

ПОКАЗНИКИ КРІОГЛОБУЛІНІВ У ДІТЕЙ ІЗ ГОСТРОЮ РЕВМАТИЧНОЮ ЛИХОМАНКОЮ ТА ХРОНІЧНОЮ РЕВМАТИЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

ПОКАЗНИКИ КРІОГЛОБУЛІНІВ У ДІТЕЙ ІЗ ГОСТРОЮ РЕВМАТИЧНОЮ ЛИХОМАНКОЮ ТА ХРОНІЧНОЮ РЕВМАТИЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ – У 106 дітей віком від 5 до 17 років із гострою ревматичною лихоманкою та хронічною ревматичною хворобою серця вивчали вміст криоглобулінів та їх залежність від імунологічних показників та інфікованості вірусами родини герпес. Встановлено підвищення рівня криоглобулінів у сироватці крові в дітей із гострою ревматичною лихоманкою та хронічною ревматичною хворобою серця, що може свідчити про активність запального процесу та служити критерієм діагностики гостроти запального процесу та одужання. Показано залежність між інфікованістю цитомегаловірусом та вірусом Епштейна-Барр та рівнем криоглобулінів у дітей із ревматизмом.

ПОКАЗАТЕЛИ КРИОГЛОБУЛИНОВ У ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЮ СЕРДЦА – У 106 детей в возрасте от 5 до 17 лет с острой ревматической лихорадкой и хронической ревматической болезнью сердца изучали содержание криоглобулинов и их зависимость от иммунологических показателей и инфицированности вирусами семейства герпес. Установлено повышение уровня криоглобулинов в сыворотке крови у детей с острой ревматической лихорадкой и хронической ревматической болезнью сердца, что может свидетельствовать об активности воспалительного процесса и служить критерием диагностики остроты воспалительного процесса и выздоровления. Показано зависимость между инфицированностью цитомегаловирусом и вирусом Эпштейна-Барр и уровнем криоглобулинов у детей с ревматизмом.

CRIOGLOBULINS INDICES IN CHILDREN WITH ACUTE RHEUMATIC FEVER AND RHEUMATIC HEART DISEASE – In 106 children aged 5 to 17 years with acute rheumatic fever and chronic rheumatic heart disease we studied criglobulins content and their dependence on immunological parameters and infection by viruses herpes family. The increasing level criglobulins in blood serum in children with acute rheumatic fever and chronic rheumatic heart disease was determined, which may indicate active inflammatory process and serve as a criterion for diagnosis of acute inflammation and recovery. Dependence between cytomegalovirus, Epstein-Barr virus infection and the level criglobulins in children with rheumatic heart disease was shown.

Ключові слова: криоглобуліни, гостра ревматична лихоманка, хронічна ревматична хвороба серця, герпесвіруси, діти.

Ключевый слова: криоглобулины, острая ревматическая лихорадка, хроническая ревматическая болезнь сердца, герпесвирусы, дети.

Key words: criglobulins, acute rheumatic fever, rheumatic heart disease, herpesviridae, children.

ВСТУП Останніми роками велике значення у розвитку окремих клінічних проявів аутоімунних захворювань надають криоглобулінам (КГ) [1]. Це аномальні білки, які належать до імуноглобулінів і можуть утворювати нерозчинні комплекси (криопреципітати) при зниженні температури менше 37 °С [11, 15]. Вони є не лише неспецифічним показником хронічного запального процесу, а х підвищення може свідчити про напруження гуморального імунітету, пов'язаного з елімінацією антитіл із кров'яного руслу. Зазвичай криоглобулінемія виявляється при захворюваннях, які перебігають з підвищеним рівнем імуноглобулінів у сироватці крові. Найчастішим тригером криоглобулінемі є інфекційні збудники [4]. У ряді досліджень показано вплив лімфотропних та гепатотропних вірусів на рівень КГ у сироватці крові [5, 6, 13]. Особливе значення надають вірусам родини герпес та вірусам гепатитів, більшою мірою С, рідше В [12]. Інфекційні збудники мають безпосередній чи опосередкований вплив на появу в організмі КГ шляхом антигенно стимуляції [3]. У ряді робіт розглядають метаболізм КГ при хронічних захворюваннях печінки [13]. Дефекти макрофагально системи печінки сприяють накопиченню КГ у сироватці крові.

Проведено ряд клінічних досліджень, в яких вивчався рівень КГ при різних патологіях, зокрема, при хворобі Шегрена [2], при нефритах [14], у пацієнтів з atopічним дерматитом, при розацеа на тлі супутніх паразитозів [9]. Вважають, що від криоглобулінемі більше страждають особи старше 40 років [11]. Проведено окремі дослідження рівня КГ у дітей з atopічним дерматитом, іншими хворобами [7]. Не дивлячись на те, що вказується на важливу роль КГ в окремих проявах аутоімунних захворювань, даних стосовно змін КГ у дітей із гострою ревматичною лихоманкою (ГРЛ) у доступній літературі нам знайти не вдалося.

Метою нашої роботи стало оцінення показників КГ у дітей із ГРЛ та хронічною ревматичною хворобою серця (ХРХС).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Під спостереженням було 106 дітей віком від 5 до 17 років. У 21 пацієнта було діагностовано ГРЛ, у 52 – ХРХС. 33 дітей перенесли ГРЛ без формування вади серця, після ретельного обстеження у них було констатовано видужання. Контрольну групу склали 30 відносно здорових дітей.

Діагностику ГРЛ проводили за критеріями Киселя-Джонса (в модифікації Асоціації ревматологів України, 2004), ХРХС – за наявності вади серця чи післязапального крайового фіброзу стулок клапанів серця [8].

Загальноприйняте клініко-лабораторне обстеження, електрокардіографію та ехокардіографію серця було проведено всім дітям. Вміст КГ визначали за методикою Н. А. Константиново та А. Ю. Кірсанова [10]. Визначали різницю оптичної щільності сироватки крові у веронал-мединаловому буфері (рН=8,6) при температурі 4° (КГ 1) та 37° (КГ 2).

Клітинну ланку імунітету визначали за субпопуляціями Т- і В-лімфоцитів за допомогою реакції розеткоутворення з еритроцитами, на яких адсорбовані моноклональні антитіла проти рецепторів CD3+, CD4+, CD8+, CD22+, CD16+, використовуючи еритроцитарні діагностикми ТОВ НВЛ "Гранум" (м. Харків). Гуморальну ланку імунітету визначали за вмістом імуноглобулінів А, М, G, Е за методом двосайтового імуноферментного аналізу з використанням специфічних антиглобулінових кон'югат.

Кількісне визначення IgG та IgM антитіл до цитомегаловірусу; IgG та IgM антитіл до вірусів герпесу I-II типів; IgG та IgM антитіл до капсидного (VCA) антигену вірусу Епштейна-Барр (ЕБВ) у сироватці крові проведено в 14 дітей із ГРЛ, 20 пацієнтів із ХРХС та у 22 хворих на ГРЛ; одужання методом імуноферментного аналізу типу ELISA на тест системах ТОВ "Укрмед Дон", м. Донецьк. Концентрацію IgG та IgM антитіл від 0 до 6 УО/мл вважали від'ємним результатом, від 6 до 10 УО/мл – "сіра зона" та більше 10 УО/мл – позитивним результатом.

Статистичну обробку результатів проводили, використовуючи програми "Microsoft Excel" та "Statistica – 6,0". Вірогідність середніх величин визначали за допомогою критерію Стьюдента. Кореляційний аналіз проводили з визначенням рангового коефіцієнта кореляції Спірмена, з оцінкою його вірогідності.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА Х ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено вірогідне підвищення у 6,5 раза ($p < 0,001$) рівня КГ у дітей із ГРЛ порівняно з контрольною групою (табл. 1). Високий рівень даного показника утримувався і у дітей із ХРХС ($p < 0,001$), який перевищував показник контрольно групи у 4,5 раза. Проте у дітей із ХРХС концентрація КГ була достовірно нижчою ($p < 0,05$), ніж при ГРЛ. У групі дітей, в яких було констатовано одужання після перенесено ГРЛ, показник КГ хоча і був вищим за показник контрольно групи у 2 рази, але різниця показника порівняно з контролем не була достовірною ($p > 0,05$). У даній групі хворих спостерігалися вірогідно нижчі показники КГ порівняно з групою дітей із ГРЛ ($p < 0,001$) та з ХРХС ($p < 0,05$).

Отже, отримані дані показують, що найвищі показники кріоглобулінемі спостерігаються у дітей із ГРЛ,

Таблиця 1. Показники КГ (умовні одиниці) у дітей із ГРЛ та ХРХС (M±m)

Групи хворих	КГ 1	КГ 2	КГ 1 – КГ 2
Контрольна група	608,35±17,45	578,53±22,60	29,82±11,32
ГРЛ	741,33±60,18	567,22±62,26	195,63±15,23
p ¹			<0,001
ХРХС	650,75±32,26	517,21±22,22	133,54±23,52
p ¹			<0,001
p ²			<0,05
ГРЛ, одужання	701,24±32,43	634,03±26,68	67,21±15,92
p ¹			>0,05
p ²			<0,001
p ³			<0,05

Примітки: 1. p¹ – достовірність відмінностей порівняно з контрольною групою; 2. p² – достовірність відмінностей порівняно з групою дітей із ГРЛ; 3. p³ – достовірність відмінностей порівняно з групою дітей із ХРХС.

що може свідчити про активність запального процесу та служити критерієм діагностики гостроти запального процесу та критерієм одужання.

У дітей із ГРЛ встановлено сильні прямі кореляційні зв'язки між значеннями КГ та показниками CD3+ ($r=0,83$; $p < 0,01$), CD4+ ($r=0,74$; $p < 0,01$) та CD8+ ($r=0,80$; $p < 0,01$). У дітей із ХРХС встановлено сильний прямий зв'язок між рівнем КГ та вмістом циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) ($r=0,70$; $p < 0,01$). Прямий зв'язок середньо сили мав місце між показниками КГ та рівнем CD3+ ($r=0,53$; $p < 0,05$), тоді як КГ корелювали в даній групі з показниками CD4+ та CD8+ за зворотним зв'язком середньо сили (відповідно $r=-0,50$; $p < 0,05$ та $r=-0,57$; $p < 0,01$).

Таким чином, нами встановлено окремі спільні зв'язки між рівнем кріоглобулінемі та імунологічними показниками у дітей із ГРЛ та ХРХС. У дітей із ГРЛ встановлено сильні прямі кореляційні зв'язки з показниками клітинно ланки імунітету (CD3+, CD4+, CD8+), тоді як у дітей із ХРХС сила кореляційного зв'язку між даними показниками є, але вона середньо сили, та спостерігався зворотний зв'язок з CD4+ та CD8+. При хронічному процесі більшу залежність встановлено між кріоглобулінами та ЦІК.

Так як за даними літератури [11], у 70–85 % випадків тригером синтезу КГ є персистенція в організмі людини лімфотропних вірусів, до яких належать цитомегаловірус та вірус Епштейна-Барр (ЕБВ). Нами

проведено кореляційний аналіз між кількісним вмістом IgG та IgM антитіл до вірусів родини герпес: цитомегаловірусу, вірусу герпесу I, II типів та ЕБВ. Встановлено прямі кореляційні зв'язки середньо сили між показниками КГ та IgM антитілами, IgG антитілами до цитомегаловірусу (відповідно $r=0,64$; $p < 0,01$ та $r=0,63$; $p < 0,01$ та IgM антитілами, IgG антитілами до вірусу ЕБВ (відповідно $r=0,50$; $p < 0,05$ та $r=0,49$; $p < 0,05$) у дітей із ХРХС. Не виявлено впливу на показники КГ наявності антитіл до вірусу герпесу I та II типів. Кореляційний зв'язок рівня кріоглобулінемі та антитіл IgM та IgG до цитомегаловірусу та ЕБВ у дітей із ГРЛ не був вірогідним.

Так як у всіх дітей із ХРХС було виявлено IgG антитіла до ЕБВ, для порівняння залежності вмісту КГ від наявності вірусів родини герпес, пацієнти з різними формами ревматизму були об'єднані в одну групу. Антитіла IgM до цитомегаловірусу виявлено у 13 (23,2 %) дітей, IgG до цитомегаловірусу – у 38 (67,9 %) хворих на ревматизм. Антитіла IgM до вірусу герпесу I, II типів спостерігалися в 15 (26,8 %) пацієнтів, IgG до вказаних вірусів – у 36 (64,3 %) дітей. Антитіла IgM до ЕБВ виявляли у 15 (26,8 %) хворих, IgG – у 49 (87,5 %) пацієнтів із ревматизмом. Залежність рівня кріоглобулінів від наявності антитіл IgG до вірусів родини герпес показано в таблиці 2. Встановлено вплив інфікованості цитомегаловірусом на рівень КГ у дітей з ревматизмом ($p < 0,05$). Високі показники кріоглобу-

Таблиця 2. Показники КГ (умовні одиниці) у дітей із ревматизмом залежно від персистенції вірусів родини герпес (M±m)

Групи хворих	n	КГ 1	КГ 2	КГ 1– КГ 2
цитомегаловірус				
антитіла IgG +	38	710,33±34,54	497,11±15,22	213,22±21,50*
антитіла IgG –	18	511,50±10,19	348,75±21,59	162,75±11,85
вірус герпесу I/II типів				
антитіла IgG +	36	639,60±30,67	462,20±14,36	177,40±16,64
антитіла IgG –	20	636,20±36,76	455,00±22,43	181,20±24,42
ЕБВ				
антитіла IgG +	49	694,60±28,68	473,10±15,58	221,50±14,78
антитіла IgG –	7	644,50±94,58	482,75±88,31	161,75±57,57

Примітка: * – $p < 0,05$ порівняно з IgG - групою.

лінемі зафіксовано і у дітей із ревматизмом, інфікованих ЕБВ, хоча різниця показників не була вірогідною через невелике число спостережень.

Таким чином, у патогенезі криоглобулінемі в дітей із ГРЛ та ХРХС важливе місце належить лімфотропним вірусам (цитомегаловірусу та ЕБВ). На думку деяких вчених, криопаті є своєрідним “мостиком” між вірусною інфекцією та аутоімунним процесом [11].

ВИСНОВКИ 1. У дітей із ГРЛ та ХРХС встановлено підвищення рівня криоглобулінів у сироватці крові ($p < 0,001$).

2. Наявність криоглобулінемі свідчить про активність запального процесу та може служити критерієм діагностики гостроти запального процесу та критерієм одужання у дітей із ревматизмом.

3. Встановлено значення інфікованості цитомегаловірусом на рівень КГ у дітей із ревматизмом ($p < 0,05$), що може мати вплив на розвиток аутоімунних процесів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Баранаскайте А. А. Криоглобулінемія при ревматических захворюваннях / А. А. Баранаскайте, Е. Л. Насонов, С. К. Соловьев // Клиническая медицина. – 1991. – № 6. – С. 23–32.
2. Васильев В. И., Прогностическое значение смешанной моноклональной криоглобулінеміи при болезни Шегрена / В. И. Васильев, Н. А. Пробатова // Терапевтический архив. – 2004. – Т. 76, № 8. – С. 61–68.
3. А. Е. Вермель Криоглобуліны и криоглобулінемія // Клиническая медицина. – 2000. – № 12. – С. 14–19.
4. Господарський І. Я. Криоглобулінемія в нормі і при вірусних інфекціях / І. Я. Господарський, Х. О. Господарська // Фізіологічний журнал. – 2006. – Т. 52, № 2. – С. 110–111.

5. Господарський І. Я. Роль вірусів гепатитів В, С і герпес-вірусів у патогенезі криоглобулінемі / І. Я. Господарський, В. В. Чоп'як, Х. О. Господарська // Імунологія та алергологія. – 2005. – № 1. – С. 18–20.

6. Зубач О. О. Успішне лікування кроглобулінемічного васкуліту у хворо на хронічний гепатит С. Клінічне спостереження / О. О. Зубач, Т. Г. Річняк, І. В. Камінська // Гепатологія. – 2009. – № 3. – С. 87–90.

7. Клініко-імунологічні аспекти атопічного дерматиту в дитячому віці: матеріали XLVIII підсумково наук.-практ. конференції “Здобутки клінічної та експериментальної медицини” / Н. В. Банадига, Т. В. Рибіна, О. Я. Фтьомова, У. Я. Чорна. – Тернопіль. – 2005. – С. 125–126.

8. Коваленко В. М. Ревматизм / В. М. Коваленко, А. П. Дорогой, О. П. Борткевич // Украинская Медицинская Газета. – 2006. – № 7–8. – С. 8–9.

9. Ковальчук М. Т. Показники криоглобулінів у хворих на розацеа при супутніх паразитозах / М. Т. Ковальчук // Інфекційні хвороби. – 2010. – № 3. – С. 49–53.

10. Константинова Н. А. Криоглобуліны и патология / Н. А. Константинова. – М. : Медицина, 1999. – 176 с.

11. Чоп'як В. В. Клінічний алгоритм надання медично допомоги хворим на поліклоновий (змішаний) криоглобулічний синдром – D89. (Методичні рекомендації) / В. В. Чоп'як, І. Я. Господарський, Б. А. Герасун. – Київ, 2006. – 33 с.

12. Christodoulou D. K. Cryoglobulinemia due to chronic viral hepatitis infections is not a major problem in clinical practice / D. K. Christodoulou, G. N. Dalekos, M. H. Merkouropoulos // Digestive and Liver Disease. – 2001. – Vol. 33, № 4. – P. 359–362.

13. Cryoglobulinemia and chronic liver diseases / A. Csepregi, E. Nemesanszky, M. Bely // Z. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 36, № 5. – P. 391–401.

14. Mechanism of renal damage in mixed cryoglobulinemia nephritis / P. Migliorini, F. Pratesi, S. Moscato [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2001. – Vol. 16. – Suppl. 6.

15. Trendelenburg M., Schifferli J. Cryoglobulins are not essential // Ann. Rheum. Dis. – 1998. – Vol. 57. – P. 3–5.

Отримано 21.06.11