

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 грамнегативні 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

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

перебуває велика кількість грамнегативних мікроорганізмів, зовнішня мембрана яких містить ендотоксин (ЕТ). Доведено, що цей ендотоксин здатний проникати з кишечника в системний кровотік, при цьому характер його впливу на організм чітко залежить від дози [2, 3]. Присутність у крові малих доз ЕТ (0-1 МЕО/мл) вважається фізіологічною, необхідною для підтримки імунної системи в тонусі, тоді як підвищене проникнення кишкового ЕТ у системний кровотік призводить до розвитку ряду патофізіологічних реакцій, аж до ДВЗ-синдрому і септичного шоку [4]. Очевидно, що при розвитку інфекційного захворювання і особливо у тяжкій формі створюються умови для підвищеного проникнення ЕТ з кишечника в системний кровотік за рахунок порушення функції захисних протиінфекційних бар'єрів. Неспроможність захисних бар'єрів виражається в порушенні колонізаційної резистентності нормальної мікрофлори людини за рахунок антибіотикотерапії, а також порушення кишкового пасажу, мікроциркуляторних порушень у брижових судинах і підвищенні проникності слизової кишечника, порушенні дезінтоксикаційної функції печінки в умовах перебігу основного інфекційного захворювання [1]. Результатом підвищеного проникнення ЕТ з кишечника в системний кровотік у гострому періоді інфекційного захворювання може бути збільшення тяжкості і тривалості хвороби.

Таким чином, метою нашого дослідження стало визначення рівня ЕТ кишкового походження в сироватці крові дітей з бактерійними ангінами, скарлатиною і гнійними менінгітами.

### Пацієнти і методи

Під спостереженням були 112 хворих віком від 2 до 6 років, які перебували на лікуванні в КПУ «Дитяча інфекційна клінічна лікарня» м. Сімферополя за період з 2005 по 2008 рр.

Усі обстежені діти були розподілені на 5 груп. У 1-ю групу ввійшли 34 хворих з бактерійною ангіною середнього ступеня тяжкості, у 2-ю групу – 29 дітей з ангіною у тяжкій формі, 3-ю групу склали 15 хворих із середньо-тяжкою формою скарлатини, 4-ю – 12 хворих з тяжкою формою скарлатини, причому тяжкість була обумовлена розвитком бактерійних ускладнень (синуситу, лімфаденіту, отиту, паратонзиліту) і кетоацидозу, 5-ю групу склали 22 хворих з гнійним менінгітом (стафілококової або стрептококової етіології). Матеріалом дослідження служила периферична кров, яка забиралася тричі: у гострому періоді (при надходженні в стаціонар і на 3-ю

добу перебування) та перед випискою зі стаціонару. Групу порівняння склали 25 здорових дітей віком від 2 до 6 років.

Визначали кількісний вміст ендотоксину в сироватці крові хворих. Дослідження ґрунтується на хромогенному аналізі по кінцевій точці, в якому після змішування ЛАЛ-реактиву *Endosafe<sup>®</sup> Endochrome* з випробуваним зразком проводився вимір жовтого забарвлення, що розвивається в реакційній суміші [5]. Біологічний принцип методу полягає в тому, що ендотоксини грамнегативних бактерій призводять до активації проферменту (каскаду ферментів, які є сериновими протеазами), який міститься в лізаті амебоцитів *Limulus* (ЛАЛ-реактив *Endosafe<sup>®</sup> Endochrome*). Активний згортаючий фермент розрізає коагулоген, що призводить до помутніння реакційної суміші. У присутності хромогенного субстрату (S-2423) згортаючий фермент відрізає від субстрату хромофор, р-нітроанілін. Вивільнений р-нітроанілін надає розчину жовте забарвлення. За допомогою спектрофотометра, при довжині хвилі 405-410 нм нами вимірювалася інтенсивність забарвлення, що була прямо пропорційна вмісту ендотоксину в зразку. Концентрацію ендотоксину в зразку визначали за каліброваною кривою.

Для дослідження використовували ЛАЛ-реактив *Endosafe<sup>®</sup> Endochrome* (виробник *Charles River Endosafe, a Division of Charles River Laboratories, Inc.*, США). Контрольний стандарт ендотоксину *Endosafe* приготовлений з *E. coli* штам O55:B5. Результат виражали у міжнародних ендотоксिनних одиницях (МЕО/мл).

### Результати досліджень та їх обговорення

У здорових дітей із групи порівняння вільний ендотоксин у сироватці крові не визначався. У хворих усіх груп (табл. 1) у гострому періоді захворювання (при надходженні в стаціонар) визначався рівень ЕТ у сироватці крові, який перевищував фізіологічний ( $p < 0,001$ ). При цьому у хворих із середньою тяжкістю хвороби (1-а і 3-я групи) рівень ендотоксину в МЕО/мл становив  $2,59 \pm 0,21$  і  $2,32 \pm 0,31$ , а з тяжкою формою (2-а і 4-а групи) –  $6,23 \pm 0,79$  і  $6,02 \pm 0,50$ , тобто був збільшений у хворих з тяжкою формою в 2 і 2,5 рази відповідно ( $p_2 < 0,001$ ). Найвищий рівень ендотоксину при надходженні був зафіксований у хворих із гнійним менінгітом –  $(12,94 \pm 0,58)$  МЕО/мл ( $p < 0,001$ ).

Оскільки у всіх пацієнтів захворювання були викликані грампозитивною флорою, що було підтверджено бактеріологічно (*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. viridans*, *S. aureus*), виявлений у системному кровотоці ЕТ міг бути тільки кишкового (ендогенного) походження.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Показники рівня ендотоксину кишкового походження в сироватці крові у хворих (МЕО/мл)

Група	Етап дослідження	ЕТ у сироватці крові (M±m)	Показник достовірності
1-а (n=34)	При ушпиталенні	2,59±0,21	p<0,001
	На 3-ю добу	4,13±0,23	p<0,001, p <sub>1</sub> <0,001
	При виписці	0,14±0,01	p<0,001, p <sub>1</sub> <0,001
2-а (n=29)	При ушпиталенні	6,23±0,79	p<0,001, p <sub>2</sub> <0,001
	На 3-ю добу	12,68±0,63	p<0,001, p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
	При виписці	1,49±0,14	p<0,001, p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
3-я (n=15)	При ушпиталенні	2,32±0,31	p<0,001
	На 3-ю добу	4,82±0,40	p<0,001, p <sub>1</sub> <0,001
	При виписці	0,21±0,03	p<0,001, p <sub>1</sub> <0,001
4-а (n=12)	При ушпиталенні	6,02±0,50	p<0,001, p <sub>1</sub> <0,001
	На 3-ю добу	12,27±0,64	p<0,001, p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
	При виписці	1,10±0,13	p<0,001, p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
5-а (n=22)	При ушпиталенні	12,94±0,58	p<0,001
	На 3-ю добу	10,57±0,62	p<0,001, p <sub>1</sub> <0,02
	При виписці	0,54±0,03	p<0,001, p <sub>1</sub> <0,001
Здорові діти (n=25)		0	

Примітки: p – достовірність розбіжностей, обчислена порівняно з відповідним показником у групі здорових дітей; p<sub>1</sub> – з відповідним показником при ушпиталенні у тій же групі хворих; p<sub>2</sub> – з відповідним етапом дослідження у хворих із середньою тяжкістю того ж захворювання.

При обстеженні на 3-й день від моменту надходження рівень ендотоксину в крові зростав у більшості хворих (61 %) і був найбільшим у хворих із тяжкими бактерійними ангінами – (12,68±0,63) МЕО/мл. Так, рівень ЕТ зростав у 1-й групі в 1,6 разу, в 2-й, 3-й і 4-й групах в 2 рази порівняно з показниками при надходженні (p<sub>1</sub><0,05). При цьому зберігалася пряма залежність від тяжкості захворювання. Рівень ЕТ у хворих з тяжкими формами (2-а і 4-а гр.) був відповідно в 3 і 2,5 разу вище, ніж у хворих із середньою тяжкістю (1-а і 3-я гр.) цих захворювань (p<sub>2</sub><0,001). Наростання рівня ЕТ у сироватці крові в гострому періоді на тлі лікування основного захворювання, очевидно, пов'язане з тим, що комплекс стандартної терапії бактерійних ангін і скарлатини не припускає впливу на ЕТ кишкового походження і не запобігає розвитку ендотоксинемії.

У групі хворих із гнійним менінгітом на 3-ю добу від моменту надходження рівень ендотоксину був достовірно менше, ніж при надходженні, залишаючись однак стабільно високим – (10,57±0,62)

МЕО/мл, p<sub>1</sub><0,02. Можливо, це було пов'язане із застосуванням хворим цієї групи внутрішньовенного імуноглобуліну (що містить антитіла до грамнегативних мікроорганізмів) у перші 1-3 дні перебування в стаціонарі.

Рівень ендотоксину при виписці у всіх випадках був достовірно нижче, ніж при надходженні (p<sub>1</sub><0,001), однак у хворих із тяжкою формою ангіни і скарлатини він достовірно перевищував показник хворих із середньою тяжкістю (p<sub>2</sub><0,001) і був вище фізіологічного (0-1 МЕО/мл).

Таким чином, одержані нами дані свідчать про розвиток ендотоксинемії, пов'язаної з підвищеним проникненням ЕТ з кишечника в системний кровотік у хворих на ангіну, скарлатину і гнійний менінгіт. Рівень ЕТ у сироватці крові був достовірно вище в гострому періоді хвороби при тяжких формах. Отже, розвиток ендотоксинемії кишкового походження, будучи додатковим токсичним чинником в умовах перебігу основного захворювання, може впливати як на ступінь тяжкості основного захворювання, так і на тривалість періоду токсикозу.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

### Висновки

1. На тлі перебігу бактерійних ангін, скарлатини і гнійних менінгітів (спричинених грам-позитивними мікроорганізмами) розвивається ендотоксинемія кишкового походження з підвищенням рівня ЕТ у сироватці крові в 2-12 разів.

2. Ступінь збільшення рівня ЕТ у сироватці крові хворих залежав від тяжкості захворювання і періоду хвороби.

3. Розвиток ендотоксинемії кишкового походження у хворих з інфекційними захворюваннями з позакишковою локалізацією запального процесу може призводити до збільшення ступеня тяжкості основного захворювання і тривалості періоду токсикозу.

### Література

1. Исаков Ю.Ф., Белобородова Н.В. Сепсис у дітей. – М., 2001. – 369 с.

2. Яковлев М.Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека // Физиология человека. – 2003. – Т. 29, № 4. – С. 154-165.

3. Белоглазов В.А. Роль эндотоксина кишечной палочки и лейкоцитов в формировании нарушений коагуляционного гемостаза у больных стероидозависимой бронхиальной астмой // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: Тр. Крым. мед. ун-та им. С.И. Георгиевского. – Симферополь, 1997. – Т. 133, Ч. 1. – С. 133-138.

4. Лиходед В.Г., Щук Н.Д., Яковлев М.Ю. Роль эндотоксина грамотрицательных бактерий в инфекционной и неинфекционной патологии // Архив патологии. – 1996. – Т. 58, № 2. – С. 8-13.

5. Roslansky P.F. Serum testing using chromogenic and Gel-Clot methods // LAL APDATE. – 1990. – Vol. 8, N 4. – P. 1-4.

6. Хавкин А.И. Микрофлора пищеварительного тракта. – М.: Фонд социальной педиатрии, 2006. – 416 с.

### ENDOTOXIN LEVEL OF INTESTINAL ORIGIN IN BLOOD SERUM AT BACTERIAL ANGINA, SCARLATINA, AND PURULENT MENINGITIS IN CHILDREN

N.V. Rymarenko

*SUMMARY. Results of research of the level of endotoxin of gram-negative intestinal flora in blood serum of 112 children with bacterial angina, scarlatina and purulent meningitis are presented in the article. It was revealed a development of endotoxemia of intestinal origin that depends on severity of infectious process and period of disease.*

**Key words:** *endotoxin of gram-negative intestinal micro-flora, bacterial angina, scarlatina, purulent meningitis, infectious toxicosis, and children.*

Отримано 23.05.2010 р.

© Ковалик А.П., 2010  
УДК 616.98:002.78-825.11

А.П. Ковалик

## АНТИБІОТИКОЧУТЛИВІСТЬ КОКОВОЇ МІКРОФЛОРИ, ВИДІЛЕНОЇ ІЗ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ГОРТАНІ У ЗДОРОВИХ ОСІБ І ХВОРИХ НА ЇЇ РУБЦЕВИЙ СТЕНОЗ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я.Горбачевського

Вивчено видовий склад кокової мікрофлори, виділеної із слизової оболонки гортані, і її чутливість до антибіотиків у 40 здорових осіб (контрольна група) і 55 хворих на рубцевий стеноз гортані. Всього виділено й ідентифіковано 208 штамів. З них у здорових осіб: 24 штами стафілококів, 35 стрептококів і 17 нейсерії. У

хворих рубцевим стенозом гортані, відповідно, 38, 39 і 55 штамів. Чутливість мікроорганізмів визначали до пеніциліну, еритроміцину, гентаміцину, цефтриаксону, амоксицилину і левофлоксацину.

**Ключові слова:** стеноз гортані, мікрофлора гортані, антибіотики.