

Системная красная волчанка и оппортунистические инфекции: распространенность, клинические особенности

О.Н. Егорова, Р.М. Балабанова, Е.Г. Сажина

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Современная терапия системной красной волчанки (СКВ) предполагает длительное лечение цитостатическими препаратами, что нередко сопровождается активацией коморбидной инфекции, в том числе вирусной.

Цель исследования — определение особенностей клинической симптоматики СКВ, осложненной герпес-вирусной инфекцией.

Материал и методы. Обследовано 67 пациентов с СКВ с длительностью заболевания от 1 до 7 лет, получавших базисную терапию. Анализ данных анамнеза и серологическое обследование позволили выделить 3 группы больных: 1-я группа — 35 пациентов с вирусной инфекцией, из них 9 — со смешанной вирусно-бактериальной инфекцией; 2-я группа — 14 больных с бактериальной инфекцией и 3-я группа — 18 пациентов без вирусно-бактериальных осложнений.

Результаты исследования. Анализ клинической симптоматики позволил установить корреляцию высоких титров антител к цитомегаловирусу (ЦМВ) и вирусу Эпштейна–Барр (ВЭБ) с такими симптомами, как лихорадка, артрит, лимфаденопатия, кардит, гепатомегалия, мигрирующая эритематозная сыпь. Однако при сходстве клинических проявлений ЦМВ- и ВЭБ-инфекция имела и некоторую органоспецифичность. При СКВ сопутствующая коморбидная инфекция, особенно вирусная, способствовала развитию полиморфизма клинической картины с затяжным, ремиттирующим характером воспалительного процесса и недостаточной эффективностью глюкокортикоидной и иммуносупрессивной терапии.

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND OPPORTUNISTIC INFECTIONS: PREVALENCE, CLINICAL FEATURES

O.N. Egorova, R.M. Balabanova, E.G. Sazhina

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Current therapy for systemic lupus erythematosus (SLE) envisages long-term treatment with cytostatic drugs, which is frequently accompanied by activation of comorbid infection, including viral one.

Objective: to determine the clinical features of SLE complicated by herpesviral infection.

Subjects and methods. Sixty-seven patients with a 1-to-7 history of SLE who received first-line therapy were examined.

Results. The analysis of the history data and the results of a serological survey identified 3 groups of patients: 1) 35 patients with viral infection, of them 9 had mixed viral-and-bacterial infections; 2) 14 with bacterial infections and 3) 18 patients without viral-and-bacterial complications. The analysis of clinical symptoms established a correlation of high titers of antibodies to cytomegalovirus (CMV) and Epstein-Barr virus (EBV) with symptoms, such as fever, arthritis, lymphadenopathy, carditis, hepatomegaly and erythema migrans eruption. However, having the similar clinical manifestations, CMV and EBV infections had some organ specificity. In SLE, concomitant comorbid infection, viral infection in particular, contributed to the development of the clinical picture polymorphism with the protracted, remitting inflammatory process and the inadequate efficiency of glucocorticoid and immunosuppressive therapy.

Системная красная волчанка (СКВ) — аутоиммунное заболевание, характеризующееся гиперпродукцией антител к собственным клеткам и их компонентам, что ведет к хронизации иммунного воспаления и полиорганности процесса [1].

В последние годы достигнут значительный прогресс в лечении СКВ благодаря применению как базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), так и интенсивных методов коррекции заболевания.

Однако даже современные лекарственные схемы далеко не всегда позволяют контролировать активность заболевания и предотвращать развитие органной недостаточности из-за высокой частоты осложнений [1–3].

При СКВ коморбидные инфекции встречаются чаще (в 14–45% случаев, по данным больших клинических исследований), чем в популяции, и в 10 раз чаще, чем инфекционные осложнения при ревматоидном артрите [1, 2, 4]. Нередко инфекции выходят на первое место среди причин леталь-

ных исходов, опережая такие причины, как активность СКВ и сердечно-сосудистые осложнения [1, 2, 5]. Эта проблема особенно актуальна у иммунокомпрометированных больных СКВ, длительно принимающих глюкокортикоиды (ГК) и иммуносупрессоры, что повышает риск развития коморбидных или обострения хронических инфекций, в том числе вирусных [1, 3, 6, 7].

Одними из наиболее распространенных являются вирусы семейства *Herpesviridae* (HV). В настоящее время выделено и классифицировано свыше 100 представителей этого семейства, из них 8 антигенных серотипов вируса получены от человека (табл. 1) [8, 9].

Вирусы герпеса после инфицирования сохраняются в организме пожизненно в виде латентной инфекции и под влиянием ослабляющих факторов могут реактивироваться с образованием новых вирусов, вызывая клинически выраженные формы инфекции и способствуя развитию вторичной иммунологической недостаточности [8–10].

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 1. Характеристика *НВ* человека и основных клинических форм инфекции (В.А. Исаков и Т.А. Гаранжи, 2004, 2006)

Подсемейство	Таксономия и обозначение	Синонимы	Основные заболевания, ассоциированные с данным типом герпес-вирусов
α-Герпес-вирусы (<i>Alphaherpesvirinae</i>)	Human Herpes Virus 1 ВПГ1 (HSV1)	ВПГ1	Лабиальный герпес, герпес кожи и слизистых оболочек, офтальмогерпес, генитальный герпес, герпетические энцефалиты, пневмониты
	Human Herpes Virus 2 ВПГ2 (HSV2)	ВПГ2	Генитальный герпес, неонатальный герпес
	Human Herpes Virus 3 ВПГ3, ВВО-ОГ (VZV)	Вирус ветряной оспы, опоясывающего герпеса	Ветряная оспа, опоясывающий герпес
β-Герпес-вирусы (<i>Betaherpesvirinae</i>)	Human Herpes Virus 5 ЦМВ (HCMV)	ЦМВ	Врожденные поражения ЦНС, ретинопатии, пневмониты, гепатиты, сиалоадениты
	Human Herpes Virus 6 ВПГ6 (HHV6)	В-лимфотропный вирус	Синдром хронической усталости, внезапная экзантема, злокачественные новообразования, аутоиммунная патология, поражение ЦНС
	Human Herpes Virus 7 ВПГ7 (HHV7)	Т-лимфотропный вирус	Лимфопролиферативные заболевания, синдром хронической усталости, иммунодефицит
γ-Герпес-вирусы (<i>Gammapherpesvirinae</i>)	Human Herpes Virus 4 ВЭБ (EBV)	ВЭБ	Инфекционный мононуклеоз, назофарингеальная карцинома, лимфома Беркитта, волосатая лейкоплакия
	Human Herpes Virus 8 ВПГ8 (HHV8; KSHV)	Вирус саркомы Капоши	Саркома Капоши, лимфопролиферативные заболевания (лимфома первичного экссудата, многоочаговое заболевание Каastleмена)

Полиорганность клинических проявлений *НВ* часто затрудняет интерпретацию их симптомокомплекса и терапию при многих заболеваниях (табл. 2) [8–10].

Таким образом, одной из основных проблем терапии СКВ является сопутствующая вирусная инфекция, которая не только провоцирует отмену иммуносупрессивной терапии, но и активизирует и маскирует основное заболевание [1, 3, 6, 11, 12].

Цель исследования – определить особенности клинической симптоматики СКВ, осложненной *НВ*-инфекцией.

Материал и методы. В исследование включены 67 больных СКВ, соответствующих критериям ARA [13]. Преобладали женщины (62) среднего возраста (33,5±8,1 года) с длительностью заболевания от 1 до 7 лет, находящиеся на ста-

ционарном и амбулаторном лечении в Институте ревматологии РАМН.

Клиническая и иммунологическая характеристика больных СКВ представлена в табл. 3.

Помимо общеклинического обследования, которое позволило уточнить активность и полиорганность СКВ, у всех больных определяли специфические антивирусные антитела класса IgM и IgG в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) к цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов, вирусу Эпштейна–Барр (ВЭБ): ранний антиген (VCA) IgG и поздний антиген (EA) IgG.

До исследования все пациенты в течение 6 мес принимали ГК (17,8±5,3 мг/сут) и цитостатики: азатиоприн (90,5±53,2 мг/сут) – 15 больных, циклофосфан (220±110 мг/нед) – 50, микофенолат мофетил (1,0±0,5

Таблица 2. Клиническая классификация *НВ* (В.А. Исаков, Д.К. Ермоленко, 1991; В.И. Шахгильдян, 1997)

Продолжительность циркуляции <i>НВ</i> в организме	Механизм заражения	Клиника и локализация патологического процесса
Непродолжительная: острая форма инаппарантная (бессимптомная) форма	Врожденная инфекция	Типичные формы: поражение слизистых оболочек и ЖКТ (стоматит, гингивит, фарингит и др.) поражение глаз (офтальмогерпескератит, конъюнктивит и т.д.) поражение кожи (герпес губ, лица, рук, ягодиц и т.д.) генитальный герпес поражение нервной системы (менингит, неврит, энцефалит и т.д.) Генерализованный <i>НВ</i> : висцеральная форма (пневмония, гепатит, эзофагит и т.д.) диссеминированная форма (вирусный сепсис) Атипичные формы: отечная зостериформная герпетиформная экзема Капоши язвенно-некротическая геморрагическая
Длительная: латентная форма хроническая форма (с рецидивами) медленная форма	Приобретенная инфекция: первичная вторичная (рецидивирующая)	

Примечание. Здесь и в табл. 5: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 3. Клиническая и иммунологическая характеристика больных СКВ с коморбидной инфекцией на фоне иммуносупрессивной терапии (n=67)

Симптомы	СКВ (n=67)		1-я группа (n=35)		2-я группа (n=14)		3-я группа (n=18)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Эритема	21	31,3	10	28,5	4	28,5	7	38,8*
Алопеция	14	20,8	6	17,1	4	28,5	4	22,2
Капилляриты	62	92,5	35	100**	12	85,7	15	83,3
Энантема	28	41,7	13	37,1	6	42,8	9	50,0*
Ливедо	54	80,5	35	100*	9	64,2	10	55,5
Кожная сыпь	8	11,9	8	22,8**	—	—	—	—
Полиартралгии	42	62,6	29	82,8 *	7	50,0	6	33,3
Артрит	19	28,3	12	34,2	5	35,7	2	11,1
Миалгии	31	46,2	18	51,4	8	57,1	5	44,4
Температура тела 37–39,0°С	42	62,6	30	85,7*	9	64,2*	3	16,6
Лимфаденопатия	36	53,7	25	71,4*	9	64,2*	2	11,1
Кардит	14	20,8	11	31,4 *	3	21,4	—	—
Гепатомегалия	11	16,4	9	25,7	1	7,1	1	5,5
Поражение ЦНС	19	28,3	12	34,2	4	28,5	3	16,6
СОЭ >15 мм/ч	58	86,5	31	88,5	12	85,7	15	83,3
дсДНК(>30 ед.)	54	80,5	35	100**	9	64,2	10	55,5
АНФ (+)	64	95,5	35	100**	14	100	15	83,3
Криопреципитины (+)	28	41,7	21	60,0*	5	35,7	2	11,1
СРБ > 2,0 мг/%	17	25,3	7	20,0	10	71,4*	—	—
ЦИК > 130 ед. опт. пл.	53	79,1	30	85,7	12	85,7	11	61,1
РФ (+)	17	25,3	14	40,0*	3	21,4	—	—
Мочевой синдром (протеинурия < 0,5 г/л)	29	43,2	18	51,4	6	42,8	5	33,3
Нефрит (протеинурия > 0,5 г/л)	16	23,8	6	17,1	3	21,4	7	38,8

Примечание. * $p \leq 0,01$, ** $p \leq 0,04$ (между 1-м и 2-м определением внутри группы).

г/сут) – 2. В 33 (49,2 %) случаях проведена пульс-терапия ГК (350 ± 270 мг/сут) в сочетании с циклофосфамидом (200 мг/сут). Применение противовирусных препаратов исключалось.

Критериями отбора пациентов для исследования служили:

- достоверность диагноза СКВ;
- возраст 16–70 лет;
- длительность приема иммуносупрессивной терапии не менее 6 мес;
- письменное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с использованием программ Statistica 6,0. Применяли методы описатель-

ной статистики, при сравнении групп – непараметрические методы: точный метод Фишера (двусторонний вариант); при сравнении повторных изменений использовали критерий Вилкоксона. Взаимосвязь признаков оценивали методом ранговой корреляции Спирмена. Достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты исследования. В анамнезе у 49 (73,1%) больных, принимавших в течение 6 мес ГК и цитостатики, выявлены реактивация или обострение хронических коморбидных инфекций: у 58,2% – частые ОРЗ-подобные заболевания, у 38,8% – боль в горле и у 32,8% – гнойничковая сыпь (табл. 4). Рецидивы оппортунистических инфекций отмечались ежемесячно у 23 (34,3%) больных (у 4 на фоне приема азатиоприна и у 19 на фоне лечения циклофосфа-

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 4. Сопутствующая инфекция у больных СКВ на фоне терапии БПВП (n=67)

Сопутствующая инфекция	Данные анамнеза за 6 мес		Данные на момент обследования	
	абс.	%	абс.	%
Пневмония	6	8,9	—	—
Трахеобронхит	11	16,4	5	7,4
Боль в горле	26	38,8	13	19,4
Ангина	4	5,9	1	1,4
Гайморит	2	2,9	1	1,4
ОРЗ-подобные заболевания	39	58,2	21	31,3
Хронический ринит	14	20,8	9	13,4
Цистит	8	11,9	3	4,4
Пиелонефрит	12	17,9	2	2,9
Гепатит:				
В	5	7,4	5	7,4
С	1	1,4	1	1,4
Гнойные инфекции кожи:				
фурункулез	2	2,9	—	—
рожа	1	1,4	—	—
гнойничковая сыпь	22	32,8	11	16,4
Микоз слизистых оболочек и кожных покровов	14	20,8	11	16,4
Хламидиоз	3	4,4	1	1,4
<i>Herpes labialis</i>	15	22,3	9	13,4
<i>Herpes zoster</i>	4	5,9	1	1,4

ном), что практически затрудняло системный прием базисной терапии. У 42,8% больных отмечена сочетанная вирусно-бактериальная инфекция и у 57,1% — вирусная инфекция. Типирование бактериального агента не проводилось ни в одном случае. Из 67 пациентов только у 18 (26,8%) на фоне базисной терапии не было вирусно-бактериальных осложнений.

Учитывая высокую частоту НВ-инфекции в популяции, мы изучали этот тип вирусной инфекции при СКВ на фоне иммуносупрессивной терапии [1, 3–5, 12].

Для подтверждения НВ-инфекции у пациентов с хроническим течением СВК, длительно получавших иммуносупрессивную терапию, был выбран диагностически значимый метод обследования — ИФА. Этот экономичный метод серологического исследования позволяет диагностировать активную (IgM) и/или хроническую (IgG) вирусную инфекцию [8–10, 14].

На момент обследования у 31,3% больных выявлено ОРЗ-подобное заболевание и у 19,4% — боль в горле. У 14 (20,8%) больных клиническая картина соответствовала бактериальной инфекции: поражение мочеполовой (у 5) и легочной (у 9) системы (см. табл. 4). У 20 больных цитостатическая терапия была отменена за 5–7 дней до включения в исследование: у 4 — из-за трахеобронхита, у 1 — из-за цистита, у 2 — из-за пиелонефрита, у 3 — из-за боли в горле, у 1 — из-за ангины, у 6 — из-за ОРЗ-подобного заболевания, у 1 — из-за хронического ринита, у 1 — из-за гайморита и у 1 — из-за *herpes zoster* (см. табл. 4).

Серологическое обследование 67 пациентов выявило антивирусные антитела IgG к ЦМВ (86,5% случаев) и VCA IgG к ВЭБ (56,7%), несколько реже ВПГ 1 к IgG (38,8%) и ВПГ 2 к JgG (26,8%). Активную ЦМВ- и ВЭБ-инфекцию по наличию IgM и антигена диагностировали у 26 (38,8%) и 19 (28,3%) пациентов соответственно, причем у 11 выявлено сочетание продукции антител IgM к ЦМВ и EA IgG к ВЭБ.

У 29 (43,2 %) больных, в том числе у 9 пациентов 2-й группы, отмечена продукция антивирусных антител (IgG к ЦМВ и/или VCA к ВЭБ) в низких титрах без клинической симптоматики, что не является диагностически значимым маркером вирусной инфекции, однако указывает на иммунологическую «настороженность» организма и латентное течение вирусной инфекции [3, 8, 11].

Существенных различий уровня антивирусных антител в зависимости от длительности заболевания не выявлено, но имелась некоторая возрастная особенность: у лиц молодого возраста (до 30 лет) преобладала продукция IgM к ЦМВ (25,3%) и EA к IgG (29,8%), что свидетельствует о недавнем контакте с инфекцией, а в более старшем возрасте (35–45 лет) — IgG к ЦМВ (38,8%) и ВЭБ (VCA IgG — 32,8%; $p < 0,01$, $r = 0,82$). За позитивные принимали только диагностически значимые титры.

Таким образом, на основании данных анамнеза и серологического обследования мы выделили 3 группы больных: 1-я группа — 35 пациентов с вирусной инфекцией, у 9 из которых инфекция носила смешанный вирусно-бактериаль-

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 5. Симптомы и поражения, вызванные СКВ, ЦМВ и ВЭБ

СКВ	ЦМВ	ВЭБ
Температура тела 37–40°C, длительно	Повышение температуры или эпизодическая повторяющаяся лихорадка	Температура тела 38–40°C в течение 5–30 дней
«Люпоидный» гепатит, гепато-, спленомегалия, повышение уровня трансаминаз	Гепатит, гепато-, спленомегалия, повышение уровня трансаминаз	Гепатит, гепато-, спленомегалия, повышение уровня трансаминаз
Лимфаденопатия	Лимфаденопатия	Лимфаденопатия шейной области
Миалгии, миозит	Миалгии	Миалгии
Дисфагия и дилатация пищевода, ослабление перистальтики, язвы слизистых оболочек органов пищеварения	Поражение ЖКТ, язвы органов пищеварения, панкреатит	Поражение ЖКТ, язвы органов пищеварения
Фотосенсибилизация	Двусторонний хориоретинит, тонзиллит	Ретинит, фарингит, тонзиллит
Плеврит, пневмонит	Пневмония (двусторонняя с симметричным поражением легких)	Увеличение бронхолегочных лимфатических узлов, пневмония
Перикардит, эндокардит, миокардит	Миокардит	Миокардит
Психозы, судороги, краниальная и периферическая нейропатия, головные боли и т.д.	Менингоэнцефалит	Острый психоз, мозжечковый синдром, полирадикулоневрит, мини-менингоэнцефалит
«Бабочка», полициклические высыпания, хейлит, энантема, сетчатое ливедо, капилляриты, алопеция	Мигрирующая эритематозная сыпь	Редко эритематозная сыпь, геморрагическая сыпь на теле
Слабость, вялость	Слабость, вялость	Слабость, вялость
Артралгии	Артралгии	Артралгии
Мочевой синдром, признаки нефрита	Мочевой синдром	Мочевой синдром
Анемия, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, АНФ, дсДНК, АНФ-Нер2	Лимфоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения. АНФ, дсДНК (в умеренных титрах)	Лимфоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения. АНФ, дсДНК (в умеренных титрах)
Эффективна терапия ГК, иммуносупрессорами	Неэффективна терапия ГК и иммуносупрессорами	Неэффективна терапия ГК и иммуносупрессорами

ный характер; 2-я группа – 14 больных с бактериальной инфекцией и 3-я группа – 18 пациентов без вирусно-бактериальных осложнений.

Все пациенты независимо от наличия коморбидной инфекции имели типичную для СКВ полиорганную симптоматику и иммунологические показатели. Обращали на себя внимание позитивность по ревматоидному фактору (РФ) и повышение уровня СРБ у 1/4 пациентов (см. табл. 3).

Для пациентов с коморбидной бактериальной инфекцией (2-я группа) в отличие от группы сравнения (3-я группа) было характерно более частое развитие неэрозивных артритов лучезапястных суставов и мелких суставов кистей при легочной патологии (у 4 больных) и голеностопных суставов при мочеполовой инфекции (у 1). Типичными были также повышение температуры тела ($p < 0,01$) и лимфаденопатия ($p < 0,01$). Эта группа больных имела высокий уровень СРБ ($p < 0,01$), а в 21,4% случаев выявлен РФ, который не определялся у пациентов 3-й группы.

Особый интерес представляла 1-я группа больных с сопутствующей вирусной инфекцией. У всех этих пациентов имела сосудистая патология: сетчатое ливедо ($p < 0,01$) и капилляриты ($p < 0,04$). Суставной синдром характеризовал-

ся частыми мигрирующими артралгиями (82,8%, $p < 0,01$), реже наблюдался неэрозивный артрит лучезапястных и/или мелких суставов кистей (34,2%). Мигрирующая полиморфная или геморрагическая сыпь имела у 22,8% больных ($p < 0,04$) и не встречалась в других группах. Более часто отмечалась гепатомегалия (25,7%) по сравнению с 7,1 и 5,5% во 2-й и 3-й группах. Признаки кардита отмечены в 31,4% случаев ($p < 0,01$), тогда как в 3-й группе он не встречался. Из лабораторных показателей обращало на себя внимание наличие у всех больных 1-й группы антител к антинуклеарному фактору – АНФ ($p < 0,01$) и к двуспиральной (дс) ДНК, что вдвое превышало их частоту у пациентов 2-й и 3-й групп ($p < 0,01$), а также более частое наличие криоглобулинов – 60% против 11,1% в группе больных СКВ без сопутствующей инфекции ($p < 0,01$). РФ также чаще обнаруживали у пациентов с СКВ и вирусной инфекцией (40,0%, $p < 0,01$) при его отсутствии у пациентов 3-й группы. Поражение почек преимущественно характеризовалось мочевым синдромом с протеинурией $< 0,5$ г/л и незначительным изменением мочевого осадка у 18 (51,4%) больных (см. табл. 3).

Для уточнения роли вирусной инфекции в клинической картине СКВ мы провели корреляционный анализ, показав-

ший прямую связь высоких титров антител к ЦМВ и ВЭБ с такими симптомами, как капилляриты ($p=0,03$, $r=0,69$), лихорадка ($p=0,001$, $r=0,84$), полиартралгии ($p=0,001$, $r=0,74$), лимфаденопатия ($p=0,0001$, $r=0,78$), кожная сыпь ($p=0,04$, $r=0,84$), кардит ($p=0,009$, $r=0,62$), гепатомегалия ($p=0,04$, $r=0,62$), поражение ЦНС, в том числе выраженная головная боль, судороги, нарушение зрения ($p=0,05$, $r=0,68$). Однако при сходстве клинических проявлений ЦМВ- и ВЭБ-инфекция имели некоторую органоспецифичность. Так, поражение ЦНС, суставов (полиартралгии) и печени чаще встречалось у пациентов с ЦМВ, а лимфаденопатия и геморрагическая сыпь – у больных с ВЭБ.

Поражение почек в виде мочевого синдрома имелось у 43,2% обследованных, встречаясь в 5 раз чаще у больных с оппортунистическими инфекциями, причем у пациентов с *HV*-инфекцией в 62,8% случаев отмечена корреляция с высокими титрами антител к ЦМВ и ВЭБ ($p=0,001$, $r=0,74$ и $p=0,002$, $r=0,68$).

Сопоставление лабораторных показателей с наличием антител к *HV* выявило следующие корреляции:

- титра АНФ и РФ с титром антител к ЕА ВЭБ ($r=0,48$; $p=0,01$);
- уровня СОЭ, титра дсДНК и РФ со степенью репликации ЦМВ в лейкоцитах ($r=0,45$; $p=0,04$);
- числа тромбоцитов с титром IgM к ЦМВ ($r=0,48$; $p=0,03$) и с IgM к ВПГ 1 ($r=-0,77$; $p=0,001$).

Обратная корреляция была между продукцией интерферона (ИФН) γ и особенно α и IgG-антителами к ЦМВ и VCA ВЭБ ($p < 0,01$, $r = -0,82$).

У 9 пациентов 2-й группы, у которых были выявлены низкие титры IgG к ЦМВ и VCA IgG к ВЭБ в клинической картине отмечались: артрит/полиартралгии (4 больных), лихорадка (4), лимфаденопатия (6), миалгии (4), кардит (1).

У пациентов с сопутствующей коморбидной инфекцией, особенно вирусной, воспалительный процесс приобретал полиморфный затяжной, ремиттирующий характер при недостаточной эффективности ГК- и иммуносупрессивной терапии, что потребовало проведения пульс-терапии у 15 (45,5%) из 33 больных.

Для уточнения диагноза СКВ и необходимости назначения противовирусной терапии целесообразно дальнейшее накопление клинического материала с проведением не только серологического, но и вирусологического и молекулярно-биологического исследований в сочетании с определением показателей интерферонов статуса и фагоцитарного индекса.

Обсуждение. Термин «герпес» (от греч. «herpein» – ползти) известен врачам более 2000 лет. «Простуда», или «лихорадочный герпес», была описана римским врачом Геродотом в 100 г. до н.э. Упоминания о нем встречаются в трактатах «отцов медицины» – Гиппократ, Авиценны и Парацельса.

Вирусы, вызывающие герпетические инфекции, являются оппортунистическими практически для любого взрослого человека. При нормальном функционировании иммунной системы *HV* клинически незначимы и не влияют на прогноз болезни [8–10, 15, 17].

Общепринятой классификации *HV* нет. Различными авторами предлагаются рабочие классификации в зависимости от продолжительности персистенции *HV* в организме, механизмов заражения, клиники и локализации патологического процесса (см. табл. 2) [8–10].

Спектр клинических проявлений *HV* отличается значительным разнообразием и зависит от локализации патологического процесса и его распространенности, состояния иммунной системы больного и антигенного типа вируса. Так, более тяжелое течение заболевания отмечается после первичного инфицирования, когда отсутствуют специфические антитела к *HV*; при иммунодефицитных состояниях различного генеза, у детей раннего возраста с незрелой иммунной системой [4, 8, 16]. Группами риска являются пациенты с первичным и вторичным иммунодефицитным состоянием, получающие иммуносупрессивную системную терапию (пульс-терапия и/или длительное лечение ГК, цитостатиками), новорожденные и взрослые с бактериальной пневмонией, туберкулезом, гепатитом и другими инфекциями, беременные, лица с массивными кровопотерями и/или реципиенты крови и т.д. [8, 12, 16].

Герпес-вирусы способны поражать практически все органы и системы организма, вызывая острую, хроническую и латентную (инаппарантную) формы инфекции. По прогнозам Всемирного банка информации, герпетические инфекции в ближайшем будущем станут «глобальной проблемой человечества». Особое значение *HV* приобретают в связи с их широким распространением и пожизненным инфицированием людей в любом возрасте. Некоторые специалисты даже используют термин «герпетическая болезнь», подчеркивая политропность герпес-вирусов [8, 9].

Нередко герпес протекает на фоне других инфекционных или соматических заболеваний (микстинфекция). Это серьезная проблема для диагностики в связи с воздействием на организм 2 или более возбудителей вирусной, бактериальной или иной этиологии. Микстинфекция существенно отличается от самостоятельных нозологических форм, вызываемых аналогичными возбудителями, своеобразным развитием патологического процесса и клинических проявлений, более тяжелым течением и частыми неблагоприятными исходами [4–8].

Иммунные нарушения в звеньях противовирусной защиты определяют особенности течения заболевания, прогноз, качество и продолжительность жизни конкретного человека.

Таким образом, *HV* могут не только вызывать «легко проходящее» заболевание, но и, «маскируясь», провоцировать активацию основного заболевания.

Наше исследование подтвердило высокую частоту выявления антител к *HV* у больных СКВ [14, 17], что могло быть следствием гиперпродукции антител в ответ на перенесенную ранее или латентную вирусную инфекцию. Это важно учитывать у пациентов с ревматическими заболеваниями, длительно получающих ГК и цитостатическую терапию [1–5, 12, 14, 15, 18].

Выявленная нами частота инфекционных осложнений при СКВ (73,1%) совпадает с данными других авторов [1, 2, 4, 15, 19].

Особый интерес представляет схожесть клинической симптоматики вирусной инфекции и СКВ (табл. 5). Несмотря на, казалось бы, одинаковые клинические проявления ЦМВ- и ВЭБ-инфекции, можно заметить характерные для того или иного типа вируса особенности, которые были типичны и для СКВ [1, 3, 6, 7, 12, 19]. Однако у больных СКВ с коморбидной вирусной инфекцией терапия БПВП была малоэффективна. Такие случаи тре-

буют обязательного обследования на наличие ЦМВ, ВЭБ и других вирусов этого семейства.

Учитывая полученные данные, возникает вопрос: являются ли вирусы пассивными «свидетелями» аутоиммунных нарушений при СКВ или поддерживают антигенную стимуляцию клеток иммунной защиты макроорганизма? [1, 3–5, 12, 19]. Скорее всего, последнее. Во-первых, сходство аминокислотных последовательностей в структуре вируса и хозяина может привести к продукции антител не только к вирусному антигену, но и клеткам хозяина, провоцируя развитие аутоиммунных реакций. Во-вторых, встраиваясь в геном хозяина, вирус изменяет ответ иммунных клеток на «свое–чужое» и приводит к активации иммунной защиты. В-третьих, вирусный антиген после презентации лимфоцитам вызывает образование каскада цитокинов, в частности ИЛ 6 [20–22]. Нуклеарный фактор, контролируемый ИЛ 6, вовлечен в транскрипторную регуляцию генов белков острой фазы и распознает элементы капсидной оболочки некоторых вирусов как ИЛ 6 [20, 22]. Участие виру-

сов в гиперпродукции провоспалительных цитокинов обусловлено и их способностью индуцировать ИФН γ , активирующий выработку ФНО α , запускающего процессы, итогом которых является органная патология, характерная для хронического воспаления [1, 3–5, 20, 21]. В этих процессах участвуют цитотоксические лимфоциты, активность которых усиливается в результате экспрессии HLA – главного комплекса гистосовместимости на ИФН γ и ФНО α [21]. Такой сценарий описан L.D. Kohn и соавт. при аутоиммунном тиреоидите [23].

Таким образом, активная репликация/персистенция вирусов в иммунокомпетентных клетках приводит к развитию порочного круга, который не всегда удается прервать противовоспалительной терапией и назначением цитостатических иммуносупрессоров. Неясен вопрос о необходимости противовирусной терапии и вакцинопрофилактики, особенно у пациентов с частыми рецидивами герпетической инфекции, находящихся на цитостатической терапии [1, 3, 4, 5, 24, 25].

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Lu J.Y., Chen D.Y., Hsieh C.W. et al. Association of Epstein-Barr virus infection with systemic lupus erythematosus in Taiwan. *Lupus* 2007; 16: 168–75.
- Клюквина Н.Г., Насонов Е.Л. Иммуносупрессивная терапия системной красной волчанки: достоинства, недостатки и возможности совершенствования. *РМЖ* 2007; 15(8): 635–41.
- Sekigawa I., Nawata M., Seta N. et al. Cytomegalovirus infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheum* 2002; 20: 559–64.
- Iliopoulos A.G., Tsokos G.C. Immunopathogenesis and spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Sem Arthr Rheum* 1996; 25: 318–36.
- Petri M. Infection in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin Am* 1998; 24(2): 424–56.
- Takei M., Yamakami K., Mitamura K. et al. A case of systemic lupus erythematosus complicated by alveolar hemorrhage and cytomegalovirus colitis. *Clin Rheumatol* 2007; 26(2): 274–7.
- Shahnaz S., Choksi M.T., Tan I.J. Bilateral cytomegalovirus retinitis in a patient with systemic lupus erythematosus and end-stage renal disease. *Mayo Clin Proc* 2003; 78(11): 1412–5.
- Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. СПб., 2006; 12–150.
- Баринский И.Ф., Бикбулатова Р.М. Герпесвирусные инфекции (диагностика и лечение). М., 1990; 77–81.
- Шахгильдян В.И. Цитомегаловирусная инфекция. *Новый мед журнал* 1997; 2: 2–6.
- Kosminsky S., de Menezes R.C., Coelho M.R. Epstein-Barr virus infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Rev Assoc Med Bras* 2006; 52(5): 352–5.
- Barzilai O., Sherer Y., Ram M. et al. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in autoimmune diseases: are they truly notorious? A preliminary report. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 108: 67–77.
- Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.F. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 1982; 25: 1271–7.
- Егорова О.Н., Балабанова Р.М. Противовирусная терапия при ревматических заболеваниях. *Фарматека* 2007; 6: 90–4.
- David N Posnett and Dmitry Yarin. Amplification of autoimmune disease by infection. *Art Res Ther* 2005; 7: 74–84.
- Unanue E.R. Viral infections and nonspecific protection—good or bad? *N Engl J Med* 2007; 357(13): 1345–6.
- Егорова О.Н., Балабанова Р.М., Чувилов Г.Н. Значение выявляемых при ревматических заболеваниях антител к вирусам семейства *Herpesviridae*. *Тер арх* 1998; 5: 41–5.
- Насонов Е.Л., Козлов Р.С., Якушин С.Б. Инфекционные осложнения терапии блокаторами фактора некроза опухоли: предупрежден – значит вооружен. *Науч-практич ревматол* 2007; 4 (прилож): 38–48.
- James J.A., Neas B.R., Moser K.L. et al. Systemic lupus erythematosus in adults is associated with previous Epstein-Barr virus exposure. *Arthrit Rheum* 2001; 44: 1122–6.
- Kashiwagi Y., Kawashima H., Sato S. et al. Virological and immunological characteristics of fatal virus-associated haemophagocytic syndrome (VAHS). *Microbiol Immunol* 2007; 51(1): 53–62.
- Chowdhary V.R., Grande J.P., Luthra H.S. et al. Characterization of haemorrhagic pulmonary capillaritis: another manifestation of Pristane-induced lupus. *Rheumat (Oxford)* 2007; 46(9): 1405–10.
- Sato S., Kawashima H., Oshiro H. et al. Virological and immunological characteristics of a 19-year-old Japanese female with fatal outcome with Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome. *J Clin Virol* 2004; 31(3): 235–8.
- Kohn L.D., Kosugi S., Ban T. et al. Molecular basis for the autoreactivity against thyroid stimulating hormone receptor. *Int Rev Immunol* 1992; 9: 135–65.
- Takei M., Yamakami K., Mitamura K. et al. A case of systemic lupus erythematosus complicated by alveolar hemorrhage and cytomegalovirus colitis. *Clin Rheumatol* 2007; 26(2): 274–7.
- Hayashi T., Lee S., Ogasawara H. et al. Exacerbation of systemic lupus erythematosus related to cytomegalovirus infection. *Lupus* 1998; 7(8): 561–4.