

Е.В. Белова, Т.А. Капустина, В.Т. Манчук, О.А. Коленчукова

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО АДЕНОИДИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск

На основе обследования 169 детей в возрасте от 3 до 15 лет, госпитализированных в ЛОР-отделение с обострением хронического аденоидита, авторы показали высокую инфицированность слизистой оболочки глотки хламидиями. Для идентификации хламидийных структур и специфических антител применялись прямые (ПЦР, ПИФ) и непрямые (ИФА) методы. В статье представлены видовая структура верифицированных возбудителей, клинические проявления аденоидита, ассоциированного с хламидийной инфекцией, и особенности иммунного ответа ребенка на хламидии.

Ключевые слова: хламидийная инфекция, хронический аденоидит, клиника, иммунный ответ.

В последние два десятилетия во всем мире наблюдается рост воспалительных заболеваний верхних и нижних отделов дыхательных путей, связанных с изменением инфекционной структуры основных возбудителей. Важную роль при этом играет повышение этиологической значимости внутриклеточной инфекции, в том числе и хламидийной [3, 5–8]. Сегодня оториноларингологи в своей практической работе также стали чаще встречаться с воспалительными процессами верхних отделов респираторного тракта, инициируемыми хламидийной инфекцией [4]. В научной литературе стали появляться работы, указывающие на важную роль хламидий в этиопатогенезе воспалительных заболеваний носа, его придаточных пазух и глотки у детей. Но исследований, посвященных значимости хламидийной инфекции при хроническом аденоидите, крайне мало, они носят противоречивый характер. Так, по данным ученых, частота выявления хламидийного возбудителя у детей с воспалительной патологией носоглоточной миндалины колеблется в значительных пределах — от 45,0 до 74,4 % [1, 2].

В последние годы накапливается все больше сведений о ключевой роли иммунной системы в развитии инфекционного воспаления хламидийного генеза. В достаточно большом числе исследовательских работ представлена информация об изменениях иммунного статуса детей с заболеваниями урогенитального и нижнего дыхательного трактов. Согласно этим данным, хламидии вызывают нарушения клеточных ме-

ханизмов 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, в том числе и при хроническом аденоидите, на сегодняшний момент остаются малоизученными. Цель нашей работы состояла в изучении эпидемиологических и иммунологических особенностей проявления у детей хронического аденоидита, ассоциированного с хламидийной инфекцией.

Материалы и методы

Обследовано 169 детей в возрасте от 3 до 15 лет, поступивших в ЛОР-отделение с обострением хронического аденоидита. В качестве контроля использовались лабораторные данные 40 условно здоровых детей этого же возраста, у которых не были диагностированы ЛОР-заболевания, сопутствующая тяжелая соматическая патология и хламидийная инфекция. Проводилась верификация двух видов хламидий: *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydophila pneumoniae*. Для выявления хламидийных структур (антигенов и ДНК) применялись прямой иммунофлуоресцентный метод с использованием тест-систем «Хламислайд» («Лабдиагностика») и ПЦР с использованием тест-систем «ВектоХламидНК-ампли» («Вектор-Бест»). Видоспецифические противохламидийные иммуноглобули-

ны классов G и M к *Chlamydophila pneumoniae* и *Chlamydia trachomatis*, иммуноглобулины класса G к *Chlamydia trachomatis* определялись иммуноферментным методом с использованием тест-систем «ХламиБест-стрип» («Вектор-Бест»). Материалом для прямой идентификации хламидийного антигена являлись мазки-соскобы со слизистой оболочки верхнего отдела задней стенки глотки.

Исследование клеточного иммунитета проводилось методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител к поверхностным клеточным антигенам лимфоцитов CD3, CD4, CD8, CD16, CD72 («Сорбент»). Концентрацию иммуноглобулинов классов M, A и G в крови оценивали методом радиальной иммунодиффузии в геле.

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 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, равного 0,02 [9].

Результаты

Хламидийные структуры в мазках, взятых со слизистой оболочки глотки детей с обострением хронического аденоидита, были обнаружены у 86 из 169 детей (в 51 %, 95 % ДИ 43–58). В видовой структуре преобладал удельный вес *Chlamydophila pneumoniae*, которая была верифицирована у 67 лиц (в 40 %, 95 % ДИ 32–47). *Chlamydia trachomatis* идентифицировалась почти в два раза реже ($p < 0,001$) и определялась у 35 детей (21 %, 95 % ДИ 15,0–27,1). У 16 детей (в 10 %, 95 % ДИ 6–14) имело место одновременное присутствие двух видов хламидий. У детей дошкольного возраста хламидии выявлялись чаще, чем у детей школьного возраста ($p = 0,01$): соответственно в 59 % (95 % ДИ 49–69) против 40 % (95 % ДИ 29–51).

Серологические тесты проведены 83 детям. Из 38 обследованных детей, у которых были отрицательные результаты тестов по выявлению хламидий, у двух детей были зафиксированы сомнительные титры IgG к *Chlamydophila*

pneumoniae. Наличие специфических антител к хламидофильной инфекции у этих детей является свидетельством перенесенного в прошлом пневмохламидиоза в виде остаточной серологии либо связано с наличием фонового титра, обусловленного широкими контактами с хламидиями, которые не привели к развитию инфекции.

У 45 детей с индентифицированными хламидиями значительно чаще ($p = 0,001$) выявлялся IgG к *Chlamydophila pneumoniae* (у 28 человек, в 62 %, 95 % ДИ 48–76) по сравнению с *Chlamydia trachomatis* (у 8 детей, в 18 %, 95 % ДИ 8–30). В диагностических титрах IgG к *Chlamydophila pneumoniae* определялся у 16 человек (в 36 %, 95 % ДИ 22–50). Из них сильноположительные (титр более 1:40) и положительные (титр более 1:20) результаты имели место соответственно у 9 (в 20 %, 95 % ДИ 10–33) и у 7 (в 16 %, 95 % ДИ 7–28) детей. У 12 детей (в 27 %, 95 % ДИ 15–40) уровень антихламидийных IgG был невысоким (титр менее 1:20) и характеризовался как слабоположительный. Детей с сомнительными результатами теста (титр менее 1:5) не было. Ни у одного больного ребенка с положительными маркерами прямых тестов по выявлению хламидий не были найдены иммуноглобулины класса M к *Chlamydophila pneumoniae*.

Сильноположительных титров IgG-антител к *Chlamydia trachomatis* не зарегистрировано. Положительные результаты определялись у трех детей (в 6,7 %, 95 % ДИ 1–16). Слабоположительные и сомнительные титры были обнаружены соответственно у двух и у трех детей. У пяти детей (в 11 %, 95 % ДИ 4–22) было одновременное наличие противохламидийных IgG к основному белку наружной мембраны двух видов хламидий. Отрицательные результаты на наличие специфических IgG к обоим видам хламидий были зарегистрированы у 17 человек (в 38 %, 95 % ДИ 24–52).

Анализ клинико-анамнестических данных показал, что детей с давностью заболевания от семи месяцев до двух лет было больше в группе с диагностированной хламидийной инфекцией (55 % против 45 %, $p = 0,01$). Однако при более длительных сроках заболевания наблюдалась обратная тенденция: продолжительность болезни свыше двух лет отмечалась у большего числа детей с отсутствием хламидий (51 % против 35 %, $p = 0,04$). Число детей с продолжительностью болезни менее шести месяцев было одинаковым в обеих группах ($p = 0,4$).

Детей с обострением хронического аденоидита более пять раз в год или с практически

Таблица 1

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

Показатели	Дети с хламидийной инфекцией (n = 39)	Дети без хламидийной инфекции (n = 37)	Контрольная группа (n = 40)
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	8 (6,0–10,6)	7,2 (5,6–8,1)	6,4 (5,6–7,2) $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
Эозинофилы, %	2 (2,0–5,0)	2 (1,0–4,5)	2 (2,0–4,0)
Эозинофилы, $10^9/\text{л}$	0,2 (0,1–0,5)	0,2 (0,1–0,3)	0,2 (0,1–0,2)
Сегментоядерные лейкоциты, %	53 (46–61)	58 (50–65)	45 (39–51) $p_{1-3} = 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
Сегментоядерные лейкоциты, $10^9/\text{л}$	4,2 (2,9–5,9)	4,1 (3,1–4,9)	2,8 (2,4–3,2) $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
Лимфоциты, %	37 (26–44)	30 (24–40)	42 (34–51,5) $p_{1-3} = 0,002$; $p_{2-3} < 0,001$
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	2,7 (2,1–3,9)	2,2 (1,5–2,7) $p_{1-2} = 0,03$	2,6 (2,1–3,5) $p_{2-3} = 0,002$
Моноциты, %	6,5 (4–9)	7 (5–9)	3 (2–5) $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
Моноциты, $10^9/\text{л}$	0,5 (0,3–0,9)	0,5 (0,3–0,7)	0,2 (0,1–0,4) $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$
СОЭ	13 (5–28)	7 (3–16) $p_{1-2} = 0,02$	—

p – статистически значимые различия между показателями I, II и III групп.

непрерывно-рецидивирующим течением было значительно больше в группе лиц с верифицированным хламидиями (74 ребенка, 86 %, 95 % 78–93 против 54 детей, 65 %, 95 % ДИ 55–75, $p < 0,001$).

Анализ анамнестических данных по наличию сопутствующих ЛОР-заболеваний и патологии со стороны других систем организма у детей с хроническим аденоидитом, ассоциированным и неассоциированным с хламидийной инфекцией, не выявил значимых различий. Клиническая картина проявления хронического аденоидита также не имела четких патогномоничных симптомов, за исключением того, что у инфицированных хламидиями детей чаще наблюдалось наличие слизи, гноя или гнойных корочек на задней стенке носоглотки (71 % против 53 %, $p = 0,02$).

У детей обеих групп были обнаружены однонаправленные изменения отдельных параметров лейкоцитограммы (табл. 1). Так, у больных детей имело место статистически значимое повышение ($p < 0,001$) абсолютной концентрации лейкоцитов, абсолютного и относительного содержания сегментоядерных лейкоцитов, относительной концентрации моноцитов на фоне относительного лимфоцитоза. В отличие от детей с выявленными хламидиями у детей с их

отсутствием различия с контролем коснулись и абсолютной концентрации лимфоцитов, содержание которых было значительно меньше у больных детей ($p = 0,002$). Повышение скорости оседания эритроцитов, которое наряду с лейкоцитозом и изменением лейкоцитарной формулы является патогномоничным неспецифическим признаком наличия в организме инфекционных воспалительных процессов, было значительно выше у больных детей с идентифицированными хламидийными структурами.

У больных детей наблюдалось (табл. 2) снижение количества CD3^+ и CD4^+ Т-лимфоцитов по сравнению с условно здоровыми детьми ($p < 0,02$). Кроме этого, у детей, инфицированных хламидиями, имело место статистически значимое повышение ($p = 0,01$) процентного содержания Т-лимфоцитов с фенотипом CD8^+ , а также уменьшение иммунорегуляторного индекса ($p = 0,02$). Различий между детьми с хроническим воспалением носоглоточной миндалины, у которых хламидии не были обнаружены, и группой контроля было меньше, они затрагивали только процентное содержание НК-клеток, характеризующих напряженность неспецифического звена клеточного иммунитета. Их процентное содержание было выше ($p = 0,03$) в группе больных детей (20 % против 16 %). Учи-

Таблица 2

Показатели клеточного иммунитета у больных и здоровых детей (Me и ИКИ)

Показатели	Дети с хламидийной инфекцией (n = 39)	Дети без хламидийной инфекции (n = 37)	Контрольная группа (n = 40)
CD3 ⁺ , %	66 (56–72)	64 (56–71)	60 (56–67)
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л	1,5 (1,2–2,2)	1,4 (1–1,7)	2,0 (1,6–2,3) p ₁₋₃ = 0,02; p ₂₋₃ = 0,01
CD4 ⁺ , %	35 (30–42)	36 (32–44)	38 (30–42)
CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,9 (0,7–1,3)	0,8 (0,5–1,1)	1,2 (1–1,5) p ₁₋₃ = 0,02; p ₂₋₃ = 0,01
CD8 ⁺ , %	28 (21–32)	26 (23–29)	26 (19–32) p ₁₋₃ = 0,01
CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,7 (0,5–1)	0,5 (0,4–0,8) p ₁₋₂ = 0,02	0,6 (0,4–0,8)
CD16 ⁺ , %	17 (14–24)	19,5 (13–24)	16 (13–19) p ₂₋₃ = 0,03
CD16 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,5 (0,3–0,7)	0,4 (0,3–0,6)	0,5 (0,3–0,6)
CD72 ⁺ , %	18 (15–22)	18 (14–21)	14,5 (10–20)
CD72 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,4 (0,3–0,6)	0,4 (0,3–0,7)	0,4 (0,3–0,6)
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,3 (1–1,8)	1,4 (1,1–1,9)	1,5 (1,1–2,1) p ₁₋₃ = 0,02

p – статистически значимые различия между показателями I, II и III групп.

тывая, что при множественных сравнениях был установлен более жесткий уровень значимости ($p = 0,02$), мы считаем, что существование этих различий пока не доказано. При сравнении групп больных детей различия в иммунологическом статусе касались только CD8⁺T-лимфоцитов, элиминирующих инфицированные клетки, абсолютная концентрация которых была выше у детей с положительными хламидийными маркерами ($p = 0,02$).

При сравнении показателей гуморального звена иммунитета установлено статистически значимое повышение ($p < 0,001$) уровня сывороточного IgA как у детей с верифицированной хламидийной инфекцией (Me = 2,1 г/л), так и у детей с отсутствием хламидий (Me = 2,4 г/л), по сравнению с контролем (Me = 0,5 г/л). Кроме этого у больных детей с неподтвержденной хламидийной инфекцией наблюдались более высокие концентрации IgM и IgG (соответственно Me = 1,4 г/л и Me = 14,4 г/л) по сравнению со здоровыми детьми (соответственно Me = 0,9 г/л и Me = 8,6 г/л, $p < 0,02$). При сравнении показателей гуморального иммунитета у больных детей были получены различия лишь по содержанию IgG, концентрация которого была значительно больше у детей с неподтвержденной хлами-

дийной инфекцией (14,4 г/л против 10,8 г/л, $p < 0,001$).

Заключение

Таким образом, у детей с обострением хронического аденоидита, госпитализированных в ЛОР-отделение вследствие неэффективного лечения в амбулаторных условиях, установлена чрезвычайно высокая частота выявления хламидий – у половины больных. Восприимчивость к этой инфекции выше у дошкольников. Хламидийная контаминация слизистой оболочки верхнего респираторного тракта у детей с хроническим аденоидитом осуществлялась как *Chlamydomphila pneumoniae*, так и *Chlamydia trachomatis*. Но большую тропность к слизистой оболочке глотки и носа имели представители вида *Chlamydomphila pneumoniae*, удельный вес которой почти в два раза превышал долю *Chlamydia trachomatis*. Более чем у пятой части детей с идентифицированными хламидиями во всех возрастных группах отмечалась хламидийная микст-инфекция.

Вследствие локальности инфекционного процесса и слабой антигенной нагрузки только две трети больных детей с хроническим аденоидитом, ассоциированным с хламидийной инфекцией, оказались серопозитивными. Причем

в диагностических титрах противохламидийные антитела G определялись только у трети детей.

Хламидии чаще диагностировались в сроки от шести месяцев до двух лет от предполагаемого начала заболевания. Но у детей с продолжительностью хронического аденоидита свыше двух лет хламидийный возбудитель верифицировался значительно реже. Это может быть связано с трансформацией хламидий в персистирующие L-формы, затруднительные для диагностики и определяющие переход активного воспалительного процесса в неактивный с малосимптомными проявлениями.

На более тяжелое течение хронического аденоидита у детей с выявленной хламидийной инфекцией указывало наличие большего числа обострений в год по сравнению с детьми, у которых хламидии не идентифицированы. Клиническая картина проявления хронического аденоидита у инфицированных детей не имела четких патогномоничных симптомов, за исключением того, что у них значительно чаще встречается такой симптом, как наличие слизи, гноя или гнойных корочек на задней стенке носоглотки.

Изменения в лейкограмме и иммунограмме у детей с обострением хронического аденоидита независимо от наличия или отсутствия хламидий соответствуют стандартному ответу организма на воспалительный инфекционный процесс, проявляющийся неспецифическими изменениями лейкоцитарных показателей, угнетением Т-клеточного и активацией гуморального звеньев иммунитета. В отличие от детей с неподтвержденной хламидийной инфекцией гематологические признаки инфекционной интоксикации у детей с верифицированной хламидийной инфекцией, индикатором которой является скорость оседания эритроцитов, более выражены. Проведенные исследования показали существование особенностей в иммунореактивности больных детей с верифицированными хламидиями, заключающихся в меньшей активности гуморального звена иммунитета и в более выраженном дисбалансе в работе клеточного иммунитета.

EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL PATHOGENIC CHARACTERISTICS OF CHRONIC ADENOIDITIS ASSOCIATED WITH CHLAMYDIA INFECTION

*E.V. Belova, T.A. Kapustina, V.T. Manchuk,
O.A. Kolenchukova*

Synopsis. On the basis of the examination, being provided to 169 children in ages from 3 to 15, who were hospitalized to otorhinolaryngological ward

with acute chronic adenoiditis, the authors found high contamination of mucous with chlamydia. To identify chlamydia structures and specific antibodies we used direct and indirect methods. The article represents specific structure of verified pathogens as well as clinical signs of adenoiditis, associated with chlamydia infection and the peculiarities of immune response of a child to chlamydia.

Литература

1. *Kauppinen M., Saikku P.* Pneumonia due to Chlamydia pneumoniae: prevalence, clinical features, diagnosis and treatment // Clin. Infect. Dis. 1995. 21. 3. 5244–5252.
2. *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. 42. 1. 194–196.
3. *Пальчун В.Т., Гуров А.В., Чиквин В.Ю.* Роль хламидийной и микоплазменной инфекции в заболеваниях верхних дыхательных путей // Вестн. оториноларингологии (Материалы V Всероссийской конференции оториноларингологов). 2006. 5. 60–61.
4. *Линьков В.И., Цурикова Г.П., Чурилина И.Е. и др.* Значение хламидийной инфекции в развитии хронических воспалительных заболеваний глотки // Новости оториноларингологии и логопатологии. 1995. 3,4. 164.
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. *Heiskanen-Kosma T., Korpil M., Jokinen C., et al.* Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. Ibid. 1998. 17. 986–991.
7. *Пискунов Г.З., Пискунов С.З.* Клиническая ринология. М.: Миклош, 2002.
8. *Лобзин Ю.В., Ляшенко Ю.И., Позняк А.Л.* Хламидийные инфекции. СПб.: Фолиант, 2003.
9. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999.