

Клинические аспекты и лечение «атипичных» пневмоний (обзор литературы)

Р. Ф. ХАМИТОВ, И. М. ХИСМАТУЛЛИНА, Казанский государственный медицинский университет.

Пневмония принадлежит к числу распространенных заболеваний органов дыхания и является одной из наиболее значимых нозологий в структуре заболеваемости и смертности. Это весьма разнообразная в этиологическом отношении группа болезней. По данным различных авторов, внебольничную пневмонию (ВП) могут вызвать от 107 до 227 видов патогенов. При этом актуальный возбудитель удается установить лишь в 42-66% случаев [2]. *Streptococcus pneumoniae* — наиболее распространенный микроорганизм, вызывающий ВП. Однако все чаще выявляются так называемые атипичные респираторные патогены (*Mycoplasma pneumoniae* (*Мр*), *Legionella pneumophila* и *Chlamydia pneumoniae* (*Ср*)), на их долю приходится от 1,3 до 40% случаев заболевания. Они способны вызывать как тяжелую, так и легкую формы болезни, поражая все возрастные группы. При этом данные микроорганизмы могут иметь некоторые особенности в клинике и лечении [5].

Так же как и для ВП другой этиологии, наиболее частыми симптомами пневмонии, вызванной атипичными возбудителями, являются лихорадка, кашель с мокротой, лейкоцитоз, то есть, какие-либо специфические клинические или рентгенологические признаки нехарактерны [1, 3, 8].

Тем не менее, можно выделить некоторые особенности проявлений хламидийной пневмонии. При данной инфекции отмечается большая продолжительность респираторных симптомов до момента диагностирования заболевания. По сравнению с микоплазменной и пневмококковой пневмониями чаще встречаются более низкие показатели средней температуры (37,9 °С). В 44% случаев наблюдается отхождение гнойной мокроты. К нередким сопутствующим внегочечным проявлениям относят воспаление горла, дисфонии. Чаще встречаются одышка и анорексия. Количество лейкоцитов ($9,1 \times 10^9/\text{л}$) выше, чем у больных *Мр*-пневмонией. В целом, болезнь протекает легче, чем при *Streptococcus pneumoniae*-инфекции. Однако в литературе описаны случаи тяжелой *Ср*-пневмонии со смертельными исходами. Следует отметить, что возможна сочетанная инфекция (до 24%), главным образом с бактериальной флорой, которая приводит к утяжелению клинических проявлений заболевания [1, 8].

Из особенностей течения микоплазменной пневмонии заметно, что ею чаще болеют молодые трудоспособные люди. Наряду с клиническими симптомами, характерными для ВП, пациенты в начале заболевания отмечают миалгии, головные боли, сухой кашель, сменяющийся к концу первой недели продуктивным. Гнойный характер мокроты наблюдается в 50% случаев ВП микоплазменной этиологии. Лихорадка выражена в большей степени, чем у пациентов с *Ср*-пневмонией. Высокий лейкоцитоз менее свойственен для данной инфекции, чем для «типичных» бактериальных или хламидийных пневмоний [8]. При ВП микоплазменной этиологии отмечается, как правило, более мягкий характер течения болезни. Некоторые исследователи отмечают, что у пациентов с *Мр*-пневмонией длительность пребывания в стационаре была короче, восстановление рентгенологической картины и возвращение к активной деятельности происходило быстрее, чем у пациентов с ВП другой этиологии [1, 3, 8].

Таким образом, клиническая картина атипичной пневмонии не всегда схожа с таковой при пневмококковой инфекцией, которая включает острое начало с лихорадкой, продуктивный кашель, при тяжелом течении — одышку и плевральные боли. Однако в настоящее время также существует мнение, что само по себе 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 связываются не с биологией инфекционного агента, а с факторами макроорганизма, такими

как возраст, курение, наличие сопутствующих заболеваний легких, печени, нервной системы. При этом можно предположить, что термин «атипичные возбудители» все же сохранит свою актуальность ввиду высокой распространенности, сложности диагностики, природной устойчивости *Ср* и *Мр* к бета-лактамам антибиотикам, склонности к длительному бессимптомному персистированию и хронизации вызванной ими инфекции.

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 детекции в сыворотке АТ к *Ср* и *Мр* (IgG и IgM) являются реакция микроиммунофлюоресценции (МИФ) («золотой стандарт» в диагностике хламидийной инфекции) и иммуноферментный анализ (ИФА). Как экспресс-метод для определения АТ (ДНК возбудителя) используется полимеразная цепная реакция (ПЦР).

Этиотропная терапия ВП, вызванных *Ср* и *Мр*, имеет определенные особенности. Учитывая антимикробный спектр имеющихся в арсенале практического врача различных групп антибактериальных препаратов, для этой цели могут использоваться, в первую очередь, макролиды, фторхинолоны и тетрациклины [1].

Большинством авторов признается высокая перспективность и эффективность макролидов. Препараты этой группы являются средствами выбора для лечения пневмоний, вызванных *Ср* и *Мр*. По данным многих зарубежных исследователей, наиболее активным в отношении *Мр* признается азитромицин (по сравнению с эритромицином и кларитромицином), МИК₉₀ которого составляет менее 0,0005 мг/л. Принимается по 500 мг внутрь с интервалом в 24 часа в течение трех дней. В отношении *Ср* лидирует кларитромицин (в сравнении с той же группой препаратов), МИК₉₀ 0,06 мг/л. Назначение этого препарата по 500 мг ежедневно в течение 10 дней приводило к 70% эрадикации *Ср*. Азитромицин в качестве монотерапии (1,5 г один раз в день или по 500 мг 1 раз в день 3 дня подряд), а также в комбинации с рифампицином являлись эффективными средствами против *Ср* [6, 7, 10].

Из тетрациклинов против атипичных патогенов проявляла активность тетрациклин (МИК₉₀ для *Мр* 1 мг/л) и доксициклин, но их эффективность уступала макролидам, отмечалось достаточное число побочных эффектов [1, 8].

Фторхинолоны являются перспективным классом антибиотиков. Эта группа препаратов часто используется в качестве эмпирической терапии для лечения инфекций респираторного тракта. Фторхинолоны являются эффективными против широкого спектра микроорганизмов, в том числе и против атипичных патогенов. Левофлоксацин способен создавать высокие внутриклеточные концентрации в легочной ткани и макрофагах. Применяется по 500 мг один раз в сутки в течение 7-10 дней [4]. Моксифлоксацин активен как против *Ср*, так и против *Мр* в дозировке 400 мг за один прием в течение 10 дней [9]. Гретафлоксацин показывает эффективность, адекватную таковой у кларитромицина (500 мг в сутки внутрь в течение 10 дней) как против *Мр* (МИК₉₀ 0,5 мг/л), так и против *Ср* (МИК₉₀ 0,06-0,12 мг/л) в дозировке 600 мг 1 раз в 24 часа в течение 10 дней [6]. Активность фторхинолонов третьего поколения in vitro изучается в качестве альтернативы макролидам [1].

Происходит разработка новых видов антибиотиков и испытания их для эрадикационной терапии *Ср* и *Мр*. Например, GAR-936 (МИК₉₀ 0,125 мг/л), проявивший активность против обоих патогенов. Кетолидный антибиотик телитромицин для эмпирического лечения ВП по 800 мг 1 раз в день в течение 5-10 дней имел пролонгированный эффект и достигал высоких концентраций в легочной ткани и клетках белой крови [7, 8].



В заключение можно отметить, что проблема атипичных возбудителей при ВП, с точки зрения практического врача, является весьма актуальной, так как данная тема недостаточно изучена применительно к условиям РФ, что особенно важно, учитывая повсеместное распространение *Sr* и *Mr*, их значительную долю в этиологии ВП, в том числе и в форме смешанной инфекции. Как отмечалось выше, отсутствие патогномичных клинических и рентгенологических признаков хламидийной и микоплазменной инфекций при атипичной пневмонии, сложность лабораторного уровня диагностики предполагает большей частью эмпирическое назначение антибиотиков при ВП с учетом их действия на атипичные возбудители. Этиотропная эрадикация данных инфектов решается неоднозначно. Новые перспективы связаны с использованием антибиотиков разрабатываемого класса кетолидов, макролидами и адресным применением «респираторных» фторхинолонов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хамитов Р. Ф., Пальмова Л. Ю. *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* инфекции в пульмонологии: актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения. — Москва: ООО «ИПХ ЭХО», 2002. — 64 с.
2. Bochud P. Y., Moser F., Erard P. et al. Community-acquired pneumonia. A prospective outpatient study. // *Medicine (Baltimore)*. — 2001. — Vol. 80. — Suppl. 2. — p. 75-87.

3. Chambers S. T., Town G. I., Neill A. M. et al. Legionella, Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma infection in patients admitted to Christchurch Hospital with pneumonia. // *N. Z. Med. J.* — 1999. — Vol. 112. — Suppl. 109. — p. 222-224.

4. File T. M. Levofloxacin in the treatment of community acquired pneumonia. // *Can. Respir. J.* — 1999. — Vol. 6. — Suppl. A. — p. 35A-39A.

5. Hahn D. L., Azenabor A. A., Beatty W. L., Byrne G. I. Chlamydia pneumoniae as a respiratory pathogen. // *Front. Biosci.* — 2002. — Vol. 7. — p. 66-76.

6. Hammerschlag M. R., Roblin P. M. Microbiologic efficacy of moxifloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia due to Chlamydia pneumoniae. // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2000. — Vol. 15. — Suppl. 2. — p. 149-152.

7. Lorenz J. Clinical efficacy of new antibacterial therapies in at-risk populations. // *J. Infect.* — 2002. — Vol. 44. Suppl. A. — p. 255-230.

8. Miyashita N., Fukano H., Okimoto N. et al. Clinical presentation of community-acquired Chlamydia pneumoniae pneumonia in adults. // *Chest.* — 2002. — Vol. 121. Suppl. 6. — p. 1776-1781.

9. Patel T., Pearl J., Williams J., Haverstock D., Church D. Efficacy and safety of ten day moxifloxacin 400 mg once daily in the treatment of patients with community-acquired pneumonia. // *Respir. Med.* — 2000. — Vol. 94. — Suppl. 2. — p. 97-105.

10. Schanwald S., Kuzman I., Burek V. et al. Azithromycin: single 1,5 g dose in the treatment of patients with atypical pneumonia syndrome a randomized study. // *Infection.* — 1999. — Vol. 27. — Suppl. 3. — p. 198-202.

Особенности клинических проявлений саркоидоза в Республике Татарстан

А. А. ВИЗЕЛЬ, Г. Р. НАСРЕТДИНОВА, Н. Б. АМИРОВ.

Казанский государственный медицинский университет. Межрегиональный клиничко-диагностический центр, г. Казань.

Саркоидоз — системное относительно доброкачественное заболевание неизвестной природы, которое характеризуется образованием неказеифицирующих эпителиоидно-клеточных гранул в различных органах. Преобладают внутригрудные поражения. Саркоидная гранулема образуется в ответ на персистирующий и вероятно мало деградирующий антигенный стимул, который индуцирует локальный клеточный Th1-типа иммунный ответ с олигоклональным паттерном; они имеют склонность к экспрессии генов α - и β -цепей различных участков рецепторов Т-клеток (TCR). Вследствие хронической стимуляции макрофаги выбрасывают медиаторы воспаления — цитокины (IL-1, IL-6, IL-8, IL-15, TNF- α , IFN- γ , GM-CSF) и хемокины (RANTES, MIP-1 α , IL-16) локально, что приводит к скоплению Th1-клеток в месте развития воспаления и способствует образованию гранулемы и повреждению легкого [2].

Саркоидоз отнесен МКБ-10 к классу III «Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм» и не относится к инфекционным заболеваниям. Его учет проводился до 2003 года в противотуберкулезных учреждениях, согласно отчетам которых распространенность саркоидоза в Республике Татарстан в 2000 году составляла 15,22, в 2001 — 15,30, в 2002 — 17,85 на 100 тыс. населения. В 1998-2003 годы в Татарстане было проведено целенаправленное углубленное исследование этой нозологии на кафедре фтизиопульмонологии КГМУ, что привлекло к регистрации в противотуберкулезных учреждениях значительного числа пациентов, не состоявших ранее на учете [1].

Целью данной работы был ретроспективный анализ 832 случаев саркоидоза в Республике Татарстан за 1969-2003 годы. Больные из районов составили 271 (32,5%), из столицы РТ — 558 (67,1%), адрес не был указан в картах у 3 (0,4%). На диспансерном учете противотуберкулезных учреждений числились 798 больных (95,6%). Из 832 больных на кафедре фтизиопульмонологии КГМУ и МКДЦ г. Казани углубленное обследование прошли 317 пациентов (38,1%). В этот период отмечалась устойчивая тенденция к ежегодному увеличению числа больных саркоидозом. Это были лица в возрасте от 16 до 82 лет. Преобладали женщины — 621 (74,6%). Социальный статус был следующим: служащие — 332 (39,9%), рабочие — 321 (38,5%), пенсионеры — 67 (8,1%), не работающие — 55 (6,6%), инвалиды — 23 (2,8%), учащиеся — 19 (2,3%), неизвестно — 15 (1,8%). 47 (5,6%) пациентов курили, 25 (3,0%) — курили в прошлом. Про-

фессиональная вредность была у 145 пациентов с саркоидозом (17,4%). Саркоидоз среди медицинских работников составил 6,7% (56 больных). Контакт с больным, имевшим туберкулез, был отмечен у 36 больных (4,3%), а имевшим саркоидоз у 4 больных (0,5%). Родственная связь была замечена у 1 пациента (0,1%). Сопутствующие заболевания имели место у 635 больных (76,3%), среди которых преобладали патология желудочно-кишечного тракта, аллергологическая патология, заболевания ЛОР-органов, неврологическая патология.

Острый дебют саркоидоза встретился у 308 (37%) больных, в том числе синдром Лёфгрена — у 112 (13,5%). Постепенное начало заболевания с малосимптомной клинической картиной было у 453 (54,4%), а бессимптомное — у 65 (7,8%) пациентов, начало не было описано в картах — у 6 (0,7%). Внелегочные локализации саркоидоза были зафиксированы только у 84 (9,9%), среди которых доминировали поражения глаз, кожи и периферических лимфатических узлов.

Преобладающей клинической формой была I лучевая стадия заболевания — 516 больных (62%), как среди мужчин (52,4%), так и среди женщин (65,2%). Среди мужчин стадии II и III встречались несколько чаще.

При анализе путей выявления было отмечено, что наибольшее количество больных саркоидозом были выявлены при профилактическом осмотре — 520 больных (62,5%) (примерно 2/3 больных, независимо от стадий), а на долю выявления по обращению к врачу пришлось только 36,1% больных.

При выявлении первым врачебным заключением чаще всего был рентгенологический синдром (лимфаденопатия или диссеминация) неустановленной природы — 126 больных (15,1%), далее следовал туберкулез, который был ошибочно диагностирован у 93 пациентов (11,2%) и из них противотуберкулезную терапию, чаще 3-4 препаратами, получили 83 пациента в течение от 2 недель до 1,5 лет. В условиях стационара противотуберкулезного учреждения от 1 недели до 36 недель специфическое лечение получили 46 пациентов (5,5%).

Гистологическая верификация диагноза была проведена в 202 случаях (24,5%), из них биопсия легких и ВГЛУ проводилась 184 (22,1%) пациентам, внелегочная биопсия — 25 (3,0%) пациентам. Самым частым методом биопсии была видеоторакоскопическая операция в Клиническом онкологическом диспансере (КОД), которая была сделана 122 пациентам (14,7%), трансbronхиальная биопсия у 37