

## **ЗАБОЛЕВАНИЯ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА (ОДА) НА ФОНЕ ИНФИЦИРОВАНИЯ РЕСПИРАТОРНЫМИ И ГЕРПЕТИЧЕСКИМИ ВИРУСАМИ**

И.А. Мальчиков, И.А. Тузанкина, В.П. Журавлев, Л.А. Соколова, Ю.В. Григорьева,  
Л.П. Мальчикова

*ФГУН Екатеринбургский НИИ вирусных инфекций, Уральская государственная медицинская  
академии, Институт иммунологии и физиологии УрО РАН г. Екатеринбург*

Известно, что при таких вирусных инфекциях как респираторные и герпетические, происходит вовлечение в патологический процесс многих органов и систем, в том числе и опорно-двигательного аппарата [2,5]. Неуклонный рост уровня воспалительных заболеваний у трудоспособного населения в молодом возрасте усугубляет неблагоприятную ситуацию, сложившуюся в настоящее время по заболеваемости популяции в целом, усложняет диагностический процесс, требует высокой квалификации для клинициста и индивидуального подхода к больному [1]. Это определяет необходимость проведения исследований, направленных на выявление новых факторов возникновения, латентного течения и прогрессирования воспалительных заболеваний, все чаще протекающих с вовлечением опорно-двигательного аппарата (ОДА). К сожалению, имеющиеся в литературе данные не позволяют в полной мере подойти к решению вопроса о триггерной роли инфекционного фактора, как наиболее частого виновника происхождения патологии ОДА. До настоящего времени не ясен спектр вирусов, которые способны проникать в суставные ткани, а также каков механизм их триггерного воздействия [3,4,6]. В этой связи целью настоящего исследования явилось определение участия различных вирусов в возникновении заболеваний опорно-двигательного аппарата

### **Материалы и методы исследования**

Исследования проводились с 1999 по 2005 годы. За это время обследовано 227 пациентов в возрасте от 18 до 62 лет с патологией крупных и мелких суставов (коленных, локтевых, височно-нижнечелюстных), которые распределены на 3 группы. В первую группу вошли 77 больных реактивным артритом (РеА). Вторую группу составили больные ревматоидным артритом (РА) (76 человек). Третья группа – с диагнозом остеоартроз (ОА) (74 человек). Контрольную группу, однородную по полу и возрасту с исследуемыми группами, составили 78 практически здоровых лиц. Лица контрольной группы не имели нарушений иммунитета, респираторных и герпетических инфекций на момент обследования. Группа была сопоставима по полу и возрасту с основной группой. За основу изучения взято исследование случай-контроль. Лабораторными методами –

реакцией иммунофлуоресценции (РИФ), реакцией торможения геммаглютинации (РТГА), реакцией связывания комплемента (РСК), иммуноферментным анализом (ИФА) и полимеразной цепной реакцией (ПЦР) проводили исследование сыворотки крови, синовиальной и ротовой жидкости, мазков со слизистой полости носа, мочи на респираторные и герпетические инфекции. Всего было проведено 4630 исследований. При статистической обработке использовали пакет программ SPSS & PASS V 13.

### **Результаты и обсуждение**

**У больных I группы (РеА)** при исследовании мазков со слизистой оболочки полости носа методом РИФ, выявлены антигены вирусов респираторной группы у  $37,5 \pm 5,5\%$  больных, из них вирусов гриппа (А+В) в  $18,1 \pm 4,4\%$ . Другие респираторные вирусы (РВ) были выявлены в  $19,4 \pm 4,5\%$  случаев. Между основной и контрольной группами получены достоверные отличия по наличию вируса гриппа А, парагриппа и аденовируса ( $p < 0,05$ )

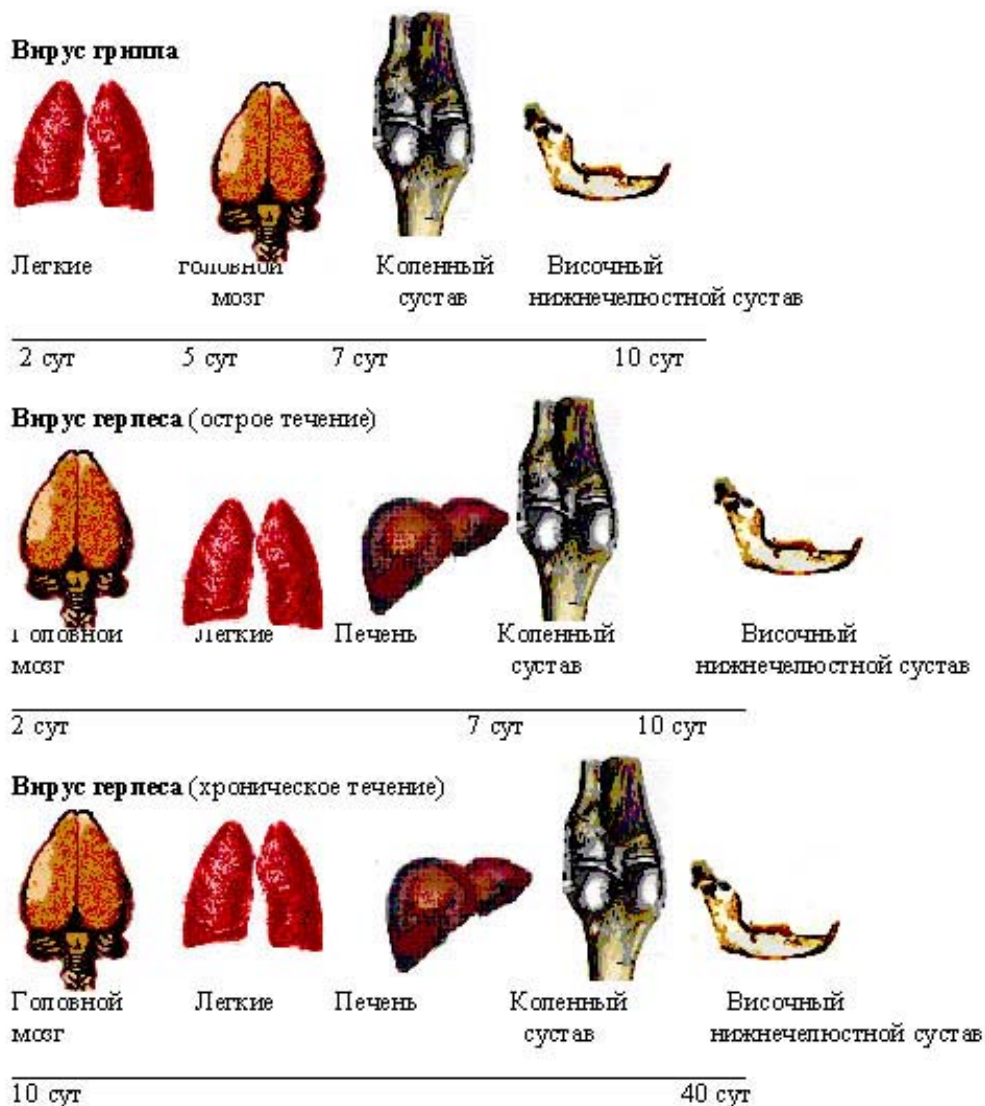
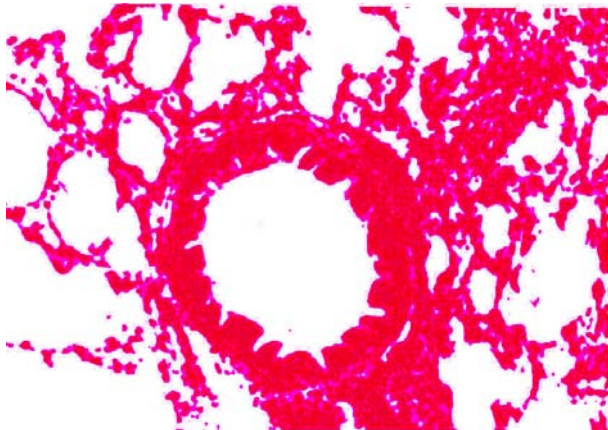


Рис 1. Количество выявленных случаев респираторных и герпетических инфекций в наблюдаемых группах при использовании РИФ.

\* - достоверные отличия основных групп с контролем, # - достоверные отличия между основными группами ( $p < 0,05$ )

При обследовании больных серологическими методами (РТГА, РСК), определяли диагностические титры антител ( $1:40 >$ ) в сыворотке крови к вирусам респираторной группы у  $62,3 \pm 5,4\%$ , из них к гриппу (А+В) в  $25,9 \pm 4,9\%$ , к другим РВ в  $28,6 \pm 5,1\%$  случаев. Антитела к микст-инфекциям (грипп+ОРВИ) выявлены у  $7,8 \pm 3,1\%$  обследованных. При сравнении больных РеА с контрольными лицами обнаружены достоверные различия в отношении

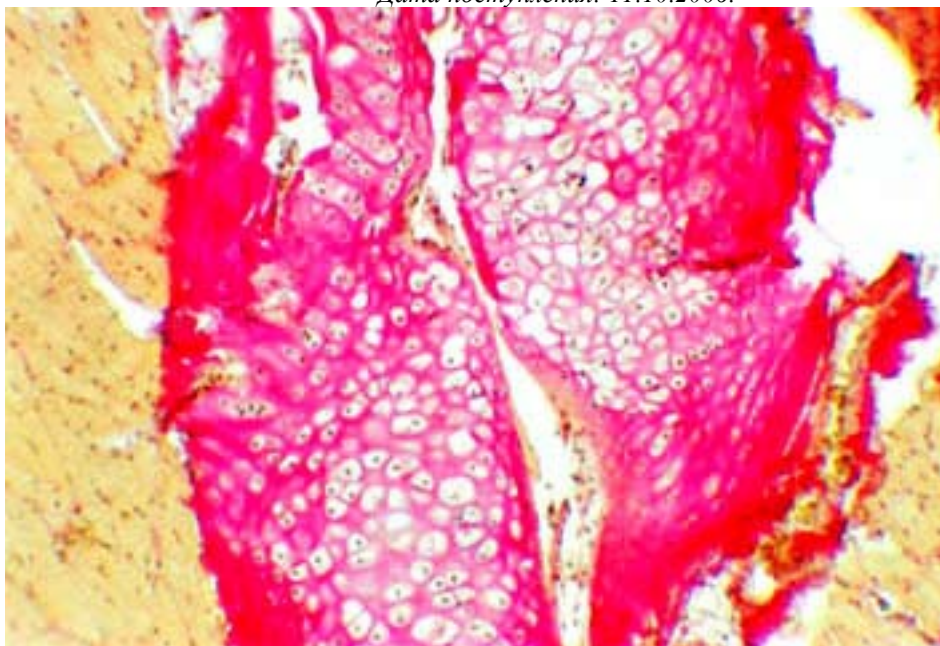
выявления антител к вирусам гриппа, парагриппа, аденовируса, РС-вируса ( $p < 0,05$ ). Наличие в сыворотке крови больных РеА высоких титров антител к РВ более чем у половины обследованных лиц может подтверждать высокую предрасположенность их к заболеваемости вирусными инфекциями (рис.2).



*Рис 2. Количество выявленных случаев респираторных инфекций в наблюдаемых группах при использовании ПТГА и РСК.*

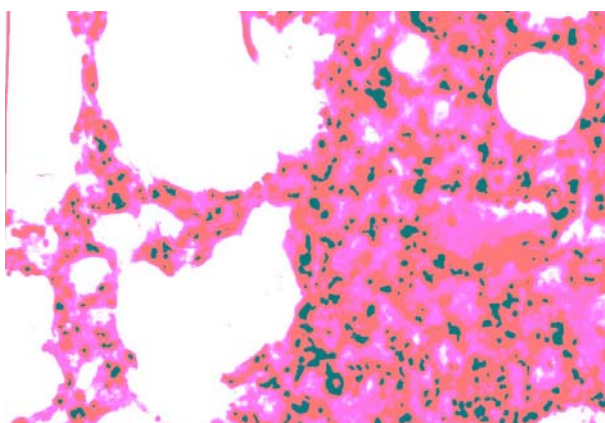
При исследовании мазков со слизистой оболочки полости рта методом РИФ чаще всего выявляли антиген ВПГ -  $66,8 \pm 5,8\%$ , ЦМВ в  $24,6 \pm 4,9\%$  случаев. При сравнении основной и контрольной групп получены достоверные отличия по наличию антигенов ВПГ и ЦМВ ( $p < 0,05$ ). При определении инфекционных агентов в материале синовиальной жидкости выявлено наличие антигенов к вирусу гриппа (А+В)  $31,1 \pm 5,2\%$ ; ОРВИ -  $19,4 \pm 4,5\%$  ВПГ в  $27,3 \pm 5,0\%$ ; ЦМВ –  $18,2 \pm 4,4\%$  случаев.

Результаты исследования ИФА показали, что в сыворотке крови общее количество антител IgM-класса к ВПГ были обнаружены в  $24,6 \pm 7,4\%$ , что отличало больных РеА от контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Общее количество противовирусных антител IgG-класса определялись у всех больных. При этом между контрольной группой и больными не выявлено достоверных отличий по уровню антител к ВПГ IgG-класса ( $p > 0,05$ ). Напротив, высокое содержание антител ( $1:3200 >$ ) IgG-класса к ВПГ в группе больных РеА наблюдалась в  $62,3 \pm 5,5\%$ , что превышало в 3 раза данные контрольной группы ( $20,5 \pm 4,9\%$ ) ( $p < 0,05$ ). Антитела IgM-класса к ЦМВ выявлены в  $29,8 \pm 7,9\%$  случаев, общее количество антител IgG-класса к ЦМВ в  $94,8 \pm 2,5\%$ . Различия в отношении антител IgM-класса с контрольной группой достоверны ( $p < 0,05$ ), что говорило об активности ЦМВ инфекции. Высокие титры антител ( $1:3200$  и  $>$ ) IgG-класса также наблюдалось в значительном числе случаев у  $27,2 \pm 5,0\%$  больных, что в 2,6 раз превышало данные контрольной группы. По данным проведенных исследований выявлено, что содержание высоких титров антител к ВПГ и ЦМВ ( $1:3200$  и  $>$ ) в крови обнаруживалось только у больных с реактивным артритом и не встречалось у здоровых лиц (рис.3).



*Рис 3. Количество случаев выявленных методом ИФА противогерпетических антител в обследованных группах*

При обследовании данной группы больных на наличие ДНК ВПГ и ЦМВ методом ПЦР оказалось, что наиболее часто обнаруживали ДНК герпесвируса - у  $64,9 \pm 5,5\%$  лиц, ДНК ЦМВ - у  $29,8 \pm 5,2\%$  в слюне, что достоверно отличало этих больных от контрольной группы ( $p < 0,05$ ), т.е. по данным высокоинформативной реакции, какой является ПЦР, герпесвирусная инфекция обнаружена у подавляющего большинства больных, что позволяет сделать предположение об этиологической роли ВПГ и ЦМВ при поражении суставов у исследуемых больных (рис.4).





*Рис 4. Количество случаев выявленных методом ПЦР антигенов герпетических вирусов в обследованных группах а) ВПГ, б) ЦМВ*

*Примечание: СОПП- слизистая оболочка полости рта, СЖ – синовиальная жидкость.*

**Среди больных II группы(РА)** при исследовании мазков со слизистой оболочки носа, по данным РИФ, выявлены антигены вирусов респираторной группы у  $31,7 \pm 5,3\%$  больных, из них вирусы гриппа (А+В) в  $13,2 \pm 3,8\%$ , другие РВИ в  $18,5 \pm 4,4\%$ . Получены достоверные отличия между основной и контрольной группами в отношении вирусов гриппа, парагриппа и аденовируса ( $p < 0,05$ ) (рис.1).

При обследовании больных серологическими методами (РТГА и РСК) выявлено, что высокие титры антител ( $1:40 >$ ) в сыворотке крови к вирусам респираторной группы обнаружены у  $48,6 \pm 5,7\%$ , из них к вирусам гриппа (А+В) у  $21,1 \pm 4,6\%$ ; к другим РВ у  $19,7 \pm 4,5\%$  больных. При сравнении больных с контрольными лицами имелись достоверные отличия по выявлению антител к вирусам гриппа (А+В), парагриппа и аденовируса ( $p < 0,05$ ). Наличие в сыворотке крови больных РА высоких титров антител к РВ у половины обследованных лиц ( $48,6 \pm 5,7\%$ ) может свидетельствовать о значимости этой инфекции у данной категории больных (рис.2).

При исследовании мазков со слизистой оболочки полости рта методом РИФ в группе больных антиген ВПГ выявлен в  $51,3 \pm 5,7\%$ , ЦМВ – в  $23,6 \pm 4,8\%$  случаев, что имело достоверные отличия от контрольной группы ( $p < 0,05$ ). При исследовании материала синовиальной жидкости антиген вируса гриппа (А+В) выявлен в  $9,1 \pm 3,2\%$ , другие РВИ в  $31,4 \pm 5,3\%$ , герпесвирусы в  $43,5 \pm 5,7\%$  случаев.

Методом ИФА обнаружены антитела IgM-класса к ВПГ в  $17,8 \pm 6,4\%$ . Общее количество противовирусных антител IgG-класса было выявлено практически у всех обследованных. Число серопозитивных к ЦМВ было соответственно  $17,8 \pm 6,4\%$  и  $79,4 \pm 4,8\%$  лиц. Различия с контрольной группой в отношении IgM-класса для ВПГ и ЦМВ достоверны ( $p < 0,05$ ), по отношению IgG-класса (по общему числу серопозитивных) не достоверны ( $p > 0,05$ ). Что касается высоких титров антител ( $1:3200$  и  $>$ ) в сыворотках, то в группе РА процент лиц с такими титрами антител IgG-класса к ВПГ составил  $59,1 \pm 5,6\%$ , что достоверно отличалось от группы контроля (рис.3)

При обследовании больных методом ПЦР чаще всего обнаруживали ДНК ВПГ (у  $55,3 \pm 5,7\%$ ), ДНК ЦМВ -у  $26,3 \pm 4,8\%$  лиц в слюне, что имело достоверные отличия от контроля ( $p < 0,05$ ). Следовательно, в данной группе больных имелась связь поражения суставов с вирусной инфекцией (рис.4).

**У больных III группы (ОА)** в реакции РИФ, при исследовании мазков со слизистой оболочки полости носа, выявлены антигены вирусов респираторной группы у  $25,6 \pm 5,7\%$ , из них вирусы гриппа (А+В) - в  $13,5 \pm 3,9\%$ ; другие РВ - в  $12,1 \pm 3,7\%$ .

Обнаружены статистически значимые различия между данной и контрольной группами в отношении определения вирусов гриппа (А+В), аденовируса ( $p < 0,05$ ) (рис.1).

При обследовании серологическими методами группы больных ОА были выявлены высокие титры антител ( $1:40 >$ ) в сыворотке крови к вирусам респираторной группы в  $41,9 \pm 5,7\%$  случаев, из них вирусы гриппа (А+В) - в  $17,5 \pm 4,4\%$ , к другим РВ - в  $24,4 \pm 4,9\%$ . При сравнении этих больных с контрольными лицами обнаружены достоверные различия в отношении выявления антител к вирусу гриппа, парагриппа и аденовируса ( $p < 0,05$ ) (рис.2).

При исследовании мазков со слизистой полости рта методом РИФ общая доля выявленных антигенов ВПГ составила  $48,6 \pm 6,0\%$  случаев, ЦМВ –  $24,3 \pm 4,9\%$ , что имело достоверные отличия от контрольной группы ( $p < 0,05$ ). У больных данной группы, при исследовании материала синовиальной жидкости, выявлено наличие антигенов к вирусу гриппа (А+В) в  $12,1 \pm 3,8\%$ ; к другим РВ -  $27,0 \pm 5,2\%$ , герпесвирусам -  $32,4 \pm 5,4\%$  случаев.

При исследовании сыворотки крови методом ИФА оказалось, что антитела IgM-класса к ВПГ обнаружены в  $2,7 \pm 2,0\%$  случаев, общее количество антител IgG-класса к ВПГ имели все обследованные, что не имело статистически значимых различий с контрольной группой ( $p > 0,05$ ). Количество лиц с высоким титром антител ( $1:3200$  и  $>$ ) к ВПГ в группе ОА сопоставимо с РеА ( $64,8 \pm 5,7\%$  и  $62,3 \pm 5,5\%$  соответственно), что было в 3 раза выше по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). В группе больных ОА антитела IgM-класса к ЦМВ не выявлены, IgG-класса определены у всех обследованных больных. Высокие титры антител в сыворотках с содержанием антител к ЦМВ ( $1:3200$  и  $>$ ) в данной группе больных выявлено в  $23,0 \pm 5,1\%$ , что превышало показатель в контрольной группе в 2 раза ( $p < 0,05$ ) (рис.3).

Метод ПЦР выявлял в слюне чаще всего ДНК ВПГ -  $55,4 \pm 6,2\%$ , ДНК ЦМВ -  $25,6 \pm 5,3\%$  лиц, что имело достоверные отличия с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Следовательно, можно предположить, что у данной категории больных герпесвирусы играли этиологическую роль в поражении суставов (рис.4).

**Среди здоровых лиц** при использовании метода РИФ на респираторные инфекции получены отрицательные результаты. Антиген ВПГ обнаружен у  $11,5 \pm 3,6\%$  обследованных.

Серологическими методами были выявлены единичные случаи обнаружения антител к респираторным вирусам.

Метод ИФА в сыворотке крови не выявил антитела IgM-класса к ВПГ и ЦМВ, но обнаружил в  $94,9 \pm 2,4\%$  антитела IgG-класса (по общему количеству серопозитивных) к ВПГ и у  $79,5 \pm 2,4\%$  к ЦМВ.

Метод ПЦР в этой группе определил в крови только ДНК ВПГ -  $32,0 \pm 5,6\%$  случаев.

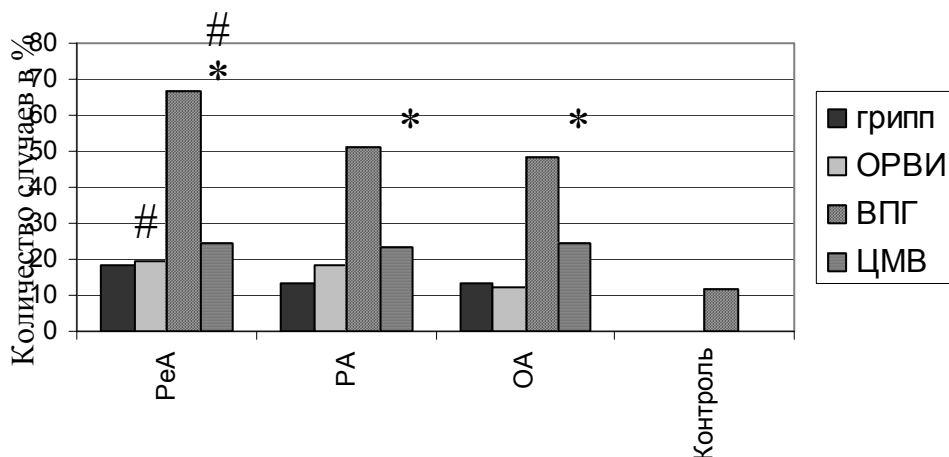
Таким образом, данные исследования подтверждают связь патологии ОДА с респираторной и герпесвирусной инфекцией.

### Выводы

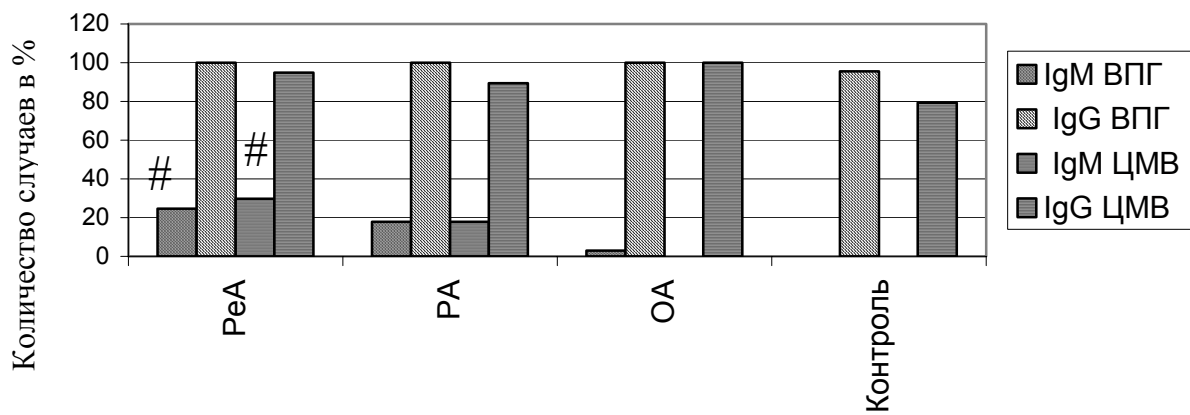
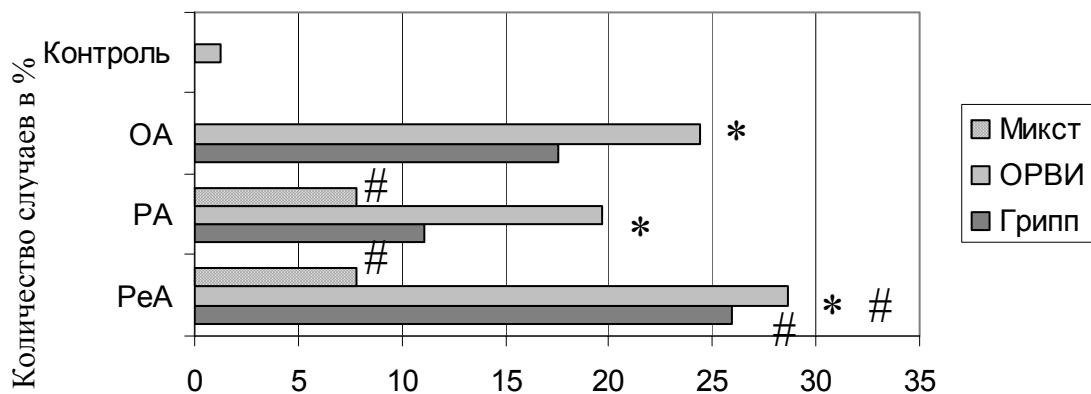
1. Подтверждены статистически значимые различия между всеми группами больных и контролем по данным иммунофлуоресцентной реакции (РИФ), иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР) по выявлению антигенов и антител респираторных и герпетических вирусов ( $p < 0,05$ ).
2. Выявлено наличие респираторных и герпетических вирусов при заболеваниях РеА, РА и ОА в синовиальной жидкости ( $p < 0,05$ ).

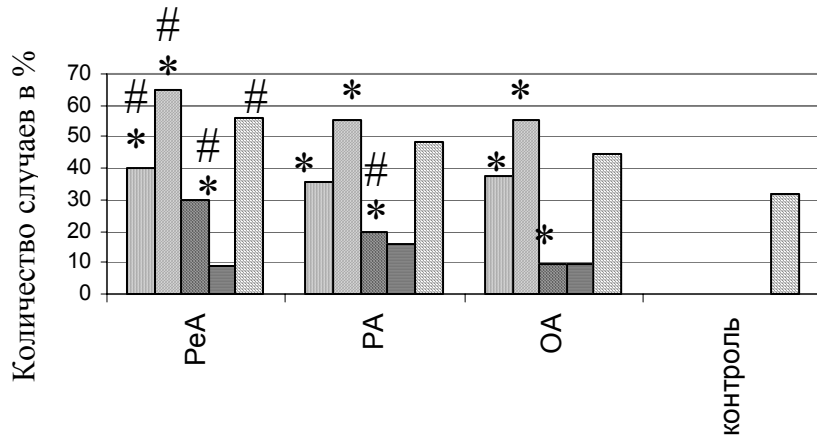
### ЛИТЕРАТУРА

1. Временная нетрудоспособность в связи с ревматическими заболеваниями у работников агропромышленного комплекса / Ю.А. Дорошенко, В.В. Багирова, И.П. Иванова [и др.] // Ревматология.- 1999.- №3.- С.8-11.
2. Вирус простого герпеса / А.Ф.Бочаров, В.Я. Кицак, В.Е. Бочаров [и др.] Новосибирск.:Наука,1982. –221 с.
3. Гейтельбаум М.З., Жаденов И.И, Ошина Б.С. Ревматоидный артрит и инвалидность// Ревматология.-1991.-№3.-С.5-8.
4. Горячев Д.В., Егорова О.Н. Балабанова Р.М. Роль вирусов в развитии ревматоидного артрита // Тер.арх.- 2001.- №2.-С.72-78.
5. Егорова О.Н., Балабанова Р.М. Чувиров Г.Н. Значение выявляемых при ревматических заболеваниях антител к вирусам семейства Herpesviridae // Тер.арх.- 1998.- Т.70.-№5.- С.41-45.
6. Petrov AV, Dudar LV, Malyi KD. Persistence of various infective agents in blood mononuclear leukocytes in a debut of rheumatoid arthritis // Ter Arkh.-2004.- 76 (5).- P.32-35.

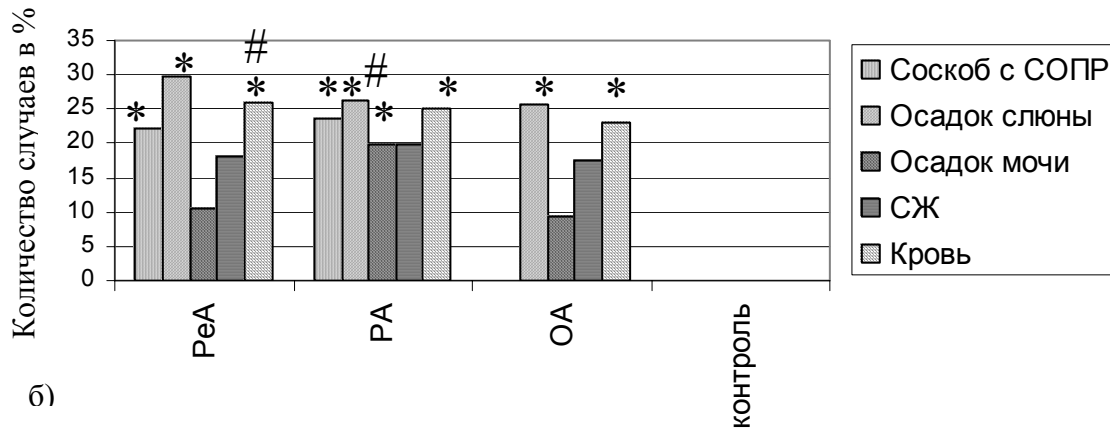








a)



б)