

НАЙЧАСТІШІ ІНФЕКЦІЙНІ ЧИННИКИ ЛИХОМАНОК НЕЯСНОГО ГЕНЕЗУ В ДІТЕЙ ТА МЕТОДИ ЇХ ДІАГНОСТИКИ

Проф. З. В. Єлоєва, М. М. Акініна*, І. В. Біловодська**

Харківська медична академія післядипломної освіти,

*Харківський національний медичний університет,

**Харківська міська дитяча поліклініка № 23

Проведено клініко-лабораторне обстеження 100 дітей у віці від 7 до 15 років із лихоманками неясного походження та встановлено етіологічні чинники цього патологічного стану.

З метою вдосконалення діагностичного процесу в пацієнтів визначено рівні цитокінів (інтерлейкінів — 1 β , 2, 6, фактора некрозу пухлини). Результати проведених досліджень свідчать про практичну доцільність визначення цитокінів під час проведення діагностичного пошуку та використання цих показників як високоінформативних.

Ключові слова: лихоманки неясного походження, цитокіни, діагностичні критерії.

САМЫЕ ЧАСТЫЕ ИНФЕКЦИОННЫЕ ПРИЧИНЫ ЛИХОРАДОК НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА У ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИХ ДИАГНОСТИКИ

Проф. З. В. Елоева, М. Н. Акинина*, И. В. Беловодская**

Проведено клініко-лабораторне обстеження 100 дітей в віці від 7 до 15 років з лихорадками неясного генезу та виявлені етіологічні фактори даного патологічного стану.

С целью усовершенствования диагностического процесса пациенты обследованы на ряд цитокинов (интерлейкины — 1 β , 2, 6, фактор некроза опухоли). Результаты проведенных исследований свидетельствуют о практической целесообразности определения цитокинов при диагностическом поиске и использования этих показателей как высокоинформативных.

Ключевые слова: лихорадки неясного генеза, цитокины, диагностические критерии.

THE MOST COMMON INFECTIOUS CAUSES OF FEVERS OF UNKNOWN ORIGIN IN CHILDREN AND METHODS OF THEIR DIAGNOSTICS

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

The clinical and laboratory examination of 100 children aged 7 to 15 years with fevers of unknown origin was conducted and etiological factors of the disease state was identified.

In order to improve the diagnostic process, the patients were examined on a variety of cytokines (interleukin — 1 β , 2, 6, tumor necrosis factor). The results of these studies indicate the feasibility of certain cytokines in the conduct of diagnostic searching and using these indicators as highly informative.

Keywords: fevers of unknown origin, cytokines, diagnostic criteria.

Лихоманки неясного походження (ЛНП) — це гарячкові стани, які продовжуються понад 3 тижні за відсутності інших клінічних проявів. Основними ознаками ЛНП є підвищення температури тіла від нормальних цифр за умови виключення гострих інфекційних захворювань (із респіраторними або диспептичними проявами) й у разі неуточненого діагнозу після проведення загальноприйнятих (рутинних) досліджень [2, 6].

Лихоманки неясного походження (R 50.9 за МКХ-10) можуть бути маніфестацією як інфекційної (вірусної, бактеріальної типової й атипової внутрішньоклітинної, сполученої), так і 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 в підлітків) [4, 7].

Незважаючи на те, що проблема ЛНП загальновізнана [5], дослідження, присвячені оптимізації процесу визначення етіологічного чинника ЛНП, нечисленні [1, 3, 5]. Також недостатньо вивчені патогенетичні й імунологічні особливості виникнення саме такого варіанта патологічного стану як ЛНП, уточнення яких підвищить ефективність лікування та прогнозування [1, 8].

Мета роботи — визначення етіологічних чинників ЛНП та можливості використання показників рівнів цитокінів (інтерлейкінів — 1 β , 2, 6, фактора некрозу пухлини) для вдосконалення діагностичного процесу в дітей із ЛНП.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для виконання загальної мети та конкретних завдань цієї роботи проведено клініко-лабораторне обстеження 100 дітей із ЛНП, які надійшли до інфекційного стаціонару без встановленого діагнозу. Критеріями включення в обстеження були діти з ЛНП, що не мали інших клінічних проявів, окрім підвищення температури тіла.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили, обчислюючи параметричні і непараметричні критерії. Крім традиційного дослідження проводили системний багатофакторний аналіз. Статистичний розклад здійснювали з використанням пакета програм Statistica 6.0 для персональних комп'ютерів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами клініко-лабораторного обстеження серед 100 дітей із ЛНП інфекційну патологію верифіковано у 80 (80 %) хворих, варіанти якої розподілилися так: моновірусні інфекції — 13,33 %; монобактеріальні — 16,67 %; вірусно-бактеріальні асоціації — 15 %, мікст-вірусні — також 15 %, мікст-атипові та мікст-вірусно-атипові — по 10 %.

За верифікації етіологічних чинників виявляли β -гемолітичний стрептокок (β -ГС) — 31,67 %, віруси групи герпесів — 36,67 %; хламідії — 20 %; мікоплазми — 10 %; аденовіруси — 1,66 %; частіше у вигляді як моно-, так і мікст-інфекцій: ізольованої стрептококової інфекції (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 %).

За віком превалювали діти 6–12 років; 2/3 (42) пацієнтів надійшли в середньотяжкому стані, 18 — у тяжкому, що потребувало інфузійної терапії для корекції дисметаболізму й інтоксикації. Антибактеріальну терапію у відділенні проводили практично всім дітям, однак початок курсу, його тривалість і вибір препарату залежали від тяжкості стану на момент надходження, попереднього лікування та первинних параклінічних показників [5]. Протівірусну терапію призначали після одержання позитивної маркерної діагностики на ДНК-віруси. Нестероїдні протизапальні засоби — нурофен, ібуфен — було призначено 10 дітям за відсутності динаміки на тлі проведеної терапії. Тривалість перебування в діагностичному відділенні коливалася в середньому в терміні 2–4 тижні [6, 9].

В обстежених вивчено імунологічні показники, а саме цитокіновий статус (інтер-

фероновий 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 (ІЛ) — 1β , 2, 6, фактора некротизації пухлин (ФНП), γ -інтерферону (γ -ІФ)) і місцевих чинників захисту.

У разі бактеріальної моноінфекції відмічено статистично значуще підвищення рівня запальних і прозапальних інтерлейкінів — ІЛ- 1β ($0,560 \pm 0,030$ нг/мл за норми $0,442 \pm 0,027$ нг/мл; $p < 0,05$), 2 ($3,10 \pm 0,80$ Е/мл за норми $1,82 \pm 0,45$ Е/мл; $p < 0,05$), 6 ($6,04 \pm 0,39$ пг/мл за норми $1,19 \pm 0,10$ пг/мл, $p < 0,05$), ФНП ($3,80 \pm 0,90$ пг/мл за норми $2,50 \pm 0,60$ пг/мл; $p < 0,05$) на тлі зниження продукції також прозапального γ -ІФ ($4,50 \pm 0,80$ пг/мл за норми $7,10 \pm 1,30$ пг/мл; $p < 0,05$); рівні лізоциму та комплементу не мали статистично значущої різниці.

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

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

У хворих на мікст-вірусні інфекції визначали більше ушкодження імунної системи зі статистично значущим підвищенням рівнів прозапальних інтерлейкінів — ІЛ- 1β ($0,740 \pm 0,060$ нг/мл за норми $0,442 \pm 0,027$ нг/мл; $p < 0,01$), 2 ($5,60 \pm 1,40$ Е/мл за норми $1,82 \pm 0,45$ Е/мл; $p < 0,01$), 6 ($9,40 \pm 1,92$ пг/мл за норми $1,19 \pm 0,10$ пг/мл; $p < 0,01$), АНП ($5,22 \pm 1,31$ пг/мл за норми $2,50 \pm 0,60$ пг/мл; $p < 0,01$) на тлі незначного зниження продукції γ -ІФ ($6,90 \pm 0,90$ пг/мл за норми $7,10 \pm 1,30$ пг/мл; $p < 0,05$) і місцевих чинників захисту.

На підставі анамнестичних і клініко-параклінічних даних отримано діагностичні критерії суто інфекційної патології в разі ЛНП. Зіставлення діагностичної значущості клініко-анамнестичних і лабораторних ознак у всіх групах спостереження засвідчило, що дискримінантні властивості для лабораторних ознак були вище, ніж для клініко-анамнестичних даних.

ВИСНОВКИ

1. За результатами клініко-лабораторного обстеження визначена значущість інфекційної патології в етіології ЛНП у дітей складає 80 %.

2. Використання серологічних маркерних і молекулярно-генетичних методів діагностики створює можливість верифікації діагнозу в разі ЛНП у дітей і визначення таких варіантів: моновірусних, монобактеріальних, вірусно-бактеріальних, мікст-вірусних, мікст-атипових, мікст-вірусно-атипових; за верифікації етіологічних чинників у цих дітей частіше виявляються стрептококи, вірус простого герпесу (ВПГ), хламідії, мікоплазми й аденовіруси (ізолювано або комбіновано).

3. Реакція імунної системи в разі ЛНП загалом та інфекційної патології зокрема, супроводжується

змінами цитокинової ланки та місцевих чинників захисту; тяжче ушкодження імунної системи виявлено за мікст-вірусно-атипової інфекції.

4. Проведення багатофакторного аналізу дає змогу розробки нових діагностичних критеріїв ЛНП, відповідно до яких дискримінантні властивості лабораторних ознак були вище, ніж для клініко-анамнестичних.

Зважаючи на все це, цікавим є використання показників рівнів цитокінів (інтерлейкінів — 1 β , 2, 6, фактора некрозу пухлини) для своєчасної діагностики інфекційного етіологічного чинника в разі ЛНП, розробка та використання у практичній медицині алгоритму диференційної діагностики з використанням аналізу рівнів цитокінів для впровадження в перспективі в практичну медицину.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Делягин В. М. Лихорадка. Многообразие причин и сложность решения / В. М. Делягин // Здоровье ребенка. — 2012. — № 6. — С. 171–176.
2. Єлоєва З. В. Значение внутриклеточных возбудителей при ЛНП у детей / З. В. Єлоєва, М. Н. Акинина, И. В. Беловодская // Епідеміологія, гігієна, інфекційні хвороби. — 2013. — № 1 (8). — С. 55–58.
3. 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.
4. Копча В. С. Тривалий субфебрилітет і гарячка неясного генезу / В. С. Копча, К. М. Легеза // Інфекційні хвороби. — 2011. — № 3. — С. 59–74.
5. Крамарев С. А. Лечение лихорадки у детей / С. А. Крамарев // Здоровье ребенка. — 2012. — № 8. — С. 123–129.
6. 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.
7. Супотницький М. В. Епідемії і пандемії через 100 лет / М. В. Супотницький // Новости медицины и фармации. — 2012. — № 13–14. — С. 423–424.
8. Усовершенствование диагностики и прогнозирования осложнений при ЛНП у детей / З. В. Єлоєва, В. А. Мищенко, М. Н. Акинина, И. В. Беловодская // Епідеміологія, гігієна, інфекційні хвороби. — 2014. — № 2. — С. 31–38.
9. Юлиш Е. И. Патогенетические аспекты лихорадки у детей, показания и методы ее купирования / Е. И. Юлиш // Здоровье ребенка. — 2009. — № 4 (19). — С. 71–81.