



# Атипичные возбудители внебольничной пневмонии: от эпидемиологии к особенностям диагностики и лечения

С.А. Рачина, А.А. Бобылев

В этиологии внебольничной пневмонии существенная роль принадлежит так называемым атипичным возбудителям (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* и др.), выделение которых в отдельную группу обусловлено некоторыми морфологическими характеристиками, особенностями жизненного цикла (внутриклеточная локализация), природной резистентностью к ряду антибиотиков, а также сходными методическими подходами к диагностике и лечению. В статье представлены современные данные об эпидемиологии, особенностях диагностики и лечения внебольничной пневмонии, вызванной патогенами указанной группы.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, атипичные возбудители, эпидемиология, диагностика.

### Введение

Внебольничная пневмония (ВП) является актуальной проблемой фундаментальной и клинической медицины. Заболеваемость ВП в России составляет 14–15%, что соответствует приблизительно 500 000 больных в год. По расчетам экспертов, реальное число пациентов с ВП в РФ выше данных официальной статистики и может достигать 1,5 млн. [1]. Прогноз, как правило, благоприятный у лиц молодого возраста при не тяжелой ВП. При тяжелом течении заболевания, у лиц пожилого возраста и/или при наличии серьезной сопутствующей патологии летальность остается высокой и может достигать 20–50% [1].

К известным атипичным бактериальным возбудителям ВП относятся такие микроорганизмы, как *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydo-phil* *psittaci* и *Coxiella burnetii* [2].

Выделение указанных микроорганизмов в отдельную клинически значимую группу обусловлено некоторыми морфологическими характеристиками, особенностями жизненного цикла (внутриклеточная локализация), природной резистентностью к ряду антимикробных препара-

тов (АМП), в первую очередь к  $\beta$ -лактамам, а также сходными методическими подходами к диагностике и лечению [3].

### Эпидемиология

Суммарная доля атипичных микроорганизмов в спектре ключевых возбудителей ВП в различных субпопуляциях пациентов варьирует от 8 до 50%, составляя в среднем 15% [3, 4]. Частота выявления этих патогенов коррелирует с тяжестью заболевания. Так, максимальный удельный вес атипичных бактериальных возбудителей регистрируется у амбулаторных больных, их доля уменьшается среди госпитализированных пациентов, в том числе нуждающихся в лечении в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (таблица) [2].

Спектр атипичных патогенов зависит от степени тяжести ВП. Так, в амбулаторной практике характерно преобладание в их структуре *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* [2]. У пациентов ОРИТ отмечается существенное увеличение роли *L. pneumophila* среди атипичных микроорганизмов.

Развитие и распространение респираторных инфекций, вызванных микроорганизмами этой группы, нередко носит эпидемический характер, и могут возникать вспышки в организованных коллективах [3, 4].

*M. pneumoniae* является наиболее часто идентифицируемым атипичным бактериальным возбудителем ВП [3]. Внебольничные пневмонии микоплазменной этиологии встречаются во всех возрастных группах, однако пик заболева-

Светлана Александровна Рачина – докт. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии Медицинского института ФГАОУ ВО “Российский университет дружбы народов”, Москва.

Андрей Анатольевич Бобылев – канд. мед. наук, координатор исследований Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Смоленск.

Контактная информация: Рачина Светлана Александровна, Svetlana.Ratchina@antibiotic.ru



емости приходится на детей старше 5 лет и молодых людей до 30 лет [5–7]. Инфицирование *M. pneumoniae* с развитием пневмонии возможно и у лиц пожилого возраста, при этом заболевание может приобретать более упорное течение, сопровождаться развитием осложнений и иметь неблагоприятный прогноз [7, 8].

С *M. pneumoniae* ассоциируются как спорадические случаи заболевания, так и вспышки. Типичные вспышки микоплазменной инфекции возникают с интервалами от 3 до 7 лет и продолжаются в течение 1–3 лет с пиками заболеваемости в осенний и зимний периоды [5, 6, 9]. Предположительно, это связано с изменениями многолетней и сезонной циркуляции *M. pneumoniae* в естественных условиях [5, 10]. Помимо периодических глобальных эпидемий микоплазменная инфекция может быстро распространяться в изолированных и полуизолированных коллективах (военнослужащие, школьники, воспитанники детских учреждений), вызывая локальные вспышки, в том числе на территории РФ [11, 12].

*C. pneumoniae*, по разным данным, вызывает от 2 до 20% случаев ВП [13, 14]. Такие существенные различия в оценке вклада этого микроорганизма в этиологию заболевания обусловлены разными методами идентификации возбудителя, в частности широким использованием серологических методов исследования, что может приводить к гипердиагностике. Так, выявляемость иммуноглобулина G (IgG) к *C. pneumoniae* в популяции варьирует от 10% у детей 5–10 лет до 80% и более у лиц пожилого возраста [15, 16].

*C. pneumoniae* чаще ассоциируется с нетяжелым течением ВП, при этом повышение заболеваемости отмечается у школьников и сохраняется у взрослых пациентов молодого и среднего возраста (чаще у мужчин) [17]. *C. pneumoniae* нередко является причиной как масштабных эпидемий, которые происходят каждые 4–10 лет, так и локальных вспышек в закрытых и полужакрытых коллективах; описаны случаи внутрисемейной передачи возбудителя [15, 17–19].

Частота встречаемости *Legionella* spp. в качестве возбудителя ВП варьирует от 0,6 до 16,2% [20]. Большая часть (до 90%) случаев легионеллеза внебольничного происхождения в странах Европы и Северной Америки ассоциированы с одним видом – *L. pneumophila*. Другие виды легионелл встречаются преимущественно у пациентов с иммунодефицитом и в случае нозокомиального инфицирования.

Вероятность легионеллезной ВП возрастает в теплое время года и при тяжелом течении заболевания. К факторам риска инфицирования *L. pneumophila* относят возраст старше 40 лет,

Частота (в %) выявления различных возбудителей ВП в зависимости от места лечения пациентов [2]

| Возбудитель                     | Амбулаторные пациенты | Госпитализированные пациенты |           |
|---------------------------------|-----------------------|------------------------------|-----------|
|                                 |                       | не в ОРИТ                    | в ОРИТ    |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 20,0–35,0             | 18,0–39,0                    | 15,0–22,0 |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>    | 1,3–18,0              | 3,0–10,0                     | 2,0–3,0   |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i>     | 1,8–5,0               | 2,0–10,0                     | 0–3,0     |
| <i>Haemophilus influenzae</i>   | 1,5–10,0              | 4,0–5,5                      | 3,0–4,0   |
| Респираторные вирусы            | 13,0–36,0             | 10,0–13,0                    | 4,0–9,0   |
| <i>Legionella</i> spp.          | 2,0–6,0               | 3,6–7,0                      | 8,0–20,0  |
| <i>Staphylococcus aureus</i>    | 0,5                   | 1,0–2,0                      | 1,0–3,0   |
| Энтеробактерии                  | 0–1,3                 | 0,5–2,0                      | 1,0–3,0   |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>   | 0,5                   | 1,0–4,0                      | 1,0–5,0   |
| Микробные ассоциации            | 0–9,0                 | 10,0–14,0                    | 11,0–20,0 |

мужской пол, недавнее путешествие (отдых, командировка) внутри страны или за рубежом, курение, злоупотребление алкоголем, хронические сопутствующие заболевания (сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность и др.), прием системных глюкокортикостероидов и интенсивную иммуносупрессивную терапию.

Легионеллы широко распространены в окружающей среде, активно колонизируют синтетические и резиновые поверхности водопроводного, промышленного и медицинского оборудования. Возникновение эпидемий легионеллеза, как правило, обусловлено высокой концентрацией микроорганизма в технических системах, связанных с циркуляцией воды, и возможностью распространения бактерий в составе мелкодисперсного аэрозоля [21].

Легионеллезная инфекция не является контагиозной. В отличие от других атипичных бактериальных возбудителей у пациентов без выраженной иммуносупрессии не описаны случаи носительства и длительной персистенции *L. pneumophila* [21].

*C. psittaci* относится к возбудителям зоонозных хламидиозов (орнитоз, пситтакоз), типичным проявлением которых служит пневмония. Частота выявления орнитозной ВП в популяции составляет 1–3%. Основным путем передачи *C. psittaci* – контакт человека с инфицированными птицами (попугаи, голуби и т.д.) [3, 4].

*C. burnetii* относится к редким возбудителям ВП, частота встречаемости этого микроорганизма в структуре возбудителей не превышает 1–3% (в эндемичных районах – 7–10%). Главным источником *C. burnetii* для человека является домашний крупный и мелкий рогатый скот, механизм



передачи инфекции преимущественно аспирационный. Заболевание чаще регистрируется у мужчин. К основным факторам риска инфицирования *C. burnetii* относятся уход за животными и контакт с продуктами животноводства [2, 3].

### Клинические особенности

Клиническая картина ВП, вызванной атипичными бактериальными возбудителями, многообразна и неспецифична. Характерной особенностью этой группы инфекций, протекающих с поражением нижних дыхательных путей, можно считать относительно высокую частоту выявления внелегочных симптомов [4].

Проявления микоплазменной ВП включают типичный респираторный синдром, лихорадку (для начальной стадии заболевания обычно характерен субфебрилитет), признаки интоксикации (головная боль, миалгия, общая слабость) [7]. Наиболее широко распространенной жалобой является сухой кашель, зачастую приступообразный, навязчивый, мучительный для пациента. Характерны внелегочные симптомы: отит, фарингит, диарея, многоформная эритема; реже отмечается развитие артрита, анемии, миокардита, гломерулонефрита, менингоэнцефалита [4, 10]. Результаты физикального обследования взрослых с микоплазменной ВП в большинстве случаев скудные или отрицательные, что объективно затрудняет диагностику заболевания.

Внебольничная пневмония, вызванная *M. pneumoniae*, чаще характеризуется нетяжелым течением и не требует госпитализации [6–8]. Однако у детей младше 5 лет, а также у лиц пожилого возраста микоплазменная пневмония может вызывать развитие выраженной интоксикации и дыхательной недостаточности [5, 10, 22].

Случаи тяжелого течения микоплазменной ВП с быстрым прогрессированием симптомов (особенно дыхательной недостаточности) и летальным исходом у взрослых ранее рассматривались как единичные [10]. При этом смерть ассоциировалась с диффузным поражением легких, развитием сосудистых тромбозов, острого респираторного дистресс-синдрома и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Однако в настоящее время получены новые данные о факторах вирулентности *M. pneumoniae*: выделен специфический токсин CARDS (community-acquired respiratory distress syndrome toxin – токсин внебольничного респираторного дистресс-синдрома), оказывающий прямое цитотоксическое действие на эпителий слизистой оболочки респираторного тракта человека [23, 24]. Его продукция может быть причиной тяжелого течения микоплазменной ВП,

в том числе у ранее здоровых лиц без признаков иммунодефицита.

Клиническая картина хламидийной ВП неспецифична, что затрудняет возможность дифференциальной диагностики с другими инфекциями, в частности микоплазменной [13]. Для респираторного синдрома характерны сухой кашель, умеренная одышка [2]. В некоторых случаях течение ВП, вызванной *C. pneumoniae*, может осложняться развитием экссудативного плеврита и тяжелой дыхательной недостаточности [25, 26]. Внелегочные проявления заболевания включают фарингит, синусит, отит; наиболее типичным является развитие ларингита с выраженной дисфонией, который может предшествовать манифестации симптомов пневмонии и придавать течению заболевания двухфазный характер [2, 4, 14, 15]. По данным ряда исследований, инфицирование *C. pneumoniae* ассоциируется с более частыми обострениями и худшим контролем течения сопутствующей бронхиальной астмы [27].

Внебольничную пневмонию, вызванную *C. pneumoniae*, в большинстве случаев отличает нетяжелое течение и благоприятный прогноз. Тяжелая ВП, а также длительная персистенция симптомов заболевания встречаются редко, регистрируются преимущественно у детей 1-го года жизни или у пожилых пациентов, у лиц с серьезными сопутствующими заболеваниями и иммуносупрессией [2, 3].

Клиническая картина ВП, вызванной *Legionella* spp., складывается из симптомокомплекса инфекционного поражения легких и многообразия внелегочных проявлений. Респираторный синдром при болезни легионеров включает кашель, чаще малопродуктивный, с периодической экспекторацией слизисто-гнойной мокроты, иногда кровохарканье; выраженную инспираторную одышку, возникающую уже в 1-е сутки от начала заболевания; интенсивные боли в грудной клетке, ассоциированные с развитием фибринозного плеврита. Поражение верхних дыхательных путей отмечается в редких случаях [1].

К неспецифическим симптомам легионеллезной ВП относятся фебрильная лихорадка с ознобами, профузная потливость, интоксикация [2, 21, 28]. Типичными внелегочными проявлениями заболевания служат поражение центральной нервной системы (токсическая энцефалопатия, энцефалит, менингоэнцефалит), гастроинтестинальные (тошнота, рвота, абдоминальные боли, диарея), кардиальные (относительная брадикардия, миокардит, перикардит) явления, поражение почек (гематурия, гломерулонефрит, абсцесс), гепатоспленомегалия, миалгия, артралгия.



Легионеллезная ВП (или болезнь легионеров) характеризуется более тяжелым течением, частым развитием осложнений и сравнительно высокой летальностью. В большинстве случаев пациенты нуждаются в госпитализации, нередко в ОРИТ [4, 29]. Течение болезни легионеров может осложняться развитием острой дыхательной недостаточности, требующей респираторной поддержки, плеврита, септического шока, острой почечной недостаточности. Летальность варьирует от 8 до 39% и более [4, 21, 30–32].

Клиническая картина поражения легких при инфицировании *C. psittaci* характеризуется внезапно возникающей лихорадкой с ознобами, миалгией, непродуктивным кашлем и одышкой, что является частой причиной госпитализации пациентов, в том числе в ОРИТ. В отдельных случаях возможно развитие сердечно-сосудистых осложнений (перикардит, эндокардит, миокардит), гепато- и спленомегалии [2]. Помощь в дифференциальной диагностике оказывает тщательный сбор эпидемиологического анамнеза (недавний контакт с домашними птицами как источником инфекции удается выявить у 70% пациентов) [33].

Течение ВП, вызванной *C. burnetii*, как правило, нетяжелое; однако описаны случаи быстро прогрессирующей инфекции нижних дыхательных путей с развитием острого респираторного дистресс-синдрома. Типичными симптомами являются гипертермия и головная боль, характерны внелегочные осложнения: лимфаденопатия, разрыв селезенки, миокардит, перикардит, поражение нервной системы [34].

### Диагностика

Как уже упоминалось выше, патогномоничные симптомы, позволяющие дифференцировать атипичные ВП с пневмониями другой этиологии и между собой, отсутствуют [2, 13, 30, 35]. Рентгенологические проявления заболевания также весьма неспецифичны и могут варьировать от незначительного усиления легочного рисунка, интерстициальных и очаговых изменений до лобарных моно- и билатеральных инфильтратов с плевральным выпотом.

Степень выраженности системного воспалительного ответа и ассоциированные с ним изменения показателей периферической крови также могут существенно колебаться: наряду с явлениями умеренного лейкоцитоза или гиперлейкоцитоза нередки случаи нормальной гемограммы [4, 13, 21, 36]. С учетом изложенного, достоверная верификация атипичной этиологии пневмонии возможна исключительно при помощи микробиологических методов исследования.

Для диагностики ВП, вызванной *M. pneumoniae*, применяются культуральное исследование, иммунологические методы (включающие как выявление антигенов, так и определение специфических антител) и методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) [3, 6, 7, 37, 38]. Культуральное исследование является трудоемким и дорогостоящим, так как *M. pneumoniae* относится к медленно растущим микроорганизмам, прихотливым к условиям культивирования [2, 3]. В связи с этим данный метод выявления *M. pneumoniae*, несмотря на высокую специфичность, для рутинной практики не рекомендуется.

Наибольшее значение в верификации микоплазменной ВП в настоящее время имеют МАНК, в первую очередь полимеразная цепная реакция (ПЦР) с детекцией в режиме реального времени (ПЦР-РВ) [6, 9, 17, 39, 40]. В исследованиях по оценке предпочтительности различного клинического материала для выявления ДНК *M. pneumoniae* при ВП была установлена более высокая диагностическая ценность мокроты и бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) по сравнению с орофарингеальными, назофарингеальными мазками или назофарингеальным аспиратом, что объясняется большей концентрацией возбудителя в нижних дыхательных путях [41].

Серологическая диагностика направлена на выявление антител к антигенам *M. pneumoniae* (IgM и IgG) разными методами; в последнее время для этого наиболее часто используется иммуноферментный анализ (ИФА) и его модификации [42, 43]. Первичный иммунный ответ характеризуется синтезом антител класса IgM через 1–3 нед с момента инфицирования, обнаружение которых свидетельствует об острой фазе инфекции. Иммуноглобулины класса G появляются к концу 3–4-й недели болезни. Свидетельством острой или недавно перенесенной микоплазменной инфекции следует считать как минимум 4-кратное нарастание титра антител в парных сыворотках, собранных с интервалом не менее 3 нед [17, 43, 44].

При интерпретации результатов серологических исследований необходимо учитывать то, что довольно высокий уровень антител класса IgG к *M. pneumoniae* может сохраняться длительное время после выздоровления, у некоторых пациентов возможно отсроченное нарастание титра IgG, у взрослых лиц IgM могут вообще не определяться.

Для лабораторной диагностики *C. pneumoniae* применяются культуральные, иммунологические методы и МАНК [3]. Являясь облигатными внутриклеточными паразитами, хламидии при культивировании нуждаются в специальных



питательных средах, в качестве которых используются клеточные культуры. Ввиду трудоемкости и невысокой чувствительности (несмотря на 100% специфичность) этот метод существенной практической ценности не имеет и используется только в отдельных специализированных лабораториях [16, 17, 45].

Учитывая сложности культивирования, ПЦР рассматривается как наиболее перспективный метод диагностики *C. pneumoniae*-ассоциированной ВП [16, 45, 46]. Как и в случае с *M. pneumoniae*, при диагностике ВП мокрота и другие образцы из нижних дыхательных путей (БАЛ, трахеальный аспират) являются более предпочтительным клиническим материалом в сравнении с орофарингеальными и назофарингеальными мазками [17, 47, 48]. В то же время следует отметить, что сам факт выявления ДНК возбудителя в нестерильных локусах, учитывая возможное присутствие *C. pneumoniae* в верхних дыхательных путях у здоровых лиц, может затруднять интерпретацию результатов исследования и служить причиной гипердиагностики.

Широкое распространение в верификации *C. pneumoniae* получили серологические методы, из которых в рутинной практике чаще всего используются реакция иммунофлюоресценции (РИФ) и ИФА [16, 45]. Критерием острой хламидийной инфекции считается выявление титра антител класса IgM  $\geq 1 : 16$  в одиночной сыворотке или 4-кратное повышение уровня IgG в парных сыворотках [49]. При использовании серологических методов диагностики хламидийной ВП следует учитывать ряд известных ограничений: при первом эпизоде заболевания при получении парных сывороток с разницей в 3–4 нед у части пациентов иммунологический ответ не выявляется; при повторном эпизоде хламидийной инфекции IgM могут выявляться в низком титре или отсутствовать, а нарастание уровня антител класса IgG отмечается в более ранние сроки – уже на 1–2-й неделе болезни [45].

Метод детекции антигенов *C. pneumoniae* в респираторных образцах, в частности РИФ, в настоящее время также утратил самостоятельное диагностическое значение и рекомендуется только для идентификации культуры при бактериологическом исследовании [45].

Для этиологической диагностики легионеллезной ВП используют культуральное исследование, определение антигенов в клинических образцах и специфических антител в сыворотке крови, детекцию ДНК возбудителя методом ПЦР [21].

Культуральное исследование характеризуется 100% специфичностью и может применяться

для выявления как *L. pneumophila*, так и других видов легионелл в различных клинических образцах (мокрота, БАЛ, плевральная жидкость) и аутопсийном материале [20, 50, 51]. В то же время культивирование легионелл – трудоемкий процесс, требующий специальных навыков и определенного опыта. Кроме того, чувствительность метода характеризуется значительной вариабельностью: превышает 90% при тяжелой ВП и снижается до 15–25% при нетяжелом течении заболевания [52].

Наиболее распространенными в клинической практике в настоящее время являются методы, основанные на обнаружении растворимого антигена *L. pneumophila* серогруппы 1 в моче с помощью ИФА и иммунохроматографического метода [1, 53]. Чувствительность этих методов при ВП у взрослых составляет 70–95%, а специфичность достигает 95–99% [50, 53]. Важное преимущество иммунохроматографического теста – возможность использования у постели больного и получения результата в течение 15–20 мин. Среди ограничений можно отметить недостаточную чувствительность для детекции *L. pneumophila* других серогрупп (не серогруппы 1) и легионелл других видов. Следует также иметь в виду тот факт, что тест может оставаться положительным в течение нескольких месяцев после перенесенного эпизода легионеллезной ВП [54].

Полимеразная цепная реакция и ПЦР-РВ также являются перспективными методами для идентификации *Legionella* spp., особенно у лиц с иммунодефицитом, при котором имеет место более широкое видовое разнообразие легионелл [17, 46, 52]. В качестве субстрата для диагностики могут использоваться как респираторные образцы, так и сыворотка крови, моча, что особенно важно для пациентов с непродуктивным кашлем [46, 50]. Чувствительность метода зависит от анализируемого материала: для образцов из нижних дыхательных путей она превосходит 90%, для нереспираторных образцов варьирует от 30 до 86% [52, 55–60].

Серологическая диагностика легионеллезной инфекции включает методы непрямой иммунофлюоресценции, ИФА и его модификации [50]. Чувствительность серологических методов варьирует от 41 до 94% [61]. Получение образцов крови при подозрении на легионеллез производят в первые дни и не ранее 14–21-го дня заболевания; диагностическим критерием является не менее чем 4-кратное повышение титра антител в парных сыворотках [21].

Реакция прямой иммунофлюоресценции позволяет выявлять *Legionella* spp. при исследовании инвазивных респираторных образцов и



плевральной жидкости в острый период заболевания. Однако чувствительность этого метода составляет 25–70%, а специфичность еще более вариабельна [21].

Методы идентификации *C. psittaci* аналогичны таковым при верификации других хламидий.

### Лечение

Одной из характеристик, объединяющих атипичные возбудители в особую клинически значимую группу, является их природная резистентность к  $\beta$ -лактамам и ряду других АМП, а также общий профиль чувствительности к определенным группам антибиотиков, что обеспечивает единый подход к выбору препаратов для системной антибактериальной терапии (АБТ) [1, 3].

Наибольшей природной активностью в отношении *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae/C. psittaci* обладают макролиды, тетрациклины (доксциклин) и фторхинолоны (такие как левофлоксацин, моксифлоксацин), которые и являются препаратами выбора при лечении ВП микоплазменной и хламидийной этиологии у взрослых [1]. У детей при инфицировании этими микроорганизмами АМП первого ряда служат макролиды [61].

Актуальной проблемой АБТ при ВП, вызванной *M. pneumoniae*, является повышение уровня приобретенной резистентности этого возбудителя к макролидам [62–64]. До конца прошлого века количество изолятов микроорганизма, устойчивых к макролидам, было незначительным [65–68]. Однако начиная с 2000 г. отмечено массовое выявление устойчивых к макролидам изолятов микоплазм в разных странах Восточной Азии (Япония, Китай), а затем в Европе и США [9, 40, 63, 69]. Актуальность этой проблемы для РФ пока не ясна, по данным предварительного исследования, проводимого в Смоленске, не было обнаружено маркеров устойчивости к макролидам в 61 образце у пациентов с микоплазменными респираторными инфекциями [70].

Следует отметить, что устойчивые к макролидам изоляты *M. pneumoniae* сохраняют чувствительность к АМП терапевтической альтернативы. Приобретенная резистентность возбудителя к респираторным фторхинолонам и тетрациклинам выявлена только *in vitro* и клинического значения не имеет [40].

Системную АБТ при болезни легионеров следует начинать как можно раньше, что позволяет значительно снизить летальность при этом заболевании [20]. Препаратами выбора для лечения ВП, вызванной *L. pneumophila*, являются фторхинолоны (левофлоксацин) и макролиды (эритромицин, кларитромицин, азитромицин) [54].

В качестве альтернативного препарата может применяться доксициклин [1]. У большинства пациентов для достижения клинического эффекта достаточно назначения указанных выше антибиотиков в виде монотерапии, в отдельных случаях (тяжелое, рефрактерное течение) в дополнение к ним может быть назначен рифампицин [20, 50, 54].

Препаратом выбора при ВП, вызванной *C. burnetii*, является доксициклин. Альтернативные схемы системной АБТ могут включать респираторные фторхинолоны или макролиды, в отдельных случаях – ко-тримоксазол [2].

Продолжительность системной АБТ при ВП, вызванной *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae/C. psittaci*, не имеет каких-либо особенностей и определяется общепринятыми стандартами. При нетяжелом течении заболевания критерием отмены АМП служит достижение стойкой нормализации температуры тела в течение 48–72 ч при положительной динамике других симптомов и отсутствии клинической нестабильности. Как правило, при таком подходе длительность терапии не превышает 7–10 дней. При тяжелой ВП, развитии осложнений, выявлении внелегочных очагов инфекции сроки применения АМП определяются индивидуально [1]. Рекомендуемый курс системной АБТ при болезни легионеров нетяжелого течения составляет 10–14 дней. У пациентов с тяжелой ВП, серьезными сопутствующими заболеваниями, клинически значимым иммунодефицитом длительность лечения может увеличиваться до 21 дня с целью профилактики рецидива легионеллезной инфекции [20, 21].

Стандартная продолжительность АБТ при ВП, вызванной *C. burnetii*, составляет 14 дней [2].

### Заключение

Атипичные бактериальные возбудители занимают существенное место в этиологической структуре ВП как в амбулаторной практике, так и у госпитализированных пациентов. В связи с этим при оказании медицинской помощи целесообразно учитывать особенности эпидемиологии и клинического течения ВП, вызванной микроорганизмами этой группы, современные принципы их этиологической диагностики и подходы к АБТ.

### Список литературы

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Тюрин И.Е., Рачина С.А. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2010; 12(3): 186–225.
2. Cillóniz C., Torres A., Niederman M., van der Eerden M., Chalmers J., Welte T., Blasi F. Community-acquired pneumonia



- related to intracellular pathogens. *Intensive Care Med* 2016; 42(9): 1374–1386.
3. Тартаковский И.С. Современные подходы к диагностике атипичных пневмоний. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2000; 2(1): 60–68.
  4. Cunha B.A. The atypical pneumonias: clinical diagnosis and importance. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(Suppl. 3): 12–24.
  5. Polkowska A., Harjunpää A., Toikkanen S., Lappalainen M., Vuento R., Vuorinen T., Kauppinen J., Flinck H., Lyytikäinen O. Increased incidence of *Mycoplasma pneumoniae* infection in Finland, 2010–2011. *Euro Surveill* 2012; 17(5): pii 20072.
  6. Chalker V.J., Stocki T., Mentasti M., Fleming D., Sadler C., Ellis J., Bermingham A., Harrison T.G. *Mycoplasma pneumoniae* infection in primary care investigated by real-time PCR in England and Wales. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30(7): 915–921.
  7. Miyashita N., Ouchi K., Kawasaki K., Oda K., Kawai Y., Shimizu H., Kobashi Y., Oka M. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in the elderly. *Med Sci Monit* 2008; 14(8): CR387–391.
  8. Marrie T.J. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia requiring hospitalization, with emphasis on infection in the elderly. *Arch Intern Med* 1993; 153(4): 488–494.
  9. Uldum S.A., Bangsbo J.M., Gahrn-Hansen B., Mølvaadgaard M., Føns Petersen R., Wiid Sværre C. Epidemic of *Mycoplasma pneumoniae* infection in Denmark, 2010 and 2011. *Euro Surveill* 2012; 17(5): pii 20073.
  10. Atkinson T.P., Balish M.F., Waites K.B. Epidemiology, clinical manifestations, pathogenesis and laboratory detection of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *FEMS Microbiol Rev* 2008; 32(6): 956–973.
  11. Kalin M. Atypical pneumonia agents in Scandinavia clinical importance and diagnostic aspects. In: Berdaled B.P. Legionella infection and atypical pneumonias. Oslo, 1996. p.139–144.
  12. Бобылев А.А., Рачина С.А., Эйдельштейн И.А., Козлов Р.С., Герман С.В., Погodin А.Г. Описание вспышки, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*, в Смоленской области. Пульмонология 2013; 5: 97–100.
  13. Hammerschlag M.R. *Chlamydia pneumoniae* and the lung. *Eur Respir J* 2000; 16(5): 1001–1007.
  14. Dumke R., Schnee C., Pletz M.W., Rupp J., Jacobs E., Sachse K., Rohde G.; Capnetz Study Group. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia* spp. infection in community-acquired pneumonia, Germany, 2011–2012. *Emerg Infect Dis* 2015; 21(3): 426–434.
  15. Grayston J.T., Campbell L.A., Kuo C.C., Mordhorst C.H., Saikku P., Thom D.H., Wang S.P. A new respiratory tract pathogen: *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR. *J Infect Dis* 1990; 161(4): 618–625.
  16. Blasi F., Tarsia P., Aliberti S. *Chlamydophila pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15(1): 29–35.
  17. Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Шеенков Н.В., Малеев В.В., Шипулин Г.А., Яцышина С.Б., Тартаковский И.С., Ракотская И.В., Зигангирова Н.А., Каражас Н.В., Горина Л.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Рачина С.А., Шкарин В.В., Благонравова А.С., Ковалишина О.В., Зароченцев М.В., Новокшопова И.В. Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний. Методические указания МУК 4.2.3115–13. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. М., 2013; 48с.
  18. Fajardo K.A., Zorich S.C., Voss J.D., Thervil J.W. Pneumonia outbreak caused by *Chlamydophila pneumoniae* among US Air Force Academy Cadets, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis* 2015; 21(6): 1049–1051.
  19. Grayston J.T., Mordhorst C.H., Bruu A.L., Vene S., Wang S.P. Countrywide epidemics of *Chlamydia pneumoniae*, strain TWAR, in Scandinavia, 1981–1983. *J Infect Dis* 1989; 159(6): 1111–1114.
  20. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Тартаковский И.С., Карпова Т.И., Дронина Ю.Е., Садретдинова О.В., Козлов Р.С., Бобылева З.Д., Лещенко И.В., Михайлова Д.О., Рачина С.А. Практические рекомендации по диагностике и лечению легионеллезной инфекции, вызываемой *Legionella pneumophila* серогруппы 1. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2009; 11(1): 1–96.
  21. Тартаковский И.С., Синопальников А.И. Легионеллез: роль в инфекционной патологии человека. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2001; 3(1): 4–16.
  22. Vervolet L.A., Marguet C., Camargos P.A. Infection by *Mycoplasma pneumoniae* and its importance as an etiological agent in childhood community-acquired pneumonias. *Braz J Infect Dis* 2007; 11(5): 507–514.
  23. Kannan T.R., Baseman J.B. ADP-ribosylating and vacuolating cytotoxin of *Mycoplasma pneumoniae* represents unique virulence determinant among bacterial pathogens. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(17): 6724–6729.
  24. Kannan T.R., Hardy R.D., Coalson J.J., Cavuoti D.C., Siegel J.D., Cagle M., Musatova O., Herrera C., Baseman J.B. Fatal outcomes in family transmission of *Mycoplasma pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2012; 54(2): 225–231.
  25. Augenbraun M.H., Roblin P.M., Mandel L.J., Hammerschlag M.R., Schachter J. *Chlamydia pneumoniae* pneumonia with pleural effusion: diagnosis by culture. *Am J Med* 1991; 91(4): 437–438.
  26. Rumbak M.J., Baselski V., Belenchia J., Griffin J.P. Case report: acute postoperative respiratory failure caused by *Chlamydia pneumoniae* and diagnosed by bronchoalveolar lavage. *Am J Med Sci* 1993; 305(6): 390–393.
  27. Белоцерковская Ю.Г., Синопальников А.И. Роль *Chlamydophila pneumoniae* в бронхолегочной патологии человека. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2008; 10(1): 24–33.
  28. Cunha B.A., Burillo A., Bouza E. Legionnaires' disease. *Lancet* 2016; 387(10016): 376–385.
  29. Hammerschlag M.R. Community-acquired pneumonia due to atypical organisms in adults: diagnosis and treatment. *Infect Dis Clin Pract* 1999; 8: 232–240.
  30. Mulazimoglu L., Yu V.L. Can legionnaire's disease be diagnosed by clinical criteria? A critical review. *Chest* 2001; 120(4): 1049–1053.
  31. Sopena N., Sabrià-Leal M., Pedro-Botet M.L., Padilla E., Dominguez J., Morera J., Tudela P. Comparative study of the clinical presentation of Legionella pneumonia and other community-acquired pneumonias. *Chest* 1998; 113(5): 1195–1200.
  32. Woodhead M.A., Macfarlane J.T. Comparative clinical and laboratory features of legionella with pneumococcal and mycoplasma pneumonias. *Br J Dis Chest* 1987; 81(2): 133–139.
  33. Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. National Notifiable Diseases Surveillance System CDC 2010. <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/notifiable/2010/> Accessed October, 20, 2016.
  34. Marrie T.J. Q fever pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17(2): 137–142.
  35. Basarab M., Macrae M.B., Curtis C.M. Atypical pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20(3): 247–251.
  36. Izumikawa K., Izumikawa K., Takazono T., Kosai K., Morinaga Y., Nakamura S., Kurihara S., Imamura Y., Miyazaki T., Tsukamoto M., Yanagihara K., Hara K., Kohno S. Clinical features, risk factors and treatment of fulminant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: a review of the Japanese literature. *J Infect Chemother* 2014; 20(3): 181–185.
  37. Waites K.B., Talkington D.F. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17(4): 697–728.
  38. Рачина С.А., Козлов Р.С. Современные подходы к микробиологической диагностике при внебольничной пневмонии. Пульмонология 2010; 5: 5–14.
  39. Higgins R.R., Lombos E., Tang P., Rohoman K., Maki A., Brown S., Jamieson F., Drews S.J. Verification of the Pro-Pneumo-1 assay for the simultaneous detection of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydophila pneumoniae* in clinical respiratory specimens. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2009; 8: 10.
  40. Bébear C., Pereyre S., Peuchant O. *Mycoplasma pneumoniae*: susceptibility and resistance to antibiotics. *Future Microbiol* 2011; 6(4): 423–431.



41. Loens K., Van Heirstraeten L., Malhotra-Kumar S., Goossens H., Ieven M. Optimal sampling sites and methods for detection of pathogens possibly causing community-acquired lower respiratory tract infections. *J Clin Microbiol* 2009; 47(1): 21–31.
42. Hammerschlag M.R. *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14(2): 181–186.
43. Razin S. Diagnosis of mycoplasmal infections. In: Razin S., Herrmann R., editors. *Molecular biology and pathogenicity of Mycoplasmas*. N.Y.: Kluwer Academic/Plenum Publishers 2002. p. 531–544.
44. Thacker W.L., Talkington D.F. Analysis of complement fixation and commercial enzyme immunoassays for detection of antibodies to *Mycoplasma pneumoniae* in human serum. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000; 7(5): 778–780.
45. Kumar S., Hammerschlag M.R. Acute respiratory infection due to *Chlamydia pneumoniae*: current status of diagnostic methods. *Clin Infect Dis* 2007; 44(4): 568–576.
46. Екимов А.Н. Молекулярные методы в этиологической диагностике внебольничной пневмонии. В кн.: Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Пневмония. М.: МИА 2006: 80–94.
47. Boman J., Allard A., Persson K., Lundborg M., Juto P., Wadell G. Rapid diagnosis of respiratory *Chlamydia pneumoniae* infection by nested touchdown polymerase chain reaction compared with culture and antigen detection by EIA. *J Infect Dis* 1997; 175(6): 1523–1526.
48. Kuoppa Y., Boman J., Scott L., Kumlin U., Eriksson I., Allard A. Quantitative detection of respiratory *Chlamydia pneumoniae* infection by real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2002; 40(6): 2273–2274.
49. Dowell S.F., Peeling R.W., Boman J., Carlone G.M., Fields B.S., Guarner J., Hammerschlag M.R., Jackson L.A., Kuo C.C., Maass M., Messmer T.O., Talkington D.F., Tondella M.L., Zaki S.R.; *C. pneumoniae* Workshop Participants. Standardizing *Chlamydia pneumoniae* assays: recommendations from the centers for disease control and prevention (USA) and the Laboratory Centre for Disease Control (Canada). *Clin Infect Dis* 2001; 33(4): 492–503.
50. Diederer B.M. *Legionella* spp. and Legionnaires' disease. *J Infect* 2008; 56(1): 1–12.
51. McDade J.E., Shepard C.C., Fraser D.W., Tsai T.R., Redus M.A., Dowdle W.R. Legionnaires' disease: isolation of bacterium and demonstration of its role in other respiratory disease. *N Engl J Med* 1977; 297(22): 1197–1203.
52. Murdoch D.R. Diagnosis of *Legionella* infection. *Clin Infect Dis* 2003; 36(1): 64–69.
53. Тартаковский И.С. Диагностика и профилактика легионеллеза. Лабораторная диагностика. Поликлиника 2015; 2–1: 40–43.
54. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Авдеев С.Н., Тюрин И.Е., Руднов В.А., Рачина С.А., Фесенко О.В. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. Пульмонология 2014; 14(4): 13–48.
55. Cloud J.L., Carroll K.C., Pixton P., Erali M., Hillyard D.R. Detection of *Legionella* species in respiratory specimens using PCR with sequencing confirmation. *J Clin Microbiol* 2000; 38(5): 1709–1712.
56. Murdoch D.R., Walford E.J., Jennings L.C., Light G.J., Schousboe M.I., Chereshsky A.Y., Chambers S.T., Town G.I. Use of the polymerase chain reaction to detect *Legionella* DNA in urine and serum samples from patients with pneumonia. *Clin Infect Dis* 1996; 23(3): 475–480.
57. Diederer B.M., de Jong C.M., Marmauk F., Kluytmans J.A., Peeters M.F., Van der Zee A. Evaluation of real-time PCR for the early detection of *Legionella pneumophila* DNA in serum samples. *J Med Microbiol* 2007; 56: 94–101.
58. Diederer B.M., Bruin J.P., der Boer J.W., Peeters M.F., Yzerman E.P. Sensitivity of *Legionella pneumophila* DNA detection in serum samples in relation to disease severity. *J Med Microbiol* 2007; 56(Pt. 9): 1255.
59. Helbig J.H., Engelstädter T., Maiwald M., Uldum S.A., Witzleb W., Lück P.C. Diagnostic relevance of the detection of *Legionella* DNA in urine samples by the polymerase chain reaction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18(10): 716–722.
60. Den Boer J.W., Yzerman E.P. Diagnosis of *Legionella* infection in Legionnaires' disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23(12): 871–878.
61. Harris M., Clark J., Coote N., Fletcher P., Harnden A., McKean M., Thomson A.; British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011; 66(Suppl. 2): ii1–23.
62. Bébear C.M., Pereyre S. Mechanisms of drug resistance in *Mycoplasma pneumoniae*. *Curr Drug Targets Infect Disord* 2005; 5(3): 263–271.
63. Dumke R., von Baum H., Lück P.C., Jacobs E. Occurrence of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* strains in Germany. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16(6): 613–616.
64. Рачина С.А., Бобылев А.А., Козлов Р.С., Шаль Е.П., Яцыпина С.Б., Шелякина О.Г. Особенности внебольничной пневмонии, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*: обзор литературы и результаты собственных исследований. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2013; 15(1): 4–13.
65. Critchley I.A., Jones M.E., Heinze P.D., Hubbard D., Engler H.D., Evangelista A.T., Thornsberry C., Karlowsky J.A., Sahm D.F. In vitro activity of levofloxacin against contemporary clinical isolates of *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* from North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8(4): 214–221.
66. Niitu Y., Hasegawa S., Suetake T., Kubota H., Komatsu S., Horikawa M. Resistance of *Mycoplasma pneumoniae* to erythromycin and other antibiotics. *J Pediatr* 1970; 76(3): 438–443.
67. Pereyre S., Charron A., Renaudin H., Bébear C., Bébear C.M. First report of macrolide-resistant strains and description of a novel nucleotide sequence variation in the P1 adhesin gene in *Mycoplasma pneumoniae* clinical strains isolated in France over 12 years. *J Clin Microbiol* 2007; 45(11): 3534–3539.
68. Stopler T., Richter C.B., Branski D. Antibiotic-resistant mutants of *Mycoplasma pneumoniae*. *Isr J Med Sci* 1980; 16(3): 169–173.
69. Morozumi M., Takahashi T., Ubukata K. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*: characteristics of isolates and clinical aspects of community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother* 2010; 16(2): 78–86.
70. Edelstein I., Rachina S., Touati A., Kozlov R., Henin N., Bébear C., Pereyre S. *Mycoplasma pneumoniae* monoclonal P1 type 2c outbreak, Russia, 2013. *Emerg Infect Dis* 2016; 22(2): 348–350.

## Atypical Pathogens of Community-Acquired Pneumonia: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment

S.A. Rachina and A.A. Bobylev

Atypical pathogens (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, and others) cause many cases of community-acquired pneumonia. They share some features, such as morphological characteristics, intracellular lifecycle, resistance to certain antibiotics, and similar approaches to diagnosis and treatment. The article provides modern data on epidemiology, diagnosis, and treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens.

**Key words:** community-acquired pneumonia, atypical pathogens, epidemiology, diagnosis.