

ДІАГНОСТИЧНЕ І ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННИХ ЗБУДНИКІВ У ВИПАДКУ АТИПОВОЇ ІНФЕКЦІЙНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ

Проф. З. В. Єлоєва, С. О. Матвієнко, М. С. Дяченко

Харківська медична академія післядипломної освіти

Зазначено, що рецидивуюча та персистуюча інфекції, викликані внутрішньоклітинними збудниками, можуть бути чинником тривалих лихоманок, респіраторної патології з повільним перебігом, а також фоном, на якому формуються аутоагресивні, аутозапальні механізми й інша соматична патологія.

Наведено результати дослідження, які свідчать про патогенетичну роль показників цитокінового профілю й місцевих чинників захисту в разі тривалої інфекційної (рецидивуючої, персистуючої) і соматичної патології у дітей.

Акцентовано увагу на тому, що клініко-анамнестичні, лабораторні дані й імунологічне дослідження із застосуванням системного аналізу створюють можливість прогнозувати наслідки в катамнезі дітей із внутрішньоклітинними інфекціями різної соматичної патології, а проведення багатофакторного та кореляційного аналізів дає змогу розробляти нові діагностичні критерії.

Ключові слова: внутрішньоклітинні збудники, лихоманка невизначеного походження, персистуюча внутрішньоклітинна інфекція, інтерлейкіни, місцеві чинники захисту, соматична патологія.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ПРИ АТИПИЧНОЙ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

Проф. З. В. Єлоєва, С. А. Матвієнко, М. С. Дяченко

Отмечено, что рецидивирующая и персистирующая инфекции, вызванные внутриклеточными возбудителями, могут быть фактором длительных лихорадок, медленно протекающей респираторной патологии, а также фоном, на котором формируются аутоагрессивные, аутовоспалительные механизмы и другая соматическая патология.

Приведены результаты исследования, свидетельствующие о патогенетической роли показателей цитокінового профиля и местных факторов защиты при длительной инфекционной (рецидивирующей, персистирующей) и соматической патологии у детей.

Акцентируется внимание на том, что клинико-анамнестические, лабораторные данные и иммунологическое исследование с применением системного анализа позволяют прогнозировать последствия в катамнезе детей с внутриклеточными инфекциями различной соматической патологии, а проведение многофакторного и корреляционного анализов дает возможность разрабатывать новые диагностические критерии.

Ключевые слова: внутриклеточные возбудители, лихорадка неясного происхождения, персистирующая внутриклеточная инфекция, интерлейкины, местные факторы защиты, соматическая патология.

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF INTRACELLULAR PATHOGENS ATYPICAL INFECTIOUS PATHOLOGY IN CHILDREN

Z. V. Yeloyeva, S. O. Matvienko, M. S. Dyachenko

Recurrent and persistent infection caused by intracellular pathogens may be a factor of prolonged fever, slow-moving respiratory disease, as well as background on which are formed autoaggressive, autoinflammatory mechanisms and other somatic pathology.

The article presents the results of a study which indicate a pathogenetic role of the cytokine profile and the local factors of protection during a prolonged infection (recurrent, persistent) and somatic pathology in children.

Clinical-anamnestic, laboratory findings and immunological study of the use of system analysis allow us to predict the consequences of in catamnesis of children with intracellular infections of different somatic pathology, and multivariate and correlation analysis allow for the development of new diagnostic criteria.

Keywords: intracellular pathogens, unknown genesis, persistent intracellular infection, interleukins, local defense factors, somatic pathology.

Сучасні педіатрія й інфектологія приділяють особливу увагу внутрішньоклітинним

інфекціям, які мають торпідний, персистуючий, малосимптомний перебіг, а також тенденцію

до частого рецидування та хронізації з подальшим формуванням хронічної соматичної патології [1, 3, 5].

Незважаючи на інтенсивне вивчення внутрішньоклітинних інфекцій, залишаються суперечливими дані щодо їх клініко-діагностичного та прогностичного значення, особливо в дітей молодшого віку. Зокрема, тривалі лихоманки з невизначеним генезом можуть бути проявом низки інфекційних і соматичних захворювань [2, 6].

Внутрішньоклітинні інфекції є частою причиною хронічної патології, а сприяє їй виникненню аутоімунний механізм розвитку [11]. Інтерес до цієї проблеми пов'язаний, з одного боку, з тим, що необхідними є прогнозування, раннє виявлення та первинна профілактика соматичної патології з формуванням груп підвищеного ризику. З іншого боку, загальновідомою є можливість трансформації гострої патології у дітей у хронічну соматичну патологію у дорослих [7, 9, 10].

Мета роботи — удосконалення етіологічної діагностики внутрішньоклітинних інфекцій шляхом визначення серологічних і молекулярно-генетичних показників, виявлення особливостей імунної відповіді і проведення багатофакторного та кореляційного аналізу одержаних результатів у разі різних видів патології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досягнення поставленої мети виконувалося за допомогою розв'язання таких завдань: 1) оцінки клініко-анамнестичної характеристики дітей із лихоманками невизначеного походження (ЛНП); 2) вивчення етіологічних чинників ЛНП; 3) надання характеристики імунологічного стану, в тому числі з вивченням рівнів інтерлейкінів (ІЛ) — 1 β , 2, 6, чинника 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 катанезі дітей із ЛНП різної етіології; 6) розробки

діагностичного алгоритму ЛНП на підставі висновків проведення багатофакторного та кореляційного аналізу одержаних результатів для протоколу діагностичного обстеження.

Для виконання загальної мети та конкретних завдань цієї роботи було проведено клініко-лабораторне обстеження 100 дітей із ЛНП, які надійшли до стаціонару без установленого діагнозу. Одержано згоду батьків на проведення дослідження.

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

Критеріями виключення з обстеження були: діти зі встановленим діагнозом, до того ж, в структуру захворювання входило підвищення температури тіла. Контрольну групу склали 20 практично здорових однолітків.

Для виконання роботи було використано загальноклінічні та спеціальні методи дослідження. Верифікація діагнозу здійснювалася на підставі клініко-анамнестичних даних, загальноприйнятих і спеціальних методів обстеження.

Етіологічна розшифровка проводилася за допомогою серологічних маркерних (імуноферментний аналіз) і молекулярно-генетичних (полімеразна ланцюгова реакція) методів дослідження [13]. Матеріалом для обстеження у дітей була кров (згусток і сироватка). Визначення рівнів інтерлейкінів крові проводили методом ІФА із застосуванням сертифікованих в Україні реагентів ProCon ІЛ-1 β , 4, 6, TNF- α , γ -ІФ (виробництво «Протеиновый контур», Санкт-Петербург, РФ).

Статистична обробка отриманих результатів проводилася з обчисленням параметричних і непараметричних критеріїв. Окрім традиційного аналізу одномірних розподілів, проводився системний кореляційний і багатофакторний аналіз. Статистичний аналіз здійснювали з використанням пакета програм Statistica 6,0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведене дослідження свідчить, що серед 100 дітей із ЛНП інфекційна патологія

верифікована у 80 % хворих, варіанти якої розподілилися таким чином: моновірусні інфекції — 13,33 %; монобактеріальні — 16,67 %; вірусно-бактеріальні асоціації — 15 %, мікст-вірусні — також 15 %, мікст-атипові та мікст-вірусно-атипові — по 10 %. У разі верифікації етіологічних збудників виявлялися бета-гемолітичний стрептокок (β -ГС) — 31,67 %, вірус простого герпесу (ВПГ) — 36,67 %; хламідії — 20 %; мікоплазми — 10 %; аденовіруси — 1,66 %.

Серед етіологічних збудників частіше виявлялися у вигляді як моно-, так і мікст-інфекцій: ізольованої стрептококової інфекції (СІ) — 16,67 %, сполучення СІ із герпесвірусною — 15 %, персистуючої герпетичної інфекції — 11,67 %, мікст-герпесвірусної інфекції — 15 %, хламідійно-герпесвірусної — 10 %, хламідійно-мікоплазменної — 10 %, аденовірусної — 1,66 %.

У досліджених вивчено цитокіновий статус (інтерфероновий та інтерлейкіновий) і стан місцевих чинників захисту (лізоциму, комплекменту). Згідно з даними результатів дослідження, у 90 % дітей із ЛНП визначено різного ступеня тяжкості зміни цитокінового статусу (ІЛ-1 β , 2, 6, ЧНП, γ -ІФ) і місцевих чинників захисту (лізоциму, Ко).

За допомогою кореляційного методу проведено системний аналіз імунологічного гомеостазу.

У досліджуваних групах хворих вивчення кореляційної структури ІЛ-системи імунітету довело, що у пацієнтів із моновірусними та монобактеріальними інфекціями характер кореляцій має компенсаторну спрямованість, що дає змогу розцінити функціонування ІЛ у нормальному режимі. Кореляційні структури γ -ІФ і місцевих чинників захисту виявили, що у хворих на моновірусну та монобактеріальну інфекцію спостерігається негативна кореляція між рівнем γ -ІФ і місцевих чинників (лізоциму, Ко), що свідчить про характер зв'язків у режимі компенсації.

Проведений кореляційний аналіз між показниками цитокінового (ЦК) статусу виявив пряму кореляцію між вмістом ІЛ-1 β , 6 і γ -ІФ; характер цього зв'язку — компенсаторний.

У хворих із мікст-вірусними інфекціями функціонування ІЛ-системи здійснюється

в режимі гіперкомпенсації з явищами виснаження [4, 8]. Це свідчить про те, що разом із компенсацією визначалися й явища декомпенсації, оскільки встановлене зниження рівня Ко сприяє зниженню рівня γ -ІФ. Під час аналізу кореляційної структури показників місцевого імунного захисту виявлено, що характер зв'язків між ними також мав компенсаторні властивості.

Кореляційний аналіз між показниками ІЛ-статусу довів пряму кореляцію між вмістом ІЛ-1 β і ІЛ-6, що має патогенетичний характер і зворотню кореляцію — між ІЛ-2 і γ -ІФ, що має компенсаторну спрямованість, оскільки дефіцит противірусного γ -ІФ потенціює збільшення також противірусного ІЛ-2.

У пацієнтів із вірусно-бактеріальними інфекціями більшість кореляційних взаємодій має патогенетичний характер, що свідчить про депресію імунних показників загалом. У цій групі хворих виявлено найбільше залучення ЦК-системою зовнішніх зв'язків порівняно з іншими групами хворих, що свідчить про несприятливе функціонування ЦК у режимі декомпенсації.

Кореляційні структури ІЛ-ланки імунітету виявили негативну кореляцію між рівнями ІЛ-1 β і ЧНП. Виявлені взаємодії між параметрами ІЛ-ланки мали декомпенсаторний характер.

Аналіз кореляційної структури показників місцевого імунного захисту засвідчив, що функціонування місцевих імунних чинників також перебуває в режимі декомпенсації.

Проведений кореляційний аналіз між ІЛ і γ -ІФ у хворих із вірусно-бактеріальними інфекціями показав повну роз'єднаність показників ЦК, що має спрямованість у механізмах розвитку.

У хворих із мікст-атиповою (хламідійно-мікоплазменною) інфекцією виявлений характер кореляційних зв'язків має нормокompенсаторний характер. Кореляційні структури показників ІЛ-системи імунітету також виявили функціонування цієї системи в режимі нормокompенсації. Водночас у разі мікст-атипової інфекції всі зв'язки системи місцевого захисту мають декомпенсаторний характер. Проведений кореляційний аналіз між показниками

ЦК-статусу показав один зворотний зв'язок між вмістом ЧНП і γ -ІФ, що також має спрямованість у механізмах розвитку.

У дітей із мікст-вірусно-атиповими інфекціями виявлений характер кореляційних зв'язків має декомпенсаторний характер, що відтворює депресію ЦК-системи загалом. Кореляційні структури показників ІЛ-системи виявили функціонування цієї системи в режимі декомпенсації. У разі вірусно-атипових інфекцій усі зв'язки місцевих чинників захисту мають декомпенсаторний характер. Про глибоку депресію функціонування місцевих чинників імунітету хворих цієї групи свідчить ізольованість показника лізоциму від K_o , тоді як ці показники є прямо патогенетично пов'язаними.

Можна констатувати, що інфікування без атипового збудника значно частіше відзначалося наявністю кореляційних зв'язків, що свідчить про взаємозумовленість імунологічних показників. У разі наявності атипового інфікування відзначалися дисрегуляція та дисбаланс головних чинників імунітету. Виявлене підвищене напруження функціональної системи за відсутності атипового інфікування мало компенсаторний характер і було спрямоване на відновлення як структурних, так і функціональних властивостей системи до початкового рівня.

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. Кожен показник розбивався на градації згідно з методом процедури, визначалися діагностичний коефіцієнт (ДК) градації та інформативність (І) ознаки.

До основних діагностичних критеріїв у випадку моноінфекції віднесено клініко-анамнестичні дані, які мали значення від +6,2 до +2,0 у разі $I > 1,0$ і лабораторні дані від +14,8 до +5,6 у разі $I > 1,26$.

У випадку моноінфекції виділено основні клініко-анамнестичні критерії: прояви вегето-вісцеральних порушень із боку ЦНС; лабораторні: підвищення рівня запальних

і прозапальних ІЛ і ЧНП, зниження продукції γ -ІФ, лейкопенія.

До основних діагностичних критеріїв у випадку мікст-вірусних інфекцій віднесено клініко-анамнестичні дані, які мали значення від -11,1 до -1,1 у разі $I > 1,0$ і лабораторні дані від -11,6 до -1,5 у разі $I > 1,26$.

У випадку мікст-вірусних інфекцій виділено основні клініко-анамнестичні критерії: генералізована лімфаденопатія, гемолітичний синдром, пригнічення ЦНС і нервово-рефлекторна збудливість; лабораторні: високий вміст ІЛ і ЧНП, лейкопенія, лімфомоноцитоз із плазматизацією в цих клітинах.

До основних діагностичних критеріїв у випадку вірусно-бактеріальних інфекцій віднесено клініко-анамнестичні дані, які мали значення від -13,0 до -8,8 у разі $I > 1,0$ і лабораторні дані від -10,0 до -2,0 у разі $I > 2,0$.

Для вірусно-бактеріальної інфекції характерними були основні клініко-анамнестичні критерії: високий інфекційний індекс і наявність у батьків персистуючої герпесвірусної інфекції, прояви вегето-вісцеральних порушень із боку ЦНС; лабораторні критерії: високий рівень ІЛ і ЧНП, низький рівень γ -ІФ і місцевих чинників захисту, лейкоцитоз, збільшена швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ).

У випадку мікст-атипових інфекцій характерні клініко-анамнестичні дані мали значення від -12,5 до -5,0 у разі $I > 1,2$, а лабораторні дані — від -10,8 до -4,1 у разі $I > 1,5$. Хворі цієї групи мали такі основні клініко-анамнестичні критерії: наявність у родині атипових внутрішньоклітинних інфекцій (хламідійної, мікоплазменної), хронічної соматичної патології; лабораторні критерії — збільшений рівень прозапальних ІЛ і ЧНП, значного зниження продукції γ -ІФ, лейкопенія, еозинофілія, зростання ШОЕ.

До основних діагностичних критеріїв у випадку мікст-вірусно-атипових інфекцій віднесено клініко-анамнестичні дані від -13,1 до -3,0 у разі $I > 1,3$ і лабораторні дані від -11,5 до -5,2 у разі $I > 1,0$. Хворі цієї групи мали такі основні клініко-анамнестичні критерії: наявність у родині персистуючих внутрішньоклітинних інфекцій (герпесвірусної, хламідійної,

мікоплазменної), хронічної соматичної патології, синдром пригнічення ЦНС, підвищена нервово-рефлекторна збудливість; лабораторні критерії — високий рівень ІЛ і ЧНП, низький рівень γ -ІФ, лейкопенія, лімфоцитоз, еозинфілія, зростання ШЗЕ.

У дітей із соматичною патологією відзначалися різної спрямованості (залежно від нозологічної форми) зміни ЦК-статусу та місцевих чинників захисту, але зазначені особливості їх вмісту та відповідні кореляційні зв'язки були відсутні.

Порівняння 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.

Під час аналізу діагностичних можливостей цього комплексу ознак виявилось, що їм належить останнє рангове місце ($I = 1,0$).

Окрім того, з метою передбачення несприятливих наслідків внутрішньоклітинного інфікування (особливо за участю атипичного збудника) були використані прогностичні коефіцієнти (ПК). Ознаки з негативними ПК свідчать на користь імовірності несприятливих наслідків у вигляді хронічної соматичної патології, а ознаки з позитивними ПК — на користь їх відсутності [12].

У дітей із різними варіантами внутрішньоклітинного інфікування можуть виникати різноманітні порушення з аутоімунним механізмом розвитку, а саме — системні захворювання сполучної тканини. Але зрозуміло й те, що внутрішньоклітинні інфекції з тривалим, персистуючим перебігом не є самостійною і єдиною причиною цієї патології; вони — лише фон, на якому, в поєднанні з іншими чинниками (обтяжена спадковість, фізичний розвиток дитини, змінена реактивність із підвищеною чутливістю, перенесена респіраторна патологія, перинатальний анамнез тощо) формуються аутоагресивні й аутозапальні механізми.

За кількісними та якісними характеристиками внутрішньоклітинних інфекцій було з'ясовано, що частина з них дійсно може мати доброякісний перебіг (70,8%), але менша

їх частина вірогідно має чіткий несприятливий прогноз (29,2%).

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

На підставі результатів досліджень розроблено алгоритми індивідуального лікування дітей із моно- та мікст-інфекціями в стаціонарі та диспансерного спостереження в амбулаторно-поліклінічних умовах.

Обґрунтовано доцільність реабілітаційних заходів у випадку диспансерного спостереження дітей із цією патологією з динамічним клініко-лабораторним обстеженням для виявлення змін соматичного, неврологічного й імунологічного статусів, а також призначення за показаннями диференційної імунокорекції.

ВИСНОВКИ

1. У дослідженні наведено нове рішення актуальної проблеми педіатрії — вдосконалення діагностики внутрішньоклітинних інфекцій визначенням серологічних маркерних і молекулярно-генетичних показників та імунного стану з виявленням особливостей імунної відповіді і проведенням багатофакторного та кореляційного аналізу одержаних результатів.

2. Використання серологічних маркерних і молекулярно-генетичних методів діагностики дає змогу верифікувати діагноз у випадку ЛНП у дітей і визначити різні етіоваріанти; у разі верифікації етіологічних чинників у цих дітей частіше виявляються стрептококи, ВПГ, хламідії, мікоплазми й аденовіруси (ізолювано або комбіновано).

3. Реакція імунної системи супроводжується змінами цитокинової ланки та місцевих чинників захисту; більш тяжке ушкодження імунної системи виявлено в разі мікст-вірусно-атипової інфекції та соматичної патології.

4. На підставі анамнестичних і клініко-параклінічних даних розроблено діагностичні критерії внутрішньоклітинних інфекцій

залежно від етіоваріанта, коли спостерігається підвищення рівня ІЛ-1 β , 2, 6, ЧНП, дефіцит γ -ІФ і місцевих чинників захисту.

5. Клініко-анамнестичні та лабораторні дані й імунологічне дослідження із застосуванням системного аналізу дають змогу прогнозувати наслідки в катамнезі дітей із

внутрішньоклітинними інфекціями різної соматичної патології.

6. Проведення багатофакторного та кореляційного аналізів дають змогу в перспективі розробити нові діагностичні критерії, відповідно до яких дискримінантні властивості лабораторних ознак були вище, ніж для клініко-анамнестичних.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Атипично протекающая инфекционная патология у детей, вызванная внутриклеточными возбудителями / З. В. Елоева, М. Н. Акинина, И. В. Беловодская [и др.] // Харківський медичний журнал. — 2013. — № 1. — С. 31–35.
2. Делягин В. М. Лихорадка. Многообразие причин и сложность решения / В. М. Делягин // Здоровье ребенка. — 2012. — № 6. — С. 171–176.
3. 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.
4. Елоева З. В. Особенности течения атипично протекающей патологии, вызванной персистирующими внутриклеточными инфекциями / З. В. Елоева, Н. Н. Красножен, М. С. Дяченко // Матер. регіональної наук.-метод. конф. (26–27 лютого 2014 року). — Харків : Думка, 2015. — С. 29–32.
5. Инфекцию в карман не спрячешь / И. В. Богдельников, Е. А. Крюгер, А. В. Бобрышева [и др.] // Здоровье ребенка. — 2012. — № 8 (43). — С. 143–145.
6. Копча В. С. Тривалий субфебрилітет і гарячка неясного генезу / В. С. Копча, К. М. Легеза // Інфекційні хвороби. — 2011. — № 3. — С. 59–74.
7. Роль стрептококковой инфекции в возникновении лихорадок неясного генеза у детей / М. Н. Акинина, З. В. Елоева, В. М. Кузнецова [и др.] // Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (12–13 березня, 2015 р., Харків, Україна), присвяченої 210-й річниці ХНМУ. — Харків : Щедра садиба плюс, 2015. — С. 17–19.
8. Усовершенствование диагностики и прогнозирования осложнений при ЛНП у детей / З. В. Елоева, В. А. Мищенко, М. Н. Акинина [и др.] // Епідеміологія, гігієна, інфекційні хвороби. — 2014. — № 2. — С. 31–38.
9. Юлиш Е. И. Парадигма формирования и развития хронических соматических заболеваний на фоне персистирующих инфекций Е. И. Юлиш // Здоровье ребенка. — 2010. — № 6 (27). — С. 92–101.
10. Юлиш Е. И. Персистирующие инфекции и человек. Стратегия взаимоотношений / Е. И. Юлиш // Здоровье ребенка. — 2009. — № 4 (19). — С. 106–117.
11. Barron K. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases / K. Barron, B. Athreya, D. Kastner // Textbook of pediatric rheumatology. Elsevier Saunders. — 2011. — P. 642–660.
12. Extra-pulmonary manifestations associated with Mycoplasma pneumoniae in adults / Y. Kawai, N. Miyashita, T. Kato [et al.] // European Journal of Internal Medicine. — 2016. — Vol. 29. — P. 9–10.
13. Jerome O. Wishaupt. PCR testing for Paediatric Acute Respiratory Tract Infections / O. Wishaupt Jérôme, G. A. Florens, Nico G. Hartwig Versteegh // Paediatric Respiratory Reviews. — 2015. — Vol. 16, Is. 1. — P. 43–48.