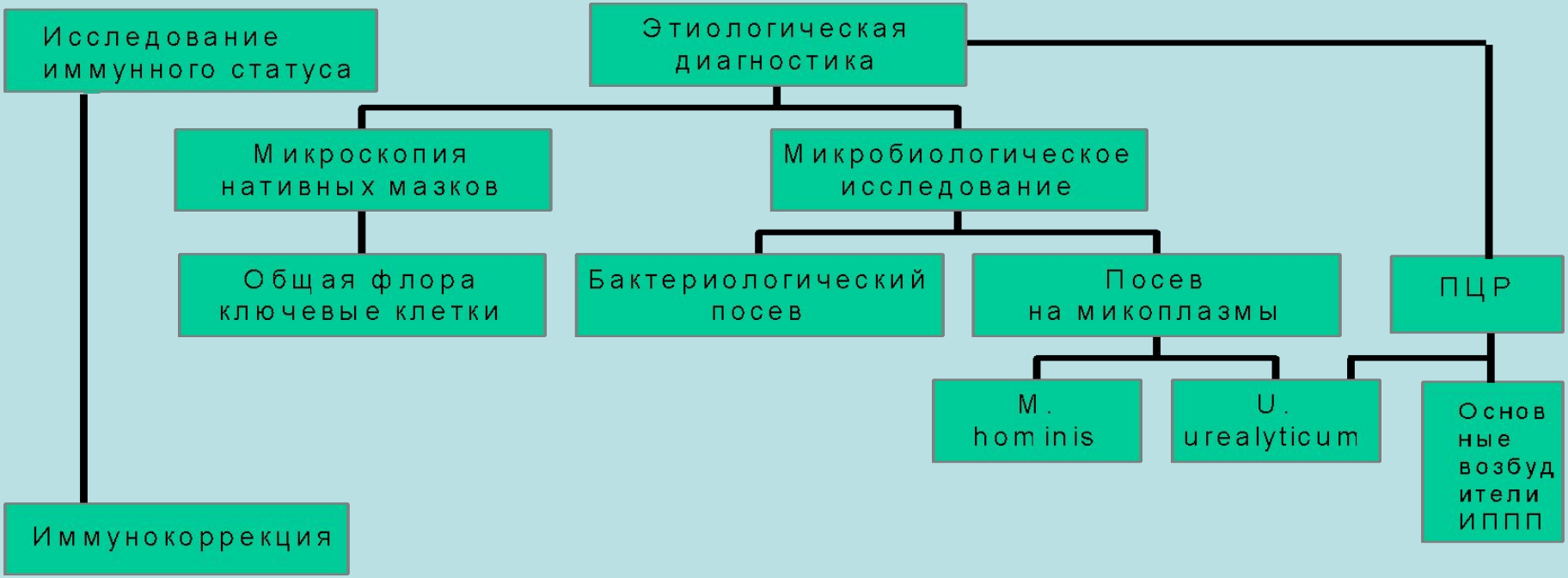
Некоторые показатели иммунитета при хламидийно-микоплазменной инфекции и монохламидиозе

Показатели	U.urealyti-cum + C.trachoma-tis	C.trachoma-tis	p
Количество лейкоцитов х 10^9/л	**4983±545**	**6156±352**	**< 0,05**
Количество лимфоцитов (%)	**39,6±4,38**	**33,4±2,14**	**< 0,05**
CD4 кл/мкл			
CD8 кл/мкл	**843±82,4**	**998±80,6**	
CD16 кл/мкл	**437±73,4**	**368±35**	
CD4/ CD8	**300±31,9**	**256±23,7**	
IgG (г/л)	**2,18±0,27**	**2,9±0,08**	
	13,7±1,57	**15,7±1,13**	

Чувствительность и специфичность молекулярных методов (ПЦР) выявления M.hominis и U.urealyticum

	M.hominis	U.urealyticum
Чувствитель-ность	100%	100%
Специфичность	91,7 %	81,25 %

Алгоритм обследования больных с ИППП



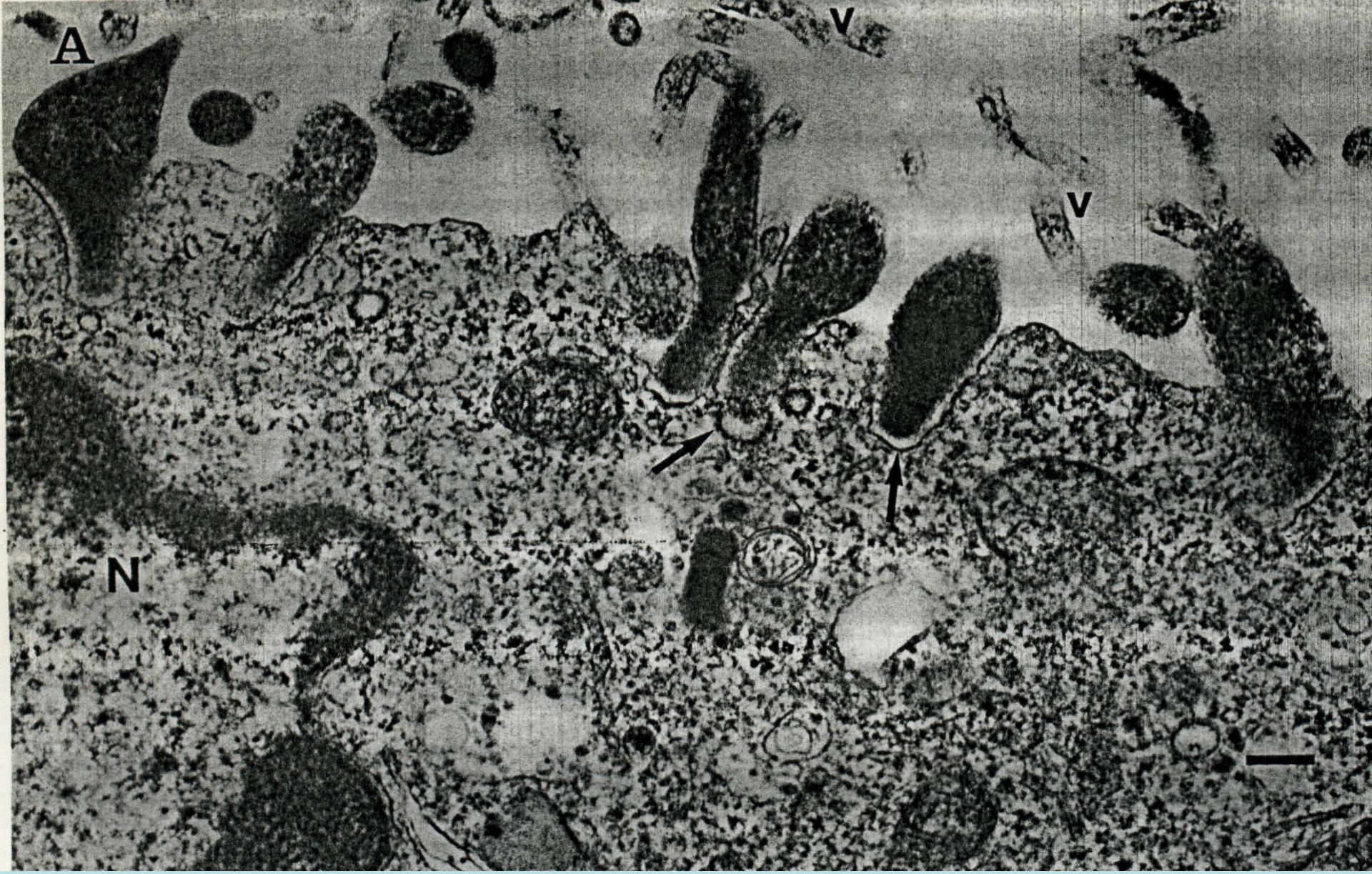
Микоплазмы и СПИД

Виды микоплазм выделяемых из органов и тканей человека

Виды	Метаболизм Аргинина, Глюкозы, мочевины	Локализация	Встречаемость
M.pneumoniae	глюкоза	ротоглотка	не часто
M.hominis	аргинин	ротоглотка	не часто
		мочеполов.тр.	часто
M.genitalium	глюкоза	мочеполов.тр. (респ.пути-СПИД)	не часто
M.fermentans	аргинин, глюкоза	Системно	оч.редко
		СПИД	часто
M.salivarium	аргинин	ротоглотка	часто
M.orale	аргинин	ротоглотка	часто
M.buccale	аргинин	ротоглотка	часто
M.facium	аргинин	ротоглотка	редко
M.arthtridis	аргинин	синовиал.жид.	часто
M.penetrans	аргинин, глюкоза	мочеполов.тр.	оч.редко
		СПИД	часто
M.pirum	аргинин, глюкоза	системно	редко
		СПИД	часто
M.primatum	аргинин	ротоглотка	редко
U.urealiticum	мочевина	мочеполов.тр.	часто
Acholeplasma Laidlavii	Глюкоза	ротоглотка	оч.редко

СПИД ассоциированные микоплазмы

- *Mycoplasma fermentas*
- *Mycoplasma pirum*
- *Mycoplasma genitalium*
- *Mycoplasma penetrans*



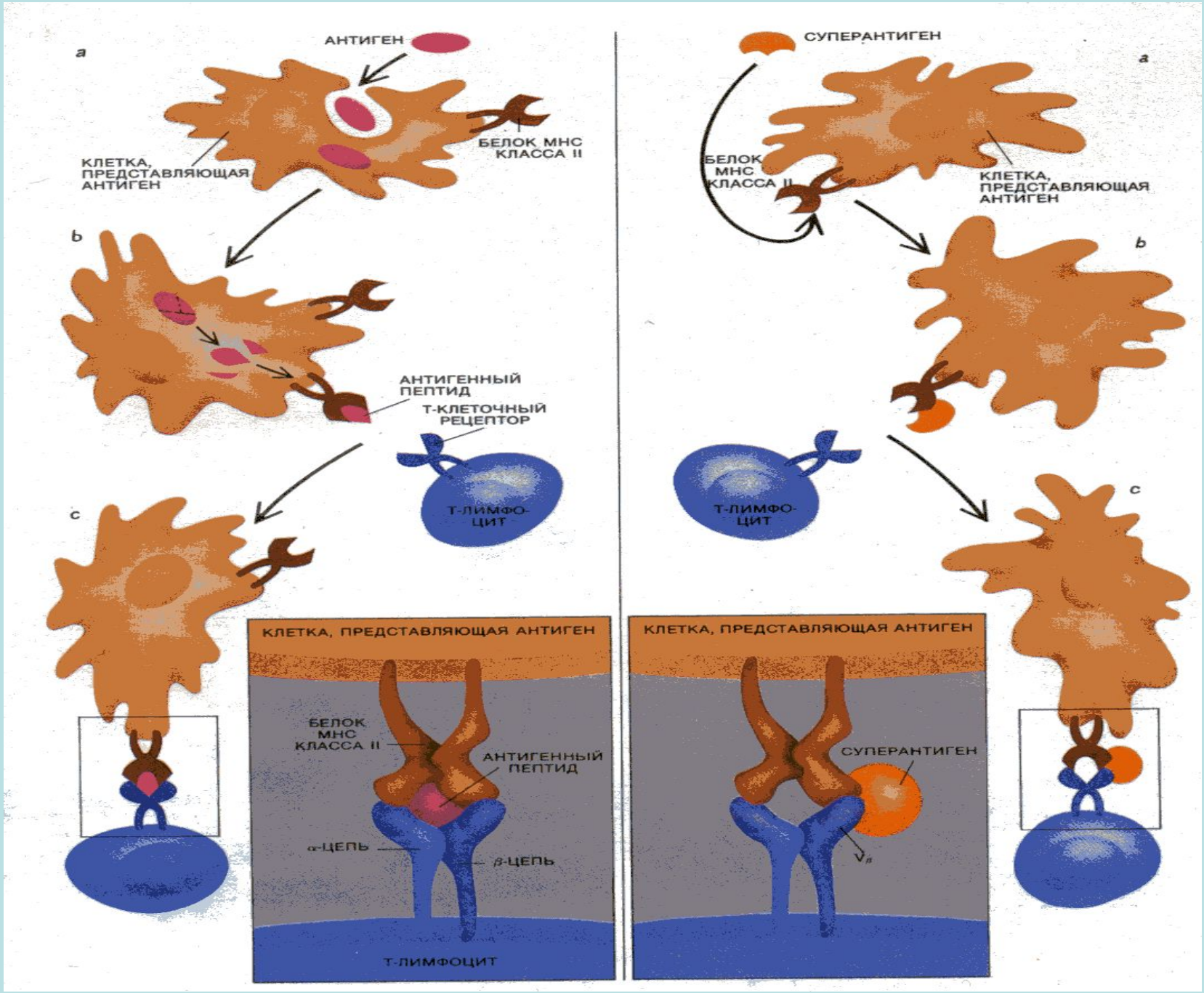
M. penetrans

Видовой состав микоплазм выделенных от здоровых и ВИЧ-инфицированных детей

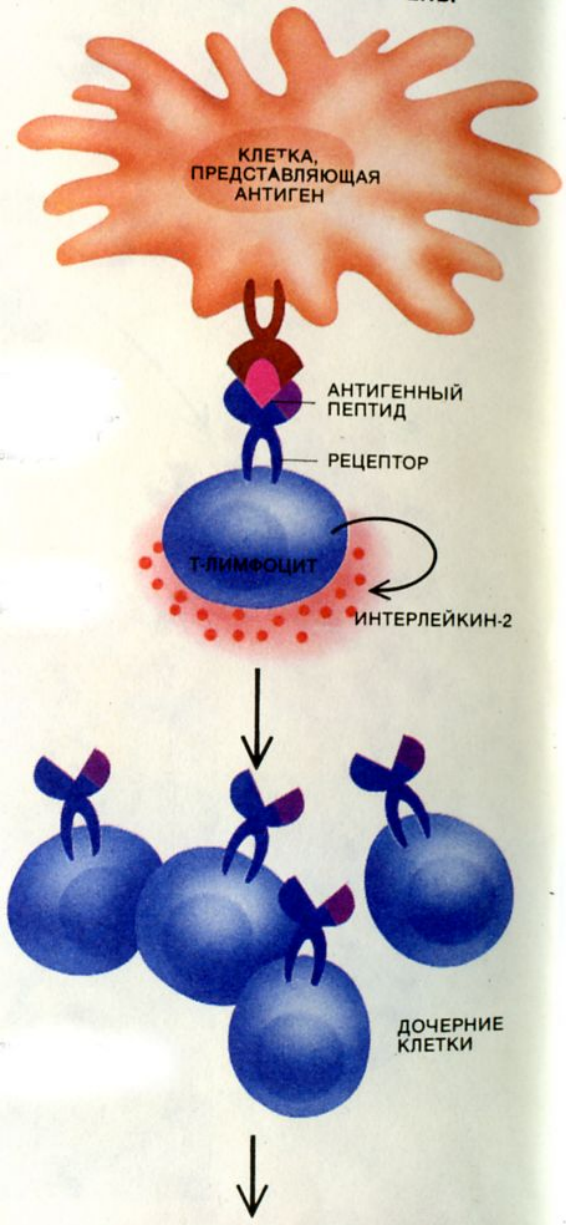
Группы по клас-сифика-ции CDC	Кол-во обследов анных	Количество (%) выделенных видов микоплазм					
		M. hominis	***U. Urealyticum***	***M. genitalium***	***M. pirum***	***M. fermentas***	***M. penetrans***
Контроль	15	3 (20)	3 (20)				
N	1	1 (100)					
A	3	2 (67)	2 (67)				
B	2						1 (50)
C	9	4 (44)	1 (11)	1 (11)	1 (11)	1 (11)	5 (55.5)

Микоплазмы и ревматоидный артрит

Суперантигены – белки, способные побуждать к активации примерно каждый пятый Т-лимфоцит, большинство из которых бесполезно в борьбе с обычными инфекциями. **Обычные антигены** активируют только один из 10 тыс. Т-лимфоцитов

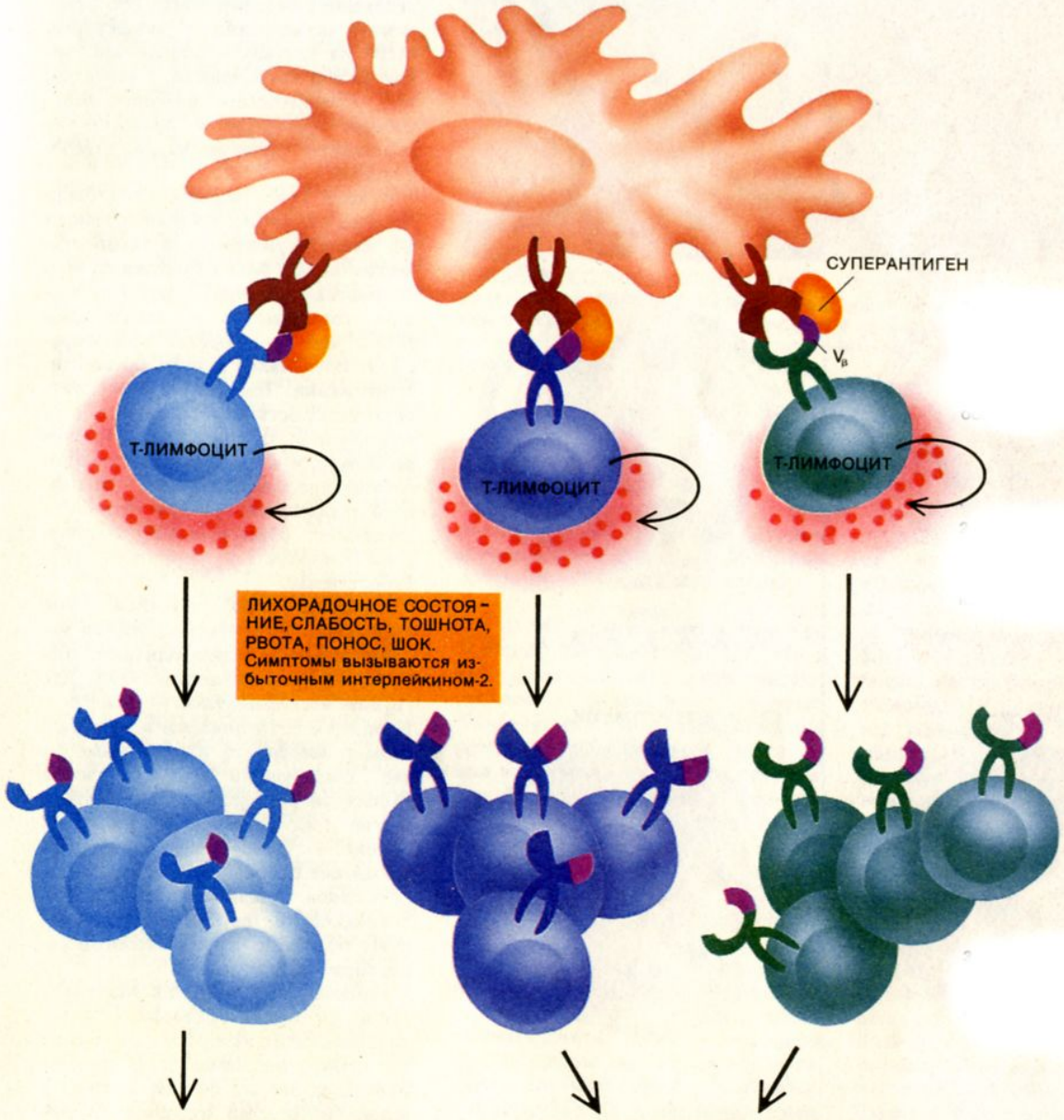

a
АНТИГЕН
БЕЛОК МНС КЛАССА II
КЛЕТКА, ПРЕДСТАВЛЯЮЩАЯ АНТИГЕН
b
АНТИГЕННЫЙ ПЕПТИД
Т-КЛЕТОЧНЫЙ РЕЦЕПТОР
Т-ЛИМФО-ЦИТ
c
КЛЕТКА, ПРЕДСТАВЛЯЮЩАЯ АНТИГЕН
БЕЛОК МНС КЛАССА II
АНТИГЕННЫЙ ПЕПТИД
α-ЦЕПЬ
β-ЦЕПЬ
Т-ЛИМФОЦИТ
СУПЕРАНТИГЕН
a
БЕЛОК МНС КЛАССА II
КЛЕТКА, ПРЕДСТАВЛЯЮЩАЯ АНТИГЕН
b
Т-ЛИМФО-ЦИТ
c
КЛЕТКА, ПРЕДСТАВЛЯЮЩАЯ АНТИГЕН
СУПЕРАНТИГЕН

ОТВЕТ НА ОБЫЧНЫЕ АНТИГЕНЫ



ИНФЕКЦИЯ ЛИКВИДИРОВАНА
Иммунная система разрушает зараженные клетки (которые несут на своей поверхности чужеродный антиген), не причиняя вреда нормальным клеткам.

ОТВЕТ НА СУПЕРАНТИГЕНЫ



ЛИХОРАДОЧНОЕ СОСТОЯНИЕ, СЛАБОСТЬ, ТОШНОТА, РВОТА, ПОНОС, ШОК.
Симптомы вызываются избыточным интерлейкином-2.

АУТОИММУННАЯ РЕАКЦИЯ
Активация и размножение немногочисленных Т-лимфоцитов, реагирующих на «свои» антигены, приводят к атаке нормальных тканей.

ПОДАВЛЕНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ
Т-лимфоциты, стимулированные суперантигеном, могут после активации погибнуть. В результате дальнейшее сопротивление инфекции становится невозможным.
В некоторых случаях, это может способствовать подавлению аутоиммунной реакции.

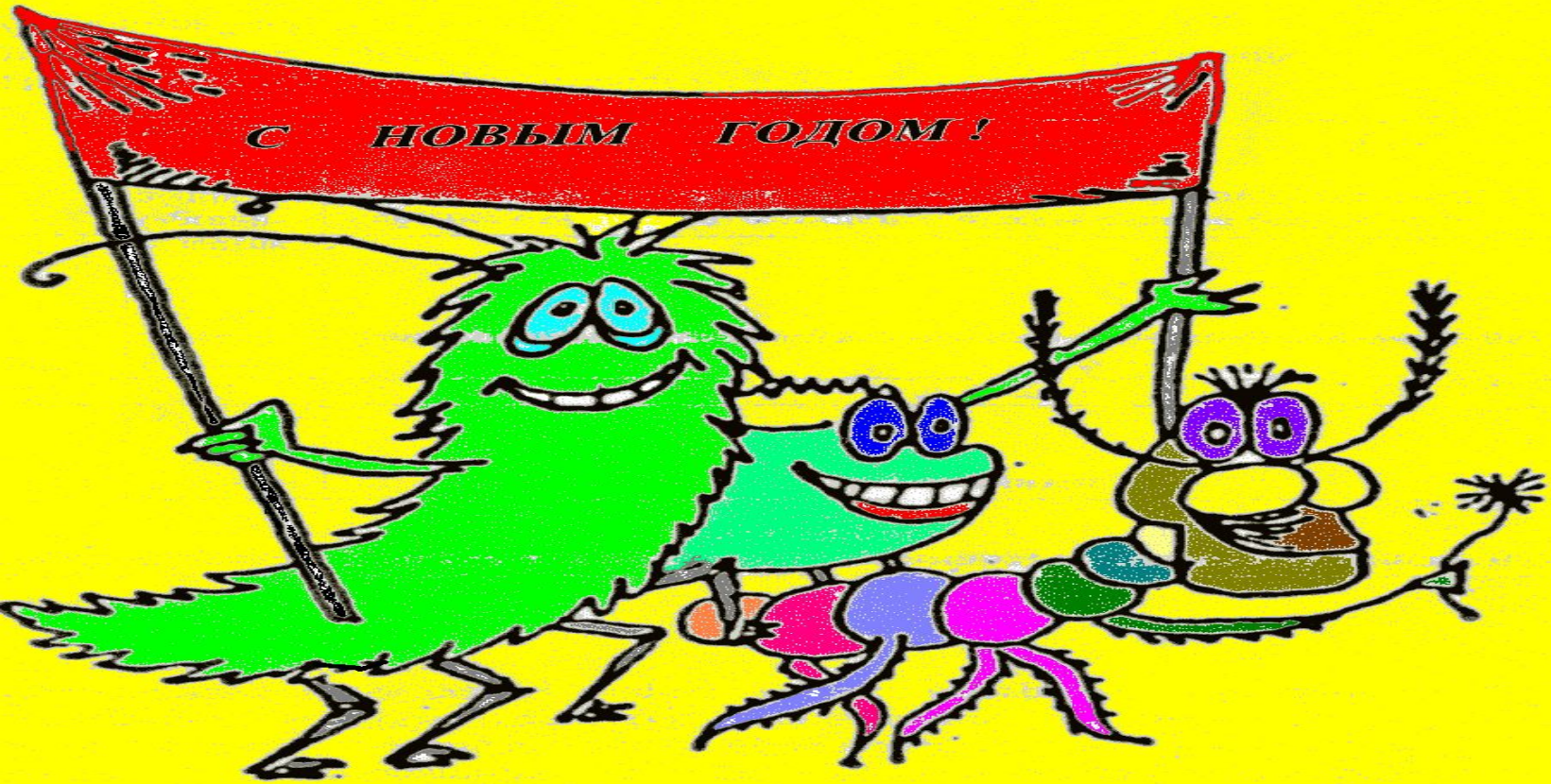
Микоплазмы
Инфекция
Ткани суставов
Перераспределение белков на поверхности эпителиальных клеток под действием микоплазм
„Capping" и экзоцитоз иммунных комплексов, включающих в себя микоплазмы и собственные антигены клеток-хозяев
Специфические реакции Т- и В-лимфоцитов на антигены микоплазм и на модифицированные антигены клеток-хозяев
Подавление (частичное уничтожение микоплазм)
Срыв толерантности к собственным антигенам организма, образование аутоантител и аутореактивных Т-киллеров
Воспаление + повреждение тканей
„Нормальное" воспаление (инфильтрация лимфоцитами)
Поликлональная стимуляция лимфоцитов (В, Т-хелперы, Т-киллеры, Т-супрессоры) микоплазмами
Развитие воспалительного процесса (выделение лимфокинов, выброс гистамина из тучных клеток)
Дальнейшее вовлечение лимфоцитов и макрофагов с преимущественной активацией Т-супрессоров
Хронический ревматоидный артрит

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ МИКОПЛАЗМ В СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СУСТАВОВ

Группы обследовова-нных	Выявлены микоплазмы					
	Всего	M. hominis	U. urealyti-cum	M. pneumo-ni ae	M. arthriti-d is	M. fermentas
Воспалит. заболевания суставов n=133	101 (79.5%)	49	55	45	55	57
Ревмат. артрит (взрослые) n=16	15 (93.7%)	10	6	10	11	10
Ревмат. артрит (дети) n=114	38 (33.3%)	8	13	10	11	10
Травматич.	2 (4.8%)	0	0	0	1	2

Выявление различных инфекционных агентов в синовиальной жидкости у больных гемофилическими артропатиями

Кли-ничес-кий диаг-ноз	Выявлено								
	ВПГ 1/2	ВГЧ-6	ВЭБ	ЦМВ	Ch. tra-cho-matis	U. urea-lyti-cum	M. homi-nis	M. geni-talium	Всего микоплазм
Гемофилия n=18	0	0	1 (5,6%)	0	0	1 (5,6%)	3 (16,7%)	1 (5,6%)	5 (28%)


С НОВЫМ ГОДОМ !