

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА АТИПИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

Н.В. Кухтинова, Е.Г. Кондюрина

Новосибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н.,
проф. И.О. Маринкин; кафедра педиатрии ФПК и ППВ НГМУ, зав. – д.м.н.,
проф. Е.Г. Кондюрина.

***Резюме.** В работе представлены результаты проспективного наблюдения за 274 детьми в возрасте от 3 до 14 лет, страдающих бронхитом с затяжным кашлем. Атипичная инфекция подтверждена у 203 пациентов (74%). Сравнительный анализ исследования о целесообразности использования различных методов детекции возбудителя, клинических, лабораторных, иммунологических особенностей респираторного хламидофилеза и микоплазмоза у детей позволяет выделить клиническую группу, где обнаружение атипичных инфекций наиболее вероятно.*

***Ключевые слова:** атипичные инфекции дыхательных путей, диагностика, дети, иммунологические параметры.*

Кухтинова Наталья Владиленовна – ассистент каф. педиатрии НГМУ; e-mail: natalya_kuhtinov@mail.ru.

Кондюрина Елена Геннадьевна – д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии НГМУ; e-mail: condur@ngs.ru.

Широкое внедрение эффективной иммунопрофилактики пневмококковой, гемофиллюсной и вирусных инфекций у детей, вероятнее всего, вызовет изменения в этиологической структуре инфекций дыхательных путей (ИДП) в сторону увеличения удельного веса «атипичных» возбудителей [4,7], что диктует

необходимость пересмотреть сложившуюся как диагностическую, так и терапевтическую тактику. Целью данного исследования явилось изучение клинических, лабораторных, иммунологических особенностей и оптимизации детекции респираторного хламидофиллеза, микоплазмоза у детей с повторным эпизодом острого бронхита.

Материалы и методы

Критерии включения пациентов в исследование: возраст от 3 до 16 лет; клиника повторного острого бронхита, сопровождавшегося кашлем не менее 10 дней. Для оценки диагностической значимости и целесообразности забора биологического материала из различных локусов был использован комплекс методов выявления атипичных возбудителей: иммуноферментный анализ (ИФА), полимеразная цепная реакция (ПЦР), определение специфических sIgA и иммуноблоттинг (ИБТ) (LabSystems OY, Helsinki, Хлами-Бест, Вектор-Бест, Россия). Проводили исследования орофарингеального мазка, орофарингеального браш-биоптата, браш-биоптата слизистой бронхов (при эндоскопическом исследовании). Наличие атипичной инфекции дыхательных путей (АИДП) констатировалось в случае повышения титра IgG более, чем 1:40 (ОП>5,1у.е.), IgA 1:16 и IgM более, чем 1:512 и/или положительного результата ПЦР и/или обнаружения специфических sIgA [6].

Сывороточные иммуноглобулины классов А, М и G определялись методом иммунодиффузии по Манчини.

Статистическая обработка проводилась с использования пакета программ SPSS for Windows 5,0. Частоту выявленных изменений сравнивали по t – критерию Стьюдента. Данные считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения

Для сравнительной оценки различных методов диагностики атипичных инфекций в течение 6 лет обследовано 274 ребенка: 238 детей (87%) школьного возраста и 36 – от трех до семи лет (13%). Респираторный хламидофиллез (РХ) и/или микоплазмоз (РМ) по данным серологического обследования был выявлен в 203 (74%) случаях, метода иммуноблоттинга орофарингеального мазка -

63%, иммуноблотинга орофарингеального браш-биоптата – 80%. Специфические sIgA с бронхиаль лаважной жидкости обнаружены у 74% пациентов. Методом ПЦР фрагмент генома одного из возбудителей в орофарингеальном браш-биоптате выявлен у 65% пациентов в орофарингеальном мазке – 28%, бронхиальной лаважной жидкости – 38%. Приведенные данные демонстрируют отсутствие статистически достоверной разницы в выявлении инфекции с использованием различных методов диагностики. Исключением явилась группа детей, у которых для проведения ПЦР использовались орофарингеальные мазки или браш-биоптаты слизистой бронхов, выполненные в ходе эндоскопического исследования.

Сравнение результатов исследования с целью изучения клинических особенностей атипичных инфекций в группе обследованных детей проведено после разделения по признаку: наличие подтвержденной РХ инфекции (1 группа n=95) и РМ (2 группа n=108). Остальные пациенты, не имеющие атипичной инфекции дыхательных путей (АИДП) составили группу сравнения (n=71).

Анализ клинико-anamnestических данных пациентов первой группы, в сопоставлении с концентрацией специфических антител к *S. pneumoniae* классов А, G и М показал, что острая фаза и реактивация хронической персистирующей инфекции преобладает среди детей с повторным эпизодом бронхита, обусловленным данным возбудителем (53%). Особенностью заболевания явилась неэффективность предшествующей терапии у 71% больных, в сравнении с 43% в группе 3 (p=0,04), развитие одышки в первые часы заболевания и преобладание мелкопузырчатых хрипов в аускультативной картине. Наличие гуморального иммунодефицита выявлено у 62 (65,3%) пациентов группы 1, преимущественно, за счет снижения уровня сывороточных и секреторных IgA – у 33 больных (35%). Цитологическое исследование мокроты и бронхолаважной жидкости характеризовалось наличием нейтрофильного лейкоцитоза – у 37% детей, наличием пластов эпителиальных клеток с выраженной степенью деструкции – у 18%, эозинофилии – у 6%. Общий анализ крови характеризовался наличием нейтрофильного лейкоцитоза у 59% пациентов и отсутствием патологических

изменений – у 17%, реже, лейкопений – у 4%, в группе сравнения нейтрофильный лейкоцитоз встречался у 35% ($p=0,04$). Параметры бронхиальной проходимости у большинства больных были в пределах должествующих показателей (79%), у 19 детей (20%) выявлены изменения невентилируемых объемов за счет повышения общего внутригрудного сопротивления (табл. 1). Диагностическая бронхоскопия выявила диффузный гнойный эндобронхит у 16 пациентов с РМ - (33%) и у 7 (41%) без такового; катаральный – у одного пациента первой группы. Средний уровень сывороточных иммуноглобулинов достоверно не отличался у детей сравниваемых групп (табл. 2). Хотя средние значения количественного определения сывороточных иммуноглобулинов были сходными, парциальное снижение IgA выявлено у 17 (18%) пациентов с *S. pneumoniae* инфекцией и у 7 (10%) в группе сравнения.

Результаты данного исследования показали, что *M. pneumoniae* встречается в нашем регионе у детей с повторным бронхитом и затяжным кашлем в 40,1 % случаев. Среди указанных пациентов выявляется только фаза реактивации хронической персистирующей инфекции. Основной особенностью течения данного клинического варианта также явилась неэффективность предшествовавшей терапии у 72% в сравнении с заболеванием, вызванным типичной бактериальной флорой (13%, $p=0,03$). Клинически дебют РМ характеризовался достоверным преобладанием сухого навязчивого кашля в первые часы заболевания и сравнительно редким развитием тахипноэ, появлением хрипов.

Результаты лабораторного обследования показали, что у пациентов обеих групп характерно отсутствие патологических изменений ($n=107$). У пациентов с РМ умеренный лейкоцитоз выявлялся чаще, чем в группе сравнения ($p=0,001$). Результаты бронхоскопического исследования расценены как диффузный катаральный эндобронхит у 24 детей с РМ (96%). В группе сравнения у 7 (41%) пациентов выявлен гнойный эндобронхит. Исследования сывороточных иммуноглобулинов показали, что уровень IgG был достоверно выше в группе РМ. У одного пациента выявлено парциальное снижение уровня сывороточных IgM (табл. 3). Цитологическое исследование мокроты характеризовалось наличием

нейтрофильного лейкоцитоза у 50% детей. Параметры бронхиальной проходимости у большинства больных (88%) были в пределах должествующих показателей ($n=82$), у 12% детей выявлены нарушения бронхиальной проходимости по обструктивному типу. Результаты настоящего исследования показали, что локальные проявления инфекции дыхательных путей при респираторном микоплазмозе отмечены достоверно реже, чем в группе сравнения (табл. 4).

Таким образом, дети с повторными бронхитами с затяжным кашлем, резистентным к терапии, представляют нередкую проблему в практике педиатра и пульмонолога. Если клинически бронхит достаточно четко определен, то его этиологическая структура, а соответственно причины рецидивирования, окончательно не изучены. Литературные данные об атипичной инфекции дыхательных путей, как причине данного заболевания в педиатрической популяции, довольно противоречивы, что объясняется региональными особенностями, сезонными колебаниями, возрастными особенностями и, конечно, методами детекции возбудителя [10]. Обследование детей младшего возраста с острыми “гриппоподобными” респираторными заболеваниями в Бельгии в зимний сезон 2000-2001 гг. не выявило в этиологической структуре атипичных внутриклеточных возбудителей [6], что можно объяснить особенностями возрастных критериев детей, включенных в исследование. Тогда как, высокая распространенность респираторного хламидиフィルеза отмечена в Японии и Нигере [11, 3], респираторного микоплазмоза в Испании [9]. Высокую распространенность АИДП может обуславливать наличие эпидемической вспышки на момент проведения исследования, отмечающейся один раз в 5-6 лет [11], также тот факт, что в принятых национальных стандартах стартовой антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей у детей являются макролиды [5]. Полученные нами результаты выявления АИДП у детей с повторным эпизодом бронхита (хламидофилеза – 35%, и микоплазмоза – 39%) доказывают актуальность проблемы в нашем регионе.

Диагностическая значимость различных методов диагностики АИДП в настоящее время в достаточной мере не определена. Согласно существующим

международным конвенциональным рекомендациям, единственным стандартизированным методом эпидемиологического изучения данных микроорганизмов признан серологический метод (ELISA, МИФ) детекции специфических антител класса G, M, A [13]. Его использование в клинической практике ограничивает временной промежуток, необходимый для появления лабораторных маркеров заболевания в сыворотке крови. В настоящее исследование были включены пациенты, во-первых, с давностью заболевания, достаточной для выработки специфических сывороточных и секреторных IgA, а во-вторых, с повторным эпизодом бронхита, не исключавшем наличие хронической АИДП, что нашло полное подтверждение в основных итогах исследования. Метод ПЦР имеет в педиатрической клинической практике неоспоримые преимущества, обусловленные неинвазивной техникой забора биологического материала и возможностью получения этиологического диагноза с первых часов развития инфекционного процесса [8]. В настоящем исследовании с использованием ПЦР получено достоверно меньше положительных результатов обследования по сравнению с другими методами, что объясняется особенностью распространения возбудителей по респираторному тракту: в первые четыре дня инфекционного процесса *S. pneumoniae* определяется только в клетках респираторного эпителия верхних дыхательных путей, после данного срока в бронхах и альвеолярных макрофагах. Сравнение использования различных локусов забора биологического материала для ПЦР в нашем исследовании показало наибольшую информативность браш-биоптатов слизистой дыхательных путей, данные результаты полностью согласуются с исследованием S. Schmidt и К.В. Старченко [12,1].

Клиническими особенностями повторного бронхита на фоне респираторного хламидиフィルеза, по данным нашего исследования, являются: быстрое развитие одышки, двусторонние мелкопузырчатые хрипы, нейтрофильный лейкоцитоз, обструктивные нарушения функции внешнего дыхания. Наличие серологических маркеров обострения хронической инфекции, наряду с выявленным сниженным уровнем сывороточных и секреторных IgA, у 53% обследованных на-

ми детей может рассматриваться как фактор риска развития гнойного воспаления на фоне снижения уровня резистентности респираторного тракта и тяжелого повреждения легочной функции в отсутствии адекватной антибиотикотерапии [2], что требует госпитализации и стационарного лечения. Течение бронхита, ассоциированного с респираторным микоплазмозом, отличается наличие упорного сухого кашля в дебюте заболевания, в сочетании со скудной физической симптоматикой, сохраненной функции внешнего дыхания и отсутствия значимых патологических изменений параклинических показателей.

Таким образом, по результатам нашего исследования, дети с повторными эпизодами бронхита с затяжным кашлем представляют собой особую клиническую группу, где обнаружение АИДП является наиболее вероятным. Этиологическая расшифровка диагноза с последующей целенаправленной антибиотикотерапией позволит эффективно профилактировать последующее рецидивирование бронхо-легочной патологии.

ATYPICAL INFECTION OF THE AIRWAYS IN CHILDREN: CLINICS AND DIAGNOSTICS

N.V. Koukhtinova, E.G. Kondiurina

Novosibirsk State Medical University

Abstract. The paper presents prospective study of the 274 children from 3 to 14 years old suffered from bronchitis with long cough. Two hundred three patients (74%) had atypical infection. We distinguished group with a high risk of atypical infection by analyzing clinical, laboratory, immunological features of respiratory Chlamydia and Mycoplasma infection in children.

Key words: atypical airways infection, diagnostics, children, immunological parameters.

Литература

1. Старченко С.М., Костюк С.А., Сычев А.Л. Совершенствование молекулярно-биологических подходов диагностики атипичных инфекций дыхательных путей // <http://expodata.ru>.
2. Brouard J., Freymuth F., Bach N. et al. Role of viral infections and Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae infections in asthma in infants and young children. Epidemiologic study of 118 children // Arch. Pediatr. – 2002. - № 3. – P. 365-372.
3. Cenac A., Dibo A., Chaigneau C. et al. Chlamydiae pneumonia and acute respiratory tract infections in Niamey (Niger) // J. Sante. – 2002. – Vol.12, № 2. – P. 217-221.
4. Chang A.B., Chang C.C., O'Grady K. et al. Lower respiratory tract infections // Pediatr. Clin. North Am. - 2009. – Vol.56, №6. – P. 1303-1321.
5. Conly J.M., Johnston B.L. Macrolide resistance in Streptococcus pneumoniae: fallacy or fact? // Adult infectious disease notes. - 2008. - №1. - P. 1313-1316.
6. Ducoffore G., Cauchi P., Hendrix E. RSV epidemiology in Belgien in 1998, 1999 and 2000 // J. Perinat Med. – 2001. –Vol. 1. – P. 15.
7. Gamarra F., Huber R.M. Infections of the respiratory tract - diagnosis and therapy // MMW Fortschr. Med. – 2008. – Vol. 24. – P. 27-30.
8. Gullsby K., Storm M., Bondeson K. Detection of Chlamydophila pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae // J. Clin. Microbiol. – 2008. – Vol.46, №2. – P. 727-731.
9. Higashigawa M., Kawasaki Y., Yodoya N. et all. Prevalence of Mycoplasma IgM in children with lower respiratory tract illness // Pediatr. Int. – 2009. – Vol.51, № 5. – P. 684-686.
10. Koukhtinova N., Schmitt-Grohe S., Schmidt S.M. The role of infections in recurrent bronchitis in children // Eur. Resp. J. – 2004. – Vol. 48. – P. 273.
11. Miaschita N., Fukano H., Niki Y. et al. Seroepidemiology of Chlamydia pneumonia in Japan between 1991 and 2002 // J. Clin. Pathol. – 2004. - Vol. – P. 115-117.

12. Schmidt S., Mueller C., Mahner B. Prevalence, rate of persistence and respiratory tract symptoms of *Chlamydia pneumoniae* // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2002. – Vol. 21. – P. 758-762.
13. Standardizing Chlamydia Assays: recommendations from the Centers for disease control and prevention (USA) and the Laboratory Centre for Disease Control (Canada) // *Clinical Infectious Disease.* – 2001. – Vol.33. – P. 492-503.

