

“Атипичные” возбудители и “атипичная” пневмония

А.И. Синопальников

Один из ключевых вопросов, встающих перед врачом при ведении пациента с **внебольничной пневмонией** (ВП), – о том, можно ли на основе данных клинико-рентгенологического обследования предположить этиологию заболевания. Результаты большинства современных исследований позволяют ответить на этот вопрос отрицательно. Так, гипонатриемия или диарея при легионеллезной инфекции или же внелегочные проявления микоплазменной пневмонии (шейная лимфаденопатия, полиморфные кожные сыпи, гепатоспленомегалия) не являются специфичными настолько, чтобы исключить иную этиологию заболевания. В связи с этим разделение ВП на “типичные” и “атипичные” упоминается скорее в историческом аспекте и не имеет особого клинического значения [1]. Более того, приверженность подобному синдромологическому подходу может привести к ошибочному выбору антибактериальной терапии. Ярким примером несоответствия этиологии и клинической картины ВП служат нередкие случаи пневмококковой пневмонии у пожилых людей, когда “типичная” пневмококковая инфекция вызывает “атипичные” клинические проявления, что объясняется связанными с возрастом изменениями иммунного ответа.

Впрочем, негативное отношение к выделению “атипичных” пневмоний вовсе не должно означать игнорирования так называемых **“атипичных” возбудителей** – микроорганизмов, идентификация которых невозможна при использовании бактериоскопии окрашенного по Граму мазка мокроты или традиционных культуральных методов исследования. В этиологической структуре современной ВП атипичные возбудители составляют более 15% [2]. Согласно результатам отдельных эпидемиологических исследований едва ли не у каждого второго больного ВП обнаруживаются серологические признаки микоплазменной и/или хламидийной инфекций, а другие исследователи указывают на более скромный вклад этих патогенов в этиологию ВП – 7–28%.

Происхождение термина “атипичная пневмония” принято связывать с публикацией терапевта Н. Reimann из США, представившего в 1938 г. наблюдения за 8 пациентами со своеобразной клинической картиной нетяжелого респираторного заболевания (сухой кашель, затрудненное

дыхание, осиплость голоса, цианоз, заторможенность, профузная потливость, диффузная мелкоочаговая инфильтрация легочной ткани) и предложившего для его обозначения этот термин. (Впрочем, данный термин применялся уже тогда, когда представления об этиологии пневмонии ограничивались знанием только пневмококка и туберкулезной палочки – в частности, в Nothnagel's Encyclopedia of Practical Medicine издания 1903 г. уже упоминается “атипичная пневмония”.) Позже при попытке этиологической верификации подобных случаев заболевания был выделен фильтрующийся микроорганизм – агент Итона. В 1962 г. культуру агента Итона удалось вырастить на агаре, и возбудитель получил современное таксономическое название – *Mycoplasma pneumoniae*.

В настоящее время “атипичные” респираторные патогены представляют собой весьма многочисленную группу: помимо *M. pneumoniae* к ним относят *Legionella* spp. (прежде всего *Legionella pneumophila*), *Chlamydia* (*Chlamydia*) *pneumoniae*, *Coxiella burnetii* (возбудитель Q-лихорадки), респираторные вирусы (прежде всего вирусы гриппа А и В, вирусы парагриппа 1, 2 и 3, респираторный синцитиальный вирус, вирус Эпштейна–Барр), а также более редко встречающиеся микроорганизмы – возбудители туляремии (*Francisella tularensis*), лептоспироза (*Leptospira* spp.), хантавирусы и др. Поскольку данный перечень возбудителей становится весьма громоздким, то в современной медицинской литературе более распространена лаконичная трактовка термина “атипичные” возбудители, включающая только *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* и *Legionella* spp.

Клиническая картина

Клинические проявления того или иного инфекционного заболевания (и пневмония здесь не является исключением) обуславливаются экспрессией цитотоксинов микроорганизмами и ответной воспалительной реакцией макроорганизма, которая зависит от возраста пациента, наличия сопутствующих заболеваний, иммунного статуса и др. Понимание этого способно в значительной степени объяснить широкий диапазон клинических проявлений пневмонии, вызываемой “атипичными” возбудителями. Так, принято считать, что микоплазменная пневмония протекает относительно легко [3, 4]. Однако многочисленными исследованиями была показана бесперспективность попыток дифференцировать микоплазменную и иную по этиологии пневмонию на основе индивидуальных особеннос-

Александр Игоревич Синопальников – профессор, начальник кафедры пульмонологии с курсом фтизиатрии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ.

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика больных ВП различной этиологии [5]

Анализируемые признаки	Возбудители			
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
Средний возраст, годы	65	62	63	63
Фоновые состояния и заболевания, % пациентов				
курение	59	60	70	62
ХОБЛ*	50	41	38	30
алкоголизм	36	42	44	29
иммунодефицит**	28	39	44	36
Симптомы, % пациентов				
одышка	67	66	50	60
кашель	94	100	79	76
боли в груди	46	33	14	32
выделение мокроты	74	87	75	62
кровохарканье	17	8	13	20
ознобы	58	35	42	53
диарея	4	5	21	20
боли в животе	4	16	17	0
рвота	15	11	9	5
головная боль	12	6	17	17
“вирусная продрома”	27	39	29	37

* Хроническая обструктивная болезнь легких.

** Злокачественные новообразования, гемобластозы, нейтропения, длительный прием системных глюкокортикостероидов.

той течения заболевания. В равной степени это может быть отнесено и к хламидийной пневмонии (табл. 1).

Легионеллезная пневмония (“болезнь легионеров”) традиционно описывается как тяжело протекающее заболевание. Этот образ болезни проистекает из результатов исследований больных с тяжелым течением ВП, где действительно весьма высок удельный вес легионеллезной инфекции. Не оспаривая того факта, что в этиологической структуре тяжелой пневмонии *L. pneumophila* занимает особое место, следует сказать, что легионеллезная пневмония характеризуется значительным клиническим разнообразием и отсутствием патномоничных признаков [6]. В этой связи попытки установления диагноза респираторного легионеллеза на основании клинических и лабораторных признаков [7] воспринимаются со скепсисом. Подобных упреков, по мнению большинства авторов, заслуживает и попытка предсказать этиологию ВП на основе результатов рентгенологического исследования [8].

Коинфекция

Обнаружение более одного возбудителя пневмонии (коинфекции) происходит достаточно часто и хорошо документировано [2]. Очевидно, что доля пациентов с полиэтиологичной пневмонией зависит в значительной степени от перечня возбудителей, которые могут быть идентифицированы в той или иной лаборатории. Согласно результатам эпидемиологических исследований удается выявить более одного возбудителя в 33–48% случаев ВП, из которых ассоциации типичных бактериальных (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) и “атипичных” возбу-

дителей составляют 33–71% [9]. Столь значительная доля случаев ВП с документированной полиэтиологичностью ставит перед врачами и исследователями чрезвычайно важный вопрос: является ли один из возбудителей в такой ассоциации копатогеном, который лишь облегчает (ускоряет) проникновение в респираторные отделы легких второго возбудителя, с которым, собственно, и связывается развитие заболевания, или оба идентифицированных микроорганизма могут быть отнесены к возбудителям, демонстрирующим между собой сложные взаимоотношения (аддитивное, синергизм, антагонизм)?

В 1968 г. Lerow M.L. et al. высказали весьма оригинальное теоретическое предположение, способное объяснить патофизиологическую основу феномена полиэтиологичности [10]. Одновременное сосуществование нескольких инфекций, по мнению авторов, может оказаться необходимым для противодействия эффективно функционирующей системе мукоцилиарного клиренса дыхательных путей. В этой связи приводятся данные, подтверждающие цитопатическое действие *M. pneumoniae* на мерцательный эпителий слизистой оболочки бронхов и способность *Chlamydia spp.* блокировать двигательную активность ресничек. Впрочем, данная гипотеза оставляет без ответа вопрос о возможности влияния “первого” патогена, нарушающего механизмы самоочищения бронхов, на формируемый симптомокомплекс заболевания (наряду со “вторым” патогеном).

Клиническое значение феномена полиэтиологичности ВП, в том числе при ассоциации типичных и “атипичных” возбудителей, остается неясным, а это, в свою очередь,

Таблица 2. Лабораторная диагностика инфекции *Mycoplasma pneumoniae* ([13], с изменениями)

Методы	Цель	Применяемые тесты
Культуральные	Выделение возбудителя (из мокроты, плевральной жидкости, легочной ткани, смывов с задней стенки глотки)	Выращивание на различных питательных средах (богатые питательные среды, содержащие стеролы и фосфолипиды, калий и натрия)
Иммунологические	Обнаружение антигена в крови Обнаружение антител в крови Обнаружение антигенов в смывах с задней стенки глотки, бронхиальном секрете	РАГА, ИФА ИФА, РСК, РНГА РИФ
Молекулярно-биологические	Обнаружение специфических нуклеотидных последовательностей	ДНК (РНК)-зонды, ПЦР с праймерами гена белка P-1 или 16S-rРНК

Обозначения: РАГА – реакция агрегатгемагглютинации, ИФА – иммуноферментный анализ, РСК – реакция связывания комплемента, РНГА – реакция непрямой гемагглютинации, РИФ – реакция иммунофлюоресценции, ПЦР – полимеразная цепная реакция, рРНК – рибосомальная РНК.

Таблица 3. Лабораторная диагностика инфекции *Chlamydia pneumoniae* ([13], с изменениями)

Методы	Цель	Применяемые тесты
Морфологические	Обнаружение морфологических структур возбудителя	Окраска препаратов по Романовскому–Гимзе, раствором Люголя
Культуральные	Выделение возбудителя	Заражение монослоя культуры клеток McCoy, HeLa-229
Иммунологические	Обнаружение антител в крови Обнаружение видоспецифических иммуноглобулинов G, M, A Обнаружение антигена возбудителя в клиническом материале	РИФ, РСК, РНГА РИФ, ИФА РИФ
Молекулярно-биологические	Обнаружение специфических нуклеотидных последовательностей	ДНК (РНК)-зонды, ПЦР с праймерами гена главного белка внешней мембраны хламидий, гена 16S-rРНК

Таблица 4. Лабораторная диагностика инфекции *Legionella* spp. ([13], с изменениями)

Методы	Цель	Применяемые тесты
Культуральные	Выделение возбудителя	Выращивание на питательных средах (агар BCYE α , угольно-дрожжевой агар, легионеллобактагар)
Иммунологические	Обнаружение антител в крови Обнаружение антигена в клиническом материале Выявление в моче растворимого антигена <i>L. pneumophila</i> серогруппы 1	Непрямая иммунофлюоресценция Прямая иммунофлюоресценция ИФА, иммунохроматографический метод
Молекулярно-биологические	Обнаружение специфических нуклеотидных последовательностей	ДНК (РНК)-зонды, ПЦР с праймерами гена <i>mp</i> , гена 5S или 16S-rРНК

затрудняет оптимальный выбор того или иного направления antimicrobial химиотерапии. Формальная логика диктует необходимость назначать такие антибиотики или их комбинации, которые были бы активны в отношении всех идентифицированных патогенов. Однако отсутствие полной ясности в оценке взаимоотношений между возбудителями и значения каждого из них в формировании клинического ответа пациента заставляют подходить к решению этого вопроса менее категорично.

Этиологическая диагностика

В противоположность инфекциям других локализаций, при которых “золотым стандартом” этиологической диагностики служит выделение соответствующих микроорга-

низмов из жидкостей или тканей пораженного органа, в случаях пневмонии подобный диагностический подход далеко не всегда можно реализовать на практике. Технологии для изоляции “атипичных” возбудителей из респираторных секретов дороги, трудоемки, продолжительны и недоступны большинству лабораторий. Более того, например, при текущей микоплазменной инфекции, подтверждаемой серологически, выделение культуры *M. pneumoniae* оказывается возможным лишь в 30–60% случаев [11]. Важно также и то обстоятельство, что в популяции весьма распространено бессимптомное носительство (это еще в большей степени относится к *S. pneumoniae*), так что выделение культуры возбудителя далеко не всегда может рассматриваться как указание на этиологию ВП. Учитывая объектив-

ные трудности выделения культуры “атипичных” патогенов, большинство исследователей в настоящее время прибегают к помощи серологических методов диагностики. Несмотря на необходимость повторного исследования в период реконвалесценции и недостаточную специфичность, данный методологический подход является сегодня наиболее популярным в диагностике обсуждаемых инфекций респираторных отделов легких (табл. 2–4).

Из несерологических методов диагностики особого внимания заслуживает иммунохроматографический тест для быстрого (в течение 15–30 мин) и достоверного подтверждения диагноза инфекции, вызванной *L. pneumophila* серогруппы 1. Растворимый антиген этого возбудителя выявляется в моче больных начиная с 3-го дня болезни и может быть обнаружен в течение нескольких последующих месяцев (до 1 года) [12].

Антибактериальная терапия

При ведении больных ВП, вызванной “атипичными” возбудителями, диагностические проблемы преобладают над лечебными. Диагностировать в повседневной клинической практике микоплазменную, хламидийную или легионеллезную инфекцию нижних дыхательных путей в остром периоде заболевания практически невозможно (исключение составляет определение антигена *L. pneumophila* в моче с использованием ИФА). Что же касается серологических методов исследования, то это не актуальный, а эпидемиологический (ретроспективный) уровень диагностики. По существу, заподозрить одну из упомянутых инфекций можно лишь в отдельных случаях, ориентируясь на известное клиническое своеобразие болезни и отдельные детали эпидемиологического анамнеза.

Перечень **антибиотиков**, подходящих для лечения обсуждаемых “атипичных” инфекций (напомним, что они являются внутриклеточными), хорошо известен. Это антибактериальные препараты с высокой липофильностью, легко проникающие через клеточную стенку и создающие высокие внутриклеточные концентрации, которые существенно превосходят **минимальные подавляющие концентрации** (МПК) для данных возбудителей ВП. Наибольшей природной активностью в отношении “атипичных” возбудителей обладают макролиды, тетрациклины (доксициклин) и респираторные фторхинолоны (табл. 5). Сообщения о наличии приобретенной устойчивости вышеуказанных микроорганизмов к этим классам антибиотиков остаются единичными и не имеют существенного клинического значения.

С учетом особенностей спектра антимикробной активности, удачного фармакокинетического профиля и накопленного клинического опыта **макролиды** рассматриваются как препараты выбора при “атипичной” пневмонии. Еще одной привлекательной стороной макролидов (например, по сравнению с тетрациклинами) является их профиль без-

Таблица 5. Активность различных классов антибиотиков против “атипичных” возбудителей [14, 15]

Антибиотики	МПК in vitro, мкг/мл		
	<i>M. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>L. pneumophila</i>
Макролиды			
эритромицин	0,001–0,05	0,06–0,25	0,25–0,50
klarитромицин	≤0,015	0,03	0,06–0,50
азитромицин	≤0,015	0,12–0,50	0,5
Тетрациклины			
тетрациклин	0,25	0,06–0,25	–
доксидиклин	0,25	0,06–0,25	8,0
Фторхинолоны			
левофлоксацин	0,06	0,25	0,03
моксифлоксацин	0,12	0,12	0,015

опасности, а при лечении новорожденных, детей, беременных и кормящих матерей макролидам нет альтернативы.

При нетяжелом течении ВП, вызываемой *M. pneumoniae* или *S. pneumoniae*, следует назначать один из современных макролидов – например, азитромицин или klarитромицин в среднетерапевтических дозах. До настоящего времени не решен вопрос об оптимальной продолжительности антибактериальной терапии. Согласно распространенной точке зрения длительность приема антибиотика должна составлять 2–3 нед, поскольку минимизация сроков лечения несет в себе риск рецидива инфекции. Исключением из этого правила является терапия азитромицином, уникальная тканевая фармакокинетика которого обуславливает достижение оптимального результата и при традиционном трехдневном режиме приема [16].

Современные макролиды (азитромицин, klarитромицин), так же как и эритромицин, обладают высокой активностью против *L. pneumophila*, а азитромицин помимо этого демонстрирует значимые постантибиотический и суб-МПК-эффекты в отношении данного возбудителя. Более высокой антилегионеллезной активностью обладают новые, или “респираторные” фторхинолоны (см. табл. 5). Прогнозируемое преимущество “респираторных” фторхинолонов было продемонстрировано в ряде клинических исследований. В частности, применение левофлоксацина по сравнению с эритромицином и klarитромицином характеризовалось скорейшей нормализацией температуры тела, меньшей длительностью пребывания пациентов в стационаре и, как следствие этого, большей фармакоэкономической привлекательностью. Важно то, что лечение фторхинолонами (левофлоксацин, офлоксацин) коррелировало с меньшей летальностью, чем лечение эритромицином и klarитромицином [17–19]. Сравнительных исследований эффективности и безопасности азитромицина и “респираторных” фторхинолонов при легионеллезной пневмонии не проводилось. Характеризующиеся более привлекательным фармакокинетическим и фармакодинамическим профилем азитромицин и фторхинолоны (левофлоксацин и др.) в случаях легионеллезной пневмонии следует назначать в течение 7–10 дней. Продолжительность лечения может быть

увеличена при осложнениях заболевания (абсцесс легкого, эмпиема, эндокардит и др.) и у иммунокомпрометированных пациентов – до 21 дня.

Заключение

“Атипичные” возбудители (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella* spp. и др.) – важная и значительная часть этиологии ВП в современных условиях. Клинические и рентгенологические проявления пневмонии, вызываемой этими возбудителями, могут модифицироваться в зависимости от иммунологического и физиологического статуса макроорганизма и потому не являются специфичными. В значительной части случаев выявляются ассоциации “атипичных” и типичных возбудителей заболевания, однако клиническое и прогностическое значение “множественной” этиологии ВП до конца не изучено. Основным методом диагностики “атипичных” респираторных инфекций является иммунологический. Впрочем, до настоящего времени используются различные лабораторные методики, а диагностические критерии не стандартизованы. Среди антибиотиков выбора для лечения больных ВП, вызванной “атипичными” возбудителями, фигурируют прежде всего современные макролиды (азитромицин и др.) и “респираторные” фторхинолоны.

Список литературы

1. Lim W.S. et al. // *Thorax*. 2009. V. 64. Suppl. III. P. 1.
2. Cunha B.A. // *Clin. Microbiol. Infect.* 2006. V. 12. Suppl. 3. P. 12.
3. Murray H.W., Tenover J.C. // *Med. Clin. North Am.* 1980. V. 64. P. 507.
4. Martin R.E., Bates J.H. // *Infect. Dis. Clin. North Am.* 1991. V. 5. P. 585.
5. Fang M.J. et al. // *Medicine*. 1990. V. 69. P. 307.
6. Mulazimoglu L., Yu V.L. // *Chest*. 2001. V. 120. P. 1049.
7. Cunha B.A. *Pneumonia Essentials*. Royal Oak, MI, 2006.
8. Mandell, Douglas, and Bennet's *Principles and Practice of Infectious Diseases* / Ed. by G.L. Mandell et al. 6th ed. Philadelphia, 2005.
9. *Community-Acquired Pneumonia* / Ed. by T.J. Marrie. N.Y., 2001.
10. Lepow M.L. et al. // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1968. V. 97. P. 533.
11. Hammerschlag M.R. // *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2001. V. 14. P. 181.
12. Чучалин А.Г. и др. *Практические рекомендации по диагностике и лечению легионеллезной инфекции, вызываемой Legionella pneumophila серогруппы 1: Пособие для врачей*. М., 2009.
13. Тартаковский И.С. // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2000. № 1. С. 60.
14. Reese R.E. et al. *Handbook of Antibiotics*. 3rd ed. Philadelphia, 2000.
15. File T.M. et al. // *Infect. Dis. Clin. North Am.* 1998. V. 12. P. 569.
16. Alvarez-Elcoro S., Enzler M.J. // *Mayo Clin. Proc.* 1999. V. 74. P. 613.
17. Sabria M. et al. // *Chest*. 2005. V. 128. P. 1401.
18. Mykietiuik A. et al. // *Clin. Infect. Dis.* 2005. V. 40. P. 794.
19. Blazquez-Garrido R.M. et al. // *Clin. Infect. Dis.* 2005. V. 40. P. 800.
20. Meyer R.D. et al. // *Ann. Intern. Med.* 1980. V. 93. P. 240. ●

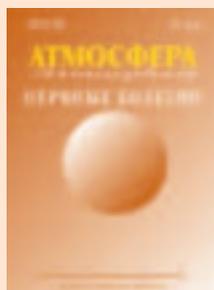


Продолжается подписка на журнал “Лечебное дело” – периодическое учебное издание РГМУ

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 60 руб., на один номер – 30 руб.

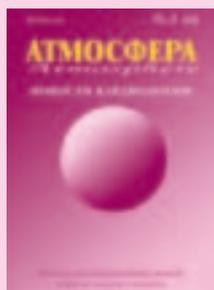
Подписной индекс 20832



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Нервные болезни”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 80 руб., на один номер – 40 руб.

Подписной индекс 81610



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Новости кардиологии”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 80 руб., на один номер – 40 руб.

Подписной индекс 37211