Л.А.Вишнякова, М.А.Никитина, С.И.Петрова, А.В.Папаян, С.П.Выдумкина, Т.В.Смолянинова

Роль *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* при внебольничной пневмонии у детей

Санкт-Петербургская педиатрическая медицинская академия

L.A.Vishnyakova, M.A.Nikitina, S.I.Petrova, A.V.Papayan, S.P.Vydumkina, T.V.Smolianinova

A role of *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in community-acquired pneumonia in children

Summary

This work investigated etiology of community-acquired pneumonia in children at Sankt-Petersburg from 1998 to 2001 using microbiological and immunological methods. *S.pneumoniae* was found to be a cause of pneumonia in 74.5 % of the patients and it was the leading pathogen out of proportion with the children's age. *C. pneumoniae* was detected in 67.3 % of the patients, prevalently in children 1 to 7 years old. The acute *Mycoplasma pneumoniae* respiratory infection was diagnosed in 40.4 % of the children. Non typing strains of *H. influenzae* were yielded in 10.2 % of the patients. Most patients had microbial associations that demonstrates multiple etiology of the current community-acquired pneumonia in children. Epidemiological rise in spread of acute respiratory *C. pneumoniae* infection was noted during last 4 years at Sankt-Petersburg which was thought to be a cause of a sharp increase in frequency of childhood community-acquired pneumonia.

Резюме

Изучена этиология внебольничной пневмонии (ВП) у детей Санкт-Петербурга в 1998–2001 гг. с использованием микробиологических и иммунологических методов диагностики. Пневмококковая этиология установлена у 74,5 % больных. *S. pneumoniae* был ведущим патогеном вне зависимости от возраста детей. *C. pneumoniae*-инфекция диагностирована у 67,3 % больных, с максимальной частотой у детей 1–7 лет. Острое течение респираторного микоплазмоза подтверждено у 40,4 % обследованных детей. Нетипируемые штаммы *H. influenzae* выделены у 10,2 % обследованных больных. У большинства пациентов выявлены микробные ассоциации, что подтверждает полиэтиологичность современной ВП у детей. На протяжении 4 лет в Санкт-Петербурге наблюдался эпидемический подъем острого респираторного хламидиоза, вызванного *C. pneumoniae*, который, вероятно, обусловил в 1997–1998 гг. резкое нарастание частоты ВП у детей.

Внебольничная пневмония (ВП) — наиболее тяжелая форма острых респираторных инфекций у детей, об актуальности которой свидетельствует сохраняющийся высокий уровень детской заболеваемости и смертности во всем мире. Общеизвестна ведущая роль *S. pneumoniae* в этиологии ВП у детей. В последние годы все большее место в этиологической структуре острых инфекций нижних дыхательных путей стали занимать "атипичные" бактерии: *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*. Отсутствие при респираторном хламидиозе и микоплазмозе патогномоничных симптомов значительно осложняет клиническую диагностику этих инфекций и обуславливает необходимость проведения микробиологических и иммуносерологических исследований. Выявление этиологически значимого патогена определяет выбор рациональной этиотропной терапии, что имеет главное значение для купирования острого инфекционного процесса в легких и предотвращения возможных легочных и внелегочных осложнений.

При проведении настоящего исследования, по данным официальной статистики, в 1998 г. в Санкт-Петербурге число детей, больных ВП, увеличилось в 2 раза и достигло уровня эпидемической вспышки.

Материалы и методы

В течение 1998–2001 гг. на базе пульмонологической клиники СПбГПМА обследованы 101 ребенок с ВП в возрасте от 2 мес. до 14 лет; средний возраст — $8,0 \pm 0,2$ года; мальчиков — 45, девочек — 56. При постановке диагноза были использованы критерии диагностики острой пневмонии, приведенные в классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей (1996 г.).

Для определения этиологии ВП проводилось комплексное микробиологическое и сероиммунологическое обследование. У больных с продуктивным кашлем осуществлялись посевы мокроты или фарингеального аспирата первые 2 дня госпитализации, при проведении бронхоскопии исследовали трахеобронхиальный смыв. Диагностически значимым считалось выделение микроорганизмов в концентрации $\geq 10^4$ мк / мл в трахеобронхиальных смывах или выделение из мокроты в концентрации $\geq 10^6$ мк / мл. Микробиологическое исследование проведено у 49 больных. Для определения антипневмококковых антител (АТ) в парных сыворотках использовалась реакция непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ). В качестве ан-

тигена применялась взвесь 3 сероваров *S. pneumoniae* (2, 3 и 6 или 5), как наиболее часто встречающихся у детей и высокоиммунногенных, и люминисцентная сыворотка против глобулинов человека, меченная флюоресцеин-изо-тиоцианатом (ИЭМ им. Гамалеи, РАМН). Выявление в течение заболевания 4-кратного и более значительного изменения первоначального титра антипневмококковых антител или титра $> 1 : 320$ при поздних сроках обследования расценивалось как диагностически значимое [1, 2]. *H. influenzae* культивировали на средах, содержащих X и U факторы роста, эти же факторы роста использовались для идентификации выделенных культур бактерий.

Для диагностики хламидийной инфекции применяли ИФА с использованием отечественного иммуноферментного диагностикума ЗАО "Вектор-Бест" — тест-система "Хламидия Бест IgM, IgG и IgA-стрип", позволяющие определить антитела к *C. pneumoniae* и *C. psittaci*. Согласно рекомендациям тест-системы "Хламидия Бест" и серодиагностики хламидиозов с использованием системы "Metac" критериями диагностики острой хламидийной инфекции были следующие: обнаружение IgM-АТ в титре $1 : 200$ и выше и / или IgG-АТ в титре $1 : 40$ и выше, а также 2–4-кратная динамика синтеза антител [3]. Первичным инфицированием считали присутствие IgM-АТ в диагностических титрах в первые дни госпитализации. При реинфекции IgM-АТ отсутствовали или определялись в низких титрах, но выявлялись IgG-АТ в высоких титрах.

Для диагностики микоплазменной инфекции использовали реакцию непрямой гемагглютинации (РНГА) с препаратами, полученными на основе лиофилизированных бараньих эритроцитов, сенсibilизированных антигенами *M. pneumoniae*. Острое течение данной инфекции диагностировалось на основании 4-кратной и более сероконверсии. 3 больным проведено культуральное исследование браш-биоптата с задней стенки глотки, и у всех были выделены штаммы *M. pneumoniae*, что является "золотым стандартом" [4].

Результаты

При использовании микробиологических методов исследования *S. pneumoniae* был выделен у 17 из 49 обследованных детей (34,7 %). До забора материала все больные получали антибиотики от 1 до 7 дней на догоспитальном этапе и до суток — в стационаре, т. к. эффективность излечения согласно международным стандартам определяется началом антибактериальной терапии (АБТ) в течение 4–8 ч с момента установления диагноза пневмония [5].

Серологическое подтверждение острой пневмококковой инфекции получено у 70 больных в возрасте от 6 мес. до 14 лет из 94 обследованных (74,5 %). Результаты оценивались в зависимости от сроков заболевания, а не дня госпитализации. Максимальный

уровень средних геометрических титров (СГТ) ($1 : 15$) был выявлен на 1-й нед. болезни у всех обследованных больных (рис. 1). На 2-й нед. высокие титры антипневмококковых антител обнаружены у 95 %, но у 60 % из них отмечалось падение титров, вероятно, как результат интенсивной антибактериальной терапии, что обусловило снижение СГТ ($1 : 495$, $p > 0,05$). В последующие 2 нед. сохранялись высокие величины СГТ ($1 : 290$ — $1 : 375$) у 91,5 % обследованных больных. Подобные изменения свидетельствуют о раннем и интенсивном образовании антител к *S. pneumoniae* при ВП у детей. Стабильно высокие величины СГТ на 3–4-й нед. болезни отражают напряженность антипневмококкового иммунитета при стихании активности инфекционного процесса.

Таким образом, пневмококковая этиология была документирована у 70 (74,5 %) детей, больных ВП. У 22 из них (31,4 %) диагностирована монопневмококковая инфекция, у остальных 48 (68,6 %) наблюдалось сочетанное течение 2 или 3 инфекционных процессов.

Роль *H. influenzae* в этиологии ВП у детей до настоящего времени остается спорной в связи с отсутствием критериев диагностики гемофильной инфекции при данном заболевании. В нашем исследовании у 5 (10,2 %) детей были выделены нетипируемые штаммы гемофильной палочки в диагностической концентрации, у 3 из них — в сочетании с *S. pneumoniae*.

Общепринятым критерием диагностики острого хламидиоза является обнаружение IgM-АТ в диагностических титрах [6]. Антихламидийные АТ класса IgM в титрах $1 : 200$ — $1 : 1\,600$ были выявлены у 44 (43,6 %) из 101 обследованного больного с СГТ = $1 : 285$, что подтверждает первичное инфицирование *C. pneumoniae*. У 25 из них (56,8 %) наблюдалась 2–4-кратная сероконверсия в виде падения первоначального титра. У 24 больных при низком уровне IgM-АТ или их отсутствии обнаружены IgG-АТ в высоких титрах $1 : 40$ — $1 : 1\,280$, что дает возможность судить о реинфекции. Таким образом, подтверждение острого респираторного хламидиоза получено у 68 (67,3 %) детей в возрасте от 11 мес. до 14 лет (таблица).

Рис. 1. Динамика антипневмококковых антител в течении ВП у детей

* — в числителе — число положительных сывороток; в знаменателе — число обследованных больных.

Результаты иммуносеродиагностики острого хламидиоза, вызванного *C. pneumoniae*, в течение 1998–2001 гг.

Годы	Антитела класса IgM					Антитела класса IgG					Острый хламидиоз				
	n	200*	400	800	1600	СГТ	40	80	160	320	640	1 280	СГТ	n	%
1998	14	6	2	1		1 : 290	5		2		1		1 : 105	12	87,5**
1999	31	7	3	4		1 : 350	8	4	4	1	1	1	1 : 112	21	67,7
2000	30	12	2	1	1	1 : 275	6	1	3	3	2	1	1 : 141	22	73,3
2001	25	5					1	3	1	1	2	1	1 : 200	13	52,0**
Всего	101	30	7	6	1	1 : 285	20	8	10	5	5	3	1 : 115	68	67,3

Примечание: 200* — основание разведения 1 : 200, ** — $p_{1-4} < 0,05$.

У 55 детей проведено определение антител, принадлежащих к классу IgA. IgA-АТ в титре 1 : 8 и 1 : 16 обнаружены только у 2 больных.

Динамика антихламидийных антител в течение ВП остается наименее изученной. Учитывая большой диапазон возможного инкубационного периода респираторного хламидиоза (около 3 нед.) и преобладание в клинической картине признаков поражения верхних дыхательных путей в начале заболевания, мы считали, что пневмония у части больных развилась на фоне уже текущего респираторного хламидиоза.

Динамика IgM и IgG антител у больных представлена на рис. 2. Несмотря на большие различия во времени появления IgM-АТ у отдельных пациентов и длительности их циркуляции, чаще эти антитела обнаруживались в крови на 1–3-й нед. болезни (у 84,4 %), достигали максимального уровня (СГТ = 1 : 317) на 15–21-й дни болезни. Антитела класса IgG с максимальной частотой (у 79,5 %) и наибольшей величиной их СГТ = 1 : 100 обнаруживались на 2-й нед. болезни. Выявление антихламидийных антител класса IgG на 1–2-й нед. болезни, наиболее вероятно, отражает реинфицирование или течение острого респираторного хламидиоза (на догоспитальном этапе) с последующим присоединением пневмококковой инфекции и развитием пневмонии смешанной этиологии (пневмококково-хламидийной). На 3-й нед. выявлены минимальный уровень СГТ IgG-АТ (1 : 57) и максимальный уровень IgM-АТ (1 : 317), что соответствует динамике антихламидийных антител этих

классов иммуноглобулинов в течение острого хламидиоза, вызванного *C. pneumoniae*. Наличие высоких титров антихламидийных антител классов IgM и IgG и преимущественное снижение IgG в остром периоде ВП дает возможность предполагать, что острый хламидиоз предшествовал развитию пневмококковой инфекции или эти острые инфекционные процессы протекали одновременно.

Особенности иммуногенеза острого хламидиоза, вызванного *C. pneumoniae*, связаны с низкой иммуногенностью этих бактерий [6, 7], выраженным ингибирующим влиянием АБТ на синтез антихламидийных антител [4]; а низкий уровень антител, вероятно, является одним из патогенетических механизмов длительного и рецидивирующего течения хламидийной инфекции.

Таким образом, острая хламидийная инфекция была установлена у 68 из 101 обследованного ребенка (67,3 %). Монохламидиоз наблюдался лишь у 19 детей (27,9 %). У большинства больных острым хламидиозом (44–64,7 %) выявлена ассоциация с пневмококковой инфекцией. У 5 (7,4 %) детей имелось серологическое подтверждение острых хламидийной и микоплазменной инфекций.

На протяжении всего периода проведения работы (1998–2001 гг.) отмечался высокий уровень хламидийной инфекции, вызванной *C. pneumoniae* (67,3 %), что позволяет говорить о резком подъеме заболеваемости респираторным хламидиозом в 1998–2001 гг. в Санкт-Петербурге среди детей (рис. 3). Выявленные достоверные различия частоты встречаемости острого хламидиоза в 1998 и 2001 гг. (87,5 % и 52,0 % соответственно, $p < 0,05$) отражают тенденцию к улучшению эпидемиологической ситуации.

Острая микоплазменная инфекция диагностирована у 19 больных в возрасте от 4 мес. до 11 лет из 47 обследованных (40,4 %). У 3 больных при микробиологическом исследовании выделен штамм *M. pneumoniae* и получены серологические показатели острой микоплазменной инфекции. У всех госпитализированных больных с доказанной микоплазменной инфекцией наблюдалось сочетанное течение 2 или 3 острых инфекционных процессов. *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* обнаружены у 5 детей, *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* — еще у 5, у 9 детей выявлены все 3 возбудителя.

Анализируя частоту встречаемости данных инфекционных процессов у детей разных возрастов, уста-

Рис. 2. Динамика антихламидийных антител классов IgM и IgG в течении ВП у детей (n = 68)

* — в числителе — число сывороток с титром $\geq 1 : 200$ IgM-АТ или $\geq 1 : 40$ IgG-АТ; в знаменателе — число обследованных больных.

Рис. 3. Заболеваемость ВП и частота респираторного хламидиоза у детей в 1998–2001 гг.

новлено, что пневмококковая инфекция чаще наблюдалась у детей 1–3 лет и школьников ($p < 0,05$), а хламидийная — у детей 1–7 лет ($p < 0,01$) (рис. 4). Возрастных особенностей микоплазменной инфекции не обнаружено. Различий по полу выявлено не было.

Обсуждение

В проведенном исследовании для установления этиологии ВП использовался комплекс микробиологических и иммунологических методов диагностики. Инфекционный процесс был расшифрован у 97 % больных. Использование только микробиологических методов позволило выделить *S. pneumoniae* из мокроты или фарингеальных аспиратов лишь у 34,5 % пациентов. По различным данным, микробиологическими методами возбудитель не удается выявить у 40–70 % больных ВП. Иммунологические исследования, проведенные в динамике заболевания, позволили выявить истинную частоту пневмококковой инфекции и подтвердить сохраняющуюся ведущую роль *S. pneumoniae* (70 пациентов — 74,5 %) в этиологии ВП у детей вне зависимости от возраста. У большинства больных (68,6 %) пневмококк обнаружен

Рис. 4. Частота выявления острых инфекций в различных возрастных группах больных ВП детей

в ассоциации с другими респираторными патогенами (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *H. influenzae*).

Вклад *H. influenzae* в этиологическую структуру ВП у детей колеблется от 6 % [8] до 33 % [9, 10]. Одни авторы считают, что *H. influenzae* играет небольшую роль в качестве причинного фактора ВП у детей и вызывает заболевание лишь в ассоциации с другими возбудителями [11, 8]. Другие предполагают, что ВП, вызванные *H. influenzae* типа *b*, остаются редко выявляемыми [12]. Мы выделили нетипируемые штаммы *H. influenzae* в 10,2 % случаев (5 больных), у 3 детей в сочетании с *S. pneumoniae*. Так как иммунологического исследования гемофильной инфекции нами не проводилось, трудно утверждать об этиологической значимости этих бактерий в развитии ВП.

C. pneumoniae как новый вид хламидий была выделена в 1989 г. Этот микроорганизм поражает верхние и нижние отделы дыхательных путей наиболее часто у детей и лиц молодого возраста [13, 14]. До 10–20 % всех случаев ВП у детей вызваны *C. pneumoniae* [15, 16]. Во время эпидемических подъемов респираторного хламидиоза (Финляндия, 1986–1987 гг.) ее роль повышается до 43 % всех случаев ВП с расшифрованной этиологией [17].

В нашем исследовании, проведенном в Санкт-Петербурге в 1998–2001 гг., респираторный хламидиоз, вызванный *C. pneumoniae*, был диагностирован у 67,3 % больных, с максимальной частотой — у детей 1–7 лет. Тем не менее отсутствует однозначный ответ относительно возрастных особенностей встречаемости респираторного хламидиоза. Так, по данным *T. Heiskanen-Kosma et al.* [15], *C. pneumoniae* как возбудитель ВП статистически чаще встречалась у детей старше 10 лет, *G. Falck et al.* [18] чаще выявляли респираторный хламидиоз у детей 6–10 лет. Напротив, в исследованиях *K. Numazaki et al.* [16] ВП, вызванная *C. pneumoniae*, чаще наблюдалась у детей до 4 лет. Монохламидиоз обнаружен нами лишь у 18,8 % детей. У большинства больных острым хламидиозом (64,7 %) наблюдалась ассоциация *S. pneumoniae* и *C. pneumoniae*. Ассоциация *S. pneumoniae* и *C. pneumoniae* также являлась самой частой как во время эпидемической вспышки в Финляндии (1986–1987 гг.), так и во внеэпидемический период [17, 19]. Анализируя динамику антихламидийных антител в нашем исследовании и сроки диагностики пневмонии, нельзя утверждать, что *C. pneumoniae* была причиной развития ВП во всех случаях доказанного респираторного хламидиоза. Мы предполагаем, что поражение респираторного тракта, вызванное хламидийной инфекцией, облегчает инвазию дыхательных путей другими микроорганизмами, в первую очередь пневмококком, что совпадает с мнением других исследователей [19].

На протяжении всего периода исследования (1998–2001 гг.) наблюдался эпидемический подъем острого хламидиоза, вызванного *C. pneumoniae*, с максимальным значением в 1998 г. В этот же период, по данным официальной статистики, отмечался

подъем заболеваемости среди детей Санкт-Петербурга (рис. 3). Результаты проведенного исследования позволяют сделать заключение, что именно хламидийная инфекция явилась причиной подъема заболеваемости ВП у детей Санкт-Петербурга в 1998–2001 гг.

Микоплазменная инфекция выявлена только в ассоциациях с другими патогенами у 40,4 % детей. Это может быть связано с тем, что больным респираторным микоплазмозом (моноинфекция), который чаще имеет более легкое течение, не требовалась госпитализация, и они лечились амбулаторно.

Проведенное исследование подтвердило полиэтиологичность современных инфекций нижних дыхательных путей у детей, среди которых ВП занимает важнейшее место. У большинства больных выявлялись микробные ассоциации (*S. pneumoniae* + *C. pneumoniae*; *S. pneumoniae* + *M. pneumoniae* или все 3 микроорганизма) (рис. 5).

Полученные в результате эпидемиологических исследований данные определяют рациональный выбор эмпирической АБТ, который основан на знании наиболее частых возбудителей, циркулирующих в регионе, их изменяющейся чувствительности к антибиотикам и клинического течения ВП различной этиологии.

Выводы

1. В результате использования микробиологических и иммунологических методов диагностики пневмококковая этиология ВП установлена у 74,5 % больных детей.
2. В 1998–2001 гг. в Санкт-Петербурге отмечался эпидемический подъем респираторного хламидиоза, который вызвал повышение заболеваемости ВП у детей.
3. У большинства больных ВП выявлены микробные ассоциации.

Литература

1. Вишнякова Л.А. Микробиологические методы исследования. В кн.: Болезни органов дыхания. М.; 1989. т. 1: 364–374.
2. Вишнякова Л.А., Сологуб Т.С., Акимов С.Л. Антипневмококковый иммунитет внебольничной острой пневмонии у детей. Журн. микробиол. 1998; 5: 50–54.

Рис. 5. Этиология ВП у детей в 1998–2001 гг.

3. Никитина М.А., Папаян А.В., Вишнякова Л.А. и др. Этиология внебольничной пневмонии у детей Санкт-Петербурга. В кн.: Тезисы IV Международной конф. МАКМАХ "Антимикробная терапия". М.; 2001. 29.
4. Тартаковский И.С. Современные подходы к диагностике атипичных пневмоний. Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2000; 2 (1): 60–68.
5. Бартлетт Дж. Инфекции дыхательных путей. М.: Бинном; 2000. 192.
6. Verkooyen R.P., Willemse D., Hiep-van Casteren S.C. et al. Evaluation of PCR, culture, and serology for diagnosis *Chlamidia pneumoniae* respiratory infection. J. Clin. Microbiol. 1998; 36 (8): 2301–2307.
7. Позняк А.Л., Нуралова И.В., Михайлов Н.В. и др. Особенности лабораторной диагностики хламидийной и хламидофильной инфекций, протекающих с системными проявлениями. В кн.: Новое в диагностике и терапии хламидийной инфекции, протекающей с системными проявлениями. СПб.; 2001. 3–9.
8. Heiskanen-Kosma T., Korppi M., Jokinen C. et al. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. Pediatr. Infect. Dis. J. 1998; 17 (11): 986–991.
9. Cong C.Y., Lim W.H., Heng J.T., Chay O.M. The changing trend in the pattern of infective etiologies in childhood acute lower respiratory tract infection. Acta Pediatr. J. 1997; 39 (3): 317–321.
10. Requejo H.I., Guerra M.L., Dos Santos M., Cocozza A.M. Immunodiagnoses of community-acquired pneumonia in childhood. J. Trop. Pediatr. 1997; 43 (4): 208–212.
11. Takala A.K., Neuman O., Kleemola M. et al. Preceding respiratory infection predisposing for primary and secondary invasive *Haemophilus influenzae* type b disease. Pediatr. Infect. Dis. J. 1993; 12 (3): 189–195.
12. Peltola H. Spectrum and burden of severe *Haemophilus influenzae* type B diseases in Asia. Bull. Wld Hlth Org. 1999; 77 (11): 878–887.
13. Grayston J.T. *Chlamidia pneumoniae* (TWAR) infections in children. Pediatr. Infect. Dis. J. 1994; 13 (8): 675–785.
14. Darville T. Chlamydia. Pediatr. Rev. 1998; 19 (3): 85–91.
15. Heiskanen-Kosma T., Korppi M., Laurila A. et al. Chlamydia pneumoniae is an important cause of community-acquired pneumonia in school-aged children: serological results of a prospective, population-based study. Scand. J. Infect. Dis. 1999; 1 (3): 255–259.
16. Numazaki K., Ikebe T., Chiba S. Detection of serum antibodies against *Chlamydia pneumoniae* by ELISA. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 1996; 14: 179–183.
17. Kauppinen M.T., Herva E., Kujala P. et al. The etiology of community-acquired pneumonia among hospitalized patients during a *Chlamidia pneumoniae* epidemic in Finland. J. Infect. Dis. 1995; 172: 1330–1335.
18. Falk G., Gnärpe J., Gnärpe H. Prevalence of *Chlamydia pneumoniae* in healthy children and in children with respiratory tract infections. Pediatr. Infect. Dis. J. 1997; 16 (6): 549–554.
19. Kauppinen M.T., Saikku P., Kujala P. et al. Clinical picture of CA *C. pneumoniae* pneumonia requiring hospital treatment: a comparison between chlamydial and pneumococcal pneumonia. Thorax 1996; 51: 185–189.

Поступила 15.03.04
© Коллектив авторов
УДК 616.24-002-053.2-022.7