

Н.В. Кухтина¹, С.М. Гавалов¹, С.А. Кротов², В.А. Кротова²¹ Новосибирский государственный медицинский университет² ЗАО «Вектор-Бэст», Новосибирск

Роль пневмококковой инфекции в развитии обострений у детей с бронхиальной астмой и обструктивным бронхитом

Контактная информация:

Кухтина Наталья Владиленовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии НГМУ

Адрес: 630091, Новосибирск, Красный проспект, д. 52, тел.: (383) 223-67-21, e-mail: natalya_kuhtinov@mail.ru

Статья поступила: 24.03.2011 г., принята к печати: 11.04.2011 г.

Пневмококковая инфекция остается ведущей причиной тяжелых заболеваний нижних дыхательных путей и смерти детей. **Цель исследования:** изучить роль пневмококковой инфекции в патогенезе развития обострений рецидивирующих обструктивных заболеваний легких. **Методы:** изучена этиологическая структура инфекций нижних дыхательных путей у 125 больных в возрасте от 1 до 15 лет, развившихся на фоне бронхиальной астмы или рецидивирующего бронхита. **Результаты:** этиологическая роль *Streptococcus pneumoniae* в развитии инфекции нижних дыхательных путей установлена у 48% пациентов с атопической астмой, у 85% — с неатопической астмой, у 97% — с рецидивирующим бронхитом. Повторное микробиологическое исследование подтвердило хроническое носительство *S. pneumoniae* в носоглотке у 31% участников исследования. **Заключение:** ранняя активная вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции, в том числе с применением конъюгированных пневмококковых вакцин, позволит предупредить дальнейшее прогрессирование и утяжеление основного заболевания.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, обструктивный бронхит, обострение, пневмококковая инфекция.

Хроническое носительство в носоглотке *Streptococcus pneumoniae* является причиной более чем 14,5 млн тяжелых заболеваний и 826 тыс. смертей среди детей в возрасте от 1 до 59 мес жизни ежегодно [1–3]. Данные о распространенности пневмококковых инфекций, а также носительстве *S. pneumoniae* среди населения всех

возрастных групп в разных странах мира значительно варьируют — от 10 до 1000 на 100 тыс. населения [4]. Пневмококковые инфекции развиваются при попадании *S. pneumoniae* в нижние дыхательные пути, а также его проникновении в синусы или среднее ухо. При нарушении барьерной функции слизистых развиваются

N.V. Kukhtinova¹, S.M. Gavalov¹, S.A. Krotov², V.A. Krotova²¹ Novosibirsk State Medical University² CC Vector-Best, Novosibirsk

The role of pneumococcal infection in development of exacerbations in children with bronchial asthma and obstructive bronchitis

Pneumococcal infection remains the key cause of severe diseases of lower airways and deaths in children. The objective: to study the role of pneumococcal infection in pathogenesis of exacerbations of recurrent obstructive pulmonary diseases. **Methods:** etiological structure of lower airways infections was evaluated in 125 patients 1–15 years old with bronchial asthma or recurrent bronchitis. **Results:** etiologic role of *Streptococcus pneumoniae* in development of low airways infections was detected in 48% of patients with atopic asthma, 85% — with asthma without atopy, 97% — with recurrent bronchitis. Repeated microbiological examination confirmed chronic carriage of *S. pneumoniae* in nasopharynx in 31% of patients. **Conclusion:** early active prophylaxis with vaccine against pneumococcal infection including conjugated vaccines is able to prevent further progression of a disease.

Key words: children, bronchial asthma, obstructive bronchitis, exacerbation, pneumococcal infection.

наиболее тяжелые — инвазивные — пневмококковые инфекции, когда возбудитель попадает в исходно стерильные жидкости и ткани организма, приводя к бактериемии, менингиту, плевриту, эмпиеме или другим осложнениям пневмонии, сепсису. Наиболее уязвимой категорией детей для возникновения грозных, часто фатальных, осложнений являются пациенты с фоновыми заболеваниями, такими как врожденные пороки сердца с гиперволемией малого круга кровообращения, бронхолегочной дисплазией, сахарным диабетом, туберкулезом [5, 6]. Необходимость активной иммунизации против пневмококка у этих больных не вызывает сомнений. Вместе с тем роль *S. pneumoniae* в развитии синдрома острой и рецидивирующей бронхиальной обструкции изучена недостаточно. В связи с этим остается неясным, является ли данная группа детей целевой для специфической вакцинации, нуждается ли она в специальных программах поддержки в условиях, когда пневмококковая вакцина не входит в Национальный календарь прививок. Большинство эпидемиологических исследований подтверждено наличие нескольких фенотипов синдрома рецидивирующей бронхиальной обструкции у детей: транзиторная астма младенческого возраста (transient early wheezing), неатопическая (nonatopic wheezing) и atopическая (IgE-mediated/atopic wheezing) бронхиальная астма (БА). Причиной выделения этих гетерогенных групп явилось установление в проспективных наблюдениях «финальной точки патогенеза» заболевания: у некоторых детей симптомы астмы имели тенденцию к спонтанному разрешению в школьном или подростковом возрасте, в то время как у части пациентов они сохраняются пожизненно. Изучение роли различных микроорганизмов в патогенезе персистенции или обострения рецидивирующих обструктивных заболеваний легких с целью формирования программ первичной и вторичной профилактики представляет собой наиболее перспективное направление в развитии педиатрической пульмонологии.

Целью настоящего исследования стало изучение роли пневмококковой инфекции в генезе обострения рецидивирующих обструктивных заболеваний легких, развившихся на фоне инфекций нижних дыхательных путей, для формирования групп вакцинопрофилактики.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Настоящая работа представляет собой проспективное исследование, выполненное в период с октября 2003 по октябрь 2009 гг. на базе городского пульмонологического отделения МДКБ СП № 3 Новосибирска. Проведение исследования одобрено Этической комиссией.

Участники исследования

Критерии включения в исследование:

- возраст детей от 1 до 15 лет;
- клинические проявления острого бронхита, сопровождающиеся кашлем и свистящим дыханием, продолжительностью не менее 10 дней, несмотря на проводимое лечение, или внебольничной пневмонии, согласно критериям ВОЗ;

- документированный диагноз БА;
- отсутствие сопутствующих заболеваний, требующих системной глюкокортикостероидной терапии;
- письменное информирование согласие родителей пациентов.

Клинические группы

Все исследуемые в зависимости от фонового заболевания были разделены на 3 клинические группы: больные с легкой персистирующей atopической БА (1-я группа), неатопической БА (2-я группа), обструктивным бронхитом (3-я группа). Диагноз БА устанавливали в соответствии с критериями ВОЗ. Наличие atopии у ребенка констатировали на основании результатов накожного прик-теста с наиболее распространенными ингаляционными аллергенами (домашняя пыль, эпителий животных, пыльца трав и деревьев). Положительным считали тест при образовании папулы диаметром 2 мм. Кроме того, оценивали сывороточный уровень общего IgE (в норме — $< 0,9$ кЕд*л⁻¹). Концентрация специфических IgE в стандартной панели аллергенов (CASP-радиоаллергосорбентный тест, Pharmacia, Germany) составила $\geq 0,35$ кЕд*л⁻¹ (\geq CAP class 1). Во 2-ю группу были включены дети с подтвержденным диагнозом БА, но при отрицательном результате прик-теста и уровне общего IgE $< 0,9$ кЕд*л⁻¹. Контрольную (3-ю группу) составили дети со вторым эпизодом обструктивного бронхита, не имеющие на момент включения БА.

Лабораторные исследования

При включении в исследование проводилось взятие мазков из зева на микрофлору и чувствительность к антибиотикам (выполнено в лаборатории бактериальных инфекций ЗАО «Вектор-Бэст», Новосибирск). Определение титра специфических антител к серотипу 23 *S. pneumoniae* и респираторно-синцитиальному вирусу в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа (Eurobio, Behring Switzerland) в соответствии с рекомендациями производителя тест-системы. Всем детям в ходе проспективного наблюдения проведено повторное микробиологическое обследование с интервалом не менее 10 мес в отсутствие признаков острого инфекционного заболевания на момент обследования и в ближайшие 14 дней до него.

Статистический анализ

Расчеты выполнены с помощью пакета программ SPSS 5.0 (SPSS Inc, США). В исследовании использовали 2 типа данных: дискретные (да/нет) и интервальные (количественные показатели). Дискретные данные анализировали с помощью таблиц сопряженности, которые применяют для расчета отношения шансов встречаемости исследуемого явления в анализируемых группах пациентов. Гипотеза о равенстве шансов отвергалась, если их отношение не было равно 1, а его 95% доверительные интервалы (ДИ) не включали в себя 1. Интервальные показатели исследовали с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок с поправкой Ливиня при неравенстве дисперсий, при этом рассчитывали дельту (разность) сравниваемых групповых средних с определением 95%

Таблица 1. Общая характеристика детей в возрасте 1–15 лет с сопутствующей инфекцией нижних дыхательных путей в зависимости от нозологической формы бронхиальной обструкции

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Возраст, годы	12,8 ± 5,2	9,7 ± 3,3	3,8 ± 2,2
Пол (м/ж), абс.	38/31	18/9	19/10
Вес, кг	32,7 ± 14,5	36,7 ± 14,5	26,7 ± 12
Рост, см	139,8 ± 21,2	135,6 ± 16,4	119,8 ± 12,2

Таблица 2. Результаты исходного и повторного микробиологического обследования детей в зависимости от нозологической формы бронхиальной обструкции ($n = 125$)

Высев <i>S. pneumoniae</i>	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Исходно	33/69 (48%)	24/27 (85%)*	28/29 (97%)*
Повторно (в ремиссии)	4/69 (6%)	9/27 (33%)	26/29 (88%)

Примечание. * — $p < 0,001$ по сравнению с показателем в 1-й группе.

ДИ. Если ДИ разности средних не содержали внутри себя 0, то гипотезу об их равенстве отвергали, и с достоверностью в 95% можно было утверждать, что исследуемые группы различаются по величине оцениваемого явления. Кроме того, статистически значимыми считали различия при $p < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика участников

Всего в исследование было включено 125 детей в возрасте от 1 года до 15 лет, из которых 36 (29%) — от 1 года до 3 лет; 52 (42%) — от 4 до 7 лет; 24 (19%) — младшие школьники в возрасте 8–11 лет и 13 (10%) — подростки в возрасте от 12 до 15 лет. На основании вышеперечисленных критериев в 1-ю группу было включено 69 детей, во 2-ю — 27, в 3-ю — 29 пациентов, характеристика которых представлена в табл. 1.

Микробиологическое исследование

Результаты микробиологического исследования подтвердили этиологическую роль *S. pneumoniae* в 68% ($n = 85$) случаев инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП). Однако частота ИНДП пневмококковой этиологии варьировала в зависимости от фонового заболевания респираторного тракта. Рост культуры пневмококка при микробиологическом исследовании орофарингеальных мазков у детей 1-й группы отмечен в 33 (48%), 2-й — в 24 (85%), а при обструктивном бронхите — в 28 (97%) случаях (см. табл. 1).

У некоторых обследованных детей пневмококк был не единственным выявленным возбудителем. Варианты полученных микробных ассоциаций были следующими:

- культуры *S. pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* определялись у 7 (5,6%) детей;
- культуры *S. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* одновременно получены в 19 (15%) наблюдениях, причем 17 из 19 больных с данной характеристикой микробного пейзажа носоглотки страдали БА;

- рост пневмококка и *Candida albicans* выявлен у 7 (5,6%) пациентов;
- в единичных случаях пневмококковая инфекция ассоциировалась с *Klebsiella pneumoniae* (у 2 детей из группы рецидивирующего бронхита), *Proteus mirabilis* — у одного ребенка с atopической астмой;
- специфические антитела к респираторно-синцитиальному вирусу выявлены у 44 (35%) пациентов дошкольного возраста с ИНДП пневмококковой этиологии.

Результаты контрольного микробиологического обследования детей с фоновым заболеванием респираторного тракта значительно отличались от исходных параметров. В целом положительные результаты повторного выделения пневмококка получены у 31% пациентов, чаще всего у детей 3-й группы — 88% (табл. 2). Сопоставление бактериологических данных и данных проспективного наблюдения позволило расценить клиническую ситуацию как хроническое пневмококковое носительство. Повторный высев ассоциации микроорганизма *S. pneumoniae* отмечен в проспективном исследовании только у двух детей с неатопической БА (*S. aureus* и *H. influenzae*).

Факторы риска пневмококковой инфекции

Анализ встречаемости пневмококковой инфекции показал, что у детей дошкольного возраста пневмококк выделяется чаще, чем у школьников — в 77 (81%) и 14 (39%; $p = 0,03$), а в группе дошкольников чаще у детей в возрасте 1–3 лет — в 94% случаев (рис. 1). Важно отметить, что в подгруппе пациентов в возрасте 1–3 лет титры антипневмококковых антител были ниже по сравнению со старшими школьниками: 10132 ± 404 и 26158 ± 709 , соответственно ($p = 0,008$; рис. 2).

Для ретроспективной оценки факторов риска пневмококковой инфекции все пациенты после получения результатов микробиологического исследования вне зависимости от фонового заболевания были разделены на две группы: основная (выделившие культуру *S. pneumoniae*) и сравнения (не выделившие *S. pneumoniae*). Были про-

Превенар

Вакцина Пневмококковая Полисахаридная
Конъюгированная Адсорбированная

**ПРОВЕРЕНО
МНОГОЛЕТНИМ
ОПЫТОМ**



СТОП ПНЕВМОКОКК



ПЕРВАЯ И ЕДИНСТВЕННАЯ ВАКЦИНА ОТ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ ДЛЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

обеспечивающая:

- доказанную мировым опытом эффективность защиты от пневмоний, менингитов, сепсиса и отитов¹
- подтвержденный профиль безопасности²
- экономические преимущества для семьи и общества³

Список литературы: 1. Инструкция по применению препарата Превенар, одобренная Роспотребнадзором 17 ноября 2008 года, приказ № 01-11/175-08. Регистрационное удостоверение № ЛСР-000556/09 от 29.01.2009 г. 2. Black S, et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19:187-195. 3. Siber GR, et al. *Vaccine.* 2007; 25: 3816-3826

Горячая линия 8 800 200 90 90

www.pneumococc.ru • www.prevenar.ru



Представительство Корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США)
Россия 109147, Москва, Таганская ул., 17-23. Тел.: (495) 258-5535, факс: (495) 258-5543

Рис. 1. Частота инфекций нижних дыхательных путей пневмококковой этиологии у детей разного возраста

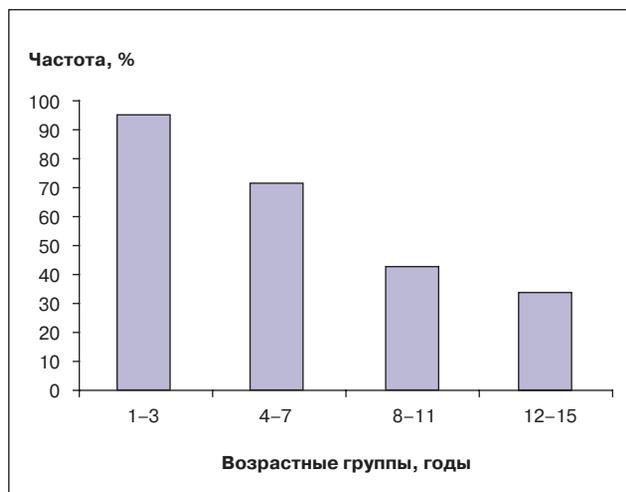
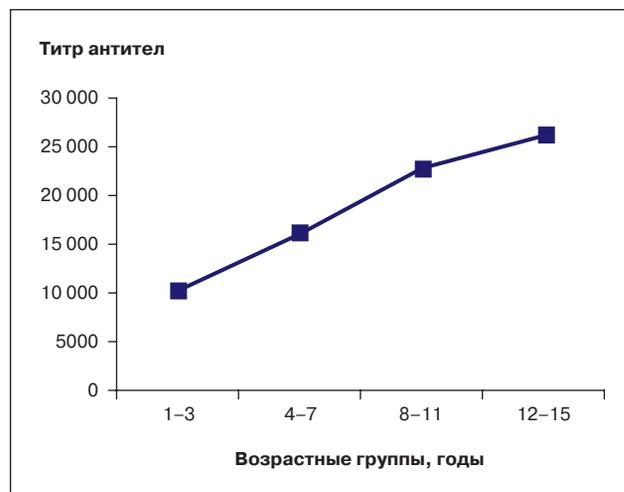


Рис. 2. Титры антипневмококковых антител при инфекциях нижних дыхательных путей у детей разного возраста



анализированы следующие факторы: пол, возраст, число членов семьи, наличие сибсов; вариант дневного ухода; место проживания (город, поселок городского типа, деревня), давность постройки дома, интенсивность движения автотранспорта вблизи от места проживания, количество квадратных метров жилой площади на человека; высев *S. pneumoniae* из орофарингеального мазка хотя бы один раз в жизни. Данные о пневмококковом носительстве у ближайших родственников получены при анализе амбулаторных карт.

Проведение логистического регрессионного анализа подтвердило, что фактором риска развития ИНДП пневмококковой этиологии, помимо возраста, являлся мужской пол 68/88 (72%) — ОШ 1,63 (95% ДИ 1,02–1,96); $p = 0,04$. Только один показатель, характеризующий макро- и микроокружение (площадь жилого помещения $< 5 \text{ м}^2$ на человека), достоверно ассоциировался с ИНДП пневмококковой этиологии (67/125, ОШ 2,13 (95% ДИ 1,14–8,1); $p = 0,01$). При изучении состояния здоровья членов семьи выявлено, что высев *S. pneumoniae* из орофарингеального мазка хотя бы один раз в жизни достоверно чаще отмечен в группе детей с неатопической астмой. Носительство этой же инфекции в носоглот-

ке матери отмечено в 38% наблюдений — ОШ 5,63 (95% ДИ, 1,29–23,9; $p = 0,02$).

Число членов семьи в сравниваемых группах совпадало, все дети имели или одного брата/сестру или бабушку/дедушку. Общая структура пневмококкового носительства в анамнезе среди близких родственников исследуемой группы детей представлена в табл. 3. Наличие младшего брата или сестры (или другого совместно проживающего в квартире ребенка) в возрасте младше 5 лет также служило фактором риска пневмококковой инфекции у детей (38/50, ОШ 2,56 (95% ДИ, 1,13–5,9); $p = 0,02$).

При анализе вариантов организации дневного ухода в разные периоды детства выявлено, что в контрольной группе и среди пациентов с БА не посещали детские дошкольные учреждения 13 и 7% детей, соответственно. В группе пациентов с обструктивным бронхитом в домашних условиях воспитывались 10 (34%) детей (при сравнении с показателем в 1 и 2-й группах; $p = 0,023/0,021$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании подтверждено значение астмы, принадлежность к мужскому полу, пневмококкового носительства у матери, посещения организован-

Таблица 3. Структура пневмококкового носительства в анамнезе среди близких родственников детей с инфекцией нижних дыхательных путей пневмококковой этиологии

Члены семьи	Частота носительства, абс. (%)		
	1-я группа (n = 69)	2-я группа (n = 27)	3-я группа (n = 29)
Мать	16 (23)	18 (67)*	13 (45)*
Отец	7 (12)	15 (56)*	2 (11)
Брат	8 (5)	2 (12)	3 (14)
Сестра	6 (10)	3 (11)	1 (11)
Другие родственники	1 (11)	2 (20)	1 (14)

Примечание. * — $p < 0,001$ по сравнению с показателем в 1-й группе.

ного детского коллектива, наличия братьев или сестер в возрасте до пяти лет, скученности проживания как факторов риска развития пневмококковых инфекций у детей. Изучение роли типичных бактерий как триггеров обострений БА представляет интерес для рассмотрения программ вторичной профилактики [7]. В настоящее время нет однозначных доказательств того, что инфекционные осложнения астмы могут быть вызваны каким-либо конкретным вирусным или бактериальным агентом. *S. pneumoniae* считается наиболее распространенной бактериальной причиной заболеваний нижнего респираторного тракта у детей во всем мире [8]. Частота выявления *S. pneumoniae* у детей с внебольничной пневмонией достигает 94% [9]. Полученные нами результаты полностью согласуются с данным исследованием. Мы идентифицировали *S. pneumoniae* как причину обострения заболевания у 81% пациентов раннего возраста с такими фоновыми заболеваниями респираторного тракта, как астма и обструктивный бронхит. В этой же группе пациентов выявлено достоверное снижение титров антипневмококковых антител. Таким образом, вакцинация против пневмококковой инфекции — наиболее перспективное мероприятие первичной профилактики осложнений со стороны системы органов дыхания в данной группе риска.

Независимым фактором риска ИНДП пневмококковой этиологии у ребенка в любом возрасте является носительство этой же инфекции в носоглотке матери [10]. В настоящей работе это также нашло полное подтверждение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. O'Brien K.L., Wolfson L.I., Henkle E. et al. Burden of diseases caused by *Streptococcus pneumoniae* in children: global estimates // *Lancet*. — 2009; 374: 983–902.
2. Sliman K.L., Daniels L., Garediner M. Acquisition of *Streptococcus pneumoniae* and nonspecific morbidity in infants and their families: a cohort study // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2005; 24: 121–127.
3. Syriyanen R.K., Auranen K.I., Leino T.M. et al. Pneumococcal otitis media in relation to pneumococcal nasopharyngeal carriage // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2005; 24: 801–806.
4. Mackenzie G.A., Leach A.J., Carapetis J.R. et al. Epidemiology of nasopharyngeal carriage of respiratory bacterial pathogens in children and adults: cross-sectional surveys in a population with high rates of pneumococcal disease // *BMC Infect. Dis.* — 2010; 10: 304.
5. Костинов М.П., Пахомов Д.И., Магаршак О.О. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции как одной из причин

Согласно литературным данным, а также нашим наблюдениям, именно наличие младшего брата или сестры (или другого совместно проживающего в квартире ребенка) младше 5 лет служит фактором риска пневмококковой инфекции у детей. Таким образом, в нашем исследовании протективного значения наличия сиблингов в развитии ИНДП не выявлено.

Посещение детского организованного коллектива в дошкольном возрасте рассматривается в настоящее время как фактор дополнительной микробной нагрузки. С одной стороны, частые заболевания, перенесенные в раннем возрасте, оказывают непрерывное тренирующее воздействие на иммунную систему, а с другой, они способствуют формированию хронических заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, в том числе за счет повышенного риска пневмококкового носительства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало необходимость изучения так называемых триггерных факторов развития обострения или инфекционных осложнений у детей с БА. Предотвращение влияния этих факторов может стать отправной точкой для построения системы вторичной профилактики астмы. Ранняя активная вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции, в том числе с применением конъюгированных пневмококковых вакцин, позволит предупредить дальнейшее прогрессирование и утяжеление основного заболевания.

- осложнений и летальности при гриппе // *Вопросы современной педиатрии*. — 2010; 6: 25–29.
6. Костинов М.П., Пахомов Д.И. Эффективность и безопасность вакцины Превенар у детей и взрослых из групп риска // *Эпидемиология и вакцинация*. — 2010; 3: 68–71.
7. Смоленов И.В., Машукова Н.Г. Программа первичной профилактики бронхиальной астмы у детей // *Consilium Medicum. Педиатрия*. — 2001; 3: 1–9.
8. Пневмококковая инфекция и ее профилактика: пособие для практических врачей / под ред. С.М. Харит. — СПб.: НИИДИ, 2009. — 48 с.
9. Sinanotis C.A., Sinanotis A.C. Community-acquired pneumonia in children // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. — 2005; 11 (3): 218–225.
10. Pavia M., Bianco A., Nobile C.G. et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in children younger than 24 months: a meta-analysis // *Pediatrics*. — 2009; 123 (6): 1103–1110.