

Хламидийная и микоплазменная инфекция при патологии нижних дыхательных путей

✎ А.В. Аверьянов

Клиническая больница № 83 ФМБА России, г. Москва

В статье представлен обзор роли микоплазм (*Mycoplasma pneumoniae*) и хламидий (*Chlamydomphila pneumoniae*) при патологии нижних дыхательных путей – внебольничной пневмонии, бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких. Рассмотрены механизмы участия микоплазм и хламидий в патогенезе этих заболеваний, особенности диагностики данных инфекций и подходы к антибактериальной терапии.

Ключевые слова: микоплазмы, хламидии, внебольничная пневмония, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, диагностика, лечение, антибактериальные препараты.

Микоплазмы (*Mycoplasma pneumoniae*) и хламидии (*Chlamydomphila pneumoniae*) относятся наряду с пневмококком, гемофильной палочкой и вирусами к числу наиболее распространенных респираторных патогенов, вызывающих острые заболевания нижних дыхательных путей. Кроме того, данные микроорганизмы нередко вмешиваются в течение хронических заболеваний органов дыхания, таких как **бронхиальная астма (БА)** и **хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)**. *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae* нередко называют “атипичными” возбудителями, имея в виду свойства, отличающие их от большинства бактериальных респираторных патогенов:

- отсутствие роста на стандартных питательных средах;
- внутриклеточная локализация;
- способность к длительной персистенции в организме человека;
- устойчивость к β -лактамам антибиотикам.

Интересна история изучения респираторных видов микоплазм и хламидий.

Контактная информация: Аверьянов Александр Вячеславович, averyanovav@mail.ru

В 1929–1930 годах в мире наблюдались вспышки тяжело протекавшей пневмонии после контактов с птицами. Coles и Lillie удалось тогда выделить в легочной ткани у больных людей и у птиц-переносчиков характерные внутриклеточные колонии неизвестных микроорганизмов. Заболевание получило название орнитоза, а его возбудитель был похож на *Chlamydozoa*, обнаруженный на 20 лет ранее в конъюнктиве больных трахомой (L. Halberstaedter и S. von Prowazek). Термин “*Chlamydia*” был введен в 1945 г. и стал общепризнанным для обозначения семейства микроорганизмов. До начала 1980-х годов актуальными для патологии человека считались лишь *Chlamydia trachomatis*, вызывающая воспалительные поражения глаз и органов мочеполовой системы, и *Chlamydia psittaci*, являющаяся возбудителем орнитоза (пситтакоза). Однако в 1983–1985 годах в США при вспышках фарингита в мазках из зева пациентов были обнаружены хламидиеподобные микроорганизмы. Этот вид получил название TWAR (Taiwan Acute Respiratory), поскольку ранее он уже был выделен из конъюнктивы у детей на Тайване, но не считался в то время виру-

лентным. В 1989 г. этот вид был переименован в *Chlamydia pneumoniae*, а с 1999 г., после введения новой таксономической классификации хламидий, отнесен к роду *Chlamydia*.

Mycoplasma pneumoniae впервые была выделена М. Eaton в 1944 г. из мокроты у больных пневмонией, которая протекала существенно легче, чем пневмококковая, со скудной аускультативной и рентгенологической симптоматикой, что позволило назвать ее “атипичной”. Около 20 лет микроорганизм (отнесенный тогда к вирусам) носил название агента Итона, пока L. Hayflick не удалось культивировать его в лабораторных условиях и идентифицировать его как микоплазму с присвоением современного названия (*Mycoplasma pneumoniae*).

Особенности возбудителей

Хламидии имеют уникальный, отличный от остальных бактерий цикл развития. Они являются облигатными внутриклеточными паразитами, существующими за счет энергии клеток хозяина. Две основные, переходящие друг в друга формы существования хламидий: элементарные тельца (ЭТ) и ретикулярные тельца (РТ). Элементарные тельца более мелкие (0,25–0,35 мкм), они обладают инфекционными свойствами, способны передаваться от одного хозяина к другому, проникать в клетку, но не могут самостоятельно размножаться. Кроме того, в отличие от РТ они нечувствительны к антибиотикам. Попадая в клетку, ЭТ преобразуются в РТ, которые начинают расти и размножаться. В процессе созревания из РТ образуется множество новых ЭТ. При высвобождении ЭТ из клетки происходит ее разрушение, и в таком случае развивается местная воспалительная реакция. Хламидии могут покидать клетку и без повреждения клеточной стенки — путем экзоцитоза, при этом возможно бессимптомное течение инфекции. Полный цикл развития хламидий занимает 48–72 ч, что необходи-

мо учитывать при назначении антибактериальной терапии, продолжительность которой должна составлять не менее 2 циклов, т.е. не менее 6 дней.

У **микоплазм** отсутствует ригидная клеточная оболочка, что обуславливает полиморфизм сероваров и устойчивость к антибактериальным препаратам, подавляющим синтез клеточной стенки. Микоплазмы выступают как мембранные паразиты, связываясь со стенкой клеток хозяина и “маскируясь” под ее антигенный состав, что позволяет избегать активной иммунной реакции и способствует малосимптомному и персистирующему течению инфекционного процесса. По тем же причинам невозможно создание эффективных антимиоплазменных вакцин.

Диагностика

Диагностика “атипичных” возбудителей при патологии органов дыхания представляет собой непростую задачу не только из-за ограниченной доступности методов, но и из-за проблемы интерпретации полученных результатов.

Культуральный метод диагностики хламидийных и микоплазменных инфекций ценен тем, что позволяет определять присутствие жизнеспособных микроорганизмов. Практического применения он, однако, не находит из-за необходимости создания особых условий культивирования, сложности, дороговизны, больших затрат времени и труда.

Значительно более распространены **иммуноферментные методы** выявления в сыворотке крови видоспецифических иммуноглобулинов (Ig) классов А, М и G к *C. pneumoniae* и *M. pneumoniae*. В случаях острой инфекции (например, пневмонии) эти методы достаточно надежны. При длительном персистировании микроорганизмов чувствительность серодиагностики значительно снижается, а оценка результатов затруднена. Диагностические титры для хла-

мидийной инфекции составляют для IgG >1 : 512, для IgM >1 : 16. Для *M. pneumoniae* диагностические титры IgM различаются в зависимости от производителя тест-системы. Нужно учитывать, что выработка IgM в ответ на микоплазменную инфекцию нередко запаздывает, особенно у пожилых пациентов, поэтому отрицательный результат в первую неделю заболевания полностью не исключает микоплазменную этиологию пневмонии.

Еще одним иммунологическим методом диагностики хламидийных и микоплазменных инфекций является **реакция иммунофлюоресценции (РИФ)**. Метод основан на обработке клеточного материала, полученного у больного, реагентами, содержащими моноклональные антитела к антигенам хламидий или микоплазм с флюоресцентными метками. Чувствительность метода напрямую зависит от количества микроорганизмов в исследуемом образце, поэтому РИФ находит широкое применение в гинекологической и офтальмологической практике, где легко получить мазок или соскоб со слизистой оболочки. Присутствие микоплазм и хламидий в эпителии задней стенки глотки не может служить безусловным доказательством их роли в инфекционном процессе в нижних дыхательных путях. При исследовании же мокроты значительно возрастает вероятность ложноотрицательных результатов РИФ из-за бедности клеточного состава мокроты.

Большие надежды возлагались на внедрение в клиническую практику молекулярно-биологических методов диагностики “атипичных” возбудителей, преимуществом которых является очень высокая чувствительность. Однако положительные результаты **полимеразной цепной реакции (ПЦР)** свидетельствуют лишь о присутствии данного генетического материала в исследуемом субстрате, а вопрос о жизнеспособности микроорганизма остается открытым. Даже после гибели возбудителей “обломки” их ДНК могут выделяться с мо-

кротой в течение нескольких месяцев. Наконец, положительная ПЦР в мазке со слизистой оболочки носа или задней стенки глотки может свидетельствовать о хронической колонизации, а не об инфекционном процессе.

Таким образом, каждый из методов диагностики “атипичных” возбудителей имеет свои преимущества и недостатки. Некоторые авторы считают, что достоверный диагноз хламидиоза и микоплазмоза возможен лишь при подтверждении двумя различными методами.

Оценка роли “атипичных” возбудителей в патогенезе воспалительных заболеваний дыхательных путей затрудняется недостаточной чувствительностью и специфичностью, а нередко и противоречивостью результатов распространенных методов диагностики. В одной из работ среди 55 обследованных больных БА у 18 присутствовали серологические доказательства инфекции *S. pneumoniae*, у 7 – положительные данные ПЦР (причем только у 3 пациентов оба метода дали положительный результат), однако культуральный метод не обнаружил роста хламидий ни в одном случае. В другом исследовании среди 306 больных внебольничной пневмонией (ВП), вызванной *M. pneumoniae*, диагностический уровень IgM определялся у 204 пациентов, ПЦР была позитивной в 148 случаях, и только у 46 больных оба теста были положительными одновременно.

Клиническое значение

Проведенные в течение последних лет исследования свидетельствуют о прямом или косвенном участии *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* в развитии острых (синусит, фарингит, бронхит, пневмония) и хронических (БА и ХОБЛ) заболеваний дыхательных путей, а также разнообразной внелегочной патологии. С инфекцией *S. pneumoniae* могут быть ассоциированы следующие внелегочные заболевания: ате-

росклероз, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, с *M. pneumoniae* – энцефалит, менингит, артрит, миокардит, перикардит, дерматиты, гломерулонефрит, конъюнктивит, ретинит, отит, гемолитическая анемия. Для микоплазм более свойственно развитие острых воспалительных и аутоиммунных реакций, тогда как хламидийная инфекция ассоциируется преимущественно с хроническими процессами.

Пневмония

S. pneumoniae и *M. pneumoniae* в этиологическом спектре **внебольничных пневмоний** занимают второе место после *S. pneumoniae*, а у пациентов с ВП, которым не требуется госпитализация, “атипичные” микроорганизмы лидируют среди всех возбудителей. Несмотря на объективные трудности в диагностике, *M. pneumoniae* удается выделить у 6–34% больных ВП, *S. pneumoniae* – у 1–22%.

Традиционно считается, что хламидийные и микоплазменные пневмонии отличаются более легким течением и благоприятным прогнозом. В масштабном ($n = 4532$) исследовании CAPNETZ (2009) обнаружено, что пациенты с ВП, вызванной *M. pneumoniae*, в среднем были моложе (41 и 62 года), имели меньше сопутствующих заболеваний и менее значительный воспалительный ответ (лейкоцитоз и уровень С-реактивного белка в плазме) по сравнению с больными, у которых пневмония была вызвана другими возбудителями. При микоплазменной пневмонии наблюдались более короткие сроки пребывания в стационаре (9 и 14 дней) и меньшая летальность (0,7 и 8,7%). Однако было бы ошибкой считать, что “атипичные” возбудители вызывают только нетяжелые пневмонии. При возникновении тяжелых пневмоний у пожилых больных и лиц с хроническими сердечно-легочными заболеваниями *S. pneumoniae* обнаруживается с той же частотой, что и пневмококк. От 3 до 10% пациентов с



Рис. 1. Микоплазменная пневмония. Рентгенография грудной клетки пациента (имеется усиление легочного рисунка, инфильтративные изменения не визуализируются).

микоплазменной пневмонией имеют массивное поражение легких (целая доля и более), причем *M. pneumoniae* может вызвать тяжелое течение ВП с летальным исходом даже у практически здоровых лиц. Особенно опасна микоплазменная пневмония для пациентов с тяжелыми иммунодефицитами, когда заболевание быстро прогрессирует с развитием острой дыхательной недостаточности и поражением других органов.

Рентгенологическая симптоматика микоплазменных и хламидийных пневмоний имеет определенные особенности. В 10–20% случаев воспалительные изменения в ткани легких невозможно визуализировать на обычных рентгенограммах. Для “атипичных” пневмоний в отличие от пневмококковых характерно утолщение сосудисто-бронхиальных пучков с перибронхиальными и внутридолевыми узелковыми инфильтратами по данным компьютерной томографии (КТ). Для хламидийных пневмоний типична сетчатая или тонкая линейная инфильтрация, а для микоплазменных – сопутствующая внутригрудная лимфаденопатия (рис. 1, 2). Таким образом, рентгенологический диагноз “атипичных” пневмоний труден и часто требу-

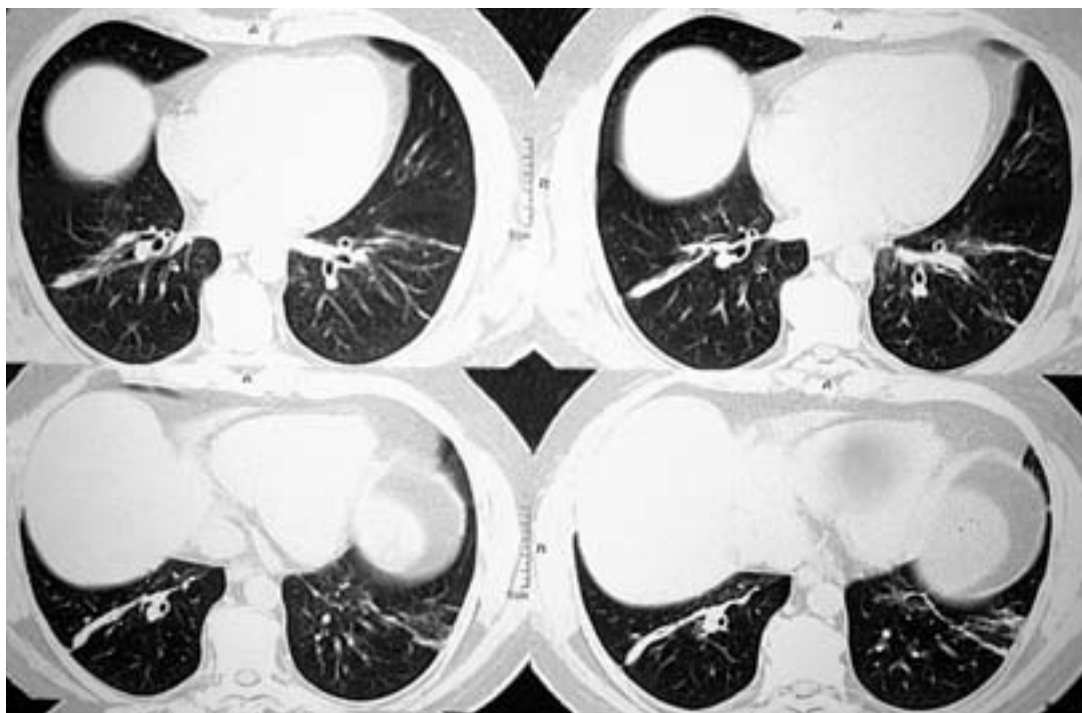


Рис. 2. Микоплазменная пневмония. Компьютерная томография легких того же пациента (двусторонние линейные и очаговые перибронхиальные инфильтраты, характерные для “атипичных” пневмоний).

ет применения дополнительных методов лучевой диагностики.

Клиническая картина ВП, вызванных *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*, обычно выражена менее ярко, чем в случае других возбудителей. Как правило, пневмонии предшествуют явления фарингита. Среди сопутствующих симптомов часто встречаются миалгии, артралгии, головная боль, тошнота, диарея. Затяжное течение пневмонии, длительное сохранение остаточных симптомов в виде субфебрильной лихорадки, кашля, недомогания часто становятся следствием персистенции внутриклеточных возбудителей.

Бронхиальная астма

Хотя инфекционно-зависимые механизмы развития БА не рассматриваются в настоящее время как доминирующие, нельзя

отрицать их роль в контексте “атипичных” возбудителей. В одной из первых работ, посвященных данной проблеме, была показана роль острой инфекции *S. pneumoniae* в дебюте БА и возникновении бронхиальной обструкции у больных бронхитом. В дальнейшем были получены многочисленные доказательства участия *S. pneumoniae* (и в меньшей степени *M. pneumoniae*) в развитии обострений БА, а также значительного влияния этих возбудителей на клиническую картину и характер течения болезни в случае их персистенции.

При обследовании школьников, страдающих БА, выяснилось, что у детей с частыми обострениями БА (>4 в год) уровень секреторного IgA к *S. pneumoniae* был почти в 7 раз выше, чем у детей с редкими обострениями (Cunningham A. et al.). При этом значимых различий между периодами обостре-

ния и ремиссии по частоте выявления хламидий (методом ПЦР в назальном аспирате) получено не было. Эти данные свидетельствуют о преимущественной роли персистирующей, нежели острой хламидийной инфекции в рецидивировании симптомов БА. В исследовании P.N. Black et al. уровень антител к *S. pneumoniae* коррелировал с тяжестью течения БА, находясь в прямой зависимости с частотой и выраженностью симптомов и в обратной — с объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁). Одно из последних опубликованных исследований по обсуждаемой проблеме (Cosentini R. et al.) подтвердило высокую распространенность (38%) острого респираторного хламидиоза и микоплазмоза у больных с тяжелым обострением БА: у этих пациентов в 87% случаев выявлялась *S. pneumoniae*, в 9% — в *M. pneumoniae* и в 4% — оба микроорганизма.

Еще одним доказательством участия *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae* в патогенезе БА служит положительный эффект, оказываемый макролидными антибиотиками на симптомы БА и маркеры эозинофильного воспаления у лиц с подтвержденной инфекцией (в том числе по данным Кокрановского систематического обзора). Так, терапия кларитромицином в течение 6 нед у больных БА с подтвержденной методом ПЦР инфекцией *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* привела к достоверному улучшению ОФВ₁. В группе с отрицательной ПЦР к данным возбудителям, как и в группе, получавшей плацебо, динамики ОФВ₁ не наблюдалось. В исследовании D.L. Hahn et al. пациенты с персистирующей БА и диагностическим титром антител к *S. pneumoniae* получали азитромицин (по 500 мг/сут в первые 3 дня, затем по 500 мг 1 раз в неделю в течение 5 нед), результатом чего стало уменьшение или полное исчезновение симптомов БА.

Логичным выводом из этих данных являются рекомендации о необходимости

углубленной диагностики хламидийной и микоплазменной инфекции у лиц, страдающих БА, прежде всего в случаях тяжелого течения или частых обострений БА. Хотя антибактериальная терапия не входит в стандарты лечения больных БА, при обнаружении этих возбудителей показано лечение препаратами первой линии, к которым относятся современные макролиды — азитромицин и кларитромицин.

ХОБЛ

Роль “атипичных” возбудителей при обострениях ХОБЛ, по-видимому, не так велика, как *H. influenzae* и *S. pneumoniae*. Тем не менее данная группа патогенов самостоятельно или в комбинации с другими микроорганизмами вызывает обострения ХОБЛ не столь уж редко — от 4 до 34% случаев (преобладает *S. pneumoniae*).

В ряде работ получены данные о влиянии персистирующей хламидийной инфекции на течение ХОБЛ. В исследовании F. Blasi et al. было доказано, что частота выявления хламидий коррелирует с тяжестью обструкции у больных ХОБЛ, а частота обострений ХОБЛ за 2 года наблюдения у пациентов с положительной ПЦР на хламидии была значительно выше, чем у ПЦР-негативных пациентов (2,03 против 1,43 обострения). При проспективном 5-летнем наблюдении за больными ХОБЛ, у которых имелись диагностические титры антител к *S. pneumoniae*, изучалось влияние инфекционного фактора на прогрессирование заболевания. Средний уровень IgG к *S. pneumoniae* (1 : 32–1 : 64) коррелировал с более медленным снижением ОФВ₁, в то время как уровень IgA >1 : 16 (признак хронической инфекции) ассоциировался с более быстрым его снижением. По-видимому, частые обострения ХОБЛ также могут быть связаны с персистенцией внутриклеточных возбудителей: в нашем исследовании среди больных ХОБЛ средне-тяжелого течения, у которых возникало

>3 обострений в год, диагностические титры IgG к *S. pneumoniae* наблюдались в 71% случаев.

Проведя электронно-микроскопические исследования резецированной легочной ткани у оперированных больных с эмфиземой, морфологи из Германии в большинстве образцов обнаружили в участках паренхиматозной деструкции элементарные тельца хламидий. Эти данные согласуются с результатами работ, которые свидетельствуют о влиянии хламидийных антигенов на выработку альвеолярными макрофагами матриксных металлопротеиназ – ферментов, играющих важную роль в развитии эмфиземы.

Патогенетические механизмы участия *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae* в прогрессировании ХОБЛ и БА окончательно не установлены, однако известно, что инфицирование этими внутриклеточными возбудителями приводит к повышению уровня цитокинов: интерлейкинов 1, 8 и 10, фактора некроза опухоли α , γ -интерферона. Эта реакция иммунной системы направлена на подавление острой инфекции, однако не всегда она приводит к успеху из-за “ускользания” возбудителя внутрь клетки. Длительная персистенция хламидий, имеющих поверхностный антиген – белок теплового шока, приводит к постоянной стимуляции моноцитов и макрофагов и непрерывной экспрессии цитокинов, являющихся патогенетическими факторами воспалительного процесса при БА и ХОБЛ.

Еще одним возможным механизмом прогрессирования хронических обструктивных болезней легких может быть влияние *S. pneumoniae* на цилиарную активность. Заражение реснитчатых эпителиальных клеток культурой *S. pneumoniae* приводило к достоверному замедлению движения ресничек, в то время как *S. trachomatis* такого эффекта не оказывала.

M. pneumoniae обладает свойствами молекулярной мимикрии. Ее адгезивные бел-

ки и глицерофосфолипиды могут служить триггерами аутоиммунных реакций против миозина, кератина, фибриногена, тканей легких и мозга. Примерно в 50% случаев острой микоплазменной инфекции в организме человека формируются IgM против антигена I эритроцитов, циркулирующие в крови несколько недель.

Лечение

Всего несколько групп антибактериальных препаратов используются для лечения заболеваний, вызываемых *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*, – это тетрациклины, макролиды (и близкие к ним кетолиды) и фторхинолоны.

Тетрациклины применялись для лечения заболеваний, вызванных “атипичными” возбудителями, с момента появления этих антибактериальных препаратов, преимущественно при трахоме и поражениях урогенитального тракта. В настоящее время из-за частых нежелательных эффектов их применение минимизировано, а в качестве препарата резерва свое значение сохраняет лишь доксициклин.

Среди **фторхинолонов** наиболее эффективен против *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae* моксифлоксацин, а менее активны препараты II поколения – цiproфлоксацин и офлоксацин. Фторхинолоны остаются препаратами второй линии при “атипичных” инфекциях, но их назначение возможно только у взрослых и подростков с 14-летнего возраста.

Антибиотиками выбора для лечения респираторных заболеваний, вызванных хламидиями и микоплазмами, в последние годы считаются современные 14- и 15-членные **макролиды** (азитромицин, кларитромицин). Это обусловлено не только их высокой активностью в отношении микоплазм и хламидий, но также хорошей переносимостью, наличием иммуномодулирующих и противовоспалительных эффектов

и возможностью безопасного назначения длительных курсов.

Использование β -лактамов в качестве препаратов первой линии у больных ВП может быть неэффективным из-за ее “атипичной” этиологии. Кроме того, необходимо помнить, что в случае пневмонии тяжелого течения обязательным является применение препаратов, активных против *Legionella pneumophila*, — современных макролидов или “респираторных” фторхинолонов.

В 2009 г. опубликованы результаты экспериментального исследования, показавшего, что в случае пневмоний, развивающихся на фоне гриппа, где, казалось бы, “атипичные” возбудители неактуальны, назначение макролидов может быть более эффективным, чем β -лактамов. А. Karlström et al., применяя ампициллин, клиндамицин и азитромицин у мышей, зараженных вирусом гриппа, у которых развилась пневмококковая пневмония, установили, что выживаемость была максимальной в группе азитромицина (92%), в группе клиндамицина — 82%, а при терапии ампициллином выжили только 56% особей. Авторы предположили, что разрушение клеточной стенки микроорганизма препаратами пенициллинового ряда ведет к временному усилению системной воспалительной реакции, которая, суммируясь с токсическими эффектами гриппа, приводит к летальному исходу.

Продолжительность курса лечения определяется конкретной клинической ситуацией, но в любом случае назначение множества сменяющих друг друга антибиотиков и иммуномодуляторов (особенно широко распространенное в гинекологической практике) при респираторной патологии не является обоснованным.

Довольно долго считалось, что при **внебольничной пневмонии**, вызванной “атипичными” возбудителями, длительность антибактериальной терапии должна состав-

лять не менее 14 дней. Однако в ряде исследований было подтверждено, что частота выздоровления при ВП микоплазменной и хламидийной этиологии близка к 100% при использовании 10-дневного курса кларитромицина, эритромицина или моксифлоксацина либо 5-дневного курса азитромицина. При нетяжелых ВП эффективны 7-дневные курсы левофлоксацина или моксифлоксацина. В связи с этим клинические рекомендации Американского торакального общества (2007) уже не содержат жестких сроков антибактериальной терапии “атипичных” пневмоний, а предлагают продолжать лечение в течение 48–72 ч после достижения клинического улучшения и нормализации температуры тела. Тем не менее курс лечения в любом случае должен покрывать 2 жизненных цикла хламидий, т.е. продолжаться не менее 6–7 дней (3 дней для азитромицина).

В лечении **инфекционного обострения ХОБЛ**, когда вероятны “атипичные” возбудители (нетяжелое обострение с падением $ОФВ_1$ не ниже 50% от должного), используются те же препараты, что и при ВП. При этом из числа макролидов рекомендуются лишь азитромицин и кларитромицин, активные не только против хламидий и микоплазм, но и наиболее частого патогена при обострениях ХОБЛ — *H. influenzae*.

В последние годы опубликованы результаты исследований, позволяющие предположить, что 14- и 15-членные макролиды могут быть полезны при ХОБЛ не только благодаря их антибактериальному действию, но и за счет их противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектов, которые проявляются при длительном приеме субтерапевтических доз. В рандомизированном исследовании Т.А. Seemungal et al. показано достоверное снижение частоты тяжелых и среднетяжелых обострений ХОБЛ при 12-месячном приеме эритромицина в дозе 250 мг 2 раза в день по сравнению с плацебо. У больных ХОБЛ с часто-

той обострений более 5 раз в год доказано достоверное уменьшение числа обострений и госпитализаций по сравнению с контролем в группе, получавшей азитромицин 3-дневными курсами через каждые 3 нед в течение 9 мес (Gomez J. et al.).

Макролиды подавляют миграцию лимфоцитов и нейтрофилов в ткани, усиливают их апоптоз и уменьшают экспрессию цитокинов, что приводит к торможению воспалительного ответа в бронхиальном дереве. Важнейшим свойством азитромицина как представителя 15-членных макролидов следует признать его элиминационный эффект в отношении *P. aeruginosa*. Азитромицин не оказывает прямого антибактериального действия на синегнойную палочку, однако его субтерапевтические концентрации уменьшают адгезивные свойства и разрушают биопленки *P. aeruginosa*, которые ответственны за хроническую колонизацию дыхательных путей и неэффективность антибактериальных препаратов. Поскольку бронхоэктазы (главный фактор риска колонизации *P. aeruginosa*) встречаются примерно у трети больных ХОБЛ, становится понятным еще один механизм профилактического эффекта длительных курсов макролидов. Дополнительным полезным свойством азитромицина, кларитромицина и телитромицина является их подавляющее влияние на продукцию муцина, стимулированную *S. pneumoniae*.

Одним из аргументов против эмпирического назначения макролидов в случаях, когда вероятна как “атипичная”, так и пневмококковая этиология заболевания, является возможная устойчивость возбудителя к β -лактамам и макролидам. Проблема резистентности *S. pneumoniae* к макролидам, в частности азитромицину, вносит определенные ограничения в их назначение в странах Западной Европы, где уровень резистентности пневмококка достигает 40% и более. В России данная проблема пока не стоит, тем не менее интересны данные, недавно опубликованные группой японских

авторов (Yanagihara K. et al.). Трехдневный курс лечения азитромицином (500 мг/сут однократно) у больных среднетяжелой внебольничной пневмонией приводил к клинической (выздоровление) и бактериологической эффективности в 83 и 78% случаев. При этом у пациентов, у которых *in vitro* имелся высокий уровень устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам, эффективность была такой же, как в группе в целом. Таким образом, лабораторная резистентность не влияла на клиническую эффективность препарата.

Выбор препарата для лечения заболеваний, вызванных или индуцированных “атипичными” возбудителями, не представляет сложной клинической проблемы. В ряду других эффективных антибиотиков особое место занимает азитромицин, который отличают не только высокая активность против большинства респираторных патогенов (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, *C. pneumoniae* и *M. pneumoniae*), но и противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства, а также возможность проведения коротких курсов лечения с доказанной клинической эффективностью и минимумом нежелательных реакций.

Заключение

Несмотря на сравнительно короткую историю изучения роли “атипичных” возбудителей в патологии дыхательных путей, накопилось достаточно данных, чтобы утверждать, что *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae* являются важными этиопатогенетическими факторами развития и прогрессирования наиболее распространенных болезней органов дыхания. Об этом необходимо помнить практическому врачу, когда он принимает решение о выборе антибактериального препарата или сталкивается с клинической ситуацией, где традиционное лечение (например, БА или ХОБЛ) не приносит ожидаемых результатов.

Рекомендуемая литература

- Тартаковский И.С.* Современные подходы к диагностике атипичных пневмоний // Клинический микробиол. и антимикроб. химиотер. 2000. Т. 2. № 1. С. 60–68.
- Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Чернеховская Н.Е.* Пневмония. М., 2002.
- Black P.N., Scicchitano R., Jenkins C.R. et al.* Serological evidence of infection with Chlamydia pneumoniae is related to the severity of asthma // Eur. Respir. J. 2000. V. 15. P. 254–259.
- Blasi F.* Atypical pathogens and respiratory tract infections // Eur. Respir. J. 2004. V. 24. P. 171–182.
- Clyde W.A. Jr.* Mycoplasma pneumoniae infections of man // The mycoplasmas. II. Human and animal mycoplasmas / Ed. by J.G. Tully, R.F. Whitcomb. V. II. N.Y.: Academic Press, 1979. P. 275–306.
- Cosentini R., Tarsia P., Canetta C. et al.* Severe asthma exacerbation: role of acute Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae infection // Respir. Res. 2008. V. 9. P. 48.
- Erkan L., Uzun O., Findik S. et al.* Role of bacteria in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2008. V. 3. № 3. P. 463–467.
- Gencay M., Rudiger J.J., Tamm M. et al.* Increased frequency of Chlamydia pneumoniae antibodies in patients with asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. V. 163. P. 1097–1100.
- Gomez J., Baños V., Simarro E. et al.* Estudio prospectivo y comparativo (1994–1998) sobre la influencia del tratamiento corto profiláctico con azitromicina en pacientes con EPOC evolucionada // Rev. Esp. Quimioterap. 2000. V. 13. P. 379–383.
- Hahn D.L., Plane M.B., Mahdi O.S. et al.* Secondary outcomes of a pilot randomized trial of azithromycin treatment for asthma // PLoS Clin. Trials. 2006. V. 1. P. e11.
- Karlström A., Boyd K.L., English B.K., McCullers J.A.* Treatment with protein synthesis inhibitors improves outcomes of secondary bacterial pneumonia after influenza // J. Infect. Dis. 2009. V. 199. № 3. P. 311–319.
- Karnak D., Beng-sun S., Beder S., Kayacan O.* Chlamydia pneumoniae infection and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // Respir. Med. 2001. V. 95. № 10. P. 811–816.
- Kobayashi H.* Biofilm disease: its clinical manifestation and therapeutic possibilities of macrolides // Am. J. Med. 1995. V. 99. P. 26S–30S.
- Kraft M., Cassell G.H., Pak J., Martin R.J.* Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in asthma: effect of clarithromycin // Chest. 2002. V. 121. P. 1782–1788.
- Labro M.T.* Cellular and molecular effects of macrolides on leukocyte function // Curr. Pharm. Des. 2004. V. 10. P. 3067–3080.
- Lee P.I., Wu M.H., Huang L.M. et al.* An open, randomized, comparative study of clarithromycin and erythromycin in the treatment of children with community-acquired pneumonia // J. Microbiol. Immunol. Infect. 2008. V. 41. № 1. P. 54–61.
- Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. et al.* Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults // Clin. Infect. Dis. 2007. V. 44. Suppl. 2. P. S27–S72.
- Mason R.J., Murray J.F., Broaddus V.C., Nadel J.A.* Textbook of Respiratory Medicine. 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2005. V. 1. P. 941–943.
- Morinaga Y., Yanagihara K., Miyashita N.* Azithromycin, clarithromycin and telithromycin inhibit MUC5AC induction by Chlamydia pneumoniae in airway // Pulm. Pharmacol. Ther. 2009. V. 22. № 6. P. 580–586.
- Reitner P., Muller N.L., Heyneman L. et al.* Mycoplasma pneumoniae pneumonia: radiographic and high-resolution CT features in 28 patients // Am. J. Roentgenol. 2000. V. 174. P. 37–41.
- Richeldi L., Ferrara G., Fabbri L.M. et al.* Macrolides for chronic asthma (Cochrane Review) // The Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update Software, 2003.
- Seemungal T.A., Wilkinson T.M., Hurst J.R.* Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008. V. 178. № 11. P. 1098–1099.
- Strachan D.P., Carrington D., Mendall M. et al.* Chlamydia pneumoniae serology, lung function

- decline and treatment for respiratory disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. V. 161. P. 493–497.
- Takeoka K., Ichimiya T., Yamasaki T.* The in vitro effect of macrolides on the interaction of human polymorphonuclear leukocytes with *Pseudomonas aeruginosa* in biofilm // *Chemotherapy.* 1998. V. 44. P. 190–197.
- Theegarten D., Mogilevski G., Anhenn O. et al.* The role of chlamydia in the pathogenesis of pulmonary emphysema. Electron microscopy and immunofluorescence reveal corresponding findings as in atherosclerosis // *Virchows Arch.* 2000. V. 437. P. 190–193.
- von Baum H., Welte T., Marre R. et al.* *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia revisited within the German Competence Network for Community-acquired pneumonia (CAPNETZ) // *BMC Infect. Dis.* 2009. V. 9. P. 62–71.
- Waites K., Talkington D.* *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen // *Clin. Microbiol. Rev.* 2004. V. 17. № 4. P. 697–728.
- Yanagihara K., Izumikawa K., Higa F. et al.* Efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia, including patients with macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* infection // *Intern. Med.* 2009. V. 48. № 7. P. 527–535.

Infection with Chlamydia and Mycoplasma in the Pathology of the Lower Airways

A.V. Averyanov

The impact of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* on pathologies of the lower airways (community-acquired pneumonia, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease) is reviewed. Mechanisms of participation of mycoplasma and chlamydia in the pathogenesis of mentioned diseases, special details of diagnostics of infections and approaches to antibacterial therapy are presented.

Key words: mycoplasma, chlamydia, community-acquired pneumonia, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, diagnostics, treatment, antibacterial treatment.

Книги Издательского холдинга “Атмосфера”



Хронические заболевания желчевыводящих путей (автор Р.А. Иванченкова)

В монографии изложено современное состояние проблемы желчеобразования и желчевыделения. Показана роль нарушений процессов желчеобразования и желчевыделения в развитии хронических заболеваний желчного пузыря. Описаны основные механизмы формирования хронического холецистита, желчнокаменной болезни, продемонстрирована определяющая роль липидов крови при формировании желчи. Рассмотрен патогенез такого малоизвестного, но широко распространенного заболевания, как холестероз желчного пузыря. В контексте современной клинической практики обсуждается так называемый постхолецистэктомический синдром. Особое внимание уделено патофизиологии симптомов и синдромов, патогномичности биохимических показателей. Приведены дифференциально-диагностические таблицы, изложены новые подходы в лечении желчнокаменной болезни, холестероза желчного пузыря, представлены схемы лечения и обследования больных.

При изложении материала автор использовал в основном результаты собственных исследований, проводившихся в клинике пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова на протяжении многих лет. 416 с., ил.

Для клиницистов-гастроэнтерологов, врачей широкого профиля, слушателей ФПК, студентов медицинских вузов.

Информацию по вопросам приобретения книг можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru или по телефону (499) 973-14-16.