 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ**

**ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ**

**ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ**

**ЖУК ЛЮДМИЛА АНАТОЛІЇВНА**

УДК 616.98-053.2/.5-08

**ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ МЕТАБОЛІЧНОЇ ТЕРАПІЇ**

**ПРИ ГОСТРИХ БРОНХОЛЕГЕНЕВИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ У ДІТЕЙ,**

**ІНФІКОВАНИХ CHLAMYDIAE PNEUMONIAE**

14.01.10. – ПЕДІАТРІЯ

**Автореферат**

дисертації на здобуття ступеня

кандидата медичних наук

Харків – 2009

**Дисертацією є рукопис**

Робота виконана в ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

**Науковий керівник**

доктор медичних наук, професор

Траверсе Галина Михайлівна,

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»,

завідувач кафедри педіатрії №1 з пропедевтичною педіатрією

та неонатологією

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор

Сіренко Ірина Олександрівна,

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України,

завідувач кафедри дитячої фтизіатрії та пульмонології

доктор медичних наук, професор

Юліш Євгеній Ісаакович

Донецький національний медичний університет,

завідувач кафедри пропедевтичної педіатрії

Захист відбудеться «\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2009 р. о \_\_\_\_ годині на засіданні Спеціалізованої вченої ради Д 64.609.02 при Харківській медичній академії післядипломної освіти МОЗ України (61176, м. Харків, вул. Корчагінців, 58)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Харківської медичної академії

Післядипломної освіти МОЗ України (61176, м. Харків, вул. Корчагінців, 58)

Автореферат розісланий «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_ 2009 р.

Учений секретар

Спеціалізованої вченої ради,

кандидат медичних наук, доцент В.М. Савво

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність роботи**

Хвороби органів дихання в структурі захворюваності дітей займають одне з перших місць. Сучасні мікробіологічні дослідження свідчать про те, що окрім вірусів та бактерій запалення верхніх дихальних шляхів нерідко викликають хламідії, що можуть передаватися різноманітними шляхами, в тому числі й повітряно-крапельним (Ю.В. Марушко, 2008).

Особливої уваги потребують діти, які часто й тривало хворіють гострими бронхолегеневими захворюваннями та інфіковані Сhlamydiae pneumoniae (Сh. рn.), що являються внутрішньоклітинними патогенами і конкурують за вітаміни, кофактори, поживні речовини та енергетичні ресурси. Це призводить до пригнічення окисно-відновних та гідролітичних процесів у клітинах, хронічної тканинної гіпоксії та зниженню енергетичного обміну, що створює фон для розвитку нових вірусних інфекцій. Окремими авторами (В.С. Сухоруков, 2006; Н.В. Нагорна 2008) доведено, що хламідії є неспецифічними біологічними стресорами, внаслідок чого організм дитини постійно знаходиться у стані енергетичного дефіциту, а імунна система ─ у стані напруги (N. Ishii, 2004).

Продовж декількох останніх десятиріч у педіатрії інтенсивно розвивається метаболічний напрям, метою якого є теоретичний та прикладний аналіз обмінних процесів різноманітних рівнів в якості фундаменту або фону для багатьох хвороб (І.Н. Захарова, 2005; В.В. Іванова, 2005; Т.Д. Ізмайлова, 2007). Помірні порушення клітинної енергетики можуть не проявлятися у вигляді самостійного захворювання, але мають здатність впливати на перебіг інших захворювань. Імунна відповідь пов’язана з функціональним станом лімфоцитів, про який можна судити за рівнем активності внутрішньоклітинних ферментів. Метаболічна неспроможність імунокомпетентних клітин у дітей призводить до рецидиву хвороб (І.В. Леонт’єва, 2004; С.О. Ключников, 2007).

Інтенсивне вивчення ознак хвороб клітинної енергетики дає підстави зробити висновок: розповсюдженість патологічних станів, пов’язаних із мітохондріальною недостатністю, не закінчується спадковими синдромами (V.S. Sukhorukov, 2007). Існує чимало захворювань, які включають у себе ті чи інші порушення клітинної енергетики як вторинні ланцюги патогенезу.

Залишаються відкритими питання стосовно реабілітації дітей, які часто хворіють гострими бронхолегеневими захворюваннями, інфікованих Сh. pn.

У зв’язку з вищевикладеним, теоретична та практична актуальність обраної теми визначається необхідністю проведення клінічних досліджень з оцінкою стану активності мітохондріальних ферментів у дітей, які часто хворіють на гострі бронхолегеневі захворювання та інфіковані Сh. pn., удосконалення патогенетичної терапії шляхом застосування метаболічної корекції у даної групи дітей.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота виконана у рамках науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №1 з пропедевтичною педіатрією та неонатологією ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава «Клініко-імунологічні особливості перебігу гострих бронхолегеневих захворювань у дітей, інфікованих Chlamydiae pneumoniae». Дана робота є фрагментом науково-дослідної теми, яка виконується на кафедрі факультетської педіатрії Луганського державного медичного університету «Вивчення характеру адаптаційних можливостей дітей під впливом стресогенних факторів в екологічно несприятливому регіоні Донбасу та шляхи корекції дизадаптаційних відхилень» (державний реєстраційний № 0104U004308 від 02.2000-2005).

**Мета роботи:** підвищення ефективності лікувальних заходів у дітей, хворих на гострі бронхолегеневі захворювання, інфікованихСh. pn., шляхом застосування енерготропної терапії.

**Завдання дослідження**:

1. Вивчити розповсюдженість інфікування Ch. pn. серед дітей, які часто хворіють на гостру бронхолегеневу патологію.
2. Визначити особливості пре- і постнатального онтогенезу у дітей, які мають інфікованість Ch. pn. та часто хворіють на гострі респіраторні інфекції верхніх і нижніх дихальних шляхів.
3. Оцінити клінічнийперебіг гострих бронхолегеневих захворювань у дітей, інфікованих Ch. pn.
4. Оцінити особливості імунної відповіді дітей в перші дні гострих бронхолегеневих захворювань, в залежності від наявності в організмі хламідійної інфекції.
5. Дати оцінку характеру метаболічних порушень в організмі обстежених дітей шляхом вивчення показників мітохондріального ферменту СДГ та рівня сечовини крові.
6. Розробити патогенетично обгрунтований комплекс лікування гострих бронхолегеневих захворювань на фоні хламідійної інфекції, спрямований на поліпшення функціональних можливостей організму, шляхом підвищення енергетичного потенціалу клітин імунної системи; вивчити ефективність запропонованого комплексу.

*Об’єкт дослідження ─* гострі бронхолегеневі захворювання у дітей, інфікованих Ch. pn.

*Предмет дослідження ─* клінічні особливості перебігу гострих бронхолегеневих захворювань у дітей, інфікованих Ch. рn.; стан імунної системи та активність СДГ лімфоцитів у дітей з гострими бронхолегеневими захворюваннями в залежності від інфікування Сh. pn., ефективність лікувальних заходів з використанням метаболічної терапії у даної групи дітей.

*Методи дослідження:* клінічні, лабораторні, біохімічні, імунологічні, цитохімічні, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів**

Вперше встановлено, що гострі бронхолегеневі захворювання у дітей, інфікованих Ch. pn., перебігають на фоні енергетичної недостатності на мітохондріальному рівні, на що вказує низький рівень мітохондріального ферменту СДГ лімфоцитів та збільшення рівня сечовини в крові – показника залучення до процесу анаеробного гліколізу внаслідок дефіциту енергії та розвитку гіпоксії, що потребує специфічної енерготропної корекції.

Доведено, що у дітей, інфікованих Ch. pn., у перші дні гострих бронхолегеневих захворювань спостерігається супресія макрофагальної ефекторної ланки імунітету, підвищення активності Т - клітинної ланки та цитотоксична спрямованість імунної відповіді на агресію неспецифічних збудників.

Науково обгрунтоване застосування енерготропного препарату Коензим композитум дітям, які часто хворіють на гострі бронхолегеневі захворювання, інфікованих Ch. pn.

Визначена ефективність проведення метаболічної терапії в комплексі лікувальних заходів у дітей, хворих на гострі бронхолегеневі захворювання на фоні інфікування Ch. pn. (деклараційний патент на винахід №15747/1 від 17.11.2008. «Спосіб лікування респіраторного хламідіозу у дітей»)

**Практичне значення отриманих результатів**

Для практики лікувально-профілактичних дитячих закладів запропоновано включати в комплекс досліджень обстеження на Ch. pn. дітей, які часто хворіють на гострі бронхолегеневі захворювання, оскільки має місце висока розповсюдженість хламідійної інфекції.

На підставі отриманих результатів дослідження рекомендовано включати метаболічну терапію із застосуванням енерготропних препаратів дітям, які часто хворіють на гострі бронхолегеневі захворювання, інфікованих Ch. pn.

**Впровадження результатів дослідження в практику**

Рекомендації, що випливають із результатів дослідження, впроваджені в практику роботи Полтавської дитячої міської клінічної лікарні, дитячої міської лікарні м. Харкова, дитячої міської поліклініці м. Кіровограда, міської поліклініці м. Кременчука, дитячої міської лікарні м. Дніпропетровськ, а також використовуються в навчальному процесі кафедри педіатрії №1 з пропедевтичною педіатрією та неонатологією ВДНЗ України «Української медичної стоматологічної академії».

**Особистий внесок здобувача**

Дисертація є особистою роботою здобувача. Дисертантом самостійно на основі літературних даних проведено вивчення та узагальнення сучасного стану проблеми хламідійної інфекції, визначена мета і завдання дослідження, проведений інформаційно-патентний пошук за темою дисертації, розроблена методологія досліджень. Автором проведений аналіз медичної документації дітей із груп спостереження, клінічні спостереження, здійснений аналіз результатів клініко-лабораторних досліджень. Дисертантом самостійно проведено систематизацію та математичну обробку одержаних даних; написані всі розділи дисертації, проаналізовані та узагальнені результати; сформульовані всі положення та висновки, здійснено впровадження наукових досліджень у клінічну практику. Автором підготовлені до друку статті, тези, виступи на конференціях.

**Апробація результатів дисертації**

Основні положення дисертаційної роботи доповідалися на науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука – 2006» (Полтава, 2006), на ІІ Національному конгресі з імунології, алергології та імунної реабілітації «Сучасні досягнення клінічної імунології й алергології» (Київ – Миргород, 2007), Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасна нутріціологія в педіатрії. Фундаментальні і прикладні аспекти» (Полтава, 2008), на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука – 2008» (Полтава, 2008), на міжнародній науково-практичній конференції «Внутрішньоклітинні інфекції та стан здоров’я дітей у ХХІ віці» (Донецьк, 2008), на української науково-практичної конференції «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (Харків, 2009).

**Публікації**

За матеріалами дисертації опубліковано 10 наукових праць, з них 5 статей у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, та в 5 тезах матеріалів у збірниках конференцій.

**Структура та обсяг дисертації**

Основний зміст дисертації викладено на 173 сторінках тексту та проілюстровано 44 таблицями і 9 рисунками. Структура дисертації складається зі вступу, огляду літератури, опису об’єкта та методів дослідження, трьох розділів власних спостережень, заключної частини, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Список використаної літератури містить 213 джерел, із яких 142 кирилицею і 71 – латиницею, що становить 27 сторінки.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження**

Длявирішення поставлених завдань проведено клініко-лабораторне обстеження 130 дітей віком від 3 до 12 років, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у пульмонологічному відділенні Полтавської міської клінічної лікарні з приводу гострих бронхолегеневих захворювань.

В залежності від наявності інфікування Ch. pn. діти розподілялися на наступні групи: 70 дітей, які мали позитивні аналізи на Ch. pn., склали основну групу, 60 дітей з негативними результатами аналізів на Ch. pn. увійшли у групу порівняння. 35 дітям основної групи та 30 групи порівняння з дозволу батьків проведені спеціальні дослідження (імунологічні, цитохімічні).

Всі діти основної групи після підтвердження інфікування на Ch. pn. отримували макроліди, пробіотики, імуномодулятори (наказ МОЗ №18 від 2005 р.) та симптоматичну терапію. 34 дітям основної групи, яким на фоні стандартної терапії лікування хламідійної інфекції проводилася метаболічна корекція енерготропним препаратом Коензим композитум склали першу підгрупу (з них 17 дітям проводилися повторні спеціальні дослідження); до другої підгрупи увійшло 36 дітей, які отримували тільки стандартну терапію лікування хламідійної інфекції (з них 18 дітям проводилися повторні спеціальні дослідження). Контрольну групу склали здорові діти (n=21). Критеріями включення дітей до контрольної групи були: відсутність гострих бронхолегеневих захворювань.

Протягом дванадцяти місяців за дітьми основної групи проведене катамнестичне спостереження в поліклінічних відділеннях за місцем проживання.

Діагностика хламідійної інфекції проводилася за допомогою ІФА крові за вмістом IgG і ІgM з одночасним обстеженням фарингеального зіскобу на наявність ДНК Сh. pn. за методом ПЛР. Обстеження проводилося відразу після надходження дітей до стаціонару. Оцінку результатів проводили наступним чином: результат вважався позитивним при діагностичних титрах антитіл до роду хламідій за методом rELISA для IgM 1:400, IgG 1: 40.

Функціональний стан гуморальної ланки імунітету оцінювали за рівнем головних класів імуноглобулінів – A, M, G; клітинну ланку імунітету ─ за допомогою використання наборів моноклональних антитіл (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19) методом імунофлуоресценції.

Оцінка фагоцитарно-метаболічної функції нейтрофілів проводилася за фагоцитарною здібністю нейтрофілів (в основі якої лежить здатність фагоцитів захоплювати частинку латексу), НСТ-тесту (відображає активність киснезалежного метаболізму нейтрофільних гранулоцитів), ЛКБ (визначає незалежну від кисню метаболічну активність нейтрофілів).

Рівень ЦІК у сироватці крові обстежених дітей визначався методом преципітації.

Активність мітохондріального ферменту циклу Кребса СДГ, що відповідає за енергетичний обмін лімфоцитів, визначалась у мазках крові за цитохімічним методом Р.П. Нарцисова в модифікації Stuart, Simpson, 1970.

Рівень сечовини у крові визначали за ферментативним уреазним методом.

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакетів статистичних програм “Statistica for Windows. Version 5.0” та "SPSS for Windows. Release 13.0". Вірогідність відмінностей отриманих результатів (параметричні показники) для різних груп визначалася за допомогою t-критерію надійності Стьюдента. Для визначення відмінностей отриманих напівкількісних та якісних показників для різних груп розраховували непараметричний критерій U Манна-Уїтні. Для аналізу взаємозв’язків кількісних параметрів, які вивчалися, визначали коефіцієнт парної кореляції r Персона. Для визначення кореляційних взаємозв’язків напівкількісних та якісних показників також розраховували непараметричний критерій кореляції τ Кандела. Обчислення проводили на персональному комп'ютері IBM PC Pentium IV.

**Результати дослідження та їх обговорення**

Аналіз анамнестичних даних виявив, що середній вік матерів дітей основної групи був достовірно більшим і складав 32,4±0,96 роки проти 29,7±0,99 років матерів дітей групи порівняння (р<0,05). Перинатальний онтогенез був більш несприятливим для дітей основної групи. Так ускладнений перебіг вагітності в цієї групі мали 74,2% матерів, проти 46,6% матерів дітей групи порівняння (р<0,001). Серед ускладнень, на першому місці в обох групах була загроза переривання вагітності, на другому – анемія та хронічна фетоплацентарна недостатність.

Фактором ризику захворювань бронхолегеневої системи за даними науковців є недоношеність. У нашому дослідженні передчасно народжених дітей в основній групі було 22,8%, у дітей групи порівняння – 3,3% (р<0,001).

У дітей, інфікованих Ch. pn., значно частіше виявлялися несприятливі фактори преморбідного фону. Рахіт, анемія, алергічний діатез у дітей основної групи зустрічалися у 82,8% проти 60% дітей групи порівняння (р<0,001). Діти основної групи частіше хворіли на першому році життя ГРЗ та бронхітами, внаслідок чого ─ застосування антибіотиків на першому році життя у них проводилося значно частіше: 82,8%, проти 53,3% (р<0,001). Раннє переведення на штучне вигодовування спостерігалося в обох групах.

Аналіз клінічного перебігу гострих бронхолегеневих захворювань у дітей в залежності від наявності інфікування Сh. pn. показав, що гострі бронхолегеневі захворювання у дітей основної групи характеризувалися більш вираженою тривалістю основних симптомів (кашель, задишка, субфебрильна температура).

Клінічний перебіг пневмоній у дітей, інфікованих Ch. pn., характеризувався більш частішим розвитком БОС, задишки (в 62% випадків проти 20,8%, у дітей групи порівняння, р<0,03), функціональних порушень із боку серцево-судинної системи у вигляді систолічного шуму, тахікардії, брадикардії та змін у передсердно - шлуночкової провідності (72,4% і 50% відповідно,р<0,05), збільшенням підщелепних, шийних, надключичних, підпахвинних лімфатичних вузлів (79,3% проти 58,3% у дітей групи порівняння, р<0,05), гепатомегалії (44,8% і 20,8% відповідно, р<0,03) та більш тривалим перебуванням дітей основної групи в стаціонарі, 12,8±0,42 проти 8,42±0,37 дітей групи порівняння (р<0,05).

Гострий бронхіт (ГБ) у дітей даної групи, характеризувався більш вираженою тяжкістю перебігу, наявністю сухого, нав’язливого кашлю на фоні субфебрильної температури тіла. Середня тривалість кашлю у дітей основної групи складала 13,8±0,44 діб, у дітей групи порівняння – 9,54±0,39 доби (р<0,05), що співпадає з даними М.С. Савенкової, 2005.

Для гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) у дітей основної групи не була характерна гіпертермія, тоді, як діти групи порівняння мали переважно фебрильну температуру тіла (р<0,001). Про відсутність гіпертермії при ГРЗ у дітей, які інфіковані Ch. pn., також свідчать дані М.С. Савенкової зі спів. (2004). Діти з ГРЗ, інфіковані Ch. pn., мали лімфаденопатію (86,7% проти 43,7% відповідно, р<0,001), функціональні порушення з боку серцево-судинної системи (53,4% проти 18,7% відповідно, р<0,02), ускладнення у вигляді синуситу, отиту (73,4% і 43,7% відповідно, р<0,001), біль у суглобах, переважно в колінних зустрічалася тільки у дітей основної групи у 66,7% (р<0,001).

Аналіз лабораторних показників у дітей з бронхолегеневими захворюваннями, інфікованих Сh. рn. виявив неадекватну запальну реакцію та низьку інтенсивність імунної відповіді, що підтверджується у них значно нижчою ШОЕ (10,91+1,19 мм/год проти 16,67+1,96, р<0,05), вмістом паличкоядерних нейтрофілів, вмістом моноцитів у загальному аналізу крові, порівняно з аналогічними показниками у дітей групи порівняння.

Аналіз стану імунної системи у дітей основної та порівняльної групи проводився на початку гострих захворювань за кількісними параметрами і в порівнянні з характером змін взаємозв’язків досліджуваних показників у відповідь на антигенну вірусну агресію.

Вивчення середніх значень кількісних показників імунограми при надходженні в стаціонар у дітей із позитивними аналізами на Ch. pn. показало достовірне підвищення у них рівня еозинофілів (5,72+1,51% проти 2,08+0,57% відповідно, р<0,05), зниження рівня моноцитів (7,5+1,3% проти 12,2+3,5%, р<0,05) і підвищення рівня IgA, IgG, СD4 Т-лімфоцитів та імунорегуляторного індексу CD4/ CD8 у порівнянні з середніми значеннями цих показників у дітей групи порівняння (табл.1).

Еозинофілія супроводжує будь-який запальний процес, з’являється на пізніх етапах запалення й є ознакою позитивної динаміки хвороби. На початкових етапах запалення спостерігається протилежне явище: кількість еозинофілів знижена або зовсім відсутня. Одним із провідних ефекторних імунних механізмів слизових оболонок є механізм, який опосередкований діяльністю тучних клітин. Еозинофіли одночасно з прямою пошкоджуючою дією на патоген виступають ще й регуляторами даного механізму, попереджуючи його гіперактивацію. В нашому спостереженні діти основної групи були інфіковані Ch. pn. (останні є внутрішньоклітинними патогенами), тому підвищення еозинофілів на початку захворювання у дітей основної групи свідчить про напруженість місцевого імунітету внаслідок хлімідійного інфікування. Цю думку підтверджує і підвищення IgA в крові у дітей основної групи на початку захворювання, який є імуноглобуліном слизових оболонок (табл.1).

Таблиця 1

Кількісні показники імунограми у дітей із груп спостереження на початку захворювання

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | Основна група (n=35) | Група порівняння (n=30) | Контрольна група (n=21) |
| СD3,% | 62,77+2,08 | 60,83+1,83 | 65,60+3,95 |
| СD3, тис/мкл | 1,98+0,37\* | 1,49+0,1 | 1,48+0,21 |
| CD4, % | 40,43+1,59\* | 34,93+1,14 | 35,08+1,86 |
| CD4, тис/мкл | 1,24+0,24\* | 0,83+0,06 | 0,82+0,16 |
| CD8, % | 22,34+1,3 | 22,4+0,97 | 22,08+1,24 |
| CD8, тис/мкл | 0,72+0,14 | 0,57+0,05 | 0,47+0,16 |
| CD4/ CD8 | 1,98±0,23\* | 1,57±0,22 | 1,48+0,10 |
| CD16, % | 12,94+1,32 | 12,13+1,25 | 12,23+2,58 |
| CD16, тис/мкл | 0,34+0,06 | 0,30+0,04 | 0,25+0,12 |
| CD19, % | 9,54+1,36 | 9,57+1,29 | 10,09+0,69 |
| CD19, тис/мкл | 0,18+0,04 | 0,22+0,04 | 0,21+0,06 |
| IgA, г/л | 1,62+0,23\* | 1,19+0,1 | 1,15+0,17 |
| IgM, г/л | 3,66+0,73\*\* | 3,9+0,88\*\* | 1,85+0,35 |
| IgG, г/л | 16,5+3,0\* | 11,29+1,84 | 11,08+1,24 |

Відомо, що моноцити здатні виконувати у плазмі крові ті ж функції, що й макрофаги в тканинах. За якістю виконання антигенної презентації макрофаги поступаються лише дендритній клітині. Абсолютний моноцитоз спостерігається протягом всієї імунної відповіді на дію антигену; період відносного моноцитозу є недовготривалим і визначається у процесі розгорнутої клінічної картини хвороби. Зниження рівня моноцитів у крові на початок захворювання у дітей, інфікованих Ch. pn., свідчить про низьку відповідь макрофагальної системи.

Підвищений рівень IgG у дітей основної групи на початок гострого захворювання свідчить про наявність специфічних антитіл, цілком можливо й антихламідійних, так як IgG є антитілами більш пізньої фази імунної відповіді і синтезуються після первинної імунної відповіді, тобто IgМ. Збільшення титрів IgG протягом тривалого часу після перенесеного гострого запального процесу свідчить про неповну виліковність та перехід інфекції в хронічну форму. Крім того, IgG є антитілами вторинної імунної відповіді, яка реалізується при контакті зі «знайомим» антигеном. Таким чином, при повторній гострій інфекції, (чи загостренні хронічної), фаза переваги IgМ відсутня, так як одразу відбувається синтез IgG.

Відомо, що основними функціями СD4-клітин є допомога В-клітинам перетворюватися в антитілпродукуючу плазматичну клітину. Молекули СD4 експресуються на поверхні Т-лімфоцитів хелперів. Це основні регуляторні клітини імунної відповіді. СD4 виконують роль корецептору, стабілізуючи рецептори антиген презентуючої клітини та Т-хелпера під час антигенної презентації. Таким чином, можливо, що недостатня активація макрофагальної системи у дітей основної групи компенсується підвищеною Т-хелперною активністю.

Робота імунної системи забезпечується багаторівневою системою множинних показників, які можуть змінюватися в залежності від різноманітних ситуацій. Саме кореляційний аналіз дозволяє визначити тісноту зв’язків та їх направленість. Аналізуючи взаємозв’язки основних показників гемограми та показників імунного статусу виявлено різну імунну відповідь на гостру інфекцію у обстежуваного контингенту дітей. Так аналіз взаємозв’язків між лейкоцитами та показниками імунної системи показав, що у дітей основної групи на початок гострого захворювання більш виражена активація Т- системи лімфоцитів, в той час як у дітей групи порівняння переважає активація гуморальної ланки імунітету (табл.2).

Таблиця 2

Кореляційні зв’язки між кількістю лейкоцитів та показниками субпопуляцій лімфоцитів у обстежених дітей на початку гострого захворювання

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | Коефіцієнт кореляції | |
| Основна група | Група порівняння |
| CD3, тис/мкл | 0,62 | 0,16 |
| CD4, тис/мкл | 0,58 | 0,18 |
| CD8, тис/мкл | 0,56 | 0,31 |
| CD16, тис/мкл | 0,55 | -0,09 |
| CD19, тис/мкл | 0,39 | 0,56 |

Як представлено в табл. 2, рівень лейкоцитів у дітей основної групи мав прямий високий взаємозв’язок з рівнем зрілих лімфоцитів із CD3 маркерами (r=0,62 проти r=0,16 відповідно), з рівнем CD4 Т - лімфоцитів із хелперною активністю (r=0,58 і r=0,18 відповідно), з рівнем CD8 Т –лімфоцитів, які мають цитотоксичну активність (r=0,56 і r=0,31), та рівнем так званих природних кілерів CD16 Т- лімфоцитів, які мають також цитотоксичний вплив на інфіковані клітини (r=0,55 і r=-0,09 відповідно).

У дітей з позитивними аналізами на Ch. pn. зв’язок рівня лейкоцитів був прямо пропорційним, слабким, але достовірним із рівнем ЦІК, в той час як в групі порівняння цей зв’язок був негативним (r=0,28 проти r=-0,28 відповідно), що вказує на низьку функціональну активність фагоцитарної системи у дітей основної групи і неспроможність фагоцитів руйнувати імунні комплексі. Водночас при підвищенні рівня лейкоцитів у дітей групи порівняння кількість ЦІК знижується, так як мононуклеарні фагоцити активно руйнують їх.

Функціональну депресію мононуклеарного фагоцитозу у дітей основної групи на початку захворювання також підтверджує відсутність взаємозв’язків між лейкоцитами та фагоцитозом, в той час як вгрупі порівняння цей взаємозв’язок прямий, слабкий, але достовірний (r=0,02 проти r=0,28 відповідно, р<0,05). Кореляційний взаємозв’язок між лейкоцитами та активністю ЛКБ у групах був обернено пропорційним і склав r =-0,17 проти r =0,32 у дітей групи порівняння (р<0,05).

У дітей, інфікованих Ch. pn., встановлено збільшення середніх значень нестимульованого НСТ-тесту (1,82+0,19 у.о. проти 1,6+0,02 у.о. відповідно, р<0,05), що може відображати ступінь функціонального подразнення фагоцитарних клітин in vivo, порушення гомеостазу організму, і є передумовою для зміни реактивності клітин у вигляді підвищення кисень-активуючої здатності.

У дітей основної групи на початку гострих бронхолегеневих захворювань спостерігалися значно нижчі показники середніх значень СДГ у лімфоцитах крові (1,27+ 0,09 у.о. проти 1,46+0,08 у.о. у дітей групи порівняння, р<0,05). Зниження активності основного мітохондріального дихального ферменту, який визначає процес енергетичного обміну на клітинному рівні, свідчить про порушення метаболізму лімфоцитів у дітей, інфікованих Ch. pn., та відображає зниження функціональної активності імунокомпетентних клітин. Окрім того, у дітей, інфікованих Ch. pn., відмічаються достовірно вищі показники середнього рівня сечовини (5,2+0,6 ммоль/л проти 3,41+0,7 ммоль/л відповідно, р<0,05), що є відображенням порушення нормального метаболізму клітин внаслідок переходу на анаеробний гліколіз та збільшення амонію ─ наслідок альтернативного шляху утворення енергії при її дефіциті. Наші думки збігаються з даними авторів (Є.В. Тозліян, 2003; С.А. Крамарєв, 2008).

Аналізуючи отримані результати повторного лабораторного обстеження дітей, в залежності від застосування енерготропного препарату Коензим композитум ─ виявлено, що діти, які отримували енерготропну корекцію, мали достовірно нижчій рівень лейкоцитів крові 6,8+0,55 тис/мкл проти 8,87+0,64 тис/мкл відповідно, (р<0,05), який наближався до рівня умовно здорових дітей, проте підвищення рівня лімфоцитів спостерігалося у 40,76+8,6% дітей першої підгрупи проти 31,5+7,9% дітей, які не отримували даний препарат (р<0,05); рівень еозинофілів був значно нижчим у першої підгрупи й склав 2,41%+1,15 проти 4,29%+1,1 у дітей другої підгрупи (р<0,05). У дітей першої підгрупи рівень моноцитів підвищився і склав 6,76+0,82% проти 5,08+0,67% у дітей другої підгрупи, що свідчить про підвищення активності макрофагальної ланки імунної системи.

У дітей, які отримували Коензим композитум, спостерігалося збільшення активності СДГ, відповідно, 1,5+0,06 у.о. проти 1,26+0,14 у.о. (р<0,05), що характеризує поліпшення функціональної активності всього мітохондріального апарату та імунокомпетентних клітин.

Більш виражена інтенсивність реакції на СДГ пов’язана зі збільшенням активності аеробного шляху розщеплення глюкози. Це підтверджується значним зниженням рівня сечовини в крові у дітей, які отримували Коензим композитум (3,85+0,66 ммоль/л проти 5,47+1,7 ммоль/л у дітей другої підгрупи, р<0,05).

При катамнестичному спостереженні за дітьми протягом року виявлено, що ті, які отримували Коензим композитум, достовірно менше мали рецидивів повторних гострих бронхолегеневих захворювань.

Отже, використання в якості патогенетичної складової метаболічного препарату Коензим композитум дітям з гострими бронхолегеневими захворюваннями. інфікованих Ch. pn., дає можливість поліпшити адаптацію дітей, оптимізувати процеси клітинної енергетики і функціонування імунної системи, що дозволяє підвищити ефективність лікування та сприяє зниженню захворюваності на гостру патологію нижніх дихальних шляхів.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації вирішено актуальну задачу сучасної педіатрії ─ підвищення ефективності лікувальних заходів гострих бронхолегеневих захворювань у дітей, інфікованихCh. pn., шляхом застосування метаболічної терапії.

1. Серед дітей, які поступили на лікування до пульмонологічного відділення дитячої міської клінічної лікарні м. Полтава з гострою бронхолегеневою патологією, інфікованість Ch. pn. виявлена у 53,8% випадків.
2. Доведено, що діти, які інфіковані Ch. pn. мали низку негативних факторів, що сприяли затримці дозрівання імунної системи як в антенатальному періоді (ускладнення перебігу вагітності 74,2% проти 46,6, p<0,001), так і в постнатальному (часті захворювання на першому році життя, значне навантаження антибіотиками 82,8%, преморбідні стани: 82,8% проти 53,3% p<0,001), які призвели до подальшого ускладнення формування імунного статусу дитини та інфікуванню Ch. pn. в подальшому.
3. Гострі бронхолегеневі захворювання у дітей, інфікованих Ch. pn., характеризуються більш тривалим та тяжким перебігом. Для пневмонії характерні вогнищевість ураження, залучення до запального процесу верхніх дихальних шляхів з явищами регіонарного лімфаденіту, гепатомегалія, часті бронхообструкції; для гострого бронхіту: часте рецидивування, кашель тривалістю понад три тижні, відсутність інтоксикації, резистентність до традиційної терапії; для ГРЗ – виражені катаральні прояви, лімфаденопатія, артралгії, субфебрильна температурна реакція, наявність ускладнень у вигляді отиту та синуситу.
4. При гострій бронхолегеневій патології у дітей, інфікованих Ch. pn., у перші дні захворювання спостерігається супресія макрофагальної ефекторної ланки імунітету (системи фагоцитів), що супроводжується відсутністю кореляційного взаємозв’язку між рівнем лейкоцитів та показником фагоцитарного індексу нейтрофілів (r=0,02 проти r=0,28), низьким рівнем моноцитів в крові по відношенню до групи порівняння (7,5+1,3% проти 12,2+3,5%, p<0,05), підвищеним рівнем ЦІК (0,08+0,01у.о. проти 0,05+0,01у.о, p<0,05), збільшенням нестимульованого НСТ-тесту (1,82±0,19 у.о. проти 1,6±0,02 у.о., p<0,05), який свідчить про функціональне подразнення фагоцитуючих клітин на фоні недостатньої активації системи активності лізосомальних катіонних білків (ЛКБ), відображаючих кисень незалежну фагоцитарну активність нейтрофілів.
5. У дітей, інфікованих Ch. pn., хворих на гостру бронхолегеневу патологію, в перші дні захворювання підвищується активність Т - клітинної ланки імунітету та цитотоксична спрямованість імунної відповіді на агресію неспецифічних збудників, що підтверджується підвищеним рівнем хелперів - CD4 (40,4±1,59% проти 34,9±1,14%, p<0,05), IgG (16,5±3,0г/л проти 11,29±1,84г/л, p<0,05), IgA (1,62±0,23г/л проти 1,19±0,1г/л, p<0,05) в крові та високими кореляційними взаємозв’язками між рівнем лейкоцитів крові та субпопуляціями Т- лімфоцитів та ЦІК (СD3: r=0,62 проти r=0,16 в групі порівняння, p<0,05; СD4: r=0,58 проти r=0,18, p<0,05; СD8: r=0,56 проти r=0,31, p<0,05; СD16: r=0,55 проти r=-0,09, p<0,05; ЦІК: r=0,28 проти r= -0,28 відповідно, p<0,05).
6. Гострі бронхолегеневі захворювання у дітей, інфікованих Ch. pn., перебігають на фоні енергетичної недостатності на мітохондріальному рівні, на що вказує низький рівень мітохондріального ферменту СДГ лімфоцитів крові (1,27+0,09 у.о. проти 1,46+0,03 у.о., p<0,05) та збільшення рівня сечовини в крові – показника залучення до процесу анаеробного гліколізу внаслідок дефіциту енергії (5,2+0,6 г/л проти 3,41+0,7 г/л у дітей групи порівняння, р<0,05).
7. Включення метаболічної терапії із застосуванням енерготропного препарату Коензим композитум до комплексу лікувально-реабілітаційних заходів у дітей, інфікованих Ch. pn., дозволяє на 75-80% в подальшому знизити у них захворюваність на гострі бронхолегеневі захворювання, підвищити енергетичний потенціал клітин та ефективність лікування дітей з даною патологією.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

Для впровадження в практику охорони здоров’я рекомендується:

1. У план обстеження дітей, які часто хворіють гострими бронхолегеневими захворюваннями, доцільно включати обстеження на інфікування Ch. pn. методом імуноферментного аналізу крові (виявлення серологічних маркерів хламідійної IgM та IgG) інфекції з одночасним обстеженням фарингеального зіскобу методом полімеразної ланцюгової реакції.
2. Дітям із серопозитивними аналізами на хламідіоз рекомендується в специфічний комплекс лікування включати метаболічну терапію енерготропним препаратом Коензим композитум, до складу якого входять кофактори (КоА, тиамін, рибофлавін, піридоксин, нікотинамід, НАД, аскорбінова кислота, сіль марганцю), субстрати ферментів циклу Кребса (цисаконтинова, лимонна, фумарова, *а*-кетоглутарова, яблучна та янтарні кислоти, оксалосукцинат барію, діетилоксалоацетат та піруват натрію), продукт циклу Кребса (АТФ), іони для ферментативної активності (сполучення магнію, кальцію та церію), сірковмісні сполуки (цистеін, сіра), а також розведення лікарських рослин (Pulsatilla pratensis та Beta vulgaris conditiva). Дія препарату спрямована на клітинне дихання та стимуляцію ряду ферментативних реакцій. Коензим композитум призначається дітям до 6 років по 1,0 мл внутрішньо м’язово, дітям від 6 років ─ по 2,0 мл, курсом 5 ін’єкцій.

**ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Жук Л.А. Розповсюдженість та сучасні методи діагностики хламідійної інфекції у дітей / Л.А. Жук // Світ медицини та біології. – 2006. – №4 – С. 90─94.
2. Жук Л.А. Сучасні аспекти лікування хламідійної інфекції у дітей / Л.А. Жук // ВІСНИК Української медичної стоматологічної академії. – 2007. – Т. 7, Випуск 4 (20). – С. 336─339.
3. Жук Л.А. Вплив хламідйної інфекції на стан метаболічного обміну та імунної системи у дітей / Л.А. Жук // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2008. – Т. 8, №3. – С. 85─87.
4. Жук Л.А. Особенности метаболического обмена у детей при острых респираторных заболеваниях на фоне инфицирования хламидиями / Л.А. Жук // Український медичний альманах. – 2008. – Т. 11, №2. – С. 208─209.
5. Жук Л.А. Стан енергетичного обміну та ефективність метаболічної терапії у дітей з гострими бронхолегеневими захворюваннями на фоні інфікування хламідіями / Л.А. Жук // Здоровье ребенка. – 2008. – №5 (14). – С. 39─42.
6. Жук Л.А. Распространенность внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных детей от матерей с урогенитальным хламидиозом / Л.А. Жук, Г.М. Траверсе // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2006. – Т. 6, №4. – С. 132─133. (Здобувач сформулювала мету, провела клінічні спостереження, оцінку отриманих результатів, написала і підготувала роботу до друку).
7. Жук Л.А. Вплив хламідійної інфекції на стан імунного гомеостазу у дітей / Л.А. Жук, Г.М. Траверсе // Імунологія та алергологія. – 2007. – №3. – С. 93. ІІ Національний конгрес з імунології, алергології та імунореабілітації на тему «Сучасні досягнення клінічної імунології й алергології». (Здобувач описала матеріали та методи дослідження, провела клінічні спостереження, аналіз результатів, статистичну обробку даних, підготувала роботу до друку).
8. Жук Л.А. Особливості клінічного та параклінічного перебігу гострих бронхолегеневих захворювань у дітей, інфікованих Chlamydiae pneumoniae / Л.А. Жук // ВІСНИК Української медичної стоматологічної академії. – 2008. – Т. 8, Випуск 4 (24). – С. 170.
9. Жук Л.А. Особливості імунної відповіді та корекція енергетичної недостатності у дітей з гострими бронхолегеневими захворюваннями, інфікованих Chlamydiae pneumoniae / Л.А. Жук, Г.М. Траверсе // Внутриклеточные инфекции и состояние здоровья детей в XXI веке: II междунар. науч.-практ. конф., 4-5 дек. 2008 г.: тезисы докл. – XII., 2008. – С. 152─154. (Здобувач описала матеріали та методи дослідження, провела клінічні спостереження, оцінку отриманих результатів, написала і підготувала роботу до друку).
10. Жук Л.А. Застосування енерготропної терапії в лікуванні дітей, які часто хворіють на респіраторні інфекції / Л.А. Жук, Г.М. Траверсе // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією: укр. наук.-практ. конф., 26-27 бер. 2009 р.: тезиси докл. – III., 2009. – С. 135─137. (Здобувач провела клінічні спостереження, оцінку отриманих результатів, написала роботу).

**АНОТАЦІЯ**

**Жук Л.А. Патогенетичне обґрунтування метаболічної терапії при гострих бронхолегеневих захворюваннях у дітей, інфікованих Сhlamydiae pneumoniae. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10. – Педіатрія. Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, Харків, 2009.

Робота присвячена підвищенню ефективності лікувальних заходів у дітей, які часто хворіють гострими бронхолегеневими захворюваннями, інфікованих Сh. pn., шляхом застосування метаболічної терапії.

Встановлена висока розповсюдженість інфікування Ch. рn. серед дітей, які часто хворіють гострими бронхолегеневими захворюваннями (53,8%).

Доведено, що у даної групи дітей гострі бронхолегеневі захворювання, перебігають на фоні енергетичної недостатності на мітохондріальному рівні.

Визначено, що у дітей в перші дні гострих бронхолегеневих захворювань відмічається напруження в роботі імунної системи, що супроводжується підвищенням активності Т- клітинної ланки імунітету, цитотоксичною спрямованістю імунної відповіді та недостатньою активацією макрофагальної системи.

Патогенетично обґрунтовано включення метаболічної терапії дітям з гострими бронхолегеневими захворюваннями, інфікованих Ch. рn. із застосуванням енерготропного препарату Коензим композитум. Доведено, що застосування метаболічної терапії дозволяє підвищити ефективність лікування даного контингенту дітей, сприяючи зниженню їх захворюваності та відновленню енергетичного потенціалу імунокомпетентних клітин.

**Ключові слова:** діти, Сh. pn., гострі бронхолегеневі захворювання.

**АННОТАЦИЯ**

**Жук Л.А. Патогенетическое обоснование метаболической терапии при острых бронхолегочных заболеваниях у детей, инфицированных Сhlamydiae pneumoniae. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10. – Педиатрия. Харьковская медицинская академія последипломного образования МОЗ Украины, Харьков, 2009.

Работа посвящена повышению эффективности лечебных мероприятий у детей, которые часто и длительно болеют острыми бронхолегочными заболеваниями на фоне инфицирования Сh. pn. путем использования метаболической терапии.

Установлена высокая распространенность инфицирования Ch. рn. среди детей, которые часто болеют острыми бронхолегочными заболеваниями (53,8%).

Показано, что у детей, инфицированных Ch. рn., виявлено много отрицательных факторов в антенатальном и постнатальном периоде, которые способствовали нарушениям в формировании иммунного статуса детей и инфицированию Ch. рn.

Доказано, что у детей, инфицированных Ch. рn., острые бронхолегочные заболевания протекают на фоне энергетической недостаточности на митохондриальном уровне, что сопровождается снижением активности основного фермента цикла Кребса сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов крови и повышением уровня мочевины – показателя вовлечения в процес анаеробного гликолиза в результате дефицита энергии с развитием гипоксии, что требует специфической энерготропной коррекции.

Выявлено, что у детей, инфицированных Ch. рn., в первые дни острых бронхолегочных заболеваний в ответ на агрессию неспецифических возбудителей отмечается повышение активности Т – клеточного звена иммунитета и цитотоксическая направленность иммунного ответа на фоне недостаточности активации макрофагальной системы, о чем свидетельствует низкий уровень моноцитов и активность лизосомальных катионных белков нейтрофилов.

Патогенетически обосновано включение в комплекс лечения и реабилитации детей с острыми бронхолегочными заболеваниями на фоне инфицирования Ch. рn. метаболической терапии с использованием энерготропного препарата Коензима композитум. Показано, что метаболическая терапия повышант эффективность терапии, способствуя снижению заболеваемости и востановлению энергетического потенциала иммунокомпетентных клеток организма ребенка.

**Ключевые слова:** дети, Сh. pn., остре бронхолегочные заболевания.

**ANNOTATION**

**Zhuk L. A. Pathogenetion of metabolic therapy at acute bronchopulmonary diseases in children infected with Chlamydiae pneumonia.**

Thesis for a candidate degree of medical sciences competition on specialty

14. 01. 10. – Pediatrics. Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of HM of Ukraine, Kharkiv, 2009.

The work is devoted to effectiveness increase of therapeutic measures in children that often suffer from acute bronchopulmonary diseases alongside with infecting Ch. Pn., by means of using metabolic therapy.

The high prevalence of Ch. Pn infection in children who often suffer from acute bronchopulmonary diseases (53.8 %) was defined.

It has been proved that acute bronchopulmonary diseases in children infected with Ch. pn. Take place alongside with energy deficiency at mitochondrial level.

It has been established that during the first days of acute bronchopulmonary diseases intensive work in immune system is observed in children, which is confirmed by the low level of monocytes and lysosomal cation neutrophils.

The inclusion of metabolic therapy with using energy – supplying preparation “coenzyme compozytum” into the complex of treatment and rehabilitation of children who often suffer from acute bronchopulmonary diseases are pathogentic substantiated. It has been proved that using metabolic therapy makes it possibility to increase the effectiveness of treatment of children and calls reducing disease rate and the renewal of energetic potential of immunocompetent energy potential of immunocompetent cells of a child’s organism.

Key words: bronchopulmonary diseases, mitochondrial level, T – cell component of immune system, macrophage system, monocytes, lysosomal cation neutrophils.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

БОС – бронхообстуктивний синдром

ГБ – гострий бронхіт

ГРЗ – гострі респіраторні захворювання

ІФА – імуноферментний аналіз

ЛКБ – лізосомальні катіонні білки

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

СДГ – сукцинатдегідрогеназа

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси

CD+ - лімфоцит з відповідними поверхневими глюкопротеїдами

Ch.pn. – хламідія пневмония

Ig – імуноглобуліни

 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>