



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacsmc.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписные индексы

По каталогу «Журналы России» на 2020 г. агентства «Роспечать»:

82125 – единый подписной индекс;

T6708 – для юридических лиц.

Подписка на сайте издателя

<https://service.iacsmc.ru>

Адрес для корреспонденции

214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
www.cmac-journal.ru

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2020.

Содержание

252 От редакции

Болезни и возбудители

- Козлов Р.С., Андреева И.В., Стецюк О.У., Муравьев А.А.
254 Вакцинация против пневмококковой инфекции взрослых пациентов с сопутствующими заболеваниями: взгляд через призму клинических рекомендаций
 Кожушная О.С., Солопова Г.Г., Воропаев А.Д., Маркова Ж.В., Сацук А.В., Баламожнова А.О., Новичкова Г.А.
266 Эпидемиологическое расследование вспышки кандидемий, вызванной *S. parapsilosis*, в центре детской гематологии/онкологии

Антибиотикорезистентность

- Гординская Н.А., Беляева Е.В., Борискина Е.В., Кряжев Д.В.
272 Проблема антибиотикорезистентности стафилококков в педиатрических стационарах
 Карпов О.Э., Гусаров В.Г., Замятин М.Н., Орлова О.А., Петрова Л.В., Камышова Д.А., Демантиенко М.В., Габоян Я.С., Пивкина А.И., Гриценко Е.А.
277 Управление антибиотикорезистентностью в стационаре: современные реалии и перспективы
 Шедько Е.Д., Тимошина О.Ю., Азизов И.С.
287 Молекулярная эпидемиология генов группы *trc*

Опыт работы

- Гороховский В.С., Слободенюк Е.В., Бобровникова М.Ю., Дьяченко С.В.
302 Влияние сотовых телефонов медицинского персонала на распространение проблемных резистентных микроорганизмов
 Иванова О.В., Эйдельштейн И.А., Ромашов О.И., Козлов Р.С.
306 Оценка влияния мутаций в гене 23S рРНК *Mycoplasma pneumoniae*, обуславливающих устойчивость к макролидам, на тяжесть течения внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста, находившихся на лечении в Смоленском военном госпитале
 Егорова С.А., Кафтырева Л.А.
314 Методологические подходы к определению чувствительности штаммов *Salmonella* к фторхинолонам

Оценка влияния мутаций в гене 23S рРНК *Mycoplasma pneumoniae*, обуславливающих устойчивость к макролидам, на тяжесть течения внебольничной пневмонии у лиц молодого возраста, находившихся на лечении в Смоленском военном госпитале

Иванова О.В.¹, Эйдельштейн И.А.², Ромашов О.И.¹, Козлов Р.С.²

¹ Филиал №4 ФГКУ «1586 ВКГ» Минобороны России, Смоленск, Россия

² НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

Контактный адрес:

Инна Александровна Эйдельштейн
Эл. почта: Inna.Edelstein@antibiotic.ru

Ключевые слова: внебольничная пневмония, *Mycoplasma pneumoniae*, ген 23S рРНК, мутации, резистентность к макролидам.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Оценить влияние мутаций в гене 23S рРНК *Mycoplasma pneumoniae*, обуславливающих устойчивость к макролидным антибиотикам, на тяжесть течения внебольничной пневмонии (ВП) у иммунокомпетентных лиц молодого возраста.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 42 историй болезни пациентов молодого возраста с ВП, находившихся на лечении в Смоленском военном госпитале в период с 25.10.2017 г. по 25.12.2019 г., у которых выявлена *M. pneumoniae*. Диагноз ВП установлен на основании клинико-лабораторных и рентгенологических данных. До назначения антибактериальной терапии соскобы с задней стенки глотки на наличие ДНК *M. pneumoniae* исследовали с использованием коммерческого набора реагентов «АмплиСенс® *Mycoplasma pneumoniae/Chlamydophila pneumoniae*-FL». Наличие мутаций в гене 23S рРНК *M. pneumoniae* определяли с использованием модифицированной методики ПЦР-РВ с эффектом гашения флуоресценции зонда праймером (патент № 2646123).

Результаты. Все пациенты с выявленной *M. pneumoniae* при поступлении в стационар имели клиническую картину нетяжелой ВП. Все пациенты получали азитромицин или кларитромицин в стандартных дозах. Лихорадка носила фебрильный характер ($39,2 \pm 0,6^\circ\text{C}$) не более суток после назначения макролидов и нормализовалась в течение 72 ч. Дыхательной недостаточности и других осложнений ВП у пациентов не отмечалось. Макролидорезистентный генотип *M. pneumoniae* был выявлен у 4 (9,5%) пациентов. Клинико-лабораторное и рентгенологическое разрешение ВП у всех пациентов наступало на 10–16 день.

Выводы. Различий в тяжести течения между ВП, вызванной *M. pneumoniae*, несущей мутации в гене 23S рРНК, и ВП, вызванной «диким типом» *M. pneumoniae*, выявлено не было.

Original Article

Effect of 23S rRNA gene mutations in *Mycoplasma pneumoniae* on severity of community-acquired pneumonia in young adult patients treated at the Smolensk military hospital

Ivanova O.V.¹, Edelstein I.A.², Romashov O.I.¹, Kozlov R.S.²

¹ Branch #4 of Military Clinical Hospital #1586, Smolensk, Russia

² Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Contacts:

Inna A. Edelstein
E-mail: Inna.Edelstein@antibiotic.ru

Key words: community-acquired pneumoniae, *Mycoplasma pneumoniae*, 23S rRNA gene, mutations, macrolide resistance.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

Objective. To evaluate effect of 23S rRNA gene mutations in *Mycoplasma pneumoniae* on severity of community-acquired pneumonia (CAP) in young adult patients.

Materials and methods. A total of 42 case histories of young adult patients with CAP treated at the Smolensk military hospital over the period of 25 October 2017 to 25 December 2019 were reviewed. «AmpliSens® *Mycoplasma pneumoniae/Chlamydophila pneumoniae*-FL» real-time PCR kit was used to detect *M. pneumoniae* from nasopharyngeal swabs collected prior to antimicrobial therapy. Testing for 23S rRNA gene mutations conferring macrolide resistance was performed by real-time PCR melt curve analysis (patent no. 2646123) and confirmed by DNA sequencing.

Results. All patients had a clinical picture of non-severe CAP on hospital admission. All patients were treated with standard doses of azithromycin or clarithromycin. No respiratory failure or any other complications were observed. Macrolide-resistant genotype of *M. pneumoniae* was detected in 4 (9.5%) patients. Clinical, laboratory and radiological resolution of pneumonia in all cases occurred on day 10–16, regardless of the presence of macrolide-resistant genotype.

Conclusions. There were no differences in clinical course of severity between CAP caused by *M. pneumoniae* with 23S rRNA gene mutation and CAP caused by wild-type *M. pneumoniae*. The presence of mutations in the 23S rRNA gene of *M. pneumoniae* did not worsen the clinical course of CAP.

Иванова О.В. и соавт.

Введение

Внебольничная пневмония (ВП) является одним из самых распространенных инфекционных заболеваний и сложной проблемой здравоохранения. В 2018 г. заболеваемость ВП в России составила 49,2 на 10 тыс. населения, что на 16% выше, чем в 2017 г. (41,2 на 10 тыс. населения) [1].

В Вооруженных силах РФ в 2018 г. заболеваемость ВП составила 277 на 10 тыс. военнослужащих по призыву и 52 на 10 тыс. военнослужащих по контракту [2]. В изолированных и полуизолированных группах военнослужащих в связи с наличием длительных контактов сохраняются благоприятные условия для циркуляции возбудителей, что приводит к быстрому и широкому инфицированию членов организованных коллективов [3–4].

Большинство случаев заболевания ВП связано с относительно небольшим кругом патогенов, к которым относятся *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, респираторные вирусы, энтеробактерии, *Staphylococcus aureus* и *Legionella pneumophila* [5]. Существенное место в этиологии ВП принадлежит так называемым атипичным возбудителям: *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *L. pneumophila*. При нетяжелом течении инфекций нижних дыхательных путей доля *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* в этиологической структуре суммарно достигает 20–30% [5–6].

M. pneumoniae является одним из наиболее часто встречаемых атипичных возбудителей ВП. В России, по данным различных исследований, *M. pneumoniae* выявляется в 9,5–16,7% случаев в группе нетяжелой пневмонии у военнослужащих по призыву [3, 7–10].

Как правило, у лиц молодого возраста пневмония микоплазменной этиологии имеет нетяжелое течение и благоприятный исход [9, 11]. Тяжелое течение характеризуется высокой лихорадкой, быстрым прогрессированием дыхательной недостаточности, может приводить к летальному исходу [9, 11].

Наиболее частыми клиническими проявлениями пневмонии, вызванной *M. pneumoniae*, являются: сухой кашель, который может носить характер приступообразного, затяжного; лихорадка (на начальной стадии обычно характерен субфебрилитет); интоксикационный синдром, проявляющийся головной болью, общей слабостью, миалгией, а также насморк и першение в горле в первые дни заболевания [5]. Данные физикального исследования у лиц молодого возраста чаще скудные: нет изменений перкуторного звука, при аускультации могут выявляться сухие или единичные мелкопузырчатые хрипы, возможно только ослабление везикулярного дыхания. Рутинные методы обследования больных с признаками инфекции нижних дыхательных путей часто не выявляют свойственных для пневмонии патологических изменений. Через 3–7 дней от манифестации заболевания появляются рентгенологические изменения, которые не всегда имеют классическую картину в виде инфильтрации легочной ткани и могут быть представлены лишь усилением легочного рисунка, что затрудняет диагностику пневмонии [11]. Учитывая неспецифический характер симптомов микоплазменной инфекции нижних дыхательных пу-

тей, для установления этиологии и определения тактики лечения пациентов требуется обязательная лабораторная диагностика, где наибольшую ценность имеет анализ мокроты в связи с высокой концентрацией возбудителя в нижних дыхательных путях. Однако, учитывая непродуктивный кашель, характерный для микоплазменной пневмонии, и отсутствие возможности получить мокроту для исследования, как правило, используют образцы из верхних дыхательных путей – соскоб с задней стенки глотки и носоглотки [12]. Культуральный метод является трудоемким и дорогостоящим, так как *M. pneumoniae* относится к медленно растущим бактериям, очень требовательным к условиям культивирования. Наиболее точная серологическая диагностика обеспечивается при определении IgM и IgG в парных сыворотках, собранных с интервалом 2–3 недели, а свидетельством микоплазменной инфекции считается как минимум 4-кратное нарастание титра антител. Длительное время исследования не позволяет использовать эти методы для стационарной практики. Наибольшее значение в верификации микоплазменной инфекции в настоящее время имеет полимеразная цепная реакция (ПЦР), а использование этой технологии в режиме реального времени и мультиплексном формате позволяет одновременно выявить несколько этиологических значимых патогенов и назначить этиотропную терапию, а также скорректировать результаты эмпирической терапии [12].

Макролиды являются препаратами с высокой активностью в отношении атипичных возбудителей и включены в схемы терапии первой линии для лечения ВП микоплазменной этиологии. Они обеспечивают высокую концентрацию в бронхиальном секрете и легочной ткани, имеют высокий профиль безопасности и обладают уникальным противовоспалительным эффектом [13].

Начиная с 2000 г., отмечается распространение вторичной резистентности к макролидам у *M. pneumoniae*, причем уровни устойчивости к этим препаратам в настоящее время различаются в разных странах: от 0% до 15% в Европе и США до 30% в Израиле, а самый высокий показатель, характерный для стран Азии, составляет 90–100% [14–15]. В настоящее время хорошо описаны механизмы устойчивости к макролидам у клинических изолятов *M. pneumoniae*. Одним из ведущих механизмов является наличие мутаций в генах пептидилтрансферазной петли V домена 23S рРНК *M. pneumoniae*, которые приводят к снижению аффинности препаратов [16].

В появившихся сообщениях о клинических проявлениях пневмонии, вызванной такими возбудителями, как правило, отмечается отсутствие различий в тяжести течения заболевания у пациентов, инфицированных макролидорезистентными штаммами, и пациентов, инфицированных макролидоочувствительными штаммами *M. pneumoniae* [15, 17]. Клинические симптомы пневмонии, результаты лабораторного и рентгенологического исследований, а также прогностические данные были одинаковыми независимо от профиля чувствительности возбудителя. По данным имеющихся публикаций, клиническая значимость резистентности к макролидам у таких

пациентов обычно ограничивалась увеличением продолжительности симптомов заболевания, не повышая при этом риска развития осложнений [17–18].

Цель работы – оценка влияния мутаций в гене 23S рРНК *M. pneumoniae* на тяжесть течения ВП у иммунокомпетентных лиц молодого возраста, находившихся на лечении в военном госпитале.

Материалы и методы

В ретроспективный анализ для оценки тяжести течения пневмонии включены 84 истории болезни пациентов молодого возраста от 18 до 44 лет с признаками инфекции нижних дыхательных путей, находившихся на лечении в Смоленском военном госпитале в период с 25.10.2017 г. по 25.12.2019 г. Все заболевшие – это лица молодого возраста ($20 \pm 1,9$ лет), мужского пола, не имеющие сопутствующей патологии. При госпитализации проведен сбор анамнеза, физикальное обследование, общий анализ крови, общий анализ мочи, определение С-реактивного белка, биохимический анализ крови, электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки, на основании чего установлен диагноз ВП. У 84 пациентов, не получавших макролидные антибиотики амбулаторно, до назначения антибактериальной терапии (АБТ) и по окончании курса лечения взяты соскобы с задней стенки глотки на наличие ДНК *M. pneumoniae*. Наличие ДНК *M. pneumoniae* исследовали с использованием коммерческого набора реагентов «АмплиСенс® *Mycoplasma pneumoniae/Chlamydophila pneumoniae*-FL» (ЦНИИ эпидемиологии, Россия) на основе технологии ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Выделение ДНК проводили с использованием набора «Рибо-Преп» (ЦНИИ эпидемиологии, Россия). Наличие мутаций в гене 23S рРНК определяли в НИИ антимикробной химиотерапии (Смоленск) с использованием модифицированной методики ПЦР-РВ с эффектом гашения флуоресценции зонда праймером (патент № 2646123). Для подтверждения характера мутаций секвенирование проводили с помощью наборов BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit и генетического анализатора Applied Biosystems 3500 Genetic Analyzer (Life Technologies, США), как было описано ранее [16].

Результаты

M. pneumoniae выявлена у 42 (50%) обследованных, все они при поступлении в стационар имели клиническую картину ВП нетяжелого течения, 0 баллов по шкале SMRT-CO с преобладанием жалоб на общую слабость, кашель со скудной мокротой, повышение температуры тела до 38–39,5°C, озноб и першение в горле. Дыхательной недостаточности, кровохарканья, болей в грудной клетке не отмечено, осложнений пневмонии не зафиксировано. В подавляющем большинстве случаев у пациентов системный воспалительный ответ был выражен незначительно, в общеклиническом анализе крови отмечался лейкоцитоз до $10 \times 10^9/\text{л}$ без сдвига влево. В одном случае при поступлении отмечался лейкоцитоз $15 \times 10^9/\text{л}$ с увеличением палочкоядерных лейкоцитов до 8%. Биохимические показатели

крови и общий анализ мочи без отклонений от нормы. Учитывая непродуктивный характер кашля у этих пациентов, при поступлении в стационар общеклинический и микробиологический анализ мокроты не выполнялся. Макролидорезистентный генотип A2058G был выявлен у 4 (9,5%) пациентов уже при первичном обследовании (Рисунок). В 41 случае рентгенологическая картина носила характер одностороннего поражения легких с инфильтративными изменениями не более чем в двух сегментах. В одном случае имело место двухстороннее поражение легких с локализацией инфильтрации в трех сегментах правого легкого и одном сегменте левого легкого, что однако не отражалось на общем состоянии пациента и тяжести клинических проявлений ВП. Ни в одном из исследованных случаев рентгенологических признаков уплотнения и деструкции легочной ткани или плеврита не выявлено.

Согласно методическим рекомендациям, у пациентов с нетяжелой ВП из числа военнослужащих по призыву терапия начинается с парентеральных антибиотиков [7]. В стационаре в качестве стартовой эмпирической АБТ до получения результатов исследования соскоба использовались цефалоспорины III поколения – цефтриаксон (2 г/сут). При выявлении *M. pneumoniae* всем пациентам в терапию был добавлен азитромицин или кларитромицин в стандартной дозе. Трое пациентов, у которых был выявлен макролидорезистентный генотип *M. pneumoniae*, были из одной войсковой части. У 2 из них стартовая АБТ была начата с цефтриаксона (2 г/сут), и при получении положительного результата на *M. pneumoniae* был добавлен азитромицин в дозе 500 мг/сут. Один пациент уже на начальном этапе

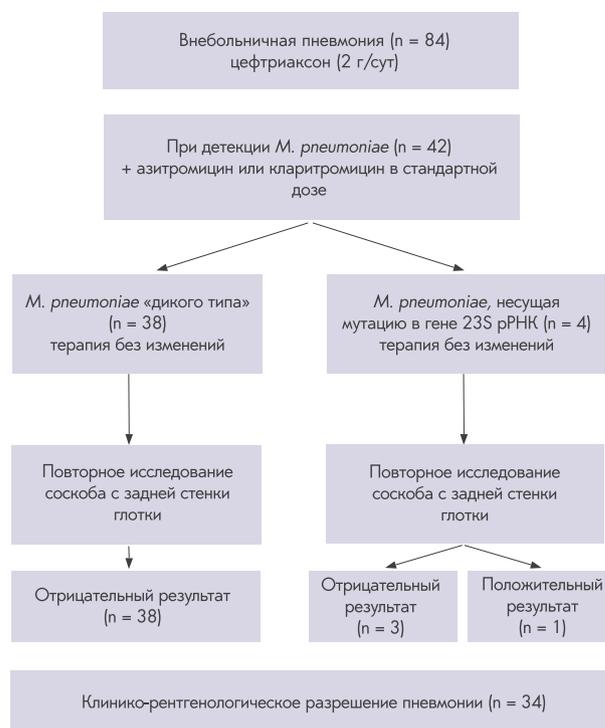


Рисунок. Тактика ведения включенных в исследование пациентов с ВП

получал комбинированную терапию цефтриаксоном (2 г/сут) и кларитромицином (500 мг 2 р/сут). Такое решение было принято лечащим врачом с учетом указаний в анамнезе на выявление *M. pneumoniae* у ранее заболевших из этой войсковой части. У всех обследованных пациентов на фоне лечения отмечалась положительная динамика, лихорадка купирована на вторые сутки от назначения макролидов, осложнений не наблюдалось. Повторной коррекции АБТ не потребовалось. Клинико-лабораторно-рентгенологическое разрешение пневмонии у пациентов с выявленной *M. pneumoniae*, несущей мутации гена 23S рПНК, наступило, как и у других пациентов, на 10–16 сутки; остаточных изменений в виде пневмофиброза, формирования спаек не отмечалось. Общий и биохимический анализы крови в норме, изменений на ЭКГ не выявлено. Явлений постинфекционной астении не отмечалось. При повторном исследовании соскоба с задней стенки глотки ДНК *M. pneumoniae* не обнаружена, в том числе и у трех пациентов с микоплазмой, несущей мутации потенциальной устойчивости к макролидам (Рисунок). У одного пациента с положительным тестом на мутационный профиль эрадикации возбудителя не произошло. Учитывая отсутствие каких-либо клинических проявлений инфекции дыхательных путей у данного пациента, антибиотики повторно не назначались. Все военнослужащие выписаны в удовлетворительном состоянии.

Ниже приведено описание типичного клинического случая пациента с ВП, вызванной *M. pneumoniae* с мутацией в гене 23S рПНК.

Больной П., 21 год, госпитализирован 27.11.2017 г. в пульмонологическое отделение военного госпиталя. При поступлении предъявлял жалобы на общую слабость, кашель преимущественно сухой выраженный, першение в горле, повышение температуры тела до 39,5°C.

Анамнез заболевания: Болен в течение трех суток, когда после эпизода переохлаждения появился сухой кашель, общая слабость. За медицинской помощью обратился 27.11.2017 г., отмечается усиление сухого кашля и повышение температуры тела до 39,5°C, головная боль. Никаких лекарственных препаратов самостоятельно не принимал. При обращении за медицинской помощью в поликлинику военного госпиталя выполнена рентгенография органов грудной клетки (ОГК), выявлена инфильтрация в 6-м сегменте левого легкого, направлен на госпитализацию в стационар. В анамнезе есть указание, что пациент является военнослужащим войсковой части, в которой ранее у заболевших при обследовании обнаружена *M. pneumoniae*.

При поступлении: Сознание ясное. Температура тела 38,8°C, состояние удовлетворительное. Симптомы натяжения отрицательные. Кожа обычной окраски, чистая, цианоза нет, SpO₂ – 98% при дыхании атмосферным воздухом. Доступные пальпации периферические лимфоузлы не увеличены, видимые слизистые розовые, чистые, зев не гиперемирован. Язык чистый, влажный. Перкуторно над легкими ясный легочный звук. При аускультации дыхание в легких везикулярное, слева в нижних отделах незначительно ослаблено, патологических шумов нет, частота дыхательных движений – 17 в минуту. Сердечные

тоны ясные, ритмичные, тахикардия (ЧСС – 120 в минуту). Артериальное давление – 120/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Нижний край печени не пальпируется. Видимых отеков нет. Физиологические отправления в норме.

Общий анализ крови от 28.11.2017 г.: лейкоциты – $7,0 \times 10^9$ /л, эритроциты – $5,02 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 149 г/л, палочкоядерные нейтрофилы – 1%, сегментоядерные нейтрофилы – 65%, моноциты – 10%, эозинофилы – 1%, лимфоциты – 23%, тромбоциты – 207×10^9 /л, СОЭ – 17 мм/ч. В общем анализе мочи и биохимическом анализе крови от 28.11.2017 г. отклонений от нормы нет. Учитывая, что кашель у пациента при поступлении в стационар был непродуктивным, общий анализ мокроты не выполнялся, а для верификации возбудителя был взят соскоб с задней стенки глотки.

Рентгенография ОГК в прямой и боковой проекциях от 27.11.2017 г.: слабоинтенсивная инфильтрация в проекции С6 левого легкого, корни структурные, плевральные синусы свободные; тень сердца не изменена.

Электрокардиография от 28.11.2017 г.: ритм синусовый ЧСС 57–79 в минуту, синусовая аритмия; вертикальное положение электрической оси сердца.

Клинический диагноз: внебольничная очаговая пневмония, с локализацией С6 левого легкого, нетяжелого течения, ДНО. SMRT-СО 0 баллов.

В качестве стартовой терапии был назначен цефтриаксон (2 г/сут), пероральная дезинтоксикация, муколитическая терапия, с жаропонижающей целью назначался диклофенак и парацетамол по показаниям. При получении результатов лабораторных исследований с 29.11.2017 г. в лечение был добавлен азитромицин (500 мг/сут). Температура тела нормализовалась на вторые сутки от начала приема азитромицина. Головная боль при нормализации температуры тела купировалась, на четвертые сутки от начала лечения кашель уменьшился, стал продуктивным с незначительным количеством светлой мокроты. Дополнительное исследование соскоба с задней стенки глотки от 01.12.2017 г. выявило наличие мутации A2058G в гене 23S рПНК *M. pneumoniae*. Учитывая положительную динамику (нормализация температуры тела, улучшение общего самочувствия, уменьшение выраженности кашля), АБТ не менялась. Пациент получал физиолечение с 04.12.2017 г.

При контрольном обследовании в **общем анализе крови** от 07.12.2017 г.: лейкоциты – $8,4 \times 10^9$ /л, эритроциты – $5,1 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 153 г/л, палочкоядерные нейтрофилы – 2%, сегментоядерные нейтрофилы – 51%, моноциты – 10%, эозинофилы – 1%, лимфоциты – 36%, тромбоциты – 380×10^9 /л, СОЭ – 10 мм/ч.

Общий анализ мочи и биохимический анализ крови, ЭКГ: без патологии.

Рентгенография ОГК в прямой и боковой проекциях от 07.12.2017 г.: инфильтрация разрешилась, на ее месте отмечается незначительное усиление и сгущение легочного рисунка.

Перед выпиской пациента из стационара было проведено повторное исследование соскоба – ДНК *M. pneumoniae* не обнаружена. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии на 15 сутки.

Анализ лабораторных, рентгенологических и клинических данных показал, что во всех случаях имела место клиническая картина нетяжелой ВП, а наличие мутации в гене 23S рРНК *M. pneumoniae* никак не осложняло течение заболевания, которое по тяжести симптомов не отличалось от ВП, вызванной «диким типом» *M. pneumoniae*.

Объем поражения легочной ткани не носил распространенного характера, а из респираторных симптомов преобладал сухой кашель, что является характерным для пневмонии, вызванной микоплазменной инфекцией. Имел место невыраженный интоксикационный синдром, а температура тела нормализовалась в течение 48 ч. после назначения макролидов. Лечение не требовало респираторной поддержки и увеличения продолжительности курса АБТ. Анализируя тактику лечения, необходимо отметить, что во всех описанных случаях лихорадка и интоксикационный синдром купировались после назначения азитромицина или кларитромицина в стандартной дозе. В связи с этим следует подчеркнуть, что внедрение ПЦР в схему этиологической диагностики позволяет быстро получить результат и скорректировать лечение в короткие сроки. Комбинированную стартовую терапию (цефалоспорин + макролид) получали на начальном этапе только те пациенты, которые были из воинской части, где ранее выявлялись эпизоды микоплазменной пневмонии. В наших случаях имело место клинико-рентгенологическое разрешение пневмонии без замены макролидов на фторхинолоны, которые также являются высокоактивными в отношении *M. pneumoniae*.

Кроме того, проведенный нами анализ историй болезни подтвердил широкое распространение *M. pneumoniae* среди военного контингента – 50%. Также зафиксировано первое выявление в Смоленском гарнизоне *M. pneumoniae*, имеющих генетические маркеры резистентности, что составляет 9,5% от всех случаев подтвержденной инфекции за анализируемый период. Эпидемиологическая настороженность в данном случае является скорее наблюдательной тактикой и предполагает необходимость контроля за распространением таких изолятов. Выявление у пациента микоплазм с такими характеристиками уже при первом обследовании может свидетельствовать о передаче возбудителя от ранее переболевших сослуживцев или носителей, имевших сухой кашель и другие симптомы респираторных инфекций и не обращавшихся за медицинской помощью. Отсутствие микробиологической эрадикации *M. pneumoniae*, несущей мутации устойчивости к макролидам, после окончания курса терапии в одном из выявленных случаев пневмонии подтверждает необходимость контроля за распространением таких штаммов. Широкое распространение *M. pneumoniae*, имеющих устойчивый профиль, – это актуальная проблема, тре-

бующая активного внедрения диагностических методов. Оценка статуса макролидорезистентности микоплазм наиболее важна в период вспышек, особенно в организованных коллективах, в связи с возможностью инфицирования лиц, имеющих различную сопутствующую патологию и нарушение иммунитета, а также пациентов, у которых, по данным некоторых наблюдений, может быть увеличен период лихорадки при пневмонии, вызванной данным микроорганизмом [18]. Описаны различные внелегочные проявления инфекции *M. pneumoniae*, которые развиваются у пациентов, составляющих группу риска с нарушением иммунитета. Кроме того, длительное персистирование *M. pneumoniae* при отсутствии эрадикации после лечения способствует гиперреактивности дыхательных путей, а также может являться фактором риска повторных эпизодов пневмонии в воинских коллективах [19, 20].

Своевременное обследование пациента с признаками инфекции нижних дыхательных путей на наличие *M. pneumoniae* играет важную роль в выборе АБТ, а также в разумном ограничении назначения макролидов в рутинной практике, а выявление статуса устойчивости может определить тактику ведения пациента при неэффективности ранее выбранной терапии. Кроме того, повторное исследование клинического материала, полученного от пациентов, закончивших курс АБТ, может помочь выявить случаи отсутствия микробиологической эрадикации возбудителя и проследить распространение возбудителя, а также осуществлять мониторинг за вспышками заболевания.

Выводы

Сравнительный ретроспективный анализ представленных случаев ВП, вызванной *M. pneumoniae* с мутацией, обуславливающей устойчивость к макролидным антибиотикам, показал, что клиническая картина ВП у лиц молодого возраста без сопутствующей патологии характеризуется благоприятным течением, не отличается по тяжести течения от ВП, вызванной «диким типом» *M. pneumoniae*. Полученные нами результаты согласуются с имеющимися литературными данными об отсутствии значимых клинических проявлений ВП, вызванных *M. pneumoniae* с мутацией в гене 23S рРНК. Клинические симптомы пневмонии, результаты лабораторного и рентгенологического исследований были одинаковыми независимо от профиля чувствительности возбудителя. Широкое распространение *M. pneumoniae* у больных ВП (50% всех обследованных пациентов), а также выявление *M. pneumoniae* с мутацией, обуславливающей устойчивость к макролидам (9,5% случаев), свидетельствуют о необходимости своевременной лабораторной диагностики.

Литература

1. State report "On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2018". Russian. (Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году»).
2. Zaitsev A.A. Report of the chief pulmonologist of the Ministry of defense of the Russian Federation, 2019. Russian. (Зайцев А.А. Отчет главного пульмонолога Министерства обороны РФ, 2019 г.).
3. Rudoy A.S., Metelsky S.M., Bova A.A., Zhorin V.A., Kharchevnikov S.V. Prevalence of pneumonia caused by *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* in conscripts. *Voennaja medicina*. 2019;2:14-18. Russian. (Рудой А.С., Метельский С.М., Бова А.А., Жарин В.А., Харчевников С.В. Распространенность пневмоний, вызванных *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, у военнослужащих срочной службы. *Военная медицина*. 2019;2:14-18.).
4. Ovchinnikov Yu.V., Zaitsev A.A., Sinopalnikov A.A., Kryukov E.V., Kharitonov M.Yu., Chernov S.A., et al. Community-acquired pneumonia in military personnel: management tactics and antimicrobial therapy. *Voенно-медицинский журнал*. 2016;338(3):4-13. Russian. (Овчинников Ю.В., Зайцев А.А., Синопальников А.А., Крюков Е.В., Харитонов М.Ю., Чернов С.А. и соавт. Внебольничная пневмония у военнослужащих: тактика ведения и антимикробная терапия. *Военно-медицинский журнал*. 2016;338(3):4-13.).
5. Chuchalin A.G., Sinopalnikov A.I., Kozlov R.S., Tyurin I.E., Rachina S.A. Community-acquired pneumonia in adults: A practical guide to diagnosis, treatment, and prevention. A guide for doctors. M.: Medicina. 2010. 107 p. Russian. (Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Тюрин И.Е., Рачина С.А. Внебольничная пневмония у взрослых: Практическое пособие по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. М.: Медицина. 2010. 107 с.).
6. Community-acquired pneumonia. Clinical recommendations. 2019. Available at: www.spulmo.ru. Russian. (Внебольничная пневмония. Клинические рекомендации. 2019 г. Доступно по адресу: www.spulmo.ru).
7. Diagnosis, treatment and vaccination of community-acquired pneumonia in military personnel. Methodical recommendation. Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko. Moscow, 2015. Russian. (Диагностика, лечение и вакцинопрофилактика внебольничных пневмоний у военнослужащих. Методические рекомендации. Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко. Москва, 2015 г.).
8. Speranskaya E.V., Brusnikina I.F., Efimov E.I., Dobrotina I.S., Samokhina L.P. Etiology of community-acquired pneumonia in the military personnel. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2018;20(2):150-155. Russian. (Сперанская Е.В., Бруснигина И.Ф., Ефимов Е.И., Добротина И.С., Самохина Л.П. Оценка этиологической структуры внебольничной пневмонии у военнослужащих. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2018;20(2):150-155.). DOI: 10.36488/смас.2018.2.150-155
9. Koshkarina E.A., Kvashnina D.V., Shirokova I.Yu. Clinical, epidemiological and immunological characteristics of *Mycoplasma pneumoniae* (analytical review). *Medial'.* 2019;1(23):7-18. Russian. (Кошкаркина Е.А., Квашнина Д.В., Широкова И.Ю. Клинико-эпидемиологические и иммунологические характеристики микоплазменных пневмоний (аналитический обзор). *Медиаль*. 2019;1(23):7-18.). DOI: 10.21145/2225-0026-2019-1-7-18
10. Kulikov P.V., Zhogolev S.D., Aminev R.M., Zhogolev K.D., Kuzin A.A., Ryabova S.R., et al. Epidemiological and etiological characteristics of community-acquired pneumonia in conscripts in the modern period. Comparative evaluation of the effectiveness of pneumococcal vaccines. *Zhurnal infektologii*. 2019;2:116-123. Russian. (Куликов П.В., Жоголев С.Д., Аминев Р.М., Жоголев К.Д., Кузин А.А., Рубова С.Р. и соавт. Эпидемиологическая и этиологическая характеристика внебольничной пневмонии у военнослужащих по призыву в современный период. Сравнительная характеристика пневмококковых вакцин. *Журнал инфектологии*. 2019;2:116-123.). DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-2-116-123
11. Rachina S.A., Bobylev A.A. Atypical pathogens of community-acquired pneumonia: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Prakticheskaja pul'monologija*. 2016;2:20-26. Russian. (Рачина С.А., Бобылев А.А. Атипичные возбудители внебольничной пневмонии: от эпидемиологии к особенностям диагностики и лечения. *Практическая пульмонология*. 2016;2:20-26.).
12. Laboratory diagnostics of community-acquired pneumonia. Guidelines. Federal center for hygiene and epidemiology of Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. 2014. Russian. (Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний. Методические рекомендации. Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. 2014 г.).
13. A Practical Guide to Anti-Infectious Chemotherapy. Edited by Strachounsky L.S., Belousov Yu.B., Kozlov S.N. M.: Borges, 2002. Russian. (Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии Под редакцией Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. М.: Боргес, 2002 г.).
14. Zhao F., Liu G., Wu J., Cao B., Tao X., He L., et al. Surveillance of macrolide-resistant mycoplasma pneumoniae in Beijing, China, from 2008 to 2012. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;3(57):1521-1523. DOI: 10.1128/AAC.02060-12
15. Miyashita N., Akaike H., Teranishi H., Ouchi K., Okimoto N. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in adolescents and adults: clinical findings, drug susceptibility, and therapeutic efficacy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(10):5181-5185. DOI: 10.1128/AAC.00737-13
16. Eidelstein I.A., Eidelstein M.V., Romanov A.V., Zaitsev A.A., Rakovskaya I.V., Barkhatova O.I., et al. Four cases of resistance mutations in 23S rRNA gene in *Mycoplasma*

- pneumoniae* isolated from the hospitalized military personnel. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2017;19(3):248-253. Russian. (Эйдельштейн И.А., Эйдельштейн М.В., Романов А.В., Зайцев А.А., Раковская И.В., Бархатова О.И. и соавт. Четыре случая выявления мутаций устойчивости в гене 23S рРНК *Mycoplasma pneumoniae*, выделенных от военнослужащих с пневмонией, находящихся на лечении в военном госпитале. *Клиническая микробиология и анти-микробная химиотерапия*. 2017;19(3):248-253.)
17. Pereyre S., Goret J., Bébéar C. *Mycoplasma pneumoniae*: Current knowledge on macrolide resistance and treatment. *Front Microbiol*. 2016;7:974. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00974
 18. Suzuki S., Yamazaki T., Narita M., Okazaki N., Suzuki I., Kenri T. Clinical evaluation of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(2):709-712. DOI: 10.1128/AAC.50.2.709-712.2006
 19. Atkinson T.P., Balish T.P., Waites K.B. Epidemiology, clinical manifestations, pathogenesis and laboratory detection of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *FEMS Microbiol Rev*. 2008;32(6):956-973. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2008.00129.x
 20. Dobry V.A., Makarevich A.M., Zaitsev A.A., Aliev A.M., Voronina N.V. Ten T.K., et al. Repeated community-acquired pneumonia in young people from organized groups: clinical and prognostic aspects. *Военно-медицинский журнал*. 2020;342(2):46-49. Russian. (Добрых В.А., Макаревич А.М., Зайцев А.А., Алиев А.М., Воронина Н.В., Тен Т.К. и соавт. Повторная внебольничная пневмония у лиц молодого возраста из организованных коллективов: клинические и прогностические аспекты. *Военно-медицинский журнал*. 2020;342(2):46-49.)