

Т.А. Капустина, Е.В. Белова

НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск, Российская Федерация

Особенности течения верхнечелюстного синусита у детей с верифицированной хламидийной инфекцией

Цель исследования: изучить частоту выявления хламидийной инфекции и ее иммунологические особенности у детей с острым верхнечелюстным синуситом. **Пациенты и методы:** клинико-эпидемиологические особенности течения острого верхнечелюстного синусита исследовали у 58 детей в возрасте от 3 до 15 лет, находящихся на стационарном лечении в ЛОР-отделении. Для идентификации хламидийных структур и специфических антител применяли метод полимеразной цепной реакции, прямой иммунофлуоресценции и иммуноферментный анализ. Исследование клеточного звена иммунитета проводили методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител. **Результаты:** показана высокая инфицированность эпителия слизистой оболочки носа хламидийной инфекцией, представлена видовая структура верифицированных хламидий, описаны клинические проявления и особенности иммунного ответа организма ребенка, больного острым верхнечелюстным синуситом, ассоциированным с этой инфекцией. **Выводы:** хламидии были обнаружены у 48% детей, больных острым верхнечелюстным синуситом с преобладанием инфицирования *Chlamydophila pneumoniae*. Оптимальным сроком для выявления хламидийной инфекции является длительность заболевания, не превышающая 2 недели. К особенностям клинико-иммунологических проявлений у детей с острым синуситом, сопряженным с хламидийной инфекцией, относятся более частые жалобы на болевые ощущения в области пораженных пазух, выраженные симптомы общей интоксикации, а также наличие дисбаланса в клеточном звене иммунитета, проявляющегося относительной лимфопенией и активацией Т-лимфоцитов CD8⁺.

Ключевые слова: дети, хламидийная инфекция, острый верхнечелюстной синусит, распространенность, клиническая картина, иммунный ответ.

(Вестник РАМН. 2013; 10: 22–25)

22

Введение

В последние десятилетия хламидийная инфекция стала объектом всестороннего изучения ввиду ее широкой распространенности, неуклонного роста числа воспалительных заболеваний бронхолегочной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и нервной системы, опорно-двигательного аппарата, вызванных этой инфекцией, а

также склонности к хронизации, генерализации процесса и частым осложнениям [1–5].

Исследования, посвященные роли и значимости хламидий в этиопатогенезе острых заболеваний верхних отделов респираторного тракта у детей, немногочисленны [6]. Так, в литературе представлены данные о том, что хламидийный возбудитель является этиологическим факто-

Т.А. Капустина, Е.В. Белова

Medical Scientific Research Institute for Northern Problems of the Siberian Branch of RAMS, Krasnoyarsk, Russian Federation

Characteristics of the Course of Maxillary Sinusitis in Children with Verified Chlamydia Infection

Aim. To explore the detection rate of chlamydia infection and immunological features of children with acute maxillary sinusitis. **Patients and methods.** Clinical epidemiologic characteristics of the course of acute maxillary sinusitis were studied in the way of medical examination provided for 58 children in the ages from 3 to 15 years, patients of ENT department. In order to identify Chlamydia structures and specific antibodies we used direct (polymerase-chain reaction, direct immune fluorescence) and indirect (immune enzyme analysis) methods. The research for cellular link of immunity was carried out by indirect immune fluorescence technique, using monoclonal antibodies. **Results.** The authors report on high level of Chlamydia infection in epithelium of nasal mucosa, and also type structure of verified Chlamydia, clinical signs and peculiarities of immune response in children with acute maxillary sinusitis associated with this infection. **Conclusions:** Chlamydia was detected in 48 % of children with acute maxillary sinusitis infection with prevalence of *Chlamydophila pneumoniae*. Optimal for detection of chlamydia infection is a disease duration not exceeding 2 weeks. The special features of clinical and immunological manifestations in children with acute sinusitis, paired with Chlamydia infection are the more frequent complaints of pain in the affected sinuses, expressed symptoms of intoxication, and the presence of an imbalance in cellular immunity, manifested a relative lymphopenia and activation of T-lymphocytes CD8⁺.

Key words: Chlamydia infection, children, acute maxillary sinusitis, clinics, immune response.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk – Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2013; 10: 22–25)

ром острых респираторных заболеваний у детей в 18–20% случаев [7, 8]. При остром тонзиллите, обструктивном ларинготрахеите и хроническом аденоидите частота обнаружения хламидий составляет 22 [9], 15 [10] и 59% [11, 12], соответственно. Сведения, касающиеся хламидийных поражений при острых воспалительных заболеваниях верхнечелюстных пазух у детей, носят неоднозначный характер вследствие своей противоречивости из-за большого разброса частоты выявления хламидий (от 12,5 до 59,6%) [13, 14]. При этом в большинстве работ изучают лишь эпидемиологические аспекты хламидиоза верхних дыхательных путей, в то время как клинические и иммунологические особенности остаются неосвещенными.

Иммунная система играет основную роль в санации организма от инфекции, в т.ч. и хламидийной [15]. Однако в основном активно изучают иммунопатологические аспекты при воспалительных заболеваниях урогенитального и нижних отделов респираторного тракта у детей, тогда как иммунологические проявления респираторного хламидиоза верхнего отдела, в частности при остром синусите, в настоящее время остаются малоизученными.

Цель исследования: изучить частоту выявления хламидийной инфекции и ее иммунологические особенности у детей с острым верхнечелюстным синуситом.

Пациенты и методы

Участники исследования

Обследовано на наличие хламидийной инфекции 58 детей с острым верхнечелюстным синуситом в возрасте от 3 до 15 лет. Сравнительный анализ гематологических показателей проводился 43 больным детям с подтвержденной ($n = 23$) и неподтвержденной ($n = 20$) хламидийной контаминацией. В качестве контроля использовались лабораторные показатели условно здоровых детей того же возраста ($n = 25$), у которых не были диагностированы ЛОР-заболевания и сопутствующая инфекционная и тяжелая соматическая патология. Осуществляли верификацию двух видов хламидий: *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydophila pneumoniae*.

Методы исследования

Для идентификации хламидийных структур применяли прямой иммунофлуоресцентный метод с использованием тест-систем Хламислайд (Лабдиагностика, Россия) и метод полимеразной цепной реакции с использованием тест-систем ВектоХлами-ДНК-ампли (Вектор-Бест, Россия). Видоспецифические хламидийные иммуноглобулины классов G определяли иммуноферментным методом с применением иммуноферментной тест-системы ХламиБест-стрип (Вектор-Бест, Россия). Материалом для прямой идентификации хламидийных структур служили мазки-соскобы со слизистой оболочки среднего носового хода. Исследование клеточного иммунитета проводили методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител к поверхностным клеточным антигенам лимфоцитов CD3, CD4, CD8, CD16, CD72 (Сорбент, Россия). Концентрацию иммуноглобулинов класса G в крови оценивали методом радиальной иммунодиффузии в геле.

Статистическая обработка данных

Анализируемые количественные переменные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (ИКИ), качественные признаки — в виде отно-

сительной частоты и 95% доверительного интервала (ДИ). Для сравнения групп применяли непараметрический критерий множественного сравнения Краскела–Уоллиса; при обнаружении различий проводили попарное сравнение групп по тесту Манна–Уитни. Оценку значимости различий относительных величин осуществляли по χ^2 -критерию и точному критерию Фишера. За максимальную приемлемую вероятность ошибки 1-го рода (p) была принята величина уровня статистической значимости равная или меньшая 0,05. При множественных сравнениях использовали поправку Бонферрони с установлением более высокого уровня значимости ($p < 0,02$).

Результаты

Положительные результаты при выполнении исследования на наличие хламидийных структур в мазках со слизистой оболочки среднего носового хода получены у 28 детей (48%; ДИ 36–61). У 23 человек (40%; ДИ 28–53) была обнаружена *C. pneumoniae*. *C. trachomatis* идентифицировали гораздо реже ($p < 0,001$), она была диагностирована у 9 детей (16%; ДИ 7–26). У 4 обследуемых (7%; ДИ 2–15) верифицировали оба вида инфекции. Половозрастных особенностей в инфицировании детей хламидиями не отмечено.

Серологическое исследование было проведено 20 детям с отрицательными и 27 детям с положительными результатами прямых методов идентификации хламидий. Положительные, слабopоложительные и сомнительные титры имели место у 4 (15%), 9 (33%; ДИ 17–52) и 3 (11%) детей, соответственно. Резко положительных титров не выявлено ни у одного ребенка. Также ни у одного обследуемого с наличием положительных маркеров прямых тестов по выявлению хламидийной инфекции не обнаружено видоспецифических хламидийных IgG к *C. trachomatis*. У 11 детей (41%; ДИ 23–60) также не было обнаружено IgG к *C. pneumoniae*. Таким образом, только у 15% уровни специфических IgG соответствовали диагностическому титру.

У всех серопозитивных детей с острым верхнечелюстным синуситом срок заболевания не превышал 2 нед. Учитывая тот факт, что специфические IgG к хламидиям при остром процессе начинают синтезироваться к концу 3-й нед после инфицирования, 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 верифицированными антихламидийными антителами (75%; ДИ 52–92) имелись сопутствующие хронические заболевания глотки, такие как хронический аденоидит и гипертрофия небных миндалин.

В группе детей с неverified хламидиями у 1 человека зарегистрирован сомнительный титр антихламидийных IgG к *C. 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 контактами с хламидиями, не приведших к развитию инфекции.

Наличие хламидийной инфекции значительно чаще диагностировали у детей с продолжительностью заболевания от 7 до 14 сут ($p < 0,001$), тогда как в более поздние сроки от предполагаемого начала заболевания различий в частоте выявления и невыявления хламидий обнаруже-

но не было ($p = 0,1$). У детей с острым синуситом вне зависимости от наличия или отсутствия маркеров хламидий наблюдали сходные жалобы и клиническую симптоматику. Однако дети с острым синуситом, ассоциированным с хламидийной инфекцией, значительно чаще предъявляли жалобы на боли в области пораженных пазух, лба, корня носа (54 против 23%; $p = 0,02$). Кроме того, у инфицированных хламидиями детей были более выражены системные реакции на инфекцию. Они выражались повышением температуры тела почти у $1/2$ обследуемых ($n = 13$; 46%). В то же время в группе детей, у которых наличие хламидий не было подтверждено, температурная реакция имела место только в 6 случаях (20%; $p = 0,03$).

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

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 имело место значимое повышение относительного содержания Т-клеток CD8⁺ ($p = 0,003$).

При сравнении показателей гуморального иммунитета установлено статистически значимое повышение титра IgA ($p < 0,001$) как у детей с верифицированной хлами-

дийной инфекцией (Ме = 2,5, ИКИ 1,4–3,6), так и у обследуемых с неподтвержденной хламидийной инфекцией (Ме = 2,0, ИКИ 1,5–2,5) по сравнению со здоровыми лицами (Ме = 0,8, ИКИ 0,5–1,2).

Обсуждение

Результаты настоящего исследования продемонстрировали высокую частоту обнаружения хламидийной инфекции у детей, госпитализированных по поводу острого верхнечелюстного синусита — почти у половины из них (в 48,3%). В структуре видового распределения удельный вес хламидофильной инфекции в 2,5 раза превышал долю *Chlamydia trachomatis*. При этом у 6,9% детей одновременно идентифицированы оба вида хламидий.

В литературных источниках также имеются указания на высокую частоту идентификации *C. pneumoniae* у детей с этой патологией — в 59,6% [14]. В то же время, в других исследованиях показана значительно более низкая частота выявления этого возбудителя — в 12,5% [13]. Такой диапазон разброса величины показателей, по нашему мнению, связан с использованием различных методических подходов. В научной литературе информация, касающаяся поражения слизистой оболочки носа *C. trachomatis* у детей с острым синуситом, не найдена.

Оптимальным сроком индикации хламидийного инфицирования у детей при остром верхнечелюстном синусите является длительность болезни, не превышающая 2 недель. Это, по нашему мнению, может быть связано с тем, что дети, поступившие в ЛОР-отделение с дли-

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

Показатели	Больные с хламидийной инфекцией, n = 23 (группа I)	Больные без хламидийной инфекции, n = 20 (группа II)	Контроль, n = 25 (группа III)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	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, $\times 10^9/\text{л}$	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, $\times 10^9/\text{л}$	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); $p1-3 = 0,003$
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	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, $\times 10^9/\text{л}$	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)

Примечание (здесь и в табл. 2). p — статистически значимые различия между показателями I, II и III группы.

Таблица 2. Показатели клеточного иммунитета у больных и здоровых детей (Ме, ИКИ)

Показатели	Больные с хламидийной инфекцией, n = 23 (группа I)	Больные без хламидийной инфекции, n = 20 (группа II)	Контроль, n = 25 (группа III)
CD3+, %	66 (60–76)	68 (62,5–75)	59 (54–68)
CD3+, $\times 10^9/\text{л}$	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+, $\times 10^9/\text{л}$	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); $p1-3 = 0,003$
CD8+, $\times 10^9/\text{л}$	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+, $\times 10^9/\text{л}$	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+, $\times 10^9/\text{л}$	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)

тельностью заболевания свыше 2 недель, в амбулаторных условиях получали эмпирическую и неадекватную этиотропную терапию, способствующую трансформации хламидий в *L*-формы с последующей затруднительной диагностикой хламидийного возбудителя.

Клинические проявления воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух, сопряженных с хламидиями, в литературных источниках освещены недостаточно и представлены единичными работами, в которых авторы акцентируют внимание на отсутствие патогномичных симптомов [1, 3]. Результаты нашего исследования также это подтверждают. Однако обращает на себя внимание то, что у детей с острым синуситом, ассоциированным с хламидийным инфицированием, на фоне отсутствия ярко выраженной специфики имели место более частые жалобы на болевые ощущения в области пораженных пазух, лба, переносицы и выраженные симптомы общей интоксикации в виде повышения температуры тела.

Отдельными учеными было отмечено, что у детей при заболеваниях урогенитального и нижних отделов респираторного тракта хламидийного генеза имеют место иммунопатологические нарушения [3, 7]. Результаты нашего исследования также подтвердили этот факт и показали 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 наблюдалось увеличение числа CD8⁺ Т-лимфоцитов, осуществляющих элиминацию из организма внутриклеточной инфекции, в том числе хламидий.

У детей с острым синуситом независимо от наличия или отсутствия хламидийного возбудителя имело 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.

Заключение

В настоящее время хламидии не входят в состав условно-патогенных микроорганизмов, составляющих факультативную микрофлору нормального биоценоза слизистой оболочки верхнего отдела респираторного тракта, так как по степени опасности для человека они являются абсолютными паразитами и наделены всеми атрибутами патогенных микроорганизмов. Поэтому присутствие хламидий в слизистой оболочке носа у детей с острым верхнечелюстным синуситом указывает на их непосредственное участие в инициации воспалительного процесса, протекающего с большей или с меньшей степенью активности.

Данные обстоятельства диктуют практикующим оториноларингологам необходимость в проведении своевременной диагностики хламидийной инфекции, а с целью предотвращения хронизации воспалительного процесса и предупреждения возможных осложнений – назначение адекватного этиотропного лечения антибиотиками макролидного ряда.

REFERENCES

1. Granitov V.M. *Khlamidiozy*. [Chlamydia Infections]. Moscow, Meditsinskaya kniga, 2002. 187 p.
2. Gavalov S.M. *Khlamidioz – disbakterioz. Integral'nye vzaimootnosheniya*. [Chlamydia-Dysbiosis. Integral Correlations]. Novosibirsk, RTF, 2003. 218 p.
3. Lobzin Yu.V., Lyashenko Yu.I., Poznyak A.L. *Khlamidiynye infektsii*. [Chlamydia Infections]. St. Petersburg, Foliant, 2003. 396 p.
4. Stephens R.S. Chlamydia. Intracellular biology, pathogenesis and immunity. *Washington: ASM Press*. 1999. P. 143–146.
5. Shaw E., Roberts D., Connor P.D. Prevalence of and risk factors for *Chlamydia* in a rural pregnant population. *Fam. Pract.* 1995; 41 (3): 257–260.
6. Palchun V.T., Gurov A.V., Chikvin V.Yu. *Vestnik otorinolaringologii - Bulletin of Otolaryngology*. 2006; 5: 60–61.
7. Savenkova M.S., Bogomil'skii M.R., Afanas'eva A.A. etc. *Vestnik otorinolaringologii - Bulletin of Otolaryngology*. 2004; 1: 28–32.
8. 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. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 1998; 42 (1): 194–196.
9. Hashiguchi K., Ogawa H., Susuci T. et al. Isolation of *Chlamydia pneumoniae* from the maxillary sinus of a patient with purulent sinusitis. *Clin. Infect. Dis.* 1992; 15: 570–571.
10. Savenkova M.S. *Pediatriya - Pediatrics*. 2005; 1: 10–13.
11. Belova E.V., Kapustina T.A., Manchuk V.T., Kolenchukova O.A. *Byulleten' SO RAMN – Bulletin of SB of the RAMS*. 2008; 1: 101–105.
12. Kapustina T.A., Belova E.V., Manchuk V.T., Kolenchukova O.A. *Vestnik otorinolaringologii - Bulletin of Otolaryngology*. 2008; 2: 23–26.
13. Lobachev N.V. *Disbioz pri vospalitel'nykh zabolevaniyakh limfadenoidnogo kol'tsa glotki i ego korrektsiya interferonom-alfa. Avtoref. dis. kand. med. nauk* [Dysbiosis in Inflammatory Conditions of the Lymphoid Ring and Its Correction by Interferon Alfa. Author's abstract]. Moscow, 2002. 29 p.
14. Sidorenko I.V. *Rossiiskaya rinologiya – Russian rhinology*. 2004; 4: 32–34.
15. Kapustina T.A., Savchenko A.A., Parilova O.V., Kolenchukova O.A., Markina A.N., Belova E.V. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii – Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2008; 3: 94–95.

FOR CORRESPONDENCE

Kapustina Tat'yana Anatol'evna, PhD, research adviser of the clinical department of pathology of upper respiratory tract of FSBI “Scientific Research Institute of Medical Problems of the North” under the Siberian Branch of RAMS.
Address: 3g, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, **tel.:** (3912) 228-06-62, **e-mail:** tak34@yandex.ru
Belova Elena Valentinovna, MD, senior research scientist of the clinical department of pathology of upper respiratory tract of FSBI “Scientific Research Institute of Medical Problems of the North” under the Siberian Branch of RAMS.
Address: 3g, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, **tel.:** (3912) 228-06-62, **e-mail:** belova.ev@bk.ru