

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

на правах рукописи

СЕВИНДЖ АЛЕКПЕР КЫЗЫ КУРБАНОВА
**ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ
АРТРИТОМ**

2420.01 – Вирусология

3233.01 – Ревматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание научной степени
доктора философии по медицине

Баку-2013

Работа выполнена в Республиканском Артрологическом центре (директор – проф. Э.Ш. Абасов).

Научные руководители:

-доктор медицинских наук,
профессор, академик РАЕН
-доктор медицинских наук,
профессор

М.К. МАМЕДОВ

Э.Ш. АБАСОВ

Официальные оппоненты:

-доктор медицинских наук,
профессор, чл.-корр. РАМН,
академик РАЕН
-доктор медицинских наук,
профессор,
Засл. деятель науки Азерб. Республики

М.И. МИХАЙЛОВ

С.К. МУСАЕВ

Ведущее учреждение: Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования врачей им. А. Алиева, кафедры «Микробиология и эпидемиология» и «Кардиология».

Защита диссертации состоится «28» марта 2013 г. в «___» часов на заседании Диссертационного Совета В/FD 03.012 при Азербайджанском Медицинском Университете по адресу: AZ 1007, г. Баку, ул. Бакиханова. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Азербайджанского Медицинского Университета.
Автореферат разослан «___» _____ 2013 г.

Ученый секретарь
Диссертационного Совета В/FD 03.012
доктор медицинских наук, профессор,
Засл. деятель науки Азерб. Республики

И.И. ИСАЕВ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

ВВЕДЕНИЕ

Среди известных ныне около 2 тысяч инфекционных заболеваний человека, ведущее место по распространенности в мире и социально-экономической значимости сегодня отводится вирусным инфекциям, обусловленные ими заболевания составляют более 90% всей инфекционной патологии человека. Именно поэтому вирусология является одной из наиболее интенсивно развивающихся биомедицинских наук [Львов Д.К., 2009]. Вместе с тем, исключительное значение имеют те вирусные инфекции, которые отличаются глобальным распространением. К таковым должны быть отнесены инфекции, вызываемые вирусами, относящимися к семейству *Herpesviridae* (вирусы герпеса, цитомегалии и Эпштейна -Барр), вирусы гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС), а также ретровирусы, к числу которых относится и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и лимфотропные вирусы HTLV-1 и HTLV-2.

Несмотря на принадлежность к разным таксономическим группам и значительные биологические отличия, все упомянутые выше вирусы имеют ряд важных, с точки зрения патологии, общих свойств.

Во-первых, они вызывают распространенные во всем мире инфекции. Так, в частности, вирусы простого герпеса (ВПГ) ubiquitous, а маркеры инфицирования этим вирусом выявляются у абсолютного большинства населения мира [Баринский И.Ф., 2004]. Инфекции, вызванные вирусами цитомегалии (ЦМВ) и Эпштейна-Барр (ВЭБ) также имеют широкое распространение на всех континентах. В инфекционные процессы, вызванные ВГВ и ВГС вовлечено не менее 400 млн и 250 млн. человек, соответственно, что в общей сложности превышает 10% всего населения мира.

Во-вторых, все упомянутые вирусы способны вызывать не только острые, но и длительно протекающие (и, в том числе, субклинические) хронические инфекции, лежащие в основе целого ряда заболеваний (включая и некоторые онкологические заболевания).

Так, с ВПГ ассоциируется появление саркомы Капоши, с ВЭБ - ходжкинской лимфомы и лимфомы Беркитта, с ВГВ и ВГС - гепатоцеллюлярного рака печени, с ВГС - неходжкинских лимфом, а с ретровирусом HTLV-1 - Т-клеточного лейкоза взрослых. В-третьих, несмотря на значительные человеческие и материальные ресурсы, затрачиваемые на борьбу с этими инфекциями, они и сегодня

продолжают сохранять свое значение в качестве факторов, создающих серьезную угрозу здоровью всего человечества.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ. За последние двадцать лет неоднократно высказывалось предположение о том, что эти вирусы, обладающие выраженной иммунотропностью, могут играть роль одного из этиологических факторов различных аутоиммунных заболеваний и, в том числе такого распространенного заболевания, каковым является ревматоидный артрит (РА).

Как известно, РА представляет собой гетерогенное заболевание, основу патогенеза которого составляет сложное и все еще недостаточно изученное сочетание генетически детерминированных и эпигенетически сформировавшихся (приобретенных) сдвигов и регуляции процесса формирования иммунологических реакций, приводящих к извращенной и патологической активации иммунной системы в ответ на потенциально патогенные, а нередко и физиологические стимулы [Е.Л.Насонов, 2004].

Учитывая особенности патологического субстрата, лежащего в основе РА - дезорганизации соединительной ткани суставных хрящей и синовиальных оболочек, а также приняв во внимание основной механизм его формирования - аутоиммуноагрессивные реакции, направленные против клеточных элементов и основного межклеточного вещества соединительной ткани, исследователи считают, что РА может развиваться как следствие реализации одного из двух возможных вариантов проявлений патогенного действия вирусов.

Первый из них возможен, если вирусы, принимающие участие в формировании РА способны непосредственно инфицировать клетки соединительной ткани, а именно фибробласты и гистиоциты, представляющие собой ни что иное, как резидентные макрофаги. Однако, как следует из литературы многочисленные попытки выделить какие либо вирусы в этих клетках так и остались безрезультатными.

Второй, представляющийся более реалистичным, вариант реализации патогенного вируса может быть обусловлен их непосредственным участием в активации иммунокомпетентных клеток в тканях или периферической крови, которые в последующем инфильтрируя синовиальные оболочки суставов, вызывают их воспалительное поражение. Очевидно, что этот вариант реален только для тех вирусов, которые обладают, во-первых, более или менее выраженным тропизмом к клеткам иммунной системы, во-вторых, способностью длительно персистировать в организме и, в-третьих,

индуцировать и поддерживать развитие в организме иммунопатологических процессов. Более того, поскольку данные о тесной взаимосвязи РА с какими-либо клинически манифестными вирусными заболеваниями до сих пор не получены, мы полагали, что рассматривать имеет смысл лишь те вирусные инфекции, которые широко распространены во всем мире. Иначе говоря, исходя из изложенных соображений, потенциальных "возбудителей" РА следует искать среди именно упоминавшихся выше вирусов. 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, мы сосредоточили внимание на данном аспекте изучения РА и предприняли специальное клинико-серологическое исследование, которое позволило бы приблизиться к пониманию роли вирусных инфекций в возникновении этого тяжелого заболевания.

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ. Целью настоящего исследования являлось определение широты и особенностей распространения инфекций, вызванных ВПГ, ЦМВ, ВЭБ, ВГВ, ВГС и ретровирусов человека у больных ревматоидным артритом и оценка этиологического и клинико-патогенетического значения этих инфекций при ревматоидном артрите.

Для достижения этой цели нам предстояло решить следующие конкретные научные задачи:

1. Определить особенности распространения инфекций, вызванных ВПГ, ЦМВ, ВЭБ, ВГВ, ВГС и ретровирусов человека и установить преобладающие патогенетические формы этих инфекций у здоровых взрослых жителей г.Баку;

2. Определить особенности распространения инфекций, вызванных ВПГ, ЦМВ, ВЭБ, ВГВ, ВГС и ретровирусов человека и установить преобладающие клинико-патогенетические формы этих инфекций у больных ревматоидным артритом, живущих в г.Баку;

3. Сравнить частоту выявления указанных инфекций, протекающих с активной репродукцией вируса у здоровых лиц и больных ревматоидным артритом, живущих в г.Баку;

4. Установить факт и оценить характер влияния инфекций, вызванных этими вирусами на важнейшие показатели иммунологической реактивности и активность клинического течения ревматоидного артрита.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ.

Впервые в нашей стране было осуществлено целенаправленное серологическое исследование репрезентативных групп больных ревматоидным артритом и внешне здоровых взрослых лиц, направленное на одновременное определение у них специфических маркеров инфицирования ВПГ, ЦМВ, ВЭБ, ВГВ, ВГС и лимфотропными ретровирусами человека. В результате удалось определить частоту выявления у них суммарных антител к антигенам названных вирусов, частоту выявления этих антител в высоких и низких титрах, а также частоту выявления антител к этим вирусам, относящихся к классу IgM. Сравнение полученных данных показало, что частота выявления как суммарных антител, так и IgM-антител к антигенам ВПГ и ЦМВ у больных РА не имели статистически устойчивого отличия от аналогичных показателей у здоровых лиц, однако частота выявления этих же антител к ВЭБ у больных РА достоверно превосходила соответствующие показатели у здоровых лиц. Установлено, что частота выявления специфических маркеров инфицирования ВГВ и ВГС у больных РА не имела статистически устойчивого отличия от аналогичных показателей у здоровых лиц. Впервые установлен факт циркуляции лимфотропных ретровирусов человека на территории Азербайджанской Республики.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ. Полученные результаты косвенно подтвердили реальность возможности участия ВЭБ, как самого по себе, так и в сочетании с ВПГ, в этиопатогенезе РА и влияния вызванной им инфекции на активность клинического течения этого заболевания. Эти данные могут послужить теоретической основой для последующего изучения роли указанных инфекций в развитии и течении РА, а в дальнейшем, при разработке рекомендаций по оптимизации патогенетической терапии. Кроме того, результаты настоящего исследования могут быть приняты во внимание при оценке перспектив применения противовирусного лечения больных ревматоидным артритом, у которых выявлены репродуктивные вирусные инфекции.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ.

1. Частота выявления серологических маркеров инфицирования ВПГ, ЦМВ, ВГВ и ВГС, как и частота течения вызванных ими инфекций в репродуктивной форме среди больных РА не имела статистически достоверных отличий от аналогичного показателя у здоровых взрослых лиц из группы контроля.

2. Частота выявления серологических маркеров инфицирования ВЭБ, как и частота течения вызванной им инфекции в репродуктивной форме среди больных РА достоверно превосходила аналогичные показатели у здоровых взрослых лиц из группы контроля.

3. Среди герпетических инфекций, наиболее вероятно связанных с этиопатогенезом РА, ведущее место, скорее всего, принадлежит либо инфекции, вызванной ВЭБ, либо смешанной инфекции, вызванной ВЭБ и ВПГ.

ПУБЛИКАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВНЕДРЕНИЕ В ПРАКТИКУ.

Основные теоретические положения работы и основные результаты проведенных исследований отражены в 28 статьях в научных журналах (1 - издана в России, 1 - в Грузии, 1- на Украине и 1- в Узбекистане) и 4 сообщениях, представленных в материалах конференций и конгрессов. Среди них 6 единоличных публикаций автора и, в том числе 2 обобщающие.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ. Результаты исследования были представлены на 3-м Национальном конгрессе Азербайджана по аллергологии, иммунологии и иммунореабилитации (Баку, 2008), Научно-практической конференции, посвященной 80-летию профессора А.Т.Аббасова (Баку, 2008), Республиканской научно-практической конференции, посвященной 70-ти летию Азербайджанской научно-медицинской библиотеки (Баку, 2010) и Научно-практической конференции, посвященной 80-летию профессора Э.И.Ибрагимова (Баку, 2010).

Завершенная диссертация обсуждена на межкафедральной конференции в Азербайджанском Медицинском Университете 10 марта 2011 г (Протокол № 9). Диссертация апробирована к защите на заседании Аprobационной Комиссии Диссертационного Совета В/FD 03.012 при Азербайджанском Медицинском Университете (12.04.2012 – Протокол № 7).

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА РАБОТЫ. Диссертация изложена на 140 страницах и состоит из обзора литературы, главы "Материалы и методы, 3 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и списка использованной литературы. Последний включает 160 работ, из которых 60 на английском языке. Работа документирована 23 таблицами.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ КОНТИНГЕНТОВ ЛИЦ.

Для решения поставленных задач с помощью серологических и иммунологических методов были обследованы две группы лиц. Первая группа включала 202 больных с диагнозом "РА", установленным по критериям Американской коллегии ревматологов [Arnett F. et al., 1988]. Больные (из них было 164 женщины и 38 мужчин) имели возраст от 20 до 66 лет и находились на лечении в Республиканском Артрологическом Центре (г.Баку). На основании результатов адекватных клинико-лабораторных исследований РА I степени активности был у 12 (5,9%), РА II степени активности - у 126 (62,4%) и III степени активности - у 64 (31,7%) больных.

Вторая группа была сформирована из 200 здоровых лиц, однократно сдавших кровь в качестве безвозмездных доноров в отделе переливания крови Национального Центра Онкологии. Помимо общеклинических лабораторных методов, все вовлеченные в наблюдение больные РА и здоровые лица были подвергнуты серологическому и иммунологическому обследованию.

СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. Все серологические исследования были проведены нами с помощью твердофазного иммуоферментного метода с использованием соответствующих коммерческих диагностических наборов реагентов.

Постановку этого метода при серологической диагностике каждой из вирусных инфекций осуществляли в строгом соответствии с инструкцией по использованию соответствующего коммерческого набора реагентов.

Первоначально определяли наличие в сыворотках лишь одного антигена - поверхностного антигена ВГВ (HBsAg), а также "суммарные" антитела к соответствующим вирусным антигенам и, в частности: к сердцевинному антигену ВГВ (anti-HBc), к ВГС (anti-HCV), ВПГ как 1-го, так и 2-го типов (anti-HSV), ЦМВ (anti-CMV), ВЭБ (anti-EBV) и к лимфотропным вирусам человека (HTLV1/2). Те сыворотки, в которых были выявлены суммарные антитела, повторно исследовали на наличие аналогичных антител, относящихся к IgM и являющихся серологическими маркерами репродукции соответствующих вирусов.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. Эти 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.

В частности, нами были определены относительное содержание в крови Т-хелперных лимфоцитов с иммунофенотипом CD4+ (Т-х) и Т-супрессорных лимфоцитов, имевших иммунофенотип CD8+ (Т-с). Содержание в крови этих иммуноцитов определяли с помощью люминисцентной микроскопии мазков крови, обработанных соответствующими моноклональными антителами по известной методике [Кондратьева И.А. и др., 2004].

Процентное содержание в крови естественных киллерных клеток (ЕКК) и активных в фагоцитарно-метаболическом отношении нейтрофилов, идентифицированных с помощью теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ) и потому обозначенных как НСТ-позитивные нейтрофилы (НСТ+Н), определяли по известным методикам [Мамедов М.К. и др., 2005].

В сыворотке крови определяли концентрацию альфа-интерферона (α-ИФН), интерлейкинов 1 и 6 (ИЛ-1 и ИЛ-6), фактора некроза опухоли альфа (ФНО) [Хаитов Р.М., 2009].

Эти исследования проводили, используя твердофазный иммуноферментный метод на основе соответствующих коммерческих диагностических наборов реагентов различных производителей. Расчет концентраций определяемых иммуно-активных веществ производили на основе соответствующих калибровочных графиков. Кроме того, для оценки интенсивности иммунопатологических процессов у вовлеченных в это исследование, мы определили уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови и содержание в них пула аутоантител (ауто-АТ), включавшего антиядерные антитела (ANA), антимитохондриальные антитела (АМА), а также антитела к одноцепочечной ДНК (anti-ss DNA) и антитела к двухцепочечной ДНК (anti-ds DNA).

Уровень ЦИК в сыворотке крови определяли седиментационным методом по Digeon et al, а содержание Ау-АТ - с помощью твердофазного иммуноферментного метода на основе использования соответствующих коммерческих диагностических наборов реагентов.

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ.

Полученные нами результаты математически обрабатывали традиционным методом вариационной статистики с вычислением средней

арифметической величины и ее стандартной ошибки [Платонов А.Е., 2000].

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ИНФИЦИРОВАНИЯ ВГВ.

Сыворотки всех больных РА и здоровых лиц из контрольной группы были исследованы на наличие в них двух серологических маркеров инфицирования ВГВ - HBsAg (основной маркер инфицирования) и anti-HBc (наиболее консервативный маркер). В группе здоровых лиц эти маркеры выявились с частотой 2,5% и 7,5%, соответственно. Эти величины хорошо согласовались с результатами аналогичных, ранее проведенных среди здоровых жителей г.Баку [Mamedov M. et al., 2009].

В группе больных РА эти же серологические маркеры выявились 3,5% и 8,4% случаях, соответственно. Очевидно, что частота выявления указанных серологических маркеров у больных РА не имели статистически устойчивого отличия от таковых у здоровых лиц. Это означало, что ВГВ-инфекция среди здоровых лиц и больных РА имела примерно равную широту распространения.

АНТИТЕЛА К ВГС. Серопозитивными в отношении ВГС оказалось 3,5% здоровых лиц, что соответствовало имеющимся в литературе данным о частоте выявления anti-HCV у взрослого здорового населения г.Баку [Mamedov M. et al., 2009].

Среди больных РА anti-HCV были выявлены в 5,0% случаев. Очевидно, что и в этом случае частота выявления антител к ВГС у больных РА не имела статистически достоверного отличия от аналогичного показателя, определенного у здоровых взрослых лиц. Данный факт не позволял утверждать, что инфицированность больных РА ВГС была выше инфицированности этим же вирусом здоровых лиц.

АНТИТЕЛА К РЕТРОВИРУСАМ ЧЕЛОВЕКА. Сыворотки всех больных РА и здоровых лиц из контрольной группы были исследованы на наличие в них суммарных антител к обоим типам лимфотропных вирусов человека anti-HTLV1/2.

Среди здоровых лиц anti-HTLV1/2 были обнаружены в 0,5% случаев, в то время как среди больных РА эти антитела были выявлены в 1% случаев. Поскольку различие между этими показателями не носило статистически устойчивого характера, это позволило полагать, что антитела к ретровирусам у больных РА выявлялись с частотой, сопоставимой с частотой выявления этих же антител у здоровых лиц.

АНТИТЕЛА К ГЕРПЕТИЧЕСКИМ ВИРУСАМ. Первоначально все сыворотки больных РА и здоровых лиц из контрольной группы были исследованы на наличие в них "суммарных" (total) антител к антигенам ВПГ, ЦМВ и ВЭБ. Затем сыворотки, содержащие суммарные антитела к антигенам этих вирусов были исследованы повторно для выявления в них антител, относящихся к IgM.

Основные результаты проведенного нами серологического исследования представлены на таблице 1.

Таблица 1.

Частота обнаружения суммарных и IgM-антител к ВПГ, ЦМВ и ВЭБ у больных РА и здоровых лиц

Выявлены антитела	Больные РА (n=202)	Здоровые лица (n=200)	p
Total-anti-HSV1/2	93,6+1,7%	89,0+2,2%	> 0,05
IgM-anti-HSV1	44,1+3,5%	3,9+1,4%	< 0,001
IgM-anti-HSV2	18,3+2,7%	3,5+1,3%	< 0,05
IgM-anti-HSV1/2	62,4+3,4%	7,5+1,9%	< 0,001
Total-anti-CMV	72,8+3,1%	64,0+3,4%	> 0,05
IgM-anti-CMV	6,9+1,8%	1,5+0,9%	> 0,05
Total-anti-EBV	88,1+2,2%	77,5+3,0%	< 0,05
IgM-anti-EBV	30,2+3,2%	2,5+1,1%	< 0,01

Как видно из этой таблицы, доля серопозитивных в отношении всех трех вирусов среди больных РА оказалась выше таковой у здоровых лиц, однако разница между ними имела статистически устойчивый характера в интервале $p < 0,05$ только в отношении частоты выявления антител к ВЭБ.

Для определения широты распространения указанных вирусных инфекций, протекавших в репродуктивной форме мы сопоставили частоту выявления у больных РА и здоровых лиц противовирусных антител, относящихся к IgM и являющихся весьма информативным серологическим маркером активной репродукции всех герпесвирусов. Такое сопоставление показало, что эти антитела у больных РА выявлялись намного чаще, чем у здоровых лиц.

В то же время, необходимо подчеркнуть, что степень различия этого показателя у больных РА и здоровых лиц при разных инфекциях

оказалась разной. Так, в отношении этих антител к ЦМВ оно оказалось минимальным (у больных РА эти антитела выявились, примерно, в 4,5 раза чаще, чем у здоровых лиц), в то время как антитела к ВЭБ у больных РА выявились с частотой, более чем в 12 раз превышающую таковую у здоровых лиц. Промежуточное положение в этом отношении заняли антитела к ВПГ - у больных РА они обнаружались примерно в 8 раз чаще, чем у здоровых лиц.

Данный факт мы восприняли как указание на то, что среди трех названных инфекций, у больных РА наиболее часто в репродуктивной форме протекали инфекции, вызванные ВПГ и ВЭБ. Однако трактовка причин более высокой частоты репродуктивной ВПГ- и ВЭБ-инфекций у больных РА не могла быть однозначной.

С одной стороны, данный факт можно было бы трактовать, как проявление высокой перmissивности больных РА в отношении этих инфекций, обусловленной тем, что ВПГ- и, особенно, ВЭБ -инфекции, будучи своеобразными биологическими маркерами иммунокомпрометации, у лиц с транзиторной и, особенно, персистирующей иммунологической недостаточностью, чаще протекают в репродуктивной форме. Такая трактовка отводит данным инфекциям роль вторичных, присоединившихся к РА.

С другой стороны, можно было полагать, что ВПГ- и ВЭБ-инфекции являются первичными - ВПГ и ВЭБ, обладая способностью индуцировать развитие иммунопатологических процессов, в принципе способны инициировать иммуноопосредованное повреждение соединительной ткани суставов и, в том числе, лежащее в основе патогенеза РА.

СМЕШАННЫЕ ГЕРПЕТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ РА. Рассматривая результаты серологического обследования на герпетические инфекции, необходимо отметить, что маркеры репликативных герпетических инфекций были выявлены у 75,3% обследованных нами больных РА. При этом, как видно из таблицы 2, у 22,3% больных было выявлено более одного маркера каждой из этих инфекций.

Таблица 2.

Частота выявления маркеров репродукции ВПГ, ЦМВ и ВЭБ (и соответствующих IgM-антител) 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%)

В то же время, среди серологически обследованных нами больных РА в репликативной форме чаще всего протекала моноинфекция, вызванная ВПГ, а также смешанная инфекция, вызванная ВПГ и ВЭБ.

Это давало повод предполагать, что среди герпетических инфекций, потенциально связанных с этиопатогенезом РА ведущее место, скорее всего, принадлежит одной из этих инфекций, хотя окончательное решение этого вопроса наверняка потребует дальнейших исследований.

ГЕРПЕТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ И КЛИНИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ РА. Тот факт, что среди больных РА частота обнаружения серологических маркеров репликативных инфекций, вызванных ВПГ, ЦМВ и ВЭБ оказалась выше аналогичных показателей у здоровых лиц, позволил нам поставить перед собой вопрос о том, могут ли протекающие в репликативной форме ВПГ-, ЦМВ- и ВЭБ-инфекции у больных РА влиять на клиническую активность патологического процесса, лежащего в основе РА.

С этой целью мы сопоставили частоту выявления указанных выше антител к этим вирусам у больных РА с разной степенью клинической активности РА. Результаты этого сопоставления представлены на таблице 3.

Таблица 3.

Частота выявления маркеров репликации ВПГ, ЦМВ и ВЭБ у больных РА с разной степенью клинической активности

Выявленные маркеры инфекций	Число больных	Степень активности РА		
		I (n=12)	II (n=126)	III (n=64)
Только ВПГ	80	4 (33,3%)	58 (46,0%)	18 (28,1%)
Только ВЭБ	23	1 (8,3%)	10 (7,9%)	12 (18,8%)
Только ЦМВ	3	1 (8,3%)	2 (1,6%)	-
ВПГ и ВЭБ	35	1 (8,3%)	6 (4,8%)	28 (43,8%)
ВПГ и ЦМВ	8	-	6 (4,8%)	2 (3,1%)
ЦМВ и ВЭБ	2	-	1 (0,8%)	1 (1,6%)
ВПГ, ЦМВ и ВЭБ	1	-	-	1 (1,6%)
Не выявлены	50	5 (41,7%)	43 (34,1%)	2 (3,1%)

Как видно из этой таблицы, четкая взаимосвязь активности РА и наличия у пациентов тех или иных противовирусных 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, составивший 8,3+8,0% ($p < 0,01$; $t = 3,9$).

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 со II степенью активности, составивший 4,8+1,9% ($p < 0,001$; $t = 8,1$).

Во-вторых, у больных РА с I степенью активности ни в одном из случаев не были одновременно выявлены 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 фактором, позволяющим рассчитывать риск течения РА в клинически более активной форме.

В то же время эти же данные позволяют предположить, что данный вопрос не может считаться исчерпанным и нуждается в дальнейшем исследовании на более крупной по объему выборке больных РА с различными степенями активности.

ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ РА И ГЕРПЕТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ.

Учитывая, что наибольшее распространение среди больных РА имели репродуктивные инфекции, вызванные двумя вирусами семейства Herpesviridae (ВПГ и ВЭБ), 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 ВПГ и ВЭБ.

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.

Сравнив величину иммунологических показателей в группе больных РА, у которых имелись репродуктивные инфекции и в группе больных РА, у которых все эти инфекции отсутствовали, мы установили, что статистически устойчивое различие между этими показателями имелось в отношении содержания в крови Т-х, Т-с, ЕКК и уровней ИЛ-1 и ИЛ-6 ($p < 0,05$) и отсутствовало в отношении НСТ-позитивных нейтрофилов и уровней в сыворотке крови α -ИФН и ФНО- α .

Это позволило полагать, что наличие репродуктивных герпетических инфекций у больных РА оказывало обнаруживаемое иммунотропное действие на показатели, отражавшие функциональное состояние антиген-зависимого иммунитета и звено неспецифической иммунологически

обусловленной резистентности, связанное с ЕКК, а также на уровни ИЛ-1 и ИЛ-6 в крови. Отмеченные нами изменения иммунологических показателей у больных РА хорошо согласовывались с картиной изменений этих показателей, ранее определенной другими исследователями и отражала весьма существенную особенность патогенеза РА.

ИНТЕНСИВНОСТЬ АУТОИММУННЫХ ПРОЦЕССОВ. Заметим, что уровни как ЦИК, так и аутоантител отражали интенсивность аутоиммунных процессов в организме обследованных РА. 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 позволило 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.

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ ПРИ РА. Проанализировав результаты иммунологических исследований, мы пришли к выводу о том, что наличие в крови у больных РА серологических маркеров репродуктивных герпетических инфекций влияло на некоторые иммунологические показатели в форме увеличения частоты выявления их изменений у инфицированных герпетическими вирусами больных РА по сравнению с больными РА, у которых эти инфекции не выявились.

Это означает, что сдвиги в иммунологическом гомеостазе у больных РА, у которых развиваются репродуктивные инфекции, вызванные ВПГ и ВЭБ действительно отличаются более выраженным характером, а процессы дезинтеграции функций иммунной системы и их переориентации на иммунопатологический путь протекают интенсивнее, чем у больных РА, свободных от названных инфекций.

К этому заключению мы пришли не только исходя из полученных нами результатов, но и мнения ведущих специалистов о том, что в патогенезе РА сосуществуют две тесно взаимосвязанные составляющие: изменения в цитокиновом "каскаде" и нарушение гуморального иммунитета. Первая из них представляет собой цепочку

иммуновоспалительных реакций, провоцирующих очередное обострение патологического процесса, который поддерживается путем присоединения разветвленной системы клеточных и гуморальных факторов иммунитета со взаимостимулирующими эффектами.

В реализации цитокинового каскада ведущая роль принадлежит макрофагам, Т-лимфоцитам, эндотелию микрососудов и активированным клеткам соединительной ткани, которые становятся источником целого ряда провоспалительных цитокинов. Происходит постепенное смещение в их пользу баланса с противовоспалительными факторами как регионального, так и неместного происхождения. Это стимулирует ангио- и десмогенез с новообразованием грануляционной ткани, экспрессию металлопротеаз и простагландинов, в том числе циклооксигеназ, повышает адгезивность сосудистой стенки, и в то же время способствует хемотаксису макрофагов, активирует нейтрофилы.

Объединение цитокинового каскада с нарушениями гуморального иммунитета усугубляет патологические изменения в соединительной ткани суставов и способствует их хронизации.

И именно с учетом этих особенностей патогенеза, в настоящее время РА рассматривается как хроническое системное иммуновоспалительное поражение соединительной ткани, течение которого определяется чередованием различных по степени тяжести обострений и более или менее длительных периодов ремиссии. При этом патологический процесс, продолжающийся и во время ремиссии и улучшения клинической картины, постепенно формирует основу для очередного перехода фазы относительной компенсации в декомпенсированное состояние, развивающееся при несвоевременном или недостаточно эффективном лечении.

Наличие же в организме больных РА репродуктивных инфекций, вызванных герпетическими вирусами, обладающие выраженной "проиммунопатологической" активностью, наверняка может, по крайней мере, усилить иммунопатологический фон, на котором предрасположенность организма в отношении РА усилится, а течение развившегося заболевания отягощается и ускоряется.

В заключение необходимо подчеркнуть, что полученные нами результаты иммунологических исследований должны рассматриваться только как предварительные и нуждаются в подтверждениях, полученных при более детальном иммунологическом обследовании более репрезентативных по численности и составе группах больных РА.

ВЫВОДЫ

1. Частоты обнаружения поверхностного антигена вируса гепатита В, суммарных антител к антигену вируса гепатита С и антител к антигенам лимфотропных ретровирусов человека среди больных ревматоидным артритом (РА) не имели статистически достоверных отличий от аналогичных показателей у здоровых взрослых.

2. Частоты обнаружения суммарных антител и антител класса IgM к антигенам вируса простого герпеса и цитомегалии среди больных ревматоидным артритом (РА) не имели статистически достоверных отличий от аналогичных показателей у здоровых взрослых лиц из группы контроля.

3. Частоты обнаружения суммарных антител и антител класса IgM к антигенам вируса Эпштейна-Барр среди больных РА достоверно превосходила аналогичные показатели у здоровых взрослых лиц из группы контроля.

4. Частота выявления изменений некоторых из иммунологических показателей у больных РА, имевших серологические маркеры репродуктивных инфекций, вызванных вирусом простого герпеса и/или вирусом Эпштейна-Барр статистически устойчиво превосходила аналогичный показатель у больных РА, у которых названные серологические маркеры не выявлялись.

5. Полученные данные позволяли предполагать, что среди герпетических инфекций, наиболее вероятно связанных с этиопатогенезом РА, ведущее место, скорее всего, принадлежит либо инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, либо смешанной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр и вирусом простого герпеса.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Курбанова С.А. Ревматоидный артрит - вирусассоциированное заболевание? // Современные достижения азербайджанской медицины, 2006, №2, с.52-54

2. Курбанова С.А., Мамедли Ф.М., Мамедов М.К. Патогенез иммунологических нарушений при инфекциях, вызванных вирусами гепатитов В и С.// Азерб. Ж. онкологии и гематологии, 2006, №2, с.71-73

3. Мамедов М.К., Курбанова С.А. Механизмы развития иммунологических нарушений при вирусных инфекциях. // Биомедицина, 2006, №4, с.3-10

4. Абасов Э.Ш., Курбанова С.А., Мамедов М.К. Антитела к вирусу простого герпеса у больных ревматоидным артритом. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2007, №3, с.74-77

5. Абасов Э.Ш., Курбанова С.А., Мамедов М.К. Серологические маркеры инфицирования трансфузионных гепатитов у больных ревматоидным артритом. // Биомедицина, 2007, №3, с.33-34

6. Курбанова С.А., Абасов Э.Ш., Мамедов М.К. Инфекции, вызванные вирусами простого герпеса, цитомегалии и Эпштейна-Барр у больных ревматоидным артритом. // Биомедицина, 2007, №4, с.40-41

7. Курбанова С.А., Абасов Э.Ш., Мамедов М.К. Антитела к вирусу Эпштейна-Барр у больных ревматоидным артритом. // Азерб. Ж. онкологии и гематологии, 2007, №2, с.128-131

8. Гамидова Н.А., Кадырова А.А., Курбанова С.А., Гулиева А.А., Мамедов М.К. Изменения показателей неспецифической иммунологической резистентности при инфекциях, вызванных вирусами гепатитов В и С и их значение. // Мир вирусных гепатитов (Москва), 2008, №6, с.13-15

9. Абасов Э.Ш., Курбанова С.А., Мамедов М.К. Антитела к вирусу цитомегалии у больных ревматоидным артритом. // Здоровье, 2008, №3, с.70-74

10. Курбанова С.А., Абасов Э.Ш., Мамедов М.К. Серологические маркеры репликативных герпесвирусных инфекций у больных ревматоидным артритом. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2008, №1, с.156-159

11. Мамедов М.К., Курбанова С.А. О роли вирусных инфекций в этиопатогенезе ревматоидного артрита. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2008, №2, с.174-181

12. Курбанова С.А., Абасов Э.Ш., Мамедов М.К. Клиническая активность ревматоидного артрита и репликативные герпетические инфекции. // Биомедицина, 2008, №1, с.53-54

13. Kurbanova S., Mamedov M. Serologic marker of human lymphotropic viral infections among patients with rheumatoid arthritis. // Azerb. J. Oncology and Hematology, 2008, №1, p.119

14. Гаджиев А.Б., Таги-заде Р.К., Караева Г.А., Курбанова С.А., Мамедов М.К. Антитела к лимфотропным ретровирусам человека у

здоровых лиц, больных лимфомами, талассемией и ревматоидным артритом. // Азерб. Ж. онкологии и гематологии, 2008, №2, с.133-135

15. Курбанова С.А., Абасов Э.Ш., Мамедов М.К. Показатели иммунного статуса и интенсивности аутоиммунных реакций у больных ревматоидным артритом с репликативными инфекциями, вызванными герпесвирусами. / Тезисы 3-го Национального конгресса иммунологов Азербайджана по аллергологии, иммунологии и иммунореабилитации. Баку, 2008, с.213-215

16. Курбанова С.А. Серологические маркеры инфицирования герпесвирусами у больных ревматоидным артритом. / Мат-лы научно-практичес. конференции, посвященной 80-ти летию со дня рождения профессора А.Т.Аббасова. Баку, 2008, с.40-41

17. Курбанова С.А., Мамедов М.К. Серологические маркеры вирусных инфекций у больных ревматоидным артритом. // Медицинские новости Грузии (Тбилиси-Нью-Йорк), 2009, №1, с.65-67

18. Курбанова С.А., Мамедов М.К. Антитела к антигенам различных онкогенных вирусов у больных ревматоидным артритом. // Азерб. Ж. онкологии и гематологии, 2009, №2, с.83-85

19. Курбанова С.А., Мамедов М.К. Субпопуляции лимфоцитов и аутоантитела у больных ревматоидным артритом и репродуктивными герпесвирусными инфекциями. // Биомедицина, 2009, №4, с.18-20

20. Курбанова С.А., Мамедов М.К. Уровни цитокинов в крови у больных ревматоидным артритом, имевших и не имевших серологические маркеры репродуктивных герпетических инфекций. // Биомедицина, 2010, №1, с.10-12

21. Курбанова С.А., Мамедов М.К. О вероятных механизмах реализации потенциальной патогенетической роли герпетических вирусных инфекций при ревматоидном артрите. // Биомедицина, 2010, №4, с.3-7

22. Мамедов М.К., Курбанова С.А. Внепеченочная патология, ассоциированная с инфекциями, вызванными вирусами гепатитов В и С: возможная роль этих вирусов в этиопатогенезе ревматоидного артрита. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2010, N.1, с.18-23

23. Курбанова С.А., Абасов 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, №2, с.124-128

24. Мамедов М.К., Таги-заде Р.К., Курбанова С.А. Антитела к лимфотропным ретровирусам человека среди различных категорий жителей Азербайджана. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2010, №3, с.156-158

25. Курбанова С.А. Распространение и возможное клинко-патогенетическое значение субклинических вирусных инфекций у больных ревматоидным артритом. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2010, №6, с.114-118

26. Рагимов А.А., Мамедова Т.К., Мамедов М.К., Гулиева А.А., Курбанова С.А. Антитела к вирусу цитомегалии у взрослых здоровых жителей г.Баку. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2010, №5, с.29-31

27. Курбанова С.А. Клинический и иммунологический аспекты оценки значения герпетических инфекций у больных ревматоидным артритом. // Азерб. Ж. онкологии и гематологии, 2010, №1, с.150-153

28. Абасов Э.Ш., Курбанова С.А., Мамедов М.К. Вирусные инфекции у больных ревматоидным артритом. // Здоровье, 2010, №6, с.188-192

29. Курбанова С.А. О вероятной роли герпетических инфекций в этиопатогенезе ревматоидного артрита. / Тезисы Республиканской научно-практической конференции, посвященной 70-ти летию Республиканской медицинской библиотеки, Баку, 2010, с.83-84

30. Курбанова С.А. Герпетические инфекции как причина иммунологических расстройств у больных ревматоидным артритом. / Материалы конференции, посвященной 80-ти летию профессора Э.И.Ибрагимова. Баку, 2010, с.75-76

31. Курбанова С.А., Мамедов М.К. Герпетические вирусные инфекции у больных ревматоидным артритом. // Украинский медицинский альманах (Луганск), 2011, №3, с.38-41

32. Курбанова С.А. Результаты серологического обследования больных ревматоидным артритом на наличие инфекций, вызванных герпетическими вирусами. // Ж. теор. и клин. медицины (Ташкент), 2011, №6, с.33-35

SEVİNC ƏLƏKBƏR QIZI QURBANOVA

REVMATOİD ARTRİTLİ XƏSTƏLƏRDƏ VİRUS İNFEKSİYALARI

XÜLASƏ

Tədqiqatın məqsədi - revmatoid artritli (RA) xəstələrdə SHV, SMV, EBV, HBV, HCV və insan retrovirusları tərəfindən törədilmiş infeksiyaların en dairəsini və yayılma xüsusiyyətlərinin müəyyən edilməsi və bu infeksiyaların revmatoidli artrit zamanı etioloji və klinik - patogenetik əhəmiyyətinin qiymətləndirilməsi olmuşdur.

Qarşıya qoyulmuş məsələlərin seroloji və immunoloji metodlar vasitəsilə həlli üçün RA diaqnozu ilə 202 xəstə müayinə olunmuşdur. RA olan xəstələr arasında B hepatiti virusu, C hepatiti virusu və insan limfotrop retrovirus antigenlərinə qarşı anticisimlərin aşkar olunma tezlikləri böyük sağlam şəxslərdə olan bənzər göstəricilərdən statistik həqiqi fərqi olmamışdır.

RA olan xəstələr arasında sadə herpes və sitomeqaliya viruslarının antigenlərinə qarşı toplam anticisimlərin və IgM sinfindən olan anticisimlərin aşkar olunma tezlikləri nəzarət qrupundan olan böyük sağlam şəxslərdə olan bənzər göstəricilərdən statistik həqiqi fərqi olmamışdır.

RA olan xəstələr arasında Epşteyn - Barr virusunun antigenlərinə qarşı toplam anticisimlərin və IgM sinfindən olan anticisimlərin aşkar olunma tezlikləri nəzarət qrupundan olan böyük sağlam şəxslərdə olan bənzər göstəricilərdən həqiqi olaraq üstün olmuşdur.

Sadə herpes virusu və / və ya Epşteyn - Barr virusu ilə törədilmiş reproduktiv infeksiyaların seroloji markerləri olan RA xəstələrində immunoloji göstəricilərin bəzilərinin dəyişikliklərinin aşkar olunma tezlikləri qeyd olunmuş seroloji markerlər aşkar olunmayan RA xəstələrində olan bənzər göstəricilərdən statistik sabit olaraq üstün olmuşdur.

Əldə edilmiş məlumatlar ehtimal etməyə imkan verir ki, RA etiopatogenezi ilə ən yaxın bağlı olan herpetik infeksiyalar arasında aparıcı yer çox ehtimal ki, ya Epşteyn - Barr virusu ilə törədilmiş infeksiyaya, yaxud da Epşteyn - Barr virusu və sadə herpes virusu ilə törədilmiş qarışıq infeksiyaya məxsusdur.

GURBANOVA SEVINJ ALEKBER

**"VIRAL INFECTIONS AT RHEUMATOID
ARTHRITIS PATIENTS"**

SUMMARY

The aim of the investigation was the determination of peculiarity of spreading and course of infections caused with Herpes simplex virus (HSV), Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV) and human retroviruses (HTLV-1,2) at patients with rheumatoid arthritis (RA) and estimation possible etiologic, clinical and pathogenetic significance of these infections.

In process of research realization blood serums of 202 RA patients were tested with serological and immunological methods.

As a result has been defined that frequencies of HBV and HCV serological markers detection and also antibodies to HTLV-1, 2 among RA patients did not have statistically proved differences from similar indicators at healthy adults.

In the same time, frequencies of total and IgM antibodies to HSV and CMV antigens detection among RA patients did not have statistically proved differences from similar indicators at healthy adults from control group.

Frequency of total and IgM antibodies to EBV antigens detection among RA patients steady more than similar indicators at healthy adults from control group.

Frequency of some immunological indicators changes revealing at RA patients, which had serological markers of reproductive infections, caused with HSV and/or EBV has been statistically stable more than similar indicator at RA patients without mentioned serological markers.

Thus, obtained data allowed to suggest that among herpetic infections, most likely linked with RA etiopathogenesis, a leading place belonged to infection caused with EBV, or mixed infection caused with EBV and HSV.

**AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI SƏHIYYƏ NAZİRLİYİ
AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİ**

Əlyazma hüququnda

SEVİNC ƏLƏKBƏR QIZI QURBANOVA

REVMATOİD ARTRİTLİ XƏSTƏLƏRDƏ VİRUS İNFEKSİYALARI

2420.01 – Virusologiya
3233.01 – Revmatologiya

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi
almaq üçün təqdim olunmuş dissertasiyanın

AVTOREFERATI

BAKİ-2013