

Роль сочетанной микоплазменной и герпесвирусной инфекции при поражениях кожи у детей

¹Н. О. КУВАРДИНА, ¹Ф. С. ХАРЛАМОВА, ¹И. В. ПОЛЕСКО, ¹О. В. ШАМШЕВА, ²О. С. ОСТАПУЩЕНКО

¹ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия

²Многопрофильная клиника «ВЭССЭЛ КЛИНИК», Москва, Россия

Многочисленные литературные данные указывают на роль микоплазменной инфекции в развитии внеpulmonary поражений различных органов и систем, в том числе и кожи. Герпесвирусная и микоплазменная инфекции могут являться триггером в развитии иммуно-опосредованных воспалительных реакций кожи и слизистых оболочек — многоформной экссудативной эритемы, синдрома Стивенса-Джонсона, везикулярного пустулезного дерматоза — синдрома Снеддона-Уилкинсона и др.

С целью изучения частоты и характера кожных поражений при микоплазмозе, сочетанном с герпесвирусной инфекцией, наблюдалось 45 больных в возрасте от 3 до 15 лет жизни.

Проведенное комплексное клинико-лабораторное исследование выявило у 27 больных кожные поражения, ассоциированные с текущей микоплазменной и герпесвирусной инфекциями. Так, многоформная экссудативная эритема в варианте малой формы диагностирована у 13 больных, кожный васкулит — у 4, геморрагическая пурпура — у 3, уртикарная сыпь — у 3, узловатая эритема — у 2, мукозит — у 2 детей. У 18 детей установлена сочетанная микоплазменная и герпесвирусная инфекции. У 9 детей выявлена моно инфекция (у 5 — герпесвирусная и у 4 — микоплазменная).

У всех наблюдаемых больных обнаруживались антитела к антигенам гладкой мускулатуры в титрах от 1:80 до 1:160 (при норме 1:40) и у подавляющего большинства (у 24 больных) — антитела к антигенам эндотелия сосудов в титрах от 1:80 до 1:320 (при норме 1:40). Уплотнение комплекса интима-медия выявлено у 6 больных с моноинфекцией и у 16 больных с сочетанной инфекцией, по данным ультразвукового дуплексного сканирования сосудов брахиоцефального отдела.

Таким образом, при различных иммуно-воспалительных, аллергических заболеваниях кожи необходимо обследование на инфекции, в частности, микоплазменную и герпесвирусные, для оптимизации терапии.

Ключевые слова: *Mycoplasma*, микоплазмоз, микоплазменная инфекция, герпесвирусная инфекция, поражение кожи, многоформная экссудативная эритема, дети

The role of mixed *Mycoplasma* and Herpesvirus infections in case of skin lesions in children

¹N. O. Kuvardina, ¹F. S. Kharlamova, ¹I. V. Polesko, ¹O. V. Shamsheva, ²O. S. Ostapuschenko

¹Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²Multidisciplinary clinic «VESSEL CLINIC», Moscow, Russia

Numerous literature data show the role of mycoplasma infection in the development of non-respiratory lesions of various organs and systems, including the skin. Herpesvirus and mycoplasma infections can trigger the development of immune-mediated inflammatory reactions of the skin and mucous membranes — erythema multiforme exudative, Stevens-Johnson syndrome, vesicular pustular dermatosis — Sneddon-Wilkinson syndrome, etc.

In order to study the frequency and nature of skin lesions with mycoplasmosis combined with herpesvirus infection, 45 patients aged 3 to 15 years of life were observed. A comprehensive clinical and laboratory study revealed skin lesions in 27 patients associated with current mycoplasma and herpesvirus infections. Thus, multiforme exudative erythema in the small form variant was diagnosed in 13 patients, skin vasculitis in 4, hemorrhagic purpura in 3, urticaria rash in 3, erythema nodosum in 2, mucositis in 2 children. In 18 children, a combined mycoplasma and herpesvirus infection was established. In 9 children, a mono infection was detected (in 5 — herpes virus and in 4 — mycoplasma).

All observed patients showed antibodies to smooth muscle antigens in titers from 1:80 to 1:160 (normal 1:40) and in the vast majority (in 24 patients) — antibodies to vascular endothelial antigens in titers from 1:80 to 1:320 (with the norm of 1:40). Compaction of the intima-media complex was detected in 6 patients with mono-infection and in 16 patients with co-infection, according to ultrasound duplex scanning of the vessels of the brachiocephalic department.

Thus, for various immuno-inflammatory, allergic skin diseases, screening for infections, in particular, mycoplasma and herpesvirus, is necessary to optimize treatment.

Keywords: *Mycoplasma*, mycoplasmosis, mycoplasma infection, herpesvirus infection, skin lesions, erythema multiforme exudative, children

Для цитирования: Н. О. Кувардина, Ф. С. Харламова, И. В. Полеско, О. В. Шамшева, О. С. Остапущенко. Роль сочетанной микоплазменной и герпесвирусной инфекции при поражениях кожи у детей. Детские инфекции. 2019; 18(3):5-10 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-5-10>

For citation: N. O. Kuvardina, F. S. Kharlamova, I. V. Polesko, O. V. Shamsheva, O. S. Ostapuschenko. The role of mixed mycoplasma and herpesvirus infections in case of skin lesions in children. *Detskie Infektsii=Children's infections*. 2019; 18(3):5-10 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-5-10>

Контактная информация: Харламова Флора Семеновна (Flora Kharlamova), д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; MD, Professor, Department of Infectious Diseases in Children, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia; kharlamova47@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6347-6434>

В современной инфектологии актуальной проблемой последнего десятилетия является рост числа заболеваний микоплазмозом среди взрослого и детского населения, характеризующегося появлением макролид-резистентных штаммов *M. pneumoniae* (с мутацией 23S-rRNA через доменV), на фоне которых развиваются внеpulmonary поражения различных органов и систем, чаще без типичных симптомов респираторного микоплазмоза. Важным недостатком диагностики внеpulmonary про-

явлений микоплазмоза является то, что в большинстве случаев диагностический поиск сводится только к скринингу *M. pneumoniae*. В то же время известно о 14 видах микоплазм, для которых человек является естественным хозяином: *M. buccale*, *M. faucium*, *M. fermentans*, *M. genitalium*, *M. hominis*, *M. incognitis*, *M. arthritis*, *M. lipophilum*, *M. pneumoniae*, *M. orale*, *M. salivarium*, *M. urealyticum*, *M. primate*, *M. penetrans*. Все известные подвижные микоплазмы патогенны для человека [1–2].

M. pneumoniae является возбудителем респираторного микоплазмоза, *M. incognitis* — причиной малоизученного генерализованного инфекционного процесса. *M. fermentans* и *M. penetrans*, по данным исследований последних лет, играют роль в развитии иммунодефицита. *M. hominis*, *M. genitalium*, *M. urealyticum* являются возбудителями урогенитального микоплазмоза; они обнаруживаются у женщин при спонтанных абортках, вызывая аномалии развития плода. *M. orale*, *M. salivarium*, выделяемые из полости рта, вызывают периодонтиты, пульпиты, стоматиты, хронические остеомиелиты, а *M. fermentans*, *M. arthritis* — заболевания суставов [3].

В основе патогенетического действия микоплазм лежат уникальные свойства мембранных паразитов, мембраны которых способны к тесному слиянию с мембранами клеток хозяина при помощи особых концевых структур липопротеиновой природы. Липидные компоненты мембран микоплазм диффундируют в мембрану клеток хозяина, а холестерин клетки макроорганизма поступает в мембрану микоплазм. На примере *M. pneumoniae* адгезия ее к эпителиоцитам респираторного тракта происходит с помощью адгезинов — HMW1, HMW2, HMW3, P90, P40 и P30, основным из которых является белок P1 [4].

Один из факторов патогенности микроорганизма CARDS-токсин (community acquired respiratory distress syndrome toxin) отвечает за связывание сурфактантного белка А и поступление микоплазмы в клетки хозяина путем клатрин-зависимого эндоцитоза. CARDS-токсин вызывает ядерную фрагментацию, стимулирует выработку провоспалительных цитокинов и острую клеточную воспалительную реакцию [5–6].

Рядом исследователей показана роль Toll-like рецепторов b1, b2, b6, прикрепляясь к которым микоплазмы индуцируют воспалительный процесс с последующим развитием цитопатического эффекта за счет перекиси водорода и супероксидных радикалов. Комплекс цитоадгезинов, особенно MRMP *M. pneumoniae*, вызывает мощное воспаление, напоминающее гиперчувствительность замедленного типа, во время которого развивается цитокиновый дисбаланс с острой системной воспалительной реакцией [7–11]. *M. pneumoniae* содержит белки со свойствами суперантигенов, неспецифически стимулирующих гиперпродукцию Т- и В-лимфоцитов [12–13]. Инвазия микоплазм сопровождается иммуномодуляцией в организме человека. Клинические легочные и внелегочные поражения сопровождаются стимуляцией макрофагов, которые продуцируют ИЛ-6, TNF- α), а нейтрофильная инфильтрация индуцируется различными поверхностными липопротеинами [14].

Биологические свойства микоплазм препятствуют либо фагоцитозу, либо перевариванию их в фагоцитах. В тех случаях, когда микоплазмы не перевариваются фагоцитами (нейтрофилами и макрофагами), последние становятся перmissive средой — разносчиками инфекции, содействуя ее генерализации. Микоплазмы вначале проявляют цитотоксический эффект, что активизирует систему комплемента, за этим следует иммунокомплексный процесс, а через 5–6 недель иницируются аутоиммунные механизмы. Адсорбция их на лимфоцитах приводит к неспецифической поликлональной активации Т- и В-клеток с последующим развитием аутоиммунных реакций или к подавлению пролиферации этих клеток с развитием иммуносупрессии. Аутоиммунные реакции развиваются вследствие сходства аминокислотных последовательностей микоплазменных адгезинов с рецепторами клеток тканей человека [15].

Эти реакции сопровождаются формированием аутоантител. Аутоиммунный ответ играет важную роль в патогенезе внелегочных проявлений микоплазмоза [16].

Способность микоплазм выделять экзотоксин, а в некоторых случаях и нейротоксин, оказывает первичное токсическое действие на нервную и сердечно-сосудистую системы, повышая проницаемость гематоэнцефалического барьера. Повреждающее действие микоплазм на клетки обусловлено еще и слабо токсичными продуктами обмена — ионами аммония или перекисью водорода. Микоплазмы вызывают в клетках хромосомные изменения, затрагивающие процессы размножения, иммуносупрессию и онкогенную трансформацию, особенно при смешанных микоплазменной и вирусных инфекциях [3].

При этом изменяется физиология клеток и архитектура их мембран. В клетках хозяина микоплазмы могут длительно персистировать, размножаться не только внеклеточно, но и внутриклеточно, нарушать нормальные регуляторные механизмы стволовых, иммунокомпетентных и других клеток.

Прикрепляясь к эритроцитам, микоплазмы вызывают их гемолиз, что может сопровождаться нарушением микроциркуляции, васкулитом с образованием тромбов, развитием гемолитической анемии и тромбоцитопении. Закупорка кровеносных и лимфатических сосудов приводит к усилению экссудации пораженных органов, образованию очагов некроза, развитию местного иммунного воспаления [17–20].

Все три механизма — цитотоксический, иммунокомплексный и антителообразования — действуют параллельно в острой фазе заболевания.

Ярким проявлением аутоиммунных реакций при этой инфекции является развитие бронхиальной астмы, особенно при сочетании микоплазмоза с герпесвирусной инфекцией, демиелинизирующих заболеваний ЦНС, сердечно-сосудистой патологии, что нашло отражение в наших наблюдениях и согласуется с результатами других исследований [21–23]. По мнению Narita M., (2016) и др. исследователей микоплазмы с помощью цитокин-индуцированных реакций вызывают системный воспалительный ответ [24]. Клинически это проявляется развитием перикардита, эндокардита, гепатита [25–28], панкреатита [29], артрита, раннего энцефалита, миелита, асептического менингита, буллезного миингита [30–34], микоплазменного слизисто-кожного синдрома Стивенса-Джонсона, мультиформной эритемы, уртикарных высыпаний, анафилактической пурпуры, узловатой эритемы, кожного васкулита, *Mycoplasma pneumoniae*-ассоциированного мукозита и субкорнеального пустулезного дерматоза [35–38].

Ярким отражением патогенетической связи иммуно-воспалительных поражений сосудов и гемостаза при микоплазмозе является развитие синдрома Кавасаки, узловатой эритемы, анафилактической пурпуры и острой уртикарной сыпи [39–40], в том числе поражений слизистых и клеток крови [41].

В спектре внереспираторных аутоиммунных заболеваний, ассоциированных с микоплазмозом, описывается и дерматомиозит [42].

В современном классификаторе болезней (МКБ-10) многоформная экссудативная эритема (МЭЭ), слизисто-кожный синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и синдром Лайела (токсический эпидермальный некролиз — ТЭН) объединены в рубрике «Болезни кожи и подкожной клетчатки» (L50–L54) под общим названием «эритема многоформная».

L51.0 — Небуллезная эритема многоформная

L51.8 — Другая эритема многоформная

L51.9 — Эритема многоформная неутонченная.

Многоформная экссудативная эритема относится к иммуно-опосредованным воспалительным реакциям кожи и слизистых оболочек, в большинстве случаев связанная с герпетической инфекцией; также возможна манифестация заболевания под влиянием вирусов гепатитов В и С, Эпштейна-Барр, *Mycoplasma pneumoniae*, бактериальных и грибковых инфекционных агентов. Инфекционно-аллергическая форма ММЭ встречается чаще и создает больше терапевтических затруднений. Как правило, это возбудители, которые формируют в организме очаг хронической персистенции с периодическими обострениями, что способствует сенсибилизации к инфекту. Для подобной МЭЭ характерно повышение IgE, снижение IgA, понижение числа NK-клеток и γ -интерферона, резкое повышение спонтанной выработки ИЛ-4 и ИЛ-6 над индуцированной продукцией, которая истощена; снижение рецепторов к ИЛ-2. МЭЭ представляет собой смешанную реакцию гиперчувствительности с иммунокомплексным компонентом той или иной степени выраженности. Эта форма чаще регистрируется у подростков и молодых людей. У детей развивается в 20% случаев. Триггерами развития ММЭ также могут быть лекарственные препараты (сульфаниламиды, пенициллины, барбитураты, аллопуринол, фенилбутазон и др.) Среди иммуногенетических триггеров могут быть такие заболевания, как саркоидоз, узелковый периартериит, гранулематоз Вегенера, лимфома, лейкоз.

Различают клинически малую форму, при которой имеет место поражение только кожи без интоксикационного синдрома и тяжелую (большую форму), характеризующуюся обильными кожными высыпаниями, поражением слизистых оболочек и общетоксическими симптомами. В продроме заболевания развивается лихорадка, миалгия и артралгия, боли в горле. Затем внезапно, толчкообразно появляются эритематозные элементы, папулы и везикулы, достигающие размеров от 0,3—1,5 до 3—7 см с очерченными краями, в которых выявляется западение в центре везикул (симптом «мишени»). Везикулы опалесцируют, имея плотную оболочку, располагаются в центре папул, нередко сливаются, образуя на коже рисунок подобный гирлянде или дуге. Затем образуются в местах этих элементов эрозивные участки, корки, чешуйки, оставляя за собой гиперпигментацию. А при поражении слизистых везикулезные элементы быстро вскрываются, на их месте формируются эрозивные болезненные очаги. Обратное развитие высыпаний наступает в среднем спустя 2—3 недели. Диагностика заболевания проводится на основе типичных симптомов и динамики развития клинической картины, по данным общего анализа периферической крови: повышения СОЭ и лейкоцитоза; необходимы консультации дерматолога, окулиста; отоларинголога, уролога и гинеколога при поражении слизистых.

Патоморфологическая картина ММЭ представлена лимфоцитарным инфильтратом вокруг сосудов, с примесью эозинофилов или нейтрофилов. Этот инфильтрат имеет вид сине-розовых папул. В базальном слое наблюдается внутри- и внеклеточный отек, эпидермис может отслоиться с образованием пузыря, покрывку которого образуют все слои эпидермиса. Могут встречаться экстравазаты, внешне проявляющиеся геморрагическими элементами.

Основным препаратом лечения МЭЭ является топический глюкокортикостероидный (ГКС) препарат — метилпреднизолон ацепонат 0,1%, крем, который наносится 2 раза в сутки на очаги поражения в течение 7—10 дней. При тяжелой форме применяется инфузионная терапия и

введение системного ГКС-препарата; терапия проводится с применением антигистаминных препаратов, противогерпетических средств в зависимости от возраста: ацикловира, валацикловира, фамцикловира [43—48].

Несмотря на утвердившееся мнение о том, что основным триггером развития ССД и ТЭН являются лекарственные средства, накопившиеся данные в течение последних десятилетий свидетельствуют о значимости таких триггеров, как герпетическая и микоплазменная инфекции в развитии этих синдромов, что позволяет патогенетически обосновывать и расширять диагностический алгоритм с обязательным исключением серодиагностикой и ПЦР указанных инфекций, а в терапию, направленную на элиминацию инфекционных агентов, включать этиотропные средства и иммунокорректирующие препараты типа ВВИГ и рекомбинантного интерферона [49—51].

В последнее время обсуждается значимость микоплазменной инфекции как триггера в патогенезе везикулярного пустулезного дерматоза (СПД) — синдрома Снеддона-Уилкинсона. Подроговой пустулезный дерматоз (син. субкорнеальный пустулезный дерматит) — это хроническое заболевание, характеризующееся образованием мелких пустул кольцевидно и линейно расположенных на коже туловища, в подмышечных и паховых складках, на сгибательной поверхности конечностей. Связь с инфекцией указывается в ряде случаев.

Впервые описали это заболевание в 1956 г. Снеддон И.Б. и Вилкинсон Д.С., и по мере накопления данных об этом заболевании повторные публикации этих авторов появились в 1979 г. [52—53]. В течение последних 25 лет появилось много работ, касающихся роли микоплазменной инфекции в качестве триггерного фактора в развитии этого заболевания у взрослых и детей [54—57].

За 50-летний период изучения СПД отражены основные вехи в эволюции представлений об этом заболевании, где убедительно показано, что в его патогенезе значительная роль отводится иммунологическим механизмам, основным из которых является накопление циркулирующих антител к IgA в шиповатом слое эпидермиса. В этих случаях болезнь расценивается как «СПД — тип IgA — пузырчатка». У ряда больных отмечается повышенный уровень IgA в сыворотке крови. В пустулах бактерии не обнаруживаются. Пустулы возникают вследствие накопления лейкоцитов под роговым слоем эпидермиса [58—63]. В гистологической картине выявляются подроговые пустулы, наполненные нейтрофилами и эозинофилами, под пустулой в эпидермисе небольшой экзоцитоз и спонгиоз. В дерме регистрируется периваскулярная инфильтрация из единичных нейтрофилов, мононуклеаров и эозинофилов. В эпидермисе вблизи высыпаний определяется цитолиз кератиноцитов, достигающий до зернистого слоя.

Клинически первичные элементы представляют собой вялые, малых размеров (до 5 мм) сгруппированные пустулы или везикулы, быстро превращающиеся в пустулы, не связанные с волосными фолликулами на внешне неизменном или гиперемизированном фоне. Раздельно расположенные пустулы постепенно сливаются в очаги различной формы. Спустя несколько дней элементы сыпи подсыхают, образуя тонкие корочки, подобно импетигозным элементам, которые оставляют после себя эритематозные участки или коричневатую пигментацию. На их месте могут появляться новые пустулы.

Диагностика осуществляется на основании клинической картины и гистологического исследования. Дифференцируют СПД от импетиго и герпетиформного импетиго, болезни Дюринга, листовидной пузырчатки и генерализованного пустулезного псориаза. Прямая реакция иммунофлюоресценции позволяет отифференцировать от СПД листовидную пузырчатку и болезнь Дюринга.

В терапии субкорнеального пустулезного дерматита применяются препараты диаминодифенилсульфонового ряда и с успехом топические кортикостероидные средства, а также ингибиторы фактора некроза опухоли. При ассоциации заболевания с микоплазменной инфекцией проводится курс этиотропной терапии.

Учитывая представленные литературные данные, целью нашего исследования было изучение частоты и характера кожных поражений у детей с микоплазмозом, сочетанным с герпесвирусной инфекцией.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 45 больных в возрасте от 3 до 15 лет жизни, поступавших в инфекционные отделения ДГКБ им. З.А. Башляевой с направляющими диагнозами: ОРВИ с судорожным синдромом, бронхообструктивным синдромом, отитом, инфекционным мононуклеозом, аденоидитом, риносинуситом с сопутствующими поражениями кожи по типу токсикодермии, атопического дерматита, экземы, геморрагическим васкулитом и экзантемами неустановленной этиологии. В том числе были больные, обращавшиеся в многопрофильную клинику «Вэссэл Клиник» с поражениями кожи и слизистых по типу токсико-аллергического состояния и жалобами на субфебрилитет, повышенную утомляемость, лимфаденопатию, обострениями риносинусита и тонзиллита. В возрасте до 3 лет жизни было 4 ребенка, от 4 до 7 лет — 15, от 8 до 12 лет — 7, от 12 до 15 лет — 19 детей. Проводились консультации больных дерматологом, аллергологом, инфекционистом и клиническим фармакологом с целью исключения лекарственной непереносимости, атопии, полиноза, эндокринной патологии, антифосфолипидного синдрома и соединительно-тканной патологии.

Исследовали: общий анализ крови и мочи, биохимию крови, коагулограмму; антигены микоплазм в РАГА, антитела (аТ) к микоплазмам в РПГА; в ИФА — аТ классов IgM и IgG к микоплазмам, токсоплазмам, герпесвирусам 1, 2, 4, 5 и 6 типов, пневмоцистам; аТ — IgA, IgM и IgG к хламидиям; в НРИФ определяли антигены герпесвирусов в мононуклеарах крови; количество копий ДНК герпесвирусов определяли в крови методом ПЦР; исследовались микробиоценоз ротоглотки и кишечника, маркеры паразитарных инфекций. В крови исследовали аутоантитела к антигенам эндотелия и гладких мышц.

Результаты и их обсуждение

Полученные результаты комплексных клинико-лабораторных исследований свидетельствовали о наличии кожных поражений, ассоциированных с отдельно или сочетано текущими герпесвирусными и микоплазменными инфекциями у 27 больных (в возрасте до 3-х лет — у 3; от 4 до 7 лет — у 9; от 8—12 лет — у 8 и от 12 до 15 лет — у 7 детей). Из них у 2 детей диагностирован был мукозит с герпесоподобными элементами, у 1 больного на фоне активно текущей *M. arthritis* сочетанной с герпесвирусной инфекцией (ГВИ) и во втором случае — со смешанной ГВИ.

Уртикарная сыпь регистрировалась у 3 детей: у одного ребенка с микоплазмозом и у 2 детей с сочетанной микоплазменной и ГВИ.

Кожный васкулит диагностирован у 4 детей, из них у 1 — со смешанной ГВИ; у остальных 3 больных была сочетанная с микоплазмой инфекция. Геморрагическая пурпура диагностирована у 3 больных — у 1 больного с микоплазмозом (*M. pneumoniae* + *M. hominis*) и у 2 — сочетанная с ГВИ. Узловатая эритема сопровождалась у 2 больных сочетанной микоплазменно-герпесвирусной инфекцией. Многоформная экссудативная эритема (МЭЭ) в варианте малой формы, без лихорадки, но с субфебрилитетом диагностирована у 13 больных. Из них у 2 был смешанный микоплазмоз, у 3 — смешанная ГВИ и у 8 больных — сочетанная микоплазменно-герпесвирусная инфекция.

Показатели степени интенсивности антигенной нагрузки, в первую очередь на сосудистые структуры — комплекс интима-медиа (КИМ), требовали дополнительного исследования уровня аутоантител к антигенам эндотелия сосудов и гладких мышц, а также проведения ультразвукового дуплексного (УЗД) сканирования сосудов и лимфатических образований по ходу магистральных сосудов, доступных для исследования в брахиоцефальном отделе у больных с уртикарной сыпью, кожным васкулитом, геморрагической пурпурой, узловатой эритемой и ММЭ.

В группе детей с текущими отдельно микоплазмозом (у 4 детей) и ГВИ (у 5) выявлялись антитела к антигенам гладкой мускулатуры в титрах от 1:80 до 1:160 (при норме 1:40) у всех детей; антитела к антигенам эндотелия сосудов в титрах от 1:80 до 1:320 (при норме 1:40) у 8 из 9 детей. В группе детей с сочетанной микоплазменной и герпесвирусной инфекцией антитела к антигенам гладкой мускулатуры в титре от 1:80 до 1:160 (при норме 1:40) обнаруживались у всех 18 детей; антитела к антигенам эндотелия сосудов в титре от 1:80 до 1:320 (при норме 1:40) регистрировались у 16 из 18 детей.

Данные УЗД сканирования по ходу сосудов брахиоцефального отдела свидетельствовали об уплотнении КИМ у 6 больных с моноинфекцией и у 16 больных с сочетанной инфекцией, что коррелировало с данными об уровне аутоантител к сосудистым структурам. Выраженной была и лимфаденопатия по ходу магистральных сосудов.

Заключение

Мнение многих исследователей совпадает в том, что поражение кожи и слизистых при микоплазмозе, нередко сочетающееся с патологией других органов и систем, патогенетически является результатом иммуно-воспалительных реакций, развивающихся в сосудистом русле. Эти кожные симптомы или синдромы чаще представлены картиной необычных высыпаний и поражений слизистых, подобных ветряной оспе, педикулезу. А при сочетании микоплазмоза с простым герпесом, ЦМВ, ВГЧ-6 типа и Эпштейна-Барр вирусной инфекцией врачу приходится дифференцировать с синдромом Фукса, токсикодермией и др., когда никаких других триггерных факторов, кроме микоплазмоза и его связи с герпесвирусными инфекциями, установить не удается.

Таким образом, поражения кожи при микоплазменной и герпесвирусной инфекциях являются междисциплинарной проблемой. Врачам различных специальностей в ситуации остро развивающихся аллергических состояний необходимо учитывать роль инфекции и своевременно проводить лабораторный скрининг и дифференциальную ди-

агностику между дерматитом, развивающимся в результате лекарственной, пищевой непереносимости и инфекционно-аллергическими воспалительными и аутоиммунными реакциями с поражением сосудов, гемостаза и кожи, развивающимися в результате агрессии при таких инфекциях, как микоплазменная и герпесвирусная. При этом в терапию необходимо включать этиотропные, иммунокорригирующие препараты.

Литература/References:

1. Nilsson A.C., Björkman P., Persson K. Polymerase chain reaction is superior to serology for the diagnosis of acute *Mycoplasma pneumoniae* infection and reveals a high rate of persistent infection. *BMC Microbiology*. 2008; 8:93. doi:10.1186/1471-2180-8-93.
2. Yamazaki T., Kenri T. Epidemiology of *Mycoplasma pneumoniae* infections in Japan and therapeutic strategies for macrolid resistant *M. pneumoniae*. *Front Microbiol*. 2016; 23 (7): 693.
3. Ющук Н.Д., Огиенко О.Л. Микоплазмозы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011:23. (в Национальном руководстве «Инфекционные болезни»). Yushchuk N.D., Ogienko O.L. *Mycoplasmosis*. M.: GEOTAR-Media, 2011: 23. (In Russ.)
4. Hoek K.L., Duffy L.B., Cassell G.H., Atkinson T.P. A role for the *Mycoplasma pneumoniae* adhesin P1 in Interleukin (IL)-4 synthesis and release from rodent mast cells. *Microb Pathog*. 2005; 39:149–158.
5. Попова Н.В., Деев И.Е., Петренко А.Г. Клатрин-зависимый эндоцитоз и белки-адаптеры. *Acta Naturae*. 2013. 3(48):66–77. Popova N.V., Deev I.E., Petrenko A.G. Clathrin-dependent endocytosis and adapter proteins. *Acta Naturae*. 2013. 3(48): 66–77. (In Russ.)
6. Mikerov A.N. Role of the surfactant protein A in the lung immune defense. *Fundamental Research*. 2012. 2:204–207.
7. Chmura K., Lutz R.D., Chiba H., Numata M.S., Choi H.J., Fantuzzi G., Voelker D.R., Chan E.D. *Mycoplasma pneumoniae* antigens stimulate interleukin-8. *Chest*. 2003. 123:425.
8. Shimizu T., Kimura Y., Kida Y. et al. Cytoadherence of *Mycoplasma pneumoniae* Induces Inflammatory Responses through Autophagy and Toll-Like Receptor 4. *Infect Immun*. 2014. 82(7): 3076–86.
9. Shimizu T. Pathogenic factors of mycoplasma. *Nihon Saikingaku Zasshi*. 2015. 70 (4):369–374.
10. Naghib M., Hatam-Jahromi M., Niktab M. et. al. *Mycoplasma pneumoniae* and toll-like receptors: A mutual avenue. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018. 46(5): 508–513.
11. Kumar S. *Mycoplasma pneumoniae*: A significant but underrated pathogen in paediatric community-acquired lower respiratory tract infections. *Indian J Med Res*. 2018 Jan; 147(1):23–31. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1582_16.
12. Naghib M., Hatam-Jahromi M., Niktab M. et. al. *Mycoplasma pneumoniae* and toll-like receptors: A mutual avenue. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018. 46 (5): 508–513.
13. Bajantri B., Venkatram S., Diaz-Fuentes G. *Mycoplasma pneumoniae*: A Potentially Severe Infection. *J Clin Med Res*. 2018. 10(7):535–544.
14. Nodasaka Y., Hasebe A., Okuzawa T., Nakamura J., Ohata N., Shibata K. Mycoplasmal lipoproteins induce toll-like receptor 2- and caspases mediated cell death in lymphocytes and monocytes. *Microbiol Immunol*. 2002. 46: 265–276.
15. Segovia J.A., Chang T.H. et.al. Cell Response during *Mycoplasma pneumoniae* Infection. *Infect Immun*. 2017. 86(1):e00548–17.
16. Nicolson G.L., Marwan, Nasralla Y., Haier J., Erwin R., Nicolson N.L., Ngwenya R. Mycoplasmal Infections in Chronic Illnesses. *Med. Sent*. 1999; 4(5):172–176.
17. Narita M. Pathogenesis of extrapulmonary manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection with special reference to pneumonia. *J Infect Chemother*. 2010;16:162–169.
18. Graw-Panzer K.D., Verma S., Rao S., Miller S. T., and Lee H. Venous thrombosis and pulmonary embolism in a child with pneumonia due to *Mycoplasma pneumoniae*. *J. Natl. Med. Assoc*. 2009. 101:956–958. doi: 10.1016/S0027-9684(15)31045-2
19. Trčko K., Marko P. B., and Miljković J. Leukocytoclastic vasculitis induced by *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Acta Dermatovenereol. Croat*. 2012. 20:118–121.
20. Flateau C., Asfalou I., Deman A.-L., Ficko C., Andriamanantena D., Fontan E., et al. Aortic thrombus and multiple embolisms during a *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Infection*. 2013. 41:867–873. doi: 10.1007/s15010-013-0475-2
21. Narita M. Pathogenesis of extrapulmonary manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection with special reference to pneumonia. *J Infect Chemother*. 2010;16:162–169.
22. Выставкина Г.В., Харламова Ф.С., Оксамитная Л.Н., Анджель А.Е., Романова Ю.В., Красикова Е.Г. Синдром Стивенса-Джонсона как проявление генерализованной микоплазменной инфекции у детей. *Детские инфекции*. 2005; 4(2):67–71. Vystavkina G.V., Kharlamova F.S., Oxamitnaya L.N., Angel A.E., Romanova Yu.V., Krasikova E.G. Stevens-Johnson syndrome as a manifestation of generalized mycoplasma infection in children. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2005; 4 (2): 67–71. (In Russ.)
23. Харламова Ф.С., О.В. Шамшева, И.В. Полеско, Р.Ю. Юдин, О.С. Остапущенко, Э.Р. Самитова, Д.А. Воробьева, Е.В. Симонова, Н.Л. Вальц, Н.К. Карасева, А.А. Захарова. Роль сочетанной микоплазменной и герпесвирусной инфекций в формировании патологии сердечно-сосудистой и ЦНС у детей. *Педиатрия*. 2017; 96(4):48–59. Kharlamova F.S., O.V. Shamsheva, I.V. Polesko, R.Yu. Yudin, O.S. Ostapuschenko, E.R. Samitova, D.A. Vorobeva, E.V. Simonova, N.L. Waltz, N.K. Karaseva, A.A. Zakharova. The role of combined mycoplasma and herpes virus infections in the formation of pathology of the cardiovascular and central nervous system in children. *Pediatrya=Pediatrics*. 2017; 96 (4): 48–59. (In Russ.)
24. Narita M. Classification of extrapulmonary manifestations due to *Mycoplasma pneumoniae* infection on the basis of possible pathogenesis. *Front. Microbiol*. 2016. 7(23):1–9.
25. Szymanski M., Petric M., Saunders F.E. et al: *Mycoplasma pneumoniae* pericarditis demonstrated by polymerase chain reaction and electron microscopy. *Clin Infect Dis*. 2002. 34:E16.
26. Li C.M., Gu L., Yin S.J., Yang R., Xie Y., Guo X.Z., Fu Y.X., Cheng D. Age-specific *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia-associated myocardial damage in children. *J Int Med Res*. 2013 Oct; 41(5):1716–23. doi: 10.1177/0300060513497559.
27. Fan Q., Meng J., Li P., Liu Z., Sun Y. and Yan P: Pathogenesis and association of *Mycoplasma pneumoniae* infection with cardiac and hepatic damage. *Microbiol Immunol*. 2015. 59:375–380.
28. Shin S.R., Park S.H., Kim J.-H., Ha J.-W., Kim Y. J., Jung S.W. et al. Clinical characteristics of patients with *Mycoplasma pneumoniae*-related acute hepatitis. *Digestion*. 2012. 86: 302–308. doi: 10.1159/000341401
29. Yang A., Kang B., Choi S.-Y., Cho J.B., Kim Y.-J., Jeon T.Y. et al. Acute necrotizing pancreatitis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection in a child. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr*. 2015. 18:209–215. doi: 10.5223/pghn.2015.18.3.209
30. Shihara T., and Takahashi Y. Correspondence: a further case of opsoclonus-myoclonus syndrome associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Eur. J. Pediatr*. 2010. 169:639.
31. Bae J.-W., Kim H.-J., Chang G.-Y., and Kim E.-J. Combined striatum, brain stem, and optic nerve involvement due to *Mycoplasma pneumoniae* in an ambulatory child. *Case Rep. Neurol*. 2011. 3: 109–112. doi: 10.1159/000328836
32. Koga S., Ishiwada N., Honda Y., Okunushi T., Hishiki H., Ouchi K., et al. A case of meningoencephalitis associated with macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Pediatr. Int*. 2012. 54: 724–726. doi: 10.1111/j.1442-200X.2012.03588.
33. Schmucker R.D., Ehret A., and Marshall G.S. Cerebellitis and acute obstructive hydrocephalus associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 2014. 33:529–532. doi: 10.1097/INF.0000000000000140
34. Mellick L.B., Verma N. The *Mycoplasma pneumoniae* and bullous myringitis myth. *Pediatr Emerg Care*. 2010 Dec. 26(12):966–8.

35. Greco F, Sorge A, Salvo V, and Sorge G. Cutaneous vasculitis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection: case report and literature review. *Clin. Pediatr. (Phila)*. 2007. 46:451–453. doi: 10.1177/000992280629863
36. Schalock P.C., and Dinulos J.G.H. *Mycoplasma pneumoniae*-induced cutaneous disease. *Int. J. Dermatol.* 2009. 48:673–681. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04154.x
37. Lee H., Moon K. C., and Kim S. Cutaneous vasculitis and renal involvement in *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Korean J. Intern. Med.* 2015. 3:402–405. doi: 10.3904/kjim.2015.30.3.402
38. Terraneo L., Lava S.A.G., Camozzi P., Zraggen L., Simonetti G. D., Bianchetti M.G. et al. Unusual eruptions associated with *Mycoplasma pneumoniae* respiratory infections: review of the literature. *Dermatology*. 2015. 231:152–157. doi: 10.1159/000430809
39. Lee M.N., Cha J. H., Ahn H.M., Yoo J.H., Kim H.S., Sohn S., et al. *Mycoplasma pneumoniae* infection in patients with Kawasaki disease. *Korean J. Pediatr.* 2011. 54:123–127. doi: 10.3345/kjp.2011.54.3.123
40. Kakuya F, Kinebuchi T., Fujiyasu H., Tanaka R., and Kano H. *Mycoplasma pneumoniae* infection-induced erythema nodosum, anaphylactoid purpura, and acute urticaria in 3 people in a single family. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014. 57(2 Suppl.):S33–S35. doi: 10.1016/j.jaad.2005.08.027.
41. Cherry J.D. Anemia and mucocutaneous lesions due to *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Clin Infect Dis.* 1993, 17:S47–S51. 10.1093/clinics
42. Moon H.J., Yang J.K., In D.H., Kwun D.H., Jo H.H., Chang S.H. A Case of a 14-year-old Girl Who Developed Dermatomyositis Associated with *Mycoplasma pneumoniae* Infection. *Soonchunhyang Med Sci.* December 2015. 21:130–33.
43. Schwartz R.A., P.H. McDonough, and B.W. Lee. Toxic epidermal necrolysis: part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013. 69(2):173.e1–173.e13.
44. Olson D., Watkins L.K.F., Demirjian A., Lin X., Robinson C.C., Pretty K., et al. Outbreak of *Mycoplasma pneumoniae*-associated Stevens-Johnson syndrome. *Pediatrics*. 2015. 136:e386–e394. doi: 10.1542/peds.2015–0278
45. Canavan T.N., Mathes E.F., Frieden I., and Shinkai K. *Mycoplasma pneumoniae*-induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: a systematic review. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015. 72:239–245. doi: 10.1016/j.jaad.2014.06.026
46. Alerhand S., C. Cassella, and A. Koyfman. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in the Pediatric Population: A Review. *Pediatric Emergency Care*, 2016. 32(7): 472–478.
47. Cho Y.T., Chu C.Y. Treatments for Severe Cutaneous Adverse Reactions. *J.Immunol.Res.* 2017. 1503709. DOI:10.1155/2017/1503709.
48. Espinoza-Camacho D., Monge-Ortega O.P., Sedo-Mejia G. *Mycoplasma pneumoniae*-induced atypical Steven-Johnson syndrome: a diagnostic challenge. *Rev Alerg Mex.* 2018. 65(4):437–441.
49. Халдина М.В., О.Л. Иванов, А.А. Халдин, В.В. Малиновская, Е.Н.Мешкова. Опыт применения виферона в профилактике герпесассоциированной многоформной экссудативной эритемы. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2005; 5:51–53. Khaldina M.V., O.L. Ivanov, A.A. Haldin, V.V. Malinovskaya, E.N. Meshkova. Experience in the use of viferon in the prevention of herpes-associated multiforme exudative erythema. *Rossiyskiy Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznay=Russian Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases*. 2005; 5: 51–53. (In Russ.)
50. Кузьмук-Хрусталева Д.Ю., Короткий Н.Г., Кубылинский А.А., Уджуху В.Ю., Стовбун С.В., Кучеров В.А. Эффективность нового вида иммуномодулирующей терапии больных многоформной экссудативной эритемой. *Вестник Российского государственного медицинского университета. Дерматология*. 2011; 2:50–58. Kuzmuk-Khrustaleva D.Yu., Korotky N.G., Kubylinsky A.A., Ujhu V.Yu., Stovbun S.V., Kucherov V.A. The effectiveness of a new type of immunomodulating therapy in patients with erythema multiforme exudative. *Bulletin of the Russian State Medical University. Dermatology*. 2011; 2: 50-58. (In Russ.)
51. Susheera Chatproedprai, Vanvara Wutticharoenwong, Therdpong Tempark, and Siriwan Wananukul. Clinical Features and Treatment Outcomes among Children with Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A 20-Year Study in a Tertiary Referral Hospital. *Dermatology Research and Practice*. Volume 2018 May 7, Article ID 3061084, 9 https://doi.org/10.1155/2018/3061084
52. Sneddon I.B., Wilkinson D.S. Subcorneal pustular dermatosis. *Br J Dermatol.* 1956. 68:385.
53. Sneddon I.B., Wilkinson D.S. Subcorneal pustular dermatosis. *Br J Dermatol.* 1979;100(1):61–8.
54. Winnock T., Wang J., Suys E., De Coninck A., Roseeuw D. Vesiculopustular eruption associated with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Dermatology*. 1996;192(1):73–4.
55. Papini M., Cicoletti M., Landucci P. Subcorneal pustular dermatosis and *Mycoplasma pneumoniae* respiratory infection. *Acta Derm Venereol.* 2003; 83(5):387–8.
56. Lombart F., Dhaille F., Lok C., Dadban A. Subcorneal pustular dermatosis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 71(3):85–6. 52.
57. Bohelay G., Duong T.A., Ortonne N., Chosidow O., Valeyrie-Allanore L. Subcorneal pustular dermatosis triggered by *Mycoplasma pneumoniae* infection: a rare clinical association. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29(5):1022–55.
58. Cheng S., Edmonds E., Ben-Gashir M., Yu R.C. Subcorneal pustular dermatosis: 50 years on. *Clin Exp Dermatol.* 2008; 33(3):229–33.
59. Abreu Velez A.M., Smith J.G.Jr, Howard M.S. Subcorneal pustular dermatosis an immunohisto-pathological perspective. *Int J Clin Exp Pathol.* 2011; 4(5):526–9.
60. Scalvenzi M., Palmisano F., Annunziata M.C., Mezza E., Cozzolino I., Costa C. Subcorneal pustular dermatosis in childhood: a case report and review of the literature. *Case Rep Dermatol Med.* 2013. doi: 10.1155/2013/424797.
61. Prat L., Bouaziz J.D., Wallach D., Vignon-Pennamen M.D., Bagot M. Neutrophilic dermatoses as systemic diseases. *Clin Dermatol.* 2014; 32(3):376–88.
62. Maalouf D., Battistella M., Bouaziz J.D. Neutrophilic dermatosis: disease mechanism and treatment. *Curr Opin Hematol.* 2015; 22(1):23–9.
63. Paula Jean Watts, Amor, Khachemoune. Subcorneal Pustular Dermatitis: A Review of 30 Years of Progress. *American Journal of Clinical Dermatology*; December 2016. 17(6):653–671.

Информация о соавторах:

Кувардина Нина Олеговна (Nina Kuvardina), аспирант кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; Ninelle31@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-9298-8284

Полеско Ирина Васильевна (Irina Polesko), д.м.н., РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; irinapolesko@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0001-9480-1674

Шамшева Ольга Васильевна (Olga Shamsheva), д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; ch-infection@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-6033-6695

Остапушенко Ольга Степановна (Olga Ostapuschenko), к.м.н., главный врач «ВЗССЭЛ КЛИНИК»; https://orcid.org/000-0003-1465-4219

Статья поступила 12.07.2019

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.