

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

УДК: 616.2-002-07-053.2-022.7:[579.882+579.887]

**Елоева З.В., Акинина М.Н.,
Беловодская И.В., Дяченко М.С.**

*Харьковская медицинская академия
последипломного образования*

*Харьковская областная детская
инфекционная клиническая больница*

*Харьковская городская детская
поликлиника №23*

*Специальная медико-санитарная часть
№13 МЗ Украины, г. Харьков*

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ПРИ ЛИХОРАДКАХ НЕЯСНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ У ДЕТЕЙ

Было проведено исследование 60 детей от 8 месяцев до 17 лет, поступивших в диагностическое отделение инфекционного стационара с лихорадками неясного происхождения и обследованных на ряд цитокинов (интерлейкинов - 1 β , 2, 6, ФНО, а также γ -ИФ) и местные факторы защиты (комплемент, лизоцим) с целью усовершенствования ранней диагностики инфекционной (в частности, внутриклеточной – хламидийной и микоплазменной) и соматической патологии, основным и единственным проявлением которой является лихорадка.

Результаты проведенных исследований указывают на патогенетическую роль цитокинов и местных факторов защиты при вялотекущей вирусной, бактериальной и микст-патологии, вызванной персистирующими вне- и внутриклеточными инфекциями.

Положительная маркерная и молекулярно-генетическая диагностика является показанием для проведения

направленной этиотропной и патогенетической терапии.

В исходе лихорадок неясного происхождения нередко формируются заболевания с аутоиммунным механизмом развития. Направленная дифференцированная терапия позволяет купировать инфекционный процесс, нормализовать температуру тела и предупредить формирование системных заболеваний соединительной ткани.

Ключевые слова: *лихорадка неясного происхождения, интерлейкины, местные факторы защиты.*

К феномену измененной реактивности с повышенной чувствительностью и аллергическим компонентом относятся лихорадки неясного происхождения [1, 7, 8]. Главное патогенетическое значение имеют цитокины и неспецифические факторы защиты. Большинство авторов признает, что по своей этиологической патогенетической и клинической сущности лихорадок неясного происхождения (ЛНП) определяют фон к развитию персистирующих внутриклеточных инфекций, что дает основание рассматривать таких детей как группу угрожаемых по этим заболеваниям, вызываемым нередко атипичными возбудителями – хламидиями и микоплазмами [2, 3, 5, 9].

Ведущую роль в патогенезе ЛНП играет интерлейкин-1 (“ключевой”, воспалительный, медиаторный), участвующий также в процессах иммунорегуляции.

В целом лихорадка – это терморегуляторная реакция организма, запускающая ряд иммунных и эндокринных реакций организма, воздействующая на ЦНС.

Интерлейкин-1 β (IL-1 β) – медиатор, обладающий свойствами эндогенного пирогена и вырабатывается активированными клетками моноцитарно-макрофагального ряда. Способность синтеза и секреции IL-1 β присуща и неопластическим аналогам

этих клеток. Кроме того, макрофаги выполняют посреднические функции, стимулируют выработку γ -интерферона (γ -ИФ), IL-2,6, фактора некротизации опухолей (ФНО), комплемента, лизоцима, кортикостероидов.

Поэтому **целью** проведенного исследования было усовершенствование диагностики ЛНП путем определения серологических маркеров и молекулярно-генетических показателей, а также показателей иммунного статуса с выявлением особенностей иммунного ответа и проведение факторно-корреляционного анализа полученных результатов. **Задания** исследования соответствовали поставленной цели и состояли в определении роли ЛНП в манифестации инфекционно-хронической и соматической патологии, а также в оценке динамики ряда цитокинов (IL-1 β , 2, 6, ФНО, γ -ИФ) и факторов местной защиты (лизоцима и комплемента) на фоне терапии [4, 6].

В процессе работы были использованы следующие **материалы и методы исследования**: изучение клинико-anamnestических и эпидемиологических данных, общепринятое лабораторно-инструментальное обследование, а также обследование по предложенной нами программе маркерных и молекулярно-генетических показателей; определение в сыворотке крови IL-1 β , 2, 6, ФНО, γ -ИФ, лизоцима, комплемента.

Для верификации этиологических факторов исследовали ДНК внутриклеточных агентов методом ПЦР в сгустке крови; метод иммуноферментного анализа (ИФА) использовали для определения специфических антител в сыворотке крови. Определение IL-1 β , 2, 6, TNF, γ -ИФ, лизоцима и комплемента в сыворотке крови проводили при помощи иммуноферментных тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (РФ) согласно прилагаемой инструкции.

В исследование были включены 60 детей с ЛНП в возрасте от 8 месяцев до

17 лет, находившихся в диагностическом отделении ОДИКБ г. Харькова. Неустановленным остается диагноз в 20% случаев, однако 60-70% лихорадок проходят без последствий. Для тщательного подробного обследования необходима госпитализация в диагностическое отделение инфекционного стационара.

По нашим данным, дети с ЛНП поступают в диагностическое отделение ОДИКБ. За 2010 - 2013 годы госпитализировались пациенты преимущественно на 3-4-й неделе заболевания. Часть детей не находились в этот период под наблюдением медиков – родственники занимались самолечением (9 детей), в основном (21) наблюдались участковыми педиатрами и получали терапию в амбулаторном порядке, 30 детей поступили в соматический стационар в связи с тяжестью состояния (кетоз, гиперпирексия). До поступления в ОДИКБ 45 детей получали антибактериальные препараты (в основном макролиды, полусинтетические пенициллины, фторхинолоны и даже цефалоспорины), 9 – противовирусную терапию, 6 – нестероидные противовоспалительные средства. Однако в связи с отсутствием эффекта от проводимого лечения, безрезультатности обследования, с диагнозом ЛНП дети направлялись в ОДИКБ. По возрасту преобладали дети 6-12 лет. 2/3 (42) пациентов поступили в среднетяжелом состоянии, 18 – в тяжелом состоянии, которое требовало инфузионной терапии для коррекции дисметаболизма и снятия интоксикации неясного генеза. Антибактериальная терапия в отделении проводилась практически всем детям, однако начало курса, его длительность и выбор препарата зависели от тяжести состояния на момент поступления, предшествующего лечения и первичных параклинических данных. Противовирусная терапия назначалась после получения положительной маркерной диагностики на ДНК - вирусы. Нестероидные противовоспалительные средства

назначены были 15 детям с отсутствием какой-либо динамики на фоне проводимой терапии (нурофен, ибупрофен).

Длительность пребывания в диагностическом отделении колебалась от 2 дней (ребенку был диагностирован пансинусит и он был переведен в специализированный стационар) до 25 дней; в среднем около 2-х недель.

Расшифровка диагноза закончилась у 12 детей исключением инфекционной патологии и переводом в соматический стационар или выпиской с рекомендациями консультации у соответствующего специалиста (системные заболевания соединительной ткани, гематологическая и почечная патология, гипертиреоз). Заболевания инфекционной природы выявлены у 48 пациентов из 60 в виде изолированной стрептококковой инфекции (10), сочетания стрептококковой инфекцией с герпесвирусной (18), персистирующей герпетической инфекции (7), атипично-герпесвирусной инфекции (6), атипичной (6) и аденовирусной (1). Практически все дети имели сопутствующую патологию: дискинезии желчевыводящих путей, диспластическую кардиопатию, диспластическую нефропатию, анемию, atopический дерматит.

При объективном осмотре часто обнаруживались генерализованная лимфаденопатия и незначительный гепатолиенальный синдром, проявления вегето-сосудистой дистонии. Дифференцировать приходится в основном с неопластическими процессами, г.о. гематологическими, и диффузными заболеваниями соединительной ткани различной топологии, реже – с туберкулезом и гипоталамическим синдромом у подростков.

Обсуждение результатов исследований. На основании проведенных исследований нами была предложена программа обследования детей с ЛНП:

I. Клиническая:

- 1) состояние лимфатических узлов;
- 2) аускультативные данные;

3) пальпаторные данные (особенно состояние паренхиматозных органов);

г) наличие диспептического и абдоминального синдромов;

д) оценка неврологического статуса.

II. Лабораторная:

1) 1-й этап –

а) расширенный клинический анализ крови (с ретикулоцитами и тромбоцитами);

б) бактериологические посевы различных биологических сред;

в) посев крови на стерильность (гемокультура);

г) исследование крови на тифо-паратифозную группу;

д) туберкулиновая проба Манту;

е) эхоскопические исследования различных органов и систем;

ж) рентгенологические исследования суставов, придаточных пазух носа и т.д.;

з) ЭКГ;

2) 2-й этап -

а) повторные бактериологические исследования;

б) биохимические исследования (печеночные пробы, протеинограмма, коагулограмма, ревмопробы или ОФП);

в) маркерная диагностика гепатотропных и гепатоспецифичных вирусов ВГ по скринингу;

г) ПЦР;

3) 3-й этап –

а) осмотры различных специалистов (невролога, окулиста, хирурга, эндокринолога и т.д.);

б) инвазивные исследования (гепатобиопсия; пункция – спинальная, стерильная; ФЭНДС, РМС, колоноскопия);

в) томография (ЯМР, компьютерная);

г) определение иммунного статуса;

д) скрининг на аутоиммунный процесс;

е) аллергопробы.

При сопоставлении вышеуказанных иммунных показателей и выявлением особенностей иммунного ответа у детей с ЛНП и на основании проведения

факторно-корреляционного анализа разработан алгоритм усовершенствования протокола диагностического обследования с последующим составлением методических рекомендаций.

Использование в комплексном обследовании детей с ЛНП ряда показателей иммунного статуса помогло в определении на раннем этапе генеза данной лихорадки и дальнейшего обследования, объема терапии и прогнозирования осложнений.

Таким образом, с целью оптимизации ранней диагностики исходного заболевания при ЛНП целесообразно использовать диагностические алгоритмы, которые основываются на высоконадежных показателях.

Предположения с помощью диагностических алгоритмов осуществляется посредством алгебраического суммирования диагностических коэффициентов к моменту достижения диагностического порога, который для 95% уровня

надежности составляет $>13,0$ и для $99,9\% >30,0$.

Алгоритм включает следующие показатели: длительность лихорадки, инфекционный индекс, маркеры, молекулярно-генетические показатели, скрининг на аутоантитела, IL-1 β , 2, 6, TNF, γ -ИФ, комплемент, лизоцим.

Благодаря разработанному алгоритму ошибки диагностики снизились в среднем на 20% по сравнению с 2010 годом.

Исследование по программе ЛНП занимает достаточно много времени. Каковы рекомендации, особенно при фебрильных цифрах? Есть аргументы как в пользу симптоматического снижения температуры тела, так и против него, хотя существуют абсолютные показания для применения антипиретиков, нестероидных противовоспалительных средств, кортикостероидов и антибактериальной терапии (используются антибиотики в основном широкого спектра действия).

Таблица 1

Показатели гемограммы у детей с ЛНП до и после лечения

Группы детей		Лейкоциты	Сегментоядерные нейтрофилы	Эозинофилы	СОЭ
I (n=30)	до	4,5 \pm 1,92	41,12 \pm 11,81	8,9 \pm 3,14	25,14 \pm 8,97
	после	8,7 \pm 1,54	48,12 \pm 8,34	4,3 \pm 1,97	11,34 \pm 5,86
II (n=10)	до	8,10 \pm 1,33	54,34 \pm 7,56	3,0 \pm 1,8	7,0 \pm 2,43
	после	8,20 \pm 1,35	54,30 \pm 7,52	2,8 \pm 1,6	7,2 \pm 2,45
III (n=15)	до	8,35 \pm 1,43	53,24 \pm 7,16	3,4 \pm 2,2	6,8 \pm 2,33
	после	8,25 \pm 1,38	52,34 \pm 7,26	3,0 \pm 1,8	7,5 \pm 2,48

Повторное исследование периферической крови, проведенное через 2 месяца от начала лечения, показало достоверную тенденцию показателей к нормализации.

Данные исследования отдельных цитокинов представлены в таблице 2.

Низкие уровни провоспалительного IL-6 способствуют длительному течению и хронизации инфекции.

После проведения лечения с использованием этиотропной и патогенетической терапии при повторном исследовании (через 2 месяца) было отмечено увеличение уровней IL-1 и 6.

Катамнестическое наблюдение в течение 6 месяцев показало полное отсутствие эпизодов лихорадки у 80% детей.

Показатели цитокинов у дітей с ЛНП до и после лечения

Групи дітей		IL-1 β (нг/мл)	IL-6 (нг/мл)	TNF (нг/мл)
I (n=30)	до	0,234 \pm 0,013	0,435 \pm 0,027	0,156 \pm 0,010
	после	0,430 \pm 0,020	0,578 \pm 0,032	0,097 \pm 0,009
II (n=10)	до	0,345 \pm 0,018	0,657 \pm 0,038	0,096 \pm 0,008
	после	0,435 \pm 0,023	0,796 \pm 0,042	0,082 \pm 0,007
III (n=15)	до	0,442 \pm 0,027	0,884 \pm 0,055	0,075 \pm 0,004
	после	0,442 \pm 0,027	0,884 \pm 0,055	0,075 \pm 0,004

Выводы:

Таким образом, персистирующая инфекция, в частности хламидийная и микоплазменная, может быть причиной длительных лихорадок и являться фоном к развитию патологии с аутоиммунным механизмом развития. Направленная дифференцированная этиопатогенетическая терапия позволяет, с одной стороны, купировать инфекционный процесс, с другой – нормализовать температуру тела и предупредить формирование системных заболеваний соединительной ткани с аутоиммунным механизмом развития.

УДК: 616.2-002-07-053.2-022.7:[579.882+579.887]

*З.В.Єлєєва, М.М.Акініна,
І.В.Біловодська, М.С.Дяченко*

*Харківська медична академія
післядипломної освіти*

*Харківська обласна дитяча інфекційна
клінічна лікарня*

*Харківська медична дитяча поліклініка
№23*

*Спеціальна медико-санітарна частина
№13 МОЗ України, м. Харків*

**ДІАГНОСТИЧНИЙ АЛГОРИТМ ПРИ
ЛИХОМАНКАХ НЕЯСНОГО
ПОХОДЖЕННЯ У ДІТЕЙ**

*Було проведено дослідження 60
дітей від 8 місяців до 17 років, які
надійшли до діагностичного відділення*

*інфекційного стаціонару з лихоманками
неясного походження й обстежених на
ряд цитокинів (інтерлейкінів - 1 β , 2, 6,
ФНП, а також γ -ІФ і місцевих чинників
захисту (комплемента, лізоциму) з метою
удосконалення ранньої діагностики
інфекційної (зокрема,
внутрішньоклітинної – хламідійної та
мікоплазменної) і соматичної патології,
основним та єдиним проявом якої є
лихоманка.*

*Результати проведених досліджень
свідчать про патогенетичну роль
цитокинів і місцевих чинників захисту
при вірусній і бактеріальній патології,
що викликана персистуючими
внутрішньо- і позаклітинними
інфекціями.*

*Позитивна маркерна та
молекулярно-генетична діагностика є
показанням для проведення спрямованої
етіотропної та патогенетичної терапії.*

*Внаслідок лихоманок неясного
походження нерідко формуються
захворювання з аутоімунним механізмом
розвитку. Спрямована диференційована
терапія дозволяє купувати інфекційний
процес, нормалізувати температуру
тіла та попередити формування
системних захворювань з'єднувальної
тканини.*

Ключові слова: *лихоманка неясного
походження, інтерлейкіни, місцеві
чинники захисту.*

УДК: 616.2-002-07-053.2-022.7:[579.882+579.887]

*Z. Yeloyeva, M. Akinina, I. Bilovodska,
M. Diachenko*

Kharkiv medical academy of postgraduate education

Kharkiv regional children's infectious diseases hospital

Kharkiv city children's polyclinic №23

Special medical care unit of the ministry of health of Ukraine №13, Kharkiv

THE DIAGNOSTIC ALGORITHM OF UNKNOWN GENESIS FEVERS IN CHILDREN

The investigation of several cytokines (interleukines 1- β , 2, 6, TNF and γ -IF) and local factors of defence (complement, lysocyme) in children who suffer from unknown genesis fevers in order of perfection of early features diagnostics of infectious (particularly intracellular pathology – chlamydial and mycoplasmic) and somatic one, when the fever is the main and singular feater of it. There were investigated 60 children in the age from 8 monthes to 17 years.

The results of carried investigations testified about pathogenetic role of cytokines and local factors of defence in viral and bacterial pathology caused by persistent out- and intracellular infections.

The positive marker and molecular-genetic diagnostics based the necessity of ethio- and pathogenetic therapy.

The unknown genesis fevers often caused the development of diseases with autoimmune mechanism. The differential therapy decreased the manifestation of infectious process and normalized the temperature, preventing the formation of system diseases of connective tissue.

Keywords: *unknown genesis fevers, interleukins, local factors of defence.*

Литература:

1. Беляева Л.М. Лихорадка у детей / Л.М.Беляева // Медицинские новости. – 2004. - №2. – С. 38-42.

2. Власенко Е.М. Микоплазменное инфицирование больных хронической болезнью почек IV степени, состояние иммунного статуса и содержание про- и противовоспалительных цитокинов / Е.М.Власенко // Проблемы сучасної медичної науки й освіти. – 2010. - №2. – С. 70-74.

3. Делягин В.М. Лихорадка. Многообразие причин и сложность решения / В.М.Делягин // Здоровье ребенка. – 2012. - №6 (41). – С. 171-176.

4. Кетова Г.Г. Особенности использования жаропонижающих препаратов у детей / Г.Н.Кетова // РМЖ. – 2008. - №18. – С. 1170-1172.

5. Коровина Н.А. Острая лихорадка у детей / Н.А.Коровина, И.Н.Захарова, А.Л.Заплатников // РМЖ. – 2005. - №17. – С. 1165-1170.

6. Крамарев С.А. Лечение лихорадки у детей / С.А.Крамарев // Здоровье ребенка. – 2012. - №8 (43). – С. 123-128.

7. Студеникин В.М. Клинические аспекты терморегуляции у детей / В.М.Студеникин, А.А.Степанов, В.И.Шелковский, О.И.Маслова // Вопросы современной педиатрии. – 2003. – Т. 4. – С. 54-60.

8. Юлиш Е.И. Патогенетические аспекты лихорадки у детей, показания и методы ее купирования / Е.И.Юлиш // Здоровье ребенка. – 2009. - №4 (19). – С. 71-81.

9. Boivin J.M. Management of paediatric fever: is parents' skill appropriate?/J.M.Boivin, F.Weber, R. Fay, P. Monin // Arch. Pediatr. – 2007. – V. 4. – P. 322-329.