

ГЕРПЕТИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Курбанова С.А., Мамедов М.К.

Азербайджанский медицинский университет, Национальный центр онкологии, г.Баку

За последние двадцать лет неоднократно высказывалось предположение о том, что вирусы, способные длительно персистировать в организме и обладающие иммунотропностью, могут играть роль одного из этиологических факторов при ревматоидном артрите (РА) [1, 2, 3]. Среди вирусов, обладающих такими свойствами, рассматриваются и представители семейства *Herpesviridae* и, в частности, вирус простого герпеса (HSV), вирус цитомегалии (CMV) и вирус Эпштейн-Барр (EBV) [4, 5, 6].

Приняв во внимание то, что вопрос о роли этих вирусов в этиопатогенезе РА или, по крайней мере, в формировании предрасположенности к РА, несмотря на посвященные ему неоднократно предпринимавшиеся исследования, все еще остается нерешенным [7, 8, 9], мы сосредоточили внимание на данном аспекте изучения РА и предприняли специальное исследование, которое позволило бы приблизиться к пониманию роли этих вирусных инфекций в возникновении РА.

Целью исследования было определение широты распространения среди больных РА инфекций, вызванных HSV, CMV и EBV и, в том числе, протекающих в репликативной форме, а также оценка характера их возможного влияния на важнейшие показатели иммунологической реактивности. В настоящем сообщении представлены важнейшие результаты этого исследования.

Материалы и методы. С помощью серологических и иммунологических методов были обследованы 2 группы лиц. Первая группа включала 202 больных (164 женщины и 38 мужчин в возрасте от 20 до 66 лет) с диагнозом "РА, находившихся на лечении в Республиканском артрологическом центре (г.Баку). Вторая группа была сформирована из 200 здоровых лиц, однократно сдавших кровь в качестве безвозмездных доноров.

Серологические исследования были проведены с помощью твердофазного иммуноферментного метода с использованием соответствующих коммерческих диагностических наборов реагентов. Первоначально определяли наличие в сыворотках "суммарных" антител (IgM + IgG) к антигенам соответствующих вирусов: HSV как 1-го, так и 2-го типов (anti-HSV), CMV (anti-CMV) и EBV (anti-EBV).

Далее, те сыворотки, в которых были выявлены указанные "суммарные" антитела, повторно исследовали на наличие соответ-

ствующих антител, принадлежащих к IgM и являющихся серологическими маркерами репродукции этих вирусов: IgM-anti-HSV, IgM-anti-CMV и IgM-anti-EBV.

Иммунологические исследования включали определение только тех показателей, характер изменения которых был хорошо изучен у больных РА и представлен в периодической научной литературе по этим аспектам проблемы РА. Все иммунологические исследования проводили по известным методикам [10].

В частности, были определены относительное содержание в крови лимфоцитов, имеющих иммунофенотипы CD4+, CD8+ и CD16+. Содержание в крови этих иммуноцитов определяли с помощью люминисцентной микроскопии мазков крови, обработанных соответствующими моноклональными антителами.

С помощью теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ) определяли процентное содержание нейтрофилов, активных в фагоцитарно-метаболическом отношении. Такие нейтрофилы считали НСТ-позитивными нейтрофилами (НСТ+Н).

В сыворотке крови определяли концентрацию альфа-интерферона (α-ИФН), интерлейкинов 1 и 6 (IL-1 и IL-6), фактора некроза опухоли альфа (TNF-α). Эти исследования проводили иммуноферментным методом на основе соответствующих коммерческих диагностических наборов реагентов различных производителей. Расчет концентраций определяемых иммуноактивных веществ производили на основе соответствующих калибровочных графиков.

Для оценки интенсивности иммунопатологических процессов у вовлеченных в это исследование больных РА мы определили уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотках крови и оцененное с помощью иммуноферментного метода содержание в них пула аутоантител (ауто-АТ), включавшего антиядерные антитела, антимитохондриальные антитела, а также антитела к одно- и двухцепочечным молекулам ДНК.

Полученные результаты математически обрабатывали традиционным методом вариационной статистики с вычислением средней арифметической величины и ее стандартной ошибки.

Результаты и обсуждение. Основные результаты проведенных нами серологических исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1. Частота обнаружения серологических маркеров инфицирования HSV, CMV и EBV у больных РА и здоровых лиц

Выявлены:	Больные РА (n=202)	Здоровые лица (n=200)
anti-HSV-1/2	93,6 ± 1,7%	89,0 ± 2,2%
IgM-anti-HSV	62,4 ± 3,4%	7,5 ± 1,9%*
anti-CMV	72,8 ± 3,1%	64,0 ± 3,4%
IgM-anti-CMV	6,9 ± 1,8%	1,5 ± 0,9%
anti-EBV	88,1 ± 2,2%	77,5 ± 3,0%*
IgM-anti-EBV	30,1 ± 3,2%	2,5 ± 1,1%*

* - различие статистически устойчиво при $p < 0,05$

Как следует из этой таблицы у больных РА статистически достоверно чаще, чем у здоровых лиц выявлялись серологические маркеры лишь двух инфекций - вызванных HSV и EBV. Именно поэтому наш интерес с точки зрения возможного участия в этиопатогенезе РА, сосредоточился на HSV-инфекции и EBV-инфекции [11].

Как следует из таблицы 2, если маркеры репликативных герпетических инфекций были выявлены у 75,3% обследованных нами больных РА, то у 22,3% этих больных было выявлено более одного маркера каждой из этих инфекций.

Таблица 2. Частота выявления маркеров репродукции HSV, CMV и EBV у больных РА

Выявленные маркеры репродукции	Число больных
Только anti-HSV	80 (39,6%)
Только anti-EBV	23 (11,4%)
Только anti-CMV	3 (1,5%)
anti-HSV и anti-EBV	35 (17,3%)
anti-HSV и anti-CMV	8 (4,0%)
anti-CMV и anti-EBV	2 (1,0%)
anti-HSV, anti-CMV и anti-EBV	1 (0,5%)
Не выявлены	50 (24,7%)
ВСЕГО	202 (100,0%)

Это позволяло предполагать, что среди герпетических инфекций, потенциально связанных с этиопатогенезом РА ведущее место, скорее всего, принадлежит либо HSV-инфекции, либо EBV-инфекции [12].

Тот факт, что среди больных РА частота выявления серологических маркеров репликативных инфекций, вызванных HSV и EBV, оказалась выше аналогичных показателей у здоровых лиц позволил поставить вопрос о том, могут ли такие инфекции, протекая у больных РА влиять на клиническую активность патологического процесса, лежащего в основе РА.

С этой целью мы сопоставили частоту выявления антител к HSV и EBV у больных РА с разной степенью клинической активности РА. Однако четкая взаимосвязь активности РА и наличия у пациентов таких антител не выявилась. В то же время, обнаружилось две особенности, на которые мы обратили внимание.

Во-первых, у больных РА с III степенью активности РА частота одновременного выявления IgM-anti-HSV и IgM-anti-EBV, составившая 43,8±4,4%, более, чем в 5 раз

превышала аналогичный показатель у больных РА с I степенью активности, составлявший 8,3±8,0% ($p < 0,01$). Более того, частота одновременного выявления этих антител у больных РА с III степенью активности более, чем в 9 раз превосходила аналогичный показатель у больных РА с II степенью активности, составивший 4,8±1,9% ($p < 0,001$).

Во-вторых, у больных РА с I степенью активности ни в одном из случаев не были одновременно выявлены антитела, относящиеся к IgM anti-HSV, anti-CMV и anti-EBV, тогда как у определенной части больных РА с II и III степенями активности такие находки были сделаны.

Очевидно, что приведенные выше данные не дают определенного ответа на вопрос может ли обнаружение у больных РА противовирусных антител, отражающих наличие у них репродуктивных инфекций, вызванных соответствующими вирусами, быть фактором, позволяющим рассчитывать риск течения РА в клинически более активной форме. В то же время эти данные позволяют предположить, что поставленный вопрос не может считаться исчерпанным и нуждается в дальнейшем исследовании на более крупной по объему выборке больных РА с различными степенями активности патологического процесса [13].

Учитывая, что наибольшее распространение среди больных РА имели репродуктивные инфекции, вызванные HSV и EBV, мы предположили, что у больных РА с такими инфекциями иммунологические нарушения могут быть более глубокими и более выраженными, нежели у больных РА, но свободных от названных инфекций.

Это соображение побудило нас сравнить характер изменения ряда иммунологических показателей у больных РА, у которых были выявлены и не были выявлены серологические маркеры, репродуктивных герпетических инфекций, вызванных HSV и EBV.

Поскольку, под нашим наблюдением находилось неодинаковое число больных с различными степенями активности РА, мы сравнили иммунологические показатели лишь у 53 больных РА, имевших серологические маркеры репродуктивных герпетических инфекций и у 50 больных РА, не имевших указанных маркеров. Эти больные были отобраны

из каждой группы больных простым методом рандомизации.

При анализе полученных результатов мы учитывали наиболее типичные для РА изменения (повышение или понижение) этих показателей относительно верхней и нижней границ диапазона их колебаний у нормальных лиц. При этом реально значимым считали изменение этих показателей более, чем на 30% от этих границ. При этом принимали во внимание не абсолютные средние цифровые показатели

определенных нами иммунологических показателей, а выраженную в процентах частоту обнаружения их отклонения, т.е. число больных РА, у которых выявлено повышение или понижение этих показателей.

Такой подход позволял легко и более наглядно сравнивать соответствующие показатели в группах больных РА, имевших и не имевших герпетических инфекций. Результаты проведенного нами сравнения сведены в таблицу 3.

Таблица 3. Частота обнаружения изменений иммунологических показателей у больных РА, имевших и не имевших маркеры репродуктивных герпетических инфекций

Иммунологические показатели	У инфицированных больных РА (n=53)	У неинфицированных больных (n=50)
Снижение CD4	56,6±6,8%	33,3±8,6%*
Повышение CD8	90,6±4,0%	63,3±8,8%*
Повышение CD16	52,8±6,8%	30,0±8,3%*
Повышение НСТ+Н	39,6±6,7%	26,7±8,0%
Снижение а-ИФН	52,8±7,3%	36,7±8,8%
Повышение IL-1	58,5±6,8%	26,7±8,0%*
Повышение IL-6	81,1±5,4%	50,0±9,1%*
Повышение TNF	62,3±6,7%	43,3±9,0%
Повышение ЦИК	96,2±2,6%	76,7±7,7%*
Повышение ауто-АТ	94,3±3,2%	70,0±8,4%*

* - различие статистически устойчиво при $p < 0,05$

Сравнив величину определенных нами иммунологических показателей у больных РА, у которых имелись репродуктивные HSV-или/и EBV-инфекции и у больных РА, у которых эти инфекции отсутствовали, мы обнаружили, что статистически устойчивое различие между этими больными имелось лишь в отношении содержания в крови иммунцитов с фенотипами CD4, CD8 и CD16, а также в отношении уровней IL-1 и IL-6 ($p < 0,05$) и отсутствовало в отношении остальных иммунологических показателей. Это позволило полагать, что наличие репродуктивных герпетических инфекций у больных РА, вероятно, оказало обнаруживаемое иммуноотропное действие на показатели, отражавшие функциональное состояние антиген-зависимого иммунитета и на звено антиген-независимой иммунологической реактивности, связанное с CD16+ иммунocyтaми, т.е. с естественными киллерными клетками, а также влияние на уровни IL-1 и IL-6 в

крови [14, 15].

Заметим, что последние два показателя, представленные в таблице 3, отражали интенсивность аутоиммунных процессов в организме обследованных РА. Из этой таблицы следует, что частота повышения уровней как ЦИК, так и аутоантител у больных РА с герпетическими инфекциями оказались выше аналогичных показателей у больных РА, не имевших этих инфекций, причем различие между этими группами больных РА в отношении указанных показателей отличалось статистически устойчивым характером при $p < 0,05$.

Это позволяло заключить, что показатели интенсивности иммунопатологических процессов, протекавших в организме больных РА, имевших серологические маркеры репродуктивных герпетических инфекций статистически устойчиво превышали аналогичные показатели у больных РА, не имевших этих маркеров.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Горячев Д.В., Егорова О.Н., Балабанова Р.М. Роль вирусов в развитии ревматоидного артрита. // Терапевтический архив, 2001, N.2, с.72-78;
2. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема. // Терапевтический архив, 2004, N.5, с.5-7.
3. Шилкина Н.П., Гульнева М.Ю. Роль инфекционных факторов при ревматических заболеваниях. // Тер. архив, 2007, N.12, с. 83-86.
4. Егорова О.Н., Балабанова Р.М., Чувывров Г.Н. Значение выявления при ревматических заболеваниях антител к вирусам семейства Herpesviridae. // Терапевтический архив, 1999, N.5, с.41-45;
5. Львов Н.Д., Мельниченко А.В., Никитина А.А. и соавт. Современный взгляд на лимфопролиферативную герпесвирусную иммунопатологию человека. // Научно-практическая ревматология, 2008, N.1, с.49-54;
6. Graham A., Ivani B. Arthritis associated presence of antibodies to several herpesviruses. / Viruses and autoimmunity. Int. Symp. Berlin, 2007, p.78;

7. Курбанова С.А. Ревматоидный артрит - вирусассоциированное заболевание? // Современные достижения азербайджанской медицины, 2006, N.2, с.52-54;
8. Курбанова С.А., Аббасов Э.Ш., Мамедов М.К. Инфекции, вызванные вирусами простого герпеса, цитомегалии и Эпштейна-Барр у больных ревматоидным артритом. // Биомедицина, 2007, N.4, с.40-41;
9. Ollier W. Rheumatoid arthritis and Epstein-Barr virus. // Annals of Rheumatic diseases, 2000, v.59, p.497-499;
10. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам исследования. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2007, 800 с.;
11. Курбанова С.А., Мамедов М.К. Серологические маркеры вирусных инфекций у больных ревматоидным артритом. // Медицинские новости Грузии, 2009, N.1, с.65-67.;
12. Курбанова С.А., Аббасов Э.Ш., Мамедов М.К. Серологические маркеры репликативных герпесвирусных инфекций у больных ревматоидным артритом. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2008, N.1, с.156-159.
13. Курбанова С.А. Клинический и иммунологический аспекты оценки значения герпетических инфекций у больных ревматоидным артритом. // Азерб. Ж. онкологии, 2010, N.1, с.150-153;
14. Курбанова С.М., Мамедов М.К. Субпопуляции лимфоцитов и аутоантитела у больных ревматоидным артритом и репродуктивными герпесвирусными инфекциями. // Биомедицина, 2009, N.4, с.18-20;
15. Курбанова С.А., Аббасов Э.Ш., Мамедов М.К. Показатели иммунного статуса и интенсивности иммунопатологических процессов у больных ревматоидным артритом, имеющих серологические маркеры репродуктивных герпетических инфекций. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2010, N.2, с.124-128.

Курбанова С.А., Мамедов М.К. Герпетические вирусные инфекции у больных ревматоидным артритом // Украинский медицинский альманах. – 2011. – Том 14, № 3. – С. 38-41.

Статья содержит результаты серологического обследования 202 больных ревматоидным артритом (РА) и 200 здоровых лиц на наличие суммарных и IgM антител к вирусу простого герпеса (anti-HSV), вирусу цитомегалии и вирусу Эпштейна-Барр (anti-EBV).

Полученные результаты показали, что IgM-anti-HSV и IgM-antiEBV у больных РА выявились чаще, чем у здоровых лиц.

Иммунологическое обследование этих больных РА показало, что признаки иммунологических расстройств у больных РА, имевших указанные выше антитела выявлялись чаще, чем у больных РА, которые этих антител не имели.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, герпетические инфекции.

Курбанова С.А., Мамедов М.К. Герпетичні вірусні інфекції у хворих на ревматоїдний артрит // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 3. – С. 38-41.

Стаття містить результат серологічного обстеження 202 хворих ревматоїдним артритом (РА) і 200 здорових осіб на наявність сумарних і IgM антитіл до вірусу простого герпеса (anti-HSV), вірусу цитомегалії і вірусу Епштейна-Барр (anti-EBV).

Отримані результати показали, що IgM-anti-HSV і IgM-antiEBV у хворих на РА було виявлено частіше, ніж у здорових осіб.

Імунологічне обстеження цих хворих РА показало, що ознакою імунологічних розладів у хворих на РА, що мали зазначені вище антитіла виявлялися частіше, ніж у хворих на РА, які цих антитіл не мали.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, герпетичні інфекції

Kourbanova S., Mamedov M. Herpetic viral infections among rheumatoid arthritis patients // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 3. – С. 38-41.

The paper contains results of serologic examination 202 patients with rheumatoid arthritis (RA) and 200 healthy persons for detection of total and IgM antibodies to Herpes simplex virus (anti-HSV), cytomegalovirus and Epstein-Barr virus (anti-EBV). Data obtained demonstrated that IgM-anti-HSV and IgM-antiEBV at RA patients had been detected with higher frequency than at healthy person.

Immunologic examination of RA patients demonstrated that immunologic disorders signs at RA patients who had above mentioned antibodies were registered more frequently than at RA patients who had no these antibodies.

Key words: rheumatoid arthritis, herpes infection

*Надійшла 22.02.2011 р.
Рецензент: проф. Ю.Г.Бурмак*