

12. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму: методичні рекомендації / уклад. Андрейчин М.А., Бех М.Д., Дем'яненко В.В. [та ін.]. – Київ, 1998. – 31 с.

13. Крамарев С.А. Лямбліоз. Диагностика, клініка, лікування: метод. Рекомендації. – Київ, 2005. – 22 с.

14. Шкільна М.І., Авсюкевич О.Є. Сучасні методи діагностики лямбліозу у вивченні епідеміології збудника // Паразитарні інвазії та їх профілактика: матеріали наук.-практ. семінару, 2–3 липня 2009 р., Харків. – Міжнарод. мед. журн. – 2009. – Спецвипуск. – С. 112–115.

15. Габриэлян Н.Н., Липатова В.И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей // Лабор. дело. – 1984. – № 3. – С. 138–140.

16. Значение средних молекул в оценке уровня эндогенной интоксикации / Кишун А.А., Кудрина А.С., Офитова А.Д., Мишурина Р.Б. // Воен.-мед. журн. – 1990. – № 2. – С. 41–44.

17. Тоганбаев А.А. Эндогенная интоксикация в жидкостях // Лабор. дело. – 1988. – № 9. – С. 75–78.

18. Гриневич Ю.А., Алферов А.Н. Определение иммунных комплексов в крови онкологического больного // Лабор. дело. – 1981. – № 8. – С. 493–495.

CHANGES OF ENDOGENOUS INTOXICATION INDEXES AND CIC OF PATIENTS WITH ROSACEA IN COMBINATION WITH PARASITOSEs

M.T. Kovalchuk

SUMMARY. The reliable increase of endogenous intoxication indexes were set anymore in persons with inflamed form by comparison to a vascular form of patients with rosacea without concomitant parasitoses. Degree of heavy stage of endogenous intoxication deepening in persons with inflamed forms of rosacea and lambliosis or rosacea with lambliosis and demodocosis.

Key words: *clinical forms of rosacea, lambliosis, demodocosis, syndrome of endogenous intoxication.*

Отримано 21.01.2011 р.

© Боярчук О.Р., 2011

УДК 616.98:578.825.11+616-002.77

О.Р. Боярчук

ІНФІКОВАНІСТЬ ВІРУСАМИ РОДИНИ HERPESVIRIDAE ХВОРИХ НА РЕВМАТИЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Визначено частоту носійства вірусів родини Herpesviridae у 39 дітей та 30 дорослих з різними формами ревматизму: гострою ревматичною лихоманкою (ГРЛ), хронічною ревматичною хворобою серця (ХРХС). Встановлено високу частоту інфікованості (77,8 %) цитомегаловірусом та вірусом герпесу I та II типу у дітей з ГРЛ. Хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція (ХЕБВІ) частіше спостерігалася у пацієнтів з ХРХС, як у дітей, так і в дорослих (відповідно у 100,0 та 77,4 %). Встановлено підвищення вмісту ІФ-г та ІЛ-4 у хворих з ХРХС та ХЕБВІ.

Ключові слова: *віруси родини Herpesviridae, хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція, гостра ревматична лихоманка, хронічна ревматична хвороба серця, ІФ-г, ІЛ-4.*

На сьогодні ні у кого не виникає сумнівів щодо ролі стрептококової інфекції у розвитку ГРЛ у дітей. Встановлено ревматогенні штами β -гемолітичного стрептококу [1, 2]. Проте навіть дані штами стрептококу спричиняють захворювання у 3-4 із 100 людей [3]. Очевидно, в патогенезі ГРЛ відіграють роль й інші чинники, які здатні впливати на імунну систему організму та запускати патологічний процес. Крім того, не до кінця залишаються вивченими механізми формування вад серця після перенесеної ГРЛ та трансформація у хронічну ревматичну хворобу серця (ХРХС). Велике значення мають повторні ревматичні лихоманки, але у 30-50 % хворих із ревматичними вадами серця в анамнезі не спостерігається явних ревматичних атак [4].

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Останніми роками досліджується роль вірусів у розвитку кардіальної патології [5], ревматоїдного артриту [6]. Велике значення надається вірусам родини *Herpesviridae* та виявленню їх впливу на розвиток захворювання. Вважається, що персистенція вірусів в організмі людини є показником напруженості клітинного імунітету [7]. Одним із найбільш непередбачуваних є вірус Епштейна-Барр (ЕБВ), який може спричиняти різноманітні прояви [8]. У дітей перших 4 років життя переважають неспецифічні симптоми гострого перебігу хвороби, у старших – типова симптоматика інфекційного мононуклеозу. Крім того, ЕБВ може бути чинником розвитку ряду злякисних новоутворень, доброякісних лімфопроліферативних процесів та автоімунних захворювань. Після інфікування та гострих проявів хвороби вірус у латентному стані перебуває в клітинах епітелію слизової носогорла та В-лімфоцитах [9]. З персистенцією віруса в організмі людини пов'язують синдром хронічної втоми, субфебрильні стани, артралгії, ураження печінки [10].

Метою нашого дослідження було визначити частоту інфікованості вірусами родини *Herpesviridae* хворих з різними формами ревматизму (ГРЛ, ХРХС) та вивчити вплив цих вірусів на перебіг захворювання.

Пацієнти і методи

Обстежено 39 дітей віком від 7 до 17 років, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в Тернопільській дитячій міській лікарні, та 30 дорослих віком від 24 до 42 років, які лікувались стаціонарно в ревматологічному відділенні Тернопільської обласної клінічної лікарні. 9 дітей було з діагнозом ГРЛ, у 10 відмічалася ХРХС. 20 дітей становили пацієнти з перенесеною ГРЛ, без формування вади серця чи інших ознак ревматичного ураження серця. Тобто, це були діти, в яких можна було констатувати видужання. Групу дорослих становили пацієнти з ХРХС. Контрольну групу дітей склали 25 здорових школярів, ідентичних за віком та статтю основній групі, контрольну групу для дорослих склали 25 здорових донорів.

Діагностику ГРЛ проводили за критеріями Киселя-Джонса (у модифікації APP, 2003), ХРХС – за наявність вади серця чи післязапального крайового фіброзу стулок клапанів серця. Всім дітям було проведено загальноприйняте клініко-лабораторне обстеження, електрокардіографію та доплер-ехокардіографію серця. Крім того, проводилось кількісне визначення в сироватці крові методом імуноферментного аналізу типу ELISA IgG та IgM антитіл до цитомегаловірусу; IgG та IgM ан-

титіл до вірусів герпесу I-II типів; IgG та IgM антитіл до капсидного (VCA) антигену вірусу Епштейна-Барр (тест-системи ТОВ «Укрмед Дон», Донецьк). Концентрацію IgG та IgM антитіл від 0 до 6 УО/мл вважали від'ємним результатом, від 6 до 10 УО/мл – «сірою зоною» та більше 10 УО/мл – позитивним результатом.

Концентрацію сироваткових цитокінів визначали методом ІФА за допомогою тест-систем ТОВ «Укрмед Дон», Донецьк. Кількісний вміст цитокінів виражали в пг/мл.

Результати досліджень та їх обговорення

Середній вік дітей з ГРЛ становив $(12,9 \pm 1,3)$ року. Кардит мав місце у 88,9 % дітей з ГРЛ, мігруючий поліартрит – у 44,4 % хворих, мала хорея та ревматичні вузлики – у 22,2 % пацієнтів. Фебрильна лихоманка відмічалася у 8 (88,9 %) хворих. Стрептококова інфекція, яка передувала ГРЛ, спостерігалася у 6 (66,7 %) дітей, серед яких у 3 хворих була ангіна, у 2 – стрептококовий фарингіт та у 1 – скарлатина.

У дітей з ХРХС середній вік складав $(15,9 \pm 0,6)$ року. Недостатність мітрального клапана діагностована у 4 (40,0 %) дітей, комбінована недостатність мітрального та аортального клапанів мала місце у 3 (30,0 %) хворих. В одного підлітка була мітральна вада з перевагою стенозу та недостатність аортального клапана. У 2 дітей (20,0 %) спостерігався крайовий фіброз стулок мітрального та аортального клапанів. У 4 дітей (40,0 %) з ХРХС в анамнезі відсутні дані за ГРЛ. Тривалість захворювання (від перших проявів ГРЛ) становила від 1 до 10 років. Такою ж була тривалість періоду після ГРЛ у групі дітей, в яких не відмічалася ознак ревматичного ураження серця. Ці діти знаходилися на диспансерному спостереженні у кардіоревматолога, вони щорічно проходили ретельний огляд, обстеження та отримували вторинну профілактику препаратами пеніциліну пролонгованої дії. Середній вік даної групи становив $(14,7 \pm 0,7)$ року.

Середній вік дорослих з ХРХС на момент обстеження становив $(36,8 \pm 1,3)$ року. У них здебільшого спостерігалися комбіновані вади серця. Переважали мітральні вади з перевагою стенозу III-IV ступеня (у 60,0 % хворих), які у 16,7 % хворих поєднувалися з недостатністю аортального клапана та у 23,3 % – з відносною недостатністю трикуспідального клапана. Лише у 13,3 % пацієнтів мала місце мітральна вада з перевагою недостатності. Аортальні вади зустрічалися рідше – у 26,7 % хворих, дещо частіше з перевагою недостатності клапана.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Антитіла до вірусів родини *Herpesviridae* виявлені у 8 (88,9 %) дітей з ГРЛ. Не були виявлені антитіла до даної групи вірусів лише в одного хлопчика 10 років з проявами малої хорей. У 2 (22,2 %) хворих визначалися IgG-антитіла до одного збудника, у 5 (55,6 %) дітей – до двох збудників та в 1 підлітка виявлялося носійство усіх трьох вірусів даної родини. IgG-антитіла до цитомегаловірусу та вірусів простого герпесу I та II типу

виявлялися з однаковою частотою (77,8 %), що було достовірно частіше порівняно з показниками контрольної групи, в якій вони становили відповідно 48,0 та 40,0 % (табл. 1). В одному випадку виявлялися IgM антитіла до цитомегаловірусу. В одного хлопчика 16 років була підвищена концентрація IgM антитіл до вірусів герпесу I та II типів та до ЕБВ.

Таблиця 1

Частота виявлення IgG та IgM антитіл до вірусів родини *Herpesviridae* у хворих з ревматизмом, %

Група обстежених		Цитомегаловірус		Вірус герпесу I/II типів		ЕБВ	
		IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG
Діти	ГРЛ (n=9)	11,1	77,8*	11,1	77,8*	11,1	66,7
	ХРХС(n=10)	20,0	60,0	30,0*	50,0	50,0**^	100,0**^
	Перенесена ГРЛ, (n=20)	36,4*	72,7*	36,4*	72,7*	18,2	90,9*
	Контроль (n=25)	4,0	48,0	8,0	40,0	4,0	48,0
ХРХС, дорослі (n=30)		25,8*	77,4	45,2*	96,8	40,0*	77,4*
Контроль, дорослі (n=25)		0	68,0	0	92,5	0	28,0

Примітки: * – показник достовірний ($p < 0,05$) відносно контрольної групи, ^ – відносно групи дітей з перенесеною ГРЛ.

Інфікованість персистуючими внутрішньоклітинними збудниками родини Герпес виявлено у всіх дітей з ХРХС, причому у половини з них було встановлено наявність IgG-антитіл до всіх трьох вірусів, у 25,0 % – до двох збудників та у 25,0 % – до одного. Привертає увагу наявність хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції (ХЕБВІ) у всіх 100,0 % хворих дітей, що достовірно частіше порівняно з контролем. Також достовірно частіше порівняно з контролем у даній групі виявлялися IgM антитіла до цитомегаловірусу – у 2 (20,0 %) дітей та до ЕБВ – у 5 (50,0 %) хворих.

У дітей, які перенесли ГРЛ і не мають ознак формування вади серця, інфікованість збудниками родини герпес спостерігалася також у всіх хворих, у половини з них також відмічалася персистенція усіх трьох вірусів, ще у 40,0 % виявлялися антитіла IgG до двох вірусів, а у 10,0 % – носійство одного вірусу. У цій групі достовірно частіше ($p < 0,05$) виявляли IgG-антитіла до всіх трьох збудників: цитомегаловірусу, вірусів герпесу I та II типу та ЕБВ. Частіше відмічалася активність хронічної цитомегаловірусної та герпетичної інфекції у порівнянні з контролем, про яку судили по достовірному зростанню імуноглобуліну класу М.

Усі дорослі з ХРХС були інфіковані вірусами родини герпес, причому 60,0 % з них були носіями трьох вірусів, які визначалися; 26,7 % – двох вірусів та 13,3 % – одного вірусу. Хронічну герпе-

тичну інфекцію спостерігали у 96,8 % хворих, проте, і в контрольній групі здорових людей аналогічного віку також визначається високий показник (92,5 %). Достовірно частіше виявляли як ХЕБВІ (у 77,4 %), так і її реактивацію (у 40,0 %). Частіше ($p < 0,05$) виявляли у даних пацієнтів IgM антитіла до цитомегаловірусу (у 25,8 %), до вірусів герпесу I та II типів (у 45,2 %). Високі показники загострення хронічних персистуючих інфекцій у дорослих хворих на ХРХС можуть свідчити про значні імунологічні порушення, які призводять до активації збудників та зумовлюють ще тяжчі патологічні зміни.

Хронічну цитомегаловірусну та герпетичну інфекції частіше реєстрували у хворих як з ГРЛ, так і в тих дітей, які перенесли ГРЛ і не мали жодних ознак ревматичної хвороби серця на час обстеження. Наявність антигену до вірусу простого герпесу I типу в тканині уражених клапанів у 65,6 % пацієнтів з ХРХС було показано і в інших дослідженнях [11].

ХЕБВІ достовірно частіше, порівняно з контролем, спостерігалася у пацієнтів з ХРХС (як у дітей, так і дорослих), у половини з них мала місце реактивація даної інфекції. Частіше, порівняно з контрольною групою, ХЕБВІ мала місце у дітей з перенесеною ГРЛ без ознак хронізації, проте частота виявлення IgG та IgM антитіл до ЕБВ в цій групі була нижчою у порівнянні з дітьми з ХРХС.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для виявлення особливостей перебігу ХРХС на фоні ХЕБВІ хворі були поділені на дві групи. Першу групу склали 23 пацієнти з ХРХС, у яких відмічали IgG антитіла до ЕБВ, у другій групі (7 хворих) – не було виявлено маркерів ХЕБВІ. За віком і статтю суттєвої різниці між групами не виявлено. Тривалість захворювання також достовірно не відрізнялася в обидвох групах і становила в середньому (18,3±2,0) року. У 42,8 % пацієнтів в анамнезі не вдалося знайти даних за гострий процес. Ревматичну хворобу серця у них було діагностовано лише при виявленні вади серця – випадково або у зв'язку з проявами серцевої недостатності. У більшості хворих відмічалася активність ХРХС I ступеня. У всіх пацієнтів з ХРХС без ХЕБВІ активність була I ступеня, що достовірно частіше ($p < 0,05$), ніж у групі хворих з ХРХС на фоні ХЕБВІ, в якій даний показник становив 85,7 %. У пацієнтів I та II підгрупи зустрічалися різні вади серця: недостатність мітрального клапана, стеноз мітрального клапана, поєднані мітральні або аортальні вади, комбіновані вади серця. Проте, у I підгрупі переважали хворі з більш вираженими вадами серця (стенозом мітрального клапана III-IV ступеня у 47,8 %), комбіновані вади серця. У II підгрупі виявляли стеноз мітрального клапана II ступеня, поєднані мітральні чи аортальні вади. В обох групах частота проявів інтоксикаційного, кардіального синдрому достовірно не відрізнялася. У I підгрупі вдвічі частіше спостерігався артралгічний синдром (30,4 проти 14,3 %), проте різниця не була достовірною. У 5 (21,7 %) хворих I підгрупи спостерігалася лейкопенія та середнє значення лейкоцитів було достовірно нижчим, ніж у II підгрупі – $(6,9 \pm 0,6) \times 10^9/\text{л}$ проти $(11,7 \pm 2,1) \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$). Вищі показники ШОЕ у I підгрупі не були статистично достовірними.

Порівнювали показники окремих цитокінів в обидвох групах (табл. 2).

Таблиця 2

Середні показники цитокінів у дорослих з ХРХС на фоні ХЕБВІ, пг/мл ($M \pm m$)

Показник	I підгрупа – ХРХС + ХЕБВІ (n=23)	II підгрупа – ХРХС (n=7)
ФНП- α	100,9±20,0*	187,9±39,5
ІЛ-4	246,3±82,1*	114,5±41,4
ІЛ-8	79,6±26,9	57,0±10,9
ІЛ-10	151,6±48,1	132,1±59,0
ІФ- γ	82,4±39,6*	9,3±3,7

Примітка: * – показник достовірний ($p < 0,05$) відносно іншої групи.

Встановлено значне зростання (більше як у 8 разів) вмісту ІФ- γ у хворих з ХРХС на фоні ХЕБВІ порівняно з II підгрупою хворих, що підтверджує роль ІФ- γ у противірусному імунітеті. В той же час показник іншого прозапального цитокіну ФНП- α був підвищеним в обох групах хворих на ХРХС ($p < 0,05$), проте в I підгрупі він був достовірно нижчий, ніж у II, що може вказувати на порушення регуляції та дисбаланс Т-хелперів I типу або на додаткову стимуляцію процесів Th2-типу [12]. Підтвердженням цьому є підвищення більш як у два рази вмісту протизапального цитокіну ІЛ-4 у хворих з ХЕБВІ.

Переважання Th1/Th2 балансу в сторону одного з типів хелперних Т-клітин сприяє формуванню імунопатології: домінування Th1-клітин сприяє розвитку клітинних автоімунних процесів, Th2-клітин – алергії.

Висновки

1. У дітей з ГРЛ частіше зустрічається інфікованість цитомегаловірусом і вірусом герпесу I та II типу.
2. ХЕБВІ достовірно частіше порівняно з контролем спостерігалася у пацієнтів з ХРХС (як у дітей, так і дорослих), у половини з них мала місце реактивація даної інфекції.
3. У хворих з ХРХС на фоні ХЕБВІ виявлено більшу активність ревматичної хвороби, тяжчий перебіг вад серця при нижчих показниках лейкоцитів.
4. Виявлено підвищення вмісту ІФ- γ та ІЛ-4 у хворих з ХРХС та ХЕБВІ, що свідчить про значні порушення імунологічних процесів, які можуть відігравати роль у розвитку і прогресуванні вад серця.

Література

1. А-Стрептококковый тонзиллит: роль в ревматологии и современные подходы к антибактериальной терапии / Белов Б.Г., Насонова В.А., Гришаева Т.П. и др. // Научно-практическая ревматология. – 2000. – № 1. – С. 70-76.
2. Rheumatic fever: how S. pyogenes-primed peripheral T cells trigger heart valve lesions / Guilherme L., Fae K.C., Oshiro S.E. et al. // Ann. N-Y Acad. Sci. – 2005. – N 1051. – P. 132-140.
3. Guilherme L., Kalil J. Rheumatic fever: from innate to acquired immune response // Ibid. – 2007. – N 1107. – P. 426-433.
4. Ильяш М.Г. Новое в лечении пороков сердца. – Киев: ООО «ДСГ Лтд». – 2005. – 80 с.
5. Роль герпесвирусной инфекции в кардиальной патологии у детей / Нагорная Н.В., Юлиш Е.И., Виноградов К.В. и др. // Современная педиатрия. – 2007. – № 2 (15). – С. 115-118.

6. Золотницкая О.Ю. Влияние препаратов с противовирусной активностью на клиническое течение и иммунологическую картину больных ревматоидным артритом с персистенцией вирусов семейства Herpesviridae // Укр. ревматол. журн. – 2005. – № 4 (22). – С. 71-74.

7. Чернышева О.Е., Юлиш Е.И., Иванова Л.А. Характер изменений здоровья детей раннего возраста, состояния их иммунного и цитокинового статуса на фоне различного течения инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр // Врачебная практика. – 2007. – № 1 (55). – С. 24-28.

8. Крамарев С.О., Виговська О.В. Хронічні форми Епштейна-Барр вірусної інфекції у дітей: сучасні підходи до діагностики та лікування // Современная педиатрия. – 2008. – № 2. – С. 103-109.

9. Покровська Т.В., Надрага О.Б., Зінчук О.М. Гостра і хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція у підлітків // Современная педиатрия. – 2008. – № 5 (22). – С. 132-134.

10. Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции у лиц с рецидивирующими вирусными инфекциями: клинико-иммунологические черты и особенности серотонинергической регуляции / Нестерова И.В., Балмасова И.П., Козлов В.А. и др. // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 3-14.

11. Detection of herpes simplex virus type 1 in rheumatic valvular tissue / Pan Z.G., Wang X.N., Li Y.W. et al. // Chin. Med. J. (Engl.). – 2005. – Vol. 118, N 5. – P. 360-361.

12. Уровень провоспалительных цитокинов в оценке активности воспалительного процесса при бронхолегочной патологии у детей / Гушина Я.С., Касснер Л.Н., Маркелова Е.В., Ицкович А.И. // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, № 4. – С. 36-38.

INFECTED OF HERPESVIRIDAE VIRUSES OF PATIENTS WITH RHEUMATIC HEART TROUBLE

O.R. Boyarchuk

SUMMARY. *The determination of the frequency of persistence of Herpesviridae viruses in 39 children and 30 adult with acute rheumatic fever and rheumatic heart disease was done. High frequent (77,8 %) of persistent cytomegalovirus and herpes simplex type 1 and 2 virus was determined in children with acute rheumatic fever. Chronic Epstein-Barr virus infection frequently occurred in patients with rheumatic heart disease: both children and adult (accordingly 100,0 % and 77,4 %). The concentration of serum interleukins interferon gamma and IL-4 was increased in patients with rheumatic heart disease and chronic Epstein-Barr virus infection.*

Key words: *Herpesviridae viruses, chronic Epstein-Barr virus infection, acute rheumatic fever, rheumatic heart disease, interferon gamma, IL-4.*

Отримано 26.06.2010 р.

© Римаренко Н.В., 2011

УДК 616.322-002+616.917+616.831.9-053.2 : 579.842.1/.2

Н.В. Римаренко

РІВЕНЬ ЕНДОТОКСИНУ КИШКОВОГО ПОХОДЖЕННЯ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ПРИ БАКТЕРІЙНИХ АНГІНАХ, СКАРЛАТИНІ І ГНІЙНИХ МЕНІНГІТАХ У ДІТЕЙ

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського

Представлено результати дослідження рівня ендотоксину грамнегативної флори кишечника в сироватці крові 112 дітей, хворих на бактерійні ангіни, скарлатину і гнійні менінгіти. Виявлено розвиток ендотоксинемії кишкового походження, що залежить від тяжкості інфекційного процесу і періоду хвороби.

Ключові слова: *ендотоксин грамнегативної мікрофлори, бактерійна ангіна, скарлатина, гнійний менінгіт, інфекційний токсикоз, діти.*

Традиційно провідним фактором інфекційного токсикозу при бактерійних ангінах, скарлатині і частині гнійних менінгітів вважаються грампозитивні мікроорганізми та їхні токсини. Тейхоеві та ліпотейхоеві кислоти – основні компоненти клітинної стінки грампозитивних бактерій разом з пептидогліканами володіють потужною цитокін-індукуючою активністю [1]. Однак при цьому упускається з виду, що в порожнині кишечника в нормі