

ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

УДК: [617.7-02:616.72-002.77-053.3-02.

ОПОРТУНИСТИЧЕСКАЯ ГЕРПЕСВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ УВЕИТОВ У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ ХРОНИЧЕСКИМ АРТРИТОМ.

Г.И.Кричевская, В.О.Анджелов, Л.А.Катаргина, А.В.Старикова, А.Ю.Звонарев, М.Н.Кулякина, Н.П.Цуцкиридзе, А.В.Хватова, И.З.Зайцев.

Государственное Унитарное "Московское предприятие по производству бактерийных препаратов" Минздрава РФ, Москва.

РЕЗЮМЕ.

Цель. Выявить частоту активации латентной ВПГ 1, ВПГ 2, ЦМВ-инфекции и оценить их роль в патогенезе ревматоидных увеитов у детей с ЮХА.

Материал и методы. Обследован 61 ребенок с увеитом и ЮХА в возрасте от 5 до 15 лет. Активацию персистентной инфекции диагностировали на основании специфического гуморального и клеточного иммунного ответа. Определяли сывороточные антитела к неструктурным ранним белкам вирусов (Р-антитела) в иммуноферментном анализе и пролиферативный ответ лимфоцитов на антигены ВПГ 1 в реакции бласттрансформации лимфоцитов периферической крови.

Результаты. В целом активная фаза ВПГ- и/или ЦМВ-инфекции выявлена у 30 из 61 (49%) ребенка. Сенсибилизация лимфоцитов к антигенам ВПГ 1 отмечена у 19 (31,2%), Р-антитела к ВПГ 1, 2 и ЦМВ - у 23 (37,7%) детей. Преобладала активация ВПГ 1-инфекции (34,4% пациентов). Активная ВПГ 2 инфекция обнаружена у 8,2%, ЦМВИ - у 5% детей.

Купирование воспалительного процесса в глазу происходило на фоне достоверного снижения титров противовирусных Р-антител ($p < 0,05$). Отмечена также тенденция к снижению частоты выявления активной герпесвирусной инфекции в период реконвалесценции по сравнению с периодом обострения увеита ($p > 0,05$). В период ремиссии средние величины титров Р-антител к герпесвирусам оставались низкими, однако частота их выявления по сравнению с периодом реконвалесценции повышалась в 3 раза.

Выводы. Активация ВПГ 1-инфекции у детей с ЮХА и увеитами диагностировалась значительно чаще, чем ЦМВ-инфекции. Выявлена связь между обострением увеита и активацией латентной герпесвирусной инфекции. Наличие активной вирусной инфекции в период ремиссии увеита может провоцировать его обострение.

Ключевые слова: ювенильный хронический артрит, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, увеит.

Интенсивное изучение вирусов группы герпеса, в частности вируса простого герпеса (ВПГ) и цитомегаловируса (ЦМВ), и их роли при различной офтальмопатологии обусловлено тропностью этих возбудителей практически ко всем тканям глаза и особенностями вызываемой ими инфекции: ранним инфицированием, широким распространением, пожизненной персистенцией в организме хозяина, оппортунистическим характером.

Увеиты, ассоциированные с ювенильными хроническими артритами (ЮХА), составляют 13-50% всех воспалительных заболеваний сосудистой оболочки глаз (увеитов) у детей [8]. К ЮХА относят хронические ревматические заболевания у детей до 16 лет, ведущим признаком которых является суставной синдром [12].

Большинство исследователей рассматривают ЮХА как иммуноопосредованные заболевания. Однако некоторые клинические проявления ЮХА, так же как РА у взрослых, позволяют предположить определенную роль в их развитии инфекционных факторов. В связи с этим обсуждалось влияние различных микроорганизмов, в частности хламидий [6,12], вирусов Коксаки 10, гепатита В [14], краснухи,

аденовирусов, различных представителей группы герпесвирусов [1,3,7,15,16,17]. Значение инфекционных возбудителей в этиопатогенезе заболеваний суставов оценивается разными исследователями неоднозначно. Отсутствие закономерной связи РА с конкретными инфекциями, по мнению ряда авторов, исключают их этиологическую роль [13]. Большинство исследователей относит инфекции роль индуктора аутоиммунного процесса.

Этиопатогенез увеитов у детей с ЮХА также во многом не ясен. Среди прочих факторов обсуждается роль персистирующих инфекций в развитии воспаления увеального тракта [8]. Иммуноопосредованный патогенез ЮХА, частое использование кортикостероидов и иммунодепрессантов в его лечении создают условия для активации латентных оппортунистических инфекций. Последние, в свою очередь, могут провоцировать рецидивы, обуславливать торпидный, затяжной характер заболевания глаз.

В статье обобщены результаты изучения гуморального и клеточного иммунитета к ВПГ и ЦМВ у детей с увеитами, связанными с ЮХА, исследована частота активации латентной герпесвирусной инфекции у этих больных, ее связь с клиническим течением ЮХА.

Материал и методы

Обследован 61 ребенок с увеитами, ассоциированными с ЮХА, возраст от 5 до 15 лет (36 девочек, 25 мальчиков). Ревматологический диагноз был установлен ревматологами

(Институт ревматологии РАМН, ММА им. И.М.Сеченова). Сроки наблюдения детей в МНИИ ГБ им. Гельмгольца достигали 6-8 лет. В момент обращения к окулистам у подавляющего числа детей обострения суставного процесса не отмечалось. У всех детей в крови выявлены IgG - антитела к ВПГ 1 и ЦМВ, что свидетельствовало о хронической инфекции.

Сыворотки крови исследовали в твердофазном иммуноферментном анализе с диагностическими наборами "ВПГ-контроль Д.М." и "ЦМВ-контроль Д.М." (Проектно-конструкторское бюро им. И.И.Мечникова, Москва) для выявления антител к неструктурным ранним белкам ВПГ и ЦМВ. Эти белки не входят в структуру зрелого покоящегося вириона, они появляются только в период активной реплика-

логического обследования на ВПГ и ЦМВ были отрицательными. Дальнейший анализ влияния герпесвирусной инфекции на течение увеита проводили по результатам обследования детей 1 группы.

В период обострения увеита противовирусные Р-антитела были обнаружены в 29 из 40 (72,5%) анализов, после проведенного лечения и купирования воспалительного процесса в глазах (период выздоровления) частота выявления снижалась (1 из 8 - 12,5%), одновременно снижались средние показатели титров Р- антител (0.685 при обострении увеита, 0.181 в период реконвалесценции, $p < 0,05$) (таблица 1).

В период ремиссии по сравнению с периодом реконвалесценции титры Р-противогерпетических антител повы-

Таблица 1

Частота выявления и средние показатели уровней антител к ранним неструктурным белкам герпесвирусов и уровней сенсибилизации лимфоцитов к ВПГ 1 в различные периоды увеита.

Характеристика увеита	Бласттрансформация лимфоцитов		Антитела к ранним неструктурным вирусным белкам	
	Частота выявления* n	%	Частота выявления* n	ΔОП (M±m)
Обострение	23/43	53,5	29/40	0,685±0,186^
Выздоровление	5/8	62,5	1/8	0,181±0,355^
Ремиссия	6/18	33,3	7/17	0,313±0,273

*-в знаменателе - общее число проведенных исследований, в числителе - число положительных результатов**. - ΔОП - разница между величиной оптического поглощения исследуемой сыворотки и отрицательного контроля в иммуноферментном анализе. ^- $p < 0,05$.

ции герпесвирусов, поэтому антитела к ним отсутствуют в персистентной стадии инфекции. Антитела к ранним неструктурным антигенам ЦМВ и ВПГ (ВПГ-Р-антитела, ЦМВ-Р-антитела) рассматривают как маркеры активной фазы герпесвирусной инфекции [5, 9]. За положительный принимали результат выше 0.350 в единицах оптической плотности.

Состояние клеточного иммунитета исследовали в реакции бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) периферической крови с антигеном ВПГ 1 и неспецифическим митогеном (ФГА, Дифко, США). Учет реакции проводили морфологическим методом: подсчитывали количество бластных форм на 1000 лимфоцитов, результаты выражали в %.

Статистическая обработка материала проводилась методами вариационной статистики с определением средней величины (M), доверительного интервала (m) и t критерия Стьюдента [2].

Результаты

Признаки активации латентной герпесвирусной инфекции обнаружены у 30 из 61 (49%) обследованного ребенка: сенсибилизация лимфоцитов выше 3% (граница нормы для хронически инфицированных практически здоровых людей) выявлена у 19 (31%) пациентов, ВПГ-Р и/или ЦМВ-Р-антитела - у 23 (37,7%) детей. У 12 детей сенсибилизация лимфоцитов и противовирусные Р-антитела выявлялись одновременно. Преобладала активация ВПГ 1 - инфекции (21/61-34,4% детей). Активная ВПГ 2 - и ЦМВ - инфекция выявлялась значительно реже (5/61-8,2% и 3/61-5%, соответственно), причем у 6 из 8 детей это была смешанная ВПГ 1- и ВПГ 2- или ВПГ- и ЦМВ - инфекция. Уровни антител и сенсибилизации лимфоцитов к антигену ВПГ колебались у отдельных больных в широких пределах (0.310 - 1.950 уе и 3.8%-21.0 %, соответственно).

Были выделены 2 группы больных: 1 - 30 детей, у которых неоднократно выявляли признаки активации герпесвирусной инфекции; 2 - 31 ребенок, у которых при динамическом наблюдении результаты серологического и иммуно-

сались незначительно, но частота их выявления увеличивается в 3 раза. У 2 детей активация ВПГ 1 инфекции за 2 нед - 2 мес предшествовала обострению увеита. Нельзя исключить, что продолжающаяся в период ремиссии увеита репликация герпесвирусов могла способствовать возникновению рецидива заболевания глаз.

Частота выявления сенсибилизации лимфоцитов к антигенам ВПГ при купировании воспалительного процесса в глазу, хотя и незначительно, но повышалась по сравнению с периодом обострения. Усиление клеточного звена противовирусного иммунитета могло приводить к снижению выявляемости активной инфекции у этих пациентов. Большинство детей, наряду с терапией по поводу увеита, получали лечение в связи с заболеванием суставов: кортикостероиды (ГКС), цитотоксик и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Нам не удалось выявить достоверного повышения частоты активации ВПГ- и ЦМВ - инфекции под влиянием ГКС и цитотоксиков по сравнению с НПВП (таблица 2). Однако обнаруживалась определенная тенденция к активации хронической герпесвирусной инфекции у детей, получавших системную ГКС терапию в течение многих лет. В этой же группе детей чаще наблюдалось подавление клеточного звена иммунитета разной степени: 7 из 12 детей со сниженной функциональной активностью лимфоцитов в тесте с ФГА (ниже 45%) получали ГКС в течение 1-8 лет.

Обсуждение

Ряд выявленных нами фактов свидетельствует в пользу участия герпесвирусов, в основном ВПГ 1, в этиопатогенезе "ревматоидных" увеитов: активация инфекции в период обострения увеита отмечалась в 6 раз чаще, уровни антител к неструктурным вирусным белкам были достоверно выше, чем в период выздоровления; у некоторых больных активация инфекции предшествовала обострению увеита.

Сообщения о связи ЮХА с разнообразными инфекционными возбудителями, возможно, отражают многофак-

Таблица 2
Частота активации персистирующей ВПГ-
и ЦМВ-инфекции при различных типах лечения ЮХА.

Препарат	Сенсибили- зация лимфоцитов	Антитела к ранним неструктурным белкам вирусов
	п %	п %
Кортикостероиды (парентерально)	7/30 - 23,3	5/32 - 15,6
Цитотоксики	3/13 - 23,1	4/13 - 30
Сандиммун	1/6	0/6
Сульфасалазин	2/4	0/4
НПВП	9/39 - 23,1	11/38 - 29

- в знаменателе - общее число исследований, в числителе - число исследований, в которых выявили активность герпесвирусов.

торный патогенез этого заболевания и не противоречат полученным нами данным о роли герпесвирусов в развитии

ЛИТЕРАТУРА

- Балабанова Р.М., Сальникова Т.С. Первый опыт применения противовирусного препарата цимевена в комплексной терапии ревматоидного артрита. Научно-практич. ревматол., 2001, 5, 87-91.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика, "Практика", 1999, 123-160.
- Горячев Д.В., Егорова О.Н., Балабанова Р.М. Роль вирусов в развитии ревматоидного артрита. Тер. архив, 2001, 2, 72-75.
- Егорова О.Н., Балабанова Р.М., Чувиров Г.И. Значение выявляемых при ревматических заболеваниях антител к вирусам семейства Herpesviridae. Тер. архив, 1988, 5, 41-45.
- Звонарев А.Ю., Кулякина М.Н., Зайцев И.З. Быстрая диагностика активной стадии цитомегаловирусной инфекции. БИОпрепараты, 2001, 3, 10-13.
- Жолобова Е.С., Шахбазян И.Е., Улыбина О.В., Чистякова Е.Г. Роль хламидийной инфекции в развитии ювенильного хронического артрита. Дет. ревматол., 1995, 1, 59-62.
- Жолобова Е.С., Шахбазян И.Е., Лозовская Л.С., и др. Внутривенный иммуноглобулин в комплексной терапии системных форм ювенильного ревматоидного артрита. Дет. ревматология, 1996, 3, 3-6.
- Катаргина Л.А., Хватова А.В., Кричевская Г.И. и др. Клинические вариации и иммунологические особенности ревматоидных увеитов у детей разного возраста. Вестн. офтальмол., 2001, 1, 30-33.
- Кричевская Г.И., Анджелов В.О., Катаргина Л.А. и др. Цитомегаловирусная инфекция у детей с эндогенными увеитами. Вестн. офтальмол., 1999, 5, 23-25.
- Лозовская Л.С., Соболева В.Д., Яковлева А.А. Этиологическая связь ювенильного ревматоидного артрита с хронической формой Коксаки- вирусной инфекции. Вопр. вирусол., 1996, 41, 3, 122-126.
- Прозоровский С.В., Тартаковский И.С. Возбудители оппортунистических инфекций - роль в инфекционной патологии человека и методы лабораторной диагностики. Вопр. вирусол. 1998, 2, 24-35.
- Салугина С.О., Шайков А.В., Солдатова С.И., Мовсибян Г.Р. Частота встречаемости хламидийной инфекции у больных с ювенильным хроническим артритом. Дет. ревматол., 1996, 3, 3-6.
- Сигидина Я.А. и Лукина Г.В. Новые подходы к анализу патогенеза и патогенетической терапии ревматоидного артрита. Научно-практич. ревматол., 2001, 5, 4-11.
- Шахбазян И.Е., Чебышева С.Н., Жолобова Е.С. Особенности ювенильного ревматоидного артрита, сочетанного с HBV-инфекцией. Дет. ревматол., 1996, 4, 8-13.
- Mousavi-Jazi M., Bostrom L., Lovmark A. et al. Infrequent detection of CMV and EBV DNA in synovial membrane of patients with RA. J. Rheum., 1998, 25, 623-628.
- Takeda T., Mizugaki, Matsubara L., et al. Lytic EBV infection in the synovial tissue of patients with RA. Arthr. Reum., 2000, 43, 6, 1218-1225.
- Zhang L., Nikkari S., Skurnik M., Ziegler T. Detection of herpesviruses by polymerase chain reaction in lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis. Arthr. Rheum., 1993, 36, 1080-1086.

Поступила 15.01.02

Abstract.

Opportunistic herpes virus infection in pathogenesis of uveitis in children with juvenile chronic arthritis

G.I. Krichevskaya, V.O. Andjelov, L.A. Katargina, A.V. Starikova, A.J. Zvonarev, M.N. Kulyakina, N.P. Tsutskiridze, A.V. Chvatova, I.Z. Zaitsev

Objective. To reveal frequency of reactivation of persistent HSV type 1, 2 and CMV infections and to estimate its role in pathogenesis of rheumatoid uveitis in children with JCA.

Material and methods. 61 children with RU at the age of 5 - 15 years were studied. The duration of disease: 6 months - 13 years. Serum samples were tested in commercial enzyme linked immunosorbent assay for detection of antibodies to unstructural early herpesviruses proteins (serologic evidence of acute infection). Cell-mediated immunity to HSV was measured by the in vitro proliferated response of peripheral lymphocytes (LP).

Results. Reactivation of HSV and/or CMV persistent infections was established in 30 of 61 surveyed children (49 %) with RU. The activation of HSV type 1 infection (34,4 % of the patients) dominated. The antibodies to unstructured early HSV type 2 protein were detected in 8,2 %, to CMV- in 5 % of children.

Conclusion. The correlation was observed between results of serologic investigations and clinical signs of RU.

Key words: juvenile chronic arthritis, uveitis, herpesviruses, cytomegalovirus