

- Rodenburg R.J. The antiinflammatory drug sulfasalazine inhibits tumor necrosis factor alpha expression in macrophages by inducing apoptosis / R.J.Rodenburg, A.Gauga, P.L. van Lent [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2000. – Vol. 43. – P. 1941-1950.
- Rudwaleit M., Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group / M. Rudwaleit, A.G. Jurik, Hermann KG [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* -2009. - Vol. 68. – P. 1520–1527.
- Sieper J., Ankylosing spondylitis: an overview / Sieper J., Braun J., Rudwaleit M. [et al.] *Ann. Rheum. Dis.* - 2002. – Vol. 61, Suppl III. – P. 8–18.
- Van der Linden S. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria / S. Van der Linden, H.A. Valkenburg, A. Cats // *Arthritis Rheum.* - 1984. – Vol. 27. – P. 361-368.

РЕЗЮМЕ

Вплив патогенетичних методів лікування на показники клітинної ланки імунітету у хворих на серонегативні спондилоартрити

Кондратиук В.Є.¹, Сидорова М.В.², Бичкова Н.Г.¹

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця
²ТОВ Медичний центр «Добробут-Поліклініка»

У статті наведено результати дослідження клітинного імунітету у хворих на серонегативний спон-

дилоартрит з низьким ступенем запального процесу (індекс BASDAI до 8,0). Хворі були поділені на групи в залежності від базисної терапії сульфосалазином та глюкокортикоїдами. У результаті дослідження виявлено достовірну імуносупресію, зниження кількості CD4+ та CD25+ та реверсію імунорегуляторного індексу у хворих, які знаходяться на лікуванні сульфосалазином і глюкокортикоїдами, порівняно з даними контролю.

Ключові слова: серонегативний спондилоартрит, клітинний імунітет, лікування, сульфосалазин, глюкокортикоїди.

SUMMARY

INFLUENCE OF PATHOGENETIC METHODS OF TREATMENT ON PARAMETERS OF CELLULAR IMMUNITY IN PATIENTS WITH SERONEGATIVE SPONDYLOARTHRITIS

Kondratiuk V.E.¹, Sydorova M.V.², Bychkova N.G.¹

¹A.A. Bogomolets National Medical University
²TOV Medical Center "Dobrobut-Clinic"

The paper presents the results of the study of cellular immunity in patients with seronegative spondyloarthritis with a low degree of inflammation (BASDAI index under 8.0). Patients were divided into groups according to the basic treatment: sulfosalazynum and glucocorticoids. The study revealed reliable immunosuppression, reduction of the number of CD4 + and CD25+ and reversion of the immunoregulatory index in patients who were treated with glucocorticoids and sulfosalazynum, compared to controls.

Key words: seronegative spondyloarthritis, parameters of cellular immunity, sulfosalazynum, treatment, glucocorticoids.

УДК 616.127-002+616.12-007.63]-022.7:578.825.11

МІОКАРДИТИ ТА ДИЛЯТАЦІЙНА КАРДІОМІОПАТІЯ ГЕРПЕСВІРУСНОГО ГЕНЕЗУ

КАЗМИРЧУК В.Є. 2, ЦАРИК В.В. 1, МОМОТЮК І.О.1.

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

²Інститут імунології та алергології

Герпесвірусами інфіковані понад 90 % популяції. Щонайменше, у 20 % з них зазначені інфекційні агенти стають причиною важких розладів здоров'я. Потрапивши в організм людини вперше, вірус залишається в ньому пожиттєво у латентному чи персистуючому стані, реактивує за умов зниження імунітету та при стресових ситуаціях.

Герпесвіруси — найпоширеніші інфекційні агенти, що вражають людський організм, тому з ними пов'язані найбільші економічні витрати суспільства. На розв'язання проблеми щорічно витрачаються величезні суми грошей, однак ми

ще дуже далекі від мети. Тим не менше, протягом останніх десятиліть досягнуто істотного прогресу в діагностиці та лікуванні герпесвірусних інфекцій людини, і кожен лікар, незалежно від спеціальності, повинен бути добре ознайомленим із сучасним станом справ, враховуючи актуальність, міждисциплінарність і багатопрофільність проблеми. Ситуація така, що сьогодні неможливе надання якісної медичної допомоги без знань з діагностики і терапії герпесвірусних інфекцій. Завдяки властивостям пантропізму, ці агенти здатні вражати будь-які органи і системи людського організму [1].

Однак, ураження окремих органів дані віруси здатні викликати лише у осіб з імунodefіцитом, не тільки ВІЛ/СНІД, але й із не верифікованим на сьогодні. Останнім часом кількість даної патології значно зросла.

Широке використання антибактеріальних препаратів в лікуванні найпоширенішої інфекційної патології призвело до появи стійких форм мікроорганізмів (суперантигенів: *S.aureus*, *Str. haemoliticus*, *H.pylory*, *C.albicans*). Часто навіть комбінована антибіотикотерапія не дає належного клінічного ефекту. На сьогодні під впливом багатьох екзогенних чинників на мікрофлору кишківника зросла кількість захворювань, обумовлених грибовою флорою. До активації герпесвірусної інфекції та появи викликаних нею ускладнень призводить недостатня імунна відповідь, опосередкована клітинною ланкою імунітету, особливо природженого (натуральних кілерів).

В даній публікації ми розглянемо ураження міокарду лімфотропними вірусами родини герпесу, зокрема EBV (Epstein-Barr virus), CMV (Cytomegalovirus) та HHV-6 (Human Herpesvirus 6). Наводимо ілюстративну схему взаємодії EBV з факторами імунної системи (мал. 1).

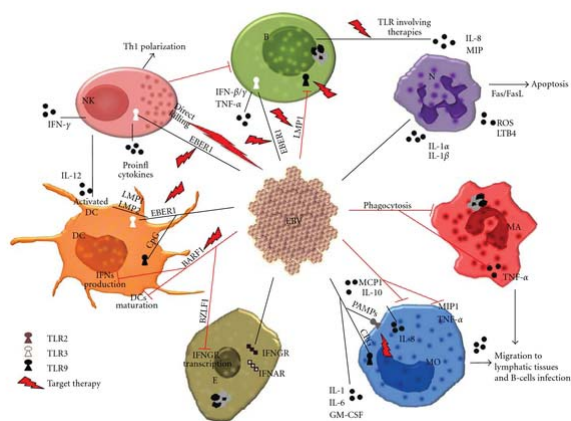


Рис. 1 Взаємодія EBV з факторами вродженого імунітету. За даними Martorelli D, Muraro E зі спів. Clin. Dev. Immunol. 2012 [5].

K hl зі співавт. (2005) досліджували ендоміокардіальні біоптати у пацієнтів з «ідіопатичною» ДКМП (дилатаційна кардіоміопатія) на наявність вірусних геномів з використанням полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) для оцінки частоти кардіальних вірусних інфекцій, що можуть відігравати певну роль в патогенезі захворювання. Серед досліджуваних пацієнтів з «ідіопатичною» ДКМП у 21,6% у міокарді було виявлено вірус герпесу людини 6 типу, у 2% - вірус Епштейн-Барр, у 0,8% ПЛР виявила цитомегаловірус людини, враховуючи, що інші пацієнти мали змішану інфекцію [4].

Sai зі співавт. (2009) досліджували роль медіатора входження герпес вірусу (HVEM/herpes

virus entry mediator) у виникненні аутоімунного міокардиту. Автори вказали, що надмірна експресія HVEM дендритними клітинами збільшувала продукцію відповідними клітинами інтерлейкіну-10. Було використано методи генної інженерії з метою пригнічення HVEM і показано, що це ефективно зменшує частоту аутоімунних реакцій. Це свідчить про відповідну роль HVEM та інтерлейкіну-10 у патогенезі аутоімунного міокардиту, асоційованого з вірусом герпесу 6 типу [2]. Sauter зі співавт. (2009) описують, що наявність непідтвердженого ураження міокарду або перикарду вірусом герпесу 6 типу діагностують за допомогою радіологічних методів, що дозволяє діагностувати наявність інфекції. [9].

Pankuweit та Maisch (2010) розглядають пошкодження міокарду з наявним запаленням та без нього, і розвиток систолічної дисфункції у зв'язку з репродукцією вищезазначених кардіотропних вірусів упродовж 6 місяців. Автори зазначають, що в процесі елімінації вірусів розвивається друга фаза захворювання, що характеризується феноменом аутоімунізації та частим розвитком запалення, що також погіршує прогноз пацієнтів [8].

Tavares зі співавт. (2010) підтверджують, що вірусна інфекція є основною причиною міокардитів. Різноманіття вірусів, як і варіабельність генів людини, детермінують широкий спектр клінічних проявів з боку міокарда. Зокрема, було досліджено взаємодію вірусів герпесу 6 типу з Toll-ліке рецепторами (TLR), і показано, що у випадку активації TLR 4, 7 та 8 типів вірусом герпесу 6 типу виникає запальна реакція в міокарді, а TLR 4 додатково опосередковує аутоімунні реакції [11].

Noutsias зі співавт. (2011) досліджували експресію T-клітинного рецептору Vbeta (TRBV) у пацієнтів з гострим міокардитом і ДКМП, спричиненого вірусними патогенами, і виявили, що при інфікуванні вірусом герпесу 6 типу активується експресія TRBV 4, 10 і 28 типів, що обумовлює інфільтрацію лімфоцитами міокарду і може теоретично бути використане для лікування міокардиту та ДКМП, пов'язаних з вірусом герпесу 6 [6].

Backhoff та ін. (2013) описали випадок розвитку тяжкого констриктивного перикардиту у 9-річної пацієнтки, інфікованої вірусом герпесу 6 типу та парвовірусом В19. Вони вважають, що герпес вірус 6 типу викликав імуносупресію, на фоні якої парвовірус репродукувався у тканинах серця і спричинив розвиток констриктивного перикардиту [10].

Пізніше Pankuweit та Klingel (2013) відмітили, що на відміну від прямої цитотоксичної дії ентеровірусу, віруси герпесу діють на міокард через імунно-опосередковані механізми, які були досліджені в експерименті і описані [7].

Останнім часом безліч досліджень описують роль вірусів у виникненні міокардиту, а також їх зв'язок з розвитком дилатативної кардіоміопатії (ДКМП). Подальші дослідження довели, що вірусна репродукція в міокарді є асоційованою з прогресивним зменшенням фракції викиду лівого шлуночка, у той час, як елімінація вірусу призводить до значного покращення даного показника [8].

Широке впровадження ДНК-діагностики герпесвірусів в біологічних середовищах (кров, слина, слізна рідина, ліквор тощо) за допомогою кількісної ПЛР (полімеразно-ланцюгової реакції) дозволяє оцінити вірусне навантаження на імунну систему та контролювати ефективність противірусного лікування.

У здорової людини в слинних залозах пожиттєво персистують лімфотропні герпесвіруси, 2-3 кратне збільшення яких (до 500 копій/мл) можна виявити за допомогою кількісної ПЛР-діагностики слини у здорової людини. Такі випадки без клінічних проявів герпетичної інфекції специфічного лікування не потребують.

В нашій клінічній практиці було декілька випадків розвитку міокардитів та ДКМП у пацієнтів з активною герпесвірусною інфекцією.

Так хвора Т., 45 років з ННВ-6 інфекцією в анамнезі та скаргами (субфебрильна температура, біль в горлі, шийна лімфаденопатія, болі в ділянці серця та задишка при фізичному навантаженні) була направлена в кардіоревматологічне відділення. У хворой виключено бактеріальну патологію, ревмопроби були негативними, виключена також аутоімунна патологія. Пацієнтці була призначена антибактеріальна терапія препаратами широкого спектру дії. Не дивлячись на проведене довгострокове лікування, прогресувала серцева недостатність та виник панкардит. Під час оперативного втручання на серці хвора померла. Після смерті на автопсії було встановлено герпесвірусне ураження серця.

Нижче приводимо випадок із власної практики підтвердженого нами EBV-міокардиту.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК 1.

Хвора Н., 33-х років звернулася за допомогою до Інституту імунології та алергології НМУ імені О.О.Богомольця зі скаргами на підвищення температури тіла до субфебрильних цифр, головний біль, підвищену втомлюваність, задишку при ходьбі. Вказані симптоми турбують з 22 вересня 2014 року. З анамнезу відомо, що 8 вересня були пологи, друга вагітність, не ускладнена, пологи фізіологічні, дитина за шкалою Апгар в 9 балів, вагою 3.6 кг. 19 вересня у хворой захворів син, було діагностовано інфекційний мононуклеоз EBV-етіології. 22 вересня у хворой з'явилась температура 38,6 С. Приймала мефінамінову кислоту протягом 10 днів,

з 1 жовтня отримувала цефтріаксон 2 г в/м, 5 днів, азитроміцин 500 мг 3 дні за призначенням лікарів. Незважаючи на проведену антибіотикотерапію, зберігалась субфебрильна температура. Не дивлячись на контакт після пологів з хворим мононуклеоз, противірусна терапія та імунопрофілактика не проводилась. 10 жовтня на рентгенографії ОГП (рис.2) – розширення тіні серця та посилення бронхіального малюнку, розширення коренів легень. 14 жовтня хвора була госпіталізована до Обласного ревматологічного відділення, було діагностовано міокардит та призначено сульцеф 1 г в/в 10 днів та мелоксикам 15 мг, в/м, а також симптоматичну терапію -адреноблокаторами. Після консультації фтизіатра було рекомендовано симптоматичне лікування перикардиту та спостереження в динаміці, а пульмонолог діагностував туберкульоз легень та призначив протитуберкульозну терапію за схемою, яку хвора приймала протягом 1,5 місяців. Хворій також було проведено курс противірусного лікування ганцикловіром. Після виписки зі стаціонару та незначного покращення, 1 листопада знову стала відмічати субфебрильну температуру, максимально 37,4 С. На фоні прийому протитуберкульозної терапії хвора відмічала посилення задишки. В середині грудня при проведенні ЕХО-кардіографії було встановлено перикардит, на рентгенографії ОГП з'явився плевральний випіт. Було призначено сечогінні препарати (фуросемід, верошпірон). Після чого хвора була проконсультована у кардіолога в середині грудня 2014 року, який запропонував оперативне втручання з підозрою на фібринозний перикардит та взяття рідини з перикарду для подальшого дослідження, від чого хвора відмовилась. При обстеженні було виявлено в епітелії з носоглотки вірус Епштейна-Барр, в крові ДНК вірусу не було виявлено, однак після проведеного нами повторного ПЛР обстеження в крові було виявлено вказаний вірус. Після консультації в НДІ серцево-судинної хірургії НАМН України оперативне втручання було категорично протипоказане.

При проведеному нами вірусологічному та імунологічному обстеженні у хворой були наступні дані. Загальний аналіз крові – без значних змін. В імунограмі гіперімуноглобулінемія: IgG1-15.5 г/л, IgG2- 8,8 г/л, IgG3-1,81 г/л, IgG4-1,02 г/л, IgA- 2,7, IgM- 0,8 г/л. Ig до VCA 314 Од/л (N-20 копій/мл, ДНК – EBV (ПЛР ротоглотковий зішкріб) – 7700 копій/мл, ДНК – EBV (ПЛР сироватка крові) – 10 000 копій/мл.

Нами було призначено нормальний донорський імуноглобулін для в/м введення (Біофарма) у великій дозі болюсно, протигельмінтну терапію (у хворой було діагностовано аскаридоз). Після проведеного курсу імуноглобулінотерапії відмічалась нормалізація температури тіла, по-

кращення самопочуття, позитивна лабораторна динаміка. В даний час проводиться подальше спостереження за хворою.

Таким чином, можна припустити, що хвора в перший тиждень після пологів була інфікована EBV від дитини з гострим мононуклеозом. Зміни в легенях свідчать про розвиток саркоїдозу. В зв'язку з неадекватним лікуванням панкардиту, у хворої виникла ДКМП, ускладнена серцевою недостатністю.



Рис.2. Рентгенографія ОГП хворої Н.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК 2.

У дівчинки Д. 8 місяців розвинулась серцева недостатність на фоні ДКМП, в зв'язку з чим вона була госпіталізована в Інститут кардіохірургії «ОХМАДИТ». Після консультації кардіохірургів направлена в Інститут імунології та алергології НМУ імені О.О.Богомольця на дообстеження. На момент звернення при ПЛР-діагностиці герпесвірусних інфекцій, було виявлено CMV (слина) – 1540 копій/мл, HHV-6 – 1100 копій/мл. ФВ ЛШ (за даними ЭХО-КГ) – 20%. При обстеженні матері під час вагітності на TORCH-комплекс було виявлено високі титри імуноглобулінів до CMV та HHV-6, на що лікарі не звернули належної уваги. Після проведеного курсу внутрішньом'язової імуноглобулінотерапії донорським імуноглобуліном з підвищеним титром специфічних антитіл до вказаних герпесвірусів у високій дозі болюсно відмічалось швидке клінічне покращення та збільшення ФВ (фракції викиду) лівого шлуночку. На сьогодні дівчинці 10 років, вона клінічно здорова.

РЕЗЮМЕ

Миокардиты и дилатационная кардиомиопатия герпесвирусного генеза

В.Е. Казмирчук², В.В. Царик¹, И.А. Момотюк¹

¹Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца, ²Институт иммунологии и аллергологии

Герпесвирусами инфицированы более 90% популяции. По меньшей мере, у 20% из них указаны

инфекционные агенты становятся причиной тяжелых расстройств здоровья. Благодаря свойствам пантропизма, эти агенты способны поражать любые органы и системы человеческого организма. В данной публикации рассмотрены поражения миокарда лимфотропных вирусами семейства герпеса, в частности EBV (Epstein-Barr virus), CMV (Cytomegalovirus) и HHV-6 (Human Herpesvirus 6). В нашей клинической практике было несколько случаев развития миокардитов и ДКМП у пациентов с активной герпесвирусной инфекцией, некоторые из них мы описываем в данной публикации.

Ключевые слова: герпесвирусы, миокардит, дилатационная кардиомиопатия, полимеразная цепная реакция.

SUMMARY

HERPESVIRUS ORIGIN OF MYOCARDITIS AND DILATED CARDIOMYOPATHY.

Kazmirchuk V. E. 2, Tsaryk V. V. 1, Momotyuk I. O. 1

1Bogomolets National Medical University
2Institute of Immunology and Allergology

More than 90% of the population are infected by herpesviruses. At least 20% of them had serious health problems. Thanks of pantropism properties, these agents can affect any organs or systems of the human body. In this publication, we considered the heard damage by lymphotropic herpesviruses, including EBV (Epstein-Barr virus), CMV (Cytomegalovirus) and HHV-6 (Human Herpesvirus 6). In our clinical practice was many several cases of myocarditis and dilated cardiomyopathy in patients with active herpes virus infection, some of them we describe in this publication.

Keywords: herpesviruses, myocarditis, dilated cardiomyopathy, polymerase chain reaction.

ЛІТЕРАТУРА

1. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. «Клиника, диагностика и лечение герпесвирусных инфекций человека», Монография. – Феникс. – 2009. – 348 с.
2. Cai G., Wang H., Qin Q. et al. Amelioration of myocarditis by HVEM-overexpressing dendritic cells through induction of IL-10-producing cells // Cardiovasc. Res. – 2009. – Vol. 84 (3). – P. 425-433.
3. Kühl U., Pauschinger M., Noutsias M. et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction // Circulation – 2005. – Vol. 111(7). – P. 887-893.
4. Kühl U., Pauschinger M., Noutsias M. et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction // Circulation – 2005. – Vol.111(7). – P.887-893.

5. *Martorelli D., Muraro E., Merlo A et al.* Exploiting the interplay between innate and adaptive immunity to improve immunotherapeutic strategies for Epstein-Barr-virus-driven disorders // *Clin. Dev. Immunol.* – 2012. – 931952. doi: 10.1155/2012/931952. Epub. Review.
6. *Noutsias M., Rohde M., Göldner K. et al.* Expression of functional T-cell markers and T-cell receptor Vbeta repertoire in endomyocardial biopsies from patients presenting with acute myocarditis and dilated cardiomyopathy // *Eur. J. Heart Fail.* – 2011. – Vol.13(6). – P. 611-618
7. *Pankuweit S., Klingel K.* Viral myocarditis: from experimental models to molecular diagnosis in patients // *Heart Fail. Rev.* – 2013. – Vol.18(6). – P.683-702
8. *Pankuweit S., Maisch B.* [The heart in viral infections] // *Internist (Berl.)*. – 2010. – Vol. 51 (7). – P. 836-843
9. *Sauter A., Ernemann U., Beck R. et al.* Spectrum of imaging findings in immunocompromised patients with HHV-6 infection // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2009. – Vol. 193(5). – P. 373-380.
10. *Sauter A., Ernemann U., Beck R. et al.* Spectrum of imaging findings in immunocompromised patients with HHV-6 infection // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2009. – Vol.193(5). – P.373-380
11. *Tavares P.S., Rocon-Albuquerque R. Jr, Leite-Moreira A.F.* Innate immune receptor activation in viral myocarditis: pathophysiologic implications // *Rev. Port. Cardiol.* – 2010. – Vol.29(1). – P. 57-78

УДК 616.61-002.2-073.27-092

ОСОБЛИВОСТІ РІВНІВ ЦИТОКІНІВ КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК V СТАДІЇ, ЩО ЛІКУЮТЬСЯ РІЗНИМИ МЕТОДАМИ ЗАМІСНОЇ НИРКОВОЇ ТЕРАПІЇ

ГОНЧАР Ю.І.

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»

Термінальна стадія хронічної хвороби нирок (ХХН) є значною соціально-економічною проблемою в усьому світі. Особливої актуальності набуває це питання з огляду на стабільне, до 7 % щорічно, збільшення кількості хворих на ХХН, що лікуються методами замісної ниркової терапії (ЗНТ). Протягом останніх років все більша увага дослідників приділяється проблемі системного хронічного запалення (СХЗ) у пацієнтів з ХХН V стадії (ст.), які отримують процедури гемодіалізу (ГД), гемодіафільтрації (ГДФ) або перитонеального діалізу (ПД), і СХЗ у них є наслідком складних метаболічних та імунологічних зрушень внаслідок уремії, декомпенсації багатьох захисних систем організму та факторів, що безпосередньо пов'язані з процедурою діалізу [15]. Процеси хронічного запалення у таких хворих сприяють розвитку прискореного атеросклерозу, нестабільності гемодинаміки, розвитку кардіоваскулярних ускладнень, інфекційній уразливості, розладам з боку судинного доступу, нутриційного статусу, погіршенню якості життя [3].

Сучасні уявлення щодо реалізації запалення базуються на важливій ролі прозапальних цитокінів, які є обов'язковими чинниками здійснення ендогенної регуляції всіх ланок імунітету, гемопоезу, запалення і міжклітинної взаємодії [4, 6,

9]. Вони приймають участь в регуляції проліферації Т- та В-клітин, цитотоксичних лімфоцитів, фагоцитозу, індукують синтез інтерферонів, хемоатрактантів, адгезивних молекул (ICAM-1, VCAM-1), колагена, активують фібробласти та коагуляцію, впливають на механізми апоптозу [5, 7, 11, 14].

Відомо, що при запаленні послідовно секретуються ІЛ-1, ФНП- α , а також ІЛ-6, який виробляється не тільки клітинами імунної системи та допоміжними клітинами, що мають імунні функції (моноцитами, макрофагами, лімфоцитами, ендотеліоцитами, астроцитами і клітинами мікроглії), но також клітинами, що не мають прямого відношення до імунної системи (остеобластами, клітинами строми кісткового мозку, кератиноцитами, сіновіальними клітинами, хондроцитами та ін.). З часом при тривалому розвитку запалення ІЛ-6 починає пригнічувати секрецію ФНП- α та ІЛ-1 [12], активувати продукцію печінкою білків гострої фази запалення і стимулювати гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему, що сприяє регуляції запального процесу. В цьому аспекті ІЛ-6 можна розглядати і як прозапальний, і як протизапальний цитокін. Особливий інтерес клініцистів до ІЛ-6 пояснюється різноманітним характером його дії, участі не тільки в процесі