

Роль оппортунистических инфекций в возникновении осложнений у детей

Т. Н. РЫБАЛКИНА¹, Н. В. КАРАЖАС¹, М. Ю. КАЛУГИНА¹, М. Н. КОРНИЕНКО¹, Р. Е. БОШЬЯН¹,
Е. А. МАМЕДОВА², Т. В. ПОЛОВЦЕВА², М. К. ХАДИСОВА³, Т. М. ЛЕБЕДЕВА⁴, Н. Ю. КАН⁴

ФГБУ НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи Минздрава России¹, Москва, ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России², Москва, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского³, Москва, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России⁴, Москва

В статье освещены вопросы диагностики оппортунистических инфекций (ОИ), показана частота выявления острых форм инфекции у детей с иммунодефицитом и без выраженных нарушений в иммунной системе. Проведены наблюдения за парами мать — ребенок, где ребенок болен иммунной нейтропенией и была показана высокая инфицированность как матерей, так и детей возбудителями ОИ. В 4,5% случаев была доказана роль матери как источника инфекции. Определена роль возбудителей ОИ в этиологии обструктивных бронхитов и длительных субфебрилитетов у детей.

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

The Role of Opportunistic Infections in Complications in Children

T. N. Rybalkina¹, N. V. Karazhas¹, M. Yu. Kalugina¹, M. N. Kornienko¹, R. E. Boshyan¹,
E. A. Mamedova², T. V. Polovtseva², M. K. Khadisova³, T. M. Lebedeva⁴, N. Yu. Kan⁴

Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya, Moscow¹,
Federal Scientific-clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow²,
Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirov, Moscow³,
Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow⁴

The article highlights problems in the diagnosis of opportunistic infections (OI), shows the frequency of detection of acute infections in children with immunodeficiency and without marked disturbances in the immune system. The mothers and their ailing children were surveyed. The children were diagnosed with immune neutropenia. High presence of opportunistic infection pathogens was revealed both in mothers and in children. 4.5% of cases proved the mother to be the source of infection. The article discusses the role of causative agents of OI in the etiology of obstructive bronchitis and prolonged subfebrility in children.

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, Москва, ул. Гамалеи, 18; (499)193-43-91

УДК 616.98-02

На сегодняшний день одной из наиболее актуальных проблем современной медицины стала проблема иммунодефицитных состояний, причины которых чрезвычайно разнообразны и, как следствие, тех инфекционных осложнений, которые сопровождают эти состояния. Эти инфекции вызываются условно патогенными микроорганизмами разных типов (вирусами, бактериями, простейшими, грибами), поражающими преимущественно слизистые оболочки, дыхательную и лимфатическую системы и передающимися разными путями. Возбудители этой группы инфекций, как правило, вызывают манифестный инфекционный процесс только при отсутствии полноценного иммунного ответа. Некоторые возбудители ОИ способны к длительному, а иногда и пожизненному персистированию, в организме человека. В ряде случаев такие возбудители способны вызывать реактивацию инфекции, при этом у здорового индивидуума этот процесс может проходить в бессимптомной или стертой форме — под маской ОРЗ, а также в виде носительства, тогда как у больных с иммунодефицитом он протекает манифестно. Одним из примеров заболевания, связанного со снижением иммунной активности, является иммунная нейтропения детей [1, 2]. Матери иммунокомпрометированных детей — это особая категория лиц, которые активно принимают участие в инфекционном процессе. Именно мама, наиболее тесно общающаяся с больным ребенком, как при первичном заражении, так и при реактивации у нее инфекции, с выделением возбудителя в окружающую среду может стать причиной его инфицирования. Случаи формирования семейных очагов известны для целого ряда заболеваний. Но, к сожалению, лабораторное

обследование членов семьи заболевшего ребенка именно на маркеры ОИ не назначается лечащими врачами. Своевременное выявление активной ОИ у матери должно способствовать профилактике инфекции у ребенка, больного иммунной нейтропенией.

Значительное место в инфекционной патологии детей без выраженных нарушений иммунитета занимают респираторные заболевания, этиология которых чрезвычайно разнообразна. Наряду с возбудителями бактериальной природы встречаются возбудители микоплазмоза и хламидиоза, реже встречаются грибы рода *Candida* [3–5]. Не менее важную роль в поражении респираторного тракта играют вирусы, а также смешанные вирусно-бактериальные инфекции [6–8]. В случае длительного субфебрилитета у детей проводится дифференциальная диагностика между целым рядом заболеваний и, соответственно, и возбудителями [9, 10]. К сожалению, специалисты уделяют недостаточно внимания таким возбудителям оппортунистических инфекций, как пневмоцисты и герпесвирусы [11, 12].

Цель данного исследования изучить роль возбудителей оппортунистических инфекций (пневмоцист, микоплазм и герпесвирусов) в возникновении инфекционных осложнений у детей с иммунодефицитом на примере детей с иммунной нейтропенией и у детей без выраженных нарушений иммунитета.

Материалы и методы исследования

На маркеры ОИ были обследованы 66 пар: ребенок, больной иммунной нейтропенией и его мать, а также 56 детей

Таблица 1. Выявление источников оппортунистических инфекций у детей с иммунными нейтропениями и их матерей

Источник инфекции	Оппортунистические инфекции											
	ВПГИ		ВЭБИ		ЦМВИ		ВГЧИ-6		Пневмоцистоз		Средний показатель	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Источник инфекции — не установлен	14	21,2	8	12,0	10	15,0	7	10,6	14	21,2	11	16,7
Мать — вероятный источник ОИ	2	3,0	5	7,6	2	3,0	3	4,5	4	6,0	3	4,5
Ребенок — источник ОИ	1	1,5	—	—	2	3,0	3	4,5	5	7,6	2	3,0
Ребенок — как возможный источник ОИ	1	1,5	7	10,6	5	7,6	17	25,6	12	18,2	8	12,7
Ребенок — в группе риска по заражению ОИ	38	57,6	31	47,0	34	51,6	15	22,7	7	10,6	25	37,6
Ребенок — в группе риска по возможному заражению ОИ	10	15,0	15	22,7	13	19,7	21	31,8	15	22,7	15	22,7

Таблица 2. Стадия заболевания оппортунистическими инфекциями

Контингент	Количество	Инфекция	Стадия заболевания					
			Острая первичная инфекция		Реактивация инфекции		Реконвалесценция	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%
Дети с обструктивным бронхитом	56	ЦМВИ	2	3,6	1	1,8	2	3,6
		ВПГИ	8	14,3	1	1,8	4	7,1
		ВЭБИ	2	3,6	4	7,1	7	12,5
		ВГЧИ-6	2	3,6	5	8,9	2	3,6
		Пневмоцистоз	15	26,8	—	—	2	3,6
		Микоплазмоз	11	19,6	—	—	—	—
Дети с длительным субфебрилитетом	46	ЦМВИ	6	13,0	1	2,2	10	21,7
		ВПГИ	5	10,9	1	2,2	3	6,5
		ВЭБИ	3	6,5	3	6,5	9	19,6
		ВГЧИ-6	2	4,3	3	6,5	4	8,7
		Пневмоцистоз	12	26,0	1	2,2	4	8,7
		Микоплазмоз	1	2,2	—	—	—	—

с диагнозом «обструктивный бронхит» (ОБ) и 46 детей с «длительным субфебрилитетом» (ДС).

Антитела класса IgM и IgG определяли методом ИФА в сыворотках крови. Клетки крови, соскобный материал со слизистой зева, слюну исследовали на наличие возбудителей и их антигенов методом НРИФ. Для выявления ранних антигенов или репродукции герпесвирусов применяли метод культуры клеток. ДНК всех возбудителей определяли методом ПЦР.

Результаты и их обсуждение

В наблюдениях за парами мать — ребенок, где ребенок был болен иммунной нейтропенией, показана высокая инфицированность как матерей, так и детей возбудителями ОИ. Среди матерей маркеры герпесвирусных инфекций, а также пневмоцистоза выявляли у подавляющего большинства обследованных (рис. 1). Как и следовало ожидать, среди детей эти показатели были значительно ниже и варьировали от 37,9% при ВПГ-инфекции до 54,5% при ЦМВ, ВГЧ-6 и пневмоцистной инфекциях. Необходимо отметить, что для детского населения эти показатели достаточно высоки. Определяя маркеры острой инфекции, наиболее часто диагностировали пневмоцистоз (рис. 2). Среди матерей было выявлено около 40% случаев острой пневмоцистной инфекции, у детей ее диагностировали в 1,5 раза реже. У 16,7% матерей были выявлены маркеры

острой ВПГ-инфекции. У детей острую ВПГ-инфекцию диагностировали в 2 раза реже. Наименьшее число острых случаев приходится на ВГЧ-6 инфекцию. Всего лишь у 3% матерей и 1,5% детей были обнаружены маркеры острой ВГЧ-6 инфекции. Противоположная ситуация наблюдалась с ВЭБИ: число острых форм у детей было почти в 2 раза больше, чем у матерей. Следует отметить, что этот показатель у детей (13,6%) был максимальным среди всех острых случаев заболевания герпесвирусными инфекциями, что в очередной раз подтверждает, что ВЭБ-инфекция находит наибольшее распространение в детской популяции населения.

Не менее важной задачей нашего исследования стала попытка выявить источник той или иной ОИ (табл. 1).

К сожалению, у достаточно большого числа обследованных пар (16,7%) источник инфекции не был установлен, так как и у матери, и у ребенка одновременно выявлены маркеры острой или недавно перенесенной инфекции. Наибольшее число случаев (21,2%), когда источник инфекции выявить не удалось, приходится на ВПГ-инфекцию и пневмоцистоз. Наименьшее (10,6%) — на инфекцию, вызванную ВГЧ-6. У 4,5% пар источником той или иной ОИ для своего ребенка были матери, так как у них диагностировали маркеры уже перенесенной инфекции, в то время как у детей отмечали еще острую инфекцию. Чаще всего они были источниками ВЭБ-инфекции (7,6%) и пневмоцистоза

(6,0%). Роль ребенка как источника инфекции доказана в 3%, так как у матери выявлены маркеры острой инфекции, а у ребенка уже перенесенной. Наиболее часто — в 7,6% случаев дети были источниками пневмоцистоза, реже всего (в 1,5% случаев) — ВПГ-инфекции. В то же время у 12,7% пар дети являются потенциальными источниками инфекции, так как у них определяли маркеры острой или недавно перенесенной инфекции, а у их матерей маркеры инфекции полностью отсутствовали. Наибольшую опасность для своих матерей они представляли в отношении ВГЧ-6 — инфекции (25,6%) и пневмоцистоза (18,2%). Маркеры острой или недавно перенесенной инфекции у матери и полное отсутствие таковых у ребенка определяли в 37,6% случаев. Это свидетельствовало о том, что дети находятся в группе повышенного риска по заражению ОИ, что требовало срочной санации матерей для предотвращения инфицирования детей. В среднем почти у 23% пар маркеры инфекций не были выявлены ни у матери, ни у ребенка, поэтому эти дети также составляют группу повышенного риска по инфицированию оппортунистическими инфекциями.

Обследование детей без выраженных нарушений иммунитета показало, что треть детей (30,4% с обструктивным бронхитом и 34,8% с длительным субфебрилитетом) имели маркеры острой герпетической инфекции. У детей с ДС в три раза чаще диагностировали острую ЦМВИ (15,2%). На втором месте по выявляемости была острая пневмоцистная инфекция, которая составила 26,8% в первой и 28,3% во второй группе больных. Маркеры острой микоплазменной инфекции определяли у 19,6% детей с ОБ. У детей с ДС этот показатель был почти в 10 раз меньше и не превышал 2,2%.

Следующей задачей исследования было оценить не только остроту и активность инфекционного процесса, но и его продолжительность.

Маркеры острой и недавно перенесенной инфекции определяли ко всем возбудителям в обеих группах (табл. 2). Такие инфекции, как пневмоцистоз и микоплазмоз почти у всех детей как с ОБ, так и ДС были обусловлены первичной острой инфекцией. У детей как одной, так и другой группы наиболее часто отмечалась реактивация ВЭБ и ВГЧ-6 инфекций. Это обусловлено тем, что инфицирование этими возбудителями произошло значительно раньше, а на фоне другого острого респираторного заболевания наступила реактивация этих инфекций. Следует отметить, что у большинства детей и, особенно с ДС, в отношении всех оппортунистических инфекций за исключением микоплазмоза, была выявлена стадия реконвалесценции. Это свидетельствует о том, что острая инфекция не связана с данным заболеванием, а приходится на предыдущий эпизод заболевания. Поэтому эти дети могут быть также отнесены и к группе часто болеющих детей и требуют к себе более пристального внимания со стороны участковых педиатров.

Заключение

Таким образом, результаты нашего исследования по выявлению маркеров острых оппортунистических инфекций, как при первичном инфицировании, так и при реактивации, имеют огромное практическое значение. Они позволили клиницистам своевременно иметь более полную информацию об этиологии заболевания и назначить или скорректировать этиотропную терапию своим пациентам. Кроме того, наши исследования убедительно по-

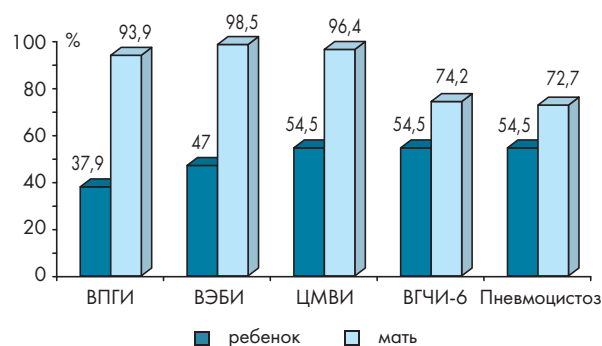


Рисунок 1. Показатели инфицированности оппортунистическими инфекциями детей с иммунной нейтропенией и их матерей

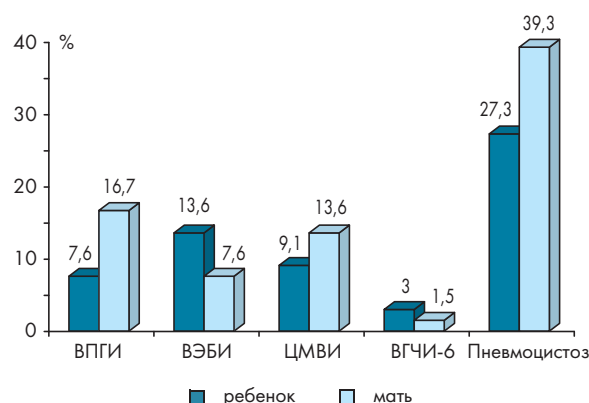


Рисунок 2. Выявление маркеров острых оппортунистических инфекций у детей с иммунной нейтропенией и их матерей

казывают, что в настоящее время назрела необходимость существенно расширить спектр поиска возбудителей у детей с бронхолегочной патологией, включив туда возбудителей оппортунистических инфекций.

Литература:

1. Особенности диагностики и течения герпетических инфекций, вызванных вирусами Эпштейна-Барр и герпеса человека 6 типа при нейтропениях у детей раннего возраста / И.Н. Лаврентьева и др. // Детские инфекции. — 2011. — Т. 10, № 3. — С. 11–15.
2. Актуальность диагностики инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа / М.Ю. Калугина и др. // Детские инфекции. — 2012. — Т. 11, № 1. — С. 60–63.
3. Микробный пейзаж ротоглотки и кишечника у детей: Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей / Куприна Н.П., Шишкина Т.А., Семенченко Л.В., Шишлова С.А. // Сб. научных трудов, посвященный 50-летию кафедры детских инфекций ВГМА им. Н. Н. Бурденко. — Воронеж, 2004. — С. 54–55.
4. Макролидный антибиотик РоксигЕКСАЛ в качестве стартовой терапии при осложненных респираторных заболеваниях / О.В. Кладова и др. // Детские инфекции. — 2006. — № 4. — С. 60–66.
5. Мамчик Н.П., Усачева Л.П. Актуальные проблемы эпидемиологии и профилактики инфекционных болезней // Мат. всероссийской научной конференции. — Самара, 2004. — С. 4–7.
6. Выявление маркеров Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей с различной патологией / Р.Е. Бошнян и др. // Детские инфекции. — 2011. — Т. 10, № 3. — С. 64–66.
7. Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения (пособие для врачей). — М., 2005. — 48 с.

8. Практическая пульмонология детского возраста. Под ред. В. К. Таточенко. — М., 2002. — 268 с.
9. Брызгунов И.П. Длительные субфебрилитеты у детей (клиника, патогенез, лечение). — 2 изд. — М., ООО «МИА», 2008. — 240 с.
10. Семененя И.Н., Гурин В.Н. Теоретические и клинические аспекты проблемы субфебрилитета // Физиология человека. — Т. 21. — № 6. — 1995. — С. 127–136.
11. Роль возбудителей оппортунистических инфекций в этиологии обструктивного бронхита и длительного субфебрилитета у детей / Т.Н. Рыбалкина и др. // ЖМЭИ. — 2012. — № 4. — С. 121–125.
12. Корниенко М.Н., Рыбалкина Т.Н., Каражас Н.В. Пневмоцистоз — актуальная инфекция // ЖМЭИ. — 2012. — № 4. — С. 115–119.

Чувствительность штаммов *Bordetella pertussis* к антибактериальным препаратам

О. Ю. БОРИСОВА¹, А. В. АЛЕШКИН¹, Г. А. ИВАШИННИКОВА¹, Е. Е. ДОНСКИХ², Е. А. ПОСТНИКОВА², В. А. АЛЁШКИН¹

ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора¹, Москва,
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ², Москва

Изучена антибиотикочувствительность 178 штаммов *B. pertussis*, выделенных от больных коклюшем в различных регионах РФ в 1948–2012 гг., к шести антибактериальным препаратам. Показано, что штаммы *B. pertussis*, выделенные в 1948–1989 гг., преимущественно имели высокую чувствительность к эритромицину. В последующие годы выявлена последовательная тенденция снижения чувствительности циркулирующих штаммов *B. pertussis* к этому антибиотику с появлением в 22,0% случаев штаммов с промежуточной чувствительностью в 1990–2005 гг. (МПК 0,060 мкг/мл) до 59,3% — в последние 6 лет (МПК 0,125 мкг/мл). В отношении азитромицина обнаружена высокая чувствительность штаммов *B. pertussis*, выделенных на протяжении всех периодов наблюдения. Вместе с тем, частота выявления штаммов с промежуточной чувствительностью к препарату увеличилась до 14,0% среди штаммов *B. pertussis*, выделенных в 1990–2005 г. г., и в настоящее время достигла 32,0%. Таким образом, за несколько десятилетий активного использования антибиотиков возбудитель коклюша претерпел ряд изменений, проявляющихся в снижении чувствительности штаммов *B. pertussis* к эритромицину и азитромицину.

Ключевые слова: *Bordetella pertussis*, возбудитель коклюша, чувствительность к антибиотикам

Susceptibility of *Bordetella Pertussis* Strains to Antibacterial Preparations

O. Yu. Borisova¹, A. V. Aleshkin¹, G. A. Ivashinnikova¹, E. E. Donskikh², E. A. Postnikova², V. A. Alyeshkin¹

Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky, Moscow¹
Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow²

178 strains of *B. pertussis* isolated from infected individuals in various regions of Russia from 1948 to 2012 have been studied for their susceptibility to six antibacterial preparations. It has been shown, that *B. pertussis* strains isolated from 1948 to 1989 were predominantly sensitive to erythromycin. In the following years a gradual decrease in susceptibility of circulating strains of *B. pertussis* to this antibiotic was registered with the emergence of strains with intermediate susceptibility in 22% of cases from 1990 to 2005 (MIC 0,060 mcg/mL), up to 59,3% in the last six years (MIC 0,125 mcg/mL). As for azithromycin, high susceptibility of strains of *B. pertussis* to this preparation was shown throughout the entire duration of the survey. However, the rate of incidence of intermediate strains reached 14% among those strains isolated from 1990 to 2005, and is now at 32%. Thus, after several decades of active use of antibiotics pertussis underwent a series of transformations resulting in a decrease in susceptibility of *B. pertussis* strains to erythromycin and azithromycin.

Key words: *Bordetella pertussis*, causative agent of pertussis, susceptibility to antibiotics

Контактная информация: Борисова Ольга Юрьевна — д.м.н., гл.н.с. лаборатории диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского; 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10; olgaborisova@mail.ru; 8 (499) 747-64-84

УДК 616.921.8

Коклюш является инфекцией, управляемой средствами специфической вакцинопрофилактики, которая осуществляется с середины XX столетия. Однако, несмотря на успешную массовую иммунизацию детского населения, коклюш продолжает оставаться актуальным инфекционным заболеванием даже в странах с высоким уровнем охвата профилактическими прививками, где с 1990-х годов отмечается рост заболеваемости коклюшем, который стал наиболее распространенным среди вакциноуправляемых инфекций. В России до настоящего времени сохраняются подъемы и спады заболеваемости, как среди непривитых, так и привитых лиц, тяжелые формы болезни, единичные летальные исходы, а также наметились изменения в возрастной структуре заболеваемости.

Масштабное и длительное применение антимикробных препаратов для лечения различных инфекций верхних и нижних дыхательных путей привело к возникновению резистентности у большинства патогенных микроорганизмов и, следовательно, стало одной из основных проблем медицинской микробиологии. В последние 20 лет удельный вес штаммов, резистентных к макролидным препаратам, увеличивается с каждым годом. Поэтому, в сложившихся условиях своевременное выявление антибиотикорезистентных штаммов является необходимым для проведения своевременного и адекватного лечения и профилактики осложнений при многих инфекционных заболеваниях. Учитывая нарастающую тенденцию распространения антибиотикорезистентных штаммов возбудителей инфекций верхних и нижних дыхательных путей, целью исследования явилось изучение чувствительности