

ЗНАЧЕНИЕ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В РАЗВИТИИ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

И.Е. Белик, М.И. Гордейкин

*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
Областной кожно-венерологический диспансер, г. Донецка*

Резюме. В статье приведен обзор современной литературы, посвященной роли хронической персистирующей вирусной инфекции в развитии красной волчанки.

Ключевые слова: красная волчанка, вирусная инфекция, аутоантитела.

ВСТУПЛЕНИЕ

Красная волчанка (КВ) является аутоиммунным, системным прогрессирующим заболеванием соединительной ткани, которое развивается на фоне генетически обусловленного несовершенства иммунорегуляторных процессов с развитием иммунокомплексного воспаления, образованием множества антител к собственным клеткам и их компонентам с последующим повреждением кожи и внутренних органов [5,8]. КВ – наиболее часто встречающийся дерматоз среди болезней соединительной ткани, при котором кожный синдром красной волчанки развивается как при ограниченном кожном, так и при системном процессе, поэтому знание особенностей патологии КВ имеет первостепенное значение для врачей-дерматовенерологов [8]. В настоящее время продолжается неуклонный рост частоты заболеваний соединительной ткани (в том числе КВ) и, соответственно, проведение расширенных многокомпонентных исследований, разработка новых более эффективных методов лечения этих заболеваний является весьма актуальным [12]. Ряд клинических проявлений системной КВ (эритема и энантема на фоне лейко-эритроцитопении), определенные закономерности течения болезни сближают ее со многими заболеваниями установленной вирусной этиологии [13]. Представленные данные подтверждают возможную роль персистирующей вирусной инфекции в развитии аутоиммунной патологии соединительной ткани – повышение титров к ряду РНК-содержащих вирусов – кори, краснухи, парогриппа, паротита, ДНК-содержащих – цитомегаловирусу, вирусу Эбштейн-Барр (EBV), парамиксовирусные цитоплазматические включения внутри лимфоцитов, в сосудах эндотелия, в коже,

мышцах, синовиальных оболочках [13]. У больных системной красной волчанкой (СКВ) наряду с антивирусными антителами обнаружены также иммунные нарушения, характерные для вирусной инфекции (изменение хелперной и супрессорной активности Т-лимфоцитов, функции моноцитов, активация В-лимфоцитарного синтеза, увеличение количества циркулирующих иммунных комплексов, β -микроглобулина, изменение содержания интерферона и его влияния на адгезивную способность Т-лимфоцитов, искажение фосфолипидного спектра мембран, приводящее к изменению их стабильности) [6,13,21]. У больных различными формами красной волчанки обнаружены антитела к лактатдегидрогеназе и нейраминидазе, имеющих у ряда вирусов [6,13]. Все это обуславливает интерес к сочетанной патологии – КВ и хронической вирусной инфекции.

Среди вирусных заболеваний человека герпес-вирусные инфекции занимают одно из ведущих мест, что объясняется их повсеместным распространением, многообразием путей передачи и хроническим рецидивирующим течением [1]. Герпетические инфекции (ГИ) относятся к числу наиболее социально значимых заболеваний и могут проявляться в разных формах: от пожизненной латентной персистенции до лимфопролиферативных состояний. Инфицированность вирусом герпеса в популяции достигает 65-90% [1]. За последние 5 лет число зарегистрированных случаев по отдельным формам ГИ составляет 90% в год, причем рост инфекции характерен для лиц в возрасте 20-40 лет. Увеличилась частота встречаемости ГИ в сочетании с другими инфекционными и неинфекционными заболеваниями. Особенности современного течения ГИ являются стертая клиническая картина, длительное рецидивирующее течение, появление штаммов

возбудителів, стійких до традиційних лікарських препаратів [1]. С позицій сучасної медицини ясно, що багато інфекційних станів (в тому числі вірусні інфекції) запускають процеси антителоутворення і можуть стати причиною розвитку аутоімунних захворювань [1]. Існують дві гіпотези розвитку аутоімунних процесів. Згідно першої, специфічний антиген (вірус) розглядається як запускаючий фактор прямого або опосередкованого взаємодія з імуннокомпетентними клітинами з можливою реплікацією вірусів в імуннокомпетентних клітинах (Т- і В-лімфоцитах або макрофагах), як це має місце при інфікуванні вірусами родини *Herpes viridae*, вірусом гепатиту В, кори, паротиту, грипу [17]. По другій теорії, вірусний антиген викликає дисрегуляцію в імунній системі [25], модулює продукцію цитокінів, наприклад ІЛ-6, рівень якого підвищений при ревматичному артриті (РА), а ядерний фактор, контролює ІЛ-6 (NF-IL6), залучений в транскрипторну регуляцію генів білків гострої фази і розпізнає елементи капсидної оболонки вірусів як ІЛ-6 [20]. Непряме впливання вірусів на імунну систему здатне індукувати синтез γ -інтерферону (γ -ІФН) на фоні зниженої продукції ендogenous ІФН [11], однак одночасно з γ -ІФН синтезується фактор некрозу пухли (ФНО), разом вони посилюють експресію головного комплексу гистосумісності (МНС) 1-го класу, який може призводити до розширеному пошкодженню тканин, викликаному CD+8 цитотоксичними Т-лімфоцитами [25]. Інтерес до поєднаної вірусної і аутоімунної патології зберігається протягом кількох десятиліть. Ще в початку 70-х років повідомлялося, що при одночасному вивченні концентрації антитіл до різних вірусів при СКВ виявлено значне підвищення до EBV, вірусу краснухи, кори, в той час як рівні антитіл до вірусів грипу, аденовірусів були близькі до таких у здорових [2]. Найбільше увагу вчених, вивчаючи етіопатогенез КВ, приділено ролі EBV в розвитку КВ [2,6,7,9,13,15,18]. У хворих СКВ виявлені достовірні відмінності титрів антитіл до капсидного (одного з трьох антигенів вірусу) антигену (VCA) EBV порівняно зі здоровими. При цьому найбільш виражене підвищення титрів цих антитіл відмічено у хворих СКВ без вираженого ураження нирок і без капіляритів з прогностично сприятливим перебігом хвороби

при загостренні в весняні місяці [3]. У хворих СКВ порівняно зі здоровими людьми виявлено значне підвищення рівня IgG до раннього антигену (EA) EBV, що свідчить про недавнє інфікування EBV або реактивацію вірусу у даній категорії хворих [18]. EBV може довго персистувати в організмі людини і взаємодіяти з В-лімфоцитами, – виявлена «молекулярна мімікрія» вірусних білків і «волчаночних» аутоантигенів: пептидна послідовність клітинного білка людини Sm гомологічна такій одній з білків EBV, що може призводити до формування перехрестних аутоантитіл проти білка Sm і є одним з поширених імуннопатологічних феноменів при СКВ [4]. Gross і співавтори в 2005 році при дослідженні пацієнтів з СКВ порівняно з контрольною групою повідомили про великий відсоток В-клітин, інфікованих вірусом EBV, які відносились переважно до В-клітин пам'яті. При цьому відсутня будь-яка зв'язь з проведенням імносупресивної терапії у пацієнтів з загостренням СКВ, а кількість інфікованих EBV-м клітин була значно більшою, ніж у пацієнтів з неактивною формою захворювання [16]. Вивчалась роль EBV в етіопатогенезі СКВ – у 81,6% хворих СКВ в мононуклеарах периферическої крові методом ПЦР виявлена ДНК EBV (у здорових – в 48,9%), з віком даний показник не змінявся у хворих, а у здорових людей – значно знизився; дослідники вважають, що EBV відповідає за пожиттєве перебіг СКВ [26]. Виявлені значно високі титри IgA до EBV-VCA у 39% пацієнтів з СКВ порівняно зі здоровими (3%), що корелювало з високою ступенем активності волчаночного процесу, при цьому у осіб з дебютом СКВ IgA до EBV-VCA визначався в 81,3% випадків, а при СКВ з тривалим перебігом хвороби – в 25% [15]. Визначаюче впливання генотипу в CTLA-4 (цитотоксичний Т-лімфоцитасоціований антиген 4 – бере участь в регуляції виробки Т-клітинними медіаторів імунної відповіді при надходженні вірусу) на імунну відповідь до EBV у пацієнтів з СКВ продемонстровано в дослідженні Parks C.G. et al, 2005 [22]. Інтересні дані наукової роботи, виконаної в Інституті ревматології РАМН [9], де досліджено 65 хворих СКВ, метою якої була діагностика персистуючої герпесвірусної інфекції. Встановлено, що у 52,3% хворих визначались

титры антител к цитомегаловирусу (CMV), EBV и вирусу простого герпеса 1 типа (HSV1) – в большинстве случаев у больных СКВ было обнаружено преобладание и приблизительно равномерное распределение антител класса G и M к EBV и CMV (IgG к VCA EBV, у 38,4% – IgG к EA EBV, у 43% – IgM к CMV, у 50,7% – IgG к CMV), и значительно меньший уровень (у 10,7% – IgM к HSV1, у 27,6% – IgG) к HSV1. На фоне активации вирусной инфекции и умеренного повышения сывороточного интерферона происходило резкое снижение способности клеток продуцировать α - и γ -ИФН. У большинства пациентов после проведения противовирусного лечения отмечалась позитивная динамика клинических проявлений (нормализация температуры, снижение числа воспаленных суставов, менее яркие проявления эритемы и энантемы) и лабораторных показателей (уменьшение продукции антител к EBV, CMV и HSV1, повышение уровней α - и γ -ИФН). Результаты исследований [19], проведенных в США, показали дополнительные механизмы молекулярной мимикрии между начальными этапами аутоиммунного волчаночного процесса и специфическим ответом на EBV инфекцию; приведены данные о возрастании вирусной нагрузки, увеличении числа инфицированных В-лимфоцитов, нарушении функции Т-клеточного звена в сочетании с присутствием ДНК EBV у пациентов с СКВ. Имеются сообщения о связи других вирусов с развитием КВ. Так, описан случай острого менингита у больного СКВ, в ликворе которого обнаружен человеческий нейротропный John Cunningham вирус (JCV) [24]. Предполагается определенная роль человеческого Т-лимфотропного вируса типа 1 (HTLV-I) в развитии и течении СКВ [14,23]. Показана определенная зависимость между высокими титрами к CMV и EBV и такими клиническими симптомами СКВ как лихорадка, артрит, кардит, гепатомегалия,

экзантема, мочевого синдром [10]. При этом поражение центральной нервной системы и суставов чаще встречается у пациентов с CMV, а лимфаденопатия и геморрагическая сыпь – у пациентов с EBV. Острофазовые показатели (С-реактивный белок и серомукоид) и увеличение СОЭ у больных СКВ коррелируют с высокими титрами антител к CMV и EBV [10]. Показательные результаты экспериментальной модели на мышах: после непосредственного введения белка ядерного антигена EBV (EBNA-1) стимулировалось образование антител класса IgG к Sm-протеинам и двухцепочечной ДНК (какие являются специфическими маркерами в диагностике КВ)[16], что свидетельствует в пользу предположения о значительной (если не определяющей) роли EBV в развитии СКВ. Однако сохраняется парадокс, состоящий в том, что хотя 90% взрослого населения инфицировано EBV, распространенность СКВ остается низкой, что указывает на многофакторную природу патогенеза данного заболевания [16].

Таким образом, существуют нерешенные вопросы в выяснении связи формирования аутоиммунного процесса при КВ с хронической персистирующей вирусной инфекцией. Является ли вирусная инфекция причиной развития дефекта и извращения функционирования защитных механизмов у больных КВ? Требуется подтверждения теория вирусной этиологии заболеваний соединительной ткани. Неоднозначны данные о роли вирусов семейства Herpesviridae в потенцировании развития КВ. Несмотря на значительные успехи в лечении больных КВ существует необходимость в разработке этиологически обоснованной терапии, направленной на минимизацию применения иммунодепрессивных средств терапии, снижение активности, уменьшение количества рецидивов и повышение качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алимбарова Л.М., Гараев М.М. Актуальные проблемы герпесвирусных инфекций. – М., 2004. – 25с.
2. Ананьева Л.П., Алекберова З.С., Баринский И.Ф. и др. Вирус Эпштейна-Барр и его значение при некоторых ревматических заболеваниях // Терапевтический архив. – 1983. – Т.LV, № 7. – С. 140-145.
3. Ананьева Л.П., Алекберова З.С., Насонова В.А. и др. Активация латентной инфекции, обусловленной вирусом Эпштейна-Барр, при системной красной волчанке // Ревматология. – 1986. – № 1. – С. 39-42.
4. Бенца Т. Системная красная волчанка: современные представления // Ліки України. – 2005. – № 12. – С. 18-22.
5. Главинская Т.А. Конstellационные типы прогностических критериев красной волчанки // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2001. – № 4. – С. 14-18.
6. Главинская Т.А. Противовирусные иммуноактивные препараты в терапии красной волчанки // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2004. – № 2. – С. 11-14.

7. Главинская Т.А., Комарова В.Д. Иммунореабилитация больных красной волчанкой // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2007. – № 5. – С. 37-40.
8. Дядык А.И., Багрий А.Э. Системная красная волчанка. – Донецк: Регион, 2003. – 464 с.
9. Егорова О.Н., Балабанова Р.М. Показана ли противовирусная терапия больным ревматологическими заболеваниями? // Антибиотики и химиотерапия. – 2006. – Т. 51, № 9-10. – С.18-23.
10. Егорова О.Н., Балабанова Р.М., Чувиров Г.Н. Значение выявляемых при ревматических заболеваниях антител к вирусам семейства Herpesviridae // Терапевтический архив. – 1998. – № 5. – С. 41-45.
11. Исаков В.А., Сельков С.А., Мошетьова Л.К., Чернакова Г.М. Современная терапия герпесвирусных инфекций. – СПб. – М., 2004. – 105 с.
12. Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани. – М.: Медицина, 1994. – 543 с.
13. Хамаганова И.В. Герпетическая инфекция у больных красной волчанкой // Терапевтический архив. – 1992. – Т. 64, № 11. – С. 121-122.
14. Akimoto M., Matsushita K., Suruga Y., Aoki N., Ozaki A., Uozumi K., Tei C., Arima N. Clinical manifestations of human T lymphotropic virus type I-infected patients with systemic lupus erythematosus // J Rheumatol. – 2007. – V. 34, № 9. – P. 1841-1848.
15. Chen C.J., Lin K.H., Lin S.C., Tsai W.C., Yen J.H., Chang S.J., Lu S.N., Liu H.W. High prevalence of immunoglobulin A antibody against Epstein-Barr virus capsid antigen in adult patients with lupus with disease flare: case control studies // J Rheumatol. – 2005. – V. 32, № 1. – P. 44-47.
16. David P.D'Cruz, Munther A. Khamashta, Graham R.V. Hughes Системная красная волчанка // Therapia. – 2007. – № 4. – С. 5-14.
17. Fukui T, Sugita K, Ichikawa H et al. Human T-lymphotropic virus type 1 associated myelopathy and myasthenia gravis: a possible association? // Eur Neurol. – 1994. – №34. – P. 158-161.
18. Huggins M.L., Todd I., Powell R.J. Reactivation of Epstein-Barr virus in patients with systemic lupus erythematosus // Rheumatol Int. – 2005. – V. 25, № 3. – P. 183-187.
19. James J.A., Harley J.B., Scofield R.H. Epstein-Barr virus and systemic lupus erythematosus // Curr Opin Rheumatol. – 2006. – V. 18, № 5. – P. 462-467.
20. Kishimoto T. Interleukin-6 and its receptor in autoimmunity // J Autoimm. – 1992. – №5. – P. 123-132.
21. Niller H.H., Wolf H., Minarovits J. Regulation and dysregulation of Epstein-Barr virus latency: implications for the development of autoimmune diseases // Autoimmunity. – 2008. – V. 41, № 4. – P. 298-328.
22. Parks C.G., Cooper G.S., Hudson L.L., Dooley M.A., Treadwell E.L., St Clair E.W., Gilkeson G.S., Pandey J.P. Association of Epstein-Barr virus with systemic lupus erythematosus: effect modification by race, age, and cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 genotype // Arthritis Rheum. – 2005. – V. 52, № 4. – P. 1148-1159.
23. Sugimoto T., Okamoto M., Koyama T., Takashima H., Saeki M., Kashiwagi A., Horie M. The occurrence of systemic lupus erythematosus in an asymptomatic carrier of human T-cell lymphotropic virus type I // Clin Rheumatol. – 2007. – V. 26, № 6. – P. 1005-1007.
24. Viallard J., Ellie E., Lazaro E., Lafon M.E., Pellegrin J.L. JC virus meningitis in a patient with systemic lupus erythematosus // Lupus. – 2005. – V. 14, № 12. – P. 964-966.
25. Vries RR, Roep BO. Immunology in medical practice. XI. Etiology and pathogenesis of auto-immune diseases // Ned Tijdschr Geneesk. – 1999. – V. 143, № 19. – P. 974-978.
26. Yu S.F., Wu H.C., Tsai W.C., Yen J.H., Chiang W., Yuo C.Y., Lu S.N., Chiang L.C., Chen C.J. Detecting Epstein-Barr virus DNA from peripheral blood mononuclear cells in adult patients with systemic lupus erythematosus in Taiwan // Med Microbiol Immunol. – 2005. – V. 194, № 3. – P. 115-120.

ЗНАЧЕННЯ ПЕРСИСТУЮЧОЇ ВІРУСНОЇ В РОЗВИТКУ ЧЕРВОНОГО ВОВЧАКА

І.Ю. Белік, М.І. Гордейкін

Резюме. В статті наведено огляд сучасної літератури, який присвячено ролі хронічної персистуючої вірусної інфекції у розвитку червоного вовчака.

Ключові слова: червоний вовчак, вірусна інфекція, аутоантитіла.

THE ROLE OF PERSISTENT VIRAL INFECTION IN THE DEVELOPMENT OF LUPUS ERYTHEMATOSUS

I.Y. Byelik, M.I. Gordyeykin

Resume. The review of the literary data about etiology and pathology of lupus erythematosus, the role of persisting viral infection in autoimmune connective tissue diseases.

Keywords: lupus erythematosus, viral infection, autoantibodies.