

УДК 616.216:616.9

ОСТРЫЙ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОЙ СИСУИТ У ДЕТЕЙ, СОПРЯЖЕННЫЙ С ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

¹Белова Е.В., ¹Капустина Т.А., ¹Маркина А.Н., ^{1,2}Парилова О.В., ¹Кин Т.И.

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск,
e-mail: imprn@imprn.ru;

²ФГБОУ ВПО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова», Абакан

Клинико-эпидемиологические и иммунологические особенности течения острого верхнечелюстного синусита изучались на основании обследования 58 детей в возрасте от 3 до 15 лет, находящихся на стационарном лечении в ЛОР-отделении. Для верификации хламидийных структур и специфических антител применялись прямые (полимеразно-цепная реакция, прямая иммунофлюоресценция) и непрямые (иммуноферментный анализ) методы. Исследование клеточного звена иммунитета проводилось методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител. Авторы показали высокую инфицированность эпителия слизистой оболочки носа хламидийной инфекцией – почти у половины лиц (в 48%). В видовой структуре верифицированных хламидий преобладал удельный вес хламидофильной инфекции. Описаны клинические проявления и особенности иммунного ответа организма ребенка, больного острым верхнечелюстным синуситом, ассоциированным с этой инфекцией.

Ключевые слова: хламидийная инфекция, дети, острый верхнечелюстной синусит, распространенность, клиника, иммунный ответ

ACUTE MAXILLARY SINUSITIS ASSOCIATED WITH CHLAMYDIA INFECTION IN CHILDREN

¹Belova E.V., ¹Kapustina T.A., ¹Markina A.N., ^{1,2}Parilova O.V., ¹Kin T.I.

¹Federal State Budgetary Institution «Scientific Research Institute for Medical Problems of the North»,
Krasnoyarsk, e-mail: imprn@imprn.ru;

²FSBEI HPE «Khakassia State University named after N.F. Katanov», Abakan

Clinical epidemiological and immunological characteristics of the course and conditions of acute maxillary sinusitis were being studied after the results of medical examination for 58 children in the ages from 3 to 15 years, who were the in-door patients in ENT-department of a hospital. In order to verify Chlamydia structures and specific antibodies we were using direct (polymerase-chain reaction and direct immune fluorescence) and indirect (immune enzyme analysis) techniques. The research for cellular link of immunity was carried out by the method of indirect immune fluorescence, using monoclonal antibodies. The authors found high rate of contamination of nasal mucosa epithelium with Chlamydia infection. It was marked in almost the half of the subjects (in 48%). We found that in the species composition of verified Chlamydia the relative share of Chlamydoiphila infection prevailed. The authors provided with the descriptions of clinical signs and peculiarities of immune response of an organism in child with acute maxillary sinusitis associated with this infection.

Keywords: chlamydia infection, children, acute maxillary sinusitis, prevalence, clinics, immune response

В настоящее время педиатры и оториноларингологи в своей практике стали чаще встречаться с воспалительными заболеваниями носа и околоносовых пазух у детей, инициированными хламидиями [2, 3, 4]. Однако научных исследований относительно роли этого патогена в развитии острых заболеваний верхних отделов респираторного тракта у детей недостаточно. Так, в литературных источниках представлены данные о том, что хламидийный возбудитель является этиологическим фактором острых респираторных заболеваний у детей в 18–20% случаях [6, 10]. При остром тонзиллите, обструктивном ларинготрахеите и хроническом аденоидите частота выявления хламидий составляет соответственно 21% [2], 15% [7] и 59% [1, 9]. Сведения, касающиеся хламидийных поражений при острых воспалительных заболеваниях верх-

нечелюстных пазух у детей, носят неоднозначный характер вследствие своей противоречивости в силу большого разброса частоты выявления хламидий – от 12,5% до 59,6% [5, 8]. Причем, в большинстве научных работ изучаются лишь эпидемиологические аспекты хламидиоза верхних дыхательных путей, в то время как клинические и иммунологические особенности остаются неосвещенными.

Накапливается все больше сведений о ключевой роли иммунной системы в развитии воспалительных процессов хламидийного генеза. В большом числе исследовательских работ представлена информация об изменениях иммунного статуса у больных детей с заболеваниями урогенитального и нижнего отдела дыхательного трактов. Согласно этим данным хламидии препятствуют механизмам иммунной защиты, индуцируют

иммунодефицитные состояния, что обуславливает развитие тяжелых генерализованных форм, длительную персистенцию возбудителя и присоединение интеркуррентных инфекционных заболеваний. Иммунологические особенности проявления хламидийной инфекции у детей с заболеваниями верхних дыхательных путей на сегодняшний момент остаются малоизученными. Поэтому цель нашей работы состояла в изучении клинико-эпидемиологических и иммунологических особенностей проявления острого синусита у детей, ассоциированного с хламидийной инфекцией.

Материалы и методы исследования

Всего обследовано 58 детей в возрасте от 3 до 15 лет, поступивших на стационарное лечение в ЛОР-отделение с острым верхнечелюстным синуситом. В качестве контроля использовались лабораторные показатели условно здоровых детей в количестве 40 человек этого же возраста, у которых не были диагностированы ЛОР-заболевания, сопутствующая тяжелая соматическая патология и хламидийная инфекция. Верификация двух видов хламидий: *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydia pneumoniae* осуществлялась по разработанному нами алгоритму комплексной диагностики, включающему два прямых и один непрямой методы исследования [1, 4]. Для непосредственного выявления хламидийных структур (антигенов и ДНК) применялись прямой иммунофлюоресцентный метод и полимеразно-цепная реакция. Материалом для прямой идентификации хламидийных структур являлись мазки-соскобы со слизистой оболочки среднего носового хода и верхнего отдела задней стенки глотки. Видоспецифические хламидийные иммуноглобулины классов G определялись иммуноферментным методом. Исследование клеточного иммунитета проводилось методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител к поверхностным клеточным антигенам лимфоцитов CD3, CD4, CD8, CD16, CD72. Концентрацию иммуноглобулинов классов M, A и G в крови оценивали методом радиальной иммунодиффузии в геле. Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови изучали методом селективной преципитации.

Анализируемые количественные переменные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (ИКИ), качественные признаки – в виде относительной частоты и 95% доверительного интервала (ДИ). Для сравнения групп применялся непараметрический критерий множественного сравнения Краскелла-Уоллиса, при выявлении отличий проводилось попарное сравнение групп по тесту Манна-Уитни. Оценка значимости различий относительных величин проводилась по z-критерию и точному критерию Фишера. При множественных сравнениях использовалась поправка Бонферрони с установлением более высокого уровня значимости (0,02).

Результаты исследования и их обсуждение

Положительные результаты на наличие хламидийных структур в мазках со сли-

зистой оболочки среднего носового хода имели место у 28 детей (в 48%, ДИ 36-61). *Chlamydia pneumoniae* была выявлена у 23 детей (в 40%, ДИ 28-53). *Chlamydia trachomatis* идентифицировалась гораздо реже ($p < 0,001$) и была диагностирована у 9 детей (в 16%, ДИ 7-26). Хламидийная микст-инфекция была выявлена у 4 детей (в 7%, ДИ 2-15).

Половозрастных особенностей в инфицировании детей хламидиями не получено.

Серологическое исследование было проведено 20 детям с отрицательными и 27 детям с положительными результатами прямых методов идентификации хламидий. У 1 ребенка из группы детей с неверифицированными хламидиями был получен сомнительный титр противохламидийного IgG к *Chlamydia pneumoniae*. Этот факт, по нашему мнению, связан либо с наличием пассивных следов инфекции в результате перенесенного пневмохламидиоза в прошлом, либо с наличием фонового титра антител, обусловленного широкими контактами с хламидиями, не приведших к развитию инфекции. Ни у одного ребенка с наличием положительных маркеров прямых тестов по выявлению хламидийной инфекции не было выявлено видоспецифических хламидийных IgG к *Chlamydia trachomatis*. У 11 детей (в 41%, ДИ 23-60) также не было обнаружено IgG к *Chlamydia pneumoniae*. Положительный, слабopоложительные и сомнительный титры имели место соответственно у 4 (в 15%), у 9 (в 33%, ДИ 17-52) и у 3 (в 11%) детей. Сильно положительных титров не выявлено ни у одного ребенка. Таким образом, только у 15% детей уровни специфических антител класса G соответствовали диагностическому титру.

У всех серопозитивных детей с острым синуситом срок заболевания не превышал 2 недель. Беря во внимание тот факт, что специфические иммуноглобулины IgG к хламидиям при остром процессе начинают появляться к концу третьей недели после инфицирования, то наличие позитивных результатов можно истолковать как свидетельство более ранней контаминации слизистой оболочки верхних отделов респираторного тракта хламидиями с развитием различной патологии верхних отделов дыхательных путей. Тем более что у 12 из 16 детей с выявленными противохламидийными антителами (в 75%, ДИ 52-92) имелись сопутствующие хронические заболевания глотки, такие как хронический аденоидит и гипертрофия небных миндалин.

Таблица 1
Показатели лейкоцитограммы у больных и здоровых детей (Ме и 95 % ДИ)

Показатели	Больные с хламидийной инфекцией, <i>n</i> = 23 (группа I)	Больные без хламидийной инфекции, <i>n</i> = 20 (группа II)	Контроль, <i>N</i> = 25 (группа III)
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,1 (5,3–10)	6,8 (5,4–8,5)	6,2 (5,5–7)
Эозинофилы %	5 (1–8)	4 (2–7)	2 (2–4)
Эозинофилы, 10 ⁹ /л	0,4 (0,1–0,6)	0,3 (0,2–0,5)	0,2 (0,1–0,2)
Сегментоядерные лейкоциты %	56 (47–66)	54,5 (46,5–64,5)	51 (47–57)
Сегментоядерные лейкоциты 10 ⁹ /л	3,4 (2,5–5,5)	3,7 (2,6–5)	3 (2,8–3,6)
Лимфоциты, %	34 (26–40)	37 (23,5–45,5)	42 (38–44) <i>p</i> ₁₋₃ = 0,003
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	2 (1,6–2,9)	2,2 (1,5–3)	2,6 (2,1–3,3)
Моноциты %	4 (3–7)	6 (4–8)	4 (3–5)
Моноциты 10 ⁹ /л	0,3 (0,2–0,6)	0,5 (0,2–0,6)	0,3 (0,2–0,4)
СОЭ	13 (8–21)	15 (6–22)	6,2 (5,5–7)

Пр и м е ч а н и е . *p* – статистически значимые различия между показателями I, II и III групп.

Таблица 2
Показатели клеточного иммунитета у больных и здоровых детей (МЕ и ИКИ)

Показатели	Больные с хламидийной инфекцией, <i>n</i> = 23 (группа I)	Больные без хламидийной инфекции, <i>n</i> = 20 (группа II)	Контроль, <i>n</i> = 25 (группа III)
CD3 ⁺ , %	66 (60–76)	68 (62,5–75)	59 (54–68)
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л	1,2 (1–2)	1,5 (1–2)	1,6 (1,1–1,9)
CD4 ⁺ , %	36 (32–42)	37,5 (33–45)	34 (31–42)
CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,7 (0,6–1,1)	0,8 (0,6–1,2)	0,9 (0,7–1,2)
CD8 ⁺ , %	30 (26–32)	27,5 (24–31,5)	26 (23–28) <i>p</i> ₁₋₃ = 0,003
CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,6 (0,4–0,8)	0,7 (0,4–0,9)	0,6 (0,5–0,8)
CD16 ⁺ , %	16 (12–20)	16 (11–20)	16 (13–19)
CD16 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,3 (0,2–0,5)	0,4 (0,2–0,5)	0,5 (0,3–0,6)
CD72 ⁺ , %	18 (12–20)	16 (12–18)	15 (12–20)
CD72 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,3 (0,2–0,5)	0,3 (0,2–0,5)	0,4 (0,3–0,6)
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,2 (1–1,5)	1,3 (1,1–1,7)	1,5 (1,1–1,9)

Пр и м е ч а н и е . *p* – статистически значимые различия между показателями I, II и III групп.

Хламидии значительно чаще диагностировались у детей с продолжительностью заболевания от 7 до 14 дней (*p* < 0,001), тогда как в более поздние сроки от предполагаемого начала заболевания различий в частоте выявления и невыявления хламидий обнаружено не было (*p* = 0,1). Это может быть связано с тем, что дети, поступившие в ЛОР-отделение с длительностью заболевания свыше 2 недель, в амбулаторных условиях получали эмпирическую и неадекватную этиотропную терапию, способствующую трансформации хламидий в L-формы с после-

дующей затруднительной диагностикой хламидийного возбудителя.

У детей с острым синуситом независимо от наличия или отсутствия хламидий наблюдались схожие жалобы и клиническая симптоматика. Но дети с острым верхнечелюстным синуситом, ассоциированным с хламидийной инфекцией, значительно чаще предъявляли жалобы на боли в области пораженных пазух, лба, корня носа (в 54 % против 23 %, *p* = 0,02). Кроме этого, у инфицированных хламидиями детей были более выражены системные реакции на инфекцию, проявляющиеся по-

вышением температуры тела почти у половины детей (у 13 человек, 46%). Тогда как в группе детей, у которых наличие хламидий не было подтверждено, температурная реакция имела место только у 6 детей: (в 20%, $p = 0,03$).

При сравнении средних показателей лейкоцитограммы больных острым синуситом детей с контролем независимо от наличия или отсутствия хламидийной инфекции никаких различий в абсолютном или относительном содержании отдельных клеток крови обнаружено не было (табл. 1). Исключение составили только относительные показатели лимфоцитов, которые были значительно ниже у больных детей с идентифицированными хламидиями в сравнении со здоровыми детьми.

Различия в показателях иммунного статуса (табл. 2) касались только детей, у которых острое воспаление верхнечелюстных пазух было сопряжено с хламидийной инфекцией. Так, у них по сравнению со здоровыми детьми имело место значимое повышение относительного содержания Т-клеток CD8⁺ ($p = 0,003$).

При сравнении показателей гуморального иммунитета установлено статистически значимое повышение IgA ($p < 0,001$) как у детей с верифицированной хламидийной инфекцией (Me = 2,5, ИКИ 1,4–3,6), так и у детей с неподтвержденной хламидийной инфекцией (Me = 2,0, ИКИ 1,5–2,5) по сравнению со здоровыми лицами (Me = 0,8, ИКИ 0,5–1,2).

Заключение

Таким образом, проведенные исследования показали высокую частоту выявления хламидийной инфекции у детей, госпитализированных по поводу острого верхнечелюстного синусита – почти у половины лиц. В структуре видового распределения удельный вес хламидофильной инфекции в 2,5 раза превышает долю *Chlamydia trachomatis*. У седьмой части детей с острым синуситом имеет место хламидийная микст-инфекция.

У детей с острым синуситом, получавших с первых же дней заболевания в амбулаторных условиях антимикробную терапию, оптимальным сроком для выявления хламидийной инфекции является длительность заболевания, не превышающая 2 недель. В более поздние сроки индикация хламидий проблематична, что связано с трансформирующим действием на хламидии неадекватного антимикробного

лечения, способствующего персистенции микроорганизма в виде L-форм. Кроме этого, эмпирически назначаемая этиотропная терапия, затрудняющая диагностику хламидийной инфекции, искажает истинную частоту выявления хламидий.

Клиническая картина острых синуситов у детей с подтвержденным лабораторными методами хламидийным инфицированием слизистой оболочки носа не имеет ярко выраженной специфики. Особенности, характеризующими клинику острого верхнечелюстного синусита у детей, сопряженного с хламидийной инфекцией, являются более частые жалобы на болевые ощущения в области пораженных пазух, лба и переносицы на фоне более выраженных симптомов общей интоксикации в виде повышения температуры тела.

У детей с идентифицированными хламидиями при остром синусите имеет место наличие дисбаланса в клеточном звене иммунитета, проявляющегося относительной лимфопенией, указывающей на большую выраженность инфекционно-токсических процессов по сравнению с детьми, у которых наличие хламидий подтверждено не было. Кроме этого, у детей с верифицированными хламидиями наблюдается повышение Т-лимфоцитов-CD8⁺, осуществляющих элиминацию организма от внутриклеточной инфекции, в том числе и от хламидий.

У детей с острым верхнечелюстным синуситом, независимо от наличия или отсутствия хламидийного возбудителя, имеет место повышение уровней сывороточного IgA, что указывает на активацию гуморального звена иммунитета. Повышение уровня сывороточного IgA у детей с идентифицированными хламидиями, возможно, связано с тем, что последние не являются единственными этиологическими агентами, а выступают в роли ассоциантов с другой внеклеточной инфекцией.

Список литературы

1. Белова Е.В. Клинико-эпидемиологические аспекты хламидийного инфицирования верхнего отдела респираторного тракта у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Красноярск, 2008. – 22 с.
2. Гарашенко Т.И., Страчунский Л.С. Антибактериальная терапия ЛОР-заболеваний в детском возрасте. В кн.: Детская оториноларингология: Руководство для врачей. Под ред. М.Р. Богомилского, В.Р. Чистяковой. Т. II. – М.: Медицина, 2005. – С. 275–317.
3. Инфицированность хламидиями у детей с хроническими заболеваниями носоглотки и придаточных пазух носа / Т.А. Капустина, Е.В. Белова, В.Т. Манчук, Т.И. Кин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2007. – Т. 52, № 6. – С. 65–66.

4. Клинико-эпидемиологические особенности хламидийной инфекции верхнего отдела дыхательных путей у детей / Т.А. Капустина, Е.В. Белова, А.Н. Маркина и др. – Красноярск: Версона, 2014. – 118 с.

5. Лобачев Н.В. Дисбиоз при воспалительных заболеваниях лимфаденоидного кольца глотки и его коррекция интерфероном-альфа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 29 с.

6. Роль хламидийной инфекции в развитии ОРЗ у детей / М.С. Савенкова, М.Р. Богомилский, А.А. Афанасьева, А.А. Знаменская и др. // Вестник оториноларингологии. – 2004. – № 1. – С. 28–32.

7. Савенкова М.С. Хламидийная и микоплазменная инфекции в практике педиатра // Педиатрия. – 2005. – № 1. – С. 10–13.

8. Сидоренко И.В. Место атипичной флоры в этиологии хронических синуситов и выявление ее методом ПЦР-диагностики // Российская ринология. – 2004. – № 4. – С. 32–34.

9. Хламидийная инфекция у детей, страдающих хроническим аденоидитом / Т.А. Капустина, Е.В. Белова, В.Т. Манчук, О.А. Коленчукова // Вестник оториноларингологии. – 2008. – № 2. – С. 23–26.

10. Roblin P.M., Hammerschlag M.R. Microbiologic Efficacy of Azithromycin and Susceptibilities to Azithromycin of Isolates of Chlamydia pneumoniae and Children with Community Acquired Pneumonia // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 1998. – V. 42, № 1. – P. 194–196.

References

1. Belova E.V. Kliniko-jepidemiologicheskie aspekty hlamidijnoho inficirovanija verhnego otdela respiratornogo trakta u detej: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Krasnojarsk, 2008. 22 p.

2. Garashhenko T.I., Strachunskij L.S. Antibakterialnaja terapija LOR-zabolevanij v detskom vozraste. V kn.: Detskaja otorinolaringologija: Rukovodstvo dlja vrachej. Pod red. M.R. Bogomil'skogo, V.R. Chistjakovoj. T. II. M.: Medicina, 2005. pp. 275–317.

3. Inficirovannost hlamidijami u detej s hronicheskimi zabolevanijami nosoglotki i pridatochnyh pazuh nosa / T.A. Kapustina, E.V. Belova, V.T. Manchuk, T.I. Kin // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2007. T. 52, no. 6. pp. 65–66.

4. Kliniko-jepidemiologicheskie osobennosti hlamidijnoj infekcii verhnego otdela dyhatelnyh putej u detej / T.A. Kapustina, E.V. Belova, A.N. Markina i dr. Krasnojarsk: Versona, 2014. 118 p.

5. Lobachev N.V. Disbioz pri vospalitelnyh zabolevanijah limfadenoidnogo kolca glotki i ego korrakcija inferferonom-alfa: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2002. 29 p.

6. Rol hlamidijnoj infekcii v razvitii ORZ u detej / M.S. Savenkova, M.R. Bogomil'skij, A.A. Afanaseva, A.A. Znamenskaja i dr. // Vestnik otorinolaringologii. 2004. no. 1. pp. 28–32.

7. Savenkova M.S. Hlamidijnaja i mikoplazmennaja infekcii v praktike pediatrii // Pediatrija. 2005. no. 1. pp. 10–13.

8. Sidorenko I.V. Mesto atipichnoj flory v jetiologii hronicheskikh sinusitov i vyjavlenie ee metodom PCR-diagnostiki // Rossijskaja rinologija. 2004. no. 4. pp. 32–34.

9. Hlamidijnaja infekcija u detej, stradajushhix hronicheskim adenoiditom / T.A. Kapustina, E.V. Belova, V.T. Manchuk, O.A. Kolenchukova // Vestnik otorinolaringologii. 2008. no. 2. pp. 23–26.

10. Roblin P.M., Hammerschlag M.R. Microbiologic Efficacy of Azithromycin and Susceptibilities to Azithromycin of Isolates of Chlamydia pneumoniae and Children with Community Acquired Pneumonia // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1998. V. 42, no. 1. pp. 194–196.