

Этиологическое значение *Chlamydia pneumoniae* у детей с рецидивирующими и хроническими болезнями легких

Л.К.Катосова¹, Т.В.Спичак¹, В.А.Бобылев¹, В.Р.Мартынова², Н.И.Колкова²

¹Научный центр здоровья детей РАМН, Москва;

²НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи РАМН, Москва

Представлены результаты клинко-лабораторных исследований 126 детей и подростков с хроническими и рецидивирующими болезнями легких, выполненных с использованием двух диагностических наборов: тест-системы НИИ эпидемиологии и микробиологии РАМН им. Н.Ф.Гамалеи и тестов SeroFIA[™] (Израиль), – для дифференцированного определения антител классов IgG, IgA и IgM к *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae* и *Chlamydia psittaci* и установления этиологической роли *Chlamydia pneumoniae*. Антитела класса IgG к *C.pneumoniae* в диагностическом титре обнаружены у каждого четвертого, а в сочетании с IgA – у каждого пятого больного с хронической бронхолегочной патологией. Показано, что длительное сохранение антител IgG часто обусловлено следовой реакцией после перенесенной хламидийной инфекции. Определены критерии диагностики хронической хламидийной инфекции и показания для назначения макролидов.

Ключевые слова: *Chlamydia pneumoniae*, серологическая диагностика, бронхолегочная патология, дети

Etiological significance of *Chlamydia pneumoniae* in children with relapsing and chronic pulmonary diseases

L.K.Katosova¹, T.V.Spichak¹, V.A.Bobylyev¹, V.R.Martynova², N.I.Kolkova²

¹Scientific Centre of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

²N.F.Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The authors present the findings of clinico-laboratory studies of 126 children and adolescents with chronic and recurrent pulmonary diseases, which were carried out using two diagnostic sets: test system worked out by the N.F.Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russian Academy of Medical Sciences, and tests SeroFIA[™] (Israel) – for the differentiated determination of IgG-, IgA- and IgM-class antibodies to *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae* and *Chlamydia psittaci*, as well as for determination of the aetiological role of *Chlamydia pneumoniae*. The IgG-class antibodies to *C. pneumoniae* in the diagnostic titre were revealed in each fourth, and those in combination with IgA – in each fifth patient with chronic bronchopulmonary pathology. It was shown that long-term persistence of IgG antibodies was often predetermined by the trace reaction following an endured chlamydial infection. The authors also determined the diagnostic criteria for chronic chlamydial infection, and the indications for macrolides to be prescribed.

Key words: *Chlamydia pneumoniae*, serological diagnosis, bronchopulmonary pathology, children

В развитии болезней органов дыхания определенную, хотя и недостаточно изученную роль играет хламидийная инфекция.

В настоящее время известны несколько видов хламидий, способных вызывать респираторные заболевания: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae* и *Chlamydia psittaci* [1].

У детей респираторный хламидиоз считается распространенным, но плохо диагностируемым заболеванием [2]. По данным разных авторов, частота респираторных заболеваний у детей раннего возраста, обусловленных *Chlamydia trachomatis*, колеблется от 15 до 50% [3]. *Chlamydia pneumoniae* является

причиной развития 10–50% пневмоний, до 25% острых бронхитов, а также нередко – синуситов, фарингитов и отитов [4–6]. Появились сообщения о связи инфицирования *Chlamydia pneumoniae* с тяжестью течения бронхиальной астмы у детей [7–10].

Для лабораторной диагностики хламидиозов используются морфологические, культуральные, иммунологические и молекулярно-биологические методы, из которых наибольшее распространение получили иммунологические методы с использованием диагностикумов на основе родо- и видоспецифических антигенов [6].

Принцип диагностики хламидийной инфекции основан на том, что после инфицирования в организме последовательно образуются антитела (АТ) классов IgM, IgA, IgG. АТ класса IgM появляются первыми (через 5 дней) и отображают острую фазу болезни. Как правило, они исчезают через 2–3 мес даже без лечения. АТ IgA определяются через 10–14 дней, их уровень обычно снижается после лечения также через 2–3 мес. Если

Для корреспонденции:

Спичак Татьяна Владимировна, главный научный сотрудник отделения пульмонологии НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, 2/62

Телефон: (095) 134-9331

Статья поступила 05.02.2002 г., принята к печати 12.07.2002 г.

этого не происходит, АТ IgA указывают на хроническую или персистирующую инфекцию. АТ IgG можно обнаружить через 15–20 дней от начала заболевания. Эти АТ могут сохраняться на низком уровне в течение многих лет.

Неудовлетворительная диагностика хламидийной инфекции обусловлена рядом причин: недостаточной оснащенностью практических бактериологических или иммунологических лабораторий; трудностями интерпретации результатов серологических методов, обусловленных достаточно распространенным носительством и персистенцией хламидий, особенно среди взрослого населения; а также стертой клинической симптоматикой хламидийной инфекции, на что обращают внимание многие авторы, занимающиеся данной проблемой [6].

В доступной нам литературе практически отсутствуют сведения о распространенности и этиологической роли *C.pneumoniae* у детей школьного возраста, страдающих хроническими и рецидивирующими болезнями легких.

Цель исследования заключалась в определении этиологической роли *C. pneumoniae* при хронической и рецидивирующей бронхолегочной патологии у детей школьного возраста.

Пациенты и методы

Представлены результаты клинико-лабораторных исследований, проведенных у 126 детей и подростков в возрасте от 4 до 17 лет, находившихся в пульмонологическом отделении Научного центра здоровья детей РАМН с диагнозами: хроническая пневмония (49 больных), облитерирующий бронхолит (14 детей), рецидивирующий бронхит (20 детей), бронхиальная астма (36 больных), а также с затяжными воспалительными процессами (1 ребенок с пневмонией, 2 – с бронхитом, 2 – с ларинготрахеитом), по одному больному с фиброзирующим альвеолитом и муковисцидозом. Верификация диагнозов осуществлялась общепринятыми методами, включая бронхологические для больных с хронической пневмонией и облитерирующим бронхолитом и аллергологические (кожные скарификационные пробы с различными группами аллергенов и/или определение общего уровня иммуноглобулина Е) – для детей с бронхиальной астмой. Проведено 164 исследования сыворотки крови.

Для сопоставления клинико-лабораторных данных обследованные больные были разделены на четыре группы. Дети с хронической пневмонией составили I группу, с облитерирующим бронхолитом – II, рецидивирующим бронхитом – III и с бронхиальной астмой – IV группу.

Респираторная хламидийная инфекция диагностировалась с помощью метода иммунофлюоресценции с использованием тест-системы, разработанной в НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи РАМН, позволяющей определять родо- и видоспецифические антитела класса IgG (АТ IgG) – 77 исследований, и с использованием тестов «SeroFIA™» (Израиль) для дифференцированного определения АТ IgG, IgA и IgM (87, 84 и 52 исследования соответственно) к *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae* и *Chlamydia psittaci*. «SeroFIA™» позволяет проводить как качественный, так и количественный анализ, для которого проводится титрование образца. Результат исследования дается по конечной точке титрования. Для положительной трактовки серологической реакции качественным методом достаточно одного разведения образца, соответствующего

уровню АТ: 1:20 для IgM, 1:32 для IgA и 1:64 для IgG. У 16 больных с положительными результатами серологических реакций исследования проводились в динамике заболевания с интервалами 5–25 мес и кратностью от 2 до 6 раз.

Выявление включений хламидий в мазках из зева реакцией прямой иммунофлюоресценции с использованием родоспецифических хламидийных АТ (Хла-Моно Скрин, ЗАО «НИАРМЕДИК-ПЛЮС») проведено у 15 детей.

Бактериологическое исследование бронхиального секрета было выполнено у 69 детей. Посевы мокроты проводились на 3%-й кровяной агар с добавлением 7%-й лошадиной сыворотки, «шоколадный» агар, обогащенный никотинамиддинуклеотидом (НАД), и среду Сабуро. Возбудитель учитывался при его обнаружении в количестве не менее 10^6 микробных клеток в 1 мл.

Результаты исследования и их обсуждение

На основании результатов серологического исследования антитела класса G к хламидиям в титрах от 1 : 16 до 1 : 512 и выше были обнаружены в сыворотке крови у 30 из 67 (44,8%) обследованных больных. Титр АТ IgG, признанный диагностически значимым для *C.pneumoniae* (> 1 : 64), имели 32 из 126 (25,4%) детей, большинство из которых составили больные хронической пневмонией (21 ребенок), остальные больные были с облитерирующим бронхолитом, рецидивирующим бронхитом и бронхиальной астмой (4, 6 и 1 ребенок соответственно). Ни у одного больного с затяжными процессами, муковисцидозом и фиброзирующим альвеолитом подобный титр АТ не был обнаружен.

Сопоставление результатов серологических исследований, проведенных с использованием двух диагностических наборов: тест-системы НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи РАМН и тестов «SeroFIA™» (Израиль), – показало, что частота обнаружения АТ IgG к *C.pneumoniae* практически совпадала у больных обследованных групп, составив 23,8% и 23,4% соответственно. В этой связи дальнейший анализ основывался на результатах, полученных с помощью обеих диагностических систем.

Как видно из табл. 1, частота обнаружения диагностического титра АТ IgG к *C.pneumoniae* для больных обследованных групп составила соответственно 42,8; 28,6; 30,0 и 2,8%. Менее половины из этих детей (40%) имели клинико-лабораторные признаки обострения, у остальных (60%) – заболевание находилось в фазе ремиссии.

Антитела класса IgM к *C.pneumoniae* определялись лишь

Таблица 1. Частота выявления антител к *Chlamydia pneumoniae* у детей с хроническими и рецидивирующими болезнями легких

Группы больных	Антитела классов					
	IgM		IgA		IgG	
	число больных	абс/% положительная реакция	число больных	абс/% положительная реакция	число больных	абс/% положительная реакция
Хроническая пневмония	21	1/4,8	29	6/20,7	49	21/42,8
Облитерирующий бронхолит	5	0/0	10	2/20	14	4/28,6
Рецидивирующий бронхит	9	0/0	9	2/22,2	20	6/30,0
Бронхиальная астма	11	1/9,1	13	1/7,7	36	1/2,8
Всего	46	2/4,3	61	11/18	119	32/26,9

Таблица 2. Частота клинических признаков в исследуемых группах, (%)

Нозологическая форма Клинические признаки	Хроническая пневмония		Бронхиты		Общая группа	
	AT+ n=20	AT- n=24	AT+ n=10	AT- n=24	AT+ n=30	AT- n=48
Обострение						
менее 2 раз в год	90**	58,3	70	35	83,3**	47,7
более 2 раз в год	10	41,7	30	65	16,7**	52,3
Фаза болезни						
обострение	30	45,8	55,6	60,9	37,9	53,2
ремиссия	70	54,8	44,4	29,1	62	46,8
Лейкоциты						
>8×10 ⁹ /л и/или СОЭ>10 мм/час	31,3	36,4	44	47,4	36	41,5
Бронхообструктивный синдром	50	45,5	40	36,4	60	64,3
Очаги инфекции в носоглотке	45	40,9	50	33,3	46,7	36,9
Отек слизистой носа и/или придаточных пазух носа	35*	4,5	20	16,7	30*	10,9

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

у двух (4,3%) детей. В обоих случаях они сочетались с AT IgA. Подобное сочетание антител к *S.pneumoniae* свидетельствовало о первичной инфицированности детей.

Антитела класса IgA к *S.pneumoniae* (18% больных) всегда обнаруживались одновременно с антителами класса IgG и определялись у больных хронической пневмонией, облитерирующим бронхиолитом и рецидивирующим бронхитом с частотой 20,7, 20 и 22,2% соответственно. Такой характер иммунного ответа предполагает реактивацию хронически протекающего инфекционного процесса или реинфекцию.

Лишь 17% больных имели AT IgG. Их присутствие свидетельствует либо о перенесенной ранее, либо (при высоких титрах антител) о хронически протекающей хламидийной инфекции.

Сравнение титров хламидийных AT IgG в парных сыворотках, полученных у 11 детей с интервалом 2–4 нед, показало сохранение их практически на одном уровне (с колебаниями титров от 1:32 до 1:64 и от 1:64 до 1:128).

Динамическое наблюдение за 14 больными с диагностическим уровнем AT IgG к *S.pneumoniae* в течение 5–25 мес выявило у большинства из них длительную циркуляцию антител. Спустя 7–25 мес у шести детей первоначальный титр AT сохранялся, а у трех – повысился в несколько раз. У трех детей уровень антител через 5–14 мес снизился, и лишь у двух – AT к хламидиям перестали определяться. Обследование двух детей с антителами классов IgM и IgA через 12 мес не выявило антител классов IgM, IgA и IgG в диагностических титрах.

Иммунофлюоресцентным методом антиген хламидий исследовался в мазках со слизистой оболочки зева у 15 детей, 5 из которых имели диагностический титр AT IgG. Лишь в 1 из 15 проб была получена положительная реакция – у больного с хронической пневмонией, имевшего высокий (> 1 : 512) уровень AT IgG.

Бактериальные агенты, выделенные из секрета бронхов у 59,4% обследованных, были представлены *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*, которые были обнаружены как в монокультуре, так и в ассоциации друг с другом (соответственно в 71 и 29% случаев). У детей с высевом *H.influenzae* и *S.pneumoniae* частота выявления хламидийных антител была почти вдвое выше, чем при отрицательном результате бакте-

риологических исследований (соответственно 64,3 и 35,7%, $p < 0,05$), что указывает на достаточно частую ассоциацию хламидийной инфекции с бактериальной: гемофильной и пневмококковой.

Для дальнейшего клинико-лабораторного анализа в соответствии с результатами исследования по определению хламидийных AT все больные соответственно нозологическим формам были разделены на группы серопозитивных (AT+) и серонегативных (AT-) (больные с рецидивирующим бронхитом и облитерирующим бронхиолитом были объединены в одну группу «бронхитов»). Анализировалось возможное влияние хламидийной инфекции на частоту и особенности течения обострений, а также на частоту развития бронхообструктивного синдрома. Исключение составили больные бронхиальной астмой, имевшие легкую и среднюю степень тяжести заболевания, поскольку среди них был лишь один ребенок с AT IgG, и еще один больной имел одновременно IgM и IgA AT.

Как видно из табл. 2, большинство больных (83,3%) с диагностическим титром хламидийных антител имели менее двух обострений в год (по сравнению с 47,7% серонегативных больных, $p < 0,01$). Обострения с частотой более двух раз в год чаще отмечались у больных без хламидийных антител, чем с таковыми (52,3 и 16,7% соответственно, $p < 0,01$)

Большая часть детей (62%), имевших хламидийные антитела класса IgG в диагностическом титре (70% – с хронической пневмонией и 44% – с бронхитами), находилась в фазе ремиссии. Частота выявления признаков воспалительной реакции периферической крови в виде лейкоцитоза и/или ускорения СОЭ практически не отличалась у больных с диагностическим титром хламидийных антител и без такового (36 и 41,5% соответственно). Такая же тенденция наблюдалась при сравнении частоты развития бронхообструктивного синдрома у больных с антителами к *S.pneumoniae* и без них (60 и 64,3% соответственно). Различия в частоте выявления очагов хронической инфекции в носоглотке в виде хронического тонзиллита, острого и хронического гайморита, фарингита в сравниваемых группах оказались недостоверными.

Следует отметить, что среди больных с диагностическим титром антител к *S.pneumoniae* чаще выявлялись дети с отеком слизистой оболочки носа и его придаточных пазух, чем без таковых (30 и 10,9% соответственно, $p < 0,05$). Обычно отек не был связан с аллергией, плохо поддавался терапии и расценивался как вазомоторный ринит. Эти больные жаловались на длительное плохое самочувствие, затрудненное носовое дыхание, затяжной сухой кашель.

Закключение

Таким образом, нами установлено, что антитела класса IgG к *S.pneumoniae* в диагностическом титре отмечаются у каждого четвертого больного с хронической бронхолегочной патологией. Наиболее часто они обнаруживаются у больных с хронической пневмонией и крайне редко – у детей с нетяжелой бронхиальной астмой.

Антитела класса IgA к *S.pneumoniae* обнаруживаются реже и всегда вместе с AT IgG. Они встречаются практически с одинаковой частотой у каждого пятого больного с хронической пневмонией, рецидивирующим обструктивным бронхитом и облитерирующим бронхиолитом.

Наличие антител классов IgA и IgG к *S.pneumoniae* не приводит к более частым обострениям хронических и рецидивирующих бронхолегочных заболеваний и редко сопровождается клинико-лабораторными признаками обострения. Среди серопозитивных больных чаще встречаются дети с отеком слизистой оболочки носа и его полостей, что обуславливает длительные жалобы.

Диагноз хламидийной инфекции основывается, главным образом, на результатах лабораторных исследований. Одновременное выявление антител IgG и IgA к *S.pneumoniae* свидетельствует об активации текущей хронической хламидийной инфекции или реинфекции.

Длительное сохранение антител IgG к *S.pneumoniae*, как правило, обусловлено следовой реакцией после перенесенной хламидийной инфекции. Нарастание уровня антител IgG или их постоянно высокие ($> 1 : 256$) показатели отражают хроническую хламидийную инфекцию.

Назначение антибактериальных препаратов, эффективных в отношении *S.pneumoniae*, более обосновано у детей, имеющих сочетание антител IgG и IgA, а также при нарастании уровня антител IgG или их высоких значениях даже при однократном исследовании.

Литература

1. Эндельштейн И.А. Фундаментальные изменения в классификации хламидий и родственных им микроорганизмов типа Chlamydiales. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 1999, т. 1, №1, с. 11
2. Покровский В.И., Покровский С.В., Малеев В.В. и др. Этиологическая диагностика и этиотропная терапия острых пневмоний. М.: Медицина, 1995. 272 с.
3. Шамансурова Э.А. Хламидийные пневмонии и бронхиты у детей. Педиатрия, 1989, №10, с. 57–60.
4. Кветная А.С., Иванова В.В., Поскутова Н.Г. и др. Респираторная хламидийная инфекция у детей с осложненным течением острых респираторных вирусных инфекций. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 1994, №2, с. 49–53.
5. Колкова Н.И., Мартынова В.Р. К вопросам диагностики хламидийных инфекций. Клиническая лабораторная диагностика, 1998, №2, с. 20–21.
6. Тартаковский И.С. Современные подходы к диагностике атипичных пневмоний. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2000, т. 2, №1, с. 60–68.
7. Федоров И.А., Теплова С.Н., Жаков Я.И. и др. Характер микрофлоры респираторного тракта и показатели иммунитета при тяжелой форме бронхиальной астмы у детей. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 1999, №3, с. 58–61.
8. Emre U., Roblin P.M., Gelling M. et al. The association of Chlamydia pneumoniae infection and reactive airway disease in children. Arch Pediatr Adolesc Med, 1994, vol. 7, p. 727–732.
9. Black PN, Scicchitano R, Jenkins C.R. et al. Serological evidence of infection with Chlamydia pneumoniae is related to the severity of asthma. Eur Respir J, 2000, vol. 15, p. 254–259.
10. Esposito S, Principi N. Asthma in children: are chlamydia or mycoplasma involved? Pediatric Drugs, 2001, vol. 3, p. 159–168.



Подписка на журналы Издательского дома «Династия»

Вопросы современной педиатрии Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии Вопросы детской диетологии Педиатрическая фармакология

Периодичность выпуска – шесть номеров в год.

Стоимость подписки на 1 комплект из шести номеров любого журнала в 2003 году составляет:

- для физических лиц – 825 руб.
- для юридических лиц – 2310 руб.

Указанную сумму необходимо перевести на счет ЗАО «Издательский дом «ДИНАСТИЯ»
Сбербанк России Киевское ОСБ №5278 г. Москва,
расчетный счет 40702810838260105053,
корреспондентский счет 30101810400000000225,
БИК 044525225, ИНН 7704242898

При подписке на один журнал Вы бесплатно получаете любой другой по Вашему выбору.

Копию квитанции об оплате и информацию о подписчике –

ФИО подписчика или ответственного лица (для юридических лиц), почтовый адрес (обязательно с индексом), телефон, факс, e-mail – направляйте по адресу:

119019, Москва, ул. Новый Арбат, д.7, стр.1, Международный Фонд охраны здоровья матери и ребенка
Подробная информация о журнале «Вопросы современной педиатрии» – на сайте www.pediatrics-jupr.ru