

На правах рукописи

**СИДОРЧУК**  
Сергей Николаевич

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ,  
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПНЕВМОХЛАМИДИОЗА  
У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА**

**14.00.10 – инфекционные болезни**  
**14.00.36 – аллергология и иммунология**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Санкт-Петербург**  
**2004**

Работа выполнена в Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук ПОЗНЯК Алексей Леонидович  
доктор медицинских наук профессор СИМБИРЦЕВ Андрей Семенович

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук профессор ТИМЧЕНКО Владимир Николаевич  
доктор медицинских наук СТЕПАНОВ Александр Валентинович

**Ведущая организация**

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия  
имени И.И. Мечникова.

Защита состоится 22 июня 2004 года в 10 часов на заседании  
диссертационного совета Д 215.002.01 при Военно-медицинской академии  
имени С.М.Кирова (194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебелёва, 6)

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке  
Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.

Автореферат разослан 21 мая 2004 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук профессор

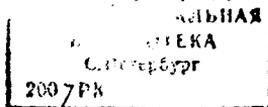
ЛЯШЕНКО Юрий Иванович

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

В этиологии респираторных заболеваний особую значимость приобрела хламидийная инфекция, которая стала серьезной проблемой практической медицины во всех развитых странах мира, в том числе и в России [Гранитов В.М., 2000; Гучев И.А., 2003; Лобзин Ю.В., 2003; Blasi F., 2000]. Наряду с достаточно известными урогенитальными хламидиозами, вызываемыми *Chlamydia trachomatis*, широко распространены респираторные хламидиозы, к числу которых относят острые респираторные заболевания и пневмонии, возникающие в результате заражения как *Chlamydia trachomatis*, так и *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae* [Иванова И.А., 1998; Мавзенюк И.Н., 2001; Германенко И.Г., 2001; Burkhardt O., 2003]. Многие авторы рассматривают хламидии и хламидофиллы как важный этиологический фактор в развитии как острых, так и хронических респираторных заболеваний, патологии ЛОР-органов, основываясь на частом выявлении этих возбудителей в клинических материалах от больных (лимфоидной ткани лимфоглоточного кольца, слизистой оболочке носа, полости рта, глотки, параназальных синусов, барабанной полости и конъюнктивы, а также бронхоальвеолярной жидкости) [Бондарук В.В., 2001; Бурова А.А., 2001; Охлопкова К.А., 2001; Cultara A., 2003]. Из хламидийных поражений дыхательных путей наиболее изучен орнитоз (пситтакоз) и респираторные поражения у детей, обусловленные инфицированием *S. trachomatis* во время родов [Терских И.И., 1979; Казанцев А.П., 1983; Ильинский Ю.А., 1990; Шамансурова Э.А., 1998]. С участием *S. psittaci* в 1970-80 годы в Санкт-Петербурге связывали около трети всех пневмоний [Казанцев А.П., 1973]. В настоящее время *S. psittaci* вызывает 3-4% пневмоний [Синопальников А.И., 2000; Тартаковский И.С., 2000; Берглезова Л.Н., 2000; CDC, 2000]. Считается, что поражения органов дыхания, вызываемые *S. trachomatis*, являются второй по частоте формой хламидийной инфекции у детей первых шести месяцев жизни [Федоров А.М., 1999; Евсюкова И.И., 2000; Бонецкий А.А., 2000].

В последние годы активно изучаются клинические проявления *S. pneumoniae*-инфекции. *S. pneumoniae* в США, Японии и скандинавских странах вызывает от 10 до 20 % всех пневмоний и до 50% респираторных инфекций в целом [Kauppinen M., 1995; Gaillat J., 1996; File T.M., 1998; Kishimoto T., 2003]. Результаты массовых серологических исследований выявили высокую распространенность *S. pneumoniae*. Около 50% взрослых по всему миру имеют антитела к этому возбудителю [Blasi F. 2000]. Такой высокий уровень серопозитивности свидетельствует о возможности повторного заражения *S. pneumoniae*, а также о наличии персистирующей формы данной инфекции у большинства инфицированных лиц [Лыкова Е.А. 2000; Савенкова М.С., 2003; Тимченко О.Л., 2003; Катосова Л.К., 2003]. Сведения о распространении воспалительных



заболеваний респираторного тракта, вызываемых *S. pneumoniae*, в России практически отсутствуют. В то же время повышенный интерес к *S. pneumoniae* обусловлен существующими данными литературы о наличии у инфицированных лиц связей между этой инфекцией и формированием атеросклероза коронарных артерий [Сумароков А.Б., 1999; Лиходед В.Г., 2000; Яковлев В.М., 2000; Басинкевич А.В., 2003; Ramos P., 2000], а также возможной ее этиологической ролью в развитии бронхиальной астмы, саркоидоза и рака легких [Кузьменко Л.Г., 1999; Зайцева О.В., 2001; Визель А.А., 2002; Glaire J., 2000]. По данным различных авторов, отмечаются высокие показатели инфицированности туберкулезных больных внутриклеточными возбудителями, в том числе и хламидиями (от 43,8% до 73%). При данном сочетании туберкулезный процесс приобретает склонность к прогрессирующему течению с развитием тяжелых распространенных форм заболевания [Шумская И.Ю., 2002]. Заслуживают внимания эпидемии, обусловленные *S. pneumoniae*, преимущественно в школах и военных учреждениях, описанные в скандинавских странах с 50-х годов. Публикации относительно подобных вспышек в нашей стране немногочисленные [Королева Е.Б., 2000; Холодок Г.Н., 2000; Вишнякова Л.А., 2001]. Кроме того, возможны заболевания, вызванные одновременно несколькими видами хламидий, а также различными хламидийно-бактериальными и хламидийно-вирусно-бактериальными ассоциациями [Овчаренко С.И., 1999].

Вместе с тем, если роль хламидийной инфекции в развитии заболеваний органов дыхания сейчас не вызывает сомнения, то этиологическая значимость отдельных видов возбудителей у лиц молодого возраста до сих пор достоверно не установлена и остается предметом дискуссий. Наряду с этим, в нашей стране алгоритмы диагностики хламидийной инфекции с преимущественным поражением респираторного тракта и схемы рациональной терапии больных с данной патологией не разработаны. Следовательно, изучение клинических и лабораторных особенностей течения респираторных хламидиозов, а также внедрение в практическую деятельность новых методов диагностики с целью уточнения значения хламидий при респираторных инфекциях, их места и роли как ассоциантов в структуре возбудителей микст-инфекций, разработка рациональных схем их терапии является важной и актуальной задачей для практического здравоохранения и медицинской службы ВС РФ.

#### **Цель исследования**

Изучение роли хламидий как одного из этиологических факторов острых респираторных заболеваний и пневмоний, выявление особенностей клинико-иммунологических проявлений пневмохламидиоза и оптимизация схем его комплексного лечения у лиц молодого возраста.

### Задачи исследования

1. Определить частоту инфицированности больных с острыми респираторными заболеваниями и пневмониями различными видами хламидий и хламидофилл (*C. trachomatis*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci*).
2. Установить структуру и частоту ассоциаций хламидий с другими микроорганизмами у больных острыми респираторными заболеваниями и пневмониями.
3. Выявить клинико-иммунологические особенности течения пневмохламидиоза, а также патоморфологические изменения слизистой оболочки дыхательных путей у лиц, инфицированных хламидиями.
4. Усовершенствовать схемы этиотропного лечения больных хламидийными пневмониями с учетом антибиотикорезистентности возбудителей.
5. Изучить состояние иммунной системы и обосновать целесообразность применения иммуномодулирующих препаратов в программе комплексного лечения больных пневмохламидиозом.

### Положения, выносимые на защиту

1. Хламидии можно рассматривать как один из важных этиологических факторов острых респираторных заболеваний и пневмоний, являющийся причиной не только моно-, но и целого ряда микст-инфекций хламидийно-вирусно-бактериальной природы.
2. Острые респираторные заболевания и пневмонии, в этиологии которых причинно значимыми являются хламидии, характеризуются более выраженными клинико-лабораторными проявлениями, указывающими на неблагоприятное течение под их влиянием респираторных инфекций.
3. Комплексное лечение больных хламидийной пневмонией с учетом чувствительности возбудителя к этиотропным препаратам и в сочетании с иммуномодуляторами улучшают клиническое течение инфекции, обеспечивает более выраженный saniрующий эффект.

### Научная новизна

В результате проведенных исследований определена частота инфицированности различными хламидиями и хламидофиллами больных с воспалительными заболеваниями респираторного тракта. Получены новые данные о патоморфологических изменениях слизистой оболочки респираторного тракта человека при хламидийной инфекции. Впервые изучены клинико-иммунологические особенности течения пневмоний у лиц молодого возраста, инфицированных хламидиями. Предложены и апробированы схемы их этиотропной и иммунной терапии.

### **Практическая значимость**

Усовершенствована схема клинико-лабораторной диагностики хламидийных поражений дыхательных путей у лиц молодого возраста. В качестве доступного метода экспресс-диагностики хламидийной инфекции респираторного тракта рекомендована прямая иммунофлюоресценция (с использованием в качестве диагностикума моноклональных антител). Предложены схемы этиопатогенетической терапии больных пневмохламидиозом на основе оценки антибиоточувствительности хламидий.

### **Апробация и реализация работы**

Материалы диссертации доложены и обсуждены на VIII, IX Международных конференциях «СПИД, рак и родственные проблемы», Санкт-Петербург (2000, 2001); VI Российско-итальянской научной конференции «Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика», Санкт-Петербург (2000); VIII съезде Итало-Российского общества по инфекционным болезням «Проблема инфекции в клинической медицине», Санкт-Петербург (2002); научно-практической конференции «Актуальные вопросы лечения хламидийной инфекции», Санкт-Петербург (2002); VI Российском съезде врачей-инфекционистов, Санкт-Петербург (2003), на клинических конференциях кафедры инфекционных болезней ВМедА им. С.М. Кирова (2001, 2002).

По теме диссертации опубликовано 19 научных работ.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 207 страницах, состоит из введения, 4 глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 330 источников, в том числе 180 отечественных и 150 зарубежных авторов. Текст иллюстрирован 31 таблицами и 12 рисунками.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

При выполнении работы нами за трехлетний период (2000-2003гг.) обследовано 383 военнослужащих, проходящих службу по призыву и по контракту в ЛенВО и СКВО. Наблюдавшиеся больные (308 человек) были мужчинами в возрасте от 18 до 23 лет. Все обследуемые были разделены на 2 опытные группы: больные острыми респираторными заболеваниями (n=90) и пациенты с внебольничной пневмонией (n=218). Контрольную группу составили 75 здоровых лиц - личный состав изолированного воинского коллектива, которые по данным клинического исследования и изучения анамнеза не имели до этого периода острых и хронических респираторных заболеваний. Распределение обследованных лиц, состоявших под наблюдением, по группам представлено в таблице 1.

Клинические исследования проводились в клинике инфекционных болезней ВМедА им. С.М. Кирова, в инфекционном и терапевтическом отделениях 1458 ВГ (г. Моздок, СКВО), а также в 29 инфекционном и 19 пульмонологическом отделениях 442 ОВКГ им. З.П. Соловьева ЛенВО. Лабораторная и бактериологическая диагностика осуществлялась в ГНИИЦ МБЗ НИИ ВМ МО РФ, НИИ гриппа РАМН, ЦКДЛ и лаборатории молекулярно-биологических исследований кафедры микробиологии ВМедА им. С.М. Кирова. Иммунологические исследования проводились в ГИЦ НИИ ОЧБ МЗ РФ. Патоморфологические (гистохимические, цитологические) исследования были выполнены в ГНИИЦ МБЗ НИИ ВМ МО РФ, а электронно-микроскопические исследования осуществляли в научно-исследовательской лаборатории патоморфологии НИИ гриппа РАМН.

Таблица 1

## Общая структура обследованных лиц

Группы обследованных лиц		Число обследованных	
		абс	%
<b>БОЛЬНЫЕ</b>			
1	Больные острыми респираторными заболеваниями, в том числе:	90	23,5
	-ОРЗ по типу ринофарингита	14	3,7
	-ОРЗ по типу фаринготрахеита	16	4,2
	-ОРЗ по типу ларинготрахеита	11	2,8
	-ОРЗ по типу ринофаринготрахеита	17	4,4
	-ОРЗ по типу фаринготрахеобронхита	32	8,4
2	Пациенты с внебольничной пневмонией	218	56,9
ЗДОРОВЫЕ (контрольная группа)		75	19,6
Всего:		383	100

Материалом для исследования являлись: соскобный материал со слизистой оболочки задней стенки глотки, мазки периферической крови; сыворотка крови больных; смывы из задней стенки глотки, бронхов, мокрота. При проведении исследований были использованы музейные штаммы хламидий и хламидофилл из коллекции ГНИИЦ МБЗ НИИ ВМ МО РФ. Зараженные хламидиями музейных штаммов монослойные культуры клеток перевиваемых линий служили тест-объектами для серологических исследований. Для клинико-лабораторной диагностики хламидийных поражений дыхательных путей была разработана специальная диагностическая схема (рис. 1).



Рис. 1. Схема клинко-лабораторной диагностики хламидийных поражений респираторного тракта.

Диагностика хламидийной инфекции осуществлялась с применением следующих методов: метод прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) с моноклональными антителами и поликлональными антителами, метод непрямой иммунофлюоресценции (НРИФ), реакция связывания комплемента (РСК), полимерно-цепная реакция (ПЦР) и метод выделения хламидий на персвиваемой

культуре клеток. На первом этапе мы осуществляли скрининговое исследование соскобных материалов из ротоглотки и сыворотки крови больных для обнаружения АГ хламидий и хламидийных антител с помощью иммунофлюоресцентных методов. На втором этапе, используя ПИФ на основе моноклональных антител и ПЦР, проводили верификацию хламидий и хламидофилов по видам (*S.pneumoniae*, *S.trachomatis*, *S.psittaci*) и выявление их в лейкоцитах периферической крови. На третьем этапе с помощью культурального метода определяли «жизнеспособные» хламидии в различных клинических материалах, в том числе в крови, а также их антибиотикочувствительность.

Иммунофлюоресцентные методы применялись для обнаружения в клинических материалах родоспецифических (групповых) антигенов возбудителя, а также специфических хламидийных антител (иммуноглобулинов различных классов - А, М, G) к антигенам *S.trachomatis*, *S.psittaci* и *S.pneumoniae*. Забор клинического материала (соскобы) осуществляли разовым универсальным зондом «Acellon Multi» (Medscand, Швеция). Для постановки ПИФ с целью диагностики хламидий использовали следующие диагностические наборы: «Chlamyset Antigen» (Orion diagnostica, Finland), «ХлаМоноСкрин» (Ниармедик, Россия), «ХламиСлайт» (Лабдиагностика, Россия), «ХламиДиф» (Диамед, Россия). Для определения хламидийных антител использовались коммерческие тест-системы «MIF» (MRL diagnostics, France), «MIF» (Lab-systems, Finland), «ХламиФлюоСкрин» (Ниармедик, Россия). Диагностически значимыми считали титры хламидийных антител в диапазоне 1:8 - 1:128 и более. ПИФ и ИРИФ осуществляли с учетом требований методических рекомендаций и в соответствии с инструкцией изготовителя тест-системы. РСК применялась для дополнительной диагностики *S.psittaci*. За диагностический титр принимали титр антител 1:16. Культуральные исследования проводили по общепризнанной методике с использованием смешанной перевиваемой культуры клеток LLC+MR2+L929+ВНК-21С с искусственно сниженной резистентностью [Нуралова И.В., 1997]. Для индикации хламидий методом ПЦР мы применяли праймеры, позволяющие диагностировать различные виды хламидий (*S.pneumoniae*, *S.psittaci* и *S.trachomatis*).

С целью подтверждения генерализации инфекционного процесса у всех больных проводили диагностику хламидийно-микоплазменно-бактероидных ассоциаций в периферической крови и ее лейкоконцентраатах с помощью прямой иммунофлюоресценции (ПИФ), ПЦР и культурального метода.

Для оценки морфофункционального состояния слизистой оболочки задней стенки глотки, инфицированной хламидиями, изучали в динамике активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и сукцинатдегидрогеназы (СДГ). Использовались соскобные материалы из задней стенки глотки (86 препаратов) больных пневмониями, у которых были диагностированы хламидии с помощью ПИФ, ПЦР и культурального метода, а также обнаруживались повышенные титры в

сыворотке крови хламидийных антител. Для выявления морфофункциональных особенностей слизистой оболочки применяли окраску гематоксилин-эозином или азур-эозином по Романовскому-Гимзе, которая позволяла составить представление о динамике структур клеток, а также окраску по Эйнарсону для выявления нуклеопротеидов и их характеристик. При гистохимическом исследовании мазки окрашивали по Нахласу-Пирсу для выявления активности дегидрогеназ тетразолневым методом. Оценку активности ЛДГ и СДГ проводили общепринятыми гистохимическими методами [Авандилов Г.Г., 1990].

Кроме того, дополнительно для диагностики возбудителя применялась электронная микроскопия с использованием методики негативного контрастирования. Исследованы 52 образца смывов из задней стенки глотки больных пневмонией.

Иммунологические исследования крови осуществлялись в лаборатории иммунофармакологии ГосНИИ ОЧБ МЗ РФ (руководитель лаборатории – доктор медицинских наук, профессор А.С. Симбирцев). Оценка иммунологических показателей проводилась в динамике: при поступлении больных в стационар и при выписке. Забор венозной крови производился в две пробирки по 10 мл: в сухую стерильную пробирку и пробирку, содержащую гепарин (в концентрации 25 ЕД на 1 мл крови). Исследовали количество лимфоцитов и их субпопуляций (CD3–Т-лимфоциты, CD4–Т-хелперы, CD8 – цитотоксические Т-лимфоциты, соотношение CD4/CD8 – иммунорегуляторный индекс, CD25 – рецепторы к ИЛ-2, CD16 – натуральные киллеры). Для изучения данных показателей использовали проточный цитометр с использованием прямых моноклональных антител. Факторы неспецифической резистентности изучались по функциональной активности клеток крови: фагоцитарное число, фагоцитарный индекс, индекс завершенности фагоцитоза. В изучаемые показатели интерлейкинового статуса входили: спонтанная и индуцированная выработка клетками крови и содержание в сыворотке интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерлейкина-8 (ИЛ-8). Также проводилось сравнительное изучение продукции ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-6 и ФНО в сыворотке крови у обследуемых больных в динамике. Для этого использовались отечественные диагностикумы (НПО «Протеиновый контур», ТОО «Цитокин»). Данные иммунологические исследования проводили с помощью общепринятых методов [Кетлинский С.А., 1998].

Аэробную (пневмококки, стафилококки, стрептококки) и анаэробную (бактероиды, фузобактерии, пептострептококки) микрофлору в клинических материалах от больных диагностировали с использованием традиционных общепринятых бактериологических методик [Кочеровец В.И., 1996; Митрохин С.Д., 2001]. Для бактериологического метода использовались селективные питательные среды, бескислородные газы, а также специальная анаэробная техника. Серологическую диагностику *V. fragilis* проводили с помощью непрямого

иммунофлюоресцентного метода. При оценке серологической активности сывороток крови в отношении бактериальных антигенов за диагностически значимые принимали титры 1:160 и выше. Для экспресс-диагностики использовали ПИФ.

В РТГА определяли титры антител к антигенам вирусов гриппа А и В, парагриппа I, II, III типов, в РСК - титры антител к антигенам аденовирусной, РС- и хламидийной инфекций, в ИФА - содержание антител классов IgM и IgG в единицах оптической плотности к вирусам гриппа А и В, парагриппа I и III типов, аденовирусам и РС-вирусу. За диагностически достоверное принимали 4-кратное и более увеличение титров антител в РТГА, РСК, а также увеличение оптической плотности на 0,5 единиц и более в ИФА в динамике заболевания. Диагностику микоплазменной инфекции (*M. pneumoniae*) проводили с помощью ПИФ, НРИФ, ПЦР, а также культурального метода.

### Статистическая обработка результатов исследования

Статистическую обработку результатов исследования проводили общепринятыми методами вариационной статистики, рекомендованными И.П. Ашмариным и А.А. Воробьевым (1962), а также В.И. Юнкеровым и С.Г. Григорьевым (2002). Результаты исследований обрабатывались с применением стандартных статистических методик с использованием Т-критерия Стьюдента, а также непараметрических методов статистической обработки наблюдений. Накопление базы данных и ее информационно-аналитическую переработку, вычислительные операции и графическое изображение результатов исследований осуществляли на ПК IBM PC (PCMCIA) «Pentium-3» с использованием электронных таблиц Microsoft Excel 97 для Windows 2000. Математическое обеспечение решения задач исследования проводили также с использованием пакета прикладных программ "Statistica for Windows", версия 5.

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

При исследовании проб материалов из ротоглотки хламидии с довольно высокой частотой обнаруживались у больных с острыми респираторными заболеваниями (56,7%) и пневмониями (56,0%). При этом *S. pneumoniae* выявлялась чаще (соответственно в 30% и 40% случаев), чем другие виды - *S. psittaci* и *S. trachomatis*. В ряде случаев наблюдали ассоциацию *S. pneumoniae* и *S. trachomatis* (у 20% больных с ОРЗ), а также *S. pneumoniae* и *S. psittaci* (у 11,9% больных пневмонией). *S. trachomatis* при острых респираторных заболеваниях диагностировалась чаще (17,8%), чем при пневмониях (5%). У лиц контрольной группы эти микроорганизмы выявлялись в 23% случаев, что в 2,5 раза реже, чем у больных. Ассоциации хламидий отмечены всего у 7% обследованных.

Монохламидийные респираторные инфекции встречались реже, чем их ассоциации с другими этиологически значимыми возбудителями. Так, при острых респираторных заболеваниях моноинфекция была зарегистрирована у 14,5% больных. Различные хламидийно-вирусные ассоциации, в большинстве случаев, были представлены вирусами гриппа А (39,4%), В (14,8%), парагриппа I, II, III типов (21,4%), аденовирусами (7,6%), РС-вирусами (4,4%), смешанной вирусной инфекцией (12,4%). Аналогичная закономерность наблюдалась и при исследовании материалов от больных пневмонией, но основными ассоциантами хламидий в этих случаях были другие микроорганизмы. Хламидийные пневмонии нами выявлены у 20,2% больных. Микст-инфекция с участием хламидий была представлена пневмококками (35,3%), ассоциацией пневмококков с гемофильной палочкой (21,7%), микоплазмой (15,8%) и реже вирусами гриппа А (6,2%), а также их ассоциацией с пневмококками (9,6%).

Кроме того, часто хламидии ассоциировались с патогенными формами бактероидов. В качестве дополнительных сведений, подтверждающих активное участие бактероидов при респираторных хламидийных поражениях, являются результаты обнаружения *B. fragilis* в лейкоцитах периферической крови, мокроте, соскобных материалах из ротоглотки, а также результаты проведенных нами серологических исследований. Средние титры специфических бактероидных антител у больных пневмонией были достоверно больше, чем у больных с острыми респираторными заболеваниями. Причем следует отметить, что у больных, как с острыми респираторными заболеваниями, так и с пневмониями отмечалась высокая корреляционная зависимость титров бактероидных антител с обнаружением в лейкоцитах периферической крови, как самих бактероидов, так и выявлением хламидий и микоплазм. В тоже время выявление бактероидов в соскобных материалах из ротоглотки коррелировало с выявлением в крови хламидий и микоплазм. Изучение титров антител в динамике заболевания выявило положительную сероконверсию, подтверждающую патогенетическую роль анаэробных микроорганизмов при острых респираторных заболеваниях и пневмониях, ассоциированных с хламидийной инфекцией.

Хламидийные антитела к различным видам хламидий как при острых респираторных заболеваниях, так и при пневмониях обнаруживались примерно с одинаковой частотой. Чаше они выявлялись к *S. pneumoniae* (у 34,2% и 45,5% больных соответственно) и реже к *S. trachomatis* (в 28,6%, 26,4%) и к *S. psittaci* (в 24%, 25,8% случаев). Специфические антитела класса Ig M к *S. pneumoniae* определялись достоверно чаще, чем к *S. trachomatis* и к *S. psittaci*, что убедительно подтверждало значимость именно этого вида хламидий при данной патологии. Противохламидийные иммуноглобулины Ig G-класса, определялись у обследованных пациентов достоверно реже. При изучении инфицированности хламидиями крови с использованием культурального метода хламидемия диаг-

нострировалась у 8,1% больных острыми респираторными заболеваниями и у 15,3% пациентов с пневмонией. В то же время с помощью ПЦР и ПИФ антигенный материал хламидий выявлялся значительно чаще: в 17,2%, 25,0% и 28,4%, 36,0% случаев соответственно.

Нами установлено, что хламидийная инфекция способствовала затяжному течению воспалительного процесса. Острые респираторные заболевания монохламидийной этиологии характеризовались более легкими проявлениями. Катаральный синдром у таких больных протекал преимущественно по типу ринофарингита. При микст-инфекции с участием хламидий отмечались более выраженный фарингит с гиперплазией лимфоидной ткани задней стенки глотки, имели место случаи носового кровотечения, а в период разгара заболевания нередко присоединялись симптомы трахеобронхита с длительным сухим кашлем. У пациентов с пневмонией, ассоциированной с *S. pneumoniae*, наблюдалась полисиндромальная клиническая картина заболевания. У таких больных чаще диагностировались такие симптомы и синдромы как конъюнктивит, фарингит, поднижнечелюстной и / или заднешейный лимфаденит, гепатолиенальный синдром, значительно чаще выявлялись миалгии и артралгии. Одним из постоянных и ведущих симптомов у данных больных был сухой, часто приступообразный кашель, на который жаловались более 93,0% больных. Кашель обычно был длительным и в 80,0% случаев продолжался в течение 10-15 дней. Рентгенологически нередко (в 45,5% случаев) регистрировались интерстициальные (перибронхиальные и периваскулярные) изменения в легочной ткани и достоверно чаще (в 63,0% случаев) наблюдалось уплотнение корня легкого (табл. 2).

Весьма показательные особенности хламидийной инфекции были обнаружены по данным морфологических исследований. Так, в слизистой оболочке задней стенки глотки больных пневмонией, ассоциированной с *S. pneumoniae*, гистохимически выявлялись выраженные признаки хронического воспаления. Наличие хламидий в эпителиоцитах, как правило, сопровождалось контаминацией их кокковой микрофлорой, повреждением слизистой оболочки ротоглотки, на что указывали изменения формы и структуры клеток, а также нарушение соотношения клеточных популяций. В присутствии хламидий в исследуемых тканях выявлялось большее количество гранулоцитов и макрофагов, в эпителиоцитах отчетливо прослеживались нарушения структуры цитозоля, его вакуолизация, выявлялись структуры соединительной ткани в виде волокон и вытянутых в длину клеток фиброцитарного дифферона. Данный факт косвенно может указывать на то, что различные формы хламидий локализуются как в эпителиальных клетках, вызывая их разрушение, так и среди распадающихся коллагеновых волокон базальной мембраны. Способность паразитировать вне клеток эпителиального слоя, за базальной мембраной, возможно, является частой причиной ложноотрицательных результатов при исследовании диагностического материала.

ла на хламидии. Нельзя исключить при этом и то, что внеклеточная локализация хламидий за пределами базальной мембраны слизистой оболочки являлась, вероятно, одной из начальных стадий диссеминации данных микроорганизмов за пределы первичных очагов инфекции. Указанные наблюдения позволили предположить, что в слизистой оболочке ротоглотки значимо усиливаются склеротические процессы с развитием рубцовой ткани и, как следствие, происходит нарушение трофики эпителиальных клеток, их дистрофические изменения, а также снижение барьерной функции слизистой оболочки. Важно заметить, что в таких случаях непосредственный контакт возбудителей со структурами соединительной ткани может способствовать формированию перекрестной иммунизации и аутоиммунного процесса. Наряду с этим отмечено снижение защитных свойств макрофагов, в их цитоплазме нередко находились включения хламидий, что, безусловно, свидетельствовало о незавершенности фагоцитоза. В большинстве эпителиоцитов, содержащих хламидийные включения, снижалась активность сукцинат дегидрогеназы и значимо нарастала - лактат дегидрогеназы, а также уменьшался синтез оксида азота, являющегося фактором антибактериальной защиты слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Этими нарушениями, как нам представляется, в какой-то степени можно объяснить вторичную контаминацию эпителиоцитов кокковой микрофлорой. По-видимому, эти нарушения являются морфологической основой снижения мукоциллиарной защиты слизистой оболочки и активной жизнедеятельности микробов-ассоциантов, обуславливающих в конечном итоге возможное затяжное течение заболеваний и развитие рецидивов.

Наше предположение о том, что причиной хронического воспаления верхних дыхательных путей могут быть хламидии, подтвердило электронномикроспическое исследование. С его помощью в смывах из задней стенки глотки больных пневмонией обнаружены как вне-, так и внутриклеточные формы хламидий, что явно свидетельствовало об их активном размножении.

Результаты рентгенологического исследования легких  
у больных с пневмониями

Признаки	Хламидийная пневмония, n=38	Пневмония, вы- званная микст- инфекцией с уча- стием хламидий, n=49	Пневмокок- ковая пневмония, n=50
Усиление легочно- го рисунка			
- ограниченное	9,1	12,5	0
- распространенное	13,6	18,8	0
Усиление легочно- го рисунка с пе- рибронхиальной, периваскулярной инfiltrацией	12,5	45,5	0
Пневмоническая инfiltrация			
- сегментарная	4,6	6,3	13,3
- полисегментарная	13,6	31,2	50
- долевая	9,1	12,5	36,7
Уплотнение корня легкого	43,2	63,0	7,8
Локализация пнев- монической ин- filtrации <sup>1</sup>			
- правосторонняя	31,3	61,4	60
- левосторонняя	11,4	50	26,7
- двусторонняя	18,8	27,3	13,3
Выпот в плевраль- ную полость	0	6,3	13,3
Сухой плеврит	9,1	12,5	0

Практическое значение имеет оптимизация этиотропного лечения пневмоний, ассоциированных с хламидиями. С этой целью мы сравнивали эффективность эмпирической терапии (без учета чувствительности *S. pneumoniae* к этиотропным препаратам) и рациональной (с учетом этого показателя). При этом оценивали как клинический, так и бактериологический (саннирующий) эффекты. Для этого мы воспользовались нашими результатами анализа 3-х летне-

го мониторинга (2000-2003гг.) за чувствительностью хламидий (117 штаммов) к антибактериальным и химиопрепаратам. Было установлено, что максимальной антихламидийной активностью обладали такие фторхинолоновые препараты, как моксифлоксацин и ломефлоксацин, а среди макролидов – джозамицин и кларитромицин. Причем чувствительность хламидий к фторхинолонам была выше, чем к макролидам (табл. 3).

Таблица 3.

Результаты изучения чувствительности *S. pneumoniae* к различным этиотропным препаратам и их комбинациям

Этиотропные препараты	Чувствительность <i>S.pneumoniae</i> , %
Доксициклин	38,2
Рифампицин	45,7
Макролиды:	
Эритромицин	28,1
Азитромицин	75,8
Рокситромицин	77,4
Кларитромицин	86,5
Джозамицин	95,4
Фторхинолоны:	
Офлоксацин	83,0
Ломефлоксацин	94,7
Спарфлоксацин	92,2
Моксифлоксацин	96,2
Комбинации этиотропных препаратов:	
Джозамицин+моксифлоксацин	98,8
Рокситромицин+офлоксацин	84,3
Рифампицин+доксициклин	64,4
Джозамицин+ макмирором	98,3

При эмпирической терапии больных пневмонией, вызванной *S.pneumoniae*, наиболее эффективными являются джозамицин в комбинации с макмирором (бактериологическая эффективность составила 83,3%), а в качестве монотерапии – джозамицин и офлоксацин (75,0%). Менее эффективными оказались доксициклин и спарфлоксацин (50,0% и 58,3% соответственно). Рациональная терапия оказалась по нашим данным эффективнее эмпирической: жо-

замин при рациональной терапии обеспечивал полную санацию от хламидий у 100% больных, в то время как при эмпирической - лишь у 75,0%.

Полученные нами результаты исследований иммунных изменений у больных с хламидийными поражениями дыхательных путей послужили основанием для применения таким больным иммунокорригирующей терапии. В работе были использованы иммуномодулирующие отечественные препараты бестим и ронколейкин. У больных, получавших в комплексной терапии пневмохламидиоза бестим (100 мкг препарата внутримышечно через сутки, 10 инъекций на курс) увеличивалось количество лимфоцитов, прежде всего Т-звена, что в конечном итоге приводило к устранению Т-супрессии. При этом препарат оказывал положительное влияние на количество и функцию CD3, CD4 и CD20, а также на цитокиновый статус. На фоне активации спонтанной и индуцированной продукции ИЛ-2 под влиянием бестима отмечалось существенное снижение выработки ИЛ-6, а также индуцированной продукции ИЛ-8. Происходили эти изменения при достоверном одновременном повышении миграционной, адгезивной, фагоцитарной и бактерицидной активности нейтрофилов. Кроме того, препарат способствовал нормализации уровня таких основных фракций комплемента, как C1q, C3 и C5. (рис. 2).

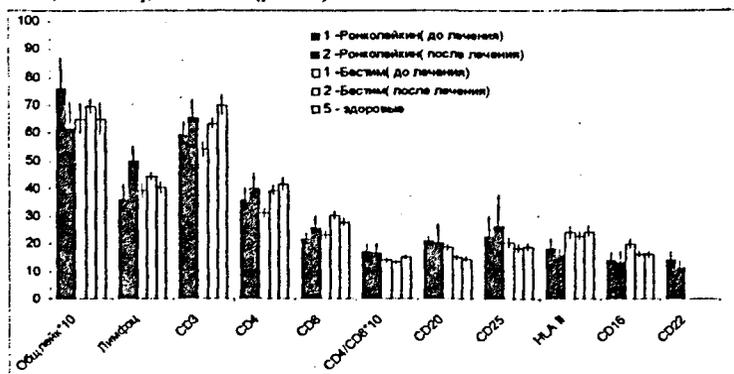


Рис. 2. Влияние бестима и ронколейкина на содержание лимфоцитов и их субпопуляций (M±m) в периферической крови у обследуемых в опытных и контрольной группах.

Ронколейкин в составе комплексной терапии больных хламидийной пневмонией (по 500 000 МЕ подкожно через день, 10 инъекций на курс) также обеспечивал развитие некоторых положительных иммунологических сдвигов со стороны большинства изучаемых иммунологических показателей: таких как общее количество лимфоцитов, и их субпопуляций (CD3, CD4, CD20, CD25),

спонтанная и индуцированная продукция цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО), миграционная, адгезивная, фагоцитарная и бактерицидная активность нейтрофилов, уровень в крови основных компонентов комплемента (C1q и C5).

Таким образом, хламидии играют существенную роль в этиологии острых респираторных заболеваний и пневмоний. Острые респираторные заболевания и пневмонии, ассоциированные с *S. pneumoniae*, характеризуются более затяжным течением. В настоящее время циркулирующие штаммы хламидий проявляют устойчивость к доксициклину и эритромицину. Терапия пневмохламидиозов предполагает учет чувствительности хламидий к применяемым этиотропным препаратам и использование патогенетических (иммуномодулирующих) средств.

### ВЫВОДЫ

1. Различные виды хламидий выявляются у 56,7% больных острыми респираторными заболеваниями и в 56% случаев внебольничных пневмоний, являясь важным этиологическим фактором данных заболеваний. При этом *S. pneumoniae* выявляется чаще (соответственно в 30,0% и 40,0% случаев), чем другие виды - *S. psittaci* и *S. trachomatis*. В ряде случаев наблюдаются ассоциации *S. pneumoniae* с *S. trachomatis* (у 20,0% больных с ОРЗ), а также *S. pneumoniae* с *S. psittaci* (у 11,9% больных пневмонией). *S. trachomatis* при острых респираторных заболеваниях диагностируется чаще (17,8%), чем при пневмониях (5,0%).
2. При острых респираторных заболеваниях хламидии часто ассоциируются с вирусами гриппа А и В (39,4% и 14,8% соответственно), парагриппа (21,4%), аденовирусами (7,6%) и РС-вирусом (4,4%). У больных внебольничными пневмониями ассоциантами являются пневмококки (35,3%), *M. pneumoniae* (15,8%), *H. influenzae* (11,4%), вирусы гриппа А (6,2%), а также патогенные формы бактерий. Монохламидийная этиология острых респираторных заболеваний встречается у 14,5%, а хламидийные пневмонии - у 20,2% больных.
3. Об этиологической роли хламидий (в частности *S. pneumoniae*) при респираторных заболеваниях свидетельствует более выраженная гранулоцитарная и макрофагальная инфильтрация, выявление признаков структурной перестройки слизистой оболочки ротоглотки с изменением формы и структуры клеток, а также соотношений клеточных популяций, локализация вне- и внутриклеточных форм хламидий как в эпителиоцитах, так и вне эпителиального слоя, признаки активного внутриклеточного размножения хламидий.
4. У больных острыми респираторными заболеваниями, ассоциированными с *S. pneumoniae*, отмечается выраженный фарингит с гиперплазией лимфоидной ткани задней стенки глотки, чаще наблюдаются случаи носового кровотечения, а в период разгара заболевания присоединяются симптомы трахеобронхита с длительным сухим кашлем. У пациентов с хламидийной пневмонией чаще ди-

агностируются конъюнктивит, фарингит, полилимфаденопатия, гепатолиенальный синдром, выявляются миалгии и артралгии.

5. Хламидии способны вызывать изменения в иммунной системе, как у больных, так и у здоровых носителей. Для больных внебольничной пневмонией, ассоциированной с *S. pneumoniae*, характерны угнетение Т-клеточного звена иммунитета, снижение иммунорегуляторного индекса, уменьшение пролиферативной активности лимфоцитов и угнетение функциональной активности нейтрофилов. Отмечаются такие существенные нарушения цитокинового статуса, как повышение спонтанной и индуцированной продукции ИЛ-1 на фоне незначительной индуцированной продукции ИЛ-2, повышение продукции ИЛ-6, ФНО и ИЛ-8.

6. Для эмпирической терапии больных внебольничной пневмонией, ассоциированной с *S. pneumoniae*, наиболее эффективными являются джозамицин и офлоксацин, а также комбинации джозамицина с нифурателем (макмирором). Рациональная этиотропная терапия (с учетом чувствительности хламидий к антибиотикам) в полтора раза эффективнее эмпирического лечения. Применение иммуномодулирующих препаратов бестима и ронколейкина способствует более быстрой санации слизистой оболочки дыхательных путей от хламидий и сокращает сроки лечения больных пневмохламидиозом.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При острых респираторных заболеваниях и внебольничных пневмониях целесообразна диагностика хламидийной инфекции с использованием нескольких методов (ПИФ, ПЦР, НРИФ) и последующим проведением культурального исследования с целью выявления возбудителя и определения его чувствительности к этиотропным препаратам.
2. Для эмпирической этиотропной терапии больных хламидийной пневмонией рекомендуется использовать джозамицин по 500 мг или офлоксацин по 200 мг 2 раза в сутки утром и вечером в течение 14 суток.
3. Больным внебольничной пневмонией, ассоциированной с хламидийной инфекцией, одновременно с проведением противомикробной терапии целесообразно применение ронколейкина по 500 000 МЕ подкожно через день, 10 инъекций на курс, или бестима 100 мкг препарата внутримышечно через сутки, 10 инъекций на курс.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Респираторные формы хламидиозов: этиология, клиника // Тез. докл. VI Рос.-итал. науч. конф.: Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика.- СПб, 2000.- С.142 (соавт. Лобзин Ю.В., Позняк А.Л., Пониделко С.Н., Рысев А.В., Нуралова И.В., Хлопунова О.В.).
2. Сравнительная эффективность применения бестима, иммунофана, циклоферона и глутоксима в комплексной терапии хламидиозов с системными проявлениями у лиц молодого возраста // Тез. докл. VI Рос.-итал. науч. конф.: Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика.- СПб, 2000.- С.142-143 (соавт. Лобзин Ю.В., Позняк А.Л., Симбирцев А.С., Колобов А.А., Мудрицкий В.М.).
3. Клинико-лабораторные особенности поражения ЛОР органов у больных хламидийной инфекцией // Тез. докл. VI Рос.-итал. науч. конф.: Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика.- СПб, 2000.- С.199 (соавт. Позняк А.Л., Глазников Л.А., Пониделко С.Н., Нуралова И.В., Хлопунова О.В.).
4. Сравнительная эффективность рациональных схем применения «бестима» в комплексной терапии генерализованных форм хламидийной инфекции. // Русский журнал ВИЧ/СПИД и родственные проблемы.- СПб., 2000. - Т.4, № 1.- С.112 (соавт. Позняк А.Л., Симбирцев А.С., Колобов А.А.).
5. Клинико-этиологические особенности респираторных форм хламидийной инфекции у лиц молодого возраста // Русский журнал ВИЧ/СПИД и родственные проблемы.- СПб., 2000. - Т.4, № 1.- С.112-113 (соавт. Позняк А.Л.).
6. Сочетанное применение беталейкина и ронколейкина в иммунотерапии генерализованных форм хламидийной инфекции // Русский журнал ВИЧ/СПИД и родственные проблемы.- СПб., 2000. - Т.4, № 1.- С.113 (соавт. Позняк А.Л., Симбирцев А.С., Смирнов М.Н., Мудрицкий В.М.).
7. Особенности серодиагностики микст-хламидийных инфекций у лиц молодого возраста // Материалы конф.: Актуальные вопросы антибактериальной терапии воспалительных заболеваний мочеполовых путей.- СПб., 2000.- С.25-26 (соавт. Нуралова И.В., Позняк А.Л.).
8. Бактероидная инфекция у лиц молодого возраста: диагностика, клиника // Материалы конф.: Актуальные вопросы антибактериальной терапии воспалительных заболеваний мочеполовых путей.- СПб., 2000.- С.26-28 (соавт. Хлопунова О.В., Позняк А.Л., Добрынин В.М., Свиридов Л.П., Кацалуха В.В., Мудрицкий В.М.).
9. Респираторные хламидийные поражения у лиц молодого возраста // Русский журнал ВИЧ/СПИД и родственные проблемы.- СПб., 2001.- Т. 5, № 1.- С.55 (соавт. Лобзин Ю.В., Позняк А.Л., Нуралова И.В.).
10. Особенности лабораторной диагностики хламидийной и хламидофильной инфекций, протекающих с системными проявлениями // Сб. статей: Новое в диагностике и терапии хламидийной инфекции, протекающей с системными проявлениями / Под ред. член-корр. РАМН, д-ра мед. наук, проф. Ю.В. Лобзина-

СПб, 2001. - С.3-10 (соавт. Позняк А.Л., Нуралова И.В., Михайлов Н.В., Семёнов Н.В., Пониделко С.Н.).

11. Клинические особенности и лабораторная диагностика респираторных форм хламидийной инфекции у лиц молодого возраста // Сб. статей: Новое в диагностике и терапии хламидийной инфекции, протекающей с системными проявлениями / Под ред. член-корр. РАМН, д-ра мед. наук, проф. Ю.В. Лобзина.- СПб, 2000. - С.26-33 (соавт. Лобзин Ю.В., Позняк А.Л., Рысев А.В., Нуралова И.В.).

12. Этиопатогенетическая роль анаэробной (бактероидной) микрофлоры при некоторых заболеваниях инфекционной природы. // Проблемы реабилитации.- 2001.- № 2.- С.64-70 (соавт. Позняк А.Л., Лобзин Ю.В., Глазников Л.А., Свиридов Л.П., Пониделко С.Н., Хлопунова О.В., Кутуева Ф.Р., Мудрицкий В.М.).

13. Хламидийные поражения дыхательных путей: распространенность, диагностика, клинические особенности // Эпидемиология и инфекционные болезни.- 2002.- № 5.- С.46-53 (соавт. Позняк А.Л., Лобзин Ю.В., Рысев А.В., Нуралова И.В., Михайлов Н.В.).

14. Особенности лабораторной диагностики хламидиозов с системными проявлениями // Клиническая лабораторная диагностика.- 2002.- № 6.- С.42-45 (соавт. Позняк А.Л., Шестаев А.Ю., Нуралова И.В., Михайлов Н.В., Мудрицкий В.М., Яковлев А.О.).

15. Сравнительная эффективность применения различных антибиотиков при лечении внебольничных пневмоний, вызванных микст-инфекцией с участием хламидий // Тез. докл науч. конф. и VIII съезда Итало-рос. общества по инфекционным болезням: Проблема инфекции в клинической медицине.- СПб., 2002.- С.309 (соавт. Позняк А.Л., Нуралова И.В., Утягулов Р.Р.).

16. Эффективность применения бестима при лечении хламидийной инфекции // Тез. докл науч. конф. и VIII съезда Итало-рос. общества по инфекционным болезням: Проблема инфекции в клинической медицине.- СПб., 2002.- С.310 (соавт. Позняк А.Л., Симбирцев А.С., Колобов А.А., Котов А.Ю.).

17. Чувствительность *S.trachomatis* к этиотропным препаратам и их комбинациям // Материалы VI съезда врачей-инфекционистов.- СПб., 2003.- С.211-212 (соавт. Лобзин Ю.В., Позняк А.Л., Нуралова И.В.).

18. Изучение эффективности рулицина в терапии внегоспитальной пневмонии // Материалы VI съезда врачей-инфекционистов.- СПб., 2003.- С.351-352 (соавт. Волжанин В.М., Позняк А.Л., Нуралова И.В.).

19. Частота обнаружения хламидий и микоплазм на слизистой оболочке респираторного тракта у молодых лиц в условиях закрытого коллектива // Материалы VI съезда врачей-инфекционистов.- СПб., 2003.- С.352 (соавт. Позняк А.Л., Нуралова И.В., Милев А.П.).

Автор выражает свою глубокую признательность и благодарность за всестороннюю помощь, и поддержку при выполнении работы, полученные знания и опыт сотрудникам НИИЦ МБЗ ГНИИИВМ МО РФ Нураловой И.В., Чепур С.В., Свиридову Л.П., Хлопуновой О.В., НИИ гриппа РАМН Сухинину В.П., Сомининой А.А., главному терапевту ЛенВО Рысеву А.В., начальнику 19 пульмонологического отделения 442 ОВКГ им. З.П. Соловьёва Утягулову Р.Р., сотрудникам 1458 ВГ (г. Моздок) Кнышенко И.Я., фирм «БИОТЕХ» Смирнову М.И., Лебедеву М.Ф., «Генрих Мак Насл» Седовой Л.О. и «Си Эс Си» Буслаевой М.М., Капитоновой О.А., начальнику кафедры инфекционных болезней с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний ВМедА им. С.М. Кирова Волжанину В.М., профессорам Зубику Т.М. и Ляшенко Ю.И., а также за творческую и доброжелательную атмосферу всему профессорско-преподавательскому, врачебному составу, медицинскому персоналу кафедры и клиники инфекционных болезней.

За неоценимую помощь и поддержку автор всем сердцем благодарит своих родных – маму Любовь Владимировну и отца Николая Васильевича.

Подписано в печать 20.05.04

Формат 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>

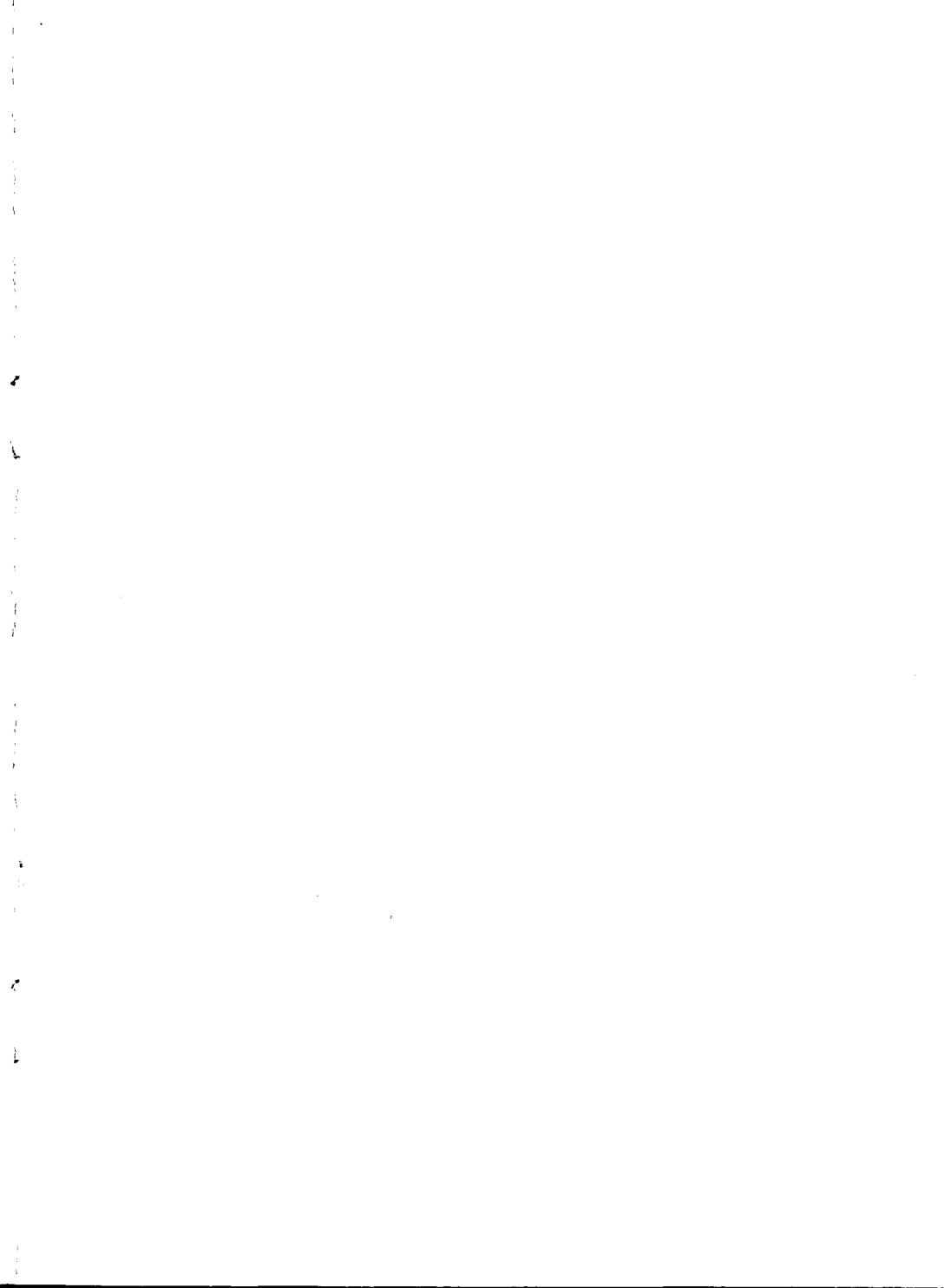
Объем 114 п.л.

Тираж 100 экз.

Заказ № 606

Типография ВМедА,

194044, СПб., ул. Академика Лебедева, 6



РНБ Русский фонд

2008-4

2397

23.11.2004