

УДК

Роль *Chlamydomphila pneumoniae* в бронхолегочной патологии человека

Ю.Г. Белоцерковская, А.И. Синопальников

Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Москва

Так называемые «атипичные» микроорганизмы, к числу которых принадлежит *Chlamydomphila pneumoniae*, способны вызывать целый ряд острых инфекционных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей и, прежде всего, внебольничную пневмонию. Кроме того, *C. pneumoniae*-инфекция может играть роль в развитии таких неинфекционных заболеваний как бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких. Сложности диагностики острой и хронической *C. pneumoniae*-инфекции затрудняют установление истинной связи между данным возбудителем и тем или иным заболеванием. Хорошо известен круг антибактериальных препаратов, активных в отношении внутриклеточных

микроорганизмов. К нему относятся антибиотики нескольких групп: макролиды (эритромицин, спирамицин, джозамицин, азитромицин, кларитромицин и др.), респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин), тетрациклины (доксициклин). Трудоемкость этиологической диагностики «атипичной» инфекции в остром периоде заболевания, особенно при внебольничной пневмонии, ограничивает оптимизацию антибактериальной терапии.

Ключевые слова: *Chlamydomphila pneumoniae*, инфекции дыхательных путей, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, этиологическая диагностика, лечение.

The Role of *Chlamydomphila pneumoniae* in the Human Bronchopulmonary Diseases

Y.G. Belotserkovskaya, A.I. Sinopalnikov

State Institute for Postgraduate Education of Physicians of the Ministry of Defence, Moscow, Russia

So-called atypical respiratory pathogens in general and *Chlamydomphila pneumoniae* in particular, are now well recognized as a common cause of acute upper and lower respiratory-tract infections, especially community-acquired pneumonia. Furthermore *C. pneumoniae* may also play a role in the pathogenesis of same noninfectious diseases, such as chronic obstructive pulmonary disease, asthma and others. The lack of a gold standard for early clinical diagnosis of these pathogens makes difficulties for the current understanding of their true prevalence

and role in the pathogenesis of respiratory diseases. Macrolides, respiratory fluoroquinolones and doxycycline are now well known as antimicrobials that are active against intracellular atypical pathogens. But difficulties of etiological diagnosis for community-acquired pneumonia still limits optimization of antibiotic therapy.

Key words: *Chlamydomphila pneumoniae*, respiratory-tract infections, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, etiological diagnosis, treatment

Юлия Геннадьевна

Введение

Chlamydomydia pneumoniae в числе других микроорганизмов – *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydomydia psittaci*, *Coxiella burnetii* (возбудитель Ку-лихорадки), некоторые респираторные вирусы – представляет группу так называемых «атипичных» возбудителей, способных вызывать целый ряд острых инфекционных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. *C. pneumoniae* может стать причиной *внебольничной пневмонии* (ВП), острого бронхита, тонзиллофарингита, риносинусита. При этом в большинстве случаев хламидийная инфекция протекает клинически инанперцептно; однако, при наличии факторов риска инфекция может приобретать жизнеугрожающее течение и характеризоваться неблагоприятным прогнозом.

В последние десятилетия изучается также возможный этио-патогенетический «вклад» хронической (персистирующей) *C. pneumoniae*-инфекции в эволюцию таких традиционно считающихся неинфекционными заболеваний как *бронхиальная астма* (БА), *хроническая обструктивная болезнь легких* (ХОБЛ), саркоидоз, атеросклероз, рассеянный склероз, бронхогенная карцинома и др.

C. pneumoniae является весьма распространенным внутриклеточным бактериальным патогеном, тропным, прежде всего, к воздухоносным путям и легочной ткани. Результаты сероэпидемиологических исследований свидетельствуют, что первичное инфицирование происходит чаще у детей и подростков в возрасте от 5 до 15 лет, а реинфицирование может наблюдаться в течение всей жизни человека. С возрастом происходит нарастание числа лиц, инфицированных *C. pneumoniae* (рисунок). При этом во взрослой популяции серопозитивными чаще оказываются мужчины (55–76%), нежели женщины (40–68%) [1–4].

C. pneumoniae обладают тропностью к эпителию дыхательных путей и клеткам макрофагального ряда, характеризуются наличием двухфазного цикла развития, представляющего собой чередование двух функционально и морфологически различных форм: элементарных и ретикулярных тельц. Элементарные тельца являются инфекционной формой, метаболически малоактивной, адаптированной к внеклеточному существованию. В противоположность этому, ретикулярные тельца представляют собой внутриклеточную, метаболически активную форму, обеспечивающую репродукцию микроорганизма. Полный цикл развития *C. pneumoniae* занимает 48–72 часа. Благодаря своим морфологическим и функциональным осо-

бенностям этот вид хламидий способен к латентному паразитированию и длительной персистенции в клетках хозяина и индукции слабого иммунного ответа. Эти особенности во многом определяют не только черты *C. pneumoniae*-инфекции, как острой, так и хронической, но и сложности ее диагностики и лечения.

Изучая особенности иммунного ответа, некоторые авторы обнаружили, что *C. pneumoniae* индуцирует выработку целого ряда провоспалительных цитокинов клеточными элементами, участвующими в воспалительной реакции организма: клетками эпителия дыхательных путей, альвеолярными макрофагами, моноцитами, эозинофильными лейкоцитами, эндотелиоцитами [6, 7]. Более того, эпителиоциты дыхательных путей и альвеолярные макрофаги, являясь одними из основных клеток-мишеней для внутриклеточного паразитирования микроорганизма, могут усиливать иммунопатологию дыхательных путей. Так, у пациентов с доказанной пневмонией, вызванной *C. pneumoniae*, высвобождение антимикробных противовоспалительных медиаторов (интерлейкин-1 β и интерлейкин-8, фактор некроза опухолей-) не только не предотвращает репликацию возбудителя в макрофагах, но и усиливает местную воспалительную реакцию [8]. Говоря об особенностях воспалительной реакции при *C. pneumoniae*-инфекции, следует упомянуть о специфическом белке теплового шока (*C. pneumoniae heat shock protein 60* – Chsp60) – мембранном белке, которому в последние годы уделяется особое внимание. Наиболее полно его роль изучена в иммунопатогенезе заболеваний, вызываемых *Chlamydia trachomatis*: трахомы, воспалительных процессов в малом тазу, некоторых видов бесплодия и эктопической беременности [9–12]. Однако имеются данные, что анти-Chsp60-антитела выявляются при БА и атеросклерозе, а сам Chsp60 способен активировать функцию макрофагов [13, 14] и индуцировать гиперреактивность бронхов.

Диагностика *C. pneumoniae*-инфекции



Распространенность *C. pneumoniae*-инфекции в человеческой популяции [5]

Таблица 1. Лабораторная диагностика *C. pneumoniae*-инфекции (15, с изменениями)

Методы	Цель	Тест
Морфологические	Выявление морфологических структур возбудителя	Окраска препаратов по Романовскому–Гимзе и др.
Культуральные	Выделение возбудителя	Заражение монослоя культуры клеток McCooy, Hela, La 229
Иммунологические	Выявление видонеспецифических антител в крови к <i>C. pneumoniae</i> , <i>C. trachomatis</i> , <i>C. psittaci</i>	МИФ, РСК, РНГА
	Выявление видоспецифических IgM, IgG, IgA к <i>C. pneumoniae</i> , <i>C. trachomatis</i> , <i>C. psittaci</i>	МИФ, ИФА
	Выявление антигена возбудителя в клиническом материале	РПИФ
Молекулярно-биологические	Выявление специфических нуклеотидных последовательностей	ДНК (РНК)-зонды, ПЦР с праймерами гена главного белка внешней мембраны хламидий, гена 16S рРНК

Примечание: МИФ – микроиммунофлюоресценция; РСК – реакция связывания комплемента; РНГА – реакция непрямой гемагглютинации; ИФА – иммуноферментный анализ; РПИФ – реакция прямой иммунофлюоресценции; ПЦР – полимеразная цепная реакция

Трудности диагностики *C. pneumoniae*-инфекции заключаются в отсутствии стандартизованных и доступных методов исследования, особенно в отношении хронической инфекции (табл. 1).

Выделение *C. pneumoniae*, как и других «атипичных» микроорганизмов, в культуре весьма сложная процедура, мало пригодная для клинической практики. Obligатное внутриклеточное паразитирование делает хламидии неспособными к росту на обычных питательных средах. Для культивирования микроорганизма используют культуру клеток оболочки желточного мешка куриных эмбрионов или перевиваемую линию клеток человека (Hela, La 229). Последний способ демонстрирует большую чувствительность.

Широкое распространение получили методы серологической диагностики, позволяющие идентифицировать специфические иммуноглобулины классов М, G, А (IgM, IgG, IgA). Прежде всего, речь идет о МИФ, определяющей актуальные титры антител, и о иммуноферментном анализе, при котором результат оценивается по индексам оптической плотности. Основные проблемы представляет интерпретация полученных результатов. Отражением острой фазы первичной инфекции со 2-й по 4-ю неделю является преобладание IgM. В течение последующих 2-6 месяцев титр IgM постепенно снижается до полного исчезновения. Появление IgA и IgG при первичной инфекции ассоциируется с 6–8-й неделей заболевания. При проведении адекватной терапии и элиминации возбудителя титр IgA резко уменьшается до полного исчезновения, тогда как IgG могут определяться на протяжении длительного времени. Хроническая

фаза хламидийной инфекции характеризуется сохранением повышенных титров IgA. Иммунный ответ при хламидийной инфекции может быть очень кратковременным, поэтому высока вероятность реинфекции. С учетом этих представлений, в последнее время принятым критерием острой инфекции является однократное повышение IgM >16 (при первичной) или четырехкратное повышение IgG (при реинфекции) в парных сыворотках. Ценность однократного значительного повышения IgG неоднозначно оценивается исследователями, поскольку может свидетельствовать лишь о перенесенной в прошлом инфекции [16].

Ситуация еще более усложняется, когда речь идет о диагностике хронической инфекции или выявлении бессимптомного носительства. Многочисленные данные литературы свидетельствуют о возможности подтверждения хронической персистирующей инфекции путем определения комбинации повышенных титров IgG и IgA [17, 18]. В условиях большого количества разноточений многообещающим называют метод ПЦР, который позволяет быстро выявлять возбудителя в клиническом материале (назофарингеальный смыв, жидкость бронхоальвеолярного лаважа, мокрота) путем многократной репликации нуклеотидных последовательностей гена белков внешней мембраны. Кроме того, ПЦР обладает существенно большей чувствительностью и специфичностью при сравнении с культуральным и серологическим методами. Эволюция метода привела к созданию так называемой «ПЦР в реальном времени» (Real-Time PCR), которая позволяет проводить детекцию продуктов амплификации непосредственно

в процессе реакции и вести мониторинг накопления генных фрагментов. Несмотря на потенциальные преимущества (быстрота, высокая чувствительность, возможность избежать контаминации исследуемого материала), стандартизация ПЦР и ПЦР в реальном времени для диагностики *C. pneumoniae*-инфекции также недостаточна, и актуальную клиническую значимость метода еще предстоит оценить [19]. Пока проводимые исследования имеют весьма противоречивые результаты. Так, например, группа японских ученых не выявила преимуществ ПЦР в реальном времени в дифференциальной оценке острой, хронической инфекций, а также назофарингеального носительства *C. pneumoniae* [20].

Внебольничная пневмония

Отсутствие возможности подтвердить этиологический диагноз в среднем у половины пациентов с симптомами ВП существенно затрудняет оценку реального спектра возбудителей этого заболевания, в том числе и роль «атипичных» микроорганизмов, включая *C. pneumoniae*. Ситуация усложняется еще и тем, что в ряде случаев речь идет о микст-

инфекции, вызванной двумя и более патогенами. Несмотря на то, что *Streptococcus pneumoniae* остается основным возбудителем ВП, многие исследования показывают возрастающую роль «атипичных» микроорганизмов. По данным различных авторов, *C. pneumoniae* может быть причиной 6-20% амбулаторных и госпитализированных ВП (табл. 2) [18, 21–23].

В детской популяции частота хламидийных пневмоний может зависеть от возраста. Так, было показано двукратное увеличение выделения *C. pneumoniae* у детей с симптомами ВП старше 5 лет [35, 36]. В целом же, у детей от 6 месяцев до 12 лет выявляемость *C. pneumoniae* может достигать 6%, что в группе основных возбудителей ВП поднимает *C. pneumoniae* на четвертую позицию после *Streptococcus pneumoniae* (27%), респираторных вирусов (20%) и *M. pneumoniae* (7%) [37]. Повышенный риск развития хламидийной ВП, в особенности тяжелого течения, имеют пациенты старше 65 лет, а также страдающие сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями. Об этом свидетельствуют данные исследования, в котором *C. pneumoniae* была выявлена у 21% госпитализиро-

Таблица 2. Распространенность атипичных респираторных патогенов (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *Legionella* spp.) у пациентов с ВП [18]

Статус пациентов	Диагностический метод	<i>C. pneumoniae</i> , n/N (%)	<i>M. pneumoniae</i> , n/N (%)	<i>Legionella</i> spp., n/N (%)
Амбулаторные и госпитализированные взрослые [23]	МИФ/РНИФ	16/105 (15)	8/105 (8)	Не выявлены
Амбулаторные взрослые [24]	РСК/РНИФ	21/149 (14)*	39/149 (26)*	1/149 (1)
Амбулаторные и госпитализированные взрослые [25]	Выделение в культуре/ РПИФ/МИФ/РНИФ	101/456 (20)	41/456 (9)	8/456 (2)
Госпитализированные взрослые [26]	Выделение в культуре/МИФ/ пассивная гемагглютинация	41/392 (10)	5/392 (1)	48/392 (12)
Госпитализированные взрослые [27]	РНИФ	Не выявлены	24/274 (8)	55/274 (20)
Госпитализированные взрослые [28]	Выделение в культуре/ РНИФ/РСК	27/236 (11)	22/236 (9)	Не выявлены
Госпитализированные взрослые [29]	МИФ	62/346 (18)	101/346 (29)	56/346 (16)
Госпитализированные взрослые [30]	Выделение в культуре	8/255 (3)	41/255 (16)	27/255 (11)
Госпитализированные взрослые [31]	РНИФ	9/334 (3)	19/334 (6)	8/334 (2)
Госпитализированные дети [32]	РНИФ/ИФА/частичная гемагглютинация	4/62 (6)	17/62 (27)	Не определялись
Амбулаторные взрослые [33]	РСК/РНИФ	9/170 (5)	23/170 (14)	1/170 (1)
Госпитализированные пожилые [34]	МИФ/РНИФ	1/104 (1)	–	5/104 (5)

Примечание: * – включая пять случаев микст-инфекции (*C. pneumoniae* и *M. pneumoniae*)

ванных пациентов и заняла второе место в этиологической структуре ВП после *S. pneumoniae*.

Термин «атипичная пневмония» появился в конце 1930-х г., когда впервые были описаны несколько случаев респираторного заболевания с необычными клиническими проявлениями: непродуктивный кашель, одышка, осиплость голоса, цианоз, заторможенность, профузная потливость, диффузная мелкоочаговая пневмоническая инфильтрация. Впоследствии микроорганизм (тогда он был назван агентом Итона), выделенный у пациентов с подобными респираторными заболеваниями, получил современное название – *M. pneumoniae*. *C. pneumoniae* (до 1989 г. имевшая название TWAR) привлекла внимание исследователей в качестве возбудителя ВП позднее – в 1970-е г. Несмотря на это хламидийные ВП также были отнесены к группе атипичных пневмоний за сходство клинических проявлений.

В настоящее время термин «атипичная пневмония» уже не имеет исключительного отношения к особенностям клинического течения, а объясняет скорее этиологическую принадлежность ВП, поскольку было показано, что типичные и атипичные возбудители ВП могут вызывать сходные клинические проявления, физические и лабораторные находки [24]. Сглаженность различий может быть обусловлена разнообразными факторами, включая возраст пациента, наличие сопутствующих заболеваний, особенности функционирования иммунной системы. В целом, диагностическая информативность клинических проявлений очень низка. И все же, некоторые признаки могут направить на мысль об этиологическом участии *M. pneumoniae* или *C. pneumoniae* [38, 39]: подострое начало (для *C. pneumoniae*), симптомы фарингита (гиперемия зева, боль при глотании), часто сопровождающиеся осиплостью голоса (причем некоторые авторы выделяют ларингит как отличительный признак *C. pneumoniae*-инфекции); длительный, малопродуктивный, нередко приступообразный кашель. В отдельных случаях *C. pneumoniae*-инфекция может проявляться в дебюте свистящим дыханием на фоне бронхообструктивного синдрома. Рентгенологическая картина характеризуется мелкоочаговой, нередко многофокусной инфильтрацией, без образования плеврального выпота или полостей в легком. Воспалительные изменения в периферической крови часто отсутствуют. *C. pneumoniae*, впрочем как и *M. pneumoniae*, нередко вызывает эпидемические вспышки в закрытых коллективах.

Бронхиальная астма

В последние годы были проведены исследования, результаты которых заставили говорить о возмож-

ном этиопатогенетическом значении *C. pneumoniae* в развитии БА. При этом ставились вопросы о влиянии микроорганизма на манифестацию БА у предрасположенных лиц, частоту и тяжесть обострений, а также естественное течение заболевания [40]. В ходе первых клинических исследований была предпринята попытка установления связи между острой, повторной или персистирующей хламидийной инфекцией и симптомами обструкции дыхательных путей [41]. В целом из 18 контролируемых эпидемиологических исследований («случай/контроль», более 4 000 наблюдений), проведенных с января 1984 г. по март 1999 г., в 15 была продемонстрирована значимая корреляция между хламидийной инфекцией и БА [42]. Причем наиболее тесная взаимосвязь наблюдалась в отношении БА среднетяжелого и тяжелого течения. Что же касается обострений БА, то, по данным различных авторов, от 5 до 30% всех обострений БА связано с острой инфекцией, вызванной атипичными возбудителями – *C. pneumoniae* и *M. pneumoniae* [43, 44]. Результаты большого числа исследований свидетельствуют, что инфекция, вызванная атипичными микроорганизмами в частности, *C. pneumoniae*, не является артефактом выборочных исследований, а закономерно присутствует в качестве одного из звеньев патогенеза БА.

Факторы, поддерживающие предположение об участии *C. pneumoniae* в патогенезе БА ([45], с дополнениями):

- природная особенность *C. pneumoniae* вызывать хроническую инфекцию, часто протекающую субклинически или бессимптомно;
- способность *C. pneumoniae* к росту и размножению внутри клеток эпителия дыхательных путей, макрофагов, эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток;
- эпидемиологические данные, свидетельствующие о связи между предполагаемой персистирующей инфекцией и распространенностью БА;
- связь между степенью тяжести астмы и повышенными титрами антител к *C. pneumoniae* (в отличие от других респираторных патогенов);
- способность *C. pneumoniae* индуцировать цилиостаз в бронхах;
- способность *C. pneumoniae* индуцировать выработку провоспалительных цитокинов в инфицированных клетках.

Хроническая обструктивная болезнь легких

Вопрос о роли *C. pneumoniae* при стабильном течении или инфекционном обострении ХОБЛ изучается давно, и до сих пор мнения ученых расходятся до диаметрально противоположных полюсов.

На одной чаше весов оказывается гипотеза, суть которой состоит в следующем: хроническая хламидийная инфекция усиливает ассоциированное с продуктами табакокурения воспаление в дыхательных путях и таким образом способствует развитию более выраженных необратимых изменений в дыхательных путях, проявляющихся в виде бронхообструкции. Эта гипотеза подтверждается данными о том, что хроническая колонизация дыхательных путей ассоциируется со значительными нарушениями дыхательной функции [46] и что хроническая хламидийная инфекция встречается у пациентов с ХОБЛ значительно чаще, чем у здоровых людей той же возрастной группы [47–50]. Кроме того, некоторые ученые связывают с определенной ролью *C. pneumoniae* не только стабильное течение ХОБЛ, но и те обострения, которые принято считать инфекционнозависимыми. Об этом говорят результаты исследований (табл. 3). Роль основных «виновников» обострения (*Haemophilus influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae*) при этом ни в коем случае не умаляется.

С другой стороны, находится немало противников версии о существенной роли «атипичных» микроорганизмов в развитии и течении ХОБЛ. В качестве примера можно привести результаты недавнего исследования, проведенного у пациентов со стабильным течением и переносящих обострение ХОБЛ. Вклад *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* и *L. pneumophila* оценивался в образцах мокроты с применением ПЦР в реальном времени. Ни в одном из 248 образцов мокроты, полученных у 104 пациентов (у 122 – при стабильном течении, у 126 – при обострении) не была обнаружена ДНК вышеуказанных возбудителей [51].

Инфекции верхних дыхательных путей

В отличие от внебольничной пневмонии, инфекции верхних дыхательных путей, такие как острый бактериальный синусит, тонзиллофарингит, реже связаны с «атипичными» возбудителями. В любом случае, как правило, речь идет о малосимптомном нетяжелом заболевании, часто разрешающемся самостоятельно. Проиллюстрировать это утвер-

ждение могут результаты исследования, в котором из 512 случаев острых респираторных заболеваний серологические признаки острой *C. pneumoniae*-инфекции присутствовали у 13 пациентов с нетяжелой инфекцией верхних дыхательных путей и у 7 пациентов с бактериальным синуситом [52].

В этиологии острого фарингита основную роль играют вирусы (прежде всего аденовирус, респираторный синцитиальный, вирус гриппа и парагриппа) и *Streptococcus pyogenes*. В связи с этим, лечение обычно не предусматривает назначение препаратов, активных в отношении внутриклеточных микроорганизмов. В развитии бактериального нестрептококкового фарингита роль *C. pneumoniae* определена не вполне четко. В недавнем исследовании с участием 127 детей с симптомами фарингита острая *C. pneumoniae*-инфекция была выявлена у 10 пациентов (в том числе только у 4 пациентов в виде моноинфекции) [53]. Вопрос о том, насколько важна диагностика «атипичных» микроорганизмов при бактериальном фарингите для определения лечебной тактики, в особенности с учетом высокой вероятности последующей персистенции *C. pneumoniae*, остается открытым. Это касается и ситуации с тонзиллитом, при котором роль β -гемолитического стрептококка остается ведущей.

При хроническом риносинусите роль *C. pneumoniae* представляется еще более шаткой. Так, при исследовании с помощью ПЦР слизистых выделений 11 пациентов с хроническим риносинуситом ни в одном образце не была выявлена ДНК *C. pneumoniae* [54].

Лечение *C. pneumoniae*-инфекции

На сегодняшний день вполне очевидно, что основная доля в ряду *C. pneumoniae*-ассоциированных респираторных инфекций приходится на ВП. С другой стороны, большинство исследователей сходятся во мнении, что «атипичные» микроорганизмы, к которым принадлежит и *C. pneumoniae*, относятся к группе основных возбудителей нетяжелых ВП (в качестве единственного или копатогена) [55] (табл. 4).

Существенные методические ограничения этио-

Таблица 3. Частота выделения *C. pneumoniae* у пациентов с обострением ХОБЛ [18]

Автор	Диагностический метод	Результат п/Н (%)
Blasi, 2002	ПЦР, МИФ	2/34 (6)
Miyashita, 1993-1996	МИФ	6/77 (7.8)
Mogulkoc, 1999	МИФ	11/49 (22)
Karnak, 2001	МИФ	13/38 (34)
Seemungal, 2002	ПЦР	9/33 (28)

Пациенты	Этиология
Амбулаторные	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> Респираторные вирусы
Госпитализированные в отделение общего профиля	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>Legionella</i> spp. Аспирация Респираторные вирусы

логической диагностики заставляют определенным образом изменять подходы к антибактериальной терапии ВП (как, впрочем, и обострения ХОБЛ и другой острой хламидийной инфекции). Речь идет о проведении эмпирической терапии, основанной на знании очерченного круга возбудителей, а также о выявлении анамнестических и клинических особенностей картины инфекции, позволяющих заподозрить присутствие «атипичного» возбудителя.

Перечень антибактериальных препаратов, активных в отношении внутриклеточных микроорганизмов, т.е. проникающих через клеточную стенку и создающих высокие внутриклеточные концентрации, хорошо известен. К нему относятся антибиотики нескольких групп: макролиды (эритромицин, спирамицин, джозамицин, азитромицин, кларитромицин и др.), респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин), тетрациклины (доксциклин). При выборе оптимального антибиотика для лечения нетяжелой ВП (а именно для этой категории пациентов роль *C. pneumoniae* наиболее существенна) необходимо учитывать не только особенности спектра активности, но и фармакокинетические особенности и профиль безопасности. С этой точки зрения, нако-

пленный клинический опыт позволяет считать макролиды наиболее привлекательной группой, в особенности в сравнении с доксициклином. В последние годы была показана высокая эффективность респираторных фторхинолонов, приближающаяся к таковой макролидов в лечении амбулаторных пациентов [57, 58].

Некоторые исследования последнего времени свидетельствуют о том, что эмпирическая терапия, назначенная с учетом высокой вероятности «атипичной» этиологии, приводит к лучшим результатам в виде уменьшения сроков наступления клинической стабильности и снижения летальности [59, 60,]. Более того, рекомендации американских экспертов по ведению ВП представляют антибиотики обсуждаемых групп в качестве препаратов первой линии для амбулаторных пациентов и некоторых категорий госпитализированных пациентов (табл. 5).

Однако существует немало сторонников рекомендаций европейских экспертов, которые не видят первостепенной важности в назначении антибиотиков с «атипичной» активностью амбулаторным пациентам и предлагают бета-лактамы (амоксциллин) в качестве препаратов выбора [61]. Эта точка зрения подкрепляется данными исследований, свидетельствующими о сопоставимой клинической эффективности макролидов и бета-лактамов у этой категории пациентов [57].

Длительность лечения ВП и острой хламидийной инфекции в целом также может вызывать дискуссию. С одной стороны, продолжительность антибактериальной терапии не должна быть менее 2–3 недель (даже при более быстром клиническом выздоровлении), чтобы не привести к рецидиву инфекции. С другой стороны, активно внедряется опыт применения коротких курсов азитромицина и даже его однократное назначение при нетяжелой ВП [62].

Необходимо сказать несколько слов о возможностях лечения хронической персистирующей инфек-

Таблица 5. Антибиотики, рекомендованные для эмпирической терапии ВП [56 с изменениями]

Амбулаторные пациенты	Нет сопутствующей патологии, не было анти-микробной терапии в предшествующие 3 месяца. Сопутствующая патология (сердечно-сосудистые, легочные, печеночные, почечные заболевания, диабет, иммунодефицитные состояния/заболевания, алкоголизм, злокачественные новообразования) или предшествующая анти-бактериальная терапия	Макролид или доксициклин Респираторный фторхинолон: моксифлоксацин, гемифлоксацин или левофлоксацин (750 мг) <i>или</i> β -лактамы + макролид
Пациенты, госпитализированные в отделение общего профиля		Респираторный фторхинолон <i>или</i> β -лактамы + макролид

ции. На сегодняшний день не существует никаких четких рекомендаций в отношении лечения хронической инфекции, несмотря на то что опыт применения макролидов у пациентов с БА насчитывает более 40 лет. В самых первых исследованиях, на фоне применения тропандомицина, у пациентов снижалась потребность в глюкокортикостероидах, уменьшались проявления гиперреактивности дыхательных путей, улучшались показатели функции дыхания (объем форсированного выдоха за первую секунду – ОФВ1 и форсированная жизненная емкость легких – ФЖЕЛ). Более новые исследования показали, что применение азитромицина и кларитромицина может уменьшить количество симптомов и улучшить показатели ФВД у пациентов с подтвержденной инфекцией и трудно контролируемые на фоне кортикостероидной терапии проявлениями астмы [63–68]. В отношении режимов дозирования описываемых препаратов можно сказать только одно: их следует применять в дозах ниже среднетерапевтических в течение длительного периода (6–12 недель).

Заключение

C. pneumoniae несомненно является важным патогеном, способным вызывать разнообразные формы острой и хронической патологии бронхолегочной системы. Это, пожалуй, единственное утверждение, которое можно считать бесспорным. Упомянувшиеся выше сложности диагностики *C. pneumoniae*-инфекции затрудняют установление истинной связи между данным возбудителем и тем или иным заболеванием. Серологические методы исследования, которые так

широко применяются в современной практике и даже рассматриваются некоторыми экспертами в качестве «золотого стандарта» (например МИФ), очевидно, не отражают реальную картину распространения ни острой, ни хронической инфекции. Но даже если рассматривать серодиагностику в качестве доступного на сегодняшний день стандарта диагностики, то областью применения ее результатов могут быть только ретроспективные сероэпидемиологические исследования. Молекулярные методы, активно развиваемые в последнее время, возможно, займут ведущее место в диагностике хламидийных инфекций, но пока не вышли за рамки их использования в отдельных научных лабораториях.

Невозможность этиологической диагностики инфекции в остром периоде заболевания, особенно при ВП, существенно ограничивает возможности оптимизации антибактериальной терапии. Различные подходы к проведению эмпирической терапии ВП (с «атипичным» прикрытием или без такового), рекомендуемые американскими и европейскими экспертами, характеризуются сопоставимой клинической эффективностью. Тем самым ценность тех или иных рекомендаций в отношении идентификации возбудителя, который, при всей своей важности не является ключевым, применительно к обсуждаемой группе заболеваний, снижается.

Несмотря на это необходимо иметь в виду, что существующие проблемы диагностики обуславливают высокую вероятность того, что истинное значение *C. pneumoniae* в респираторной патологии остается недооцененным.

Литература

1. Kuo C.C., Jackson L.A., Campbell L.A., Grayston J.T. *Chlamydia pneumoniae* (TWAR). Clin Microbiol Rev 1995; 8:451-61.
2. Koh W.P., Taylor M.B., Hughes K., et al. Seroprevalence of IgG antibodies against *Chlamydia pneumoniae* in Chinese, Malays and Asian Indians in Singapore. Int J Epidemiol 2002; 31:1001-7.
3. Ferrari M., Poli A., Olivieri M., et al. Seroprevalence of *Chlamydia pneumoniae* antibodies in a young adult population sample living in Verona. European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) Verona. Infection 2000; 28:38-41.
4. Leowattana W., Mahanonda N., Bhuripanyo K., et al. Seroprevalence of *Chlamydia pneumoniae* infection in Thailand. J med Assoc Thai 2000; 83 Suppl 2:S1-S5.
5. Blasi F., Tarsia P., Arosio C., et al. Epidemiology of *Chlamydia pneumoniae*. Clin Microbiol Infect 1998; 4 Suppl 4:S1-S6.
6. Yang J, Hooper WC, Phillips DJ et al. Induction of pro-inflammatory cytokines in human lung epithelial cells during *Chlamydia pneumoniae* infection. Infect Immun 2003; 71:614–20.
7. Halme S., Latvala J., Karttunen R., et al. Cell-mediated immune response during primary *Chlamydia pneumoniae* infection. Infect Immun 2000; 68:7156-8.
8. Redecke V., Dalhoff K., Bohnet S., et al. Interaction of *Chlamydia pneumoniae* and human alveolar macrophages: infection and inflammatory response. Am J Respir Cell Mol Biol 1998; 19:721-7.
9. Peeling R.W., Bailey R.L., Conway D.J., et al. Antibody response to the 60-kDa chlamydial heat-shock protein is associated with scarring trachoma. J Infect Dis 1998; 177:256-9.
10. Peeling R.W., Kimani J., Plummer F., et al. Antibody to chlamydial hsp60 predicts an increased risk for chlamydial pelvic inflammatory disease. J Infect Dis 1997; 175:1153-8.

11. Toye B., Laferriere C., Claman P., et al. Association between antibody to the chlamydial heat-shock protein and tubal infertility. *J Infect Dis* 1993; 168:1236-40.
12. Brunham R.C., Peeling R., Maclean I., Kosseim M.L., Paraskevas M. Chlamydia trachomatis-associated ectopic pregnancy: serologic and histologic correlates. *J Infect Dis* 1992; 165:1076-81.
13. Huittinen T., Hahn D., Anttila T., et al. Host immune response to Chlamydia pneumoniae heat shock protein 60 is associated with asthma. *Eur Respir J* 2001; 17:1078-82.
14. Mayr M., Metzler B., Kiechl S., et al. Endothelial cytotoxicity mediated by serum antibodies to heat shock proteins of *Escherichia coli* and *Chlamydia pneumoniae*: immune reactions to heat shock proteins as a possible link between infection and atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99:1560-6.
15. Тартаковский И.С. Современные подходы к диагностике атипичных пневмоний. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2000; 1:60-8.
16. Dowell S.F., Peeling R.W., Boman J., et al. 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; 33:492-503.
17. Blasi F., Tarsia P., Arosio C., Fagetti L., Allegra L. Epidemiology of *Chlamydia pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4:1-6.
18. Blasi F. Atypical pathogens and respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2004; 24:171-82.
19. Tondella M.L.C., Talkington D.F., Holloway B.P., et al. Development and evaluation of Real-time PCR-based fluorescence assays for detection of *Chlamydia pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2002; 40:575-83.
20. Miyashita N., Obase Y., Fukuda M., et al. Evaluation of the diagnostic usefulness of real-time PCR for detection of *Chlamydomphila pneumoniae* in acute respiratory infections. *J Infect Chemother* 2007; 13:183-7.
21. File T.M. Jr., Tan J.S., Plouffe J.F. The role of atypical pathogens: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, and *Legionella pneumophila* in respiratory infection. *Infect Dis Clin North Am* 1998; 12:569-92.
22. Niederman M.S., Mandell L.A., Anzueto A., et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1730-54.
23. Almirall J., Morato I., Riera F., et al. Incidence of community-acquired pneumonia and *Chlamydia pneumoniae* infection: a prospective multicentre study. *Eur Respir J* 1993; 6:14-8.
24. Marrie T.J., Peeling R.W., Fine M.J., Singer D.E., Coley C.M., Kapoor W.N. Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: the frequency of atypical agents and clinical course. *Am J Med* 1996; 101:508-15.
25. File T.M. Jr., Segreti J., Dunbar L., et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1965-72.
26. Sopena N., Sabria-Leal M., Pedro-Botet M.L., et al. Comparative study of the clinical presentation of Legionella pneumonia and other community-acquired pneumonias. *Chest* 1998; 113:1195-200.
27. Aubertin J., Dabis F., Fleurette J., et al. Prevalence of legionellosis among adults: a study of community-acquired pneumonia in France. *Infection* 1987; 15:328-31.
28. Steinhoff D., Lode H., Ruckdeschel G., et al. *Chlamydia pneumoniae* as a cause of community-acquired pneumonia in hospitalized patients in Berlin. *Clin Infect Dis* 1996; 22:958-64.
29. Lieberman D., Lieberman D., Porath A. Seasonal variation in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 1996; 9:2630-4.
30. Neill A.M., Martin I.R., Weir R., et al. Community acquired pneumonia: aetiology and usefulness of severity criteria on admission. *Thorax* 1996; 51:1010-6.
31. Bohte R., van Furth R., van den Broek P.J. Aetiology of community-acquired pneumonia: a prospective study among adults requiring admission to hospital. *Thorax* 1995; 50:543-7.
32. Chaudhry R., Nazima N., Dhawan B., Kabra S.K. Prevalence of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in children with community acquired pneumonia. *Indian J Pediatr* 1998; 65:717-21.
33. Bochud PY, Moser F, Erard P, et al. Community-acquired pneumonia. A prospective outpatient study. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80:75-87.
34. El Solh A.A., Sikka P., Ramadan F., Davies J. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:645-51.
35. Heiskanen-Kosma T., Korppi M., Jokinen C., et al. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:986-91.
36. Principi N., Esposito S., Blasi F., Allegra L. Role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in children with community-acquired lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1281-9.
37. Wubbel L., Muniz L., Ahmed A., et al. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:98-104.
38. Cunha B.A. The atypical pneumonias: clinical diagnosis and importance. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12:12-24.
39. Ishida T., Miyashita N., Nakahama C. Clinical differentiation of atypical pneumonia using Japanese guidelines. *Respirology* 2007; 12:104-10.
40. Daian C.M., Wolff A.H., Bielory L. The role of atypical organisms in asthma. *Allergy Asthma Proc* 2000; 21:107-11.
41. Hahn D.L., Dodge R.W., Golubjatnikov R. Association of *Chlamydia pneumoniae* (strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis, and adult-onset asthma. *JAMA* 1991; 266:225-30.
42. Hahn D.L. *Chlamydia pneumoniae*, asthma and COPD: what is the evidence? *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83:271-88.

43. Esposito S., Principi N. Asthma in children: are chlamydia or mycoplasma involved? *Paediatr Drugs* 2001; 3:159-68.
44. Isaacs D., Joshi P. Respiratory infections and asthma. *Med J Aust* 2002; 177(Suppl):S50-1.
45. Von Hertzen L.C. Role of persistent infection in the control and severity of asthma: focus on *Chlamydia pneumoniae*. *Eur Respir J* 2002; 19:546-56.
46. Von Hertzen L.C. *Chlamydia pneumoniae* and its role in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Med* 1998; 30:27-37.
47. Blasi F., Legnani D., Lombardo V.M., et al. *Chlamydia pneumoniae* infection in acute exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 1993; 6:19-22.
48. Blasi F., Damato S., Cosentini R., et al. *Chlamydia pneumoniae* and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment. *Thorax* 2002; 57:672-6.
49. Von Hertzen L.C., Isoaho R., Leinonen M., et al. *Chlamydia pneumoniae* antibodies in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Epidemiol* 1996; 25:658-64.
50. Park S.J., Lee Y.C., Rhee Y.K., et al. Seroprevalence of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in stable asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Korean Med Sci* 2005; 20:225-8.
51. Diederer B.M., van der Valk P.D., Kluytmans J.A., et al. The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 30:240-4.
52. Juvonen R., Bloigu A., Paldanius M., et al. Acute *Chlamydia pneumoniae* infections in asthmatic and non-asthmatic military conscripts during a non-epidemic period. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14:207-12.
53. Esposito S., Blasi F., Bosis S., et al. Aetiology of acute pharyngitis: the role of atypical bacteria. *Journal of Medical Microbiology* 2004; 53:645-51.
54. Lee R.E., Kaza S., Plano G.V., et al. The role of atypical bacteria in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 133:407-10.
55. Lode H.M. Managing community-acquired pneumonia: a European perspective. *Respir Med* 2007; 101:1864-73.
56. 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. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 44:S27-72.
57. Pavié G.J., Prida C.J.M., Díaz F.A., et al. Assessment of the management of community-acquired pneumonia in adults outpatients. *Rev Med Chil* 2005; 133:1322-30.
58. Segreti J., House H.R., Siegel R.E. Principles of antibiotic treatment of community-acquired pneumonia in the outpatient setting. *Am J Med* 2005; 118:21S-28S.
59. Arnold F.W., Summersgill J.T., Lajoie A.S., et al. A worldwide perspective of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:1086-93.
60. Gotfried M.H. Appropriate outpatient macrolide use in community-acquired pneumonia. *J Am Acad Nurse Pract* 2004; 16:146-50.
61. Woodhead M., Blasi F., Ewig S., et al. Guidelines for the Management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; 26:1138-80.
62. Drehobl M.A., De Salvo M.C., Lewis D.E., et al. Single-dose azithromycin microspheres vs clarithromycin extended release for the treatment of mild-to-moderate community-acquired pneumonia in adults. *Chest* 2005; 128:2230-7.
63. Amayasu H., Yoshida S., Ebana S., et al. Clarithromycin suppresses bronchial hyperresponsiveness associated with eosinophilic inflammation in patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 4:594-8.
64. Black P.N., Blasi F., Jenkins C.R., et al. Trial of roxithromycin in subjects with asthma and serological evidence of infection with *Chlamydia pneumoniae*. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:536-41.
65. Kraft M., Cassell G.H., Pak J., et al. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in asthma. Effect of Clarithromycin. *Chest* 2002; 121:1782-8.
66. Ekici A., Ekici M., Erdemoglu A.K. Effect of azithromycin on the severity of bronchial hyperresponsiveness in patients with mild asthma. *J Asthma* 2002; 39:181-5.
67. Kostadima E., Tsiodras S., Alexopoulos E.I., et al. Clarithromycin reduces the severity of bronchial hyperresponsiveness in patients with asthma. *Eur Respir J* 2004; 23:714-7.
68. 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; 1:e11.