

Єлоєва З.В., Філонова Т.О., Кисельова Л.П., Матвієнко С.О.,
Дяченко М.С.

Харківська медична академія післядипломної освіти
**ЗНАЧЕННЯ РЕЦИДИВУЮЧОЇ ТА ПЕРСИСТУЮЧОЇ
ВНУТРІШНЬОКЛІТИННОЇ ІНФЕКЦІЇ ДЛЯ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ
СОМАТИЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ**

Було проведено дослідження дітей із лихоманками неясного походження, обстежених на ряд цитокінів (інтерлейкінів - 1- β , 6, ЧНП) і місцевих чинників захисту (лізоциму, комплементу) з метою удосконалення ранньої діагностики інфекційної та соматичної патології. Було обстежено 100 дітей доцільного віку.

Результати проведених досліджень свідчать про патогенетичну роль цитокінів і місцевих чинників захисту при тривалій інфекційній (рецидивуючій, персистуючій) і соматичній патології.

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

Рецидивуюча та персистуюча інфекція, зокрема стрептококова, хламідійна та мікоплазменна, може бути чинником тривалих лихоманок і є фоном для розвитку захворювань з аутоімунним механізмом розвитку й іншої соматичної патології (гематологічної, ендокринної, ниркової тощо). Спрямована диференційована етіопатогенетична терапія дозволяє, з одного боку, купувати інфекційний процес, з іншого – нормалізувати температуру тіла та попереджати формування хронічних захворювань.

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

Yeloieva Z.V., Philonova T.A., Kiseleva L.P., Matvienko S.A.,

Dichenko M.S.

Kharkov medical academy of postgraduate education

**THE MEANING OF RETURNING AND PERSISTING INFECTIONS
IN DEVELOPMENT OF CHRONIC SOMATIC PATHOLOGY IN
CHILDREN**

The investigation of several cytokines (interleukines 1- β , 6, TNF) and local factors of defence in children who suffer from unknown genesis fevers was provided in order of improving the early diagnostics of infectious and somatic pathology. There were investigated 100 children in the age from 3 to 6 years.

The results of carried investigations testified about pathogenetic role of cytokines and local factors of defence during prolonged infectious and somatic pathology.

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

The prolonged infections (streptococcal, chlamydial and mycoplasmic) may be the cause of unknown fevers and the background for the development of diseases with autoimmune mechanism and other somatic pathology (haematologic, endocrine and so on). The differential ethiopathogenetic therapy decreased the manifestation of infectious process and normalized the body's temperature, preventing the formation of chronic diseases.

Key words: unknown genesis fevers, interleukins, local factors of defence, somatic pathology.

**Елоева З.В., Филонова Т.А., Киселева Л.П., Матвиенко С.А.,
Дьяченко М.С.**

Харьковская медицинская академия последипломного образования
ЗНАЧЕНИЕ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ И ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ
ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ИНФЕКЦИИ ДЛЯ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ
СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

Было проведено исследование детей с лихорадками неясного происхождения, обследованных на ряд цитокинов (интерлейкинов 1- β , 6, ФНО) и местных факторов защиты (лизоцима, комплемента) с целью усовершенствования ранней диагностики инфекционной и соматической патологии. Обследовано 100 детей дошкольного возраста.

Результаты проведенных исследований указывают на патогенетическую роль цитокинов и местных факторов защиты при длительной инфекционной (рецидивирующей, персистирующей) и соматической патологии.

Положительная маркерная и особенно молекулярно-генетическая диагностика является показанием для проведения направленной этиотропной и патогенетической терапии.

Рецидивирующая и персистирующая инфекция, в частности стрептококковая, хламидийная и микоплазменная, может быть причиной длительных лихорадок и являться фоном для развития заболеваний с аутоиммунным механизмом развития и другой соматической патологии (гематологической, эндокринной, почечной и пр.). Направленная дифференцированная этиопатогенетическая терапия позволяет, с одной стороны, купировать инфекционный процесс, с другой – нормализовать температуру тела и предупредить формирование хронических заболеваний.

Ключевые слова: лихорадки неясного происхождения, интерлейкины, местные факторы защиты, соматическая патология.

Лихоманки неясного походження (R 50.9 за МКХ-10) можуть бути маніфестацією не тільки інфекційної (вірусної, бактеріальної типової й атипової внутрішньоклітинної, сполученої), але й різноманітної соматичної патології, що найчастіше має аутоімунний механізм розвитку (системні захворювання сполучної тканини, особливо ревматоїдний артрит і дерматоміозит; аутоімунний гепатит), неопластичних процесів – головним чином гематологічних (лейкозів і лімфогранулематозу); захворювань залоз внутрішньої секреції (аутоімунного тиреоїдиту Хашимото та Ріделя, а також гіпоталамічного синдрому у підлітків).

Лихоманки неясного походження (ЛНП) - це гарячкові стани, які продовжуються більше 3-х тижнів за відсутності інших клінічних проявів.

Основними ознаками ЛНП є підвищення температури тіла від нормальних цифр за умови виключення гострих інфекційних захворювань (з респіраторними або диспептичними проявами) та при неуточненому діагнозі після проведення загальноприйнятих (рутинних) досліджень.

Стрептококова бактеріємія проявляється тільки підвищенням температури тіла. Характерною особливістю стрептокової інфекції (СІ) є те, що в дитячому віці та в подальшому вона набуває рецидивуючого і навіть неперервно-рецидивуючого перебігу й є тригером таких інфекційно-хронічних захворювань, як дифузний гломерулонефрит і ревматизм.

З урахуванням розповсюдженості, до внутрішньоклітинних або атипових інфекцій відносяться хламідіози та мікоплазмози. Атиповий перебіг цих захворювань пояснюється, зокрема, відсутністю однієї з мембран бактеріальної клітини – ядерної оболонки (у хламідій) або ригідної клітинної стінки (у мікоплазм). Серед вірусних інфекцій, які найчастіше маніфестують підвищенням температури тіла, є ДНК – вірусні, що викликаються герпесвірусами: простого герпесу (ВПГ) різних типів, герпесу людини, Ебштейна-Барр (ВЕБ), а також аденовірусами.

Мета дослідження: удосконалення етіологічної діагностики внутрішньоклітинних інфекцій шляхом визначення серологічних і молекулярно-генетичних показників та імунного стану з виявленням особливостей імунної відповіді та проведення багатофакторного та кореляційного аналізу одержаних результатів при різних видах патології.

Досягнення поставленої мети планується виконати за допомогою рішення наступних завдань: 1) оцінки клініко-анамнестичної характеристики дітей із лихоманками неясного походження (ЛНП); 2) вивчення етіологічних чинників ЛНП; 3) надання характеристики імунологічного стану, в тому числі з вивченням рівнів інтерлейкінів (ІЛ) – 1 β , 2, 6, чиннику невротизації пухлин (ЧНП), γ -інтерферону (ІФ), лізоциму, комплементу (Ко); 4) визначення критеріїв діагностики ЛНП на основі клініко-анамнестичних, етіологічних чинників та імунного стану; 5) визначення інформативності та діагностичної значущості рівнів ІЛ – 1 β , 2, 6, ЧНП, γ -ІФ, лізоциму, Ко для прогнозування розвитку хронічних ускладнень у катамнезі дітей із ЛНП різної етіології; 6) розробки діагностичного алгоритму ЛНП на підставі висновків проведення багатофакторного та кореляційного аналізу одержаних результатів для протоколу діагностичного обстеження.

Матеріали та методи дослідження. Для виконання загальної мети та конкретних завдань даної роботи було проведено клініко-лабораторне обстеження 100 дітей із ЛНП, які надійшли до стаціонару без встановленого діагнозу.

Критеріями включення в обстеження були діти з ЛНП, які не супроводжувалися іншими клінічними проявами, не мали зареєстрованої хронічної патології й інтеркурентної інфекції.

Критеріями виключення з обстеження були: діти із встановленим діагнозом, причому в структуру захворювання входило підвищення температури тіла.

Для виконання роботи було використано загальноклінічні та спеціальні методи дослідження. Клінічне спостереження включало в першу чергу фізикальний огляд дітей: визначення стану лімфатичних вузлів, аускультативні та пальпаторні дані (особливо стосовно паренхіматозних органів), наявність диспептичного й абдомінального синдромів, оцінка неврологічного й алергологічного статусу, а також аналіз чинників перинатального ризику, виявлення ранніх специфічних і неспецифічних клінічних симптомів типових і атипових інфекцій - зокрема, внутрішньоклітинних. Верифікація діагнозу здійснювалась на підставі клініко-анамнестичних даних, загальноприйнятих і спеціальних методів обстеження.

Параклінічні методи розподілялись на три етапи: I – клінічний аналіз крові з визначенням ретикулоцитів і тромбоцитів, бактеріологічні посіви різних біологічних середовищ, гемокультура, дослідження на тифо-паратифозну групу, туберкулінова проба Манту, ехоскопія різних органів і систем, рентгеноскопія органів грудної клітини, суглобів, додаткових порожнин носа тощо, ЕКГ; II – повторні бактеріологічні дослідження, біохімія крові (печінкові проби, протеїнограма, коагулограма, ревмопроби, гострофазові показники), маркерна діагностика гепатотропних і гепатоспецифічних вірусів, внутрішньоклітинних збудників, молекулярно-генетичні обстеження; III – інвазивні методи (фіброезофагогастродуоденоскопія, ректороманоскопія, колоноскопія, гепатобіопсія, пункції – спінальна, стернальна тощо), імунограма, скринінг на аутоімунний процес (антинуклеарні антитіла, аутоантитіла до ДНК нативної та денатурованої, одно- та двоспіральної), алергопроби, томографія (ядерно-магнітно-резонансна, комп'ютерна), огляди лікарів (невролога, офтальмолога, гематолога, кардіоревматолога, хірурга, ендокринолога).

Етіологічна розшифровка ЛНП проводилась за допомогою серологічних маркерних (імуноферментний аналіз) і молекулярно-генетичних (полімеразна ланцюгова реакція) методів дослідження.

Матеріалом для обстеження у дітей була кров (згусток і сироватка). Кількісне визначення γ -ІФ проводилось методом (ІФА) на фотометричному аналізаторі з використанням тест-системи «Гамма-ІФН-ІФА». Статистична обробка отриманих результатів проводилась з обчисленням параметричних і непараметричних критеріїв. Крім традиційного аналізу одномірних розподілів, проводився системний кореляційний і багатofакторний аналіз. Статистичний аналіз здійснювали з використанням пакету програм «Statistica 6,0» для персональних комп'ютерів.

Результати дослідження.

Проведене дослідження свідчить, що серед 100 дітей із ЛНП інфекційна патологія верифікована у 80 (80%) хворих, варіанти якої розподілились наступним чином: моновірусні інфекції – 13,33%; монобактеріальні – 16,67%; вірусно-бактеріальні асоціації – 15%, мікст-вірусні – також 15%, мікст-атипові та мікст-вірусно-атипові – по 10%.

При верифікації етіологічних збудників виявлялись бета-гемолітичний стрептокок (β -ГС) – 31,67%, ВПГ – 36,67%; хламідії – 20%; мікоплазми – 10%; аденовіруси – 1,66%; частіше у вигляді як моно-, так і мікст-інфекцій: ізольованої СІ – 10 (16,67%), сполучення СІ із герпесвірусною – 9 (15%), персистуючої герпетичної інфекції – 7 (11,67%), мікст-герпесвірусної інфекції – 9 (15%), хламідійно-герпесвірусної – 6 (10%), хламідійно-мікоплазменної – 6 (10%), аденовірусної – 1 (1,66%).

20 (20%) дітей після виключення інфекційної патології за рекомендаціями фахівців (кардіоревматолога, гематолога, нефролога, ендокринолога) були направлені до соматичного стаціонару.

70 (70%) дітей надійшли до соматичного або інфекційного стаціонару на 3-4-му тижні захворювання у зв'язку із тяжкістю стану – за рахунок гіперпірексії, порушення самопочуття, ознак інтоксикації неясного генезу; 30 (30%) дітей не було госпіталізовано – у 9 дітей мало місце лікування батьками, 21 дитина спостерігалась дільничними педіатрами й одержали терапію амбулаторно (в подальшому також були госпіталізовані).

До надходження до стаціонару 50 (50%) дітей одержали антибактеріальну терапію (АБТ) - головним чином макроліди, напівсинтетичні пеніциліни, фторхінолони і навіть цефалоспорини, 15 (15%) – противірусну терапію (ПВТ), 10 (10%) – нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ).

За віком превалювали діти 6-12 років; 2/3 (42) пацієнтів надійшли с середньотяжкому стані, 18 – в тяжкому стані, яке потребувало інфузійної

терапії для корекції дисметаболізму й інтоксикації. АБТ у відділенні проводилась практично всім дітям, однак початок курсу, його тривалість і вибір препарату залежали від тяжкості стану на момент надходження, попереднього лікування та первинних параклінічних показників.

Противірусна терапія (ПВТ) призначалась після одержання позитивної маркерної діагностики на ДНК-віруси. Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) - нурофен, ібуфен - було призначено 10 дітям за відсутності динаміки на фоні проведеної терапії.

Тривалість перебування в діагностичному відділенні коливалась в середньому в терміні 2 – 4 тижні. 65% дітей мали супутню патологію: дискінезію жовчовивідних шляхів (ДЖВШ), диспластичну кардіопатію, диспластичну та дисметаболічну нефропатію, анемію, atopічний дерматит.

Стрептококова бактеріємія відзначається головним чином у дітей, які є так званими «здоровими» носіями патогенного стрептокока, при наявності провокуючих чинників – інтеркурентних інфекцій, супутньої патології та навіть погіршення житлово-побутових і соціально-матеріальних умов життя; іншими словами, має значення стрес будь-якого походження. При цьому відзначається активація латентної інфекції у “здорових” носіїв або внаслідок масивних змін – після перенесеної пневмонії або бешихи. Криптогенна бактеріємія може розвиватися без видимого вогнища інфекції. Крім температурної реакції, можуть бути незначна інтоксикація й ефемерна висипка внаслідок гіперергічної реакції макроорганізму на циркуляцію в крові β -ГС. Гематогенне розповсюдження стрептокової інфекції може призвести до ураження різних органів у вигляді менінгіта, остеомієліта, гнійного артрити, пієлонефриту, ендокардита.

Внутрішньоклітинні або атипові інфекції – хламідіози та мікоплазмози – можуть бути персистуючими та при тривалому перебігу проявлятися тільки монотонним низьким субфебрилітетом. Особливо це стосується маніфестації

синдрома або хвороби Рейтера. В цьому випадку специфічні антитіла є знахідкою при обстеженні.

Герпесвіруси – ВПГ–1,2; ВЕБ; ЦМВ; аденовіруси - також можуть викликати латентний перебіг захворювання, персистувати в організмі та тільки при провокуючих ситуаціях активізуватися, давати реплікативні форми у вигляді шкірних, респіраторних, ангінозно-залозистих уражень.

При об'єктивному огляді в 75% випадків мали місце генералізована лімфаденопатія та незначний гепато-лієнальний синдром (ГЛС). Диференційований діагноз проведено з неопластичними гематологічними процесами та дифузними захворюваннями сполучної тканини, туберкульозом і гіпоталамічним синдромом у підлітків.

Велике значення в етіології ЛНП мають гістіоцитози та мастоцитози (так званий гемофагоцитарний синдром), в основі яких – гіперпроліферація макрофагів; етіологія цього процесу поки не встановлена. Всі гістіоцитози супроводжуються тріадою клінічних ознак – лихоманкою, ГЛС, генералізованою лімфаденопатією, а лабораторно – моноцитозом за рахунок органо- и тканинносспецифічних макрофагів. Виключають у таких випадках неопластичний процес – відсутність морфологічної атипії у проліферуючих макрофагов.

Системні захворювання сполучної тканини (дерматоміозит, ревматоїдний артрит тощо) також супроводжуються підвищенням температури тіла та загальними неспецифічними ознаками, а в подальшому – аутоагресивним синдромом (імунокомплексні плямисто-папульозні екзантеми, мігруючі міалгії й артралгії) і змінами в клінічному аналізі крові у вигляді гіперлейкоцитозу з паличкоядерним зрушенням і збільшенням ШОЕ.

Серед ендокринопатій актуальними для ЛНП є тиреотоксикоз і гіпоталамічний синдром. При тиреотоксикозі має місце нерегульована антипіретиками гіпертермія (теплове захворювання); методом впливу є

нейролептики, зокрема аміназин, фенобарбітал (люмінал), еглоніл тощо. При цій патології превалюють вегетативні порушення – гіпергідроз, тахікардія, психомоторне збудження, однак ці прояви для даного хворого звичні та зменшуються використанням замісної терапії – наприклад, мерказолілом. Гіпоталамічний синдром в більшій мірі характерний для підлітків, незалежно від статі, однак може бути також синдромом метастатичного ураження гіпоталамуса або внаслідок первинної пухлини мозку. Клінічно це ніяк практично не проявляється, а у випадку маніфестації неопластичного процесу мають місце й інші ознаки цієї патології (больовий синдром, анорексія, кахексія тощо). Інрді має місце сполучення гіпоталамічного та метаболічного синдромів.

У досліджених вивчено імунологічні показники, а саме –цитокіновий статус (інтерфероновий та інтерлейкіновий) і стан місцевих чинників захисту (лізоциму, комплементу).

За даними результатів дослідження, у 90% дітей із ЛНП визначено різного ступеня тяжкості зміни цитокінового статусу (інтерлейкінів-1 β , 2, 6, чиннику невротизації пухлин, γ -інтерферону) і місцевих чинників захисту (лізоциму, Ко).

При бактеріальній моноінфекції відмічено статистично значуще підвищення рівня запальних і прозапальних інтерлейкінів - ІЛ-1 β (0,560 \pm 0,030 нг/мл проти 0,442 \pm 0,027 нг/мл; P<0,05), 2 (3,10 \pm 0,80 Е/мл проти 1,82 \pm 0,45 Е/мл; P<0,05), 6 (6,04 \pm 0,39 пг/мл проти 1,19 \pm 0,10 пг/мл контрольної групи, P<0,05), ЧНП (3,80 \pm 0,90 пг/мл проти 2,50 \pm 0,60 пг/мл; P<0,05) на тлі зниження продукції також прозапального γ -ІФ (4,50 \pm 0,80 пг/мл проти 7,10 \pm 1,30 пг/мл контрольної групи; P<0,05); рівні лізоциму та Ко не мали статистично значущої різниці в порівнянні з контрольною групою.

У дітей з вірусними моноінфекціями виявлено відхилення показників цитокінового статусу та місцевого захисту, але без статистично значущої різниці в порівнянні з контрольною групою.

У дітей з вірусно-бактеріальними асоціаціями мали місце більш значні зміни в імунній системі: статистично більш значуще підвищення рівнів ІЛ-1 β ($0,65\pm 0,04$ нг/мл проти $0,442\pm 0,027$ нг/мл; $P<0,01$), 2 ($4,50\pm 1,18$ Е/мл проти $1,82\pm 0,45$ Е/мл; $P<0,01$), 6 ($8,80\pm 1,35$ пг/мл проти $1,19\pm 0,10$ пг/мл контрольної групи, $P<0,01$), ЧНП ($4,80\pm 1,20$ пг/мл проти $2,50\pm 0,60$ пг/мл; $P<0,01$) на тлі зниження продукції також прозапального γ -ІФ ($2,30\pm 0,33$ пг/мл проти $7,10\pm 1,30$ пг/мл контрольної групи, $P<0,01$) і місцевих чинників захисту – лізоциму та Ко (відповідно $6,11\pm 1,50$ мкг/л проти $10,50\pm 2,61$ мкг/л контрольної групи; $P<0,05$ і $60,55\pm 12,41$ Од/мл проти $110,00\pm 25,10$ Од/мл контрольної групи; $P<0,05$).

У дітей з мікст-вірусними інфекціями відзначалося більш виражене ушкодження імунної системи із статистично значущою різницею з контрольною групою зі збільшенням рівнів прозапальних інтерлейкінів - ІЛ-1 β ($0,740\pm 0,060$ нг/мл проти $0,442\pm 0,027$ нг/мл; $P<0,01$), 2 ($5,60\pm 1,40$ Е/мл проти $1,82\pm 0,45$ Е/мл контрольної групи; $P<0,01$), 6 ($9,40\pm 1,92$ пг/мл проти $1,19\pm 0,10$ пг/мл контрольної групи; $P<0,01$), ЧНП ($5,22\pm 1,31$ пг/мл проти $2,50\pm 0,60$ пг/мл контрольної групи; $P<0,01$) на тлі незначного зниження продукції γ -ІФ ($6,90\pm 0,90$ пг/мл проти $7,10\pm 1,30$ пг/мл контрольної групи; $P>0,05$) і місцевих чинників захисту – лізоциму та Ко.

У хворих із мікст-атиповою (хламідійно-мікоплазменною) інфекцією мало місце статистично незначуще збільшення рівнів прозапальних інтерлейкінів і ЧНП на тлі значного зниження продукції γ -ІФ ($1,50\pm 0,80$ пг/мл проти $7,10\pm 1,30$ пг/мл контрольної групи, $P<0,05$) і місцевих чинників захисту – лізоциму ($4,82\pm 1,21$ мкг/л проти $10,50\pm 2,61$ мкг/л контрольної групи; $P<0,001$) та Ко ($48,11\pm 10,14$ Од/мл проти $110,00\pm 25,10$ Од/мл контрольної групи; $P<0,001$).

У хворих із мікст-вірусно-атиповою інфекцією виявлено найбільш тяжке ушкодження ЦК і місцевої ланок імунітету, а саме - статистично значуще підвищення рівня ІЛ-1 β ($0,860\pm 0,072$ нг/мл проти $0,442\pm 0,027$ нг/мл контрольної групи; $P<0,001$), 2 ($6,78\pm 1,59$ Е/мл проти $1,82\pm 0,45$ Е/мл;

$P < 0,001$), 6 ($10,20 \pm 0,45$ пг/мл проти $1,19 \pm 0,10$ пг/мл контрольної групи, $P < 0,001$), ЧНП ($6,50 \pm 1,60$ пг/мл проти $2,50 \pm 0,60$ пг/мл; $P < 0,001$) на тлі значного зниження продукції γ -ІФ ($1,80 \pm 0,20$ пг/мл проти $7,10 \pm 1,30$ пг/мл контрольної групи; $P < 0,001$) і місцевих чинників захисту – лізоциму ($3,61 \pm 0,90$ мкг/л проти $10,50 \pm 2,61$ мкг/л контрольної групи; $P < 0,001$) та Ко ($36,14 \pm 9,10$ Од/мл проти $110,00 \pm 25,10$ Од/мл контрольної групи; $P < 0,001$).

У роботі за допомогою кореляційного методу проведено системний аналіз імунологічного гомеостазу в досліджуваних групах хворих.

На підставі анамнестичних і клініко-параклінічних даних методом неоднорідної послідовної процедури Вальда – Генкіна вперше розроблено діагностичні критерії суто інфекційної та різноманітної соматичної патології, алгоритм диференційної діагностики моно- та мікст-інфекцій. Кожний показник розбивався на градації згідно методи процедури, визначався діагностичний коефіцієнт (ДК) градації й інформативність (І) ознаки.

У дітей із соматичною патологією мали місце різноманітні, різної спрямованості (в залежності від нозологічної форми) зміни ЦК - статусу та місцевих чинників захисту, ДК градації й І ознаки але вищевикладені особливості їх вмісту та відповідні кореляційні зв'язки були відсутні.

Зіставлення діагностичної значущості клініко-анамнестичних і лабораторних ознак у всіх групах спостереження показало, що дискримінантні властивості для лабораторних ознак були вище, ніж для клініко-анамнестичних даних.

При аналізі діагностичних можливостей цього комплексу ознак виявилось, що вони посідають останнє рангове місце ($I=1,0$).

На підставі результатів клінічного спостереження та змін імунологічних показників у гострий період захворювання, в катамнезі спостереження доведено доцільність застосування диференційних підходів до лікувальної тактики в залежності від виду патології та змін імунологічних показників з метою корекції імунологічних порушень.

Запропоновано алгоритми індивідуального лікування зі включенням у базисну терапію додаткових препаратів антибактеріальної та противірусної дії, що дозволило зменшити частоту формуванні інфекційно-хронічних захворювань (ревматизму, гломерулонефриту) в 2 рази, активації ДНК – вірусних інфекцій – в 1,8 рази, реінфікування атипovими внутрішньоклітинними інфекціями – в 2,5 рази.

Проведений системний аналіз ефективності терапії методом кореляційних зв'язків показав, що найбільший терапевтичний ефект встановлено при застосуванні комбінованої імунокоригувальної терапії зі статистично значущою різницею у хворих без неї ($P < 0,05$).

Застосування системного аналізу встановило, що під впливом як моно-, так і комбінованої імунокоригуючої терапії виникає значна перебудова архітектоники зв'язків імунних показників. При цьому максимальний терапевтичний ефект відзначається через 12 місяців від початку лікування.

Дослідженнями встановлено, що діти, які не отримували імунокоригуючу терапію в гострий період захворювання та під час реабілітації, мали в катамнезі високий інфекційний індекс (2,3-3,2) і підвищену загальну захворюваність.

На підставі результатів досліджень розроблено алгоритми індивідуального лікування дітей з моно- та мікст-інфекціями в стаціонарі та диспансерного спостереження на етапі дитячої поліклініки. Обґрунтовано доцільність реабілітаційних заходів при диспансерному спостереженні дітей з цією патологією з динамічним клініко-лабораторним обстеженням для виявлення змін соматичного, неврологічного й імунологічного статусів і призначення за показаннями диференційованої імунокорекції.

Висновки

1. У науковому дослідженні вирішено актуальне питання значущості інфекційних чинників в етіології та розвитку соматичної патології у дітей, довівши, що серед останніх інфекційна патологія складає 80%.
2. Використання серологічних маркерних і молекулярно-генетичних методів діагностики дає можливість верифікації діагнозу при у дітей і визначення наступних варіантів: моновірусних, монобактеріальних, вірусно-бактеріальних, мікст-вірусних, мікст-атипових, мікст-вірусно-атипових; при верифікації етіологічних чинників у цих дітей частіше виявляються стрептококи, ВПГ, хламідії, мікоплазми й аденовіруси (ізольовано або комбіновано).
3. Реакція імунної системи при інфекційній патології різної етіології супроводжується змінами цитокінової ланки та місцевих чинників захисту; більш тяжке ушкодження імунної системи виявлено при мікст-вірусно-атиповій інфекції та хронічних соматичних захворюваннях..
4. На підставі анамнестичних і клініко-параклінічних даних розроблено діагностичні критерії внутрішньоклітинних інфекцій із рецидивуючим і персистуючим перебігом у залежності від етіоваріанту.
5. Клініко-анамнестичні та лабораторні дані й імунологічне дослідження із застосуванням системного аналізу дозволяють прогнозувати наслідки в катамнезі дітей із внутрішньоклітинними інфекціями різної соматичної патології.
6. Проведення багатофакторного аналізу надало можливості для розробки нових діагностичних критеріїв, у відповідності до яких дискримінантні властивості лабораторних ознак були вище, ніж для клініко-анамнестичних ознак.

Перелік рекомендованих літературних джерел

1. Абатуров О.Є. Лихоманка в дітей та особливості антипіретичної терапії в педіатрії / О.Є.Абатуров, І.А.Височина // Здоровье ребенка. – 2010. - №6 (27). – С.46-52.
2. Богадельников И.В. Инфекцию в карман не спрячешь / И.В.Богадельников, Е.А.Крюгер, А.В.Бобрышева, Г.И.Смирнов // Здоровье ребенка. – 2012. - №8 (43). – С.143-145.
3. Волосовець О.П. Гостра ревматична лихоманка як проблема сучасної дитячої ревматології / О.П.Волосовець // Здоровье ребенка. – 2010. - №3. – С. 106-110.
4. Делягин В.М. Лихорадка. Многообразие причин и сложность решения / В.М.Делягин // Здоровье ребенка. – 2012. - №6. – С. 171-176.
5. Елоева З.В. Атипично протекающая инфекционная патология у детей, вызванная внутриклеточными возбудителями / З.В. Елоева, М.Н. Акинина, И.В. Беловодская, М.С. Усенко // Харківський медичний журнал. – 2013. - №1. – С. 31-35.
6. Елоева З.В. Значение внутриклеточных возбудителей при ЛНП у детей / З.В. Елоева, М.Н. Акинина, И.В. Беловодская // Епідеміологія, гігієна, інфекційні хвороби. – 2013. - №1 (8). – С. 55-58.
7. Елоева З.В. Особенности течения атипично протекающей патологии, вызванной персистирующими внутриклеточными инфекциями / З.В. Елоева, Н.Н. Красножен, М.С. Дьяченко // Матеріали Регіональної науково-методичної конференції 26-27 лютого 2013 року, Артемівськ – Харків, С. 29-32.
8. Елоева З.В. Усовершенствование диагностики и прогнозирования осложнений при ЛНП у детей / З.В. Елоева, В.А. Мищенко, М.Н. Акинина, И.В. Беловодская // Епідеміологія, гігієна, інфекційні хвороби. – 2014. - №2. – С. 31-38.

9. Копча В.С. Тривалий субфебрилітет і гарячка неясного генезу / В.С.Копча, К.М.Легеза // Інфекційні хвороби. – 2011. - №3. – С. 59-74.
- 10.Крамарев С.А. Лечение лихорадки у детей / С.А.Крамарев // Здоровье ребенка. – 2012. - №8. – С. 123-129.
- 11.Марушко Ю.В. Сучасний стан проблеми діагностики та особливостей терапевтичної тактики при респіраторних ураженнях у дітей / Ю.В. Марушко, Д.Г. Десятник // Здоров'я України.- 2008.- №4.- с. 37-38.
- 12.Овчаренко Л.С. Антибактериальная терапия заболеваний, вызванных бета-гемолитическим стрептококком группы А у детей / Л.С. Овчаренко, А.А. Вертегел // Современная педиатрия. – 2012. - №6. – С. 116-120.
- 13.Супотницкий М.В. Эволюционная патология. – М.: Вузовская книга, 2009. – 400 с.
- 14.Супотницкий М.В. Эпидемии и пандемии через 100 лет / М.В.Супотницкий // Новости медицины и фармации. – 2012. - №13-14 (423-424).
- 15.Юлиш Е.И. Патогенетические аспекты лихорадки у детей, показания и методы ее купирования / Е.И.Юлиш // Здоровье ребенка. – 2009. - №4 (19). – С.71-81.
- 16.Юлиш Е.И. Терморегуляция у детей первого года жизни и возможности ее коррекции / Е.И.Юлиш // Здоровье ребенка. – 2010. - №4 (25). – С.76-83.