

# Роль инфекционного фактора при ювенильном ревматоидном артрите у детей

Л.А. Харитонов<sup>1</sup>, Н.Г. Соболева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>Негосударственное частное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский медицинский институт» Минздрава России, Краснодар, Россия

## The role of the infectious factor in juvenile rheumatoid arthritis in children

L.A. Kharitonova<sup>1</sup>, N.G. Soboleva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Kuban Medical Institute of the Ministry of Health of Russia, Krasnodar, Russia

На основании результатов собственных исследований показана роль герпесвирусных инфекций (цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр) в формировании активности воспалительного процесса, а также в механизмах развития патологического процесса у детей с ювенильным ревматоидным артритом.

Цель исследования: оптимизировать лечебную тактику путем определения роли герпесвирусных инфекций в патогенезе ювенильного ревматоидного артрита у детей.

У 86 детей в возрасте от 3 до 15 лет с ювенильным ревматоидным артритом (средний возраст начала заболевания  $4,6 \pm 0,7$  года, средняя продолжительность  $2,8 \pm 0,4$  года) проводилось исследование вирусных и бактериальных антигенов методами иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции.

Результаты. Показано, что наиболее значимыми для ювенильного ревматоидного артрита являются герпесвирусные инфекции. Полученные данные позволяют предположить, что указанные инфекции не только служат провоцирующими факторами дебюта заболевания, но и являются одним из патогенетических звеньев развития патологического процесса.

**Ключевые слова:** дети, ювенильный ревматоидный артрит, реактивный артрит, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, герпес вирус 1–2-го типа, хламидия трахоматис, хламидия пневмоние.

**Для цитирования:** Харитонов Л.А., Соболева Н.Г. Роль инфекционного фактора при ювенильном ревматоидном артрит у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(3): 59–63. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-59-63

The role of herpes virus (cytomegalovirus, Epstein-Barr virus) infections in the formation of inflammatory process, as well as in the mechanisms of development of the pathological process in children with juvenile rheumatoid arthritis was shown in the article based on the finding of their our studies.

Objective of the study: optimization of the therapeutic tactics by determining the role of herpes virus infections in the pathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis in children.

Viral and bacterial antigens were studied using the immune enzyme analysis and the polymerase chain reaction in 86 children with juvenile rheumatoid arthritis aged 3 to 15 years (mean age of onset of the disease –  $4.6 \pm 0.7$  years, average duration –  $2.8 \pm 0.4$  years).

Results. It is shown that infections caused by herpes virus are the most significant for juvenile rheumatoid arthritis. The obtained data suggest that these infections serve not only as the factors provoking the disease debut, but also are one of the pathogenetic links in the development of the pathological process.

**Key words:** children, juvenile rheumatoid arthritis, reactive arthritis, cytomegalovirus, Epstein–Barr virus, herpes virus of type 1–2, chlamydia trachomatis, chlamydia pneumoniae.

**For citation:** Kharitonova L.A., Soboleva N.G. The role of the infectious factor in juvenile rheumatoid arthritis in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(3): 59–63 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-59-63

До настоящего времени причины возникновения ювенильного ревматоидного артрита не установлены. Среди возможных факторов, лежащих в его основе, многие авторы обсуждают роль бактериальных (кишечных и урогенитальных) и вирусных инфекций, участвующих как в возникновении, так и в поддержании патологического процесса в суставах [1–4]. Некоторые авторы связывают заболева-

ние с микоплазмой, иерсинией и анаэробной флорой кишечника. Имеются данные о роли вирусов (цитомегаловируса, вируса простого герпеса, вируса Эпштейна–Барр) в качестве этиологического фактора ювенильного ревматоидного артрита [4, 5].

Все герпесвирусы являются ДНК-содержащими, сходны по морфологии, типу нуклеиновой кислоты, способу репродукции в ядрах инфицированных клеток, а также по способности индуцировать латентные, острые и хронические процессы у человека. Так,  $\beta$ -герпесвирусы, в частности цитомегаловирус, отличаются выраженной цитопатичностью, длительным циклом репликации. Несмотря на то что носительство этого вируса обнаруживается у 70% здорового взрослого населения, в то же время вирус может приводить к подавлению реализации эффекторных

© Харитонов Л.А., Соболева Н.Г., 2018

Адрес для корреспонденции: Харитонов Любовь Алексеевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID ID: 0000-0003-2298-7427

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Соболева Наталья Геннадьевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней с курсом иммунологии и аллергологии Кубанского медицинского института

350017 Краснодар, ул. Буденного, д. 198

функций (например, экспрессии цитокинов) и апоптозу инфицированных клеток у лиц с ослабленным иммунитетом. В свою очередь,  $\gamma$  — герпесвирусы, включая вирус Эпштейна–Барр, характеризуются тропизмом к В- и Т-лимфоцитам, лимфоидным клеткам, в которых они способны размножаться и длительно персистировать [6–8]. В связи с этим можно предположить, что герпесвирусные инфекции у детей не только утяжеляют течение соматических заболеваний, но и могут участвовать в реализации патогенетических механизмов иммунокомплексных заболеваний, включая ювенильный ревматоидный артрит [9–12].

**Цель исследования:** оптимизировать лечебную тактику путем определения роли герпесвирусных инфекций в генезе ювенильного ревматоидного артрита у детей.

### Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением находились 86 детей с ювенильным ревматоидным артритом — 24 (29,1%) мальчика и 52 (70,9%) девочки в возрасте от 3 до 15 лет, средний возраст  $7,1 \pm 0,5$  года, средний возраст начала заболевания  $4,6 \pm 0,7$  года, средняя продолжительность заболевания  $2,8 \pm 0,4$  года. Группу сравнения составили 53 ребенка с реактивными артритами 17 (32,1%) мальчиков и 36 (68,9%) девочек, средний возраст  $6,9 \pm 1,0$  года. У всех детей проведено исследование вирусных и бактериальных антигенов методами иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции.

### Результаты и обсуждение

Частота выявляемости герпесвирусных инфекций у детей с ювенильным ревматоидным артритом представлена в табл. 1. У большинства детей выявлялось либо носительство, либо активация герпесвирусных инфекций. Чаше определялось носительство цитомегаловируса, реже — вирусов Эпштейна–Барр и герпеса 1–2-го типа. Обращало на себя внимание, что практически каждый пятый ребенок, инфицированный цитомегаловирусом, был с полиартритической и системной формами ювенильного ревматоидного артрита. Почти у 1/3 детей — у 24 (27,9%) — определялось одновременное носительство указанных вирусов. При этом у детей с реактивными артритами цитомегаловирус выявлялся достоверно реже, вирусы герпеса 1–2-го типа не были обнаружены, вирус Эпштейна–Барр определялся с такой же частотой, как при ювенильном ревматоидном артрите.

Такие результаты могут быть обусловлены тем, что белки цитомегаловируса нарушают биосинтез МНС\*-1 класса и повреждают различные HLA аллели. Ингибирование МНС-1 класса делает инфицирован-

ные клетки более чувствительными к действию натуральных киллеров, и в то же время, обладая способностью уклоняться от атаки иммунокомпетентными клетками, цитомегаловирус позволяет инфицированным клеткам избегать лизиса [5–7]. Таким образом, инфицирование цитомегаловирусом у больных с ювенильным ревматоидным артритом может определять форму и тяжесть течения последнего у детей.

На этом фоне вирус простого герпеса нарушает механизмы, связанные с презентацией антигена Т-лимфоцитам. В связи с этим последние не распознают инфицированные клетки как чужеродные, что позволяет избегать влияния на них CD8 Т-лимфоцитов, и патологический процесс приобретает вялотекущий (подострый) характер [8–10].

В отличие от последних вирус Эпштейна–Барр не блокирует экспрессию МНС-1 класса. Их мишенями являются В-лимфоциты. Последние, трансформированные вирусом, экспрессируют большее число белков HLA-1 класса по сравнению с неинфицированными клетками, что, с одной стороны, защищает клетки-мишени, пораженные вирусом, от лизиса НК-клетками, приводит к персистированию инфекции и формированию длительной иммуносупрессии. С другой стороны, персистирование вируса Эпштейна–Барр стимулирует выработку специфических антител В-лимфоцитами, что в условиях недостаточности клеточного звена иммунного ответа может способствовать (в силу гомологичности белковых компонентов вируса с таковыми HLA-1 класса) активации аутоиммунных реакций, процесс становится необратимым (хроническим).

Частота инфицирования бактериальными инфекциями, напротив, была значительно выше у детей с реактивными артритами (табл. 2.). Так, носительство микоплазменной инфекции и хламидии пневмонии у детей с ювенильным ревматоидным артритом отмечалось в два, а хламидии трахоматис — в 1,5 раза реже, чем при реактивных артритах. Однако острый микоплазмоз встречался одинаково часто, а хламидиоз, вызванный хламидией трахоматис, в два раза чаще обнаруживался у детей с ювенильным ревматоидным артритом.

Бактериальные инфекции, как и вирусные, чаще определялись у детей с суставными формами ювенильного ревматоидного артрита. Причем суставные формы почти у всех детей (у 53 из 62) сопровождалась наличием микст бактериально-вирусных инфекций. Чаше это были девочки. Так, из 30 инфицированных микоплазменной и цитомегаловирусной инфекцией девочек у 25 была суставная форма, причем у 18 из них определялся олигоартикулярный вариант с поражением преимущественно коленных и лучезапястных суставов. Артрит сопровождался появлением в крови антинуклеарного фактора. У 2 девочек заболевание длительно протекало в виде гонита с положительным антинуклеарным фактором,

\* Major histocompatibility complex.

впоследствии в процесс вовлекались другие суставы. Развился ревматоидный увеит, который со временем привел к полной слепоте. У 4 девочек с системными формами, напротив, микстинфекция была выявлена только на стадии инвалидизации.

Для детей с олигоартикулярным вариантом ювенильного ревматоидного артрита были характерны частые обострения, проявляющиеся преимущественно экссудативными изменениями главным образом в коленных и голеностопных суставах и обязательным выявлением синовиальной жидкости при пункциях этих суставов. В случаях наличия у детей с ювенильным ревматоидным артритом микст бактериальных инфекций (микоплазмоз + хламидиоз) чаще (у 23) встречались системные формы заболевания. Обращало на себя внимание, что почти у всех детей одновременное выявление инфекций произошло на фоне уже имеющегося выраженного инвалидизирующего процесса, охватывающего многие группы суставов. У 4 из 7 детей с суставными формами наблюдались полиартикулярные варианты. Во всех этих случаях наличие инфекции усугубляло течение ювенильного ревматоидного артрита.

У детей с реактивными артритам чаще определялся микст бактериальных инфекций — микоплазмоз в сочетании с хламидиозом — у 27 (50,9%). Заболевание проявлялось летучими вариантами олиго- и полиартрита, которые полностью нивелировались при проведении антибактериальной терапии. Сочетание вирусно-бактериальных микстинфекций отмечалось только у каждого десятого (5) ребенка.

В связи с этим возможно предположить, что вирусно-бактериальные инфекции у детей с ювенильным ревматоидным артритом не только утяжеляют течение последнего, но и могут участвовать в реализации его патогенетических механизмов. Расчет диагностического коэффициента для прогнозирования риска ювенильного ревматоидного артрита у инфицированных детей по Кульбаку позволил подтвердить высказанное предположение. Как представлено в табл. 3, наиболее значимыми факторами риска развития патологического процесса при ювенильном ревматоидном артрите являются герпесвирусные инфекции и их сочетание с хламидией трахоматис. При реактивных артритах, напротив, наиболее важное значение имеет весь спектр

**Таблица 1. Частота выявляемости герпесвирусных инфекций у детей с ювенильным ревматоидным артритом по данным иммуноферментных анализов, абс (%)**

**Table 1. Frequency of immunoassay detection of herpes virus infections in children with juvenile rheumatoid arthritis, %**

Клинический вариант артрита	HSV1-2		CMV		EBV	
	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG
РеА (n=53)	0	4 (7,5)	3 (5,6)	16 (30,1)	2 (3,8)	8 (15,1)
ЮРА (n=86)	15 (17,4*)	11 (12,8*)	15 (17,4*)	58 (67,4*)	4 (4,7)	13 (15,1)
Системный без суставного синдрома	5 (5,8)	1 (1,2)	2 (2,3)	11 (12,8)	0	2 (2,3)
Системный+ОА	0	2 (2,32)	2 (2,3)	12 (14,0)	0	2 (2,3)
Системный+ ПА	8 (9,3)	4 (4,7)	3 (3,5)	11 (12,8)	2 (2,3)	3 (3,5)
ОА	0	1 (1,2)	3 (3,5)	8 (9,3)	0	3 (3,5)
ПА	0	3 (3,5)	5 (5,8)	16 (18,6*)	2 (2,3)	3 (3,5)

*Примечание.* HSV1-2 — вирусы простого герпеса; CMV — цитомегаловирус; EBV — вирус Эпштейна—Барр. Здесь и в табл. 2: ОА — олигоартрит; ПА — полиартрит; ЮРА- ювенильный ревматоидный артрит; РеА — реактивный артрит.

**Таблица 2. Частота выявляемости бактериальных инфекций у детей с ювенильным ревматоидным артритом по данным иммуноферментных анализов, абс (%)**

**Table 2. The frequency of immunoassay detection of bacterial infections in children with juvenile rheumatoid arthritis, %**

Клинический вариант артрита	Микоплазма хоминис		Хламидия трахоматис		Хламидия пневмоние	
	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG
РеА (n=53)	7 (13,2)	17 (32,1*)	3 (5,6)	19 (35,9*)	5 (9,4)	15 (28,3*)
ЮРА (n=86)	12 (13,9)	11 (12,8*)	11 (12,8*)	18 (20,9)	7 (8,1)	13 (15,1)
Системный без суставного синдрома	3 (3,5)	3 (3,5)	3 (3,5)	4 (4,7)	0	0,0 (2,3)
Системный+ОА	2 (2,3)	2 (2,3)	2 (2,3)	4 (4,7)	0	5 (5,8)
Системный+ ПА	2 (2,3)	2 (2,3)	3 (3,5)	8 (9,3**)	0	3 (3,5)
ОА	1 (1,2)	1 (1,2)	3 (3,5)	2 (2,5)	5 (5,8)	3 (3,5)
ПА	4 (4,7)	3 (3,5)	0	0	2 (2,3)	2 (2,3)

*Примечание.* \* $p < 0,002$  между ЮРА и РеА; \*\* $p < 0,002$  между различными формами ЮРА.

Таблица 3. Диагностический коэффициент и информативность признаков у детей с ювенильным ревматоидным и реактивными артритами

Table 3. Diagnostic ratio and information value of disease characteristics in children with juvenile rheumatoid arthritis and reactive arthritis

Инфекция	Частота, (%)	Диагностический коэффициент
<b>Ювенильный ревматоидный артрит</b>		
Хламидия трахоматис	1,6	21
Хламидия пневмоние	2,1	22
Микоплазма хоминис	3,8	27
Микоплазма пневмоние	1,3	21
ЦМВ	27,7	-21
Вирус Эпштейна—Барр	23,2	-21
Герпес 1–2-го типа	16,6	-21
Хламидия трахоматис + ЦМВ+ Вирус Эпштейна—Барр	17,9	-22
Хламидия трахоматис + герпес 1–2-го типа	14,2	-21
<b>Реактивный артрит</b>		
Хламидия трахоматис	2,7	-24
Хламидия пневмоние	20,6	-22
Микоплазма хоминис	25,4	-27
Микоплазма пневмоние	17,5	-21
ЦМВ	7,7	21
Вирус Эпштейна—Барр	3,2	21
Герпес 1–2-го типа	1,6	21

Примечание. ЦМВ—цитомегаловирус; значение — высокий риск; положительное значение — низкий риск.

хламидийной инфекции, что не только указывает на различие этиологии и патогенеза этих заболеваний, но и определяет особенности их клинической картины.

### Заключение

Таким образом, у детей с ювенильным ревматоидным артритом во всех случаях как носительства, так и острой инфекции, заболевание протекало в виде

более тяжелых клинических форм по сравнению с неинфицированными больными. Среди инфекционных факторов наиболее значимыми для ювенильного ревматоидного артрита являются герпесвирусные инфекции. Все это позволяет предположить, что указанные инфекции не только служат провоцирующими факторами дебюта заболевания, но и являются одним из патогенетических звеньев развития патологического процесса.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Ассоциация ревматологов России. Клинические рекомендации. Ревматоидный артрит. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» 2005; 25–71. [Association of Rheumatologists of Russia. Clinical Guideline. Rheumatoid arthritis. E.L. Nasonov (ed.) Moscow: GEOTAR-Media Publishing group 2005; 25–71. (in Russ)]
2. Majka D.S., Holes V.M. Can We Accurately Predict the Development of Rheumatoid Arthritis in the Preclinical Phase? Arthritis Rheum 2003; 48: 2701–2705.
3. Базоркина Д.И., Эрдес Ш. Распространенность ревматических болезней в популяции. Научно-практическая ревматология 2005; 6: 79–85. [Bazorkina D.I., Erdes Sh. Prevalence of rheumatic diseases in population. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya 2005; 6: 79–85. (in Russ)]
4. Богданов А.Н., Камилова Т.А., Цыган В.Н. Роль апоптоза в патогенезе ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология 2005; 6: 56–62. [Bogdanov A.N., Kamilova T.A., Tsygan V.N. The role of apoptosis in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya 2005; 6: 56–62. (in Russ)]
5. Горячев Д.В., Егорова О.Н. Роль вирусов в развитии ревматоидного артрита. Тер архив 2001; 2: 72–75. [Goryachev D.V., Egorova O.N. The role of viruses in the development of rheumatoid arthritis. Ter arkhiv 2001; 2: 72–75. (in Russ)]
6. Ушакова М.А., Муравьев Ю.В., Лебедева В.В. К вопросу о возможной роли протеуса мирабилис в развитии ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология 2001; 5: 52–57. [Ushakova M.A., Muravyev Yu.V., Lebedeva V.V. On the possible role of Proteus mirabilis in the development of rheumatoid arthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya 2001; 5: 52–57. (in Russ)]

7. Kotzin B.L. The role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005; 73: 14–18.
8. Кирикова С.Ф., Ширинский В.С. Иммунопатогенетические механизмы различий серопозитивного и серонегативного ревматоидного артрита. Иммунология 1993; 3: 44–47. [Kirikova S.F., Shirinsky V.S. Immunopathogenetic mechanisms of differences between seropositive and seronegative rheumatoid arthritis. Immunologiya 1993; 3: 44–47. (in Russ)]
9. Клиническая иммунология и аллергология. Учебное пособие. Под ред. А.В. Караулова. М: Медицинское информационное агентство 2002; 651. [Clinical immunology and allergology. Student's handbook. A.V. Karaulov (ed.). Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo 2002; 651. (in Russ)]
10. Ли́ла А.М., Новик А.А. Роль иммунологических нарушений в патогенезе ревматических болезней: иммунодефицитные состояния. Под ред. В.С. Смирнова, И.С. Фрейдлин. СПб: Фолиант 2000; 189–235. [Lila A.M., Novik A.A. Role of immunological disorders in the pathogenesis of rheumatic diseases: immunodeficient conditions. V.S. Smirnov, I.S. Freidlin (eds). St. Petersburg: Foliant 2000; 189–235. (in Russ)]
11. Мазуров В.И., Ли́ла А.М. Ревматоидный артрит (клиника, диагностика, лечение). СПб: Мед Масс Медиа 2000; 96. [Mazurov V.I., Lila M.A. Rheumatoid arthritis (clinic, diagnosis, and treatment). St. Petersburg: Med Mass Media 2000; 96. (in Russ)]

Поступила 11.03.18

Received on 2018.03.11

*Конфликт интересов:*

*Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.*

*Conflict of interest:*

*The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.*