

УДК 616.9-053.2

CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE И MYCOPLASMA PNEUMONIAE: ДИАГНОСТИКА, РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА И ОБОСТРЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

¹Рукуйжа М.С., ¹Незабудкин С.Н., ¹Коростовцев Д.С., ²Медведев Д.С.

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, e-mail: rukuyzha.mary@yandex.ru;

²ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, г.п. Кузьмоловский, e-mail: rsc-ide@yandex.ru

311 детям от 2 до 17 лет с затяжным обострением бронхиальной астмы и длительным кашлевым синдромом (более 3, но менее 8 недель) проведено иммунологическое (ИФА) и молекулярно-генетическое (ПЦР) обследование для выявления *Chl. pneumoniae* и *M. pneumoniae*. У 150 детей (48%) диагностирована хламидийная или микоплазменная инфекции, в 42 и 53% случаев, соответственно, были положительны оба метода. В этой же группе зарегистрировали увеличение содержания общего IgE в плазме крови не только у детей с бронхиальной астмой, но и с инфекционным бронхитом. Обострение бронхиальной астмы на фоне *Chl. pneumoniae* и *M. pneumoniae* характеризовалось длительным применением β_2 агонистов и ингаляционных глюкокортикостероидов. Результаты ингаляционного проверочного теста с возрастающими концентрациями гипертонических растворов NaCl через 4 недели и 6 месяцев после начала медикаментозного и восстановительного лечения, подтвердили формирование неспецифической гиперреактивности бронхов на фоне *Chl. pneumoniae* и *M. pneumoniae*

Ключевые слова: *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, неспецифическая гиперреактивность бронхов, бронхиальная астма

CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE AND MYCOPLASMA PNEUMONIAE: THEIR DIAGNOSING AND INFLUENCE ON WHEEZING DEVELOPMENT AND BRONCHIAL ASTHMA EXACERBATION

¹Rukuyzha M.S., ¹Nezabudkin S.N., ¹Korostovtsev D.S., ²Medvedev D.S.

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, e-mail: rukuyzha.mary@yandex.ru;

²Scientific research institute of hygiene, professional pathology and ecology of the person Federal medical and biologic agency of Russia, the item Kuzmolovsky, the item of Kapitoloovo, e-mail: rsc-ide@yandex.ru

311 children aged from 2 to 17 with protracted Bronchial Asthma exacerbation and lingering Cough Syndrome (more than 3, but less than 8 weeks) were tested with Enzyme Immunoassay (EIA) and Molecular Genetic (PCR) methods to detect the presence of *Chl. pneumoniae* and *M. pneumoniae*. 150 children (48%) had Chlamydial infection or Mycoplasmal disease, both methods were positive in 42 of 53% cases. In the same group there was detected that not only asthmatic children had an increase of total IgE in blood plasma, but also those who had infectious bronchitis. β_2 agonists and inhalant glucocorticosteroids were used during Bronchial Asthma exacerbation associated with *Chl. pneumoniae* and *M. Pneumonia*. In 4 weeks and 6 month after initiation of medical and rehabilitation treatment, results of inhalation test with hypertonic saline NaCl increasing concentration, confirmed nonspecific bronchial hyperreactivity associated with *Chl. pneumoniae* and *M. pneumoniae*.

Keywords: *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, nonspecific bronchial hyperreactivity, bronchial asthma

Болезни органов дыхания занимают первое место в структуре общей заболеваемости детей и подростков, их удельный вес составляет около 60% [2, 5]. С развитием новых иммунологических и молекулярных методов диагностики, особое внимание привлекли заболевания респираторного тракта, ассоциированные с *Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* (*Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae*), распространенность которых у детей с бронхолегочной патологией значительно варьи-

рует – от 6,2 до 50% [1, 3, 6]. Первичное инфицирование с острой формой заболевания в виде ОРВИ, крупа и остро го бронхита чаще регистрируется у детей первых 6 лет жизни, с возрастом у пациентов растет число хронических форм инфекций [7, 9].

Существует большое число клинических исследований, которые подтверждают связь обострения бронхиальной астмы с подтвержденной хламидийной и микоплазменной инфекциями [4, 8, 10, 12]. Исследования в области иммунологии

Chl. pneumoniae, *M. pneumoniae* определили механизмы их влияния на утяжеление течения аллергических заболеваний респираторного тракта, которые базируются на преобладании Th2 типа иммунного ответа, снижении содержания Иф- γ , повышенном синтезе провоспалительных интерлейкинов [11].

Таким образом, несмотря на большее количество работ, посвящённое изучению респираторной микоплазменной и хламидийной инфекций у детей имеется значительный круг неразрешённых вопросов. Недостаточно изучено влияние *Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae* на формирование неспецифической гиперреактивности бронхов, спорным является влияние *Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae* на дебютирование и утяжеление течения бронхиальной астмы (БА), а также уровень IgE в плазме крови у пациентов изучаемых групп.

Целью исследования явилось изучение роль *Chl. pneumoniae* и *M. pneumoniae* в этиопатогенезе синдрома длительного кашля, обострения и дебютирования бронхиальной астмы у детей.

Материалы и методы исследования

Работа проводилась на базе Центра восстановительного лечения для детей с аллергологическими заболеваниями Московского административного района (СПб ГБУЗ ДГП № 35, клиническая база СПб ГПМУ). Обследовано 311 детей (от 2 до 17 лет 11 месяцев 29 дней), направленных на консультацию к пульмонологу/аллергологу по поводу длительного кашля (продолжительностью более 3, но менее 8 недель, M.D. Shields et al., 2008), не поддающегося симптоматической противокашлевой терапии.

Анамнестические данные получены при опросе пациентов, родителей, анализе всей предоставленной медицинской документации. Состояние пациентов оценивалось в динамике (длительность катмнеза не менее 1 года). Иммунологическое обследование включало определение: общего IgE (тест системы «Алкор-био»); IgA, IgM, IgG в сыворотке крови к *Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *Cytomegalovirus*, титра антител к коклюшу и паракоклюшу (тест-системы ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). Молекулярная диагностика: выделение ДНК патогенов (*Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *Cytomegalovirus*) из браш-биоптатов слизистой носоглотки методом ПЦР (наборы «АмплиСенс», Россия). Функциональное обследование: спирография (спирограф Micro Medical Limitid, England), бронходилатационный тест с β_2 агонистом (200 мг сальбутамола), ингаляционный проверочный тест с возрастающими концентрациями гипертонических растворов NaCl (с 0,9 до 28,8, 57,6% – сверхпороговая концентрация, не ингалировалась) на аппарате PARI Master Провотест II, результаты которого оценивали в баллах (0,9% – 7 баллов, 1,8% – 6 баллов, 3,6% – 5 балла, 7,2% – 4 балла, 14,4% – 3 балла, 28,8% – 2 балла, 57,6% – 1 балл). Терапия хламидийной и микоплазменной инфекций проводилась азитромицином в дозе 10 мг/кг 1 раз в сутки по схеме в сочетании с иммуномодулирующей терапией и восстановительным лечением.

Результаты исследований и их обсуждение

Для выявления причин длительного кашля детям проведено многопрофильное обследование. Из 311 обследованных на носительство *M. pneumoniae*, *Chl. pneumoniae* детей у 150 пациентов (48%) с диагностировали респираторную хламидийную и/или микоплазменную инфекции. Причины длительного кашля у 161 ребёнка, без выявленных *M. pneumoniae* или *Chl. pneumoniae* следующие: коклюш у 15 детей (9,3%), паракоклюш – 17 (10,6%), цитомегаловирусная инфекция – 18 (11,2%), вирус Эпштейн – барр – 4 (2,5%), герпес-вирус 1–2 типов – 8 (5%), аденоидит – 3 (2,3,6%), респираторный тик – 1 (0,6%), заболевания нижних дыхательных путей: трахеобронхит 16 детей (10%), бронхит с обструктивным синдромом – 9 (5,6%), обострение БА – 35 (21,6%).

Диагностика респираторной хламидийной и микоплазменной инфекций основана на результатах лабораторных исследований и клинических данных. Для повышения достоверности диагностики использовали не менее двух методов исследования из-за возможности получения ложноотрицательных или ложноположительных результатов. При этом оптимальным является сочетание иммунологического метода с ПЦР. Результаты представлены на рис. 1.

Однако результаты молекулярно-генетической диагностики не позволяют дифференцировать острое, хроническое инфицирование и персистенцию. Иммунологические методы позволяют установить стадию заболевания.

При отрицательных результатах ПЦР и положительных титрах специфических антител к *Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, оценивали динамику нарастания IgG. Если титр антител нарастал, то инфицирование считали доказанным. Отрицательные результаты ПЦР можно объяснить редкой колонизацией *Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae* слизистой ротоглотки и преимущественным поражением эпителия нижних дыхательных путей.

Положительные результаты ПЦР при отсутствии диагностических титров специфических антител к *Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae* объясняются длительным персистированием микроорганизмов в слизистой носоглотки и проведением серологической диагностики до формирования полноценного иммунного ответа. У данных пациентов наличие одного положительного метода обследования в совокупности с анамнестическими

данными, клинической картиной было расценено как подтверждение хламидийной или микоплазменной инфекции.

Эффективность этиотропной антибактериальной терапии подтвердила сделанное заключение.

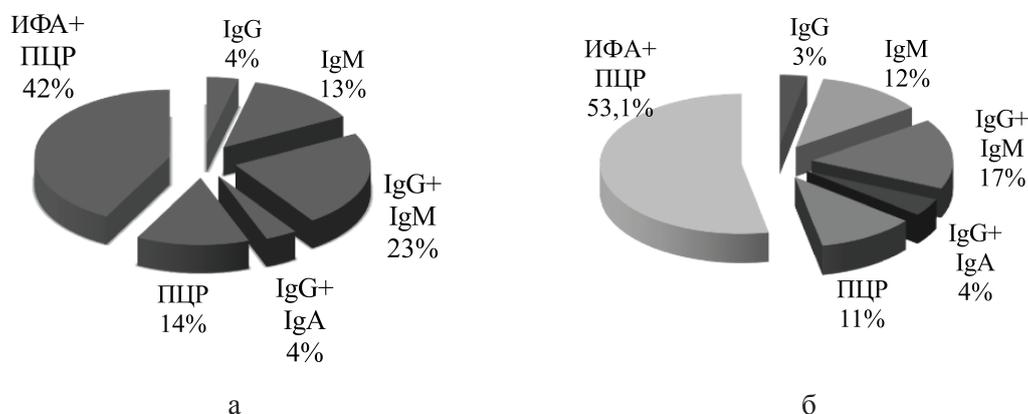


Рис. 1. Результаты положительных серологического и молекулярно-генетического методов исследований: а – *M. pneumoniae* (n = 52); б – *Chl. pneumoniae* (n = 98) (специфические IgM, A, G выявлены методом ИФА)

Для определения роли хламидийной и микоплазменной инфекций в формировании и утяжелении аллергических заболеваний у 68 детей на момент включения в исследование определяли содержание IgE в плазме крови. Обследованные пациенты распределены в группы по основному заболеванию: БА – дети с бронхиальной астмой (n = 21), БОС – дети с клинически диагно-

стированным синдромом бронхообструкции (n = 22), ИБ – дети с инфекционным бронхитом, у которых клинически синдром бронхообструкции не выявлен (n = 25). Общее содержание IgE оценивали в баллах: 1 балл – норма, 2 балла – выше верхнего значения нормы в 2 раза, 3 балла – в 3 раза, 4 балла – в 4 раза, 5 баллов – в 5 раз, 6 баллов – 6 раз. Данные представлены на рис. 2.

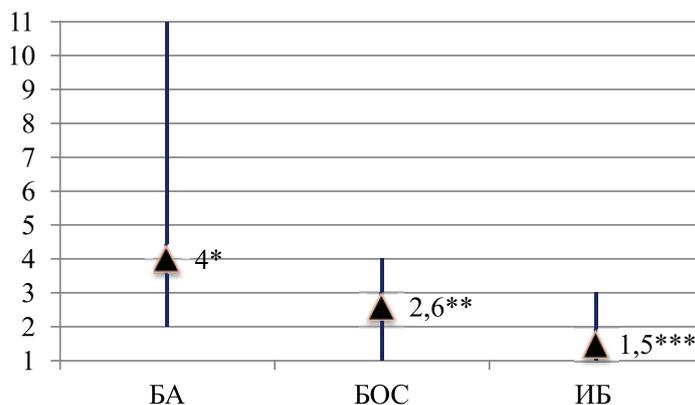


Рис. 2. Содержание общего IgE в сыворотке крови (в баллах) у детей с *Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae*. Примечания: *, **, *** – средние значения в группах, p БА – БОС < 0,01, p БА – ИБ < 0,01, p БОС – ИБ < 0,01

На фоне хламидийной и микоплазменной инфекций определяется увеличение содержания IgE в плазме крови не только в группе пациентов с БА и бронхообструктивным синдромом, но и у детей с инфекционным бронхитом. Повышенное содержание общего IgE у детей объясняется выработкой специфических IgE конкретно

к инфекционным агентам (*Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae*), а также со стимулированием Th2 типа иммунного ответа. В данном исследовании специфические IgE не определялись. Однако по данным литературы у инфицированных детей в крови определяются не только Ig класса А, М, G, но и Ig E к *Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae*.

Среди патогенетических механизмов, характеризующих течение респираторных *Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, важное место занимает формирование неспецифической гиперреактивности бронхов (НГРБ) и, как следствие, синдрома бронхообструкции. Для оценки вентиляционных нарушений, которые подтверждаются объёмом бронхолитической и противовоспалитель-

ной терапии, сформировано две группы пациентов: дети с обострением БА на фоне хламидийной и микоплазменной инфекций (БА [инфекция «+»], $n = 45$), группа сравнения – дети с обострением БА, у которых *Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae* по результатам диагностики не выявлены (БА [инфекция «-»], $n = 35$), результаты представлены в таблице.

Объём противовоспалительной и бронхоспазмолитической терапии для купирования обострения бронхиальной астмы у детей

Объём терапии		Длительность терапии			
		7 дней	14 дней	21 день	28 дней
БА [инфекция «+»] n (%)	Средние дозы ИГКС (> 250–500) 1	–	–	12 (26,7)	8 (17,8)
	Высокие дозы ИГКС (> 500–1000) 2	–	–	25 (55,6)	–
	$\beta 2$ агонист 3	–	–	37 (82,2)	8 (17,8)
БА [инфекция «-»] n (%)	Средние дозы ИГКС (> 250–500) 1	12 (34,3)	9 (25,7)	–	–
	Высокие дозы ИГКС (> 500–1000) 2	14 (40)	–	–	–
	$\beta 2$ агонист 3	19 (54,3)	14 (40)	2 (5,7)	–

Примечание. БА [+] 1–2 – БА [-] 1–2 $p < 0,05$; БА [+] 3 – БА [-] 3 $p < 0,01$.

Средние и высокие дозы представлены в соответствии с рекомендациями «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2012 г.».

Из таблицы следует, что инфицирование *Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae* при БА приводит к неконтролируемому течению заболевания, что требует длительного применения $\beta 2$ агонистов и ингаляционных глюкокортикостероидов.

Для оценки НГРБ использовали ингаляционный проверочный тест (ИПТ) с возрастающими концентрациями растворов NaCl. Тестирование проводили после

завершения антибактериальной и иммуномодулирующей терапии – через 4 недели и через 6 месяцев от начала терапии. ИПТ провели у 68 детей с выявленной *Chl. pneumoniae* или *M. pneumoniae*. Пациенты разделены на следующие подгруппы: БА – дети с атопической бронхиальной астмой ($n = 21$), БОС – дети с синдромом бронхообструкции ($n = 22$, из которых у 9 в дальнейшем диагностирована БА), ИБ – дети с инфекционным бронхитом, у которых бронхообструктивный синдром не выявлен ($n = 25$). Результаты представлены на рис. 3.

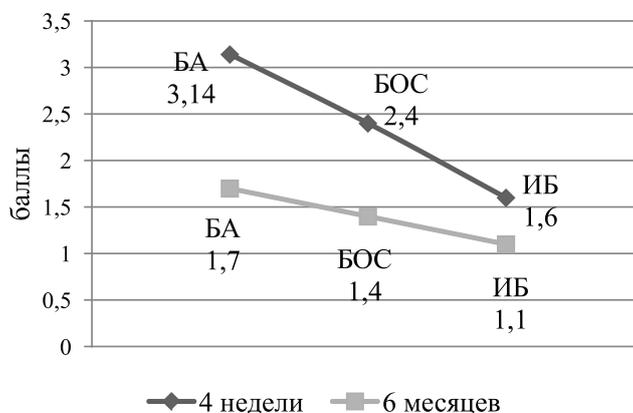


Рис. 3. Реактивность бронхов по результатам ИПТ (в баллах) у детей с *Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae* через 4 недели и через 6 месяцев терапии. p БА 4–6 месяцев $< 0,01$; p БОС 4–6 месяцев $< 0,01$; p ИБ 4–6 месяцев $< 0,01$

Данные, представленные на рисунке отражают изменения ИГРБ у пациентов по результатам ИПТ, подтверждают влияние *Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae* на формирование длительного кашлевого синдрома у инфицированных детей. Проведение комплексной лечебно-восстановительной терапии приводит к угасанию воспалительных изменений в тканях респираторного тракта в более короткие сроки.

Заключение

Chl. pneumoniae, *M. pneumoniae* приводят к формированию неспецифической гиперреактивности бронхов, что усугубляет течение БА, у части детей приводит к дебютированию БА. Кроме того, способствует формированию Th2 иммунного ответа, что подтверждается повышением содержания IgE в плазме крови. Следует подчеркнуть необходимость проведения двух методов (ИФА, ПЦР) для верификации *Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, при этом положительный результат одного из методов может служить подтверждением инфекционного процесса. Терапия *Chl. pneumoniae*, *M. pneumoniae* должна проводиться пролонгированным курсом антибактериальных препаратов макролидного ряда в сочетании с комплексом восстановительного лечения.

Список литературы

1. Ахапкина И.Г. Распространение микоплазменной инфекции у больных с астмией // Инфекционные болезни. – 2006. – Т. 4, № 3. – С. 39–41.
2. Ильина Е.С. Многофакторный анализ заболеваемости, летальности и смертности детей при острой и хронической патологии органов дыхания и пути их снижения: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09. – М., 2004. – 28 с.
3. Лобзин Ю.В. Хламидийная инфекция: руководство для врачей / Ю.В. Лобзин, Ю.И. Ляшенко, А.Л. Позняк. – СПб.: Фолиант, 2003. – 400 с.
4. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» / Рос. респират. о-во, Педиатр. респират. о-во; науч. ред.: проф. И.К. Волкова и др. – 4-е изд., испр. и доп. – М.: Оригинал-макет, 2012. – 182 с.
5. Практическая пульмонология детского возраста: справочник / В.К. Таточенко, С.В. Рачинский И.К. Волков и др.; под ред. В.К. Таточенко. – 2-е изд. – М.: [б. и.], 2001. – 268 с.
6. Савенкова М.С. Хламидиоз у детей: современные аспекты лечения / М.С. Савенкова, А.А. Афанасьева // Эффективная фармакотерапия. Эпидемиология и инфекции. – 2012. – № 1. – С. 19–30.
7. Associated factors in children with chronic cough / V. Khoshoo, D. Edell, S. Mohnot [et al.] // Chest. – 2009. – Vol. 136, № 3. – P. 811–815.
8. Chlamydia pneumoniae and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment / F. Blasi, S. Damato, R. Cosentini [et al.] // Thorax. – 2002. – Vol. 57. – P. 672–676.
9. Chlamydia pneumoniae and newly diagnosed asthma: a case-control study in 1 to 6-year-old children / M. Korppi, M. Paldanius, A. Hyvarinen [et al.] // Respirology. – 2004. – Vol. 9, № 2. – P. 255–259.

10. Importance of acute Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae infections in children with wheezing / S. Esposito, F. Blasi, C. Arosio [et al.] // Eur. Respir. – 2000. – Vol. 16, № 6. – P. 1142–1146.

11. Induction of proinflammatory cytokines in human lung epithelial cells infected with Chlamydia pneumoniae / J. Yang, W.C. Hooper, D.J. Phillips [et al.] // Infect. Immun. – 2003. – Vol. 71, № 2. – P. 614–620.

12. Patel K.K. Evidence of an infectious asthma phenotype: chlamydia driven allergy and airway hyperresponsiveness in pediatric asthma: a dissertation. doctor of philosophy / Katir Kirit Patel. – Massachusetts, 2013. – 172 p.

References

1. Ahapkina I.G. Rasprostranenie mikoplazmennoj infekcii u bol'nyh s atopiej / I.G. Ahapkina. Infekcionnye bolezni. 2006. T. 4, no. 3. pp. 39–41.
2. Il'ina E.S. Mnogofaktornyj analiz zaboлеваemosti, letal'nosti i smertnosti detej pri ostroj i hronicheskoj patologii organov dyhanija i puti ih snizhenija: avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.00.09. Il'ina Elena Sergeevna. M., 2004. 28 p.
3. Lobzin, Ju.V. Hlamidijnaja infekcija: rukovodstvo dlja vrachej. Ju.V. Lobzin, Ju.I. Ljashenko, A.L. Poznjak. SPb.: Foliant, 2003. 400 p.
4. Nacional'naja programma «Bronhial'naja astma u detej. Strategija lechenija i profilaktika» / Ros. respirat. o-vo, Peditr. respirat. o-vo; [nauch. red.: prof. Volkov I. K. i dr.]. [4-e izd., ispr. i dop.]. M. Original-maket, 2012. 182 p.
5. Prakticheskaja pul'monologija detskogo vozrasta: spravocnik V.K. Tatochenko, S.V. Rachinskij, I.K. Volkov [i dr.]; pod red. V. K. Tatochenko. 2-e izd. M.: [b. i.], 2001. 268 p.
6. Savenkova M.S. Hlamidioz u detej: sovremennye aspekty lechenija / M.S. Savenkova, A.A. Afanas'eva. Jeffektivnaja farmakoterapija. Jependiologija i infekcii. 2012. no. 1. pp. 19–30.
7. Associated factors in children with chronic cough. V. Khoshoo, D. Edell, S. Mohnot [et al.] // Chest. 2009. Vol. 136, no. 3. pp. 811–815.
8. Chlamydia pneumoniae and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment / F. Blasi, S. Damato, R. Cosentini [et al.] // Thorax. 2002. Vol. 57. pp. 672–676.
9. Chlamydia pneumoniae and newly diagnosed asthma: a case-control study in 1 to 6-year-old children / M. Korppi, M. Paldanius, A. Hyvarinen [et al.] // Respirology. 2004. Vol. 9, no. 2. pp. 255–259.
10. Importance of acute Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae infections in children with wheezing / S. Esposito, F. Blasi, C. Arosio [et al.] // Eur. Respir. 2000. Vol. 16, no. 6. pp. 1142–1146.
11. Induction of proinflammatory cytokines in human lung epithelial cells infected with Chlamydia pneumoniae. J. Yang, W.C. Hooper, D.J. Phillips [et al.] // Infect. Immun. 2003. Vol. 71, no. 2. pp. 614–620.
12. Patel K.K. Evidence of an infectious asthma phenotype: chlamydia driven allergy and airway hyperresponsiveness in pediatric asthma: a dissertation. doctor of philosophy. Katir Kirit Patel. Massachusetts, 2013. 172 p.

Рецензенты:

Кветной И.М., д.м.н., профессор, заведующий отделом патоморфологии ФГБУ «НИИAG им. Д.О. Отта» СЗО РАМН, г. Санкт-Петербург;

Полякова В.О., д.б.н., профессор, руководитель лаборатории клеточной биологии отдела патоморфологии ФГБУ «НИИAG им. Д.О. Отта» СЗО РАМН, г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 15.07.2014.