



Mycoplasma pneumoniae, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Pneumocystis jirovecii* и герпесвирусные инфекции у детей с повторными респираторными заболеваниями

Хадисова М.К.¹ • Феклисова Л.В.¹ • Мескина Е.Р.¹

Актуальность. Острые респираторные заболевания (ОРЗ) имеют наибольший удельный вес в структуре инфекционной патологии у детей. Несмотря на то что серологическая диагностика *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Pneumocystis jirovecii*, вируса простого герпеса 1-го (ВПГ-1) и 2-го (ВПГ-2) типов, вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) доступна многие годы, до сих пор существуют объективные ограничения, не позволяющие убедительно различить носительство, ранее перенесенную или текущую инфекцию. Нет общепринятых руководящих принципов, которые бы предлагали единую тактику диагностики и, что принципиально важно, терапевтического вмешательства в конкретных случаях. Недооценка бремени этих инфекций у детей с длительным кашлем и повторными ОРЗ, а также необходимость дальнейшей разработки тактики диагностики и управления заболеванием послужили основанием для проведения настоящего исследования. **Цель** – определить этиологическую роль *M. pneumoniae*, *P. jirovecii*, *C. pneumoniae*,

ВПГ-1, -2, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6 у детей с повторными ОРЗ, госпитализированных в стационар. **Материал и методы.** Обследованы 50 детей с повторными ОРЗ в возрасте от 1 года до 7 лет, госпитализированных в стационар в остром периоде респираторной инфекции. Лабораторное исследование включало определение маркеров инфекций, вызванных *M. pneumoniae*, *P. jirovecii*, *C. pneumoniae*, ВПГ-1, -2, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6, методами полимеразной цепной реакции, иммуноферментного анализа, непрямой реакции иммунофлюоресценции. **Результаты.** В 84% (42 из 50) случаев обнаружены маркеры микоплазма, хламидофилеза, пневмоцистоза и ВПГ-1, -2, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6. У 38% (19 из 50) пациентов выявлены признаки активности инфекционного процесса (острого или активно персистирующего). Наибольший удельный вес имела пневмоцистная инфекция, которая выявлялась у 12 (24%) больных, у каждого пятого встречалась микоплазменная – в 10 (20%) случаях, еще реже герпетическая и хламидофилезная инфекции – в 4 (8%) и 1 (2%) наблюдении соответственно. Заболевание протекало в виде моноинфекции

у 12 (24%) пациентов, в остальных случаях – как микст-инфекция. **Заключение.** У детей с повторными ОРЗ и длительным кашлем в анамнезе, обследованных в остром периоде респираторного заболевания, подтверждена возможность течения сочетанной *M. pneumoniae*/*P. jirovecii* инфекции (8%), что важно для оценки эффективности этиотропной терапии. Определение сывороточных титров специфических иммуноглобулинов классов М и G в сочетании с ДНК/антигенами возбудителей может быть достаточным для выбора специфического антибактериального лечения обструктивного бронхита и пневмонии у детей с указаниями в анамнезе на длительный кашель, повторные бронхообструкции.

Ключевые слова: *M. pneumoniae*, *P. jirovecii*, *C. pneumoniae*, вирус простого герпеса 1-го типа, вирус простого герпеса 2-го типа, вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса человека 6-го типа, дети, повторные острые респираторные заболевания

doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-1-8-13

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) остаются одной из наиболее актуальных проблем современной педиатрии. В 60–80% случаев их возникновение связывают с инфицированием различными вирусами [1]. С прогрессом в области этиологической диагностики появились многочисленные доказательства роли других, ассоциированных с респираторной патологией, возбудителей – *Mycoplasma pneumoniae* (MP), *Chlamydomphila pneumoniae* (CP), *Pneumocystis jirovecii* (PJ). В общей структуре ОРЗ на долю MP и CP приходится от 2 до 29–35% случаев в зависимости от уровня поражения респираторного тракта [2–5].

Инфицированность PJ детей (как иммунокомпromетированных, так и иммунокомпетентных) чрезвычайно высока (к четырем годам специфические антитела имеют 83% детей), будучи значительно выше, чем у взрослых, а в некоторых регионах мира может достигать 100% [6]. Частота инфицированности MP, CP и PJ зависит от целого ряда условий – климатической зоны, сезона года, естественных 3–5-годичных колебаний заболеваемости, социально-экономических условий [3]. При циркуляции возбудителя в семье у детей с осложненным течением или повторными ОРЗ, длительным кашлем, хроническими бронхолегочными заболеваниями



его этиологическая роль может возрастать до 40% и более [6–9]. Описано также сочетанное течение инфекций МР, СР и РЈ [8, 10].

Несмотря на то что серологическая диагностика доступна многие годы, до сих пор существуют объективные ограничения, не позволяющие убедительно различить носительство, ранее перенесенную или текущую инфекцию. Это объясняется недостатками стандартизации тест-систем, возможным отсутствием сероконверсии у детей раннего возраста или при реактивации персистирующей инфекции, высокой вероятностью вирусных суперинфекций, длительной персистенцией возбудителя без каких-либо клинических признаков. Именно поэтому пока нет общепринятых руководящих принципов, которые бы предлагали единую тактику диагностики и, что принципиально важно, терапевтического вмешательства в конкретных случаях.

Значительные трудности представляет также решение вопроса о необходимости проведения диагностики и выбора объема последующего лечения у детей с герпетическими инфекциями, учитывая их широкую распространенность, зависимость реализации клинических проявлений от иммунного ответа, возможность сочетанного течения с МР, СР и РЈ [8, 10, 11].

Недооценка бремени вышеуказанных инфекций у детей с длительным кашлем и повторными ОРЗ, а также необходимость дальнейшей разработки тактики диагностики и управления заболеванием послужили основанием для проведения настоящего исследования. Цель исследования – определить этиологическую роль МР, СР и РЈ, вируса простого герпеса 1-го (ВПГ-1) и 2-го (ВПГ-2) типов, вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) у детей с повторными ОРЗ, госпитализированных в стационар.

Материал и методы

В исследование включены 50 детей от 1 года до 7 лет, госпитализированных в стационар в остром периоде ОРЗ на 2–3-й день болезни. Критериями включения были среднетяжелые формы респираторной инфекции верхних и нижних дыхательных путей, указание в анамнезе на повторные ОРЗ (с поправкой на возраст от 4 до 8 и более заболеваний в год), в том числе обструктивные бронхиты, длительный кашель (1 месяц и более) в сочетании с субфебрильной температурой или без таковой, неэффективное лечение длительного кашля (включая использование аминопенициллинов и цефалоспоринов). В исследование не включались

Хадисова Марима Касумовна – канд. мед. наук, науч. сотр. детского инфекционного отделения¹
 ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–7, Российская Федерация.
 Тел.: +7 (926) 264 93 30.
 E-mail: murzabekova.marina.1979@mail.ru

Феклисова Людмила Владимировна – д-р мед. наук, профессор курса детских инфекционных болезней при кафедре педиатрии факультета усовершенствования врачей¹

Мескина Елена Руслановна – д-р мед. наук, руководитель детского инфекционного отделения¹

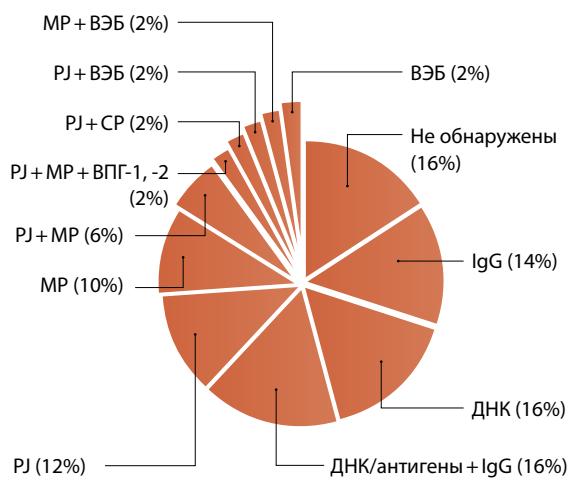
не привитые по Национальному календарю профилактических прививок, имеющие указания в анамнезе на аллергические заболевания (в том числе бронхиальную астму), гастроэнтерологическую патологию и хронические заболевания ЛОР-органов, получавшие макролиды в течение месяца, предшествующего госпитализации.

Среди включенных в исследование диагноз инфекции верхних дыхательных путей был установлен у 32% (16 из 50) пациентов, нижних – у 68% (34), в том числе обструктивный бронхит – у 58% (29), внебольничная пневмония – у 10% (5).

В исследовании использованы полимеразная цепная реакция (ПЦР) для обнаружения ДНК возбудителей, непрямая реакция иммунофлюоресценции (НРИФ) – их антигенов, иммуноферментный анализ (ИФА) – специфических антител иммуноглобулинов (Ig) классов М (IgM) и G (IgG). Материалом для лабораторного исследования служили мазки с задней стенки глотки (ПЦР, НРИФ) и сыворотка крови (ИФА). Для диагностики МР, СР и герпетических инфекций применялись ПЦР (мазки с задней стенки глотки) и ИФА (сыворотка крови), РЈ инфекции – НРИФ (мазки с задней стенки глотки) и ИФА (сыворотка крови). Для подтверждения вирусной инфекции ВЭБ определяли антитела IgM к капсидному антигену ВЭБ (анти-EBV VCA-IgM), антитела IgG к ранним белкам ВЭБ (анти-EBV EA-IgG) и антитела IgG к ядерному антигену вируса (анти-EBV NA-IgG). В связи с недоступностью коммерческой тест-системы для определения антител к ВГЧ-6 класса IgM определяли только анти-ВГЧ-6 IgG. В исследовании использованы следующие ИФА тест-системы: “*Mycoplasma pneumoniae* – IgM, IgA, IgG” компании “Savyon” (Израиль), «*Chlamydomphila pneumoniae* – IgM, IgG – ИФА – Бест» (Россия), «ПневмоцистоСтрип» (Россия), «ВектоВПГ – IgM, ВектоВПГ – IgG, ВектоВЭБ-VCA-IgM, ВектоВЭБ-EA-IgG, ВектоВЭБ-NA-IgG, ВектоЦМВ-IgM, ВектоЦМВ-IgG; ВектоННВ-6-IgG» (Россия); для НРИФ – «ПневмоцистоФлюоАГ диагностика» (Россия). Забор материала для исследования проводился в 1–2-й дни госпитализации. Исследования проведены в лабораториях ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Этиологический диагноз устанавливался по совокупности анамнестических, клинических и лабораторных данных, на основании обнаружения ДНК или антигена возбудителя, специфических антител IgM, IgA и/или IgG в диагностических

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



Частота (%) обнаружения маркеров *Pneumocystis jirovecii* (PJ), *Mycoplasma pneumoniae* (MP), *Chlamydia pneumoniae* (CP), вируса простого герпеса 1-го (ВПГ-1) и 2-го (ВПГ-2) типов, вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) у обследованных детей (n = 50)

титрах. Наличие только специфических IgG в отсутствие ДНК или антигена возбудителя расценивалось как анамнестическое инфицирование. Диагноз острой или реактивации персистирующей инфекции устанавливался на основании обнаружения IgM в сочетании с ДНК (антигеном) и/или IgG или без такового (для ВЭБ-инфекции: IgM и/или анти-EBV EA-IgG в сочетании с ДНК/IgG или без них).

В случае подтверждения течения микоплазмоза, хламидофилеза или пневмоцистоза назначалась специфическая антибактериальная терапия внутрь: для лечения микоплазмоза – азитромицин 10 мг/кг (в сутки) в 1-й день и 5 мг/кг со 2-го дня, кларитромицин 15 мг/кг, джозамицин 30–50 мг/кг; для лечения пневмоцистоза – сульфаметоксазол/триметоприм 10 мг/кг по триметоприму. Курс лечения в зависимости от тяжести и клинического варианта заболевания составил при обструктивном бронхите 5–7 дней, при пневмонии 10–14 дней. Получившие специфическую антибактериальную терапию наблюдались в течение 3 месяцев для оценки ее эффективности.

Обследование на респираторные вирусы (аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус, грипп, парагрипп, риновирус) не проводилось.

Результаты

В целом диагностические маркеры MP, CP, PJ и герпесвирусных инфекций 1-, 2-, 4-, 5- и 6-го типов были верифицированы у 42 (84%) обследованных пациентов. Анамнестические титры IgG были выявлены у 7 (14%) детей, в том числе по 1 (2%) случаю – к ВПГ-1, -2, ВЭБ и ВГЧ-6 и по 2 (4%) случая – к ВГЧ-6+ВЭБ и к PJ. ДНК без серологического ответа обнаружена у 8 (16%) пациентов: у 4 (8%) из них – ВЭБ, у 3 (6%) – ВГЧ-6, у 1 (2%) – ВЭБ+ВГЧ-6. В 8 (16%) наблюдениях

ДНК герпесвирусов сочеталась с IgG: ВЭБ – 3 (6%) случая, ВГЧ-6 – 5 (10%). Изолированно специфические IgG к MP и CP, свидетельствующие о перенесенной в анамнезе инфекции, не регистрировались.

У 19 (38%) пациентов выявлены признаки активности инфекционного процесса (острого или активно персистирующего).

Диагноз пневмоцистоза был установлен у 12 (24%) пациентов, в том числе на основании обнаружения IgM – у 6 (12%), IgM+антигена – 2 (4%), IgM+IgG+антигена – у 4 (8%). Во всех случаях выделение антигенов PJ в НРИФ сочеталось с диагностическими титрами IgM. Пневмоцистоз в виде моно- или микст-инфекции протекал у равного числа пациентов – по 6 (12%).

Микоплазмоз диагностирован у 10 (20%) детей (при обнаружении диагностических титров IgM – у 8 (16%) и IgM+IgG – у 2 (4%)), протекающий в виде моно- и микст-инфекции также у равного числа пациентов – по 5 (по 10%). В данном исследовании ДНК возбудителя в мазках из ротоглотки и сывороточные IgA к MP не были найдены ни в одном наблюдении.

Хламидофилез в виде микст-инфекции был подтвержден лишь у 1 (2%) ребенка на основании выделение диагностических титров IgM.

Лабораторные доказательства продуктивных герпетических инфекций получены в 8% случаев, в том числе у одного ребенка была подтверждена острая ВПГ-инфекция в сочетании с PJ и MP. У остальных детей обнаруживалось сочетание IgM+IgG – в 3 (6%) наблюдениях без обнаружения ДНК возбудителя и у 4 (8%) в сочетании с PJ и/или MP.

В целом микст-инфекции, ассоциированные с 2–3 возбудителями, регистрировались в 14% (у 7 пациентов) наблюдений. В их числе встречались варианты PJ+MP (3 пациента) и по 1 случаю PJ+MP+ВПГ-1, -2; PJ+CP; PJ+ВЭБ; MP+ВЭБ.

Клинически значимые варианты результатов обследования обобщены на рисунке. Анализ клинических данных показал, что у детей, госпитализированных по поводу стенозирующего ларинготрахеита, маркеры продуктивных MP, CP, PJ и герпесвирусных инфекций не встречались. Среди больных с инфекциями верхних дыхательных путей во всех случаях (5 подтвержденных инфекций) участвовал только один возбудитель, а обструктивный бронхит или пневмония с равной частотой ассоциировались либо с моно-, либо с микст-инфекцией (по 7 случаев).

Этиотропная антибактериальная терапия была назначена 18 детям, в том числе 4 пациентам



с поражением верхних дыхательных путей и 14 – нижних дыхательных путей. У 3 из 4 пациентов с поражением верхних дыхательных путей была диагностирована пневмоцистная инфекция (назначен сульфаметоксазол/триметоприм), и у 1 – микоплазменная (получал макролид). У 4 из 14 пациентов с респираторными инфекциями нижних дыхательных путей был диагностирован пневмоцистоз, у 5 – микоплазмоз, у 4 – смешанная пневмоцистная / микоплазменная инфекция, у 1 – пневмоцистная / хламидофилезная. Специфическая антибактериальная терапия была назначена соответственно этиологическому диагнозу. При сочетанной PJ + MP инфекции (4 пациента) в качестве стартового лечения использованы макролиды, а при недостаточной их эффективности (2 пациента) последовательно после применения макролидов был назначен сульфаметоксазол/триметоприм. Во всех наблюдениях антибактериальная терапия была эффективной. В среднем ликвидация всех симптомов заболевания, в том числе кашля, наступила на 7-й [6–8] день лечения. В течение 3 месяцев катamnестического наблюдения пациенты не предъявляли жалоб на кашель, повторных респираторных заболеваний не зафиксировано, включая детей с активно персистирующей герпесвирусной инфекцией.

Обсуждение

Стандартом диагностики течения острой или реактивации персистирующей инфекции является 4-кратное и выше нарастание титров IgG при двукратном исследовании с интервалом 2–3 недели [12–14]. Однако ранняя диагностика имеет принципиальное значение, так как эффективное управление инфекцией зависит от своевременного начала лечения. В этой связи результаты ПЦР и/или определение серологического ответа в классе IgM и/или IgA в сочетании с клинической картиной заболевания могут быть использованы в качестве основы для выбора этиотропной терапии [12–16]. В настоящем исследовании положительные результаты ПЦР-диагностики MP-инфекции не встречались, не выявлено также специфических IgA. Однако эти данные могут быть обусловлены вероятностью ложноотрицательных ответов на ранней стадии заболевания [12, 17] или чувствительностью использованных тест-систем. Обращает внимание то, что обнаружение антигенов PJ в мазках из ротоглотки всегда сочеталось с диагностическими титрами IgM в сыворотке крови. В последнее время определение антигенов PJ рассматривается как перспективное направление диагностики этой инфекции [6, 14].

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и финансовой заинтересованности в ходе написания данной статьи.

Благодарности

Авторы выражают благодарность сотрудникам ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России Н.В. Каражас, М.Ю. Калугиной и Т.Н. Рыбалкиной за техническую помощь.

Изолированное (без серологического ответа) выделение ДНК возбудителя или сочетание ДНК + IgG встречалось только при герпесвирусных инфекциях. Трактовка этих данных затруднительна и не позволяет однозначно отличить носительство от заболевания (ДНК вирусов в крови методом ПЦР не исследовали). Невозможно также определенно судить и о стадии MP, CP и PJ инфекций в случаях сочетанного обнаружения IgM + IgG антител (без изучения авидности IgG). Тем не менее на ранних сроках заболевания определение признаков продуктивной (острой или активно персистирующей) инфекции имеет весомое клиническое значение, поскольку является основанием для выбора этиотропной терапии в лечении инфекций нижних дыхательных путей, особенно у детей с длительным кашлем (более месяца) и повторными obstructивными бронхитами.

Интересными представляются данные о том, что поражение нижних дыхательных путей чаще ассоциировалось с микст-инфекциями (все диагностированные случаи). Клинически значимой следует признать высокую частоту MP + PJ микст-инфекций, принимая во внимание аналогичные результаты других авторов [10]. Неэффективность макролидов, назначенных для санации MP, может быть обусловлено персистенцией PJ, так как их ассоциация была выявлена в 8% наблюдений. Обращает внимание, что назначение антибиотиков было эффективным для купирования длительного кашля у всех пациентов, включая детей с активно персистирующей герпесвирусной инфекцией. На наш взгляд, это – в сочетании с более высоким, чем в среднем по популяции, удельным весом маркеров MP и PJ [7] – может косвенно свидетельствовать об этиологической значимости именно MP и PJ.

Представляется, что выбор в пользу использования этиотропной терапии для лечения obstructивного бронхита или пневмонии MP и PJ этиологии у детей с повторными ОРЗ и длительным кашлем вполне обоснован. Польза ее назначения при инфекциях верхних дыхательных путей должна быть установлена, так как высока вероятность вирусной суперинфекции на фоне носительства MP и PJ [3, 4, 6]. Однако обязательно следует принимать во внимание анамнестические данные пациентов.

Заключение

По результатам проведенного исследования установлена высокая частота (38%) микоплазмоза, пневмоцистоза и герпетических инфекций в виде моно-инфекций и различных сочетаний



микст-инфекций (14%) у детей с повторными ОРЗ и длительным кашлем в анамнезе, обследованных в остром периоде респираторного заболевания. Нами также подтверждена возможность течения сочетанной МР/РJ инфекции (8%), что важно для оценки эффективности этиотропной терапии. Определение сывороточных титров специфических IgM и IgG в сочетании с ДНК/антигенами возбудителей может быть достаточным

для выбора специфического антибактериального лечения обструктивного бронхита и пневмонии у детей с указаниями в анамнезе на длительный кашель, повторные бронхообструкции. Назначение макролидов или сульфаметоксазола/триметоприма для лечения микоплазмоза, хламидофилеза и пневмоцистоза соответственно имело достаточно высокую эффективность в течение трех последующих месяцев. ☺

Литература

1. Wishaupt JO, van der Ploeg T, de Groot R, Versteegh FG, Hartwig NG. Single- and multiple viral respiratory infections in children: disease and management cannot be related to a specific pathogen. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):62. doi: 10.1186/s12879-016-2118-6.
2. Савенкова МС, Савенков МП, Самитова ЭР, Буллик АВ, Журавлева ИА, Якубов ДВ, Кузнецова ЕС. Микоплазменная инфекция: клинические формы, особенности течения, ошибки диагностики. *Вопросы современной педиатрии.* 2013;12(6):108–14.
3. Parrott GL, Kinjo T, Fujita J. A Compendium for *Mycoplasma pneumoniae*. *Front Microbiol.* 2016;7:513. doi: 10.3389/fmicb.2016.00513.
4. Zirakishvili D, Chkhaidze I, Barnabishvili N. *Mycoplasma Pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in hospitalized children with bronchiolitis. *Georgian Med News.* 2015;(240):73–8.
5. Галкина ЛА, Целипанова ЕЕ. Маркеры герпесвирусных инфекций у детей с острыми респираторными заболеваниями и персонала инфекционного отделения. *Лечение и профилактика.* 2015;(4):77–80.
6. Morris A, Norris KA. Colonization by *Pneumocystis jirovecii* and its role in disease. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(2):297–317. doi: 10.1128/CMR.00013-12.
7. Мелехина ЕВ, Чугунова ОЛ, Горелов АВ, Музыка АД, Усенко ДВ, Каражас НВ, Калугина МЮ, Рыбалкина ТН, Бошнян РЕ. Тактика ведения детей с затяжным кашлем. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2016;61(1):110–20. doi: <http://dx.doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-1-110-120>.
8. Бабаченко ИВ, Левина АС, Седенко ОВ, Власюк ВВ, Мурина ЕА, Осипова ЗА, Птичникова НН. Возрастные особенности и оптимизация диагностики хронических герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей. *Детские инфекции.* 2010;9(3):7–9.
9. Корниенко МН, Каражас НВ, Рыбалкина ТН, Феклисова ЛВ, Савицкая НА. Роль оппортунистических инфекций в этиологии острых респираторных заболеваний с осложненным течением у часто болеющих детей. *Детские инфекции.* 2012;11(3):54–6.
10. Харламова ФС, Шамшева ОВ, Воробьева ДА, Романова ЮВ, Вальц НЛ, Денисова АВ. Микоплазменная инфекция у детей: современная диагностика и терапия. *Детские инфекции.* 2016;15(3):50–7. doi: 10.1234/XXXX-XXXX-2016-3-50-57.
11. Le-Trilling VT, Trilling M. Attack, parry and riposte: molecular fencing between the innate immune system and human herpesviruses. *Tissue Antigens.* 2015;86(1):1–13. doi: 10.1111/tan.12594.
12. Lee WJ, Huang EY, Tsai CM, Kuo KC, Huang YC, Hsieh KS, Niu CK, Yu HR. Role of serum *Mycoplasma pneumoniae* IgA, IgM, and IgG in the diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae*-related pneumonia in school-age children and adolescents. *Clin Vaccine Immunol.* 2017;24(1). pii: e00471-16. doi: 10.1128/CVI.00471-16.
13. Loens K, Goossens H, Ieven M. Acute respiratory infection due to *Mycoplasma pneumoniae*: current status of diagnostic methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29(9):1055–69. doi: 10.1007/s10096-010-0975-2.
14. Song Y, Ren Y, Wang X, Li R. Recent advances in the diagnosis of *Pneumocystis pneumoniae*. *Med Mycol J.* 2016;57(4):E111–6. doi: 10.3314/mmj.16-00019.
15. Loens K, Ieven M. *Mycoplasma pneumoniae*: current knowledge on nucleic acid amplification techniques and serological diagnostics. *Front Microbiol.* 2016;7:448. doi: 10.3389/fmicb.2016.00448.
16. Kumar S, Saigal SR, Sethi GR, Kumar S. Application of serology and nested polymerase chain reaction for identifying *Chlamydia pneumoniae* in community-acquired lower respiratory tract infections in children. *Indian J Pathol Microbiol.* 2016;59(4):499–503. doi: 10.4103/0377-4929.191803.
17. Lee SC, Youn YS, Rhim JW, Kang JH, Lee KY. Early Serologic Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia: An Observational Study on Changes in Titers of Specific-IgM Antibodies and Cold Agglutinins. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(19):e3605. doi: 10.1097/MD.0000000000003605.
4. Zirakishvili D, Chkhaidze I, Barnabishvili N. *Mycoplasma Pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in hospitalized children with bronchiolitis. *Georgian Med News.* 2015;(240):73–8.
5. Галкина ЛА, Тselipanova ЕЕ. The markers of herpes viral infections in children with acute respiratory infections and personnel of infection department. *Treatment and Prevention.* 2015;(4):77–80. Russian.
6. Morris A, Norris KA. Colonization by *Pneumocystis jirovecii* and its role in disease. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(2):297–317. doi: 10.1128/CMR.00013-12.
7. Melekhina EV, Chugunova OL, Gorelov AV, Muzyka AD, Usenko DV, Karazhas NV, Kalugina MYu, Rybalkina TN, Boshian RE. Management tactics for children with persistent cough. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2016;61(1):110–20. doi: <http://dx.doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-1-110-120>. Russian.
8. Babachenko IV, Levina AS, Sedenko OV, Vlasjuk VV, Murina EA, Osipova ZA, Ptichnikova NN. Age-related peculiarities and optimization of diagnostics of chronic herpesvirus infections in sickly children. *Children Infections.* 2010;9(3):7–9. Russian.



9. Kornienko MN, Karajas NV, Ribalkina TN, Feklisova LV, Savitskaya NA. The role of opportunistic infections in the etiology of acute respiratory infections with a complicated course in sickly children. *Children Infections*. 2012;11(3): 54–6. Russian.
10. Harlamova FS, Shamsheva OV, Vorobyeva DA, Romanova JV, Valtts NL, Denisova AV. Mycoplasma infection in children: current diagnosis and treatment. *Children Infections*. 2016;15(3):50–7. doi: 10.1234/XXXX-XXXX-2016-3-50-57. Russian.
11. Le-Trilling VT, Trilling M. Attack, parry and riposte: molecular fencing between the innate immune system and human herpesviruses. *Tissue Antigens*. 2015;86(1):1–13. doi: 10.1111/tan.12594.
12. Lee WJ, Huang EY, Tsai CM, Kuo KC, Huang YC, Hsieh KS, Niu CK, Yu HR. Role of serum Mycoplasma pneumoniae IgA, IgM, and IgG in the diagnosis of Mycoplasma pneumoniae-related pneumonia in school-age children and adolescents. *Clin Vaccine Immunol*. 2017;24(1). pii: e00471-16. doi: 10.1128/CVI.00471-16.
13. Loens K, Goossens H, Ieven M. Acute respiratory infection due to Mycoplasma pneumoniae: current status of diagnostic methods. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29(9):1055–69. doi: 10.1007/s10096-010-0975-2.
14. Song Y, Ren Y, Wang X, Li R. Recent advances in the diagnosis of Pneumocystis pneumonia. *Med Mycol J*. 2016;57(4):E11–6. doi: 10.3314/mmj.16-00019.
15. Loens K, Ieven M. Mycoplasma pneumoniae: current knowledge on nucleic acid amplification techniques and serological diagnostics. *Front Microbiol*. 2016;7:448. doi: 10.3389/fmicb.2016.00448.
16. Kumar S, Saigal SR, Sethi GR, Kumar S. Application of serology and nested polymerase chain reaction for identifying Chlamydia pneumoniae in community-acquired lower respiratory tract infections in children. *Indian J Pathol Microbiol*. 2016;59(4):499–503. doi: 10.4103/0377-4929.191803.
17. Lee SC, Youn YS, Rhim JW, Kang JH, Lee KY. Early Serologic Diagnosis of Mycoplasma pneumoniae Pneumonia: An Observational Study on Changes in Titers of Specific-IgM Antibodies and Cold Agglutinins. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(19):e3605. doi: 10.1097/MD.0000000000003605.

Mycoplasma pneumoniae, *Chlamydia pneumoniae*, *Pneumocystis jirovecii* and herpes infection in children with recurrent respiratory diseases

Khadisova M.K.¹ • Feklisova L.V.¹ • Meskina E.R.¹

Rationale: Acute respiratory disorders (ARD) have the highest proportion among infectious disease in children. Despite the fact that serological diagnostics of *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Pneumocystis jirovecii*, herpes simplex virus type 1 (HSV-1) and type 2 (HSV-2), Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), human herpesvirus type 6 (HHV-6) has been available for many years, up to now some objective limitations exist that hinder reliable differentiation between the viral carriage, past or current infection. There are no widely accepted guidelines that would suggest unified strategies for diagnosis and what is of utmost importance, for therapeutic intervention on a case-to-case basis. The rationale for this study was based on underestimation of the burden of these infections in children with prolonged periods of cough and recurrent ARDs, as well as the necessity to further develop diagnostic and management strategies. **Aim:** To determine causative role of *M. pneumoniae*, *P. jirovecii*, *C. pneumoniae*, HSV-1, -2, EBV, CMV, HHV-6 in children with recurrent ARDs hospitalized to an in-patient unit. **Materials and methods:** We examined 50 children with recurrent ARDs aged from 1 to 7 years who were hospitalized with an acute respiratory infection. Laboratory assessments included determination of the markers of infections caused by *M. pneumoniae*, *P. jirovecii*, *C. pneumoniae*, HSV-1, -2, EBV, CMV, HHV-6 by means of polymerase chain reaction, immunoenzyme analysis, and

indirect immunofluorescence reaction. **Results:** Markers of mycoplasma, chlamydial, pneumocystic infection, as well as HSV-1, -2, EBV, CMV, HHV-6 were found in 84% (42/50) cases. Active infection (acute or active persistent) was found in 38% (19/50) patients. The most prevalent was pneumocystic infection diagnosed in 12 (24%) patients; one fifth of all patients had mycoplasma (in 10 (20%) of cases), whereas herpetic and chlamydial infections were less frequent (4 (8%) and 1 (2%) of cases, respectively). Twelve (24%) patients had a single infection, while the others had mixed infections. **Conclusion:** We were able to confirm the possibility of combined *M. pneumoniae* / *P. jirovecii* infection (8%) in children with recurrent ARDs and history of longstanding cough; this is important for an assessment of efficacy of causative treatment. Measurement of serum titers of specific immunoglobulins M and G along with DNA/antigens of potential causative organisms can be sufficient to choose specific antibacterial treatment of obstructive bronchitis and pneumonia in children with the history of longstanding cough and recurrent bronchial obstruction.

Key words: *M. pneumoniae*, *P. jirovecii*, *C. pneumoniae*, herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, human herpesvirus type 6, children, recurrent acute respiratory disorders

Khadisova Marima K. – MD, PhD, Research Fellow, Pediatric Infection Disease Department¹
✉ 61/2–7 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 264 93 30.
E-mail: murzabekova.marina.1979@mail.ru

Feklisova Lyudmila V. – MD, PhD, Professor, Chair of Pediatrics, Postgraduate Training Faculty¹

Meskina Elena R. – MD, PhD, Head of Pediatric Infection Disease Department¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation