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

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ім. М. ГОРЬКОГО НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ МЕДИЧНИХ ПРОБЛЕМ СІМ’Ї

ІВАНОВА ЛІЛІЯ АНАТОЛІЇВНА

УДК 616.988:578.8+616-022.6]-053.36

**КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ НА ФОНІ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ЧАСТО ТА ТРИВАЛО ХВОРІЮЧИХ ДІТЕЙ РАННЬОГО ВІКУ**

14.01.10 – педіатрія

**Автореферат**

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Донецьк – 2007

|  |  |
| --- | --- |
| Дисертація є рукописом. | |
| Роботу виконано в Донецькому національному медичному університеті  ім. М.Горького МОЗ України | |
| **Науковий керівник:** | доктор медичних наук, професор  **Юліш Євген Ісаакович,**  Донецький національний медичний університет  ім. М. Горького МОЗ України, завідувач кафедри пропедевтичної педіатрії |
|  |  |
| **Офіційні опоненти:** | доктор медичних наук, професор  **Абатуров Олександр Євгенович,**  Дніпропетровська державна медична академія, професор кафедри факультетської педіатрії та дитячих інфекційних хвороб |
|  |  |
|  | доктор медичних наук, професор  **Кривопустов Сергій Петрович,**  Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, професор кафедри педіатрії № 2 з курсами медичної генетики та неонатології, м. Київ |

Захист дисертації відбудеться «\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2008 року о\_\_\_годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 11.600.03 при Науково-дослідному інституті медичних проблем сім’ї Донецького національного медичного університету

ім. М. Горького МОЗ України (83114, м. Донецьк, просп. Панфілова, 3).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Донецького національного медичного університету ім. М. Горького МОЗ України

(83003, м. Донецьк, просп. Ілліча, 16)

Автореферат розіслано «\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2007 року

|  |  |
| --- | --- |
| Вчений секретар спеціалізованої вченої ради, доктор медичних наук, доцент | О.М. Долгошапко |

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Практика світової медицини свідчить, що гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) є домінуючою патологією в структурі захворюваності дітей раннього віку [ЄРБ ВООЗ, 2003, 2005; В.В. Бережной, 2006; Г.А. Самсыгина, 2006]. Так, з моменту народження більше 80% дітей, які мають преморбідні фактори ризику, схильні до частих респіраторних інфекцій. З них 30-40% у віці 2-3 років переходять до групи часто й тривало хворих (ЧТХ) [В.Ю. Альбицкий, 1996; Н.А. Коровина, 2005; С.О. Крамарєв, 2006]. Проблема частої гострої респіраторної захворюваності (ГРЗ) дітей, питання етіопатогенезу й термінології залишаються в центрі уваги сучасної педіатрії [Н.Л. Аряєв, 2006; Ю.Г. Антипкін, 2004; Ю.В. Марушко, 2004; Л.І. Чернишова, 2006; T.Y. Lin, 2004; J. Daele, 2000]. З різних позицій досліджуються патофізіологічні механізми частих ГРВІ, вивчаються клініко-імунологічні характеристики, розробляються діагностичні та лікувально-профілактичні підходи до ведення цієї категорії хворих [О.Є. Абатуров, 2006; А.А. Баранов, 2003; Ю.К. Больбот, 2006; Т.И. Гаращенко, 2006; Є.Д. Дука, 2007; В.Г. Майданник, 2002].

У частини ЧТХ дітей на фоні повторних ГРЗ нерідко спостерігається розвиток рецидивуючих ЛОР-патології та бронхолегеневих захворювань, соматоневрологічних дисфункцій, і, як наслідок, формування хронічної патології [Ю.Е Вельтищев, 2003; І.Б. Єршова, 2003; О.Л. Ласиця, 2003; Т.В. Починок, 2005; J.G. Bartlett, 2001]. Часті й тривалі респіраторні захворювання в більшості випадків асоціюють з імунними дисфункціями, виключаючи уроджені вади розвитку, спадкові захворювання тощо [А.А. Баранов, 2003; Ю.К. Больбот, 2006; Т.И. Гаращенко, 2006]. Однак, згідно з сучасними уявленнями, причини повторних і рекурентних респіраторних захворювань у дітей раннього віку пов’язують з активацією умовно-патогенної флори, а також із впливом персистуючих внутрішньоклітинних інфекцій, зокрема, герпесвірусних [О.П. Волосовець, 2002; В.Є. Казмірчук, 2006; Т.М. Лебедева, 2006; Л.А. Ходак, 2005; М. Maroeska, 2007; M. Yamashita, 2003].

Як свідчать роботи останніх років [В.А. Исаков, 2006, В.А. Цинзерлинг, 2002; D. Dunin-Wasowicz, 2006], цитомегаловірусна інфекція (ЦМВІ) є найбільш значущою за рівнем патологічного впливу на плід і дітей раннього віку. Вона може бути причиною й фоном багатьох соматичних захворювань [J. Hassan, 2007; S. Rana, 2007]. Також ЦМВІ є сприятливим фактором для реалізації патологічних імунних і нейроендокринних реакцій [О.С. Прилуцький, 2004; M. Yamashita, 2006] і нерідко обумовлює резистентність терапії патологічних процесів у імуноскомпрометованих пацієнтів [В.К. Котлуков, 2006; A. Weinberg, 2003; B. Vollmer, 2004; Z. Vancikova, 2001]. За даними Міжнародної асоціації герпетологів (American Herepes Foundation, 2002), пізня діагностика та відсутність лікування персистуючої цитомегаловірусної інфекції може призводити до збільшення захворюваності та смертності дітей [ВООЗ, 2003].

Клініко-імунологічна значущість ЦМВІ у структурі дитячої захворюваності визначила спрямованість наукових досліджень на розгляд вірусної персистенції як потенційного фактора, який впливає на респіраторну захворюваність дітей раннього віку [Р.М. Бикбулатов, 2000; М.Г. Романцов, 2000; N. Ukarapol, 2002; W. Tu, 2004]. Ранній вік, або вік до 5 років, – це період, коли ще є можливість виділити етіологічний фактор, зокрема ЦМВ-інфікування як першопричину розвитку хронічних та інших захворювань та визначити пріоритети у дослідженнях, спрямованих на поліпшення якості й подовження життя [ВООЗ, 2006].

Враховуючи цитопатогенетичні властивості цитомегаловірусу та його політропність, виразність клінічних проявів інфекційного процесу може залежати від взаємовідношень вірусу й імунної системи, варіюючи від безсимптомного перебігу інфекції до тяжкого ураження різних органів і систем дитини. У зв’язку з цим виникає питання про роль як активної, так і латентної ЦМВІ в генезі респіраторних захворювань, що часто й тривало перебігають, у дітей раннього віку [Богодельніков І.В, 2007; Л.І. Чернишова, 2006; B.H. Pollock, 2004; S. Rana, 2007].

Вищевикладене обумовило напрямок наших досліджень, спрямованих на визначення впливу ЦМВІ в розвитку ГРЗ у дітей раннього віку, з метою подальшого удосконалення методів діагностики ЦМВІ в педіатричній практиці.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Роботу виконано згідно з планом НДР кафедри пропедевтичної педіатрії Донецького національного медичного університету ім. М. Горького. Вона є фрагментом наукової роботи «Роль анте-, інтра-, та постнатального вірусного і бактеріального інфікування у стані здоров’я дітей, які часто та довго хворіють. Методи їх реабілітації». державний реєстраційний номер 0102U 006780, шифр програми МК 03.05.01.

**Мета дослідження**: підвищення якості діагностики порушень стану здоров’я дітей раннього віку з різним перебігом цитомегаловірусної інфекції, яка обумовлює часті й тривалі гострі респіраторні захворювання, та розроблення показань до їх корекції.

**Задачі дослідження:**

1. Вивчити частоту інфікованості цитомегаловірусами дітей, які часто й тривало хворіють на гострі респіраторні інфекції.
2. Провести ретроспективний аналіз факторів, пов’язаних з анте-, інтра- та постнатальною цитомегаловірусною інфікованістю, які сприяють частим гострим респіраторним захворюванням у дітей раннього віку.
3. Визначити вплив цитомегаловірусної інфекції на динаміку фізичного розвитку та зміни неврологічного та соматичного статусів дітей, які часто й тривало хворіють на респіраторні інфекції на фоні цитомегаловірусної інфекції.
4. Вивчити характер і клінічні особливості перебігу гострих респіраторних захворювань у дітей на фоні активного й латентного перебігу цитомегаловірусної інфекції.
5. Дослідити стан імунного, цитокінового статусу у дітей, які часто й тривало хворіють на респіраторні інфекції, при різному перебігу цитомегаловірусної інфекції.
6. Розробити показання до проведення специфічної та імунокоригуючої терапії у дітей, які часто й тривало хворіють на респіраторні інфекції на фоні різного перебігу цитомегаловірусної інфекції.

*Об’єкт дослідження* – особливості перебігу гострих респіраторних захворювань у інфікованих і неінфікованих цитомегаловірусом дітей раннього віку, які часто й тривало хворіють.

*Предмет дослідження* – частота, тривалість, характер ускладнень гострих респіраторно-вірусних інфекцій, розповсюдженість цитомегаловірусної іфекції серед дітей раннього віку; анамнез, загальна захворюваність, стан загального імунітету, рівні деяких цитокінів з групи про- та протизапальних (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, ФНП), сироваткові інтерферони (ІФН-б та ІФН-г) у дітей, які часто й тривало хворіють на фоні ЦМВ-інфікування.

*Методи дослідження* – анамнестичні, клінічні, інструментальні, лабораторні, імунологічні, математико-статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше на основі проведеного комплексного клініко-імунологічного дослідження одержано дані про вплив різного перебігу цитомегаловірусної інфекції на формування відхилень у стані здоров’я дітей раннього віку, характер перебігу й частоту гострих респіраторних захворювань.

Встановлено, що на частоту і тривалість гострих респіраторних захворювань у дітей раннього віку й ризик внутрішньоутробного цитомегаловірусного інфікування впливають інфекційні ускладнення матері під час вагітності та пологів, зокрема, передчасні пологи й патологічні стани неонатального й постнатального періодів.

Обґрунтовано схильність до частих респіраторних захворювань і розвиток ускладнень у дітей раннього віку на фоні персистуючого перебігу цитомегаловірусної інфекції.

Встановлено, що в період клінічного благополуччя у дітей, котрі часто й тривало хворіють на фоні активного й латентного перебігу цитомегаловірусної інфекції, відзначено різні порушення в імунному статусі, пов’язані як з частотою й тривалістю респіраторної захворюваності, так і з цитомегаловірусною персистенцією.

Вперше у дітей з цитомегаловірусною інфекцією, які часто й тривало хворіють, у період клінічного благополуччя виявлено дисбаланс співвідношення прозапальних (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП) і протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) цитокінів і зміни вмісту сироваткових інтерферонів ІФН-б та ІФН-г в бік збільшення рівнів прозапальних цитокінів і ІФН-г.

Визначено, що персистуюча цитомегаловірусна інфекція, незалежно від терміну інфікування дитини раннього віку, характеру її перебігу (активного чи латентного), є фактором ризику розвитку як функціональних, так і органічних змін в органах і системах, а також фоном для формування хронічної патології.

**Практичне значення одержаних результатів.** Обґрунтовано необхідність обстеження дітей, які часто й тривало хворіють на гострі респіраторні захворювання, на наявність цитомегаловірусної інфекції та характер її перебігу методами молекулярно-біологічної та серологічної діагностики.

Встановлено, що активний чи латентний перебіг цитомегаловірусної інфекції у дітей, які часто й тривало хворіють, визначає різні за характером зміни в імунітеті, що є обґрунтуванням диференційованого підходу до призначення імунокоригуючої терапії.

Перед проведенням імунокоригуючої терапії у дітей, які часто й тривало хворіють, з персистуючим перебігом цитомегаловірусної інфекції треба проводити дослідження показників загального імунітету й сироваткових інтерферонів ІФН-б та ІФН-г.

Одержані дані, які вказують на наявність імунозапального потенціалу латентної та активної цитомегаловірусної інфекції у дітей, які часто й тривало хворіють, є обґрунтуванням тривалого, без обмеження строків, спостереження з метою своєчасного виявлення хронічних системних захворювань.

Результати дослідження впроваджено в роботу міських і обласних лікарень мм. Донецька, Харкова, Сімферополя, Запоріжжя. Результати наукових досліджень дисертації використовуються в навчальному процесі на педіатричних кафедрах ДонНМУ ім. М.Горького.

**Особистий внесок здобувача.** Особиста участь автора у виконанні роботи й одержанні наукових результатів полягала в узагальненні даних спеціальної літератури, визначенні основних завдань і методологічного підходу до проведення цього дослідження. Автором самостійно проведений аналіз первинної медичної документації, розроблені карти спостереження, здійснено взяття матеріалу для дослідження, виконано клінічне й параклінічне обстеження пацієнтів, вивчені клінічні та імунологічні особливості перебігу гострих респіраторних захворювань на фоні цитомегаловірусного інфікування у дітей раннього віку, які часто й тривало хворіють. Здобувачем систематизовано і статистично оброблено дані з подальшою інтерпретацією та узагальненням. На основі одержаних результатів виділено клініко-імунологічні еквіваленти перебігу гострих респіраторних захворювань у дітей на фоні цитомегаловірусної персистенції, визначено діагностичну значущість латентного й активного перебігу захворювання, сформульовано висновки та практичні рекомендації. Автор особисто займалася впровадженням у практику основних положень дисертації, готувала матеріали до публікацій.

**Апробація результатів дослідження.** Основні положення дисертації та результати досліджень доповідалися й обговорювалися на Всеукраїнській науково-практичній конференції «Дитяча кардіоревматологія: сучасні проблеми та шляхи їх вирішення» (Донецьк, 2002); V Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Київ, 2003); Ш Всеукраїнській науково-практичній конференції «Питання імунології в педіатрії» (Київ, 2003); Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої кардіоревматології» (Євпаторія, 2003); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні проблеми і напрями розвитку педіатрії на сучасному етапі» (Київ, 2003); IV Всеукраїнській науково-практичній конференції “Питання імунології в педіатрії» (Львів, 2004); Ш Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання дитячої кардіоревматології» (Євпаторія, 2004); IX Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Київ, 2007).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 24 роботи: 8 статей, які відбивають її основні положення, з них 4 статті в наукових журналах і 2 – у збірниках, затверджених ВАК України і 16 робіт – у матеріалах і тезах конференцій, з’їздів.

**Структура та зміст дисертації.** Дисертаційну роботу викладено на 215 сторінках друкованого тексту. Обсяг основного тексту складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій. Перелік використаних джерел включає 247 наукових публікацій, у тому числі 90 – іноземною мовою, який міститься на 30 сторінках. Роботу ілюстровано 42 таблицями та 31 рисунками, які повністю займають 14 сторінок.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження.** Висунуті положення й висновки наукового дослідження, що випливають із завдань роботи, представлено на матеріалах обстеження 285 дітей: 170 хлопчиків і 115 дівчаток віком від 1 місяця до 5 років. Спостереження тривало протягом 2001–2004 рр. у ЦМКЛ № 3 і МДКЛ № 2 м. Донецька. Комплексне клініко-імунологічне обстеження проводилось у період одужання дітей після перенесеного гострого респіраторного захворювання, дослідження імунітету – в період клінічного благополуччя, на 14-21 день після захворювання.

Роботу побудовано на оцінці та порівняльному аналізі клінічних, параклінічних та імунологічних характеристик стану дітей раннього віку, які часто й тривало хворіють на гострі респіраторні захворювання на фоні ЦМВІ, з аналогічними даними неінфікованих і клінічно здорових однолітків. Відбір дітей проводився з урахуванням вікових критеріїв, частоти й тривалості перенесених ГРЗ, відсутності спадкової патології та стійких порушень імунітету, вад органів дихання.

Обстеження дітей проводилося після одержання згоди батьків. Застосовувані діагностичні методи мали мінімальний ризик для здоров’я дітей і відповідали принципам біологічної етики й медичної деонтології, що підтверджено висновком Комісії з біоетики ДонНМУ ім. М.Горького (протокол № 5 від 14.09.2007г.).

Згідно з поставленими завданнями, проводилося визначення інфікованості дітей ЦМВ, зокрема вірусів простого герпеса (ВПГ) і Епштейна-Барр (ВЕБ). Серологічну діагностику проводили методом ІФА з визначенням IgM та IgG до вірусів ВПГ і ЦМВ, VCA-IgG, EA-IgG, NA-IgG до ВЕБ. Для дослідження використовували тест-системи з оптичною щільністю 0,250 о.о.+10%, комерційні набори «Вектор-Бест» м. Новосибірськ (Росія) з інтервалом 14-21 днів. Вірус-специфічні фрагменти ДНК до праймерів означених збудників визначали методом ПЛР з використанням набору реагентів: Цитополу, Герполу, Ебарполу науково-виробничої фірми «Літех», м. Москва (Росія). Фрагмент аналізованої ДНК у вигляді смуги, що світилася, розміром 218 н.п. відповідав ЦМВ-збуднику, 227 н.п. – ВПГ, 378 н.п. – ВЕБ. Досліджуваним матеріалом була сироватка крові. Взяття крові й застосовувані методи лабораторної діагностики проводилися згідно з інструкціями зазначених тест-систем. Діагностування ЦМВІ проводилося відповідно до МКБ-10 й прийнятих лабораторно-діагностичних критеріїв [С.О.Крамарєв, 2003; В.Ф.Учайкин, 2000].

В результаті дослідження 22 дитини, інфіковані герпесвірусами без наявності ЦМВІ, було виключено з подальшого спостереження. Отже, кількість досліджуваних склала 263 дитини. Усіх дітей було розподілено на клінічно здорових пацієнтів (контрольна група – n=29, вік – 2,14±0,68 років), а також дітей, які перебувають на диспансерному спостереженні у зв’язку з частими і/або тривалими респіраторними захворюваннями. 167 дітей, інфікованих ЦМВ, склали I основну групу (2,09±0,11 років), зокрема, з латентним перебігом ЦМВІ – 110 дітей, які ввійшли до I-А підгрупи (2,03±0,18 років), і 57 дітей, що склали I-В підгрупу (2,12±0,13 років), з активним перебігом інфекції. ІІ групу (порівняння) склали 67 дітей, не інфікованих ЦМВ, середній вік становив – 2,23±0,10 років.

З метою виявлення змін у стані здоров’я, функціональних особливостей органів і систем спостережуваних дітей проводилася ретроспективна оцінка перебігу вагітності й пологів, перинатальних порушень. Крім клінічних і лабораторних досліджень, за показаннями проводилися рентгенографія органів грудної клітки, ультразвукове сканування внутрішніх органів і вилочкової залози, нейросонографічне дослідження головного мозку, електро- і ехокардіографія.

Для проведення імунологічних досліджень було сформовано репрезентативні за віком і статтю групи. До основної групи ЧТХ з ЦМВ-інфікуванням увійшли 53 дитини, серед яких було 23 (43,40%) пацієнти з латентним перебігом ЦМВІ та 30 (56,60%) – з активним. Групу неінфікованих ЧТХ склали 24 однолітки, контрольну групу – 19 здорових дітей.

Оцінка макрофагальної системи проводилася за визначенням відсотку фагоцитуючих клітин (%ФК), підрахунку фагоцитарного числа (ФЧ) і завершеності фагоцитозу (ЗФ). Названі показники визначали методом Е.А. Коста і М.І. Стенко із використанням штаму 209 Staphylococcus aureus.

Визначення рівня Т-клітин (СД3+) і основних субпопуляцій лімфоцитів СД4+, СД8+, СД16+, СД25+, зокрема В-клітин (СД20+) у крові проводилося з використанням методу непрямої імунофлюоресценції із застосуванням панелі моноклональних антитіл серії ІПО згідно з методичними рекомендаціями Є.Ф.Чернушенко.

Вміст основних імуноглобулінів класів IgA, IgM, IgG у сироватці крові досліджували методом прямої імунофлюоресценції за методикою G. Mancini at al..

Сироваткові концентрації цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ФНП, ІФН-б, іФН-г) визначали ІФА за допомогою стандартного комерційного набору реактивів і методик фірми Amersham International plc (Англія), результати виражали в пг/мл. Імуноферментні дослідження виконано на обладнанні «SANOFI DIAGNOSTIC PASTEUR» (Франція), ПЛР-діагностику – на ампліфікаторі «Термоцик» (МС2).

Одержані в процесі спостереження дані обробляли за допомогою математичної статистики. Для первинних кількісних показників розраховували середнє арифметичне, похибку середньоарифметичного значення, середньоквадратичне відхилення. Для бінарних перемінних використовували розрахунок середнього процента, похибку середнього процента. Відмінності між параметричними вибірками оцінювали за параметричним критерієм Ст'юдента (t) і Фішера (F). Між номінальними перемінними (шкалами найменувань) застосовували χ2-критерій для таблиць сполучуваних ознак. Вірогідність відмінностей оцінювали за рівнем значущості р<0,05. Встановлення взаємозв’язку між кількісними перемінними визначали за допомогою парного коефіцієнта кореляції Пірсона (r); для рангових перемінних взаємозв’язок визначали за допомогою рангового коефіцієнта кореляції Спірмена (rs). Оцінено внесок дії фактора (d) у зміни показників за допомогою дисперсійного, кореляційного та регресійного аналізу. Для первинної підготовки таблиць і проміжних розрахунків використовували пакет Excel. Основна частина математичної обробки проводилася на ПК із застосуванням стандартних статистичних пакетів SPSS і STATISTICA 5.5.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Встановлено, що у 73,8 % (n=189) пацієнтів з групи ЧТХ у ранньому віці виявлялися маркери герпесвірусних інфекцій. Серед патогенів, включаючи ВПГ (n=29, 15,3 %) і ВЕБ (n=32, 16,9 %), найчастіше виявлявся ЦМВ, зареєстрований у 88,3 % (n=167) дітей. При цьому серед дітей, які мали серологічні та біологічні маркери ЦМВ, у 80,2% (n=134) випадків ЦМВІ виступала як самостійний збудник, у 19,8% (n=33) була асоційована з іншими герпесвірусами. Латентний перебіг ЦМВІ, виявлений у 65,9% (n=110) обстежених дітей, зустрічався значно частіше, ніж активний – у 34,1% (n=57).

Аналіз медико-біологічних факторів ризику, які, за даними літератури, можуть бути причиною високої респіраторної захворюваності й ЦМВ-інфікованості дітей, дозволив виявити несприятливі преморбідні умови для дисгармонійного розвитку і формування здоров’я всіх дітей, які часто й тривало хворіють, порівняно зі здоровими однолітками. Структура факторів у порівнюваних групах характеризувалась однорідністю, відмінності полягали лише в їх більшій розповсюдженості в групі ЦМВ-інфікованих (рис.1).

|  |
| --- |
|  |

Рис. 1. Найбільш вагомі анте-, інтра- і постнатальні фактори ризику гострих респіраторних захворювань і ЦМВ-інфікування у дітей з групи ЧТХ

Так, найбільш часто у матерів дітей з ЦМВІ, порівняно з анамнестичними даними групи неінфікованих, в анамнезі були штучні аборти більше 3 (р<0,05), урогенітальні інфекції (р>0,05), загроза переривання вагітності (р<0,05), патологія плацентарної тканини (р<0,05). Патологічні стани періоду новонародженості були пов’язані з недоношеністю (р<0,05), асфіксією (р<0,05), неврологічними відхиленнями (р<0,05), кардіореспіраторними дисфункціями (р>0,05), анемією (р<0,05) та гіпербілірубінемією (р<0,05), вродженими вадами й аномаліями розвитку (р<0,05). На підставі математичного аналізу розкрито достовірний зв'язок між несприятливими перинатальними чинниками ризику обстежених дітей і ЦМВ-інфікованістю, частотою і тривалістю респіраторних захворювань, як ознаками, максимально взаємозв'язаними (p(чІ)<0,05). Наведені дані свідчать, що діти, народжені від матерів з обтяженим анамнезом, формують групу ризику з внутрішньоутробного ЦМВ-інфікування.

Сумісний вплив ЦМВІ, частих і тривалих респіраторних інфекцій на фоні преморбідної астенізації привів до збільшення соматично хворих дітей. Серед ЦМВ-інфікованих дітей показник загальної захворюваності склав 161,97 на 100 обстежених пацієнтів. Кількість діагностованих захворювань у неінфікованих дітей на 100 обстежених склала 38,02, тобто відзначено практично чотирикратну різницю в частоті клінічних діагнозів (рис. 2).



Рис. 2. Частота окремих клінічних уражень у ЧТХ дітей з ЦМВІ раннього віку

З найбільшою частотою реєструвались ураження ЦНС: відзначено 5-кратне збільшення частоти патології ЦНС у дітей з ЦМВІ порівняно з неінфікованими дітьми (р<0,05), причому в першій з названих груп відзначено більшу частоту пароксизмальних станів, рухових порушень, а також органічних уражень, які було зареєстровано в них у 6,5 рази частіше, ніж у неінфікованих дітей. У групі інфікованих ЦМВ дітей у 1,8 рази частіше реєструвалася патологія серця (р<0,05), причому в 2,8 рази – її вроджені форми.

Питома вага вроджених вад розвитку та недиференційованої ембріопатичної стигматизації в 2,5 рази вірогідно частіше реєструвалась у групі ЦМВ-інфікованих (р<0,05). Частота втягнення гепатобіліарної системи в патологічний процес у групі інфікованих ЦМВ дітей була в 2,2 рази частішою у співставленні з групою порівняння. У дітей з ЦМВ-інфікуванням в 2,8 рази частіше спостерігалося зниження темпів фізичного розвитку й антропометричних характеристик порівняно з показниками неінфікованих ЧТХ дітей, у 2 рази частіше спостерігалися формування алергічної патології та анемія з домінуванням залізодефіцитних форм.

Резидуально-органічна патологія виявлялась у більшості інфікованих дітей. Зокрема, під час співставлення даних масо-ростових коефіцієнтів, анемії, патології ЦНС і ССС, які були після народження та з’явилися на момент обстеження дітей, встановлено, що у 1/3 ЦМВ-інфікованих пацієнтів і Ѕ неінфікованих відзначався зворотний розвиток деяких симптомів, виявлених у неонатальному періоді, у половини інфікованих і неінфікованих обстежених спостерігався повільний розвиток симптоматики або стаціонарність перинатальної патології, у 20% інфікованих дітей стани перинатального періоду трансформувалися в тяжчі форми.

Під час обстеження ЦМВ-інфікованих дітей з латентним і активним перебігом вірогідних відмінностей у клінічній симптоматиці, які б дозволили диференціювати варіанти перебігу інфекції, виявлено не було через ідентичність їх проявів за основними нозологічними формами. Коефіцієнти впливу латентного і активного перебігу інфекції, показників ГРЗ на формування клінічних станів у дітей підтверджені результатами математичного аналізу (p(чІ)<0,05).

Інтенсивність впливу ЦМВ-інфікування на характер перебігу респіраторної захворюваності ЧТХ дітей оцінювали за показниками частоти випадків ГРВІ, середньої тривалості захворювань, розвитком ускладнень. Так, індекс інфекційної захворюваності у пацієнтів, інфікованих ЦМВ, становив 5,59±0,19 епізодів на рік і був у 1,6 рази вищим порівняно з аналогічним показником у неінфікованих ЦМВ ЧТХ дітей (3,47±2,09 випадків на рік) і в 3,5 рази вищим порівняно з показником практично здорових дітей (1,57±0,16 випадків на рік). Темпи нормалізації клінічної симптоматики респіраторної патології ЧТХ дітей з ЦМВІ були в 1,5 рази повільнішими порівняно з неінфікованими дітьми. Показник тривалості респіраторних захворювань у групі інфікованих дітей склав 15,27±0,32, у групі порівняння 10,07±3,86, і в групі практично здорових дітей 4,97±2,35 днів. У першому півріччі життя у 46,70% (n=78) ЦМВ-інфікованих дітей і у 38,80% (n=26) неінфікованих реєструвалися перші випадки ГРВІ. У 77,24% (n=129) інфікованих ЦМВ дітей і 50,74% (n=34) неінфікованих віком до одного року вже були повторні та/або ускладнені гострі респіраторні захворювання.

Діти з ЦМВ-інфікуванням в 1,5 рази частіше переносили ускладнені форми ГРВІ (85,62%, р<0,05) порівняно з неінфікованими дітьми. Найбільшу силу впливу ЦМВІ було виявлено при захворюваннях ЛОР-огранів (122,15 на 100 обстежених, р<0,05), при цьому переважною патологією були отити (63,06%, n=73, р<0,05). Запальні процеси ЛОР-органів реєструвалися у кожної третьої дитини (32,33%, n=38, р<0,05). По ходу розвитку запального процесу у 3 інфікованих ЦМВ дітей уже в ранньому віці сформувалася туговухість. У більшості ЦМВ-інфікованих дітей серед бронхопульмональних ускладнень (111,97 на 100 обстежених, р<0,05) було зареєстровано обструктивні бронхіти (43,11%, n=50, р<0,05) і пневмонії (33,53%, n=40, р<0,05). Частота повторних захворювань у інфікованих дітей перевищувала аналогічний показник у групі неінфікованих у 2-3 рази. Підтвердили наявність асоціативних зв'язків між кратністю, тривалістю, розвитком ускладнень і ЦМВ-інфікованістю дітей (p(чІ)<0,05).

Епізоди й ускладнення ГРВІ не залежали від латентного чи активного перебігу процесу, що дозволяє зробити висновок про відносність впливу характеру перебігу ЦМВІ на клінічні показники респіраторної патології. Це підтверджувалося методами математичного аналізу, який вказував на стійкий, з високим ступенем вірогідності, рівнозначний характер зв’язку між різним перебігом ЦМВІ та показниками респіраторної захворюваності у дітей(p(чІ)<0,05).

Крім цього, дані імунологічних досліджень свідчать, що стан імунної системи, характер протиінфекційного захисту у ЧТХ дітей цієї групи пов’язані з активним і латентним варіантами перебігу ЦМВІ (табл.).

Функціональний стан імунітету у ЧТХ дітей у разі латентного перебігу ЦМВІ характеризувався гіперактивацією та проліферацією клітинного імунітету, дисбалансом на рівні Т- і В-ланки, зниженням проліферації В-клітин, функціональною гіперпродукцією імуноглобулінів усіх класів, помірною кількісною та функціональною недостатністю фагоцитарної ланки імунітету. Стану протиінфекційного захисту при латентному перебігу інфекції притаманне відносне зниження кількості кілерних клітин, збільшення СД4+, СД8+, цитокінів – ІЛ-2, ІФНг). На цьому фоні спостерігалася стимуляція гуморальних неспецифічних факторів захисту, зокрема імуноглобулінів ІgM і ІgG, та неадекватна реакція фагоцитозу.

У разі активного перебігу інфекції порушення імунних реакцій були пов’язані з дисбалансом у клітинній ланці імунітету внаслідок зниження проліферації та диференціювання хелперної фракції (СД4+-клітин), обмеженням клітинної регуляції та депресією В-клітин на фоні гіперімуноглобулінемії. Характерною для активного перебігу інфекційного процесу була неповноцінність фагоцитарних реакцій: за наявності збільшеної кількості фагоцитів і посилення їх функціональної активності завершеність фагоцитозу була зниженою. Стан протиінфекційного захисту відзначався напруженням імунних реакцій з порушенням клітинної імунорегуляції. Вона проявлялася зниженням проліферації та функціонального резерву кілерних (СД16+-клітин) і хелперних (СД4+-клітин) лімфоцитів на фоні задовільного потенціалу супресорно/цитотоксичних лімфоцитів (СД8+-клітин), гіперпродукцією ІЛ-2 і дисбалансом ІФНб та ІФНг на фоні неадекватності функцій гуморальної ланки імунітету й фагоцитозу.

*Таблиця*

Показники імунного статусу дітей, які часто й тривало хворіють, на фоні різного перебігу цитомегаловірусного інфікування (М±м)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник (абс./%) | Практично здорові діти (n=19) | Діти, які часто й тривало хворіють | | | |
| з ЦМВІ (n=53) | з латентним перебігом ЦМВІ, (n=23) | з активним перебігом ЦМВІ, (n=30) | без ЦМВІ (n=24) |
| CД3+,% | 55,74±2,23 | 70,09±2,57\*# | 74,74±3,09\*#^ | 59,40±2,34 | 57,30±3,45 |
| CД3+,абс. | 2,55±0,19 | 2,85±1,62 | 3,17±0,27\*#^ | 2,11±0,22 | 2,54±0,23 |
| CД4+,% | 29,33±2,76 | 33,72±11,42 | 37,96±2,26\*^ | 24,00±1,61 | 32,70±6,67 |
| CД4+,абс. | 1,31±0,05 | 1,40±0,90 | 1,65±0,18\*^ | 0,83±0,15\*# | 1,32±0,13 |
| CD8+,% | 18,47±2,64 | 23,81±8,36 | 24,17±1,91\* | 23,00±2,05\* | 20,74±2,60 |
| CД8+,абс. | 0,83±0,07 | 0,96±0,60 | 1,01±0,08\* | 0,88±0,21 | 0,90±0,11 |
| CД4+/CD8+ | 1,59±0,29 | 1,55±0,76 | 1,74±0,17^ | 1,09±0,06\*# | 1,58±0,43 |
| CД+16,% | 11,8±4,65 | 10,31±6,18 | 10,22±1,39 | 10,55±1,65 | 12,72±2,65 |
| CД16+,абс. | 0,44±0,21 | 0,46±0,14 | 0,51±0,04^ | 0,36±0,07 | 0,48±0,11 |
| CД25+,% | 12,04±3,01 | 11,70±4,21 | 12,95±1,51^ | 8,77±1,46\* | 10,63±1,97 |
| CД20+,% | 19,17±0,89 | 13,72±6,43\* | 15,74±1,37^ | 9,10±0,81\*# | 15,27±1,38 |
| CД20+,абс. | 0,86±0,06 | 0,52±0,29\*# | 0,61±0,06\*^ | 0,31±0,03\*# | 0,81±0,14 |
| IgA (г/л) | 0,59±0,14 | 1,37±0,14\*# | 1,29±0,17\*# | 1,56±0,24\*# | 0,66±0,12 |
| IgM (г/л) | 0,74±0,12 | 1,43±0,06\*# | 1,41±0,08\*# | 1,48±0,12\*# | 0,83±0,13 |
| IgG (г/л) | 6,85±1,19 | 10,95±0,43\*# | 11,64±0,45\*#^ | 9,24±0,77\*# | 5,39±1,07 |
| ПФК | 50,16±3,9 | 46,38±2,15 | 42,09±2,01\*^ | 55,40±3,93 | 51,70±4,7 |
| ФЧ | 5,25±0,72 | 6,21±1,09# | 5,69±0,47#^ | 7,40±0,66\*# | 4,16±0,83 |
| ЗФ | 0,86±0,09 | 0,64±0,06\* | 0,65±0,01\* | 0,64±0,01\* | 0,69±0,11 |
| ІФН-б | 12,56±5,71 | 43,12±18,49\* | 51,56±34,56 | 39,52±22,56 | 23,61±5,18 |
| ІФН-г | 44,92±23,87 | 229,10±38,33\*# | 203,52±58,47\* | 251,24±53,01\*# | 128,69±27,87\* |
| ФНП | 19,88±1,83 | 71,364±16,91\*# | 56,35±13,08\*# | 95,76±39,04\*# | 23,53±6,02 |
| ІЛ-1 | 14,61±12,11 | 188,06±44,34\*# | 124,52±41,96\*# | 261,39±79,51\*# | 42,79±10,51\* |
| ІЛ-2 | 14,60±7,53 | 240,73±43,54\*# | 261,35±58,39\*# | 208,66±67,05\*# | 74,48±13,38\* |
| ІЛ-6 | 3,67±1,72 | 97,25±43,01\*# | 173,84±78,71\*#^ | 14,76±1,06\* | 15,39±5,15\* |
| ІЛ-8 | 5,94±2,46 | 38,38±7,08\* | 43,04±9,52\* | 30,22±10,15\* | 48,40±13,42\* |
| ІЛ-4 | 9,70±1,87 | 44,65±9,4\*# | 38,23±7,31\*# | 52,22±18,87\*# | 10,23±1,28\* |
| ІЛ-10 | 9,07±1,98 | 12,64±1,19 | 13,33±1,77 | 11,97±1,64 | 7,84±3,21 |

Примітки: \* – вірогідна відмінність порівняно з показником практично здорових однолітків, р<0,05; # – вірогідна відмінність порівняно з показником неінфікованих ЧТХ дітей, р<0,05; ^ – вірогідна відмінність порівняно з активним перебігом ЦМВІ, р<0,05;

Стан імунної системи у неінфікованих ЧТХ дітей відзначався помірним дисбалансом клітинного й гуморального імунітету, задовільною імунорегуляторною здатністю, дисімуноглобулінемією (збільшення IgА, IgМ і зниження IgG), функціональною неспроможністю фагоцитарної ланки. Протиінфекційний імунітет ЧТХ дітей, не інфікованих ЦМВ, характеризувався зниженням неспецифічних факторів захисту фагоцитарної ланки імунітету за наявності задовільних реакцій клітинної та гуморальної відповіді.

На фоні стимуляції протиінфекційних реакцій імунної системи та змін її функціонального стану спостерігалося значне посилення запальних процесів, про що свідчило збільшення вироблення прозапальних цитокінів ІФН, ФНП, ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-8), більш виражена цитокінемія у разі латентного перебігу ЦМВІ порівняно з її активним перебігом. Високий рівень запальної активності, який зберігається в період клінічного благополуччя, опосередковано свідчить про можливу хронізацію патологічних процесів.

Під час аналізу показників імунітету встановлено, що у дітей з латентним перебігом ЦМВІ частота ГРВІ була пропорційно залежною від кількості СД8+-лімфоцитів (r=+0,25) і зворотно залежною від індексу СД4+/СД8+ (r=-0,38); негативно корелювала з кількістю СД20+-клітин (r=-0,33), показником завершеності фагоцитозу (r=-0,39), лінійно пов’язана з рівнем сироваткових цитокінів ІФН-г (r=+0,38), ІЛ-8 (r=+0,35) та ІЛ-10 (r=+0,23). Під час розгляду показника тривалості перебігу респіраторних захворювань у цієї категорії дітей виявлено негативні зв’язки з рівнем СД20+-лімфоцитів (r=-0,40) і завершеністю фагоцитозу (r=-0,45) й позитивні – з рівнем ІЛ-1 (r=+0,36).

У дітей з активним перебігом ЦМВІ індекс респіраторної захворюваності був зворотно пропорційно пов’язаний із загальною кількістю СД3+-Т-лімфоцитів (r=-0,31) та їх хелперною фракцією – СД4+-клітинами (r=-0,35) і прямо пропорційно – з кількістю супресорних СД8+-лімфоцитів (r=+0,32). Як і за наявності латентного перебігу, у дітей з активним інфекційним процесом виявлено зворотний зв’язок досліджуваного показника зі значенням СД20+-лімфоцитів (r=-0,39), що впливало й на кількість IgМ (r=-0,32). Вірогідно підтверджено обумовленість частоти респіраторної захворюваності дисоціацією інтерфероноутворення за рахунок ІФН-б (r=-0,28) та ІФН-г (r=+0,25). Визначено зворотну залежність з прозапальними цитокінами ІЛ-1 (r=-0,38) та ІЛ-8 (r=-0,32). Тривалість перебігу респіраторних захворювань у дітей цієї групи була негативно корелятивно пов’язаною з СД20+-лімфоцитами (r=-0,39), імуноглобулінами класу IgG (r=-0,38) та інтерлейкіном ІЛ-2 (r=-0,39). Виявлено позитивні функціональні залежності з рівнями імуноглобулінів класу IgА (r=+0,42) і цитокіном ІЛ-8 (r=+0,27).

У ЧТХ дітей, не інфікованих ЦМВ, епізодичність ГРВІ була вірогідно позитивно пов’язана з індексом імунорегуляції СД4+/СД8+ (r=+0,99), імуноглобулінами класу IgА (r=+0,89), протизапальним цитокіном ІЛ-4 (r=+0,29), негативно – з показниками фагоцитарної ланки імунітету (r=-0,99) й ІФН-г (r=-0,39). Тривалість респіраторних захворювань у дітей цієї групи була зворотно пропорційною вмісту СД8+-лімфоцитів (r=-0,99), показникам фагоцитозу (r=-0,99) та цитокіну ІЛ-1 (r=-0,48).

Таким чином, кореляційна структура взаємообумовленості частоти й тривалості респіраторних захворювань з показниками імунітету за наявності латентного й активного перебігу ЦМВ-інфекції у ЧТХ дітей полягала в інтеграції у взаємозалежний процес усіх імунорегулюючих компонентів специфічного та неспецифічного захисту незалежно від наявності будь-якого сприятливого фактора. Враховуючи, що ці порушення пов’язані з інфікованістю дітей, можна припустити, що природа виникнення цих змін, очевидно, пов’язана з ЦМВ.

Аналізуючи вірогідність зв’язків між частотою та тривалістю респіраторних захворювань, ступенем імунних змін у ЦМВ-інфікованих ЧТХ дітей, можна стверджувати, що виявлені імунні порушення є прогностичними у розвитку повторних респіраторних захворювань незалежно від характеру перебігу ЦМВІ.

**ВИСНОВКИ**

Представлено нове науково-практичне вирішення завдання, яке полягало у визначенні впливу цитомегаловірусної інфекції на характер і клініко-імунологічні особливості перебігу гострих респіраторних захворювань у дітей раннього віку, які часто й тривало хворіють.

1. У дітей, які часто й тривало хворіють, інфікованих цитомегаловірусом, незалежно від активності перебігу інфекції, порівняно з неінфікованими пацієнтами, перші епізоди гострих респіраторних захворювань частіше проявляються вже на першому році життя з подальшим збільшенням їх частоти після року в 1,6 рази (5,59±0,19 випадків на рік), тривалості – в 1,5 рази (15,3±0,32 днів) і кількості ускладнень – в 1,5-2 рази. Серед них домінують гострі й рецидивуючі отити (63,1% хворих), гострі обструктивні бронхіти (43,1%), пневмонії (33,5%).
2. Встановлено, що на частоту й тривалість гострих респіраторних захворювань у дітей раннього віку й ризик внутрішньоутробного цитомегаловірусного інфікування впливають: ускладнений перебіг вагітності й пологів як попередніх, так і нинішніх, пов’язаних з урогенітальними й респіраторними інфекціями у матерів (41,3% випадків), трьома та більше штучними абортами (53,7%), викиднями й мертвонародженнями (10,2%), фетоплацентарною недостатністю (39,9%), патологією плацентарної тканини (19,76%), передчасними пологами (37,7%), інтранатальною гіпоксією плода (47,3%); патологією неонатального періоду, яка характеризується недоношеністю (37,7%), неврологічними відхиленнями (86,2%), кардіореспіраторними дисфункціями (40,1%), гіпербілірубінемією (50,3%), уродженими аномаліями й вадами розвитку (22,8%), що вірогідно відрізнялися від даних неінфікованих ЧТХ пацієнтів (р<0,05).
3. Серед дітей раннього віку, які часто й тривало хворіють на гострі респіраторні захворювання, цитомегаловірусне інфікування виявляється в 65,2% випадках, з них у 34,1% – активний перебіг інфекційного процесу, у 65,9% – латентний. У 80,2% інфікованих дітей спостерігалося моноцитомегаловірусне інфікування, у 19,8% – асоціації з вірусами простого герпесу і/або Епштейна-Барр.
4. У дітей раннього віку, котрі часто й тривало хворіють на респіраторні інфекції, на фоні активного перебігу цитомегаловірусної інфекції вірогідно частіше (р<0,05), порівняно з латентним, спостерігаються гіперплазія тимуса – в 2,4 рази, у разі латентного перебігу інфекції – анемія в 1,6 рази, дисгармонічний фізичний розвиток – в 1,2 рази.
5. Незалежно від перебігу цитомегаловірусної інфекції, у дітей, що часто й тривало хворіють, у період клінічного благополуччя спостерігаються явища дисбалансу як у клітинній (збільшення рівнів СД3+, СД8+-лімфоцитів за наявності зниження СД16+, СД20+-клітин) і гуморальній (збільшення імуноглобулінів класів IgА, IgМ, IgG) ланках імунітету, так і в системі неспецифічної резистентності: збільшення фагоцитарного числа на фоні зниження показника завершеності фагоцитозу. Разом з тим, вірогідно частіше (р<0,05) латентний перебіг цитомегаловірусної інфекції характеризується збільшенням кількості СД4+-клітин, індексу імунорегуляції СД4/СД8 і зниженням кількості клітин, які беруть участь у фагоцитозі, активний перебіг – зниженням кількості СД4+-клітин, індексу імунорегуляції СД4/СД8, СД25+-лімфоцитів і підвищенням фагоцитарних клітин.
6. Встановлено, що для дітей, котрі часто й тривало хворіють на гострі респіраторні захворювання на фоні персистуючого перебігу цитомегаловірусної інфекції, особливо в разі її латентного перебігу, характерними є ознаки триваючого запального процесу: підвищення рівнів прозапальних цитокінів ФНП, ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8 і сироваткового ІФН-г на фоні зниження ІФН-б.
7. Дані про високу активність маркерів запалення ФНП, ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8 і сироваткового ІФН-г у дітей раннього віку, які часто й тривало хворіють на респіраторні інфекційні захворювання на фоні персистуючої цитомегаловірусної інфекції, що супроводжуються дисбалансом у взаємодії імунних факторів, обумовлюють у цієї категорії пацієнтів ризик розвитку хронічних імунозалежних захворювань.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Додатковому серологічному й біологічному обстеженню, яке дозволяє виділити ЦМВ-інфікування, підлягають діти, які мають:
   * антенатальні материнські фактори, пов’язані зі штучними та мимовільними абортами, урогенітальними й іншими інфекціями, фетоплацентарною недостатністю й іншими ознаками несприятливого внутрішньоутробного розвитку плода;
   * ускладнення інтранатального періоду, які характеризуються передчасними пологами, патологією плацентарної тканини, гіпоксією плода;
   * патологічні стани періоду неонатальної адаптації, асоційовані з недоношеністю, асфіксією, неврологічними відхиленнями, кардіореспіраторними дисфункціями, анемією та гіпербілірубінемією, гепатоспленомегалією, уродженими вадами розвитку;
   * клінічні ознаки органних і системних захворювань, а саме: прояви ураження ЦНС, зокрема, у вигляді органічного ураження головного мозку, серцево-судинної системи, особливо її вроджених форм, патології шлунково-кишкового тракту, порушень слуху й офтальмологічної патології, гепатоспленомегалії, дисгармонічного фізичного розвитку, гіпо- й гіперплазії тимуса, анемії, алергічної патології;
   * часто (більше 5 разів на рік) і тривало (10 і більше днів) хворіють на гострі респіраторні захворювання з ускладненнями (повторними отитами, синуситами, бронхітами, пневмоніями) Встановлення інфікованості вимагає диференціювання варіанта перебігу інфекції методами ІФА та ПЛР.
2. Наявність цитомегаловірусної інфекції у дітей, які часто й тривало хворіють на гострі респіраторні захворювання, є показанням до дослідження стану загального імунітету й рівнів сироваткових інтерферонів. Виявлення у ЧТХ дітей з активним перебігом ЦМВІ дисбалансу клітинної фракції імунітету (підвищення кількості СД8+, зниження СД4+, СД16+), зниження рівня ІФНб та збільшення ІФНг, у ЧТХ дітей з латентним перебігом інфекції – збільшення числа СД8+-лімфоцитів, зниження СД20+-клітин і завершеності фагоцитозу, високого рівня ІФН-г є показанням до використання в лікувально-профілактичній терапії методів імуномодуляції та призначення рекомбінантних б-інтерферонів; у разі виявлення вираженої імуносупресії виправданою є стимуляція імунітету.
3. Враховуючи ймовірність розвитку системного запального процесу та функціональних порушень органів і систем у ЧТХ дітей з персистуючою ЦМВІ, необхідним є диспансерне спостереження за цією категорією хворих з оцінкою ступеня активності інфекційного процесу 1 раз на 6 місяців і дослідження показників клітинної ланки імунітету з визначенням характеру змін концентрацій ІФН-б,-г у сироватці крові 1 раз на рік. Дітей повинні обстежувати, у першу чергу, імунолог, невролог, кардіолог, отоларинголог, ендокринолог та інші спеціалісти; обстеження слід здійснювати кожні півроку.

**СПИСОК ОСНОВНИХ РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Влияние факторов перинатального и постнатального цитомегаловирусного инфицирования на состояние здоровья детей раннего возраста / Юлиш Е.И., Иванова Л.А., Павлик Л.С., Иванова Н.Н., Бабина М.Л. // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2002. – Т. 6. – № 2. – С. 119-121. (Дисертантом проведено підбір літератури та її узагальнення, клініко-імунологічне обстеження хворих, аналіз імунних змін та клінічних особливостей стану здоров’я дітей, сформульовані наукові висновки, оформлення матеріалу до друку).
2. Роль инфицированности герпесвирусами в состоянии здоровья часто и длительно болеющих детей / Юлиш Е.И., Иванова Л.А., Самойленко И.Г., Зяблицев С.В. // Буковинський медичний вісник. – 2003. – Т. 7. – № 1. – С. 107-109. (Дисертантом визначенні методи дослідження проводилось імунологічне обстеження дітей, статистична обробка отриманих результатів, аналіз результатів лабораторного обстеження та їх узагальнення, сформульовані наукові висновки).
3. Особенности постнатального течения внутриклеточной инфекции у детей младшего возраста / Самойленко И.Г., Иванова Л.А., Коринева Л.С., Бухтияров Э.В. // Питання експериментальної та клінічної медицини (зб. наукових статей). – Донецьк. – 2003. – Вип. 7. – Т.2. – C. 79 - 83. (Дисертантом визначенні методи дослідження проводилось імунологічне обстеження дітей, аналіз результатів лабораторного обстеження та їх узагальнення, сформульовані наукові висновки).
4. Иванова Л.А. Значение вируса Эпштейна-Барр в течении заболеваний респираторного тракта у детей раннего возраста / Иванова Л.А., Зяблицев С.В., Чернышева О.Е. // Питання експериментальної та клінічної медицини. (зб. наукових статей). – Донецьк. – 2003. – Вип. 7. – Т. 1. – C. 225 - 230. (Автором проводилось клінічне обстеження хворих, аналіз клініко-лабораторних даних та імунних змін, статистична обробка отриманих результатів, сформульовані наукові висновки).
5. Структурні зміни у внутрішніх органах у дітей з природженою цитомегаловірусною інфекцією / Юліш Є.І., Чернишова О.Є., Іванова Л.А., Зикова О.І. // Український медичний альманах. – 2004. – Т. 7. – № 6.– С.100 - 101. (Дисертантом проводилось клінічне обстеження хворих, статистична обробка і аналіз результатів обстеження).
6. Юлиш Е.И. Особенности здоровья матерей детей, переносящих цитомегаловирусную инфекцию и относящихся к группе часто и длительно болеющих / Юлиш Е.И., Иванова Л.А. // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2006. – Т. 11. – № 4.– С. 40 - 47. (Дисертантом здійснювався аналіз анамнестичних, клінічних та лабораторних даних, статистична обробка, аналіз і узагальнення результатів, сформульовано наукові висновки).
7. Чернышева О.Е. Характер изменений здоровья детей раннего возраста, состояния их иммунного и цитокинового статуса на фоне различного течения инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр / Чернышева О.Е., Юлиш Е.И., Иванова Л.А. // Врачебная практика. – 2007. – № 1 (55). – С. 24 - 28. (Дисертантом проведено підбір літератури та її узагальнення, клінічне обстеження хворих, підготовка матеріалу до друку).
8. Герпесвирусное инфицирование как педиатрическая проблема / Юлиш Е.И., Иванова Л.А. // Сб. научн. раб. «Внутриклеточные инфекции и состояние здоровья детей в ХХІ веке». Мат. международ. науч.-практич. конф., посвящен. 75-летию ДонГМУ им. М. Горького. Донецк. – 2005. – С. 173 - 176. (Дисертантом проводилось клінічне обстеження хворих, аналіз клініко-лабораторних даних та імунних змін, статистична обробка отриманих результатів, сформульовані наукові висновки).
9. Юлиш Е.И. Особенности периода новорожденности детей, часто и длительно болеющих в раннем воздасте респираторными заболеваниями на фоне персистирующей цитомегаловирусной инфекции / Юлиш Е.И., Иванова Л.А., Ярошенко С.Я. // Здоровье ребенка. – 2007. – №4 (7).– С. 41 - 47. (Дисертантом здійснювався аналіз анамнестичних, клінічних та лабораторних даних, статистична обробка отриманих результатів, сформульовано наукові висновки).
10. Особенности иммунного статуса у часто и длительно болеющих детей, инфицированных внутриклеточными агентами / Юлиш Е.И., Иванова Л.А., Самойленко И. Г. Гадецкая С.Г. // Мат. республ. научн.-практ. конф. – Вестник физиотерапии и курортологии. Евпатория. – 2002. – № 3. – С. 20. (Дисертантом проводилось імунологічне обстеження дітей, аналіз результатів лабораторного обстеження та їх узагальнення, сформульовані наукові висновки).
11. Особливості антибактеріальної терапії у дітей раннього віку, хворих на нешпитальне гостре захворювання легень / Юліш Є.І., Подоляка В.Л., Максимова С.М., Платіца Л.Є., Іванова Л.А., Грисюк І.А., Чересло І.А., Кузьменко В.А. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – К. – 2002. – № 2. – С.62. (Дисертантом проводилось клінічне обстеження дітей, проведення імунологічного обстеження, підготовка матеріалу до друку).
12. Роль цитомегаловірусної інфекції в етіології уражень серця у дітей першого року життя / Юліш Є.І., Іванова Л.А., Степанова Г.Г., Самойленко І.Г. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – К. – 2002. – № 6. – С.56. (Дисертантом здійснювався аналіз анамнестичних, клінічних та лабораторних даних, статистична обробка отриманих результатів, сформульовані наукові висновки).
13. Хронічне вірусне інфікування дітей, які часто і тривало хворіють / Є.І.Юліш, Л.А.Іванова, І.Г. Самойленко, С.Г. Гадецька, О.І. Зикова. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. Мат. наук.-практ. конф. “Часто хворіючі діти як актуальна проблема клінічної педіатрії”. – 2002. – № 5. – С. 59 - 60. (Дисертантом здійснювався підбір літератури та її узагальнення, аналіз анамнестичних даних, клінічне обстеження хворих, аналіз клініко-лабораторних даних та імунних змін, статистична обробка отриманих результатів, підготовка матеріалу до друку).
14. Юлиш Е.И. Роль герпевирусов в состоянии иммунной системы часто и длительно болеющих детей / Юлиш Е.И., Иванова Л.А., Самойленко И. Г. // Мат. наук.-практ. конф. «Здорова дитина: ріст, розвиток та проблеми норми в сучасних умовах». Чернівці. – 2002. C. 99. (Дисертантом проводилось клінічне обстеження дітей, аналіз результатів лабораторного обстеження, підготовка матеріалу до друку).
15. Юліш Є.І. Роль внутрішньоутробного інфікування в стані здоров’я дітей, які часто і довгостроково хворі / Юліш Є.І., Самойленко І.Г., Іванова Л.А. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2002. – № 3.– С. 100. (Дисертантом проводилось клінічне обстеження дітей, аналіз результатів лабораторного обстеження).
16. Юліш Є.І. Роль внутрішньоутробного інфікування в стані здоров’я дітей, які часто і довгостроково хворіють / Юліш Є.І., Іванова Л.А., Самойленко І.Г. // Перінатологія і педіатрія.– К. – 2002. – № 3. – С.100. (Дисертантом проводилось імунологічне обстеження дітей, аналіз результатів лабораторного обстеження та їх узагальнення, оформлення тез до друку).
17. Юлиш Е.И. Влияние персистирующей цитомегаловирусной инфекции на патогенез поражений сердца у детей раннего возраста / Юлиш Е.И., Иванова Л.А., Чернышева О.Е. // Вестник фитотерапии и курортологии. Мат. республ. научн.-практ. конф. «Актуальні питання дитячої кардіоревматології». Євпаторія. – 2003. – № 1. – С. 34. (Дисертантом проводилось клінічне обстеження дітей, аналіз результатів обстеження, підготовка тез до друку).
18. Юлиш Е.И. Иммунные сдвиги у часто и длительно болеющих детей с персистирующей внутриклеточной инфекцией / Юлиш Е.И., Иванова Л.А., Чернышева О.Е. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2003. – №4.– С.109. (Дисертантом проводилось клінічне обстеження дітей, аналіз результатів лабораторного обстеження та їх узагальнення).
19. Особенности постнатального течения внутриклеточной инфекции у детей младшего возраста / Самойленко И.Г., Иванова Л.А., Коринева Л.С., Бухтияров Э.В. // Питання експериментальної та клінічної медицини (зб. наукових статей). – Донецьк. – 2003. – Вип. 7., Т. 2. – C. 79 - 83. (Дисертантом здійснювався підбір літератури та її узагальнення, аналіз анамнестичних даних, клінічне обстеження хворих, аналіз клініко-лабораторних даних та імунних змін, статистична обробка отриманих результатів, підготовка матеріалу до друку).
20. Связь персистенции герпесвирусов с состоянием здоровья часто и длительно болеющих детей / Юлиш Е.И., Иванова Л.А., Чернышева О.Е., Колесникова А.Г., Зыкова Е.И. // Мат. конгр. педіатрів України. “Актуальні проблеми і напрями розвитку педіатрії на сучасному етапі”. – К. – 2003. – С. 299 - 300. (Дисертантом проведено обстеження хворих, аналіз імунних змін та клінічних особливостей стану здоров’я дітей, статистична обробка отриманих результатів).
21. Иванова Л.А. Цитокиновый статус у детей с персистирующим течением Эпштейна-Барр и цитомегаловирусной инфекции / Иванова Л.А., Чернышева О.Е., Зыкова Е.И. // Перінатологія і педіатрія. Мат. III Всеукр. наук.-практ. конф. “Питання імунології в педіатрії”. – К. – 2003. – № 3. – С.95. (Дисертантом проводилось клінічне обстеження хворих, аналіз клініко-лабораторних даних та імунних змін, статистична обробка отриманих результатів, сформульовані наукові висновки).
22. Напрями терапії та реабілітації внутрішньоклітинних інфекційних агентів / Юліш Є.І., Іванова Л.А., Самойленко І.Г., Гадецька С.Г. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. Мат. наук.-практ. конф. “Профилактика та реабілітація найбільш поширених захворювань у дітей та удосконалення їх диспансеризації”. – К. – 2003. – № 1. – С. 85. (Дисертантом проведено підбір літератури та її узагальнення, клінічне обстеження хворих, підготовка матеріалу до друку).
23. Юліш Є.І. Особливості інтерфероногенезу у дітей, які часто і тривало хворіють, на тлі різного перебігу цитомегаловірусної інфекції / Юліш Є.І., Іванова Л.А., Чернишова О.Є. // Мат. ІV науково-практична конференція «Питання імунології в педіатрії». – Львів. – 2004. – С. 31. (Автором проведено підбір літератури та її узагальнення, клінічне обстеження хворих, аналіз клініко-лабораторних даних та імунних змін, підготовка матеріалу до друку).
24. Імуноморфологічні зміни в дітей з природженою цитомегаловірусною інфекцією / Юліш Є.І., Чернишева О.Є., Зикова О.І., Абдуллін Р.Ф., Іванова Л.А. // Вірусні хвороби. Токсоплазмоз. Хламідіоз. Мат. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України. – Тернопіль. – 2004. – С. 253 - 254. (Дисертантом проводилось клінічне обстеження дітей, аналіз результатів лабораторного обстеження та їх узагальнення).

**АНОТАЦІЯ**

**Іванова Л.А. Клініко-імунологічні особливості перебігу гострих респіраторних захворювань на фоні цитомегаловірусної інфекції у часто та тривало хворіючих дітей раннього віку.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. – Науково-дослідний інститут медичних проблем сім’ї Донецького національного медичного університету ім. М. Горького МОЗ України, Донецьк, 2007.

Дисертаційна робота присвячена питанням підвищення якості діагностичних і ефективності лікувально-профілактичних заходів при гострих респіраторних захворюваннях (ГРЗ) на фоні цитомегаловірусної інфекції (ЦМВІ) у дітей раннього віку, котрі часто та тривало хворіють (ЧТХ). Встановлено взаємозв’язок між латентним і активним перебігом ЦМВІ у дітей раннього віку (з 1 місяця до 5 років) і частими та тривалими ГРЗ, так само з порушеннями клінічного стану і імунологічними змінами, особливо клітинної ланки імунітету, неспецифічної резистентності. Незалежно від перебігу ЦМВІ у дітей, які часто й тривало хворіють, у період клінічного благополуччя виявлено дисбаланс співвідношення прозапальних (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП) і протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) цитокінів і зміни вмісту сироваткових інтерферонів ІФН-б та ІФН-г в бік збільшення рівнів прозапальних цитокінів і ІФН-г.

Патогенетично обґрунтовано доцільність клініко-імунологічної діагностики ЦМВІ у дітей, котрі часто та тривало хворіють на ГРЗ і застосування диференційованого підходу, залежно від перебігу ЦМВІ, до призначення імунопрофілактичної терапії.

**Ключові слова:** часто та тривало хворі діти, гострі респіраторні захворювання, цитомегаловірусна інфекція, імунітет, діагностика.

**АННОТАЦИЯ**

**Иванова Л.А. Клинико-иммунологические особенности течения острых респираторных заболеваний на фоне цитомегаловирусной инфекции у часто и длительно болеющих детей раннего возраста.** – Рукопись.

Диссертация на получение научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – педиатрия. – Научно-исследовательский институт медицинских проблем семьи Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького МОЗ Украины, Донецк, 2007.

Диссертация посвящена вопросам усовершенствования клинико-иммунологических методов диагностики острых респираторных заболеваний (ОРЗ) на фоне цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у часто и длительно болеющих (ЧДБ) детей раннего возраста.

Среди обследованных ЧДБ 256 детей раннего возраста в 65,2% случаев обнаружено ЦМВ-инфицирование, из них в 34,1% – активное течение инфекционного процесса, в 65,9% – латентное. У 80,2% инфицированных детей диагностировано моноцитомегаловирусное инфицирование, в 19,8% – ассоциации с вирусами простого герпеса и/или Эпштейна-Барр.

Установлено, что между ЦМВИ, частотой респираторных заболеваний у детей раннего возраста существует связь с неблагоприятным течением беременности и родов у матерей, перинатальной заболеваемостью обследованных. Определено, что на частоту и длительность ОРЗ у детей раннего возраста и риск внутриутробного цитомегаловирусного инфицирования влияют инфекционные осложнения матери во время беременности и родов, преждевременные роды и патологические состояния неонатального и постнатального периодов. Определено влияние различного течения ЦМВИ на формирование отклонений в состоянии здоровья детей раннего возраста из группы ЧДБ.

Выявлено, что независимо от течения ЦМВИ у часто и длительно болеющих детей в периоде клинического благополучия наблюдаются явления дисбаланса как в клеточном (увеличение уровней СД3+, СД8+-лимфоцитов при снижении СД16+, СД20+-клеток) и гуморальном (увеличение содержания сывороточных иммуноглобулинов классов IgА, IgМ, IgG) звеньях иммунитета, так и в системе неспецифической резистентности (увеличение фагоцитарного числа на фоне снижения показателя завершенности фагоцитоза); вместе с тем достоверно чаще (р<0,05) при латентном течении ЦМВИ отмечено увеличение количества СД4+-клеток, индекса иммунорегуляции СД4/СД8 и снижение числа клеток, участвующих в фагоцитозе, при активном – снижение количества СД4+-лимфоцитов, индекса иммунорегуляции СД4/СД8, СД25+-лимфоцитов и повышение фагоцитарных клеток. Вместе с тем, как при латентном так и при активном течении инфекционного процесса обнаружен дисбаланс соотношения провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов и изменения содержания сывороточных интерферонов ИФН-б и ИФН-г, в сторону увеличения уровней провоспалительных цитокинов и ИФН-г.

На основании полученных клинико-иммунологических нарушений у ЧДБ детей раннего возраста показано, что персистирующая ЦМВИ, независимо от сроков инфицирования ребенка, характера течения (активного или латентного) является фактором риска развития частых и длительных ОРЗ, функциональных и органических изменений в органах и системах, а также фоном для формирования хронической патологии в раннем возрасте.

Обоснована необходимость обследования детей раннего возраста из группы ЧДБ на наличие цитомегаловирусной инфекции, назначение иммунопрофилактики и реабилитации в периоде клинического благополучия с учетом активности инфекционного процесса.

**Ключевые слова:** часто и длительно болеющие дети, острые респираторные заболевания, цитомегаловирусная инфекция, иммунитет, диагностика.

**SUMMARY**

**Ivanova L. А. Clinicoimmunological features of flow of sharp diseases of respirators on a background of cytomegalovirus’s infection at often and protractedly being ill children of early age.** It is Manuscript.

Thesis on the receipt of scientific degree of candidate of medical sciences after specialty 14.01.10 is pediatrics. The Research institute of medical problems of family of the Donetsk national medical M. Gorky university of HM of Ukraine, Donetsk, 2007.

Thesis is devoted the questions of increase of efficiency of diagnostic and treatment-and-preventive methods at the sharp diseases (SDR) of respirators on a background of cytomegalovirus’s infection (CMVI) at often and protractedly being ill (OPI) children of early age. Frequency of CMVI is set among OPI of children of early age. Found out the features of presickness background, clinic, indexes of immunity, including cellular link and for- and against inflammatory cytokines, interferons of serum IFN- alpha and IFN- scale depending on the latent or active flow of CMVI at children in the period of clinical prosperity. On the basis of findings testimonies are certain to the inspection in the presence of CMVI of children of early age, which often and OPI are protractedly ill, testimonies are grounded to conducting of treatment-and-preventive measures at this category of patients.

256 children are inspected in age from 1-st month to 5-th years which often and ОРI are protractedly ill and 29 clinically healthy coevals. Among OPI of children of early age in 65,2% cases found out CMV-infecting, from them in 34,1% is an active flow of infectious process, in 65,9% – latent. At 80,2% infected children selected monocytomegaloviruses infecting, in 19,8% – to the association with the viruses of simple herpes and/or Epstein-Barr.

Certainly, that persistence CMVI, regardless of terms of infecting of child, character of its flow (active or latent) is the factor of risk of development frequent and protracted SDR, functional and organic changes in organs and systems, and also by a background for forming of chronic pathology in early age.

It is set that at the latent and active flow of CMVI at SDR of children, in the period of clinical prosperity there are the phenomena of misbalance both in the cellular and humoral links of immunity and in the system of unspecific resistance. At the same time, the active or latent flow of CMVI determines different character changes in immunity, which is the ground of the differentiated approach to setting of immunological correction therapy of SDR to the children. Taking into account probability of development of system inflammatory task and functional violations at OPI of children with CMVI, a necessity is a clinical supervision without limitation of terms, with the purpose of timely exposure of chronic diseases of the systems at this category of children.

**Key words:** often and protractedly being ill children, sharp diseases of respirators, cytomegalovirus infection, immunity, diagnostics.

|  |  |
| --- | --- |
| **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ** | |
| ВПГ (HSV) | – вірус простого герпесу |
| ВЕБ (EBV) | – вірус Епштейна-Барр |
| ДНК | – дезоксирибонуклеїнова кислота |
| ДЧХ | – діти, які часто хворіють |
| ІЛ (IL) | – інтерлейкін |
| ІФА | – імуноферментний аналіз |
| ІФН (IFN) | – інтерферон |
| Іg | – імуноглобулін |
| ГРВІ | – гостра респіраторна вірусна інфекція |
| ГРЗ | – гостре респіраторне захворювання |
| ПЛР | – полімеразна ланцюгова реакція |
| СД (CD) | – кластер диференціювання лімфоцитів |
| ФНП (TNF) | – фактор некрозу пухлини |
| ЦМВ (CMW) | – цитомегаловірус |
| ЦМВІ | – цитомегаловірусна інфекція |
| ЧТХ | – часто й тривало хворі |

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