

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии  
Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

**Учредитель**

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

**Издатель**

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

[www.iacmac.ru](http://www.iacmac.ru)

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273)  
Тираж 3000 экз.

**Подписка на сайте издателя**  
<https://service.iacmac.ru>

**Адрес для корреспонденции**  
214019, г. Смоленск, а/я 5.  
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:  
[info@cmac-journal.ru](mailto:info@cmac-journal.ru)

Электронная версия журнала:  
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование  
Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2023.

## Содержание

### Болезни и возбудители

- Эйдельштейн И.А.  
332 *Mycoplasma pneumoniae* – современные данные о строении, молекулярной биологии и эпидемиологии возбудителя
- Зырянов С.К., Бутранова О.И., Абрамова А.А.  
350 Профиль госпитализированных пациентов с летальным исходом вследствие COVID-19
- Долгополов И.С., Зайцева А.В., Хамцова Ж.В., Иванова А.В., Цветкова Е.О.  
358 Диссеминированная инфекция *Mycobacterium genavense* у ранее здорового ребенка: описание клинического случая и обзор литературы

### Антимикробные препараты

- Резолюция совета экспертов  
366 Цефподоксима проксетил – новые возможности антибактериальной терапии респираторных инфекций
- Козлов Р.С., Иванчик Н.В., Склеенова Е.Ю., Микотина А.В., Азизов И.С., Трушин И.В., Дехнич А.В.  
372 *In vitro* активность цефподоксима в отношении клинических изолятов *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*
- Веселов А.В.  
379 Клиническая фармакология и практические аспекты применения изавуконазола
- Гомон Ю.М., Колбин А.С., Арепьева М.А., Каляпин А.А., Балыкина Ю.Е., Курылев А.А., Кузьменков А.Ю., Козлов Р.С.  
395 Потребление антимикробных препаратов в РФ в 2008–2022 гг.: фармакоэпидемиологическое исследование

### Антибиотикорезистентность

- Бочарова Ю.А., Савинова Т.А., Маянский Н.А., Чеботарь И.В.  
401 Новые мутации в генах, связанных с устойчивостью к цефидероколу, у клинического изолята *Pseudomonas aeruginosa*

### Опыт работы

- Коробова А.Г., Мещурова С.Ю., Трушина Е.Е., Самоходская Л.М.  
408 Опыт использования автоматического анализатора для диагностики инфекций мочевыводящих путей
- Каражас Н.В., Пульнова Н.Л., Рыбалкина Т.Н., Бошняк Р.Е., Корниенко М.Н., Аветисян Л.Р., Черешнева Е.В., Иванова М.Ю., Кабикова О.Ф., Габриэлян Н.И.  
415 Значение герпесвирусных инфекций в этиологии бронхолегочных осложнений у пациентов, перенесших трансплантацию сердца
- Лавренчук Л.С., Миногина Т.В., Вахрушева Д.В., Скорняков С.Н.  
421 Лекарственная устойчивость клинических изолятов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных из резектатов костной ткани пациентов с туберкулезными спондилитами
- Сароянц Л.В., Арнаудова К.Ш., Башкина О.А., Наумов В.З.  
428 Роль персонализированной медицины в оценке эффективности лечения лепры

## *Mycoplasma pneumoniae* – современные данные о строении, молекулярной биологии и эпидемиологии возбудителя

Эйдельштейн И.А.

НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

**Контактный адрес:**

Инна Александровна Эйдельштейн  
Эл. почта: ie@antibiotic.ru

**Ключевые слова:** *Mycoplasma pneumoniae*, геном, эпидемиология, пневмония, резистентность к макролидам.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

*Mycoplasma pneumoniae* – распространенный возбудитель внебольничных респираторных инфекций у детей и взрослых. За последнее время накопилось много новых данных об этом патогене, его молекулярной биологии, цитоадгезии и эпидемиологии. В данном обзоре подробно описаны особенности микроорганизма и патогенеза вызываемых заболеваний, клинические проявления, приведены данные по эпидемиологии заболеваемости респираторным микоплазмозом и внебольничной пневмонией, вызванной этим микроорганизмом в мире, обсуждаются вопросы бессимптомного носительства, рассмотрены проблемы лабораторной диагностики, антибактериальной терапии и антибиотикорезистентности возбудителя.

Review

## *Mycoplasma pneumoniae* – modern data on the structure, molecular biology and epidemiology of the pathogen

Edelstein I.A.

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

**Contacts:**

Inna A. Edelstein  
E-mail: ie@antibiotic.ru

**Key words:** *Mycoplasma pneumoniae*, genome, epidemiology, pneumonia, macrolide resistance.

**Conflicts of interest:** author reports no conflicts of interest relevant to this article.

*Mycoplasma pneumoniae* is a common etiologic agent of respiratory tract infections and community-acquired pneumonia (CAP) in children and adults. Recently, much new data on this pathogen, its molecular biology, cytoadherence and epidemiology have been accumulated. This review describes in detail the features of the microorganism and the pathogenesis of the diseases caused, clinical manifestations, provides data on the epidemiology of the incidence of respiratory mycoplasmosis and CAP caused by this microorganism in the world, discusses the issues of asymptomatic carriage, considers the problems of laboratory diagnosis, antibiotic therapy and antibiotic resistance of the pathogen.

### Биологические характеристики *Mycoplasma pneumoniae*

Микоплазмы – самые мелкие (как по размеру клеток, так и по размеру генома) самовоспроизводящиеся способные к бесклеточному существованию организмы. Среди более 200 описанных видов микоплазм патогенными для человека являются лишь несколько. Самый известный и наиболее изученный из них – *Mycoplasma pneumoniae* (ранее *Mycoplasma pneumoniae*).

Впервые микроорганизм, известный сегодня как *M. pneumoniae*, был выделен из мокроты пациента с атипичной пневмонией в 1944 г. Патоген, названный «Eaton agent», вызывал респираторные инфекции у людей, имел малый размер, свободно проходил через бактериальные фильтры, не рос на стандартных питательных средах и из-за сходных свойств был отнесен к вирусам. Только в 1960-х гг. были получены доказательства бактериальной природы микроорганизма после того, как удалось выделить его на бесклеточной среде [1].

В соответствии с новой классификацией, основанной на данных полногеномного секвенирования, *M. pneumoniae* относится к роду *Mycoplasma*, семейству *Mycoplasmales*, порядку *Mycoplasmales*, классу *Mollicutes* [2, 3]. Микроорганизм состоит из прокариотического нуклеоида, диффузно распределенного в виде нитей ДНК и РНК; рибосом и трехслойной цитоплазмы.

В соответствии с новой классификацией, основанной на данных полногеномного секвенирования, *M. pneumoniae* относится к роду *Mycoplasma*, семейству *Mycoplasmales*, порядку *Mycoplasmales*, классу *Mollicutes* [2, 3]. Микроорганизм состоит из прокариотического нуклеоида, диффузно распределенного в виде нитей ДНК и РНК; рибосом и трехслойной цитоплазмы.

Эйдельштейн И.А.

тической мембраны, толщина которой составляет 10 нм [4]. Мембрана состоит из двух слоев – электронно-плотного и электронно-прозрачного, что обуславливает специфику таких морфологических и физиологических свойств микроорганизма как полиморфизм, пластичность, осмотическая неустойчивость к воздействию детергентов. Клетки *M. pneumoniae* имеют удлинненную форму с выступом на конце – органеллой прикрепления (указано стрелкой) (Рисунок 1).

Воспроизведение микроорганизма происходит путем бинарного деления, в процессе которого органелла прикрепления во время репликации и перед отделением нуклеоидов мигрирует на противоположный полюс клетки (Рисунок 2). Электронная микроскопия и анализ генома подтверждают отсутствие у *M. pneumoniae* флагелл и пилей [5].

Клетки *M. pneumoniae* имеют длину 0,3–1 мкм и ширину 0,1–0,2 мкм, подвижны и обладают полярностью. Почти 90% популяции клеток *M. pneumoniae* в культуре составляют одиночные грушевидные по форме клетки, а на долю 10% приходится ветвящиеся полинуклеотидные тяжи. Объем всей клетки составляет примерно 5% от объема клетки *Bacillus subtilis* [6]. Колонии *M. pneumoniae* редко превышают 2 мм в диаметре, поэтому для визуализации их морфологических признаков необходимо исследование под стереомикроскопом. При фазово-контрастной микроскопии хорошо видна гетерогенность популяции не только по величине, но и по оптической плотности отдельных клеток. Циркулярный геном *M. pneumoniae* состоит из 816 394 пар оснований (bp), что составляет всего 1/6 генома *Escherichia coli* [7, 8]. ДНК представлена кольцевой двуспиральной структурой, а для генома микоплазм характерно низкое содержание гуанина и цитозина (Г+Ц) в ДНК, не более 38–40%.

Наряду с другими микоплазмами, *M. pneumoniae* обладает очень ограниченной метаболической и биосинтетической активностью. Микроорганизм абсорбирует предшественники нуклеиновых кислот и не синтезирует пурины и пиримидины *de novo* [9]. Ферментация глюкозы до молочной кислоты и уксусной кислоты в процессе фосфорилирования на уровне субстрата, опосредованного фосфоглицериновой киназой, пируваткиназой и ацетат-киназой активностью, обеспечивает микоплазмам накопление энергетических запасов; глицерин и некоторые другие углеводы также могут быть метаболизированы для получения АТФ. *M. pneumoniae* осуществляет все реакции гликолиза, но цикл трикарбоновой кислоты и полная цепь переноса электронов, содержащая цитохромы, отсутствуют [10]. *M. pneumoniae* способна к редукции тетразола, это свойство исторически использовалось в диагностике для дифференциации данного микроорганизма от комменсальных орофарингеальных микоплазм [11].

Малый размер генома, отсутствие клеточной стенки и ограниченные биосинтетические возможности обуславливают некоторые биологические особенности *M. pneumoniae*: полиморфизм клеток, осмотическую хрупкость, зависимость от клеток организма-хозяина,

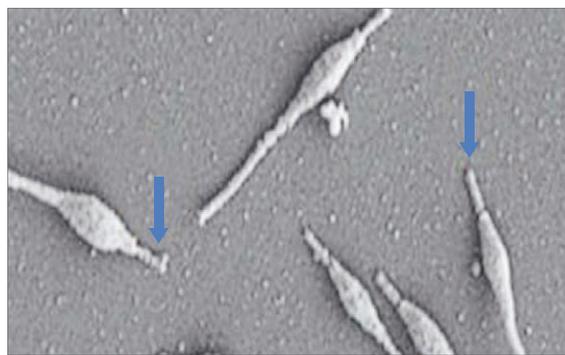


Рисунок 1. Электронная микроскопия *M. pneumoniae* на поверхности чашек [49]

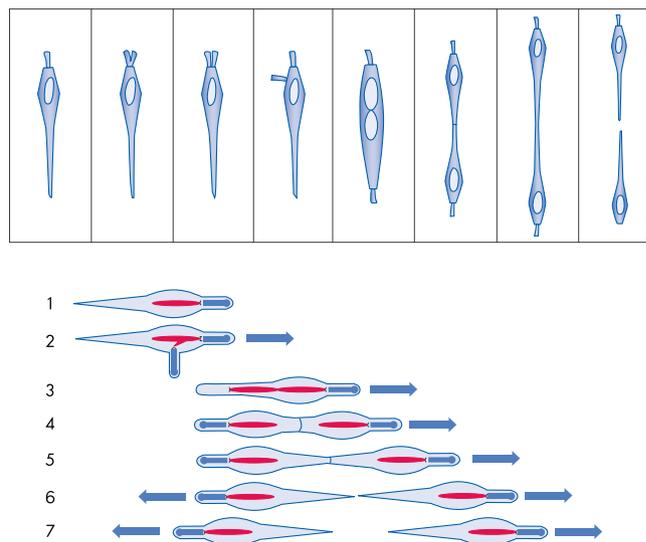


Рисунок 2. Схема деления клеток *M. pneumoniae*

потребность в стеролах при культивировании микроорганизма *in vitro*, способность как к внутриклеточной, так и к внеклеточной персистенции [12]. Микоплазмы неустойчивы во внешней среде, чувствительны к низким температурам, склонны к высыханию, разрушаются под действием ультрафиолета и многих дезинфицирующих растворов. Необходимые метаболиты, в том числе стеролы, микроорганизмы получают непосредственно из клеточных мембран организма-хозяина без затраты энергетических ресурсов, внедряясь или сливаясь с ними, поэтому *M. pneumoniae* называют мембранным паразитом. В отсутствие жесткой клеточной стенки стеролы являются необходимыми компонентами трехслойной клеточной мембраны, обеспечивающей структурную поддержку этих хрупких микроорганизмов.

Еще одним структурным компонентом, необходимым для внеклеточной выживаемости микоплазм, является белковый каркас, формирующий цитоскелет. К возможным функциям цитоскелета, помимо поддержания формы клетки, относят обеспечение полярности, связанной с

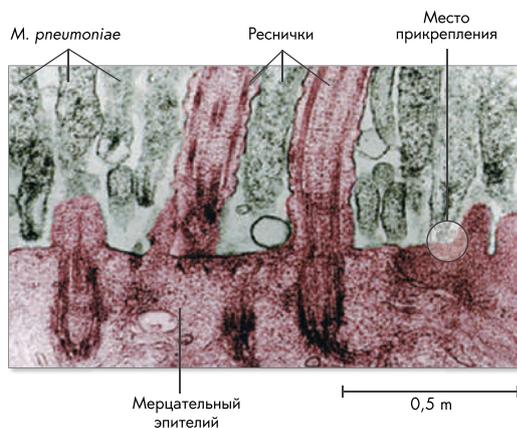
прикреплением к субстрату и подвижностью, а также цитокинез, включая образование борозды деления и сегрегацию хромосом.

### Вирулентность и механизмы патогенности

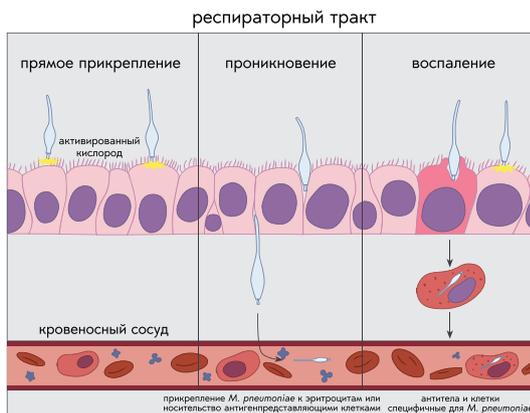
Спектр респираторных заболеваний, вызываемых *M. pneumoniae*, связан со способностью патогена к тесному взаимодействию с эпителиальной тканью дыхательных путей. Механическое прикрепление является предпосылкой для повреждения эпителия, что приводит к прекращению движения ресничек мерцательного эпителия и подавлению мукоцилиарного транспорта, апоптозу, локализованному повреждению респираторного эпителия и гиперактивации иммунного ответа [13]. Нарушение функций ресничек сохраняется до года.

Процесс прикрепления и инвазии представлен на Рисунках 3 и 4.

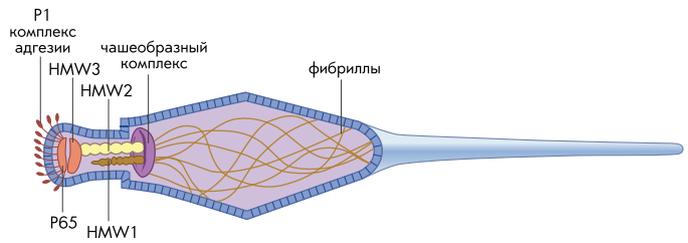
При инвазии клетки микроорганизма персистируют в цитоплазме клеток хозяина и/или находятся в ассоциации с клеточным ядром. Внутриклеточная локализация способствует уходу от иммунного ответа хозя-



**Рисунок 3.** Процесс прикрепления и инвазии *M. pneumoniae* в эпителиальные ткани хозяина [162]



**Рисунок 4.** Основные этапы инвазии *M. pneumoniae* в клетки дыхательного эпителия



**Рисунок 5.** Строение электронно-плотного ядра органеллы прикрепления *M. pneumoniae*

ина и соответственно хроническому течению инфекции. Цитоскелетные перестройки, инвазия и рецепторы, связанные с проникновением микоплазм в клетки хозяина *in vitro* хорошо описаны в работах Rottem S., однако факторы, регулирующие молекулярно-генетические механизмы взаимодействия микоплазм с клетками человека, пока не ясны [14]. Прикрепление к поверхности клеток хозяина является важным этапом для выживания микроорганизма и патогенеза, а белки цитoadгезии считаются основными факторами вирулентности микоплазм. В цитoadгезии *M. pneumoniae* к клеткам организма-хозяина ключевая роль принадлежит поляризованной органелле прикрепления, схематическое строение которой представлено на Рисунке 5 [15, 16].

Органелла прикрепления представляет собой клеточный выступ длиной около 290 нм с характерным изгибом, содержащий цитоплазму, в которой находится сложное белковое нерастворимое в детергентах электронно-плотное ядро [17, 18]. Мембрана органеллы обогащена трансмембранным адгезином P1 и связывающими белками В (P90) и С (340) [19, 20]. Ядро органеллы состоит из двух разнородных параллельных стержней (толстого, содержащего белок HMW2, и тонкого, содержащего HMW1) с многочисленными поперечными бороздами. Концевой участок органеллы прикрепления соединен с толстым стержнем через терминальную структуру, содержащую белки P65 и HMW3 [21]. В основе структуры органеллы находится чашеобразный комплекс, который содержит белки P200, TopJ, P24, P28, P41 (HMW2-S) и взаимодействует с клеточной мембраной [21, 22]. Исследования показывают, что входящие в комплекс белки P41 и P24, необходимы для нормального взаимодействия между органеллой прикрепления и телом клетки. При отсутствии P41 органелла прикрепления во время скольжения отделяется от тела клетки, при этом белки P41 и P24 имеют решающее значение для правильного выбора времени и местоположения сборки органеллы прикрепления во время роста и развития клеток [23, 24].

После прикрепления к основанию ресничек эпителиальной клетки микоплазмы способны активно перемещаться по поверхности клетки-хозяина [16]. Этот феномен был назван скользящей подвижностью. Исследования лабораторного штамма, у которого в органелле прикрепления отсутствует адгезин P200, показали, что несмотря на то, что этот штамм имеет

нормальную морфологию органеллы прикрепления и характеристики адгезии, он является авирулентным [25]. Поскольку единственной наблюдаемой потерей функции в клетках этого патогена является трехкратное уменьшение скорости скольжения, можно предположить, что оптимальная скользящая подвижность необходима для эффективного взаимодействия с клетками респираторного эпителия человека и их колонизации.

Молекулярный механизм, лежащий в основе скользящей подвижности у *M. pneumoniae*, остается неясным. В литературе описано несколько различных моделей, в которых в качестве основного источника двигательной активности предлагается электронно-плотное ядро органеллы, вращение, или вибрация [17, 26]. Хотя у других видов микоплазм не было обнаружено корреляции между морфологией органеллы прикрепления и свойствами подвижности, возможно, у данного микроорганизма некоторые элементы ядра органеллы участвуют в процессе скольжения [27]. Другие исследователи рассматривают участие в подвижности белков адгезии P1 и P30 [23, 28]. Кроме того, было идентифицировано большое количество генов, потери которых влияют на морфологию колоний *M. pneumoniae* и скользящую подвижность [7].

Колонизируя слизистую оболочку респираторного тракта, микоплазмы продуцируют супероксидные анионы и перекись водорода, которые вызывают повреждение плазматической мембраны клетки-хозяина. В опытах с *Mycoplasma mycoides* была выявлена корреляция между патогенностью и образованием пероксида в качестве побочного продукта метаболизма глицерина под действием L- $\alpha$ -глицерофосфат оксидазы [29, 30]. Поскольку специфический участок гена *M. pneumoniae* кодирует тот же фермент, а метаболизм глицерина приводит к получению перекиси, предполагается, что похожий метаболический путь определяет патогенность возбудителя [31]. HprK киназа (HprK) является центральной в определении углеродных метаболитов и регуляции метаболизма углерода [32]. Для клеток микроорганизма глицерин необходим в процессе активации этого фермента. В отличие от аналога у *B. subtilis* его активность при низких концентрациях АТФ указывает на то, что *M. pneumoniae* использует бифункциональный белок серин-треониновую киназу-фосфорилазу [33]. Однако конечные цели этого пути, которые в других организмах включают фактор транскрипции, отсутствующий у *M. pneumoniae*, остаются неясными. При взаимодействии этого патогена с клеткой организма-хозяина происходит активация путей утилизации глицерина и синтеза ацетата из пирувата. Это приводит к образованию перекиси водорода, что обуславливает вирулентность микроорганизма.

Супероксидный анион, продуцируемый *M. pneumoniae*, подавляет активность каталазы, снижая ферментативный распад внутриклеточных пероксидов, и делает клетку-хозяина более восприимчивой к окислительному повреждению [34]. Гемадсорбация и гемолиз эритроцитов у морской свинки, вызываемые этим микроорга-

низмом, также опосредованы пероксидами. Это свойство было положено в основу диагностического теста, позволяющего отличить *M. pneumoniae* от других комменсальных микоплазм, которые обычно встречаются в дыхательных путях человека, но подобным образом не адсорбируются. Поглощение микроорганизмом лактоферина в клетках организма-хозяина – еще один возможный механизм формирования локального повреждения путем образования реактивных гидроксильных радикалов в результате попадания комплексов железа в микроокружение, которое становится локально кислотным, и также индуцирует образование пероксида водорода ( $H_2O_2$ ) и супероксид-анионов [35]. В дополнение к прямому окислительному повреждению  $H_2O_2$  может активировать тирозинкиназа-зависимые сигнальные пути, приводящие к aberrантной активации иммунной системы.

В пневмоцитах II типа, инфицированных *M. pneumoniae*, наблюдается увеличение концентрации интерлейкина-8 (IL-8), фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) и продукции интерлейкина-1 (бета) мРНК [36], что подтверждает предположение о том, что в результате цитоадгезии микроорганизма к эпителиальным клеткам дыхательных путей человека происходит увеличение числа лимфоцитов и других воспалительных клеток, а также образование цитокинов, которые впоследствии индуцируют образование воспалительных инфильтратов. В клетках, колонизированных *M. pneumoniae*, в результате местного повреждения может развиться ряд цитопатических эффектов: клетки эпителия могут потерять реснички; внутри цитоплазмы под действием вакуолизирующего цитокина возможно образование вакуолей; могут наблюдаться глубокие изменения клеточного метаболизма – снижение потребления кислорода; замедление углеродного обмена и поглощение аминокислот, что в конечном итоге приводит к оголению и повреждению эпителия [37]. Некоторые клинические проявления микоплазменной инфекции, например, стойкий, непрекращающийся кашель, являются следствием описанных выше субклеточных процессов [38].

До недавнего времени считалось, что *M. pneumoniae* не продуцирует экзотоксины, однако обнаружение специфического CARDS токсина (Community-Acquired Respiratory Distress Syndrome Toxin) изменило взгляды исследователей. Было обнаружено, что первоначально идентифицированный как поверхностно-активный белок A (SP-A), CARDS-токсин некоторой частью своей длины схожий с субъединицей S1 коклюшного токсина, обладает АДФ-рибозилтрансферазной активностью [39]. Его общая структура, выявленная с помощью рентгеновской кристаллографии, уникальна по сравнению с другими АДФ-рибозилирующими бактериальными токсинами [40]. Подобные белки кодируются в геномах лишь некоторых других микоплазм, делая CARDS-токсин микоплазменно-специфической молекулой. Экспериментально было доказано, что CARDS-токсин усиливает вирулентность *M. pneumoniae*. При взаимодействии этого патогена с клетками организма-хозяина индуцируется транс-

крипция гена (MPN372), кодирующего CARDS-токсин, и повышаются уровни этого белка, поддерживая его роль во взаимодействии с клеткой хозяина. Искусственное введение в организм экспериментальных животных очищенного рекомбинантного CARDS-токсина воспроизводит существенные особенности клинической картины респираторного микоплазмоза, включая увеличение производства цитокинов, эозинофилию и гиперреактивность дыхательных путей, очень напоминающих клиническую картину астмы [41, 42]. Подобно тому, как это происходит в клетках культуры тканей, обработанных CARDS-токсином, в инфицированных участках дыхательных путей животных обнаруживается повреждение реснитчатого эпителия [39, 41]. Положительная корреляция между продукцией CARDS-токсина и тяжестью заболевания *M. pneumoniae* свидетельствует о значимости этого токсина как детерминанты заболевания [43]. Кроме того, у пациентов с положительным тестом на ДНК *M. pneumoniae* может наблюдаться положительная реакция на антитела к CARDS-токсины, что подтверждает его роль в патогенезе данного заболевания человека [39]. Рекомбинантный CARDS-токсин также стимулирует образование Rab9-ассоциированных вакуолей в клетках культуры ткани (вызывает вакуолизацию или патологическое изменение клеток бронхиального эпителия) [44].

Неизвестно, все ли клетки-хозяина являются субстратами CARDS-токсина, среди возможных значимых клеточных мишеней называют нуклеотид-связывающий домен, лецитин-богатые повторы и белок 3 (NLRP3). Он является своеобразным цитоплазматическим маркером для разнообразных патоген-ассоциированных молекулярных фрагментов молекул (PAMPs) и молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждениями (DAMPs), которые запускают сборку наиболее известных из четырех субъединиц инфламмосомы, белкового комплекса, индуцирующего воспаление посредством активации и секреции интерлейкина-1 [45, 46]. Воздействует ли АДФ-рибозилирование белка NLRP3 CARDS-токсинами на его активность в настоящее время неизвестно, предположительно *M. pneumoniae* может иметь возможность подавлять иммунный ответ воспалительного типа (host innate inflammatory responses) модифицируя этот белок. Для достижения своих субстратов CARDS-токсин транспортируется из клетки *M. pneumoniae* во внутреннюю часть клетки-хозяина в процессе рецепторно-опосредованного эндоцитоза. CARDS-токсин не имеет традиционных сигналов экспорта, но до 10% этого токсина локализовано на поверхности клеток *M. pneumoniae* [47]. Рецепторы для CARDS-токсина, по-видимому, представляют собой не только поверхностно-активный белок А, но и аннексин А2, и этот белок в свою очередь обладает активностью связывающей фосфатидилхолин и сфингомиелин, предположительно способствующей взаимодействию с наружной мембраной клетки-хозяина [48].

Увеличение производства аннексина А2 в клетках тканевой культуры также увеличивает связывание и токсичность CARDS-токсинов, подчеркивая важность

этого рецептора [48]. Клетки микроорганизма задействуют свой уникальный С-терминальный домен, чтобы проникать в клетки организма-хозяина через механизм, который называется рецепторно-опосредованный эндоцитоз.

В последнее время всё чаще обсуждается роль образования бактериальных биоплёнок и капсульных структур в патогенезе и персистенции микоплазменных инфекций [49]. Считается, что в составе биоплёнок патогенные клетки сохраняются на протяжении длительного времени и могут являться причиной формирования очагов хронической инфекции, а также влиять на устойчивость патогена к иммунной защите организма-хозяина и антимикробным препаратам. Свойства капсул, описанных у *M. pneumoniae*, остаются недостаточно изученными, однако исследователи предполагают, что эти структуры способствуют адгезии бактериального патогена к клеткам-хозяевам и могут оказывать на них токсическое действие [50].

### Эпидемиология и распространенность

*M. pneumoniae* вызывает заболевания верхних и нижних дыхательных путей, включая внебольничную пневмонию (ВП), фарингит, трахеит, трахеобронхит [51–53]. Пневмонии микоплазменной этиологии составляют около 4–8% от общего числа ВП, во время эпидемических подъемов это значение может увеличиваться до 20–40%, а в закрытых коллективах до 70% [54, 55]. Кроме того, некоторые внелегочные проявления и постинфекционные осложнения могут быть также ассоциированы с *M. pneumoniae* [6, 49, 56].

Возбудитель передается воздушно-капельным путем при контакте с больными с манифестной или бессимптомной формой заболевания. Инкубационный период может составлять от 7 до 14 суток (в отдельных случаях до 23 дней), период контагиозности – от 5 дней до нескольких недель в зависимости от формы заболевания. Из-за особенностей строения и жизнедеятельности патогена для распространения заболевания необходим продолжительный тесный контакт, поэтому для микоплазменных инфекций характерны внутрисемейные случаи заболеваний, а также вспышки в организованных коллективах закрытого и полужакрытого типа, таких как школы, больницы, военные части, религиозные общины и учреждения для людей с ограниченными умственными возможностями [13, 24, 57–64, 65, 66]. Некоторые исследования показали, что *M. pneumoniae* является основной причиной бактериальной пневмонии среди госпитализированных и не госпитализированных военнослужащих [24, 67].

Как правило, наибольшая заболеваемость микоплазменными инфекциями отмечается у детей. У данной возрастной группы этот патоген вызывает до 40% случаев внебольничных пневмоний и является причиной госпитализации в 18% случаев [13, 68–72]. Согласно данным ряда исследований, полученным с использованием серологических, культуральных и молекулярных

методов (ПЦР), пневмонии микоплазменной этиологии редко регистрируются у пациентов в возрасте до 5 лет и наиболее распространены среди школьников в возрасте до 15 лет с последующим спадом заболеваемости у взрослой популяции пациентов [68, 73]. Тем не менее, инфицирование и развитие пневмонии возможно, как у взрослых, так и у детей в возрасте до 5 лет [74]. В совокупности эти исследования доказывают, что *M. pneumoniae* следует рассматривать как возможный этиологический агент ВП у лиц всех возрастов (с различной тяжестью заболевания).

Распространение и развитие микоплазменной инфекции носит эпидемический характер. Вспышки, которые могут охватывать широкие географические регионы, имеют тенденцию возникать каждые 3–7 лет и продолжаются в течение 1–3 лет. Предположительно, продолжительность эпидемических вспышек связана с длительным инкубационным периодом, малой контагиозностью, относительно низкой скоростью передачи и способностью к длительной персистенции в респираторном тракте организма-хозяина [58]. Согласно результатам ряда исследований, значительную роль в эпидемиологии заболеваний может играть изменение первичной структуры адгезина P1 [75]. Многолетние наблюдения показывают, что два наиболее часто выделяемых из клинических образцов подтипа *M. pneumoniae* имеют различия в последовательности повторяющихся элементов RepMP2/3 и RepMP4 в гене белка P1. Предполагается, что циклические эпидемии, имеющие тенденцию возникать каждые 3–5 лет, могут быть связаны с переходом от одного подтипа P1 к другому. Поскольку эти два основных подтипа являются иммунологически различными, доминирование одного из них может вызывать временный коллективный иммунитет, который защищает от инфицирования возбудителем этого варианта, позволяя второму проявиться [76]. Действительно, было зарегистрировано чередование преобладания штаммов подтипа 1 и подтипа 2 в популяции [77, 78]. Однако в литературе также представлены данные об одновременной циркуляции обоих вариантов [54, 79–82].

Несмотря на различные климатические условия и ландшафтные особенности, вспышки инфекций регистрируются в разных географических регионах. Эпидемические вспышки регистрировались в 1962–1964 гг., 1971–1973 гг., 2004–2006 гг., 2010–2011 гг. в Дании [83]; в 1991–1992 гг., 1995 г., 1998–1999 гг., 2002–2003 гг., 2006–2007 гг., 2010–2011 гг. в Англии и Уэльсе; в 2005 г., 2010–2011 гг. в Финляндии; в 2010–2011 гг. в Швеции [51, 84, 85]; в 2011 г. в Норвегии, Нидерландах и Японии; в 2010–2012 гг., 2012–2013 гг. в Китае [86–88]; в 2003 г., 2006–2007 гг., 2011 г. в Корее; в 2010–2012 гг. в Израиле [89–91]; в 2005–2006 гг. в Чили [80]. В России распространение инфекции, вызванной *M. pneumoniae*, также носит характер эпидемических вспышек, а максимальный подъем заболеваемости приходится, как правило, на осенний и зимний периоды. Вспышки респираторного микоплазмоза были зафиксированы в Хабаровском крае (г. Хабаровск,

п. Ванино) в августе 2004 г. – феврале 2005 г. и в октябре-ноябре 2016 г., в г. Москве – в сентябре-октябре 2012 г., в Смоленской области (п. Озерный) в феврале-марте 2013 г. [92].

Недавние исследования показали, что частота бессимптомного носительства микоплазм у здоровых лиц колеблется в большом диапазоне. Группа исследователей из Нидерландов с помощью ПЦР в реальном времени обнаружила ДНК *M. pneumoniae* у 21% здоровых детей и у 16% детей с симптомами острой респираторной инфекции [93]. Результаты серологических исследований на IgM, IgG, и IgA и данные, полученные с использованием культурального метода также не показали существенных различий между группой с бессимптомным инфицированием и группой с наличием клинических симптомов заболевания (возраст участников составил от 3 месяцев до 16 лет). Кроме того, ученые обнаружили, что микроорганизмы могут сохраняться в окологлоточном кольце до 4 месяцев после перенесенного заболевания, а процент бессимптомного носительства варьируется в зависимости от сезона и года отбора проб. В исследовании, проведенном в США, сообщалось, что у 56% здоровых детей в составе микробиоты слизистых оболочек верхних дыхательных путей присутствовала *M. pneumoniae*, а при исследовании вспышки показатели носительства составляли от 6,7% до 13% [94]. Однако в других исследованиях также сообщалось о низкой доле носительства у здоровых людей [95].

### Клинические проявления инфекций, вызванных *M. pneumoniae*

Клиническая картина микоплазменной инфекции разнообразна. Наиболее распространенным проявлением является трахеобронхит, сопровождающийся сухим или продуктивным кашлем [96]. У некоторых пациентов могут наблюдаться неспецифические симптомы, сходные с проявлениями инфекций верхних дыхательных путей: головная боль, боль в горле, насморк, средний отит. У пациентов, жалующихся на боль в горле, в большинстве случаев не наблюдается лимфоаденопатии и экссудата. Аускультация грудной клетки может выявить влажные и сухие хрипы, если заболевание ограничено трахеобронхитом, и инспираторные влажные хрипы и притупление перкуторного звука, если развилась пневмония. Динамика течения этого процесса и его клинические особенности были изучены не только в условиях естественного инфицирования, но и на добровольцах, интраназально инфицированных аттенуированными штаммами *M. pneumoniae* либо смывами из носоглотки больных в 60–70-е гг. XX в. Поскольку инфекции нижних дыхательных путей со сходными симптомами могут быть вызваны различными бактериями или вирусами, постановка диагноза дополнительно должна сопровождаться проведением лабораторных исследований. Респираторные инфекции, вызванные *M. pneumoniae*, в некоторых случаях могут приводить к тяжелым осложнениям, среди кото-

рых можно отметить абсцессы лёгких, облитерирующие бронхолиты с последующей пневмонией, клеточный бронхолит, бронхоэктазы, плевральный выпот с эмпиемой, хронический интерстициальный фиброз и респираторный дистресс-синдром у взрослых [56].

Случаи тяжелого течения микоплазменной пневмонии с летальным исходом были описаны, но на сегодняшний день остаются крайне редкими [97, 98]. Смертельные случаи были зарегистрированы как среди здоровых молодых людей, так и среди пожилых людей с сопутствующими заболеваниями. В описанных эпизодах смерть ассоциирована с диффузной пневмонией, респираторным дистресс-синдромом, сосудистым тромбозом и диссеминированным внутрисосудистым свертыванием, часто с полиорганной недостаточностью. В некоторых случаях смерть произошла от внелегочных осложнений, таких как синдром Стивенса-Джонсона, без заметных респираторных проявлений [56, 97, 99, 100].

У пациентов с легко протекающими инфекциями результаты общего и биохимического анализа крови не выявляют существенных патологических изменений, может наблюдаться незначительное повышение С-реактивного белка. У пациентов с более тяжелыми формами болезни, в частности первичной атипичной пневмонией, значения воспалительных маркеров (С-реактивный белок и скорость оседания эритроцитов) могут быть значительно повышены, у 50% пациентов наблюдается повышение уровня холодовых агглютининов [101].

На сегодняшний день имеется много сообщений о легком, почти бессимптомном течении инфекции, в ряде случаев диагностируемой только рентгенологически. Чаще всего микоплазменная пневмония протекает как очаговая пневмония. Рентгенологические признаки атипичной пневмонии микоплазменной этиологии не отличаются от признаков вирусных инфекций нижних дыхательных путей и представляют собой картину по типу «матового стекла». Более выраженные рентгенологические изменения обычно встречаются в нижних долях лёгких. Односторонние плевральные выпоты более распространены у детей. В некоторых исследованиях сообщается, что у пациентов с микоплазменной инфекцией, сопровождающейся длительным кашлем (более одной недели) на компьютерной томографии грудной клетки выявляются утолщение бронхиальной стенки, увеличение внутригрудных лимфатических узлов, лимфоаденопатия, диффузная сетчатая или линейная инфильтрация [102]. При микоплазмозе вентиляционная функция лёгких снижается, уменьшается энергетический резерв дыхательных мышц, объем лёгких и бронхиальная проходимость, а также значительно замедляется процесс очищения дыхательных путей от слизи и сопутствующей микробиоты. Снижение функций дыхательной системы и цилиарной активности мерцательного эпителия способствует инвазивности возбудителя, возможности экзогенной реинфекции и проникновению в ткань лёгкого других патогенных микроорганизмов. Таким образом, воздействие микоплазменной инфекции на функции респираторных путей может способствовать развитию

смешанной инфекции, микоплазменно-вирусной или микоплазменно-бактериальной, которую характеризует как правило тяжелое течение с осложнениями.

Стоит отметить, что *M. pneumoniae* иногда может спровоцировать широкий спектр внелегочных патологий [49]. В первую очередь речь идет о поражении центральной нервной системы (ЦНС) [103]. Чаще всего у таких пациентов регистрируется энцефалит, менингоэнцефалит, полирадикулоневрит и асептический менингит [104–107]. Часто манифестная респираторная инфекция предшествует симптомам поражения ЦНС. Согласно исследованию Tsiodras S. и соавт. средний интервал между появлением респираторных и неврологических симптомов составил 9,6 дней (диапазон 2–14 дней) [108]. Так, 1–10% случаев серологически подтвержденные микоплазменные инфекции у пациентов, требующих госпитализации, ассоциированы с неврологическими проявлениями [109]. Общая частота случаев составляет < 0,1%. Предполагается, что осложнения могут возникнуть в результате прямого воздействия нейротоксина, вырабатываемого патогеном [104]. Дерматологические проявления, включающие крапивницу, анафилактическую пурпуру, мультиформную экссудативную эритему и синдром Стивенса-Джонсона, также являются одними из наиболее распространенных и тяжелых внелегочных осложнений и могут встречаться у 25% пациентов с инфекциями, вызванными *M. pneumoniae* [109–111].

Среди других неспецифических проявлений называют септический артрит, острый рабдомиолиз, конъюнктивит, ирит, увеит, гемолитическую анемию, почечную дисфункцию, а также нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта [112–115]. Многие исследователи сообщают о роли *M. pneumoniae* в развитии кардиологических осложнений. В последние годы активно обсуждается участие этого патогена в патогенезе астмы [116–120].

## Лабораторная диагностика

Методы идентификации *M. pneumoniae* включают культивирование, серологический анализ и методы амплификации нуклеиновых кислот. Сравнительная характеристика их относительных преимуществ и недостатков приведена в Таблице 1.

Биологические свойства патогена, его ограниченный метаболический и биосинтетический потенциал делают **культивирование** трудоемким и дорогостоящим для рутинной практики методом. Этот диагностический подход редко используется при подборе терапии микоплазменных инфекций в условиях экстренной помощи, однако эффективно применяется в клинических исследованиях новых противомикробных препаратов с целью получения штаммов с заданными свойствами, для которых необходимо проводить исследование чувствительности *in vitro*.

Для идентификации до вида микоплазм, выделенных из клинических образцов в бульоне и/или на агаре, необходимо использовать дополнительные подтверждающие

Таблица 1. Сравнительная характеристика методов идентификации *M. pneumoniae*

	Молекулярные методы	Культуральные методы	Серологические методы
Требования к взятию и хранению клинических образцов	Возможно исследование любого клинического материала, собранного надлежащим образом, образцы, подходящие для культивирования, могут быть протестированы дополнительно молекулярными методами; возможно тестирование нежизнеспособных организмов; образцы можно замораживать в соответствующей транспортной среде до обработки; зафиксированная в формалине ткань может быть использована для анализа методом ПЦР	Клинический материал, содержащий достаточно большое количество клеток, необходимо забирать в специальные транспортные среды и хранить в условиях, обеспечивающих сохранение жизнеспособности и инфекционных свойств возбудителя	Не требуется особых условий обработки, достаточно хранения сыворотки в надлежащем холодном режиме
Оборудование и оснащение	Лаборатории должны быть оснащены всем необходимым оборудованием для выделения нуклеиновых кислот и проведения ПЦР, анализ и интерпретация результатов требует хорошо обученного квалифицированного персонала	Не требуется специальное оборудование, кроме общелабораторного. Для идентификации возбудителя до вида требуют дополнительных молекулярных методов (ПЦР)	Не требуется специфического оборудования, для некоторых тест-систем дополнительно необходимы спектрофотометры или флуоресцентный микроскоп
Относительная стоимость	Стоимость реагентов зависит от типа анализа; затраты на выполнение анализа и время могут быть существенно сокращены при одновременной обработке партии образцов и параллельного выявления других микроорганизмов в мультиплексном варианте	Расходы для приготовления многокомпонентных питательных сред для микоплазм больше, в сравнении с культивированием других бактерий	Стоимость тест-систем зависит от формата детекции и типа используемого набора агентов
Время	ПЦР в режиме реального времени позволяет получить результаты исследования в течение одного рабочего дня	Положительные образцы могут быть выявлены в течение 5 дней, для подтверждения отрицательных результатов необходимо инкубировать материал до 6 недель	Непосредственное время ручных манипуляций может быть сравнительно небольшим и занимать несколько минут для некоторых автоматизированных тестов, однако для постановки диагноза необходимы парные сыворотки, собранные с интервалом не менее 14 дней
Чувствительность	Большинство тест-систем имеет чувствительность в диапазоне от 100–500 КОЕ/мл	Может обнаруживать 100–1000 жизнеспособных организмов при соблюдении оптимальных условий культивирования	Серологические методы основаны на выявлении циркулирующих в периферической крови антител разных классов – IgA, IgM, IgG, т.е. являются непрямыми
Специфичность	ПЦР-тесты, характеризующиеся правильным выбором мишени, адаптированными протоколами амплификации и типом детекции, обладают высокой специфичностью	Специфичность метода может достигать 100% для положительных образцов, но требует применения дополнительных тестов (ПЦР) для подтверждения видовой принадлежности микроорганизма	Специфичность зависит от типа анализа; реакция связывания комплимента является неспецифическим методом и обладает перекрестной реактивностью; метод ИФА также может приводить к ложноположительным результатам, если для исследования используется однократный забор крови (для пациентов с изначально высоким уровнем антител)

щие молекулярные методы, например, такие как ПЦР, поскольку респираторные комменсальные микоплазмы иногда могут приводить к диагностической путанице, а также к ложной интерпретации результатов и возможной потере чистой культуры.

**Серологические методы** направлены на выявление в крови пациента специфических антител классов IgM и IgG к *M. pneumoniae*. Основными видами коммерческих серологических тестов для идентификации микоплазм являются иммуноферментный анализ (ИФА) с использованием микротитровальных планшетов/мембран

различного типа, реакция агглютинации, реакция иммунофлуоресценции.

IgM обычно можно обнаружить в течение недели после начала заболевания, титр антител класса IgG начинает повышаться примерно через 7–14 дней. Уровень антител достигает пика через 3–6 недель, после чего происходит постепенное снижение в период от нескольких месяцев до нескольких лет [49].

При интерпретации результатов следует дифференцировать перенесенную ранее инфекцию от текущей. Так, повышенный уровень IgM у детей старше 6 меся-

цев после перенесенной микоплазменной инфекции может сохраняться продолжительное время. Кроме того, некоторые люди имеют высокий фоновый уровень IgG, поэтому измерение уровня антител этого класса в одном образце сыворотки, взятой в острую фазу воспаления, может привести к неспецифическим результатам [121, 122]. У пациентов с нарушениями иммунитета не формируется специфический иммунный ответ на бактериальные антигены.

Чувствительность серологической диагностики острых микоплазменных инфекций зависит от сроков сбора образцов, а также от характеристик используемого теста. Самый точный диагностический результат серологической оценки для *M. pneumoniae* получают, тестируя парные сыворотки, собранные с интервалом не менее 2 недель, одновременно исследуя их на антитела класса IgM и IgG. При нарастании титра в 4 раза подтверждается диагноз предполагаемого заболевания [49, 123]. Это делает серологические методы эффективными для эпидемиологических исследований, но не для рутинной практики в условиях амбулаторного и стационарного лечения.

Из-за существенных ограничений культуральных и серологических методов наибольшее значение в диагностике микоплазменных инфекций приобрели **методы амплификации нуклеиновых кислот**, использующие в качестве мишени действия высоко консервативный и специфический для того или иного вида микоплазмы участок ДНК или РНК, многократно копируемый с помощью специально разработанных олигонуклеотидных праймеров. Эти методы как правило обладают большей аналитической чувствительностью, чем непрямые методы диагностики [124]. Помимо высокой диагностической чувствительности **полимеразная цепная реакция (ПЦР)** имеет ряд других существенных преимуществ: сокращение времени тестирования и интерпретации результатов, способность выявить возбудитель при наличии всего нескольких клеток (при этом не обязательно поддерживать его жизнеспособность), а также возможность выявления нуклеиновых кислот патогена в сохранившихся тканях [55, 125–127]. Использование ПЦР представляется эффективным для этиологической идентификации микоплазменных инфекций у пациентов с внелегочными проявлениями без респираторных симптомов. ПЦР-анализ применяют также для исследования крови и спинномозговой жидкости, что способствует более быстрой постановке верного диагноза, поскольку культуральные методы в этих случаях редко дают положительный результат [101].

Помимо классической ПЦР для выявления и идентификации *M. pneumoniae* часто применяют ПЦР в других форматах, характеризующихся еще большей чувствительностью и специфичностью. Использование **ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ)** позволяет существенно сократить время тестирования и снизить риск контаминации, а также получить анализ точечных мутаций, приводящих к антибиотикорезистентности [128]. Повышению специфичности способствует исполь-

зование третьего олигонуклеотидного зонда, который связывается со специфической мишенью, минимизируя таким образом перекрестную реактивность [124]. **Мультиплексная ПЦР** разработана для одновременной детекции основных респираторных патогенов в клинических образцах и может применяться в эпидемиологических службах для быстрой расшифровки вспышек острых респираторных бактериальных и вирусных заболеваний, а также для мониторинга эпидемиологической обстановки. Метод широко применяется в клинической практике для постановки диагноза и назначения адекватного лечения.

Мишени действия, используемые в различных типах ПЦР-анализов для выявления *M. pneumoniae*, включают 16S рРНК, 16S-23S рРНК спейсерную область, ген CARDS-токсина, АТФ-оперон, ген *dnaK*, гены: *pdhA*, *tuf*, *parE*, *pdhA*, *ptsL*, и некодирующие повторяющиеся элементы *repMp1* [49, 84, 129].

Несмотря на то, что ПЦР обладает высокой чувствительностью при выявлении *M. pneumoniae*, для точной дифференциации острых и персистирующих микоплазменных инфекций рекомендуется проводить дополнительную серологическую диагностику.

К другим методам амплификации нуклеиновых кислот относят реакцию транскрипционной амплификации NASBA (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification), петлевую изометрическую амплификацию (LAMP), амплификацию с замещением цепи (SDA).

В основе **реакции транскрипционной амплификации NASBA** лежит технология амплификации молекулы РНК патогена. Двухцепочечная ДНК генерируется из РНК при участии ферментов обратной транскриптазы, РНК-полимеразы и РНК-азы в изотермических условиях [125]. Основной областью применения метода считается диагностика инфекций, вызванных РНК-содержащими вирусами, однако исследования показывают, что применение NASBA эффективно также и для выявления некоторых бактериальных патогенов, таких как *M. pneumoniae*, что позволяет использовать его в качестве независимого дополнительного метода лабораторной диагностики [130, 131].

**Петлевая изотермическая амплификация (Loop mediated isothermal amplification, LAMP)** – относительно новый метод амплификации нуклеиновых кислот для прямого обнаружения микроорганизмов в клинических образцах. В основе LAMP-технологии, впервые описанной в 2000 г. Notomi T. и соавт., лежит использование олигонуклеотидных праймеров и замещения цепи ДНК-полимеразы для амплификации ДНК-мишени при постоянной температуре [132]. Поскольку ДНК-мишень амплифицируется в больших количествах, в качестве побочного продукта образуются пирофосфат-ионы, которые, соединяясь с ионами  $Mg^{2+}$ , образуют осадок в реакционной смеси. Это вызывает повышенную мутность и позволяет анализировать продукт реакции по внешнему виду смеси. Проведенные в Японии, Китае и США исследования, посвященные обнаружению данным методом *M. pneumoniae* в соскобах с задней

стенки глотки, показали в целом благоприятные результаты с точки зрения диагностической чувствительности [128, 133–138]. На данный момент технология LAMP рекомендуется в качестве первоочередного диагностического метода для выявления острых микоплазменных инфекций в Японии [136].

В настоящее время активно обсуждаются возможности применения альтернативных методов лабораторной диагностики для верификации микоплазменной инфекции. В клинических лабораториях многих стран широкое распространение как быстрое и точное средство идентификации грамположительных и грамотрицательных бактерий получила **матричная лазерная десорбционная ионизационная времяпролетная масс-спектрометрия (MALDI-TOF MS)**, технология, позволяющая анализировать целые бактериальные клетки вместо участка ДНК или РНК [101]. После предварительного этапа культивирования исследованию подлежит изолированная колония, образец облучают импульсным лазером, вызывая абляцию и десорбцию образца и матрицы, которые затем ионизируются и ускоряются в масс-спектрометре для генерации уникального спектра, который сравнивается с эталонными из библиотеки микроорганизмов. В случае культивирования *M. pneumoniae* и при наличии масс-спектрометра фактические затраты на тест незначительны и идентификация и субтипирование проводятся в течение нескольких минут. Однако длительный и трудоемкий по своей технологии процесс предварительного культивирования микоплазм ограничивает потенциальные преимущества использования MALDI-TOF MS для диагностики данного микроорганизма.

### Характеристика антимикробных препаратов, применяемых в лечении респираторного микоплазмоза

Отсутствие клеточной стенки определяет природную устойчивость *M. pneumoniae* к β-лактамам и ко всем антимикробным препаратам, мишенью действия которых она является, таким как гликопептиды и фосфомидин [52]. Микоплазмы также резистентны к сульфаниламидам, полимиксинам, триметоприму, рифампицину и линезолиду [52]. Антибиотики с потенциальной активностью, которые используются в клинической практике, включают препараты группы макролидов, линкозамиды, стрептограммины и кетолиды, тетрациклины и фторхинолины [52].

**Макролиды и линкозамиды** ингибируют синтез белка на рибосомах бактериальных клеток. Данные исследований наглядно продемонстрировали прямое связывание этих антимикробных препаратов с конкретными нуклеотидами в доменах II и V пептидилтрансферазной петли 23S рРНК [139]. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) препаратов этой группы являются самыми низкими в отношении *M. pneumoniae* по сравнению с другими классами антибиотиков. **Азитромицин и кетолиды** (телитромицин, кетромицин) обладают лучшей активностью *in vitro*, тогда как линкозамиды, особенно

линкомицин, проявляют умеренную активность. В целом макролиды являются препаратами выбора при лечении микоплазменных инфекций [140].

Мишенью действия **фторхинолонов** являются два бактериальных фермента ДНК-гиразы и топоизомеразы VI, необходимых для нормальной репликации бактериальной ДНК [141]. Фторхинолоны нового поколения, такие как левофлоксацин и ципрофлоксацин, активны против всех изученных микоплазм человека, включая *M. pneumoniae* [142]. Однако МПК фторхинолонов выше, чем у макролидных антибиотиков [142].

**Тетрациклины** и родственные им глицилциклины ингибируют синтез бактериальных белков [143]. Они обладают бактериостатической активностью вследствие связывания с рибосомной субъединицей 30S, состоящей из 16S рРНК и нескольких рибосомных белков. Основной участок, связывающий тетрациклины, локализован в зоне, образованной остатками спирали 34 и 31 на 16S рРНК [144].

### Антибиотикорезистентность *M. pneumoniae*

До 2000-х гг. сообщения о резистентности к макролидам *M. pneumoniae* носили единичный характер. В публикациях с 1968 по 1999 г. упоминалось о нескольких устойчивых к эритромицину штаммах в Японии, Израиле, Финляндии, Франции и США [145–148]. С 2000-х гг. ситуация резко изменилась: сразу несколько японских исследователей сообщили о значительном увеличении показателей резистентности к этой группе препаратов. В 2006 г. они достигали 30%, в 2009 г. – около 60%, к 2010–2011 гг. доля устойчивых штаммов выросла до 89% [87, 149, 150]. В Китайской Народной Республике согласно данным многочисленных исследований распространенность устойчивости достигает 90%. Процент устойчивых штаммов в Южной Корее, Гонконге и Тайвани составляет 62,9, 47,1 и 23,3% соответственно [11]. Такие высокие показатели в этих регионах связаны в первую очередь с обширным использованием макролидов в клинической практике. В Северной Америке, Европе и Австралии показатели макролидоустойчивости резко контрастируют с данными азиатских стран. В США и Канаде оценка распространенности резистентности варьируется от 3,5 до 13,2%, в Европе показатели остаются ниже 10% [11]. В настоящее время опубликованы данные о выявлении резистентных штаммов на территории России [151].

Резистентность к макролидным антибиотикам у *M. pneumoniae* обусловлена модификацией мишени действия – мутациями в генах 23S рРНК и рибосомных белках L4 и L22 [52, 139]. Результаты молекулярно-генетических исследований показали, что транзигция A2058G (нумерация по *E. coli*) в пептидил-трансферазной петле V домена 23S рРНК является наиболее распространенной мутацией, ассоциированной с приобретенной резистентностью к макролидам [11]. Другие замены отмечаются в позициях 2058 (A2058C, A2058T), 2059 (A2059G, A2059C), 2062 (A2062G) и 2611 (C2611G, C2611A)

[151]. О мутациях в домене II 23S рРНК не сообщается [11]. Мутации в консервативных областях рибосомных белков L4 и L22 (точечные замены аминокислот, инсерция и делеция) также не связаны с макролидорезистентностью, что было продемонстрировано у исследованных *in vitro* лабораторных штаммов с индуцированной резистентностью [140]. Редкие мутации были зарегистрированы в рибосомных белках L4 и L22 *in vivo*, но не были связаны с значительным увеличением МПК макролидов [152]. Результаты сравнения данных полученных с использованием секвенирования с результатами исследования чувствительности к антибиотикам также подтверждают, что мутации A2058G и A2059G приводят к клинически значимой устойчивости микоплазм к 14- и 15-членным макролидам и линкозамидам [152–155]. Для 16-членных макролидов мутация A2058G ассоциируется с промежуточным уровнем устойчивости к этим антибиотикам [11].

На сегодняшний день не сообщается о выявлении клинических изолятов *M. pneumoniae* резистентных к фторхинолонам и тетрациклину. Устойчивые микоплазмы для обоих классов препаратов были получены исключительно при исследованиях *in vitro* [52].

Мутации в генах субъединиц *gyrA* и *gyrB* ДНК-гиразы и *parC* и *parE* топоизомеразы IV являются основными механизмами, обуславливающими антибиотикорезистентность микоплазм к фторхинолонам. В исследованиях, посвященным изучению приобретенной устойчивости к фторхинолонам, отмечается рост МПК для ципрофлоксацина, левофлоксацина и моксифлоксацина до 32, 16 и 4 мкг/мл соответственно. Скорость мутаций при этом ниже для левофлоксацина и моксифлоксацина и находится в диапазоне от  $1,3 \times 10^{-6}$  до  $7 \times 10^{-9}$  [141].

Модификации мишени действия в результате мутаций в гене 16S рРНК тетрациклинорезистентных образцов были описаны в опытах с использованием субингибирующих концентраций доксициклина. Вследствие приобретения мутаций у *M. pneumoniae* снижалась чувствительность к тетрациклину, доксициклину и миноциклину до МПК  $\leq 2$  мкг/мл [143].

Что касается клинических проявлений, то в исследованиях не сообщается о различиях между пациентами, инфицированными макролидорезистентными и макролидоочувствительными штаммами *M. pneumoniae*. Клинические симптомы, степень тяжести пневмонии, результаты лабораторных исследований, рентгенографические данные и прогностические факторы остаются схожими вне зависимости от чувствительности этого патогена к макролидам [156–160]. Закономерно отмечается более низкая эффективность лечения макро-

лидными антибиотиками у пациентов, инфицированных резистентными изолятами, что сказывается на длительности течения заболевания и ведет к увеличению сроков госпитализации [160, 161].

## Заключение

За последние несколько лет появились новые данные о клеточной биологии, строении и механизмах патогенеза *M. pneumoniae*, был описан первый экзотоксин, улучшилось понимание эпидемиологии микоплазменных инфекций, более подробно была изучена роль микроорганизма как распространенного и значимого возбудителя ВП.

На сегодняшний день установлено, что *M. pneumoniae* может вызывать респираторные инфекции у людей всех возрастов, а пневмонии микоплазменной этиологии составляют значительный процент от общего числа ВП, особенно в период эпидемий. Хотя большинство вызываемых *M. pneumoniae* инфекций протекают легко, в ряде случаев, когда речь идет об организованных коллективах закрытого и полужакрытого типа, распространение инфекции может носить молниеносный характер, характеризоваться тяжелым течением и спровоцировать широкий спектр осложнений и внелегочных патологий.

Несмотря на высокую распространенность микоплазменных инфекций, по-прежнему сохраняется проблема эффективной диагностики заболеваний. Из-за особенностей возбудителя клинические проявления заболевания неспецифичны, а традиционные методы диагностики ограничены, поэтому доступность и распространенность надежных и удобных в использовании молекулярных методов выявления *M. pneumoniae* в клинических образцах имеет огромное значение для диагностики и ведения пациентов, для углубления знаний о бессимптомном носительстве и потенциальной роли микроорганизма при хронических заболеваниях лёгких.

Поскольку клинически значимая резистентность зафиксирована и описана во всем мире (в том числе и в России), а высокая распространенность макролидорезистентных изолятов *M. pneumoniae* в Азии и Северной Америке подчеркивает возможность появления устойчивости к макролидам в других географических регионах, всё большую актуальность приобретает вопрос поиска эффективных методов для быстрого обнаружения связанных с резистентностью мутаций. На сегодняшний день в России нет зарегистрированной коммерческой тест-системы, которая бы позволяла выявлять маркеры резистентности к макролидным антибиотикам.

## Литература

1. Saraya T. The history of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Front Microbiol.* 2016;7:364. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00364
2. Gupta R.S., Oren A. Necessity and rationale for the proposed name changes in the classification of *Mollicutes* species. Reply to: 'Recommended rejection of the names *Malacoplasma* gen. nov., *Mesomycoplasma* gen. nov., *Metamycoplasma* gen. nov., *Metamycoplastmataceae* fam. nov. [Gupta, Sawnani, Adeolu, Alnajjar and Oren 2018] and all proposed species comb. nov. placed therein', by Balish M., et al. (*Int J Syst Evol Microbiol.* 2019;69:3650-3653). *Int J Syst Evol Microbiol.* 2020;70(2):1431-1438. DOI: 10.1099/ijsem.0.003869
3. Gupta R.S., Sawnani S., Adeolu M., Alnajjar S., Oren A. Phylogenetic framework for the phylum Tenericutes based on genome sequence data: proposal for the creation of a new order *Mycoplasmoidales* ord. nov., containing two new families *Mycoplasmoidaceae* fam. nov. and *Metamycoplastmataceae* fam. nov. harbouring *Eperythrozoon*, *Ureaplasma* and five novel genera. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2018;111(9):1583-1630. DOI: 10.1007/s10482-018-1047-3
4. Hu J., Ye Y., Chen X., Xiong L., Xie W., Liu P. Insight into the pathogenic mechanism of *Mycoplasma pneumoniae*. *Curr Microbiol.* 2023;80(1):14. DOI: 10.1007/s00284-022-03103-0
5. Charon N.W. *Mycoplasma* takes a walk. *Proc Natl Acad Sci.* 2005;102(39):13713-13714. DOI: 10.1073/pnas.0506508102
6. Atkinson T.P., Balish M.F., Waites K.B. Epidemiology, clinical manifestations, pathogenesis and laboratory detection of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *FEMS Microbiol Rev.* 2008;32(6):956-973. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2008.00129.x
7. Himmelreich R., Hilbert H., Plagens H., Pirkel E., Li B.C., Herrmann R. Complete sequence analysis of the genome of the bacterium *Mycoplasma pneumoniae*. *Nucleic Acids Res.* 1996;24(22):4420-4449. DOI: 10.1093/nar/24.22.4420
8. Rudd K.E. EcoGene: a genome sequence database for *Escherichia coli* K-12. *Nucleic Acids Res.* 2000;28(1):60-64. DOI: 10.1093/nar/28.1.60
9. Dandekar T., Snel B., Schmidt S., Lathe W., Suyama M., Huynen M., Bork P. Comparative genome analysis of the Mollicutes. In: *Molecular Biology and Pathogenicity of Mycoplasmas.* Springer US; 2002:255-278. DOI: 10.1007/0-306-47606-1\_11
10. Pollack J.D., Myers M.A., Dandekar T., Herrmann R. Suspected utility of enzymes with multiple activities in the small genome *Mycoplasma* species: the replacement of the missing "household" nucleoside diphosphate kinase gene and activity by glycolytic kinases. *Omi A J Integr Biol.* 2002;6(3):247-258. DOI: 10.1089/15362310260256909
11. Pereyre S., Goret J., Bébéar C. *Mycoplasma pneumoniae*: current knowledge on macrolide resistance and treatment. *Front Microbiol.* 2016;7:974. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00974
12. Wernegreen J.J. For better or worse: genomic consequences of intracellular mutualism and parasitism. *Curr Opin Genet Dev.* 2005;15(6):572-583. DOI: 10.1016/j.gde.2005.09.013
13. Talkington D.F., Schwartz S.B., Besser R.E., Waites K.B. Emerging from obscurity: understanding pulmonary and extrapulmonary syndromes, pathogenesis, and epidemiology of human *Mycoplasma pneumoniae* infections. In: *Emerging Infections 5.* American Society of Microbiology. 2001. DOI: 10.1128/9781555816988.ch4
14. Rottem S. Interaction of mycoplasmas with host cells. *Physiol Rev.* 2003;83(2):417-432. DOI: 10.1152/physrev.00030.2002
15. Balish M.F. Subcellular structures of mycoplasmas. *Front Biosci.* 2006;11(1):2017. DOI: 10.2741/1943
16. Balish M.F., Krause D.C. Mycoplasmas: a distinct cytoskeleton for wall-less bacteria. *J Mol Microbiol Biotechnol.* 2006;11(3-5):244-255. DOI: 10.1159/000094058
17. Henderson G.P., Jensen G.J. Three-dimensional structure of *Mycoplasma pneumoniae*'s attachment organelle and a model for its role in gliding motility. *Mol Microbiol.* 2006;60(2):376-385. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2006.05113.x
18. Seybert A., Herrmann R., Frangakis A.S. Structural analysis of *Mycoplasma pneumoniae* by cryo-electron tomography. *J Struct Biol.* 2006;156(2):342-354. DOI: 10.1016/j.jsb.2006.04.010
19. Nakane D., Adan-Kubo J., Kenri T., Miyata M. Isolation and characterization of P1 adhesin, a leg protein of the gliding bacterium *Mycoplasma pneumoniae*. *J Bacteriol.* 2011;193(3):715-722. DOI: 10.1128/JB.00796-10
20. Layh-Schmitt G., Herrmann R. Localization and biochemical characterization of the ORF6 gene product of the *Mycoplasma pneumoniae* P1 operon. *Infect Immun.* 1992;60(7):2906-2913. DOI: 10.1128/iai.60.7.2906-2913.1992
21. Nakane D., Kenri T., Matsuo L., Miyata M. Systematic structural analyses of attachment organelle in *Mycoplasma pneumoniae*. *PLoS Pathog.* 2015;11(12):e1005299. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005299
22. Boonmee A., Ruppert T., Herrmann R. The gene *mpn310* (*hmw2*) from *Mycoplasma pneumoniae* encodes two proteins, HMW2 and HMW2-s, which differ in size but use the same reading frame. *FEMS Microbiol Lett.* 2008;290(2):174-181. DOI: 10.1111/j.1574-6968.2008.01422.x
23. Hasselbring B.M., Jordan J.L., Krause D.C. Mutant analysis reveals a specific requirement for protein P30 in *Mycoplasma pneumoniae* gliding motility. *J Bacteriol.* 2005;187(18):6281-6289. DOI: 10.1128/JB.187.18.6281-6289.2005
24. Gray G.C., Duffy L.B., Paver R.J., Putnam S.D., Reynolds R.J., Cassell G.H. *Mycoplasma pneumoniae*: a

- frequent cause of pneumonia among U.S. Marines in southern California. *Mil Med.* 1997;162(8):524-526. PMID: 9271902.
25. Jordan J.L., Chang H.Y., Balish M.F., Holt L.S., Bose S.R., Hasselbring B.M., et al. Protein P200 is dispensable for *Mycoplasma pneumoniae* hemadsorption but not gliding motility or colonization of differentiated bronchial epithelium. *Infect Immun.* 2007;75(1):518-522. DOI: 10.1128/IAI.01344-06
  26. Hegermann J., Herrmann R., Mayer F. Cytoskeletal elements in the bacterium *Mycoplasma pneumoniae*. *Naturwissenschaften.* 2002;89(10):453-458. DOI: 10.1007/s00114-002-0359-2
  27. Hatchel J.M., Balish M.F. Attachment organelle ultrastructure correlates with phylogeny, not gliding motility properties, in *Mycoplasma pneumoniae* relatives. *Microbiology.* 2008;154(1):286-295. DOI: 10.1099/mic.0.2007/012765-0
  28. Seto S., Kenri T., Tomiyama T., Miyata M. Involvement of P1 adhesin in gliding motility of *Mycoplasma pneumoniae* as revealed by the inhibitory effects of antibody under optimized gliding conditions. *J Bacteriol.* 2005;187(5):1875-1877. DOI: 10.1128/JB.187.5.1875-1877.2005
  29. Vilei E.M., Frey J. Genetic and biochemical characterization of glycerol uptake in *Mycoplasma mycoides* subsp. *mycoides* SC: its impact on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production and virulence. *Clin Vaccine Immunol.* 2001;8(1):85-92. DOI: 10.1128/CDLI.8.1.85-92.2001
  30. Pilo P., Vilei E.M., Peterhans E., Bonvin-Klotz L., Stoffel M.H., Dobbelaere D., Frey J. A metabolic enzyme as a primary virulence factor of *Mycoplasma mycoides* subsp. *mycoides* small colony. *J Bacteriol.* 2005;187(19):6824-6831. DOI: 10.1128/JB.187.19.6824-6831.2005
  31. Low I.E. Effect of medium on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> levels and peroxidase-like activity by *Mycoplasma pneumoniae*. *Infect Immun.* 1971;3(1):80-86. DOI: 10.1128/iai.3.1.80-86.1971
  32. Galinier A., Kravanja M., Engelmann R., Hengstenberg W., Kilhoffer M.C., Deutscher J., Haiech J. New protein kinase and protein phosphatase families mediate signal transduction in bacterial catabolite repression. *Proc Natl Acad Sci.* 1998;95(4):1823-1828. DOI: 10.1073/pnas.95.4.1823
  33. Merzbacher M., Detsch C., Hillen W., Stulke J. *Mycoplasma pneumoniae* HPr kinase/phosphorylase. Assigning functional roles to the P-loop and the HPr kinase/phosphorylase signature sequence motif. *Eur J Biochem.* 2004;271(2):367-374. DOI: 10.1046/j.1432-1033.2003.03935.x
  34. Almagor M., Kahane I., Yatziv S. Role of superoxide anion in host cell injury induced by *Mycoplasma pneumoniae* infection. A study in normal and trisomy 21 cells. *J Clin Invest.* 1984;73(3):842-847. DOI: 10.1172/JCI111279
  35. Tryon V.V., Baseman J.B. The acquisition of human lactoferrin by *Mycoplasma pneumoniae*. *Microb Pathog.* 1987;3(6):437-443. DOI: 10.1016/0882-4010(87)90013-1
  36. Yang J., Hooper W.C., Phillips D.J., Talkington D.F. Regulation of proinflammatory cytokines in human lung epithelial cells infected with *Mycoplasma pneumoniae*. *Infect Immun.* 2002;70(7):3649-3655. DOI: 10.1128/IAI.70.7.3649-3655.2002
  37. Collier A.M., Baseman J.B. Organ culture techniques with mycoplasmas. *Ann NY Acad Sci.* 1973;225(1):277-289. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1973.tb45656.x
  38. Waites K.B., Simecka J.W., Talkington D.F., Atkinson T.P. Pathogenesis of *Mycoplasma pneumoniae* infections: adaptive immunity, innate immunity, cell biology, and virulence factors. In: *Community-Acquired Pneumonia.* Birkhäuser Basel. 2007. DOI: 10.1007/978-3-7643-7563-8\_9
  39. Kannan T.R., Baseman J.B. ADP-ribosylating and vacuolating cytotoxin of *Mycoplasma pneumoniae* represents unique virulence determinant among bacterial pathogens. *Proc Natl Acad Sci.* 2006;103(17):6724-6729. DOI: 10.1073/pnas.0510644103
  40. Becker A., Kannan T.R., Taylor A.B., Pakhomova O.N., Zhang Y., Somarajan S.R., et al. Structure of CARDS toxin, a unique ADP-ribosylating and vacuolating cytotoxin from *Mycoplasma pneumoniae*. *Proc Natl Acad Sci.* 2015;112(16):5165-5170. DOI: 10.1073/pnas.1420308112
  41. Hardy R.D., Coalson J.J., Peters J., Chaparro A., Techasaensiri C., Cantwell A.M., et al. Analysis of pulmonary inflammation and function in the mouse and baboon after exposure to *Mycoplasma pneumoniae* CARDS toxin. *PLoS One.* 2009;4(10):e7562. DOI: 10.1371/journal.pone.0007562
  42. Medina J.L., Coalson J.J., Brooks E.G., Le Saux C.J., Winter V.T., Chaparro A., et al. *Mycoplasma pneumoniae* CARDS toxin exacerbates ovalbumin-induced asthma-like inflammation in BALB/c mice. *PLoS One.* 2014;9(7):e102613. DOI: 10.1371/journal.pone.0102613
  43. Techasaensiri C., Tagliabue C., Cagle M., Iranpour P., Katz K., Kannan T.R., et al. Variation in colonization, ADP-ribosylating and vacuolating cytotoxin, and pulmonary disease severity among *Mycoplasma pneumoniae* strains. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(6):797-804. DOI: 10.1164/rccm.201001-0080OC
  44. Johnson C., Kannan T.R., Baseman J.B. Cellular vacuoles induced by *Mycoplasma pneumoniae* CARDS toxin originate from Rab9-associated compartments. *PLoS One.* 2011;6(7):e22877. DOI: 10.1371/journal.pone.0022877
  45. Bose S., Segovia J. A., Somarajan S. R., Chang T. H., Kannan T. R., Baseman J.B. ADP-ribosylation of NLRP3 by *Mycoplasma pneumoniae* CARDS toxin regulates inflammasome activity. *MBio.* 2014;5(6):e02186-14. DOI: 10.1128/mBio.02186-14
  46. Im H., Ammit A.J. The NLRP3 inflammasome: role in airway inflammation. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(2):160-172. DOI: 10.1111/cea.12206
  47. Kannan T.R., Musatovova O., Balasubramanian S., Cagle M., Jordan J.L., Krunkosky T.M., et al. *Mycoplasma pneumoniae* community acquired respiratory distress

- syndrome toxin expression reveals growth phase and infection-dependent regulation. *Mol Microbiol.* 2010;76(5):1127-1141. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2010.07092.x
48. Somarajan S. R., Al-Asadi F., Ramasamy K., Pandranki L., Baseman J.B., Kannan T.R. Annexin A2 mediates *Mycoplasma pneumoniae* community-acquired respiratory distress syndrome toxin binding to eukaryotic cells. *MBio.* 2014;5(4). DOI: 10.1128/mBio.01497-14
  49. Waites K.B., Talkington D.F. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(4):697-728. DOI: 10.1128/CMR.17.4.697-728.2004
  50. Wilson M.H., Collier A.M. Ultrastructural study of *Mycoplasma pneumoniae* in organ culture. *J Bacteriol.* 1976;125(1):332-339. DOI: 10.1128/jb.125.1.332-339.1976
  51. Polkowska A., Harjunpää A., Toikkanen S., Lappalainen M., Vuento R., Vuorinen T., et al. Increased incidence of *Mycoplasma pneumoniae* infection in Finland, 2010-2011. *Euro Surveill.* 2012;17(5):20072. DOI: 10.2807/ese.17.05.20072-en
  52. Bébéar C., Pereyre S., Peuchant O. *Mycoplasma pneumoniae*: susceptibility and resistance to antibiotics. *Future Microbiol.* 2011;6(4):423-431. DOI: 10.2217/fmb.11.18
  53. Higgins R.R., Lombos E., Tang P., Rohoman K., Maki A., Brown S., et al. Verification of the ProPneumo-1 assay for the simultaneous detection of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in clinical respiratory specimens. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2009;8(1):10. DOI: 10.1186/1476-0711-8-10
  54. Jacobs E., Ehrhardt I., Dumke R. New insights in the outbreak pattern of *Mycoplasma pneumoniae*. *Int J Med Microbiol.* 2015;305(7):705-708. DOI: 10.1016/j.ijmm.2015.08.021
  55. Loens K., Goossens H., Ieven M. Acute respiratory infection due to *Mycoplasma pneumoniae*: current status of diagnostic methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29(9):1055-1069. DOI: 10.1007/s10096-010-0975-2
  56. Kannan T.R., Hardy R.D., Coalson J.J., Cavuoti D.C., Siegel J.D., Cagle M., et al. Fatal outcomes in family transmission of *Mycoplasma pneumoniae*. *Clin Infect Dis.* 2012;54(2):225-231. DOI: 10.1093/cid/cir769
  57. Dorigo-Zetsma J.W., Wilbrink B., van der Nat H., Bartelds A.I. M., Heijnen M.A., Dankert J. Results of molecular detection of *Mycoplasma pneumoniae* among patients with acute respiratory infection and in their household contacts reveals children as human reservoirs. *J Infect Dis.* 2001;183(4):675-678. DOI: 10.1086/318529
  58. Ferwerda A., Moll H.A., de Groot R. Respiratory tract infections by *Mycoplasma pneumoniae* in children: a review of diagnostic and therapeutic measures. *Eur J Pediatr.* 2001;160(8):483-491. DOI: 10.1007/s004310100775
  59. Muldoon R. L., Raucci J., Kowalski J., Rajashekariah K. An outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* respiratory illness in a semi-closed religious commune. *Ann Emerg Med.* 1982;11(11):613-615. DOI: 10.1016/S0196-0644(82)80203-5
  60. Leibowitz Z., Schwartzman P., Epstein L., Lis I., Naot Y. An outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in two kibbutzim: a clinical and epidemiologic study. *Isr J Med Sci.* 1988;24(2):88-92. PMID: 3356539.
  61. Feikin D. R., Moroney J. F., Talkington D. F., Thacker W.L., Code J.E., Schwartz L.A., et al. An outbreak of acute respiratory disease caused by *Mycoplasma pneumoniae* and adenovirus at a federal service training academy: new implications from an old scenario. *Clin Infect Dis.* 1999;29(6):1545-1550. DOI: 10.1086/313500
  62. Gray G.C., Callahan J.D., Hawksworth A.W., Fisher C.A., Gaydos J.C. Respiratory diseases among U.S. military personnel: countering emerging threats. *Emerg Infect Dis.* 1999;5(3):379-387. DOI: 10.3201/eid0503.990308
  63. Mogabgab W.J. *Mycoplasma pneumoniae* and adenovirus respiratory illnesses in military and university personnel, 1959-1966. *Am Rev Respir Dis.* 1968;97(3):345-358. DOI: 10.1164/arrd.1968.97.3.345
  64. Edwards E.A., Crawford Y.E., Pierce W.E., Peckinpugh R.O. A longitudinal study of *Mycoplasma pneumoniae*: infections in navy recruits by isolation and seroepidemiology. *Am J Epidemiol.* 1976;104(5):556-562. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a112330
  65. Kleemola M., Jokinen C. Outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* infection among hospital personnel studied by a nucleic acid hybridization test. *J Hosp Infect.* 1992;21(3):213-221. DOI: 10.1016/0195-6701(92)90078-Z
  66. Fischman R.A., Marschall K.E., Kislak J.W., Greenbaum D.M. Adult respiratory distress syndrome caused by *Mycoplasma pneumoniae*. *Chest.* 1978;74(4):471. DOI: 10.1378/chest.74.4.471
  67. Gray G.C., Mitchell B.S., Tueller J.E., Cross E.R., Amundson D.E. Pneumonia hospitalizations in the US navy and marine corps: rates and risk factors for 6,522 admissions, 1981-1991. *Am J Epidemiol.* 1994;139(8):793-802. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a117076
  68. Alexander E.R., Foy H.M., Kenny G.E., Kronmal R.A., McMahan R., Clarke E.R., et al. Pneumonia due to *Mycoplasma pneumoniae*. *N Engl J Med.* 1966;275(3):131-136. DOI: 10.1056/NEJM196607212750303
  69. Wubbel L., Muniz L., Ahmed A., Trujillo M., Carubelli C., McCoig C., et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18(2):98-104. DOI: 10.1097/00006454-199902000-00004
  70. Luby J.P. Pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Chest Med.* 1991;12(2):237-244. PMID: 1906790.
  71. Harris J.A.S., Kolokathis A., Campbell M., Cassell G.H., Hammerschlag M. R. Safety and efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17(10):865-871. DOI: 10.1097/00006454-199810000-00004
  72. Heiskanen-Kosma T., Korppi M., Jokinen C., Kurki S.,

- Heiskanen L., Juvonen H., et al. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17(11):986-991. DOI: 10.1097/00006454-199811000-00004
73. Foy H.M. Infections caused by *Mycoplasma pneumoniae* and possible carrier state in different populations of patients. *Clin Infect Dis.* 1993;17(Suppl. 1):S37-S46. DOI: 10.1093/clinids/17.Supplement\_1.S37
  74. Block S., Hedrick J., Hammerslag M.R., Cassell G.H., Craft J.C. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in pediatric community-acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14(6):471-477. DOI: 10.1097/00006454-199506000-00002
  75. Spuesens E.B.M., Oduber M., Hoogenboezem T., Sluijter M., Hartwig N.G., van Rossum A.M.C., Vink C. Sequence variations in RepMP2/3 and RepMP4 elements reveal intragenomic homologous DNA recombination events in *Mycoplasma pneumoniae*. *Microbiology.* 2009;155(7):2182-2196. DOI: 10.1099/mic.0.028506-0
  76. Dumke R., Catrein I., Herrmann R., Jacobs E. Preference, adaptation and survival of *Mycoplasma pneumoniae* subtypes in an animal model. *Int J Med Microbiol.* 2004;294(2-3):149-155. DOI: 10.1016/j.ijmm.2004.06.020
  77. Zhao F., Liu L., Tao X., He L., Meng F., Zhang J. Culture-Independent Detection and genotyping of *Mycoplasma pneumoniae* in clinical specimens from Beijing, China. *PLoS One.* 2015;10(10):e0141702. DOI: 10.1371/journal.pone.0141702
  78. Kenri T., Okazaki N., Yamazaki T., Narita M., Izumikawa K., Matsuoka M., et al. Genotyping analysis of *Mycoplasma pneumoniae* clinical strains in Japan between 1995 and 2005: type shift phenomenon of *M. pneumoniae* clinical strains. *J Med Microbiol.* 2008;57(4):469-475. DOI: 10.1099/jmm.0.47634-0
  79. Schwartz S.B., Thurman K.A., Mitchell S.L., Wolff B.J., Winchell J.M. Genotyping of *Mycoplasma pneumoniae* isolates using real-time PCR and high-resolution melt analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15(8):756-762. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02814.x
  80. Martinez M.A., Ruiz M., Zunino E., Luchsinger V., Aguirre R., Avendano L. F. Identification of P1 types and variants of *Mycoplasma pneumoniae* during an epidemic in Chile. *J Med Microbiol.* 2010;59(8):925-929. DOI: 10.1099/jmm.0.018333-0
  81. Nilsson A.C., Björkman P., Welinder-Olsson C., Widell A., Persson K. Clinical severity of *Mycoplasma pneumoniae* (MP) infection is associated with bacterial load in oropharyngeal secretions but not with MP genotype. *BMC Infect Dis.* 2010;10(1):39. DOI: 10.1186/1471-2334-10-39
  82. Diaz M.H., Benitez A.J., Winchell J.M. Investigations of *Mycoplasma pneumoniae* infections in the United States: trends in molecular typing and macrolide resistance from 2006 to 2013. *J Clin Microbiol.* 2015;53(1):124-130. DOI: 10.1128/JCM.02597-14
  83. Uldum S.A., Bangsberg J.M., Gahrn-Hansen B., Ljung R., Mølvadgaard M., Føns Petersen R., et al. Epidemic of *Mycoplasma pneumoniae* infection in Denmark, 2010 and 2011. *Euro Surveill.* 2012;17(5):20073. DOI: 10.2807/ese.17.05.20073-en
  84. Chalker V.J., Stocki T., Mentasti M., Fleming D., Sadler C., Ellis J., et al. *Mycoplasma pneumoniae* infection in primary care investigated by real-time PCR in England and Wales. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011;30(7):915-921. DOI: 10.1007/s10096-011-1176-3
  85. Linde A., Ternhag A., Torner A., Claesson B. Antibiotic prescriptions and laboratory-confirmed cases of *Mycoplasma pneumoniae* during the epidemic in Sweden in 2011. *Euro Surveill.* 2012;17(6):20082. PMID: 22340974.
  86. Blystad H., Ånestad G., Vestrheim D.F., Madsen S., Rønning K. Increased incidence of *Mycoplasma pneumoniae* infection in Norway 2011. *Euro Surveill.* 2012;17(5). DOI: 10.2807/ese.17.05.20074-en
  87. Okada T., Morozumi M., Tajima T., Hasegawa M., Sakata H., Ohnari S., et al. Rapid effectiveness of minocycline or doxycycline against macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection in a 2011 outbreak among Japanese children. *Clin Infect Dis.* 2012;55(12):1642-1649. DOI: 10.1093/cid/cis784
  88. Qu J., Yu X., Liu Y., Yin Y., Gu L., Cao B., Wang C. Specific multilocus variable-number tandem-repeat analysis genotypes of *Mycoplasma pneumoniae* are associated with diseases severity and macrolide susceptibility. *PLoS One.* 2013;8(12):e82174. DOI: 10.1371/journal.pone.0082174
  89. Kim E.K., Youn Y.S., Rhim J.W., Shin M.S., Kang J.H., Lee K.Y. Epidemiological comparison of three *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia epidemics in a single hospital over 10 years. *Korean J Pediatr.* 2015;58(5):172. DOI: 10.3345/kjp.2015.58.5.172
  90. Pereyre S., Charron A., Hidalgo-Grass C., Touati A., Moses A.E., Nir-Paz R., Bébéar C. The spread of *Mycoplasma pneumoniae* is polyclonal in both an endemic setting in France and in an epidemic setting in Israel. *PLoS One.* 2012;7(6):e38585. DOI: 10.1371/journal.pone.0038585
  91. Nir-Paz R., Abutbul A., Moses A.E., Block C., Hidalgo-Grass C. Ongoing epidemic of *Mycoplasma pneumoniae* infection in Jerusalem, Israel, 2010 to 2012. *Euro Surveill.* 2012;17(8):20095. PMID: 22401504.
  92. Edelstein I., Rachina S., Touati A., Kozlov R., Henin N., Bébéar C., Pereyre S. *Mycoplasma pneumoniae* monoclonal P1 type 2c outbreak, Russia, 2013. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(2):348-350. DOI: 10.3201/eid2202.151349
  93. Spuesens E.B.M., Fraaij P.L.A., Visser E.G., Hoogenboezem T., Hop W.C., van Adrichem L.N., et al. Carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in the upper respiratory tract of symptomatic and asymptomatic children: an observational study. *PLoS Med.* 2013;10(5):e1001444. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001444
  94. Wood P.R., Hill V.L., Burks M.L., Peters J.I., Singh H., Kannan T.R., et al. *Mycoplasma pneumoniae* in children

- with acute and refractory asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;110(5):328-334.e1. DOI: 10.1016/j.anai.2013.01.022
95. Centor R.M., Atkinson T.P., Ratliff A.E., Xiao L., Crabb D.M., Estrada C.A., et al. The clinical presentation of *Fusobacterium*-positive and streptococcal-positive pharyngitis in a university health clinic. *Ann Intern Med.* 2015;162(4):241. DOI: 10.7326/M14-1305
  96. Vervloet L.A., Marguet C., Camargos P.A.M. Infection by *Mycoplasma pneumoniae* and its importance as an etiological agent in childhood community-acquired pneumonias. *Brazilian J Infect Dis.* 2007;11(5):507-514. DOI: 10.1590/S1413-86702007000500012
  97. Koletsky R.J., Weinstein A.J. Fulminant *Mycoplasma pneumoniae* infection. Report of a fatal case, and a review of the literature. *Am Rev Respir Dis.* 1980;122(3):491-496. DOI: 10.1164/arrd.1980.122.3.491
  98. Chan E.D., Welsh C.H. Fulminant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *West J Med.* 1995;162(2):133-142. PMID: 7725685.
  99. Park S.J., Pai K.S., Kim A.R., Lee J.H., Shin J.I., Lee S.Y. Fulminant and fatal multiple organ failure in a 12-year-old boy with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2012;4(1):55-57. DOI: 10.4168/air.2012.4.1.55
  100. Izumikawa K., Izumikawa K., Takazono T., Kosai K., Morinaga Y., Nakamura S., et al. Clinical features, risk factors and treatment of fulminant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: a review of the Japanese literature. *J Infect Chemother.* 2014;20(3):181-185. DOI: 10.1016/j.jiac.2013.09.009
  101. Waites K.B., Xiao L., Liu Y., Balish M.F., Atkinson T.P. *Mycoplasma pneumoniae* from the respiratory tract and beyond. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30(3):747-809. DOI: 10.1128/CMR.00114-16
  102. Miyashita N., Akaike H., Teranishi H., Nakano T., Ouchi K., Okimoto N. Chest computed tomography for the diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Respirology.* 2014;19(1):144-145. DOI: 10.1111/resp.12218
  103. Leonardi S., Pavone P., Rotolo N., La Rosa M. Stroke in two children with *Mycoplasma pneumoniae* infection a causal or casual relationship? *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(9):843-845. DOI: 10.1097/01.inf.0000177284.88356.56
  104. Guleria R., Nisar N., Chawla T.C., Biswas N.R. *Mycoplasma pneumoniae* and central nervous system complications: a review. *J Lab Clin Med.* 2005;146(2):55-63. DOI: 10.1016/j.lab.2005.04.006
  105. Meyer Sauter P.M., Moeller A., Relly C., Berger C., Plecko B., Nadal D.; Swiss Pediatric Surveillance Unit (SPSU). Swiss national prospective surveillance of paediatric *Mycoplasma pneumoniae*-associated encephalitis. *Swiss Med Wkly.* 2016 Jan 11;146:w14222. DOI: 10.4414/smw.2016.14222
  106. Kammer J., Ziesing S., Davila L., Bültmann E., Illsinger S., Das A.M., et al. Neurological manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection in hospitalized children and their long-term follow-up. *Neuropediatrics.* 2016;47(05):308-317. DOI: 10.1055/s-0036-1584325
  107. Narita M. Pathogenesis of neurologic manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Pediatr Neurol.* 2009;41(3):159-166. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2009.04.012
  108. Tsiodras S., Kelesidis I., Kelesidis T., Stamboulis E., Giamarellou H. Central nervous system manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *J Infect.* 2005;51(5):343-354. DOI: 10.1016/j.jinf.2005.07.005
  109. Sánchez-Vargas F.M., Gómez-Duarte O.G. *Mycoplasma pneumoniae* – an emerging extra-pulmonary pathogen. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(2):105-115. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2007.01834.x
  110. Tay Y.K., Huff J.C., Weston W.L. *Mycoplasma pneumoniae* infection is associated with Stevens-Johnson syndrome, not erythema multiforme (von Hebra). *J Am Acad Dermatol.* 1996;35(5):757-760. DOI: 10.1016/S0190-9622(96)90732-X
  111. Latsch K., Girschick H.J., Abele-Horn M. Stevens Johnson syndrome without skin lesions. *J Med Microbiol.* 2007;56(12):1696-1699. DOI: 10.1099/jmm.0.47318-0
  112. Narita M. Pathogenesis of extrapulmonary manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection with special reference to pneumonia. *J Infect Chemother.* 2010;16(3):162-169. DOI: 10.1007/s10156-010-0044-X
  113. Oishi T., Narita M., Ohya H., Yamanaka T., Aizawa Y., Matsuo M., et al. Rhabdomyolysis associated with antimicrobial drug-resistant *Mycoplasma pneumoniae*. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(5):849-851. DOI: 10.3201/eid1805.111149
  114. Weng W.C., Peng S.S.F., Wang S.B., Chou Y.T., Lee W.T. *Mycoplasma pneumoniae*-associated transverse myelitis and rhabdomyolysis. *Pediatr Neurol.* 2009;40(2):128-130. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.10.009
  115. Jayantha U. *Mycoplasma pneumoniae* infection in Sri Lanka. *Sri Lanka J Child Heal.* 2008;36(2):43. DOI: 10.4038/slch.v36i2.48
  116. Nisar N., Guleria R., Kumar S., Chand Chawla T., Ranjan Biswas N. *Mycoplasma pneumoniae* and its role in asthma. *Postgrad Med J.* 2007;83(976):100-104. DOI: 10.1136/pgmj.2006.049023
  117. Kraft M., Cassell G.H., Pak J., Martin R.J. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in asthma. *Chest.* 2002;121(6):1782-1788. DOI: 10.1378/chest.121.6.1782
  118. Martin R.J., Kraft M., Chu H.W., Berns E.A., Cassell G.H. A link between chronic asthma and chronic infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(4):595-601. DOI: 10.1067/mai.2001.113563
  119. Biscardi S., Lorrot M., Marc E., Moulin F., Boutonnat-Fauchet B., Heilbronner C., et al. *Mycoplasma pneumoniae* and asthma in children. *Clin Infect Dis.* 2004;38(10):1341-1346. DOI: 10.1086/392498
  120. Lieberman D., Lieberman D., Printz S., Ben-Yaakov M., Lazarovich Z., Ohana B., et al. Atypical pathogen infection in adults with acute exacerbation of bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(3):406-410. DOI: 10.1164/rccm.200209-996OC

121. Nir-Paz R., Michael-Gayego A., Ron M., Block C. Evaluation of eight commercial tests for *Mycoplasma pneumoniae* antibodies in the absence of acute infection. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(7):685-688. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2006.01469.x
122. Atkinson T.P., Waites K.B. *Mycoplasma pneumoniae* infections in childhood. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(1):92-94. DOI: 10.1097/INF.0000000000000171
123. Thacker W.L., Talkington D.F. Analysis of complement fixation and commercial enzyme immunoassays for detection of antibodies to *Mycoplasma pneumoniae* in human serum. *Clin Vaccine Immunol.* 2000;7(5):778-780. DOI: 10.1128/CDLI.7.5.778-780.2000
124. Waites K.B., Xiao L., Paralanov V., Viscardi R.M., Glass J.I. Molecular methods for the detection of *Mycoplasma* and *Ureaplasma* infections in humans: a paper from the 2011 William Beaumont Hospital Symposium on molecular pathology. *J Mol Diagn.* 2012;14(5):437-450. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2012.06.001
125. Diaz M.H., Winchell J.M. The evolution of advanced molecular diagnostics for the detection and characterization of *Mycoplasma pneumoniae*. *Front Microbiol.* 2016;7:232. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00232
126. Ieven M., Loens K. Should serology be abolished in favor of PCR for the diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infections? *Curr Pediatr Rev.* 2013;9(4):304-313. DOI: 10.2174/157339630904131223110501
127. Loens K., Ieven M. *Mycoplasma pneumoniae*: current knowledge on nucleic acid amplification techniques and serological diagnostics. *Front Microbiol.* 2016;7:448. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00448
128. Saito R. Development and evaluation of a loop-mediated isothermal amplification assay for rapid detection of *Mycoplasma pneumoniae*. *J Med Microbiol.* 2005;54(11):1037-1041. DOI: 10.1099/jmm.0.46071-0
129. Pitcher D. Real-time detection of *Mycoplasma pneumoniae* in respiratory samples with an internal processing control. *J Med Microbiol.* 2006;55(2):149-155. DOI: 10.1099/jmm.0.46281-0
130. Loens K., Ursi D., Ieven M., van Aarle P., Sillekens P., Oudshoorn P., Goossens H. Detection of *Mycoplasma pneumoniae* in spiked clinical samples by nucleic acid sequence-based amplification. *J Clin Microbiol.* 2002;40(4):1339-1345. DOI: 10.1128/JCM.40.4.1339-1345.2002
131. Loens K., Ursi D., Goossens H., Ieven M. Molecular Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* respiratory tract infections. *J Clin Microbiol.* 2003;41(11):4915-4923. DOI: 10.1128/JCM.41.11.4915-4923.2003
132. Notomi T. Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Res.* 2000;28(12):e63. DOI: 10.1093/nar/28.12.e63
133. Aizawa Y., Oishi T., Tsukano S., Taguchi T., Saitoh A. Clinical utility of loop-mediated isothermal amplification for rapid diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* in children. *J Med Microbiol.* 2014;63(Pt. 2):248-251. DOI: 10.1099/jmm.0.068288-0
134. Ishiguro N., Koseki N., Kaiho M., Kikuta H., Togashi T., Watanabe T., et al. Sensitivity and specificity of a loop-mediated isothermal amplification assay for the detection of *Mycoplasma pneumoniae* from nasopharyngeal swab samples compared with those of real-time PCR. *Clin Lab.* 2015;61(5-6):603-606. DOI: 10.7754/clinlab.2014.141016
135. Petrone B.L., Wolff B.J., Delaney A.A., Diaz M.H., Winchell J.M. Isothermal detection of *Mycoplasma pneumoniae* directly from respiratory clinical specimens. *J Clin Microbiol.* 2015;53(9):2970-2976. DOI: 10.1128/JCM.01431-15
136. Kakuya F., Kinebuchi T., Fujiyasu H., Tanaka R., Kano H. Genetic point-of-care diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection using LAMP assay. *Pediatr Int.* 2014;56(4):547-552. DOI: 10.1111/ped.12327
137. Gotoh K., Nishimura N., Ohshima Y., Arakawa Y., Hosono H., Yamamoto Y., et al. Detection of *Mycoplasma pneumoniae* by loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assay and serology in pediatric community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother.* 2012;18(5):662-667. DOI: 10.1007/s10156-012-0388-5
138. Ratliff A.E., Duffy L.B., Waites K.B. Comparison of the illumigene *Mycoplasma* DNA amplification assay and culture for detection of *Mycoplasma pneumoniae*. *J Clin Microbiol.* 2014;52(4):1060-1063. DOI: 10.1128/JCM.02913-13
139. Bébéar C.M., Pereyre S. Mechanisms of drug resistance in *Mycoplasma pneumoniae*. *Curr Drug Targets Infect Disord.* 2005;5(3):263-271. DOI: 10.2174/15680050504880109
140. Pereyre S., Guyot C., Renaudin H., Charron A., Bébear C., Bébear C.M. *In vitro* selection and characterization of resistance to macrolides and related antibiotics in *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(2):460-465. DOI: 10.1128/AAC.48.2.460-465.2004
141. Gruson D., Pereyre S., Renaudin H., Charron A., Bébear C., Bébear C.M. *In vitro* development of resistance to six and four fluoroquinolones in *Mycoplasma pneumoniae* and *Mycoplasma hominis*, respectively. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(3):1190-1193. DOI: 10.1128/AAC.49.3.1190-1193.2005
142. Sainath Rao S., Raghunathan M. *In vitro* activity of the new quinolone derivative RD-3 against clinical isolates of *Mycoplasma pneumoniae* and *Mycoplasma hominis*. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64(6):1336-1338. DOI: 10.1093/jac/dkp375
143. Degrange S., Renaudin H., Charron A., Pereyre S., Bébear C., Bébear C.M. Reduced susceptibility to tetracyclines is associated *in vitro* with the presence of 16S rRNA mutations in *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61(6):1390-1392. DOI: 10.1093/jac/dkn118
144. Pioletti M. Crystal structures of complexes of the small ribosomal subunit with tetracycline, edeine and IF3. *EMBO J.* 2001;20(8):1829-1839. DOI: 10.1093/emboj/20.8.1829

145. Pereyre S., Charron A., Renaudin H., Bebear C., Bebear C.M. First report of macrolide-resistant strains and description of a novel nucleotide sequence variation in the P1 adhesin gene in *Mycoplasma pneumoniae* clinical strains isolated in France over 12 years. *J Clin Microbiol.* 2007;45(11):3534-3539. DOI: 10.1128/JCM.01345-07
146. Niitu Y., Hasegawa S., Suetake T., Kubota H., Komatsu S., Horikawa M. Resistance of *Mycoplasma pneumoniae* to erythromycin and other antibiotics. *J Pediatr.* 1970;76(3):438-443. DOI: 10.1016/S0022-3476(70)80485-1
147. Critchley I.A., Jones M.E., Heinze P.D., Hubbard D., Engler H.D., Evangelista A.T., et al. *In vitro* activity of levofloxacin against contemporary clinical isolates of *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* from North America and Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2002;8(4):214-221. DOI: 10.1046/j.1469-0691.2002.00392.x
148. Stopler T., Branski D. Resistance of *Mycoplasma pneumoniae* to macrolides, lincomycin and streptogramin B. *J Antimicrob Chemother.* 1986;18(3):359-364. DOI: 10.1093/jac/18.3.359
149. Morozumi M., Iwata S., Hasegawa K., Chiba N., Takayanagi R., Matsubara K., et al. Increased macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae* in pediatric patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(1):348-350. DOI: 10.1128/AAC.00779-07
150. Matsuda K., Narita M., Sera N., Maeda E., Yoshitomi H., Ohya H., et al. Gene and cytokine profile analysis of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection in Fukuoka, Japan. *BMC Infect Dis.* 2013;13(1):591. DOI: 10.1186/1471-2334-13-591
151. Edelstein I.A., Edelstein M.V., Romanov A.V., Zaitsev A.A., Rakovskaya I.V., Barkhatova O.I., et al. Four cases of resistance mutations in 23S rRNA gene in *Mycoplasma pneumoniae* isolated from hospitalized military personnel. *Klinicheskaa mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya.* 2017;19(3):248-253. Russian. (Эйдельштейн И.А., Эйдельштейн М.В., Романов А.В., Зайцев А.А., Раковская И.В., Бархатова О.И. и соавт. Четыре случая выявления мутаций устойчивости в гене 23S рРНК *Mycoplasma pneumoniae*, выделенных от военнослужащих с пневмонией, находящихся на лечении в военном госпитале. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2017;19(3):248-253.)
152. Cao B., Zhao C., Yin Y., Zhao F., Song S.F., Bai L., et al. High prevalence of macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae* isolates from adult and adolescent patients with respiratory tract infection in China. *Clin Infect Dis.* 2010;51(2):189-194. DOI: 10.1086/653535
153. Xin D., Mi Z., Han X., Qin L., Li J., Wei T., et al. Molecular mechanisms of macrolide resistance in clinical isolates of *Mycoplasma pneumoniae* from China. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(5):2158-2159. DOI: 10.1128/AAC.01563-08
154. Zhao F., Liu G., Wu J., Cao B., Tao X., He L., et al. Surveillance of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* in Beijing, China, from 2008 to 2012. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(3):1521-1523. DOI: 10.1128/AAC.02060-12
155. Akaike H., Miyashita N., Kubo M., Kawai Y., Tanaka T., Ogita S., et al. *In vitro* activities of 11 antimicrobial agents against macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* isolates from pediatric patients: results from a multicenter surveillance study. *Jpn J Infect Dis.* 2012;65(6):535-538. DOI: 10.7883/yoken.65.535
156. Miyashita N., Akaike H., Teranishi H., Ouchi K., Okimoto N. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in adolescents and adults: clinical findings, drug susceptibility, and therapeutic efficacy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(10):5181-5185. DOI: 10.1128/AAC.00737-13
157. Diaz M.H., Benitez A.J., Cross K.E., Hicks L.A., Kutty P., Bramley A.M., et al. Molecular detection and characterization of *Mycoplasma pneumoniae* among patients hospitalized with community-acquired pneumonia in the United States. *Open Forum Infect Dis.* 2015; 2(3):ofv106. DOI: 10.1093/ofid/ofv106
158. Cardinale F., Chironna M., Chinellato I., Principi N., Esposito S. Clinical relevance of *Mycoplasma pneumoniae* macrolide resistance in children. *J Clin Microbiol.* 2013;51(2):723-724. DOI: 10.1128/JCM.02840-12
159. Wu P.S., Chang L.Y., Lin H.C., Chi H., Hsieh Y.C., Huang Y.C., et al. Epidemiology and clinical manifestations of children with macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in Taiwan. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48(9):904-911. DOI: 10.1002/ppul.22706
160. Matsubara K., Morozumi M., Okada T., Matsushima T., Komiyama O., Shoji M., et al. A comparative clinical study of macrolide-sensitive and macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infections in pediatric patients. *J Infect Chemother.* 2009;15(6):380-383. DOI: 10.1007/s10156-009-0715-7
161. Suzuki S., Yamazaki T., Narita M., Okazaki N., Suzuki I., Andoh T., et al. Clinical evaluation of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(2):709-712. DOI: 10.1128/AAC.50.2.709-712.2006
162. Baseman J.B., Tully J.G. Mycoplasmas: sophisticated, reemerging, and burdened by their notoriety. *Emerg Infect Dis.* 1997; 3(1):21-32. DOI: 10.3201/eid0301.970103