

# ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИЙ, ВЫЗВАННЫХ MYCOPLASMA PNEUMONIAE И CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE

Р. Ф. Хамитов, Д. М. Хисматуллина

Кафедра факультетской терапии (зав. - проф. А. С. Галявич) Казанского государственного  
медицинского университета

Пневмония — распространенное заболевание органов дыхания, одна из наиболее значимых нозологических форм в структуре заболеваемости и смертности. Кроме того, в некоторых странах пневмония является основной инфекцией, требующей госпитализации [10]. Так, по данным ВОЗ, на внебольничную пневмонию (ВП) приходится более 10% от числа госпитализаций с острой патологией. В России среднестатистические показатели заболеваемости составляют 10-15 человек на 1000 населения, при этом отмечается устойчивая тенденция к увеличению смертности от пневмонии — к середине 90-х годов этот показатель достиг 18 на 100 тысяч населения [1].

ВП вызывается целым спектром микроорганизмов. В этиологической структуре выделяют от 107 до 227 видов патогенов [3, 4]. При этом актуальный возбудитель удается верифицировать, по данным различных авторов, лишь в 42—66% случаев [4, 21], хотя *Streptococcus pneumoniae* до сих пор остается наиболее частым микроорганизмом, вызывающим ВП. С возрастающей частотой выявляются так называемые атипичные респираторные патогены — *Mycoplasma pneumoniae* (*Мр*), *Legionella pneumophila* и *Chlamydia pneumoniae* (*Ср*) [9, 12]. Эти микробы являются актуальными в 1,3-40% случаев заболевания [12]. Атипичные патогены способны вызвать как тяжелую, так и легкую формы болезни, поражая все возрастные группы, и имеют определенные особенности в клинике, диагностике и лечении.

*Ср* была открыта в 1989 г. Этот респираторный патоген человека с уникальным двухфазным циклом развития характеризуется как облигатной внутриклеточной, так и адаптированной к внеклеточному существованию формами организма. *Мр* так же, как и *Ср*, способна к внутриклеточному существованию. Проблема *Ср*-инфекции в пульмонологии достаточно актуальна. Так, от 6 до 20% ВП (в зависимости от изучаемой популяции, возрастной группы, диагностических методов) вызывается этим микробом [6]. *Ср* и *Мр* чрезвычайно широко распространены по всему миру [6, 12]. Одной из эпидемиологических особенностей *Ср* является то, что около 70% острых хламидийных инфекций респираторного тракта протекают бессимптомно или субклинически и лишь 30% — с выраженными клиническими проявлениями, в том числе в виде ВП [12]. Исследования, проведенные как в западно-европейских странах, так и в юго-восточной Азии, свидетельствуют о большой доле IgG-позитивных лиц среди субъективно здоровых взрослых [4, 18, 32]. При сравнительном анализе этих данных были выяв-

лены следующие тенденции. Признаки *Ср*-инфекции преобладают у мужчин [4, 18, 32]. Высокие показатели IgG (70%) встречаются у молодых лиц (15 - 18 лет), что связано, по-видимому, с первичным инфицированием.

У лиц среднего возраста уровень специфических IgG несколько снижается и вновь возрастает у пожилых субъектов, что объясняется, возможно, реинфицированием или наличием хронической инфекции. Сравнительное исследование бессимптомного носительства патогена среди различных этнических групп в юго-восточной Азии не выявило между ними существенных различий [18].

По данным финских исследователей, распространенность *Мр*-бессимптомного носительства, как и хламидийной инфекции достигает высокого уровня у молодых, снижается до 40—50% у взрослых и затем вновь поднимается до 65% у лиц старше 60 лет [32].

Для хламидийной инфекции характерны сезонность и цикличность эпидемических подъемов. Проведенное в течение семи лет в Италии исследование выявило увеличение количества случаев ВП, вызванных *Ср*, преимущественно в холодные месяцы и ранней весной, причем один год высокой активности чередовался с двумя годами низкой заболеваемости [24].

*Ср*-инфекции присуща способность вызывать вспышки ВП в закрытых коллективах. Эпидемиологический анализ не обнаружил достоверных факторов риска, которые бы стимулировали развитие инфекции или ухудшали течение болезни у обитателей домов престарелых. Для персонала существенным фактором риска являлись частые контакты с больными [30].

Проводятся исследования, посвященные изучению роли *Ср* и *Мр* в этиологической структуре нетяжелой ВП, не требующей госпитализации. При этом важным является сравнение с соответствующими данными, полученными от стационарных больных [21, 33]. Результаты исследований А. Wattanathum et al. [33] свидетельствуют о доминирующем значении у амбулаторных пациентов *Мр* (39,6%) и *Ср* (36,7%), в то время как доля *Streptococcus pneumoniae* составляла лишь 13,3%. У госпитализированных больных на долю *Streptococcus pneumoniae* приходилось 22,4%, *Ср* - 16,3%, *Мр* — 6,8%. При смешанной инфекции чаще всего встречалась *Ср*. По данным С. М. Luna и А. Famiglietti [21], на втором месте после *Streptococcus pneumoniae* (24%) в группе с легким течением ВП была *Мр* (13%), с умеренным - *Haemophilus influenzae* (12%), с тяжелым — *Ср* (8%). Вместе с тем описаны случаи крайне

тяжелого течения ВП, вызванной *Cp*, с необходимостью ИВЛ и с летальными исходами. Фактором риска чаще всего являлся пожилой возраст больных [16, 30].

Выявляемость *Cp* в этиологической структуре ВП у стационарных больных также колеблется от 5,3 до 20% [6, 10, 33]. У пациентов, госпитализированных по поводу ВП, *Mr*-инфекция встречается реже (1,3–7,6%) [10, 19]. Подобный разброс данных, по мнению самих исследователей, может объясняться также отсутствием стандартизированных методов диагностики [22].

Как и для ВП другой этиологии, наиболее частыми симптомами пневмонии, вызванной атипичными возбудителями, являются лихорадка, кашель с мокротой, лейкоцитоз. Можно отметить некоторые особенности проявлений ВП хламидийной этиологии: по сравнению с микоплазменной и пневмококковой инфекциями чаще встречались более низкая средняя температура ( $37,9^{\circ}\text{C}$ ), одышка и анорексия [17, 23]. Количество лейкоцитов ( $9,1 \cdot 10^9/\text{л}$ ) было выше, чем у больных *Mr*-пневмонией.

Из особенностей ВП микоплазменной этиологии замечено, что ею чаще болеют молодые люди (средний возраст – 32,4 года) [5]. Высокий лейкоцитоз менее свойственен для данной инфекции, чем для типичных бактериальных или хламидийных пневмоний [23]. Наряду с клиническими симптомами, характерными для этого заболевания, пациенты отмечают миалгии, головные боли. Лихорадка выражена в большей степени, чем у пациентов с *Cp*-пневмонией [5, 17, 23]. У больных *Mr*-пневмонией длительность пребывания в стационаре была меньшей, восстановление рентгенологической картины и возвращение к активной деятельности происходили быстрее, чем у пациентов с ВП другой этиологии [5].

Таким образом, клиническая картина "атипичной" пневмонии не всегда схожа с таковой при пневмококковой инфекции, которая включает острое начало с лихорадкой, продуктивный кашель, при тяжелом течении — одышку и плевральные боли. В настоящее время само понятие "атипичная пневмония" не имеет строго определенного клинического содержания. Многие авторы подчеркивают, что этиологию ВП невозможно установить на основании клинических и рентгенологических признаков, так как конкретные клинические проявления часто связаны не с биологией инфекционного агента, а с реакцией макроорганизма в зависимости от возраста, курения, наличия сопутствующих заболеваний легких, печени, нервной системы [3, 21]. При этом можно предположить, что термин "атипичные возбудители" сохранит свою актуальность ввиду высокой распространенности, сложности диагностики, природной устойчивости *Cp* и *Mr* к бета-лактамам антибиотикам, склонности к длительному персистированию и хронизации вызванной ими инфекции. Так, следующий после острой фазы *Cp*-инфекции внутриклеточный цикл характеризуется развитием метаболически инертных, а потому антибиотикорезистентных атипичных хламидийных включений, коррелирующих с клинической картиной заболевания [12].

407

Как уже отмечалось, своевременная диагностика хламидийной и микоплазменной инфекций представляет большие трудности, при этом решающими являются результаты лабораторных методов. Возможно выявление антител (АТ) в сыворотке крови или антигенов (АГ) в клиническом материале. Наиболее распространенными методами для детекции в сыворотке АТ к *Cp* и *Mr* являются реакция микроиммунофлуоресценции (МИФ) и иммуноферментный анализ (ИФА) [20, 25]. Будучи скрининговыми, они дают возможность проводить эпидемиологические исследования [25]. Для обнаружения АГ часто используется полимеразная цепная реакция (ПЦР) [27, 29]. МИФ является "золотым стандартом" для определения IgG и IgM АТ к *Cp*. Он выступает в роли своеобразного эталона при сравнении диагностической ценности новых тестов. Парные сыворотки забирают с интервалом в две недели. При этом только по одному образцу можно судить о наличии *Cp* лишь при очень высоких титрах АТ. Предпочтительнее исследование динамики титров в парных сыворотках [32]. Диагностически значимыми титрами при острой инфекции являются для IgM не менее 1:16, для IgG — 1:512 или четырехкратное повышение титра IgG [11]. Роль анти-*Cp* IgA в диагностике хламидийной инфекции обсуждается [25, 32].

В ИФА определяются как антихламидийные, так и антимиоплазменные IgG и IgM. Описан комплексный метод, позволяющий выявлять АТ не только к *Cp*, но и к *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydia psittaci*, при этом чувствительность нового теста была меньшей, чем у контрольного [11]. I. Itoh et al. [17] считают, что данный метод можно использовать как скрининговый. Однако эти тесты неудобны для экстренной диагностики и позволяют лишь ретроспективно судить об инфекции. Экспресс-методом является определение ДНК возбудителя при помощи ПЦР — этот наиболее многообещающий способ имеет потенциальные преимущества перед вышеперечисленными серологическими реакциями. Наиболее часто используются мокрота, назофарингеальные смывы, сыворотка [29]. Описано определение ДНК *Cp* у лиц с острой хламидийной инфекцией с помощью ПЦР в мононуклеарных клетках периферической крови. При этом сделан вывод о том, что подобный материал не является подходящим вследствие того, что дает ретроспективную картину (спустя 3 нед). Кроме того, в мононуклеарах возбудитель определялся гораздо хуже, чем в мокроте [27]. Большое внимание в совершенствовании методик ПЦР уделяется комплексным методам. В Швейцарии разработан тест для определения с помощью двух различных реакций сразу трех атипичных патогенов — *Cp*, *Mr* и *Legionella pneumophila* [8]. По данным С. Tong, С. Donnelly [31], апробирована ПЦР для одновременного обнаружения в одной реакции ДНК *Cp*, *Chlamydia psittaci* и *Mr*. В данном случае чувствительность комплексной ПЦР была ниже контрольной примерно на один порядок, но тем не менее рассматривалась как приемлемая для диагностического использования. В связи с этим ведутся активные исследования по решению проблемы повышения чувстви-

тельности подобных методов. Важной является разработка стандартных ПЦР-тестов, приемлемых для обычных диагностических лабораторий.

Y. Shi et al. [29] утверждают, что наиболее полную диагностическую информацию можно получить используя как ПЦР, так и серологические методы.

Этиотропная терапия ВП, вызванных *Cp* и *Mr*, имеет определенные особенности. С учетом антимикробного спектра имеющихся в арсенале практического врача различных групп антибактериальных препаратов для этой цели могут быть использованы макролиды, тетрациклины и фторхинолоны [2].

По данным многих зарубежных исследователей, наиболее активным в отношении *Mr* признан азитромицин (по сравнению с эритромицином и кларитромицином), минимальная ингибирующая концентрация (МИК<sub>90</sub>) которого менее 0,0005 мг/л. В отношении *Cp* лидирует кларитромицин (в сравнении с той же группой препаратов), МИК<sub>90</sub> — 0,06 мг/л, назначение которого по 500 мг ежедневно в течение 10 дней приводило к 70% эрадикации *Cp* [7, 15]. Весьма эффективны против *Cp* азитромицин в качестве монотерапии (1,5 г один раз или по 500 мг один раз в день 3 дня подряд) [28], а также его комбинация с рифампицином [20]. Из тетрациклинов против атипичных патогенов проявляли активность тетрациклин и доксициклин, но их эффективность уступала макролидам [2, 20].

Фторхинолоны являются перспективным классом антибиотиков. Эта группа препаратов часто используется в качестве эмпирической терапии для лечения инфекций респираторного тракта и эффективна против широкого спектра микроорганизмов, в том числе против атипичных патогенов. Левофлоксацином лечат больных даже с тяжелыми проявлениями хламидийной ВП [27]. Моксифлоксацин активен против как *Cp*, так и *Mr* в дозировке 400 мг однократно в течение 10 дней [26]. Грепафлоксацин показывает эффективность против как *Mr* (МИК<sub>90</sub> — 0,5 мг/л), так и *Cp* (МИК<sub>90</sub> — от 0,06 до 0,12 мг/л) в дозировке 600 мг один раз в день в течение 10 дней [13–15]. Активность фторхинолонов третьего поколения *in vitro* изучается в качестве альтернативы макролидам [13, 14].

Разрабатываются и испытываются новые виды антибиотиков для эрадикационной терапии против *Cp* и *Mr*, например GAR-936 (МИК<sub>90</sub> — 0,125 мг/л), проявивший активность против обоих патогенов. Кетолидный антибиотик телитромицин для эмпирического лечения ВП по 800 мг один раз в день в течение 5–10 дней имел пролонгированный эффект и достигал высоких концентраций в легочной ткани и клетках белой крови [17, 20].

Таким образом, исследование атипичных возбудителей при ВП имеет следующие перспективы. Во-первых, данная проблема недостаточно изучена применительно к условиям России, что особенно актуально с учетом повсеместного распространения *Cp* и *Mr*, высокого уровня инфицированности населения и значительной доли этих возбудителей в этиологии ВП. Во-вторых,

отсутствие патогномоничных клинических и рентгенологических признаков хламидийной и микоплазменной инфекций определяет высокую значимость лабораторного уровня диагностики. Важен поиск стандартизированных методов экспресс-диагностики, при этом предпочтительны комплексные тесты, одновременно определяющие несколько возбудителей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Амиров Н.Б., Визель А.А. Диагностика и комплексная медикаментозная терапия пневмоний. — Казань, 2002. — С. 108.
2. Хамитов Р.Ф., Пальмова Л.Ю. *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* инфекции в пульмонологии: актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения. — Казань, 2002.
3. Almirall J., Vidal J., Sauca G., Coll P., Niklasson B. // Eur. Respir. J. — 2000. — Vol. 15 — Suppl. 4. — P. 757–763.
4. Bochud P.Y., Moser F. et al. // Medicine (Baltimore). — 2001. — Vol. 80. — Suppl. 2. — P. 75–87.
5. Chambers S.T., Town G.I., Neill A.M. et al. // N. Z. Med. J. — 1999. — Vol. 112. — P. 222–224.
6. Cosentini R., Tarsia P., Blasi F. et al. // Monaldi Arch. Chest Dis. — 2001. — Vol. 56. — P. 527–534.
7. Critchley L.A., Jones M.E., Heinze P.D. et al. // Clin. Microbiol. — 2002. — Vol. 8. — Suppl. 4. — P. 214–221.
8. Dudko S., Bejm J., Carewicz R. // Pol. Merkuriusz Lek. — 2000. — Vol. 7. — Suppl. 43. — P. 23–26.
9. Dusch H. // Ther. Umsch. — 2001. — Vol. 58. — Suppl. 10. — P. 575–581.
10. Garbino J., Sommer R., Gerber A. et al. // Int. J. Infect. Dis. — 2002. — Vol. 6 (4) — P. 288–292.
11. Gutierrez J., Mendoza J., Fernandez F. et al. // J. Basic Microbiol. — 2002. — Vol. 42 — P. 13–18.
12. Hahn D.L., Azenabor A.A., Beatty W.L., Byrne G.I. // Front. Biosci. — 2002. — Vol. 7. — P. 66–76.
13. Hammerschlag M.R. // J. Antimicrob. Chemother. — 2000. — Vol. 45. — Suppl. 1. — P. 35–39.
14. Hammerschlag M.R. // Drugs. — 1999. — Vol. 58. — Suppl. 2. — P. 78–81.
15. Hammerschlag M.R., Roblin P.M. // Int. J. Antimicrob. Agents. — 2000. — Vol. 15. — Suppl. 2. — P. 149–152.
16. Ikeda K., Mita M., Yamaki T. et al. // Fukushima J. Med. Sci. — 2002. — Vol. 48. — Suppl. 1. — P. 57–62.
17. Itoh L., Ishida T., Hashimoto T., Arita M. et al. // Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. — 2001. — Vol. 39. — Suppl. 3. — P. 172–177.
18. Koh W.P., Taylor M.B., Hughes K. et al. // Int. J. Epidemiol. — 2002. — Vol. 31. — Suppl. 5. — P. 1001–1007.
19. Lee S.J., Lee M.G., Jeon M.J. et al. // Jpn. J. Infect. Dis. — 2002. — Vol. 55. — Suppl. 5. — P. 157–159.
20. Lorenz J. // J. Infect. — 2002. — Vol. 44. — Suppl. A. — P. 255–230.
21. Luna C.M., Famiglietti A., Absi R. // Chest. — 2000. — Vol. 118. — Suppl. 5. — P. 1344–1354.
22. Menendez R., Carrdoba J., de La Cuadra P. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1999. — Vol. 159. — Suppl. 6. — P. 1868–1873.
23. Miyashita N., Fukano H., Okimoto N. et al. // Chest. — 2002. — Vol. 121. Suppl. 6. — P. 1776–1781.
24. Monno R., De Vito D., Losito G. et al. // J. Infect. — 2002. — Vol. 45. — Suppl. 3. — P. 135–138.

25. *Paldanius M., Bloigu A., Leinonen M., Saikku P.* // Clin. Diagn. Lab. Immunol. - 2003. - Vol. 10. - Suppl. 1. - P. 527 - 534.
26. *Patel T., Pearl J., Williams J. et al.* // Respir. Med. - 2000. - Vol. 94. - Suppl. 2. - P. 97-105.
27. *Perroud N., Clark G., Reusser P.* // Rev. Med. Suisse Romande. - 2002. - Suppl. 11. - P. 527-529.
28. *Schanwald S., Kuzman I., Burek V. et al.* // Infection. 1999. - Vol. 27. - Suppl. 3. - P. 198 - 202.
29. *Shi Y., Xia X., Song Y.* // Chin. Med. J. (Engl). - 2002. - Vol. 115. - Suppl. 2. - P. 184-187.
30. *Tanaka T., Nakashima K., Kishimoto H. et al.* // Kansenshogaku Zasshi. - 2001. - Vol. 75. - Suppl. 10. - P. 876 - 882.
31. *Tong C. Y., Donnelly C., Harvey G., Sillis M.* // J. Clin. Pathol. - 1999. - 52(4). - P. 257-263.
32. *Tuuminen T., Varjo S., Ingman H. et al.* // Clin. Diagn. Lab. Immunol. - 2000. - Vol. 7. - Suppl. 5. - P. 734-738.
33. *Wattanathum A., Chaoprasong C., Nunthapisud P. et al.* // Chest. - 2003. - 123 Issue Part Suppl. 5. - P. 1512-1519.