

Ионова М.А.,

студент

5 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

Лукашова Е.Н.,

студент

5 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

Палчаева А.Т.,

студент

5 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

Польская А.Л.,

студент

5 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г. Москва

АТИПИЧНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ВНЕБОЛЬНИЧНУЮ ПНЕВМОНИЮ У ВЗРОСЛЫХ

Аннотация: Атипичные патогены – это внутриклеточные бактерии, вызывающие внебольничную пневмонию (ВП) у значительного меньшинства пациентов. К этой категории обычно относят Legionella spp., Chlamydia pneumoniae и psittaci, Mycoplasma pneumoniae и Coxiella burnetii. М.

pneumoniae присутствует в 5-8% случаев внебольничной пневмонии, являясь вторым по частоте возбудителем после *Streptococcus pneumoniae*. *Legionella pneumophila* встречается у 3-5% стационарных больных. *Chlamydia spp.* и *Coxiella burnetii* присутствуют менее чем у 1% пациентов. *Legionella longbeachae* относительно часто встречается в Новой Зеландии и Австралии и может также присутствовать в других частях мира. Сохраняется неопределенность в отношении распространенности атипичных патогенов из-за ограничений в средствах диагностики и методологических вопросов в эпидемиологических исследованиях. Несмотря на различия между внебольничными пневмониями, вызванными типичными и атипичными патогенами, одна лишь клиническая картина не позволяет провести точную диагностику. Использование правил клинического прогнозирования для выявления пациентов, наиболее вероятно инфицированных атипичными патогенами, должно быть в центре внимания будущих исследований.

Ключевые слова: пневмония; атипичная; *Mycoplasma pneumoniae*; *Legionella pneumophila*; *Legionella longbeachae*; *Chlamydia pneumoniae*; *Chlamydia psittaci*; *Coxiella burnetii*.

Abstract: Atypical pathogens are intracellular bacteria that cause community-acquired pneumonia (CAP) in a significant minority of patients. This category usually includes *Legionella spp.*, *Chlamydia pneumoniae* and *psittaci*, *Mycoplasma pneumoniae*, and *Coxiella burnetii*. *M. pneumoniae* is present in 5-8% of cases of community-acquired pneumonia, being the second most frequent pathogen after *Streptococcus pneumoniae*. *Legionella pneumophila* is found in 3-5% of inpatients. *Chlamydia spp.* and *Coxiella burnetii* are present in less than 1% of patients. *Legionella longbeachae* is relatively common in New Zealand and Australia and may also be present in other parts of the world. Uncertainty remains regarding the prevalence of atypical pathogens because of limitations in diagnostic tools and methodological issues in epidemiologic studies. Despite differences between out-of-hospital pneumonias caused by typical and atypical pathogens,

clinical presentation alone does not allow accurate diagnosis. The use of clinical prediction rules to identify patients most likely to be infected with atypical pathogens should be the focus of future research.

Keywords: *pneumonia; atypical; Mycoplasma pneumoniae; Legionella pneumophila; Legionella longbeachae; Chlamydia pneumoniae; Chlamydia psittaci; Coxiella burnetii.*

Введение

Внебольничная пневмония, т.е. острая инфекция паренхимы легких, приобретенная вне больницы, является частым заболеванием и оказывает большое влияние на заболеваемость и смертность во всем мире. По данным «Глобальное бремя болезней», в 2019 году в мире было зарегистрировано почти 600 миллионов эпизодов пневмонии и других инфекций нижних дыхательных путей, что привело к 2,5 миллиону смертей [1]. Заболеваемость пневмонией и смертность сильно коррелируют с социально-экономическими факторами. В странах с низким уровнем доходов непропорционально часто страдают дети в возрасте до 5 лет [2]. В странах с высоким уровнем дохода пневмония в основном поражает пожилых людей, заболеваемость составляет менее 1% среди взрослых в возрасте до 50 лет и экспоненциально увеличивается в дальнейшем до более чем 35% среди людей старше 90 лет [3].

Пневмония – крайне гетерогенное заболевание. Во-первых, большое количество бактериальных, вирусных, грибковых и паразитарных патогенов способны проникать в легкие, как отдельный возбудитель или при совместном инфицировании, при этом более ограниченное их число вызывает большинство микробиологически подтвержденных пневмоний. Однако возбудителя часто не удается идентифицировать из-за сложности получения необходимых образцов из нижних дыхательных путей и недостатков доступных диагностических инструментов. Даже при проведении обширных

исследований с использованием как культуральных методов, так и методов амплификации нуклеиновых кислот, этиология устанавливается не более чем в 50% случаев, а часто гораздо реже.

Во-вторых, тяжесть заболевания может варьироваться от легкого, саморазрешающегося заболевания, которое лечится в амбулаторных условиях, до фульминантной инфекции, приводящей к дыхательной недостаточности, септическому шоку и отказу многих органов. Этот широкий спектр тяжести, вероятно, объясняется как факторами, связанными с человеком, так и патогенами.

Большинство эпизодов пневмонии лечатся антибиотиками. Инфекционный агент обычно неизвестен в начале заболевания и остается неизвестным, по крайней мере, в половине случаев в дальнейшем, хотя более высокие показатели идентификации возбудителя могут быть достигнуты с помощью комплексного бактериологического и молекулярного тестирования. Поэтому антибиотикотерапия часто носит эмпирический характер. Это означает, что выбор первоначального лечения является вероятностным, направленным на охват большого числа патогенов, с особым акцентом на бактерии, которые, как известно, вызывают тяжелые инфекции.

Желание включить в спектр антибиотиков большее число возбудителей находится в противоречии с риском отбора бактерий, устойчивых к антибиотикам, как на индивидуальном, так и на популяционном уровне. Из-за своей частой встречаемости внутрибольничная и внебольничная пневмонии являются первыми причинами назначения антибиотиков в больнице (около 20% всех назначений) и в амбулаторных условиях (около 40%) во всем мире по данным [4,5]. В связи с этим широко обсуждается вопрос о необходимости дополнительного охвата так называемых атипичных патогенов. В настоящем обзоре мы рассматриваем современные знания о концепции атипичных патогенов, эпидемиологии основных представителей этой категории.

Legionella spp.

Бактерия *Legionella* была впервые идентифицирована как патоген человека при расследовании вспышки, поразившей собрание американского легиона в 1976 году, за что и получила свое название. Род *Legionella* насчитывает около 90 видов, но наиболее известным видом является *L. pneumophila*, который в свою очередь подразделен на серогруппы. Известно более 20 видов *Legionella*, способных заражать людей. *Legionella* spp. в основном поражает нижние дыхательные пути. Заболевание проявляется в виде гриппоподобного синдрома без пневмонии и называется «пontiакской лихорадкой». Инфекция легких, вызванная *Legionella* spp., называется легионеллез. Клинические и рентгенологические проявления пневмонии схожи у всех видов *Legionella*. Наконец, *Legionella* spp. редко может вызывать нереспираторные инфекции: инфекции кожи и мягких тканей, артрит, эндокардит и менингоэнцефалит. Факторами риска легионеллеза являются пожилой возраст, курение, хронические заболевания легких и иммуносупрессия, включая хроническое лечение глюкокортикоидами. В отличие от большинства респираторных патогенов, легионеллез преобладает летом и осенью.

Легионеллы – это грамотрицательные бактерии, живущие как внутриклеточные паразиты амёб или как свободноживущие бактерии в биопленках. Эта совместная эволюция с амёбами, вероятно, объясняет выдающуюся адаптацию *Legionella* к эукариотическим клеткам и их способность использовать метаболические и сигнальные пути клетки-хозяина для собственного выживания и роста, а также ингибировать нормальные клеточные защитные механизмы.

Легионелла получает доступ к альвеолам легких с помощью аэрозолей или микроаспирации. Неповрежденный клеточный иммунитет, вероятно, имеет первостепенное значение для защиты от инфекции. Легионелла

фагоцитируется альвеолярными макрофагами. Затем она ингибирует слияние фагосомы с лизосомой и изменяет фагосому, трансформируя ее в свою нишу, называемую LCV (вакуоль, содержащая легионеллы), где она способна расти и размножаться. Наконец, запускается апоптоз клетки-хозяина, бактерии высвобождаются и вступают в новый цикл развития инфекции.

Legionella pneumophila встречается повсеместно в естественной водной среде (озерах и реках) и искусственных водоемах и трубопроводах (системы кондиционирования воздуха, душевые кабины). Хотя большинство случаев являются спорадическими, вспышки могут возникать из загрязненных источников, например, системы водоснабжения, включая, редко, больничное оборудование. Инкубационный период составляет около 7 дней.

Сообщается, что число случаев инфицирования *Legionella* spp. (и особенно *L. pneumophila*) растет во всем мире. Неизвестно, соответствует ли это реальному росту заболеваемости, связанному с климатическими изменениями и увеличением числа восприимчивых людей (в результате старения и иммуносупрессии), или артефактному, обусловленному повышением осведомленности и количества тестов.

Клиническая картина легионеллеза несколько отличается от типичной пневмонии более длительным продромальным течением заболевания, более высокой температурой, большим количеством внелегочных симптомов (особенно желудочно-кишечных) и неврологическими проявлениями. Однако, как обсуждалось ранее, клиническая картина недостаточно специфична, чтобы можно было поставить точный диагноз *L. pneumophila* на основе клинических данных.

Первоначально считалось, что *L. pneumophila* вызывала в основном тяжелое заболевание, поскольку она была чрезмерно представлена в исследованиях, проведенных в отделениях интенсивной терапии [6]. Однако более поздние исследования показали, что *L. pneumophila* также является причиной пневмонии более легкой степени тяжести [7,8]. Смертность от

пневмонии *L. pneumophila*, вероятно, не отличается от пневмонии другой этиологии [7].

Диагностика инфекции *L. pneumophila* часто основывается на выявлении антигена в моче. Данный метод широко доступен, прост в реализации и относительно дешев. Специфичность различных тестов на антигены высокая, но чувствительность составляет в лучшем случае 74% и ограничена серогруппой 1 *L. pneumophila* [8]. Посев мокроты остается эталонным стандартом и позволяет выявлять все виды *Legionella*. Тем не менее, это исследование медленное (до семи дней), трудоемкое и требует инокуляции на буферной среде с древесно-дрожжевым экстрактом; поскольку эта среда повсеместно не используется. ПЦР выполняется быстрее, чем культивирование, и обладает хорошей специфичностью и чувствительностью при проведении на образцах из нижних дыхательных путей [9]; чувствительность мазков из носоглотки низкая [10]. Доступны ПЦР, нацеленные на *L. pneumophila*, *Legionella* spp., и дуплексная ПЦР, нацеленная как на *L. pneumophila*, так и на *L. longbeachae*. Парный забор сыворотки крови является методом выбора для эпидемиологических исследований; однако серология неприменима в клинической практике. Сероконверсия может длиться до двух месяцев, чувствительность ограничена, а высокие титры могут сохраняться несколько лет после заражения [11].

Из-за внутриклеточного роста *Legionella* spp. устойчива к бета-лактамам и аминогликозидам. Оценка активности антибиотиков против легионелл традиционными методами затруднена, поскольку используемый агар связывает антибиотики. Как макролиды, так и фторхинолоны достигают высоких внутриклеточных концентраций и обладают хорошей активностью *in vitro*; левофлоксацин и азитромицин рассматриваются в качестве референтного лечения. Недавний метаанализ не выявил различий в эффективности между фторхинолонами и макролидами [12]. Доксциклин считается активным в отношении *L. pneumophila* [13].

Mycoplasma pneumoniae

Микоплазма является одним из самых маленьких свободноживущих организмов. Из 120 видов только четыре хорошо известны как патогены человека, включая *Mycoplasma pneumoniae*, которые вызывают главным образом инфекции дыхательных путей и редко могут иметь проявления за пределами дыхательной системы, в основном иммуноопосредованные.

У *M. pneumoniae* отсутствует клеточная стенка; следовательно, она не видна при окрашивании по Граму и внутренне устойчива к антибиотикам, ингибирующим синтез клеточной стенки, таким как бета-лактамы. Передача инфекции между людьми происходит воздушно-капельным путем и вызывает эпидемии у лиц, находящихся в тесном контакте, с кумулятивной частотой приступов, достигающей 90%.

Инкубационный период длится в среднем 2-3 недели. В последнее время заболеваемость *M. pneumoniae* снизилась во всем мире после осуществления немедикаментозных вмешательств против COVID-19 [14]. Часто встречается бессимптомное носительство, а также длительное носительство после симптоматической инфекции, средняя продолжительность которого составляет около семи недель, что играет важную роль в его передаче [15].

M. pneumoniae является наиболее часто идентифицируемым атипичным патогеном, особенно при пневмонии легкой и умеренной степени тяжести по данным von Baum H., 2009. *M. pneumoniae* вызывает инфекции верхних дыхательных путей и острый бронхит и является распространенной бактериальной причиной ВП.

Часто наблюдаются головная боль, недомогание, субфебрильная температура, боль в горле, кашель, боль в груди и одышка. Инфекция *M. pneumoniae* может усугублять симптомы астмы и вызывать свистящее дыхание. Течение, как правило, легкое, даже без антибиотиков. В

исключительных случаях сообщается о молниеносных случаях с дыхательной недостаточностью и смертью [16].

Умеренный гемолиз или повышение уровня печеночных ферментов присутствуют у половины пациентов и редко сопровождаются симптомами. Гемолиз может быть тяжелым у пациентов с другими гематологическими заболеваниями, такими как серповидно-клеточная анемия. Гемолиз опосредован иммунитетом и вызван индуцированными холодowymi агглютинидами, нацеленными на антигены эритроцитов. Среди других менее частых проявлений, *M. pneumoniae* возможно поражение центральной нервной системы с развитием энцефалита, менингита, поперечного миелита, синдрома Гийена-Барре, параличей черепно-мозговых нервов и мозжечковой атаксии [17]. Другие системы могут быть затронуты, вероятно, также иммуноопосредованными механизмами, включая сердце (перикардит, миокардит, сердечные тромбы и нарушения проводимости), кожу (эритематозная макулопапулезная или везикулярная сыпь, крапивница, многоформная эритема, синдром Стивенса–Джонсона) и опорно-двигательный аппарат (артралгия и миалгия) [18].

Рентгенологические особенности пневмонии, вызванной *M. pneumoniae*, схожи с другими атипичными или вирусными пневмониями. Рентгенограмма грудной клетки может выявить ретикулонодулярные или неоднородные односторонние или двусторонние затенения.

Анализы на основе мультиплексной ПЦР могут быть выполнены на образцах дыхательных путей (например, мазке из носоглотки, мокроте, жидкости для бронхоальвеолярного лаважа). Однако ПЦР не может провести различие между активной инфекцией и бессимптомным носительством. Респираторная панель Biofire FilmArray, включающая *M. pneumoniae*, была одобрена FDA для диагностики инфекций дыхательных путей [19]. Культуры привередливы и обычно не используются для постановки диагноза. Прямой

тест Кумбса и титры холодового агглютинина обычно положительны при наличии гемолиза.

Макролиды, доксициклин и фторхинолоны активны в отношении *M. pneumoniae* [18]. В качестве терапии первой линии обычно предлагаются макролиды или доксициклин [20]. Очень редкая до 2000 года устойчивость к макролидам впервые появилась в Японии и на Дальнем Востоке и неуклонно росла среди *M. pneumoniae*. Устойчивые к макролидам *M. pneumoniae* в настоящее время присутствуют во всем мире [21]. В недавнем систематическом обзоре распространенность устойчивости к макролидам составила 53% в регионе Западной части Тихого океана, 10% в регионе Юго-Восточной Азии, 8% в Северной и Южной Америке и 5% в Европе [22]. Устойчивость к макролидам ассоциируется с более длительным проявлением симптомов у пациентов, получающих лечение макролидами, но не с более высокой частотой осложнений [23]. Лечение тетрациклинами или фторхинолонами представляется эффективным и является рекомендуемым вариантом, когда пациенту, инфицированному *M. pneumoniae*, не удается добиться улучшения после лечения макролидами [20].

Хламидийная пневмония

S. pneumoniae – очень маленькая облигатная внутриклеточная бактерия, относящаяся к семейству Chlamydiaceae и роду Chlamydia. Хламидии и бактерии, родственные хламидиям, могут быть возбудителями пневмонии неизвестной этиологии. Клеточная стенка Chlamydia spp. имеет внутреннюю и внешнюю мембрану, пептидогликан присутствует в небольшом количестве, что объясняет их естественную устойчивость к бета-лактамам. Существовая в виде небольшого плотного элементарного тела (ЭТ) вне организма хозяина, *S. pneumoniae* превращается в метаболически активное ретикулярное тело (РТ) после попадания в эпителиальные клетки слизистой оболочки дыхательных

путей. После репликации ЭТ высвобождаются и заражают новые клетки. Согласно данным *in vitro*, хламидии могут вызывать персистирующую инфекцию и играть определенную роль в развитии хронических заболеваний [24].

Распространенность инфекции *S. pneumoniae* варьируется по данным исследований и зависит от клинической картины, времени (эпидемия и кластеры) и используемых методов диагностики, составляя от 1 до 20% случаев ВПД (с большей распространенностью в легких случаях) [7]. Исследования с использованием ПЦР выявили гораздо более низкую распространенность [25]. Распространенность составила 0,9% среди взрослых, включенных в немецкую сеть компетенции по ВП [26].

S. pneumoniae передается между людьми через капли, аэрозоли и fomиты. Сообщалось о вспышках заболевания у людей, живущих в маленьких квартирах, при этом частота заражения составляла 34% [27].

Пневмония, вызванная *S. pneumoniae*, имеет неспецифическое проявление и обычно протекает в легкой форме, с лихорадкой, кашлем и одышкой. Чаще всего она протекает бессимптомно, тяжелые случаи описаны в исключительных случаях. Нереспираторные проявления встречаются редко и включают менингоэнцефалит, синдром Гийена-Барре, миокардит и эндокардит [24].

Результаты рентгенографии грудной клетки неспецифичны. Микробиологическое исследование обычно показано в случае тяжелой пневмонии. Анализ на основе ПЦР может быть проведен на мазках из назофарингеальных мазках, мокроте и бронхоальвеолярной лаважной жидкости [28]. Многие мультиплексные ПЦР-панели респираторных тестов включают *S. pneumoniae* и одобрены FDA [29]. Серология используется редко и не является информативной для диагностики хламидийной пневмонии [26].

Chlamydia psittaci и пситтакоз

Пситтакоз – это зоонозная инфекция. *Chlamydia psittaci* – облигатный внутриклеточный организм, передающийся человеку от птиц, которые являются основным резервуаром. Было описано не менее 460 видов во многих видах птиц, от домашних до домашних и диких [30].

Эпидемиология является неточной из-за отсутствия тестирования и различной эффективности диагностических тестов. Пситтакоз встречается примерно в 1% случаев ВП [31]. Большинство пациентов имеют в анамнезе контакт с птицами в домашних условиях или на работе, но иногда эта экспозиция может отсутствовать. Инфекция у птиц обычно протекает бессимптомно. *C. psittaci* выделяется с фекалиями, мочой и дыхательными секретами. Люди обычно заражаются при вдыхании сухих микроорганизмов, которые остаются жизнеспособными в высушенных фекалиях в течение нескольких месяцев. Описаны случаи заражения пситтакозом от кошек и собак. Передача инфекции от человека к человеку может происходить редко.

Инкубационный период *C. psittaci* обычно длится от 5 до 14 дней, восприимчивость составляет 10% [32]. Инфекция может протекать бессимптомно или протекать в легкой форме заболевания. Могут наблюдаться лихорадка, ригидность, миалгия, головная боль, которая может быть сильной, сухой кашель, фарингит, диарея, бред и гепатоспленомегалия. Тяжелая пневмония и дыхательная недостаточность встречаются редко. Неврологические, почечные, желудочно-кишечные, сердечные, гематологические и печеночные осложнения возникают редко и могут быть серьезными. Инфекция при беременности может быть опасной для жизни, особенно во втором или третьем триместре; исход для плода плохой.

Рентгенограмма грудной клетки обычно аномальна и чаще всего показывает долевыe изменения. С-реактивный белок и прокальцитонин повышены. Выделение культуры затруднено и опасно. Серология является

основным методом диагностики, и микроиммунофлуоресцентный тест на антитела предпочтительнее фиксации комплемента.

Для выявления *S. psittaci* были разработаны методы полимеразной цепной реакции (ПЦР), но они еще не получили коммерческого распространения. Исследование с использованием мультиплексного ПЦР-анализа для оценки пациентов с пневмонией показало, что распространенность пситтакоза была выше, чем предполагалось [33].

Coxiella burnetii

Лихорадка Ку – это повсеместно распространённый зооноз, вызываемый *Coxiella burnetii*, которая была идентифицирована после вспышки среди работников скотобоен в Квинсленде, Австралия, в 1935 году. *S. burnetii* может вызывать широкий спектр как острых, так и хронических поражений. *S. burnetii* – это строго внутриклеточная бактерия, обычно обитающая в макрофагах. Антигенный сдвиг помогает отличить острую лихорадку Ку от хронической. При экспрессии антигена I фазы *S. burnetii* высококонтагиозна, в отличие от формы II фазы. Резервуарами могут быть многие животные, включая клещей. Наиболее часто выявляемым источником заражения человека являются сельскохозяйственные животные. Инфицированные млекопитающие выделяют *S. burnetii* с мочой, фекалиями, молоком и плацентой. Заражение может произойти при вдыхании аэрозолей. В группе риска находятся фермеры, ветеринары или работники скотобоен. Заражение также может произойти при трансплацентарной передаче, внутрикожной инъекции, переливании крови или употреблении сырого молока. Инфицирование во время беременности может привести к самопроизвольному аборту, преждевременным родам, внутриутробной задержке роста плода и внутриутробной смерти. Передача инфекции от человека к человеку происходит редко.

Инкубационный период лихорадки Ку длится около 20 дней. Наиболее распространенными проявлениями являются лихорадка, усталость, головная боль и миалгии. Лихорадка может сохраняться 3 недели. В случае пневмонии у пациентов наблюдается кашель и лихорадка, но дыхательная недостаточность возникает редко. Внелегочные проявления включают сильные головные боли, миалгии, артралгии, сыпь и перикардит, миокардит и асептический менингит или энцефалит.

Рентгенография органов грудной клетки и результаты лабораторных исследований неспецифичны. Могут быть обнаружены антифосфолипидные антитела и волчаночный антикоагулянт. Острая лихорадка Ку обычно диагностируется, если титр антител к антигену фазы II составляет ≥ 200 для IgG и ≥ 50 для IgM или если наблюдается повышение титра антител к антигену фазы II IgG в 4 раза методом иммунофлюоресценции в парных сыворотках, взятых с разницей в три-шесть недель [34]. Сероконверсия обычно определяется через одну-две недели после появления клинических симптомов. Для проведения ПЦР-тестирования могут быть использованы образцы крови или тканей у пациентов с клиническими симптомами инфекции, у которых исходное серологическое исследование не выявило антител или выявило их низкий уровень. При острой инфекции он остается положительным в течение 7-10 дней.

Заключение

Атипичные микроорганизмы – это внутриклеточные бактерии, обладающие природной устойчивостью к бета-лактамам и имеющие некоторые общие черты с возбудителями классической пневмококковой пневмонии. Однако клиническая и рентгенологическая картина не позволяет отличить атипичных возбудителей от других бактерий, вызывающих ВП. Микробиологические исследования имеют ряд недостатков,

включая недостаточную чувствительность или специфичность, технические трудности или отсутствие стандартизации. Следовательно, многое остается неизвестным в отношении распространенности ВП, вызванной атипичными возбудителями, что приводит к разночтениям в различных международных рекомендациях.

Использованные источники:

1. Collaborators, G.L. Age-sex differences in the global burden of lower respiratory infections and risk factors, 1990-2019: Results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Infect. Dis.* 2022, 22, 1626–1647.
2. Troeger, C.; Blacker, B.; Khalil, I.A.; Rao, P.C.; Cao, J.; Zimsen, S.R.; Albertson, S.B.; Deshpande, A.; Farag, T.; Abebe, Z.; et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect. Dis.* 2018, 18, 1191–1210.
3. Ewig, S.; Birkner, N.; Strauss, R.; Schaefer, E.; Pauletzki, J.; Bischoff, H.; Schraeder, P.; Welte, T.; Hoeffken, G. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388,406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax* 2009, 64, 1062–1069.
4. Versporten, A.; Zarb, P.; Caniaux, I.; Gros, M.F.; Drapier, N.; Miller, M.; Jarlier, V.; Nathwani, D.; Goossens, H.; Koraqi, A.; et al. Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: Results of an internet-based global point prevalence survey. *Lancet Glob. Health* 2018, 6, e619–e629.
5. Shapiro, D.J.; Hicks, L.A.; Pavia, A.T.; Hersh, A.L. Antibiotic prescribing for adults in ambulatory care in the USA, 2007–2009. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014, 69, 234–240.

6. Woodhead, M. Community-acquired pneumonia in Europe: Causative pathogens and resistance patterns. *Eur. Respir. J. Suppl.* 2002, 36, 20s–27s.
7. Cilloniz, C.; Ewig, S.; Polverino, E.; Marcos, M.A.; Esquinas, C.; Gabarrus, A.; Mensa, J.; Torres, A. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. *Thorax* 2011, 66, 340–346.
8. Shimada, T.; Noguchi, Y.; Jackson, J.L.; Miyashita, J.; Hayashino, Y.; Kamiya, T.; Yamazaki, S.; Matsumura, T.; Fukuhara, S. Systematic review and metaanalysis: Urinary antigen tests for Legionellosis. *Chest* 2009, 136, 1576–1585.
9. Ricci, M.L.; Grottola, A.; Fregni Serpini, G.; Bella, A.; Rota, M.C.; Frascaro, F.; Pegoraro, E.; Meacci, M.; Fabio, A.; Vecchi, E.; et al. Improvement of Legionnaires' disease diagnosis using real-time PCR assay: A retrospective analysis, Italy, 2010 to 2015. *Eurosurveillance* 2018, 23, 1800032.
10. Robert, S.; Lhommet, C.; Le Brun, C.; Garot, D.; Legras, A.; Mankikian, J.; Goudeau, A. Diagnostic performance of multiplex PCR on pulmonary samples versus nasopharyngeal aspirates in community-acquired severe lower respiratory tract infections. *J. Clin. Virol.* 2018, 108, 1–5.
11. Den Boer, J.W.; Yzerman, E.P. Diagnosis of Legionella infection in Legionnaires' disease. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2004, 23, 871–878.
12. Jasper, A.S.; Musuuza, J.S.; Tischendorf, J.S.; Stevens, V.W.; Gamage, S.D.; Osman, F.; Safdar, N. Are Fluoroquinolones or Macrolides Better for Treating Legionella Pneumonia? A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2021, 72, 1979–1989.
13. Isenman, H.; Anderson, T.; Chambers, S.T.; Podmore, R.G.; Murdoch, D.R. Antimicrobial susceptibilities of clinical Legionella longbeachae isolates. *J. Antimicrob. Chemother.* 2018, 73, 1102–1104.
14. Meyer Sauteur, P.M.; Beeton, M.L.; Uldum, S.A.; Bossuyt, N.; Vermeulen, M.; Loens, K.; Pereyre, S.; Bebear, C.; Kese, D.; Day, J.; et al. Mycoplasma pneumoniae detections before and during the COVID-19 pandemic: Results of a global survey, 2017 to 2021. *Eurosurveillance* 2022, 27, 2100746.

15. Gnarpe, J.; Lundback, A.; Sundelof, B.; Gnarpe, H. Prevalence of *Mycoplasma pneumoniae* in subjectively healthy individuals. *Scand. J. Infect. Dis.* 1992, 24, 161–164.
16. Kannan, T.R.; Hardy, R.D.; Coalson, J.J.; Cavuoti, D.C.; Siegel, J.D.; Cagle, M.; Musatovova, O.; Herrera, C.; Baseman, J.B. Fatal outcomes in family transmission of *Mycoplasma pneumoniae*. *Clin. Infect. Dis.* 2012, 54, 225–231.
17. Koskiniemi, M. CNS manifestations associated with *Mycoplasma pneumoniae* infections: Summary of cases at the University of Helsinki and review. *Clin. Infect. Dis.* 1993, 17 (Suppl. 1), S52–S57.
18. Waites, K.B.; Talkington, D.F. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin. Microbiol. Rev.* 2004, 17, 697–728.
19. Poritz, M.A.; Blaschke, A.J.; Byington, C.L.; Meyers, L.; Nilsson, K.; Jones, D.E.; Thatcher, S.A.; Robbins, T.; Lingenfelter, B.; Amriott, E.; et al. FilmArray, an automated nested multiplex PCR system for multi-pathogen detection: Development and application to respiratory tract infection. *PLoS ONE* 2011, 6, e26047.
20. Mikasa, K.; Aoki, N.; Aoki, Y.; Abe, S.; Iwata, S.; Ouchi, K.; Kasahara, K.; Kadota, J.; Kishida, N.; Kobayashi, O.; et al. JAID/JSC Guidelines for the Treatment of Respiratory Infectious Diseases: The Japanese Association for Infectious Diseases/Japanese Society of Chemotherapy—The JAID/JSC Guide to Clinical Management of Infectious Disease/Guideline-preparing Committee Respiratory Infectious Disease WG. *J. Infect. Chemother.* 2016, 22, S1–S65.
21. Yamazaki, T.; Kenri, T. Epidemiology of *Mycoplasma pneumoniae* Infections in Japan and Therapeutic Strategies for Macrolide-Resistant, *M. pneumoniae*. *Front. Microbiol.* 2016, 7, 693.
22. Kim, K.; Jung, S.; Kim, M.; Park, S.; Yang, H.J.; Lee, E. Global Trends in the Proportion of Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw. Open* 2022, 5, e2220949.
23. Pereyre, S.; Goret, J.; Bebear, C. *Mycoplasma pneumoniae*: Current Knowledge on Macrolide Resistance and Treatment. *Front. Microbiol.* 2016, 7, 974.

24. Roulis, E.; Polkinghorne, A.; Timms, P. Chlamydia pneumoniae: Modern insights into an ancient pathogen. *Trends Microbiol.* 2013, 21, 120–128.
25. Senn, L.; Jaton, K.; Fitting, J.W.; Greub, G. Does respiratory infection due to Chlamydia pneumoniae still exist? *Clin. Infect. Dis.* 2011, 53, 847–848.
26. Wellinghausen, N.; Straube, E.; Freidank, H.; von Baum, H.; Marre, R.; Essig, A. Low prevalence of Chlamydia pneumoniae in adults with community-acquired pneumonia. *Int. J. Med. Microbiol.* 2006, 296, 485–491.
27. Falsey, A.R.; Walsh, E.E. Transmission of Chlamydia pneumoniae. *J. Infect. Dis.* 1993, 168, 493–496
28. Kumar, S.; Hammerschlag, M.R. Acute respiratory infection due to Chlamydia pneumoniae: Current status of diagnostic methods. *Clin. Infect. Dis.* 2007, 44, 568–576.
29. Leber, A.L.; Everhart, K.; Daly, J.A.; Hopper, A.; Harrington, A.; Schreckenberger, P.; McKinley, K.; Jones, M.; Holmberg, K.; Kensinger, B. Multicenter Evaluation of BioFire FilmArray Respiratory Panel 2 for Detection of Viruses and Bacteria in Nasopharyngeal Swab Samples. *J. Clin. Microbiol.* 2018, 56, e01945-17.
30. Mohan, R. Epidemiologic and laboratory observations of Chlamydia psittaci infection in pet birds. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1984, 184, 1372–1374.
31. Hogerwerf, L.; de Gier, B.; Baan, B.; van der Hoek, W. Chlamydia psittaci (psittacosis) as a cause of community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Epidemiol. Infect.* 2017, 145, 3096–3105.
32. Moroney, J.F.; Guevara, R.; Iverson, C.; Chen, F.M.; Skelton, S.K.; Messmer, T.O.; Plikaytis, B.; Williams, P.O.; Blake, P.; Butler, J.C. Detection of chlamydiosis in a shipment of pet birds, leading to recognition of an outbreak of clinically mild psittacosis in humans. *Clin. Infect. Dis.* 1998, 26, 1425–1429.
33. Rane, V.; Khailin, K.; Williams, J.; Francis, M.; Kotsanas, D.; Korman, T.M.; Graham, M. Underdiagnosis of Chlamydia trachomatis and Chlamydia psittaci

revealed by introduction of respiratory multiplex PCR assay with Chlamydiaceae family primers. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2018, 90, 163–166.

34. Anderson, A.; Bijlmer, H.; Fournier, P.E.; Graves, S.; Hartzell, J.; Kersh, G.J.; Limonard, G.; Marrie, T.J.; Massung, R.F.; McQuiston, J.H.; et al. Diagnosis and management of Q fever—United States, 2013: Recommendations from CDC and the Q Fever Working Group. *MMWR Recomm. Rep.* 2013, 62, 1–30.