

CLINICAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM
IN FREQUENTLY ILL CHILDREN WITH MITRAL VALVE PROLAPSE

G.S. Popik, G.O. Danylchuk

Abstract. 116 frequently ill children (aged 6-16) with mitral valve prolapse were examined in a complex under the conditions of the clinical sanatorium named after V.Chkalov of the City of Odessa. The paper demonstrates that frequently ill children with mitral valve prolapse show signs of left ventricle remodeling, accompanied with a systolic function decrease, different changes in the cardiac bioelectrical activity. An elevation of the level of creatine phosphokinase of the MB fraction in children with mitral valve prolapse in the presence of frequent respiratory infections is indicative of myocardial dystrophic changes.

Key words: clinicofunctional features, cardiovascular system, mitral valve prolapse, frequently ill children.

National Medical University (Odessa)

Рецензенти: проф. О.К. Колоскова,
проф. С.В. Білецький

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 76-80

Надійшла до редакції 05.07.2012 року

© Г.С. Попик, Г.А. Данильчук, 2012

УДК 616.36-002-036.1:616-097.3]:577.112.82

Ю.Ю. Рябоконь

АВТОІМУННІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ІЗ
РІЗНИМ СТУПЕНЕМ ВИРАЗНОСТІ ЗМІШАНОЇ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЇ

Запорізький державний медичний університет

Резюме. У роботі показано, що у хворих на хронічний гепатит С реєструється широкий спектр аутоантитіл, частота виявлення яких та поширення їх спектра поєднуються з появою й прогресуванням ознак змішаної кріоглобулінемії та приєднанням інших позапечінкових проявів. Найвищий вміст змішаних кріоглобулінів, ревматоїдного фактору IgM, циркулюючих імунних

комплексів реєструється у хворих з наявністю клінічно-біохімічних ознак HCV-асоційованої змішаної кріоглобулінемії.

Ключові слова: хронічний гепатит С, змішана кріоглобулінемія, аутоімунні порушення.

Вступ. Хронічному гепатиту С (ХГС) належить особлива роль у розвитку позапечінкових (ПП) проявів, частота яких становить від 40 до 74 % [1]. Роль HCV як провідного етіологічного чинника в розвитку HCV-асоційованої змішаної кріоглобулінемії (КГЕ) підтверджено високою частотою HCV-інфекції серед хворих на есенційну змішану КГЕ (від 63 до 93 %), виявленням антигенів вірусу й HCV-RNA в кріопреципітатах, у тому числі в концентраціях, що в сотні або тисячі разів перевищують концентрації в супернатантах, а також виявленням антигенів HCV та HCV-RNA в уражених васкулітом органах [2, 3]. Дані сучасної літератури свідчать, що не існує органа або системи, які не могли б бути залученими в патологічний процес при HCV-асоційованої змішаної КГЕ [4]. Змішана КГЕ виявляється в більшості хворих на ХГС, тривало може проходити безсимптомно, проте з часом клінічні прояви виникають у половини осіб зі змішаною КГЕ, до того ж, їх коло виходить за межі триади Мельцера, постійно поповнюючись новими синдромами [5].

Вважається, що в розвитку ПП проявів основне значення мають імунні реакції, які виникають у відповідь на реплікацію HCV не лише в печінці, а й поза нею [6, 7]. Так, ПП локалізація та реплікація HCV у периферичних мононуклеарних

клітинах призводить до імунних порушень у хворих на ХГС [8, 9]. Проте головне значення в розвитку ПП проявів ХГС має лімфотропність HCV з переважною його локалізацією у В-клітинах. Результатом взаємодії поверхневих антигенів HCV зі специфічними рецепторами CD81 на поверхні В-лімфоцитів є зниження порога активації В-лімфоцитів, підвищення експресії білка Bcl-2, який пригнічує їх апоптоз, внаслідок чого має місце моно- та поліклональна проліферація В-лімфоцитів із підвищеною продукцією аутоантитіл, формуванням циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), а також змішаних кріоглобулінів. Все це створює субстрат імунопатологічних реакцій, які є основою ПП уражень [10, 11].

Мета дослідження. Визначити особливості аутоімунних змін у хворих на хронічний гепатит С залежно від різного ступеня виразності ознак змішаної кріоглобулінемії.

Матеріал і методи. У дослідження включено 104 хворих на ХГС, які лікувалися в гепатологічному центрі Запорізької обласної інфекційної клінічної лікарні. Серед обстежених пацієнтів чоловіків було 56, жінок – 48. Вік хворих коливався від 23 до 68 років, у середньому склав (43,6±1,3) років. Тривалість ХГС із моменту під-

твердження діагнозу ($4,9 \pm 0,4$) років. Всі пацієнти включені в дослідження за випадковою ознакою та за інформованою згодою.

Спектрофотометричним методом визначали вміст кріоглобулінів у сироватці крові за методикою, принцип якої полягає у вирахуванні різниці оптичної щільності розчину сироватки крові в буфері (pH=8,6) при 4°C та 37°C . Методом імуноферментного аналізу, згідно з методикою, що запропонована відповідним виробником, досліджували кількісний вміст у сироватці крові: ревматоїдного фактору (RF) IgM-RF та IgG-RF (ORGENTEC Diagnostike GmbH, Germany); кардіоліпіну IgM та IgG, антинуклеарних антитіл (MICROWELL ELISA, USA); циркулюючих імунних комплексів (Nucult biotech, USA). Спеціальні лабораторні дослідження проведені в ЦНДЛ ЗДМУ (зав. – д.мед.н., проф. Абрамов А.В.).

Хворі на ХГС були розподілені на групи: I група – 24 пацієнти без ознак змішаної КГЕ; II група – 18 осіб із наявністю лише біохімічних ознак змішаної КГЕ; III група – 62 пацієнти з наявністю біохімічних та клінічних ознак змішаної КГЕ. Контрольну групу склали 20 здорових осіб.

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері з використанням сформованої бази даних пацієнтів і здорових осіб у програмі «STATISTICA® for Windows 6.0». Обчислювали середні значення (M), середні похибки середньої арифметичної (m). Для оцінки достовірності різниці застосовували критерій Манна-Уїтні – для кількісних ознак; метод χ^2 – для якісних ознак. Для оцінки міри зв'язку між ознаками - метод рангової кореляції з обчисленням коефіцієнта кореляції Спірмена (r).

Результати дослідження та їх обговорення.

У результаті проведених досліджень виявлено, що змішані кріоглобуліни виявлялися в більшості (80 – 76,9 %) хворих на ХГС. Проте поява клінічних ознак КГЕ-синдрому відзначена в 62 пацієнтів, які увійшли до III групи. Серед хворих III групи реєструвалися такі клінічні ознаки КГЕ-синдрому: помірна та виражена слабкість – у 52 (83,9 %), артралгії з переважним залученням у процес великих суглобів – у 35 (56,5 %), міалгії – у 9 (14,5 %), формування повної тріади Мельцера – у 18 (29,0 %), наявність HCV-асоційованого геморагічного КГЕ-васкуліту – у 12 (19,4 %), ураження нирок у рамках КГЕ-синдрому – у 4

(6,5 %) пацієнтів. Крім того, у низки пацієнтів ПП прояви, що чітко асоціюються зі змішаною КГЕ, поєднувалися з іншими ознаками ПП уражень: HCV-асоційованою тиреопатією (21 – 33,9 %), сухим синдромом (15 – 24,2 %), цукровим діабетом 2-го типу (6 – 9,7 %), червоним плоским лишаєм (5 – 8,1 %), синдромом Рейно (3 – 4,8 %), периферичною поліневропатією (3 – 4,8 %), В-клітинною неходжкінською лімфомою (2 – 3,2 %), вузловою еритемою (1 – 1,6 %). Пацієнти, які мали лише біохімічні ознаки змішаної КГЕ (18 осіб) склали II групу. Групою порівняння (I група) були 24 пацієнти без клінічно-біохімічних ознак ПП проявів.

Аналіз проведених досліджень показав, що у хворих на ХГС ще за відсутності змішаних кріоглобулінів у сироватці крові в більшості випадків виявляються RF-IgM й RF-IgG, а в кожного третього пацієнта – і кардіоліпіні IgM. Проте з появою ознак змішаної КГЕ у хворих на ХГС спектр та частота виявлення досліджуваних аутоантитіл збільшується. IgM-RF достовірно частіше виявлявся в пацієнтів із наявністю ознак змішаної КГЕ, ніж у пацієнтів I групи ($\chi^2 = 4,82$, $p < 0,05$). Кардіоліпіні IgM частіше був позитивним у хворих на ХГС із наявністю клінічно-біохімічних ознак змішаної КГЕ, ніж у пацієнтів I групи ($\chi^2 = 6,56$, $p < 0,05$). До того ж, у пацієнтів III групи, на відміну від осіб I та II груп, виявлявся кардіоліпіні IgG – у 17,7 % випадків та антинуклеарні антитіла – у 14,4 % випадків (табл. 1).

Аналіз кількісного вмісту досліджуваних параметрів показав, що найвищий вміст аутоантитіл зареєстровано в пацієнтів III групи, які мали не лише біохімічні, а й клінічні ознаки змішаної КГЕ. При цьому вміст кріоглобулінів, RF-IgM у сироватці крові в осіб III групи виявилися вищими за аналогічні пацієнтів II групи, які мали лише біохімічні ознаки змішаної КГЕ. Вміст кардіоліпіні IgM в сироватці крові хворих III групи перевищував відповідний показник пацієнтів I групи. Розширення спектра аутоантитіл та збільшення їх кількісного вмісту в сироватці крові при прогресуванні ознак змішаної КГЕ у хворих на ХГС супроводжується підвищенням вмісту ЦІК, вміст яких у пацієнтів III групи виявився найвищим (табл. 2).

Крім того, аналіз рівня підвищення досліджуваних параметрів у пацієнтів III групи показав найвищий вміст RF-IgM та ЦІК у 12 осіб із

Таблиця 1

Частота виявлення аутоантитіл у хворих на хронічний гепатит С за різного ступеня виразності змішаної кріоглобулінемії

Показник Група	Кріоглобуліни	RF-IgM	RF-IgG	Кардіоліпіні IgM	Кардіоліпіні IgG	Антинуклеарні антитіла
I група (n=24)	–	20 (83,3 %)	24 (100 %)	9 (37,5 %)	–	–
II група (n=18)	18 (100 %)	18 (100 %)	18 (100 %)	11 (45,8 %)	–	–
III група (n=62)	62 (100 %)	62 (100 %)	62 (100 %)	42 (67,7 %)	11 (17,7 %)	9 (14,5 %)

Таблиця 2

Показники кількісного вмісту змішаних кріоглобулінів, RF-IgM, антитіл до кардіоліпіну IgM та ЦІК у хворих на хронічний гепатит С за різного ступеня виразності змішаної КГЕ (M±m)

Показник Група	Кріоглобуліни, опт.од.	RF-IgM, IU/ml	Кардіоліпін IgM, MPL	ЦІК, mAU/ml
Здорові особи (n=20)	< 2	< 20	< 15	183,91±24,17
I група (n=24)	1,86±0,13	126,01±19,14	15,31±2,93	383,42±45,31 *
II група (n=18)	2,42±0,16	125,06±26,11	16,18±3,32	639,96±61,17 * **
III група (n=64)	2,97±0,12 ***	192,81±20,59 ** ***	24,51±2,81 **	669,95±50,48 * **

Примітка. * – різниця вірогідна ($p < 0,05-0,01$) порівняно зі здоровими особами; ** – порівняно з пацієнтами I групи; *** – порівняно з пацієнтами II групи

наявністю клінічних ознак HCV-асоційованого геморагічного КГЕ-васкуліту. У цих пацієнтів рівень підвищення RF-IgM сягнув у середньому (290,62±32,2) IU/ml, а вміст ЦІК у середньому склав (889,63±92,66) mAU/ml.

Корелятивний аналіз дозволив виявити позитивні корелятивні зв'язки між вмістом ЦІК та рівнем кріокриту ($r = +0,34$, $p < 0,05$); між вмістом IgM-RF та вмістом кріоглобулінів у сироватці крові ($r = +0,42$, $p < 0,05$). Крім того, відзначена пряма кореляція між тривалістю ХГС з моменту підтвердження діагнозу та кількісним вмістом IgM-RF у сироватці крові ($r = +0,48$, $p < 0,05$).

Згідно з даними сучасної літератури, значна гетерогенність структури HCV відіграє роль фактора, що збільшує імовірність механізмів молекулярної мімікрії між антигенними структурами вірусу та структурами клітин хазяїна. Виявлення при HCV-інфекції серологічних маркерів аутоімунітету дозволяє стверджувати про роль аутоімунних механізмів у розвитку ряду ПП уражень [12, 13]. За даними досліджень [13, 14, 15], при ХГС у більшості хворих виявляються ті чи інші лабораторні маркери аутоімунних порушень, зокрема змішані кріоглобуліни (40-74 %), ревматоїдний фактор (45-98 %), гіпокомplementемія (30 %), антитіла до кардіоліпіну (20-44 %), антитіла до Ro (SS-A) / La(SS-B) антигену, антинуклеарні аутоантитіла (10-52 %) та інші, проте їх клінічне значення, за винятком кріоглобулінів, залишається недостатньо з'ясованим. Припускають, що HCV, який здатний реплікуватися в клітинах імунної системи, зумовлює їх хронічну стимуляцію, що створює умови для полі- та моноклональної проліферації В-лімфоцитів, продукції полі- та моноклонального IgM-RF, який є основою змішаних кріоглобулінів [16, 17]. HCV-інфекція характеризується унікальним імунологічним феноменом: ні за якої іншої інфекції не відзначається такої високої частоти продукції RF та його специфічності [17]. Виявлені в нашому дослідженні дані щодо частоти виявлення аутоімунних порушень та спектра аутоантитіл залежно від наявності та різного ступеня виразності ознак змішаної КГЕ, наявність статистично значимої прямої кореляції між тривалістю ХГС із моменту підтвер-

дження діагнозу та кількісним вмістом IgM-RF у сироватці крові свідчать про тривалий період безсимптомного перебігу аутоімунних порушень, які з часом поглиблюються та зумовлюють у подальшому маніфестацію клінічних проявів КГЕ-синдрому, зокрема геморагічного КГЕ-васкуліту. Згідно з даними сучасної літератури [18, 19], основою розвитку судинної пурпури є васкуліт судин шкіри малого калібру, зумовлений відкладанням у судинній стінці ЦІК із розвитком запалення через локальну активацію комплементу та міграцію лейкоцитів (лейкоцитокластичний васкуліт). Під час біопсії шкіри виявляється типовий імунокомплексний васкуліт із периваскулярною інфільтрацією гранулоцитами та мононуклеарами, набряком ендотелію судин та іноді з внутрішньосудинними гіаліновими депозитами.

Висновки

1. У хворих на хронічний гепатит С реєструється широкий спектр аутоантитіл, частота виявлення яких та поширення їх спектра поєднується з появою й прогресуванням ознак змішаної кріоглобулінемії та приєднанням інших позапечінкових проявів.

2. Найвищий вміст змішаних кріоглобулінів, ревматоїдного фактору IgM, циркулюючих імунних комплексів реєструється у хворих з наявністю клінічно-біохімічних ознак HCV-асоційованої змішаної кріоглобулінемії.

3. Аутоімунні порушення у хворих на хронічний гепатит С відіграють значну роль у розвитку та прогресуванні змішаної кріоглобулінемії.

Перспективи подальших досліджень. Виявлені результати щодо аутоімунних порушень зумовлюють доцільність подальшого патогенетичного лікування.

Література

1. Игнатова Т.М. Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции / Т.М. Игнатова, З.Г. Апросина, В.В. Серов // Рос. мед. ж. – 2001. – № 2. – С. 13-18.
2. Sene D. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review / D. Sene, N. Lima // Metabolic Brain Disease. – 2004. – Vol. 19. – P. 357-381.

3. Ferri C. HCV-related cryoglobulinemia vasculitis: an update on its etiopathogenesis and therapeutic strategies / C. Ferri, D. Giuggioli, M. Cassato // Clin. Exp. Rheumatol. – 2003. – Vol. 21. – P. 78-84.
4. Мальков П.Г. Внепеченочные осложнения хронического вирусного гепатита С / П.Г. Мальков, Н.В. Данилова, Л.В. Москвина // Успехи современ. естествознания. – 2008. – № 11. – С. 36-42.
5. Малышко Е. Ю. Криоглобулинемия, ассоциированная с HCV-инфекцией / Е.Ю. Малышко, Н.А. Константинова, Е.Н. Семенова // Клини. мед. – 2001. – № 1. – С. 9-14.
6. Agnello V. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues / V. Agnello, F. De Rosa // J. Hepatol. – 2004. – Vol. 40. – P. 341-352.
7. Crovatto M. Peripheral blood neutrophils from HCV-infected patients are sites of replication of the virus / M. Crovatto, F. Zorat, E. Pussini // Haematologica. – 2000. – Vol. 85 (4). – P. 356-361.
8. Roque-Afonso A.M. Compartmentalization of hepatitis C virus genotypes between plasma and peripheral blood mononuclear cells / A.M. Roque-Afonso, D. Ducoulombier, G. Di Liberto // J. Virol. – 2005. – Vol. 79 (10). – P. 6349-6357.
9. Castillo I. Hepatitis C virus replicates in peripheral blood mononuclear cells of patients with occult hepatitis C virus infection / I. Castillo, E. Rodriguez-Inigo, J. Bartolome // Gut. – 2005. – Vol. 54 (5). – P. 682-685.
10. Mayo M.J. Extrahepatic manifestation of hepatitis C infection / M.J. Mayo // Am. J.Sci. – 2002. – Vol. 325. – P. 135-148.
11. Weng W-K. Hepatitis C virus (HCV) and lymphomagenesis / W-K. Weng, S. Levy // Leukemia Lymphoma. – 2003. – Vol. 44. – P. 1113-1112.
12. Sene D. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review / D. Sene, N. Limal // Metabolic Brain Disease. – 2004. – Vol. 19. – P. 357-381.
13. Ferri C. HCV-related cryoglobulinemia vasculitis: an update on its etiopathogenesis and therapeutic strategies / C. Ferri, D. Giuggioli, M. Cassato // Clin. Exp. Rheumatol. – 2003. – Vol. 21. – P. 78-84.
14. Muratori P. Non-organ-specific autoantibodies in children with chronic hepatitis C: clinical significance and impact on interferon treatment / P. Muratori, L. Muratori, G. Verucchi // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 37. – P. 1320-1326.
15. Stoeber Z.M. Anticardiolipin autoantibodies in serum samples and cryoglobulins of patients with chronic hepatitis C infection / Z.M. Stoeber, M. Fogel, A. Smirov // Ann. Rheum. Dis. – 2000. – Vol. 59. – P. 483-486.
16. Edgar D.C. Hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia / D.C. Edgar, B.D. Lynn // Kidney Internat. – 2009. – Vol. 76. – P. 818-824.
17. Игнатова Т. М. HCV-инфекция и смешанная криоглобулинемия / Т.М. Игнатова, В.В. Серов // Клини. мед. – 2005. – № 6. – С. 37-43.
18. Кривошеев О.Г. Системные сосудистые пурпуры: сложные вопросы классификации и номенклатуры / О.Г. Кривошеев // Врач. – 2000. – № 5. – С. 6-9.
19. Серов В.В. Хронический вирусный гепатит / В.В. Серов, З.Г. Апросина. – М.: Медицина, 2004. – 384 с.

АУТОИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С ПРИ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ СМЕШАННОЙ КРИОГЛОБУЛИНЕМИИ

Ю.Ю. Рябоконт

Резюме. В работе показано, что у больных хроническим гепатитом С регистрируется широкий спектр аутоантител, частота выявления которых и расширение их спектра сочетается с появлением и прогрессированием смешанной криоглобулинемии, присоединением других внепеченочных проявлений. Наиболее высокое содержание смешанных криоглобулинов, ревматоидного фактора IgM, циркулирующих иммунных комплексов регистрируется у больных с наличием клинико-биохимических признаков HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемии.

Ключевые слова: хронический гепатит С, смешанная криоглобулинемия, аутоиммунные нарушения.

AUTOIMMUNE DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C WITH A VARYING DEGREE OF EVIDENCE OF MIXED CRYOGLOBULINEMIA

Yu. Yu. Riabokon'

Abstract. The paper has demonstrated that a wide spectrum of autoantibodies is registered, their rate of detection and the spread of their spectrum are combined with the onset and progression of the signs of mixed cryoglobulinemia and joining of other extrahepatic manifestations. The highest content of mixed cryoglobulins, the rheumatoid factor – IgM, circulating immune complexes is registered in patients with the presence of the clinicobiological signs of HCV-associated mixed cryoglobulinemia.

Key words: chronic hepatitis C, mixed cryoglobulinemia, autoimmune disorders.

State Medical University (Zaporizhzhia)

Рецензент – проф. В.Д. Москалюк

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 1. – P. 80-83

Надійшла до редакції 04.04.2012 року