

Хламидийна пневмония, съчетана с извънбелодробни прояви при деца

Доц. Ваня Недкова, г-р Лора Камбурова, г-р Василий Михайлов

Детска клиника, УМБАЛ „Георги Странски“, Плевен

Резюме

Chlamydia pneumoniae е патоген, причиняващ респираторни инфекции при деца и възрастни – фарингит, ларингит, бронхит, пневмония. Пневмонията, причинена от *Chlamydia pneumoniae*, понякога се придружава и от извънбелодробно засягане: на централна нервна система, стави, кожа, сърце. При децата, при които водещи са екстрапулмоналните прояви, рядко в първоначалната диференциална диагноза присъства *Chlamydia pneumoniae*.

Представят се две деца с различни клинични респираторни и нереспираторни белези на инфекция, причинена от *Chlamydia pneumoniae*. Обсъжда се серологична диагноза и лечение.

Ключови думи: пневмония, деца, диагноза, *Chlamydia pneumoniae*.

Chlamydial pneumonia with extrapulmonary manifestations in children

Vanya Nedkova, Lora Kamburova, Vassilii Mihaylov

Clinic of Pediatrics, University Hospital, Pleven

Abstract

Chlamydia pneumoniae is well-recognised pathogen that infects the upper and lower respiratory tracts of children and adults, leading to pharyngitis, laryngitis, bronchitis and pneumonia. It is also associated with non-respiratory symptoms, manifesting in the central nervous system, joints, skin, heart and other organs. Children who present with non-respiratory symptoms in the context unrecognized chlamydial infection, thus pathogen is rarely considered in the initial differential diagnosis.

This review present two cases with different clinical respiratory and non-respiratory manifestations of *Chlamydia pneumoniae* infections. Serological diagnosis and therapy of are discussed.

Key words: pneumonia, children, diagnosis, *Chlamydia pneumoniae*.

Въведение

Според СЗО над 4 милиона души годишно умират от респираторни инфекции на долните дихателни пътища. При деца под 5 години пневмонията е причина за 10–25% от детската смъртност в развиващите се страни.¹² Съществуват над 100 бактерии, които могат да причинят инфекция на бе-

лдробния паренхим. Честотата им зависи от възрастта на децата, придружаващите заболявания, рисковите фактори. Най-чест бактериален причинител на пневмония при деца е *Streptococcus pneumoniae*. Все по-голямо значение в последните години се придава на атипичните възбудители, преди всичко *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*. *Chlamydia pneumoniae* се свързва с 6–22% от

инфекциите на долните дихателни пътища, като честотата ѝ варира според изследваната популация и използваните диагностични методи.⁹

Chlamydia pneumoniae заедно с *Chlamydia psittaci* и *Chlamydia trachomatis* принадлежат към род *Chlamydiae*. Това е облигатен вътреклетъчен агент с уникален двуфазов цикъл на развитие в респираторния епител и алвеоларните макрофаги. Съществуват две морфологично и функционално различни форми, за елиминирането на които е необходим адекватен хуморален и клетъчен имунен отговор.¹¹ Предава се по въздушно-капков път. *Chlamydia pneumoniae* може да причини, освен респираторни инфекции, и нереспираторни поражения – менингоенцефалит, синдром на Гилен Баре, артрит, миокардит, пиелонефрит. Това се дължи на дисеминация на инфектираните мононуклеари от дихателните пътища в други части на организма чрез кръвната циркулация. При това причинителят може да не се установи в първоначалната входна врата на инфекцията.

Като илюстрация на разнообразните клинични прояви на *Chlamydia pneumoniae* се представят два случая на деца с хламидийна инфекция, лекувани в Детска клиника, Плевен.

Първи случай. Касае се за дете на 1 година и 7 месеца, често боледуващо от респираторни инфекции. Постъпва в Детска клиника по повод подута, болезнена, зачервена, с ограничени движения гясна китка, с давност две седмици, висока температура, суха кашлица, повръщане. Три месеца по-рано е лекувано по повод бронхопневмония с атоxicillin – 7 дни. От тогава започват оплаквания от скованост и болка в двата долни крайника и лявата ръка. Поставена е диагноза ЮХА, провеждано лечение с НСПВ с временно подобрение.

Постъпва в увредено общо състояние, фебрилно, интоксикационно. Небни гъзи и тонзили – хиперемирани, дишане – изострено везикуларно, с единични гребни влажни хрипове. Дясна гъривнена става – оточна, леко хиперемизирана, болезнена, с ограничени движения. Лявата китка и коленните стави също са леко болезнени.

От направените лабораторни изследвания на кръвта се отчитат ускорена СУЕ (40 mm/h), лека левкоцитоза ($13,7 \cdot 10^9/l$), ASAT, ALAT, ALP, GGT, креатин, урея, пикочна киселина, общ белтък, албумин, фибриноген, AST,

W. Rous, ANA и CRP в норма. КАС – данни за метаболитна ацидоза. Потен тест и проба Манту – отрицателни. Микробиологични изследвания на храчка, фецес и хемокултура – без растеж. При изследване на клетъчното и хуморалното звено на имунитета се установи: понижени IgA-антитела (66 mg%), понижени Т-хелпери (21.7/ μ l), понижено съотношение Т-хелпери/Т-цитотоксични лимфоцити (0.74). Чрез ELISA метод се отчетоха повишени специфични IgG антитела към *Chlamydia pneumoniae* (2.22 U/ml при норма до 1.1 U/ml). Рентгенография на бял дроб – хомогенно засенчване вляво с ангажиране на хилуса. Рентгенографията на гясната китка е без патологични костни промени.

Започнато лечение с Ceftriaxone, а след доказване на *Chlamydia pneumoniae* добавено лечение с Clarithromycin, а така също с НСПВ. Състоянието на детето се подобри. Изписа се без оплаквания с негативна белодробна находка. Препоръча се имуностимулираща и антиоксидантна терапия.

Втори случай. Двезгодишно дете, родено от втора нормално протекла бременност, фамилно необременено. Хоспитализирано по повод субфебрилитет, суха кашлица и болки в ухото с давност повече от един месец, повлияващи се от лечение с cefuroxime и двудневно лечение с azythromycin. При постъпването е в увредено общо състояние с тахидиспнея, изострено везикуларно дишане с гребни влажни хрипове двустранно, повече вдясно, ритмична сърдечна дейност, ясни тонове. От лабораторните изследвания – левкоцитоза ($19,7 \cdot 10^9/l$), повишен CRP (24 mg%), повишена СРК (501 IU/L) СРК-МВ(48 IU/L), останалите кръвни и бихимични показатели в норма. ЕКГ – синусова тахикардия, полухоризонтална позиция. ЕхоКГ – разширени леви сърдечни кухини, смутена помпена функция (IVS 5.5 mm, LVDD – 33 mm, LVSD – 124 mm, LVPW7 mm, Ao 16 mm, LP 24 mm, LP/Ao >1.5, EF 58%, FS 30%, EF Simpson 52%). Реография на гърден кош – нехомогенно засенчване в гясната белодробна основа, сърце – б.о. КАТ на бял дроб – интерстициален възпалителен процес вдясно. От имунологичните изследвания – IgA дефицит (123 mg%), понижени: общи лимфоцити (33.1/ μ l), Т-лимфоцити (51.37/ μ l), В-лимфоцити (19/ μ l), Т-хелпери (16.86/ μ l), Т-хелпери/Т-цитотоксични (0.91) и леко увеличени Т-цитотоксични лимфоцити (34.51/ μ l), повишени специфични

IgG антитела към *Chlamydia pneumoniae* (3.20 U/ml). От направените лабораторни и образни изследвания се прие, че се касае за хламидийна пневмония, в хода на която се развива миокардит. Започнато лечение с ceftriaхоне, меропенем, а след доказване на етиологичните причинители се добавя clarithromycin. Допълнително детето се лекува с кортикостероиди, АСЕ-инхибитори, диуретици и имуностимулатори. Изписано в подобро общо състояние и препоръки за продължаване на лечението с макролиди в амбулаторни условия.

Обсъждане

Литературните данни за протрахирана пневмония, причинена от *Chlamydia pneumoniae* при деца, са оскъдни. Ваг (2003), Somer (2006), Корри (2004) съобщават, че атипичните пневмонии са най-чести в училищна възраст. В проучванията на Principi (2001), Waites (2004), Kichinski (2011) се съобщава, че тези микроорганизми са по-често срещани във възрастта под 5 години, а Block открива равномерна разпределеност между 3- и 12-годишна възраст.^{2, 8, 13, 19} Към рисковите групи се отнасят често боледуващи деца, деца, отглеждани в затворени колективи, деца, чиито родители са носители на *Chlamydia pneumoniae*, често лечение с антибиотици от пеницилиновата група.⁷

Клиничните изяви на *Chlamydia pneumoniae* са нехарактерни. Често началото е постепенно, след инфекция на горните дихателни пътища, персистира субфебрилитет и интоксикация, след което се проявяват белодробните симптоми. За хламидийната пневмония е възможно и бифазно протичане – субакутно начало, придружено с фарингит и пресипаност на гласа, клинично подобрене, последвано от нов епизод на влошаване и развитие на пневмония.^{6, 10} Температурата може да е нормална, субфебрилна или висока, а кашлицата може да е както суха, пароксизмална, така и влажна със слузно-гноен храчки. Често се наблюдават и извънбелодробни прояви – засягане на кожата, сърдечно-съдовата, нервната, храносмилателната система.⁹

В диференциално-диагностичен план могат да се разглеждат и другите два представителя от род *Chlamydiae*, с които *Chlamydia pneumoniae* има общ родов антиген. *Chlamydia trachomatis* причинява пневмония във възраст

от 3 седмици до 3 месеца при заразяване от майка с генитална хламидийна инфекция по време на раждането. По литературни данни *Chlamydiae psittacii* се среща много рядко при деца след инхалиране на екскременти от заразени птици. В анамнезата на двете представени деца се отрича контакт с птици.

По литературни данни извънбелодробните прояви на атипичните патогени могат да се появят преди, по време или след белодробна изява или да настъпят при липса на респираторните симптоми. Най-чести извънбелодробни прояви са реактивен артрит (31.2%), лимфаденопатия (25.0%), енцефалит, радикулоневрит (27.0%), пиелонефрит (13.2%).¹⁶ При възрастни е установена връзка между *Chlamydia pneumoniae* и хронични белодробни заболявания – астма, ХОББ. Спорен е въпросът дали микроорганизмът участва в патогенезата или в екзацербацията на хроничния процес. Rodel (2000) установява връзка между наличието на *Chlamydia pneumoniae* в алвеоларните макрофаги и продукцията на фибробластен растежен фактор, участващ в пулмоналното фиброзиране и ремоделиране.¹⁴

Gran (1993) за първи път прави връзка между *Chlamydia pneumoniae* и реактивния артрит. От епидемиологични проучвания при възрастни около 10% от реактивния артрит е следствие от инфекция с *Chlamydia pneumoniae*.⁴ Точният механизъм, който отключва ставното възпаление, не е изцяло изяснен. Обсъжда се пряко увреждане от патогена и включване на автоимунни реакции.

Остро сърдечно засягане, дължащо се на *Chlamydiae pneumoniae*, се среща рядко, предимно при възрастни с изява на миокардит, перикардит и ендокардит.^{3, 20} За първи път през 2009 г. Suesaowalak съобщава за *Chlamydia pneumoniae* при дете с миокардит.¹⁷ Gnarp (1997) открива повишени нива на специфични хламидийни IgA антитела, които асоциира с развитието на миокардит. Въпреки че в нашия случай са повишени специфични IgG хламидийни антитела, предполага се връзка между хламидийната инфекция и сърдечното засягане. За поставяне на диагноза за миокардит се използват т.н. Даласки критерии, включващи биопсия и наличие на лимфоцитна и левкоцитна инфилтрация, които в рутинната практика не се използват.

Основните имунологичните методи за установяване на антигени или антитела

срещу тях – РСК, ELISA, MIF.^{7, 9, 18} Широкото разпространение на носителство и персистиращата хламидийна инфекция, наличието на три вида хламидии, имащи общ роговеспецифичен антиген, затрудняват интерпретацията на резултатите при методи, основаващи се на антигенно определяне. При имунологичните методи за определяне на специфичните антители при първична инфекция се появяват IgM специфични антители, след това IgG специфични антители и накрая IgA специфични антители. Имуният отговор при повторно проникване на патогена се характеризира с бързо повишаване на IgG и IgA при отсъствие на IgM. След адекватна терапия се наблюдава трикратно намаляване на IgG, IgM, IgA. Ако IgA не се понижи след проведеното лечение, това е сигнал за хронична или персистираща инфекция.¹¹ В последните години се използват активно и молекулярнобиологични методи, позволяващи бърза диагностика, с голяма чувствителност, но изискващи специална подготовка, което намалява специфичността им. Тъй като нито един от посочените методи не е достоверен, се препоръчва използването на два взаимно допълващи се метода.

Необходимо е изследване на имунния статус, тъй като *Chlamydia pneumoniae* инфектира преимуществено организми с променен имунитет. В представените случаи се наблюдава понижено и в двете звена на имунитета, което най-вероятно допринася за по-продължителния ход на инфекциозния процес и системното разпространение. Това определя и необходимостта от имунокоригираща терапия заедно с подходящо антибиотично лечение (макролиди). Хронифицирането на хламидийната инфекция води не само до пряко увреждане на засегнатите тъкани, мултиорганно засягане, но и до включването на аутоимунни процеси. Това определя важноста на съвременната диагностика и лечение.

Заклучение

От изложеното до тук могат да се направят следните изводи:

1. При деца с пневмония с протрахиран ход или респираторни инфекции, комбиниран с извънбелодробни прояви, трябва да се мисли и да се проведе изследване за хламидийна инфекция.

2. При доказана *Chlamydia pneumoniae* при деца средство на избор са макролидите.

3. При доказана хламидийна инфекция е нужно изследване на имунния статус и при промяна – включване на имуномодулатор успоредно с антибиотичното лечение.

Литература

- Bernhard J, Lehmann Th., Villiger P. Chlamydia pneumoniae a Possible Cause of Reactive Arthritis? *Schweiz Rundsch Med Prax* 2001; 90:2060–2063.
- Block S., Hedrick J., Hammerschlag M.R., et al. Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in pediatric community-acquired pneumonia: comparative efficacy and safety of claritromycin vs. erythromycin ethilsuccinate. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:471–477.
- Gnarpe H., Gnarpe J., Gastrin B., et al. Chlamydia pneumoniae and myocarditis. *Scand J Infect Dis Suppl* 1997; 104:50–52.
- Gran J., Hjetland R., Andreassen A. Pneumonia, myocarditis and reactive arthritis due to Chlamydia pneumoniae. *Scand J Rheumatol* 1993; 22(1):43–44.
- Hahn D., Azenbor A., Beatty W., et al. Chlamydia pneumoniae as a respiratory pathogen. *Trant Biosci* 2002; 7:66–76.
- Ivanov Y. Chlamydial Pneumonias. *Inspiro* 2009; 5:5–8. [in Bulgarian].
- Kalinin M. Atypical pneumonia agents in Scandinavia Clinical importance and diagnostic aspects. Berdae ed. *Legionella infection and atypical pneumonias*, 1996; p139–144.
- Kicinski P., Wisnrska-Liger M., Wozniakavska-Gesiska T. Pneumonia caused by Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in children – comparative analysis of clinical picture. *Adv Med Scien* 2011; 56(1):56–63.
- Kumar S., Hammerschlag M. Acute Respiratory infection Due to Chlamydiae pneumoniae: current Status of Diagnostic Methods. *J Clinical practice* 2007; 44:568–76.
- Kuo C.C., Yackson N.A., Campbell L.A., Grayson J.T. Chlamydia pneumoniae (TWAR). *Clin Microbiol Rev* 1995; 8:451–461.
- Normans E. Chlamydiae pneumoniae in children-Epidemiology and Clinical Implications-Acta Univers Upsal Upsala 2003; 49–88.
- Phares Cl., Wangroougsarb P., Chantra S. Epidemiology of Severe Pneumonia Caused by Legionella loughbeachae, Mycoplasma pneumoniae, and Chlamydia pneumoniae: 1-Year, Population-Based Surveillance for Severe Pneumonia in Thailand. *Clin Inf Dis* 2007; 45:147–55.
- Principi N., Esposito S., Blasi F. Role Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in children with community acquired lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1281–1289.
- Rodel J., Woytos M., Groh A. Production of basic fibroblast growth factor and Il-6 by human smooth muscle following infection with Chlamydia pneumoniae. *Inf Immun* 2000; 68:3635–3641.
- Savelli A., Pecaradi L., Marsella M., et al. The Role of Chlamydial infection in Reactive Arthritis. A Case Report. *Art Pediatr Med* 2008; 24:53–55.
- Savenkova M.S. Chlamydial and Mycoplasmal Infections in Paediatric. *Practice Paediatrics* 2005; 7:36–42. [in Russian].
- Susaowalak M., Cheung M., Tucker D. Chlamydia pneumoniae myocarditis in a child. *Pediatr Cardiol* 2009; 30:336–339.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.