

ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ

Лабораторная диагностика оппортунистических инфекций при длительных субфебрилитетах и обструктивных бронхитах у детей при микст инфекциях

Т. Н. РЫБАЛКИНА¹, Н. В. КАРАЖАС¹, М. Ю. КАЛУГИНА¹, М. Н. КОРНИЕНКО¹,
В. Ф. УЧАЙКИН², Т. М. ЛЕБЕДЕВА², Н. Ю. КАН², Л. В. ФЕКЛИСОВА³,
М. К. ХАДИСОВА³, А. М. КАРАМЗИН⁴

ФГБУ НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи Минздрава России¹,
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России²,
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского³,
ГБОУ ВПО ИМГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва⁴

Показана роль возбудителей оппортунистических инфекций (ОИ) в этиологии инфекционных заболеваний детей на примере длительных субфебрилитетов и обструктивных бронхитов. У детей без выраженных нарушений иммунитета при смешанном инфицировании ОИ протекают более манифестно, что требует назначения соответствующего лечения. В то же время схожесть клинических проявлений не позволяет установить этиологический диагноз заболевания без использования лабораторных методов диагностики. Показана необходимость систематического наблюдения педиатрами за детьми с латентными формами ОИ.

Ключевые слова: оппортунистические инфекции, герпесвирусные инфекции, пневмоцистоз, микоплазмоз

Laboratory diagnosis of opportunistic infections at long-subfebrilites and obstructive bronchitis in children with mixed infection

T. N. Rybalkina¹, N. V. Karazhas¹, M. U. Kalugina¹, M. N. Kornienko¹,
V. F. Uchaykin², T. M. Lebedeva², N. U. Kan², L. V. Feklisova³, M. K. Khadisova³, A. M. Karamzin⁴

Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya, Moscow¹,
Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow²,
Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirov, Moscow³
First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow⁴

The article discusses the role of agents of opportunistic infections (OI) in the etiology of children's infectious diseases illustrated by the long-subfebrilites and obstructive bronchitis. When children without expressed immunity disorders are infected with mixed infections OI have more pronounced manifestations, which requires appropriate treatment. At the same time, the similarity of the clinical manifestations does not mean that an etiological diagnosis can be determined without laboratory diagnostic methods. The importance of routine pediatrics monitoring of children with latent forms of OI is emphasized.

Key words: opportunistic infections, herpes virus infections, pneumocystosis, mycoplasmosis

Контактная информация: Рыбалкина Татьяна Николаевна — к.м.н., с.н.с. лаборатории эпидемиологии оппортунистических инфекций ФГБУ «НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России; 123097, Москва¹, ул. Гамалеи, 18; (499)193-43-91

УДК 616.233

Острые респираторные заболевания занимают значительное место в структуре инфекционной патологии детского возраста. Часто они обусловлены возбудителями бактериальной природы. Нередко причиной ОРЗ являются возбудители микоплазмоза и хламидиоза, несколько реже — грибы рода *Candida* [1–3]. В этиологии респираторных заболеваний также значительная роль принадлежит и вирусам, причем очень часто выявляют ассоциации 2-х и более вирусов [4], а также вирусно-бактериальным ассоциациям [5, 6]. В настоящее время большое внимание уделяют таким возбудителям, как RS-вирус, аденовирус, вирусы гриппа и парагриппа. В случае длительного субфебрилитета у детей проводится дифференциальная диагностика между целым рядом заболеваний и, соответственно, и возбудителями [7, 8]. В то же время недооценивают значение таких возбудителей оппортунистических инфекций (ОИ), как пневмоцисты и

герпесвирусы [9–11]. Это обусловлено тем, что возбудители этой группы инфекций, как правило, вызывают манифестный инфекционный процесс только при отсутствии полноценного иммунного ответа. Вместе с тем, первичное инфицирование возбудителями ОИ происходит уже в раннем детском возрасте и у большинства детей заболевание протекает бессимптомно. Затем, вследствие эмоционального стресса, переохлаждения, на фоне других заболеваний могут повторяться эпизоды заболеваний, проявляющиеся уже клиническими симптомами. При этом инфекция, вызванная вирусом гриппа, парагриппа, аденовирусом может быть кофактором активации ОИ [12].

В то же время схожесть клинических проявлений не позволяет установить этиологический диагноз заболевания без использования лабораторных методов диагностики ОИ.

Цель исследования — определить роль возбудителей ОИ в этиологии инфекционных заболеваний детей на примере длительных субфебрилитетов и обструктивных бронхитов. Показать необходимость систематического наблюдения педиатрами за детьми с латентными формами оппортунистических инфекций.

Материалы и методы исследования

На маркеры ОИ — пневмоцистной, микоплазменной, хламидийной и герпетических (ВПГ, ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6) инфекций было обследовано 46 детей с «длительным субфебрилитетом» из Морозовской ДКБ и 56 детей из больницы Св. Владимира с диагнозом «обструктивный бронхит» в возрасте от 1 месяца до 15 лет. Исследовали сыворотки крови на наличие антител класса IgM и IgG методом ИФА, клетки крови, соскобный материал со слизистой зева на наличие возбудителей и их антигенов — методом НРИФ. Для выявления ранних антигенов герпесвирусов или репродукции вируса применялся быстрый культуральный метод (БКМ). ДНК герпесвирусов, хламидий и микоплазм определяли методом ПЦР.

Результаты и их обсуждение

Маркеры ОИ были выявлены у 95,7% детей с длительным субфебрилитетом (ДС) и у 100% с обструктивным бронхитом (ОБ). Если маркеры герпетических инфекций в обеих группах выявляли одинаково часто: у 87,0% и 87,5% детей, то маркеры микоплазменной инфекции диагностировали у 80,3% детей с ОБ и почти не определяли у детей с ДС. Маркеры пневмоцистной инфекции выявляли приблизительно в одинаковом количестве в обеих группах — у 56,5% больных с ДС и у 62,5% у детей с ОБ. Среди герпетических инфекций у детей с ДС в 76,1% случаев были

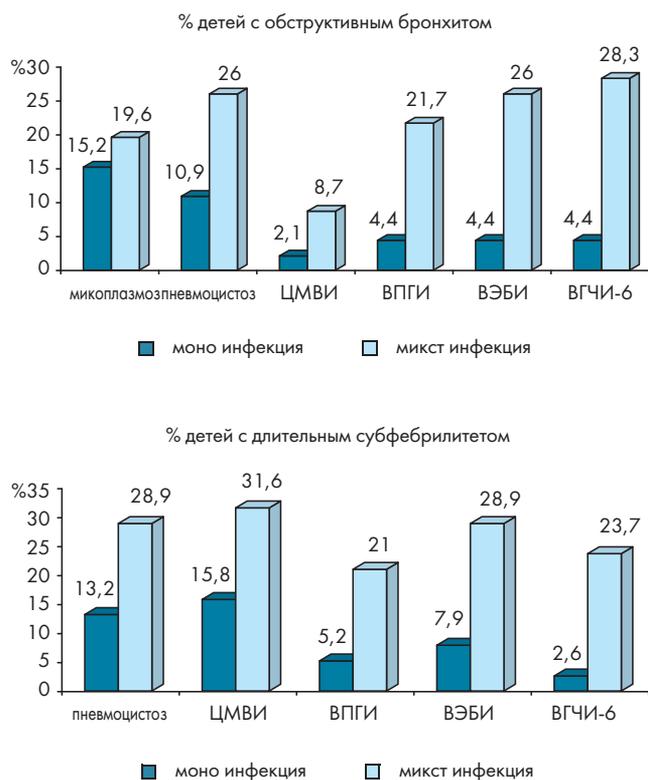


Рисунок 1. Частота моно и микст инфекций при острых формах оппортунистических инфекций у детей с обструктивным бронхитом и длительным субфебрилитетом

обнаружены маркеры цитомегаловирусной инфекции, что было в 1,8 раза больше, чем у детей с ОБ. В то же время 30,4% детей с ДС имели маркеры и других инфекций.

Таблица 1. Ассоциации возбудителей при обструктивном бронхите у детей

Ассоциация герпесвирусов — 17,4%			Ассоциация микоплазм и герпесвирусов — 8,7%		
Возбудитель	Абс.	%	Возбудитель	Абс.	%
ВПГ + ВЭБ	1	2,2	Микоплазма + ВПГ	1	2,2
ВПГ + ВГЧ-6	3	6,5	Микоплазма + ЦМВ	1	2,2
ВЭБ + ВГЧ-6	2	4,4	Микоплазма + ВЭБ	1	2,2
ЦМВ + ВПГ + ВЭБ	1	2,2	Микоплазма + ВГЧ-6	1	2,2
ЦМВ+ВПГ + ВЭБ + ВГЧ-6	1	2,2			
Ассоциация пневмоцист и герпесвирусов — 21,8%			Ассоциация пневмоцист, микоплазм и герпесвирусов — 0,9%		
Возбудитель	Абс.	%	Возбудитель	Абс.	%
Пневмоциста + ЦМВ	2	4,4	Пневмоциста + Микоплазма	1	2,2
			Пневмоциста + Микоплазма + ВПГ	1	2,2
Пневмоциста + ВЭБ	3	6,5	Пневмоциста + Микоплазма + ВЭБ	1	2,2
			Пневмоциста + Микоплазма + ВГЧ-6	1	2,2
Пневмоциста + ВГЧ-6	5	10,9	Пневмоциста + Микоплазма + ВПГ + ВЭБ + ВГЧ6	1	2,2

Таблица 2. Выявление латентных форм оппортунистических инфекций

Контингент	Инфекция	Форма инфекции							
		Латентная (встреча с возбудителем в прошлом)		Носительство		Давно перенесенная инфекция		Итого	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Дети с обструктивным бронхитом n = 56	ЦМВИ	15	28,6	1	1,8	3	5,3	19	33,9
	ВПГИ	2	3,6	—	—	2	3,6	4	7,2
	ВЭБИ	1	1,8	7	12,5	7	12,5	15	26,8
	ВГЧИ-6	6	10,7	7	12,5	8	14,3	21	37,5
	Пневмоцистоз	8	14,3	2	3,6	8	14,3	18	32,2
	Микоплазмоз	14	25,0	18	32,1	2	3,6	34	60,7
Дети с длительным субфебрилитетом n = 46	ЦМВИ	9	19,6	1	2,2	8	17,4	18	39,2
	ВПГИ	2	4,3	3	6,5	3	6,5	8	17,4
	ВЭБИ	5	10,9	1	2,2	4	8,7	10	21,8
	ВГЧИ-6	5	10,9	3	6,5	8	17,4	16	34,8
	Пневмоцистоз	3	6,5	—	—	6	13,0	9	19,5
	Микоплазмоз	—	—	—	—	—	—	—	—

В 2,2% случаев инфекция также была вызвана микоплазмой пневмония и хламидией пневмония, в 8,7% — возбудителями бактериальной флоры, в 4,3% — ротавирусами и в 13,0% — вирусами гриппа (А и В) и парагриппа.

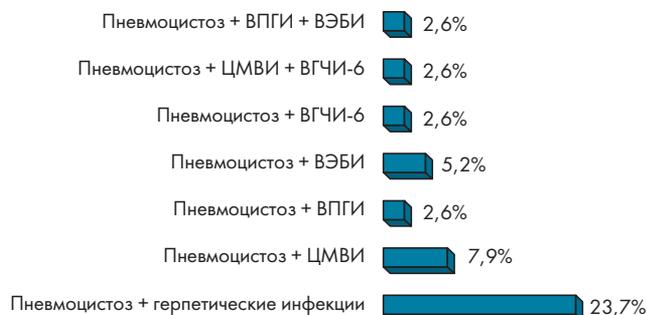


Рисунок 2. Сочетание острых форм пневмоцистоза с герпетическими инфекциями у детей с длительным субфебрилитетом



Рисунок 3. Варианты сочетаний острых герпетических инфекций у больных с длительным субфебрилитетом

Следует отметить, что более чем у половины детей из обеих групп ОИ диагностировали в виде микст инфекций (у 55,3% — с ДС и у 58,7% — с ОБ). Наибольшее количество случаев микст инфекции было выявлено среди детей с ВГЧ-6 инфекцией (рис. 1). В 6 раз чаще у детей с ОБ и в 9 раз — у детей с ДС диагностировали микст инфекцию. Количество детей с пневмоцистозом в сочетании с другими инфекциями было в 2,4 и 2 раза больше, чем с моно инфекцией, ЦМВИ — в 4 и 2 раза, ВПГИ — в 5 и 4 раза, ВЭБИ — в 6 и 3,7 раза. Исключение составил только микоплазмоз, выявленный у детей с ОБ, где отличие между числом случаев моно и микст инфекции было незначительным. Так, наиболее часто обструктивный бронхит у детей был вызван сочетанием пневмоцист и герпесвирусов — в 21,8% случаев. Несколько реже, в 17,4% — заболевание было связано только с ассоциацией герпесвирусов (табл. 1).

Почти в два раза реже выявляли микоплазмы с герпесвирусами (в 8,7%), а так же (в 10,9%) — пневмоцисты, микоплазмы и герпесвирусы. При ОБ ассоциация герпесвирусов в большинстве случаев была представлена сочетанием двух вирусов. По одному случаю выявлено с сочетанием двух, трех и даже четырех возбудителей. Ассоциация пневмоцист с герпесвирусами была представлена сочетанием пневмоцист с ВГЧ-6, ВЭБ или ЦМВ. По одному ребенку было выявлено с сочетанием микоплазм с ВПГ, ЦМВ, ВЭБ или ВГЧ-6. Ассоциация пневмоцист, микоплазм и герпесвирусов при ОБ в одном случае была обусловлена только сочетанием пневмоцист и микоплазм, в трех других — присоединением одного из герпесвирусов. У одного ребенка присутствовали маркеры трех герпетических инфекций: ВПГИ, ВЭБИ и ВГЧИ-6.

При длительном субфебрилитете у детей количество комбинаций по ассоциациям возбудителей было выявлено в два раза меньше, чем у детей с обструктивным бронхи-

том. В 31,6% случаев они обусловлены только ассоциацией герпесвирусов и в 23,7% — сочетанием пневмоцист с герпесвирусами. Наиболее часто, в 8% — пневмоцистоз выявлялся одновременно с ЦМВИ, затем в 5% случаев он сочетался с ВЭБИ, в 2,6% с ВГЧ-6 или ВПГ инфекциями (рис. 2). Также по 2,6% приходится на комбинации из трех возбудителей, когда пневмоцисты ассоциировались с ЦМВ и ВГЧ-6 или ВПГ и ВЭБ. При ДС треть ассоциаций была представлена только герпесвирусами (рис. 3). У большинства детей определяли различные комбинации из двух герпесвирусов, у 5,6% — выявлялось сочетание трех вирусов: ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ-6, у 2,6% — ЦМВ, ВЭБ и ВПГ. Также у 2,6% детей отмечали комбинацию из четырех возбудителей: ЦМВ, ВПГ, ВЭБ и ВГЧ-6. При этом необходимо отметить, что только лабораторные исследования позволили установить роль каждого из этих возбудителей в течении инфекционного процесса у этих детей. Так, были выявлены маркеры острой первичной ЦМВИ, стадия реактивации ВПГИ и ВЭБИ, и в отношении последнего возбудителя — стадия реконвалесценции ВГЧ-6 инфекции.

Таким образом, результаты наших исследований убедительно показывают необходимость обследования на маркеры оппортунистических инфекций, для правильной постановки этиологического диагноза и назначения соответствующего лечения.

В то же время без внимания клиницистов остаются дети с латентными формами инфекции (табл. 2).

У детей с ОБ наиболее часто диагностировали латентную микоплазменную инфекцию (в 60,7% случаев). Почти треть обследуемых детей имели маркеры латентных инфекций, вызванных пневмоцистами, а также ВЭБ и ВГЧ-6. У детей с ДС наибольшее число латентных форм приходится (39,2%) на ЦМВ и (34,8%) на ВГЧ-6 инфекцию. Анамнестические титры антител класса IgG, свидетельствующие лишь о встрече с возбудителем в прошлом, имели 25% детей с ОБ к микоплазме пневмония и 28,6% — к ЦМВ. Носительство, когда в слюне или соскобном материале из зева определяли только антигены или ДНК возбудителя, чаще всего выявляли у детей с микоплазмозом. По 12,5% детей были носителями ВЭБ и ВГЧ-6. У части детей, при отсутствии каких либо других маркеров инфекции, были обнаружены лишь антитела класса IgG, свидетельствующие о давно перенесенном заболевании. Наибольшее число таких случаев приходится на пневмоцистоз, ВГЧ-6 и ВЭБ-инфекции. У детей с ДС чаще всего диагностировали: латентные и давно перенесенные ЦМВ и ВГЧ-6 инфекции, латентную форму ВЭБ-инфекции и давно перенесенный пневмоцистоз, а также носительство ВПГ и ВГЧ-6.

Заключение

Результаты нашего исследования показали необходимость лабораторной диагностики ОИ для установления этиологического диагноза. На основании выявления маркеров ОИ можно точно определить стадию и форму заболевания. Поставленный в лаборатории предварительный диагноз на основании выявления маркеров острых моно и микст ОИ, как при первичном инфицировании, так и при реактивации инфекции с учетом клини-

ческой картины заболевания позволяет врачам своевременно назначить или скорректировать этиотропную терапию своим пациентам. Вместе с тем, результаты по выявлению латентных форм инфекции представляются также очень важными и заслуживающими внимания со стороны педиатров, так как с одной стороны дети-носители — это источники инфекции для окружающих, а с другой стороны, латентная инфекция при неблагоприятных условиях в любой момент может перейти в активную форму. Такие дети подлежат систематическому наблюдению педиатра и/или инфекциониста.

Литература:

1. Куприна Н.П., Кокорева С.П., Семенченко Л.В. Иммунокорректирующий эффект циклоферона у детей // Материалы всероссийской научно-практической конференции «Терапия инфекционных заболеваний у детей: современные представления и нерешенные вопросы». — СПб, 2005. — 75 с.
2. Куприна Н.П., Шишкина Т.А., Семенченко Л.В., Шишлова С.А. Микробный пейзаж ротоглотки и кишечника у детей // Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей // Сборник научных трудов, посвященный 50-летию кафедры детских инфекций ВГМА им. Н. Н. Бурденко. — Воронеж, 2004. — С. 54—55.
3. Макролидный антибиотик РоксиГЕКСАЛ в качестве стартовой терапии при осложненных респираторных заболеваниях / Кладова О. В., Учайкин В. Ф., Легкова Т. П. и др. // Детские инфекции. — 2006. — № 4. — С. 60—66.
4. Мамчик Н.П., Усачева Л.П. Актуальные проблемы эпидемиологии и профилактики инфекционных болезней // Материалы всероссийской научной конференции. — Самара, 2004. — С. 4—7.
5. Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения: пособие для врачей. — М., 2005. — 48 с.
6. Практическая пульмонология детского возраста. Под ред. В.К. Таточенко. — М., 2002. — 268 с.
7. Брызгунов И.П. Длительные субфебрилитеты у детей (клиника, патогенез, лечение), 2 изд. — Москва: ООО «МИА», 2008. — 240 с.
8. Семененя И.Н., Гурин В.Н. Теоретические и клинические аспекты проблемы субфебрилитета // Физиология человека. — Т. 21. — № 6. — 1995. — С. 127—136.
9. Актуальность диагностики инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа / Калугина М.Ю., Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н. и др. // Детские инфекции. — 2012. — Т. 11. — № 1. — С. 60—63.
10. Выявление маркеров Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей с различной патологией / Бошнян Р.Е., Каражас Н.В., Рыбалкина Т.Н. и др. // Детские инфекции. — 2011. — Т. 10. — № 3. — С. 64—66.
11. Корниенко М.Н., Рыбалкина Т.Н., Каражас Н.В. Пневмоцистоз — актуальная инфекция // ЖМЭИ. — 2012. — № 4. — С. 115—119.
12. Роль возбудителей оппортунистических инфекций в этиологии обструктивного бронхита и длительного субфебрилитета у детей / Рыбалкина Т.Н., Каражас Н.В., Калугина М.Ю. и др. // ЖМЭИ. — 2012. — № 4. — С. 121—125.