

# ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ПЕЧЕНОЧНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ С РЕАКТИВНЫМИ АРТРИТАМИ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Доц. В. М. Савво, Е. А. Яновская, проф. М. Л. Кочина

Харьковская медицинская академия последипломного образования

*Представлены результаты оценки особенностей взаимосвязей воспалительных и печеночных показателей у детей с реактивными артритами (РеА) с герпетической инфекцией и без нее. С использованием факторного анализа показано, что носительство герпеса усугубляет прогноз течения РеА и может приводить к затяжным и рецидивирующим его вариантам. Персистенция герпетической инфекции мало влияет на состояние печени, однако на фоне воспаления при РеА может ухудшаться белково-синтетическая функция печени.*

## ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ ЗАПАЛЬНИХ І ПЕЧІНКОВИХ ПОКАЗНИКІВ У ДІТЕЙ З РЕАКТИВНИМИ АРТРИТАМИ ІЗ СУПУТНЬОЮ ГЕРПЕТИЧНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

Доц. В. М. Савво, К. О. Яновська, проф. М. Л. Кочина

*Представлені результати оцінки особливостей взаємозв'язків запальних і печінкових показників у дітей з реактивними артритами (РеА) з герпетичною інфекцією і без неї. З використанням факторного аналізу показано, що носійство герпесу посилює прогноз перебігу РеА і може призводити до затяжних і рецидивних варіантів. Персистенція герпетичної інфекції мало впливає на стан печінки, однак на тлі запалення при РеА може погіршуватися білково-синтетична функція печінки.*

## THE FEATURES OF RELATIONSHIP INFLAMMATORY AND HEPATIC INDICATORS IN CHILDREN WITH REACTIVE ARTHRITIS WITH CONCOMITANT HERPES INFECTION

V. M. Sawvo, E. A. Yanovska, M. L. Kochina

*Presents an assessment of the relationship characteristics of inflammatory and hepatic parameters in children with reactive arthritis with herpes infection and without it. With the use of factor analysis showed that carriers of the herpes exacerbates the current forecast of ReA and may lead to protracted and relapsing course. Persistence of herpes infection has little effect on the liver, but against the background of inflammation in the ReA may worsen protein-synthetic liver function.*

Рост заболеваемости и значительное распространение рецидивирующих вариантов течения реактивных артритов (РеА) у детей, сложность дифференциальной диагностики с другими ревматическими заболеваниями, протекающими с суставным синдромом, определяют актуальность исследований, проводимых в этой области различными авторами [3, 5, 9]. РеА встречается у 86,9 на 100 тыс. детского населения [1, 5].

В настоящее время известно более 200 видов микроорганизмов, способствующих развитию РеА [1, 2, 5, 9]. В последние годы многие авторы отмечают частую встречаемость сочетанных

процессов, например РеА, вызванных различными микроорганизмами, в комбинации с герпетической инфекцией [2, 4, 7, 8].

Роль вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов как триггерного фактора РеА неоднозначна. В современной литературе герпетическая инфекция рассматривается как составляющая микст-инфекции, вызывающей РеА. Многие авторами отмечена постоянная тенденция к росту заболеваемости, обусловленной герпетической инфекцией.

Наиболее важным биологическим свойством герпесвирусов в патогенезе заболеваний

является их способность к латентному существованию. Герпесвирусы способны пожизненно персистировать в организме человека и вызывать заболевания с многообразными клиническими проявлениями. Один из самых обсуждаемых вопросов — это способность данных вирусов вызывать артриты, а также связанные с этим патогенетические механизмы [4, 8, 11]. Механизмы участия вирусов и реализация их патогенного влияния на сустав может осуществляться двумя путями: за счет прямого воздействия на синовиоциты (герпес 1-го типа) или через инфицирование вирусами лейкоцитов, находящихся в синовиальной жидкости. После разрушения лейкоцитов вирусы фагоцитируются клетками синовиальной оболочки с последующей их персистенцией. Герпесвирусным инфекциям, как при ревматоидных артритах (РА), так и при РеА, присущ значительный потенцирующий эффект развития иммунодефицита и иммунопатогенных реакций [4, 8, 12].

В последние годы многие авторы отмечают частую встречаемость сочетанных процессов: РА и рецидивирующего герпеса разных локализаций, РеА, вызванного хламидиями, в комбинации с герпетической инфекцией [4, 8]. В связи с вышеизложенным, исследование особенностей течения РеА при наличии сопутствующей герпетической инфекции у детей представляет значительный интерес.

**Цель работы** — изучение влияния персистирующей герпетической инфекции на активность РеА, особенности его течения и функциональное состояние печени.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе детского кардиоревматологического отделения ГДКБ № 24 было обследовано 150 больных РеА (75 девочек, 75 мальчиков) в возрасте от 1 года до 17 лет. Было выделено 3 группы детей (табл. 1): дети дошкольного возраста (1–6 лет), младшего школьного возраста (7–10 лет), дети старшего возраста (11–17 лет).

У всех детей определялись показатели, характеризующие воспалительный процесс (количество лейкоцитов, СОЭ, уровень сиаловых кислот, серомукоидов, СРБ, концентрация церулоплазмينا) и печеночные показатели (показатель тимоловой пробы (ТП); уровень общей щелочной фосфатазы (ЩФ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). Для идентификации

«триггерных» микроорганизмов РеА был использован иммуноферментный анализ крови, позволяющий определить IgM и G следующих возбудителей: хламидия trachomatis, хламидия pneumoniae, микоплазма pneumoniae, микоплазма hominis, уреоплазма urealyticum, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, ВЭБ [10].

Таблица 1

#### Распределение детей на группы в зависимости от пола и возраста

Пол	Возрастная группа, годы		
	1–6	7–10	11–17
Мужской	34	23	18
Женский	26	14	35
Всего	60	37	53

Для оценки структуры взаимосвязей исследованных показателей у детей при РеА с носительством герпетической инфекции и без нее был использован факторный анализ [6]. Для оценки остроты воспалительного процесса нами был введен интегративный показатель воспаления. Этот показатель определялся путем деления показателей, характеризующих воспаление (количество лейкоцитов, СОЭ, уровень сиаловых кислот, серомукоидов, СРБ, концентрация церулоплазмينا), на верхнюю границу нормы для этих показателей с последующим суммированием результатов. Расчет такого показателя позволяет оценить остроту воспалительного процесса у каждого из пациентов и сравнить результаты для всех пациентов, что особенно важно при разнонаправленных изменениях воспалительных показателей.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В зависимости от этиологии РеА при остром течении артрита были выделены группы детей с артритами после носоглоточных инфекций ( $59 \pm 4,6\%$ ), урогенитальными ( $17 \pm 12,5\%$ ), постстрептококковыми ( $12,5 \pm 9,8\%$ ) и постреспираторными артритами ( $11,5 \pm 9\%$ ). Также была выделена группа больных с затяжным вариантом течения РеА.

Дети, перенесшие РеА с острым течением с урогенитальным вариантом артрита, в зависимости от непосредственного инфекционного агента были разделены согласно следующим факторам: артриты, вызванные урогенитальной микст-инфекцией (*U.urealyticum* + *M.hominis*) — 7 детей ( $37 \pm 11,2\%$ ), микоплазмой

hominis — 10 детей ( $52,6 \pm 11,5\%$ ), хламидией trachomatis — 1 ребенок ( $5,2 \pm 1,2\%$ ), уреоплазмой urealyticum — 1 ребенок ( $5,2 \pm 1,2\%$ ).

Дети, перенесшие реактивный артрит с острым течением с респираторным триггерным фактором (постреспираторные артриты), в зависимости от возбудителя были разделены согласно следующим факторам: артриты, вызванные микст-инфекцией (хламидия pneumoniae + микоплазма pneumoniae), — 1 ребенок ( $7,7 \pm 5,2\%$ ), вызванные хламидией pneumoniae — 9 детей ( $69,2 \pm 13,4\%$ ), микоплазмой pneumoniae — 3 ребенка ( $23 \pm 11,7\%$ ).

Группа из 38 детей с рецидивирующими артритами также была разделена в зависимости от триггерного фактора: урогенитальные артриты — 10 детей ( $26 \pm 7,1\%$ ), постреспираторные артриты — 10 детей ( $26 \pm 7,1\%$ ), артриты после носоглоточных инфекций — 18 детей ( $47 \pm 8,1\%$ ).

В зависимости от инфекционного фактора среди детей, перенесших рецидивирующий урогенитальный артрит (10 детей), были выделены следующие группы: артриты, вызванные микст-инфекцией (хламидия trachomatis + микоплазма hominis + уреоплазма urealyticum), — 3 детей ( $30 \pm 14,5\%$ ), вызванные микоплазмой hominis — 6 детей ( $60 \pm 25,5\%$ ), хламидией trachomatis — 1 ребенок ( $10 \pm 6,0\%$ ).

Обращает на себя внимание тот факт, что все постреспираторные рецидивирующие артриты были вызваны хламидией pneumoniae.

Герпетическая инфекция встречается преимущественно в группах детей с урогениталь-

ными (53%) и постреспираторными (54%) артритами. Интересен тот факт, что обе группы артритов вызваны внутриклеточными инфекциями (микоплазмами, хламидиями). Анализ данных показал, что герпетическая инфекция сопутствует РеА у 43 детей (21,4%) обследованной группы, что указывает на значительную ее распространенность (рис. 1).

Изучены факторные структуры, позволяющие проанализировать взаимосвязи в системе показателей, характеризующих остроту воспалительного процесса (рис. 2а) и состояние печени у детей с герпетической инфекцией и без нее (рис. 2б). Очевидно, что у пациентов с герпесом и без него структуры исследуемых систем показателей существенно отличаются.

У детей с герпетической инфекцией факторная структура пластичная (рис. 2а), поскольку образована двумя факторами, вклад которых в общую дисперсию составляет 64% (на случайную составляющую приходится 36%). У детей без герпеса факторная структура компактная, образована одним фактором, на который приходится 54% общей дисперсии, что указывает на значительный вклад случайной составляющей.

У детей с герпетической инфекцией и без нее первый фактор, объединяющий все показатели, может быть назван «воспалительным». Поскольку связи всех показателей с первым фактором отрицательные, то его влияние выражается в их снижении. Различия между двумя изучаемыми группами по первому фактору состоят только в степени связей между



Рис. 1. Распространенность герпетической инфекции у детей с реактивными артритами в соответствующих этиологических группах

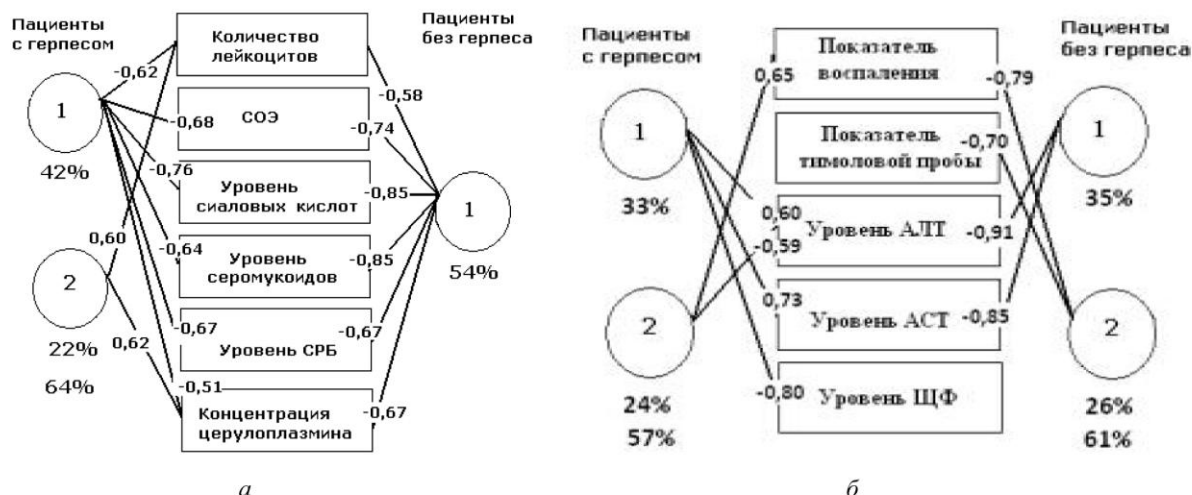


Рис. 2. Структура связей воспалительных (а) и печеночных (б) показателей у детей с РеА

показателями. Второй фактор присутствует только у детей первой группы. Он назван нами лейкоцитарно-церулоплазминовым, поскольку объединяет только 2 показателя (количество лейкоцитов и концентрацию церулоплазмينا), причем связи с фактором у них положительные, то есть данный фактор вызывает совместное увеличение этих показателей.

У пациентов с герпесом суммарный вклад факторов в общую дисперсию составляет 57%, без герпеса — 61%, что указывает на значительный вклад случайной составляющей. В отличие от показателей воспаления, факторные структуры печеночных показателей сходные, и вклад факторов в общую дисперсию различается незначительно. Возможно, это связано с тем, что носительство герпетической инфекции не влияет на состояние печени. Герпетическая инфекция только осложняет течение РеА.

Первый фактор у пациентов с герпесом (рис. 2б) может быть назван трансаминазным, фактор приводит к росту АЛТ и АСТ при этом снижая уровень ЩФ. Можно предположить, что в данном случае появление общей щелочной фосфатазы связано не столько с изменением состояния печени, сколько с самим артритом и возможным его вялотекущим затяжным или рецидивирующим вариантом течения при носительстве герпеса с избыточной продукцией общей ЩФ остеокластами.

Первый фактор структуры показателей пациентов без герпеса, также названный нами трансаминазным, не содержит общей ЩФ, у этих пациентов показатель общей ЩФ вообще не

входит в факторную структуру, поскольку связь его с фактором недостоверная ( $-0,43$ ). Этот фактор приводит к снижению уровня АЛТ и АСТ.

Второй фактор, как в первой (с герпесом), так и во второй группах пациентов, содержит показатель воспаления, поэтому может быть назван воспалительным. Для группы пациентов с герпесом этот фактор вызывает рост показателя воспаления и снижение уровня АЛТ. На основании конфигурации связей в факторе можно предположить, что общие воспалительные реакции при РеА у детей с герпесом не приводят к повышению уровня трансаминаз, следовательно, не влияют на состояние печени. Показатель тимоловой пробы не входит в факторную структуру пациентов с герпесом, поскольку связь его с фактором недостоверна ( $-0,30$ ).

У пациентов без герпеса во второй фактор, кроме показателя воспаления, входит показатель тимоловой пробы, причем влияние фактора приводит к их снижению. Совместное снижение этих показателей может свидетельствовать о том, что на фоне воспалительных реакций при РеА ухудшается белково-синтетическая функция печени, показателем которой является тимоловая проба. По нашему мнению, это может быть связано с токсическим влиянием проводимой терапии или же с инфекционно-аллергическим патогенезом самого РеА.

## ВЫВОДЫ

1. Использование факторного анализа для оценки структуры связей в системе воспалительных и печеночных показателей детей,



больных РеА, с герпетической инфекцией и без нее позволило получить новые данные о характере влияния сопутствующих инфекций на течение и остроту процесса, что указывает на значительную *перспективность* этого метода обработки клинических данных.

2. Анализ характера связей в системе воспалительных показателей позволил установить, что персистенция герпеса усугубляет прогноз течения РеА, вызывая затяжные и рецидивирующие его варианты, на что указывает совместное увеличение количества лейкоцитов ( $r=0,6$ ) и концентрации церулоплазмينا ( $r=0,6$ ) у детей с носительством герпетической инфекции.

3. Анализ характера связей в системе печеночных показателей позволил установить,

что персистенция герпетической инфекции мало влияет на состояние печени, поскольку связи показателей АЛТ и АСТ с фактором выше у детей без герпеса. Кроме того, показатель тимоловой пробы, характеризующий состояние печени, входит в факторную структуру только у детей без герпеса. Полученные результаты позволяют предположить, что на фоне воспаления при РеА ухудшается белково-синтетическая функция печени.

*Перспективой* проведенных исследований является оценка структуры связей в системе воспалительных показателей и показателей гепатобилиарной системы при других видах сопутствующих инфекций с использованием многомерных методов анализа данных.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. *Алексеева Е. И.* Ревматические заболевания у детей в Российской Федерации. Масштаб проблемы / Е. И. Алексеева, А. А. Баранов, М. П. Шувалова // Педиатрия. Приложение 3: Актуальные вопросы детской кардиологии на 7 Конгрессе педиатров России. — 2003. — № 3 — С. 2–10.
2. *Богмат Л. Ф.* К вопросу диагностики и особенностей течения артритов, связанных с инфекциями, у детей и подростков / Л. Ф. Богмат, И. С. Лебец, Л. В. Давидко // Врачебная практика. — 2004. — № 4. — С. 76–79.
3. *Волосовец О. П.* Вибрані питання дитячої кардіоревматології / О. П. Волосовец, В. М. Савво, С. П. Кривоустова. — К. ; Х. : ФОП Гайденко, 2006. — 246 с.
4. *Егорова О. Н.* Сравнительная эффективность препаратов Панавир и Ацикловир в комплексной терапии ревматоидного артрита, осложненного герпетической инфекцией / О. Н. Егорова, Р. М. Балабанова, Н. Е. Лопатина // Современная ревматология. — 2009. — № 2. — С. 42–47.
5. *Жолобова Е. С.* Реактивные артриты у детей — диагностика и лечение / Е. С. Жолобова, Е. Г. Чистякова, Д. В. Дагбаева // Лечащий врач. — 2007. — № 2. — С. 20–25.
6. *Иберла И.* Факторный анализ / И. Иберла. — М. : Статистика, 1980. — 400 с.
7. *Кац Я.* Эффективность панавира при некоторых коморбидных состояниях / Я. Кац // Врач. — 2010. — № 4. — С. 11–15.
8. *Кучеров В.* Терапия герпесвирусной инфекции на фоне ревматических заболеваний / В. Кучеров, С. Стовбун, Ю. Васинова // Врач. — 2010. — № 11. — С. 36–38.
9. *Савво В. М.* Суставной синдром (артропатии) у детей в практике семейного врача / В. М. Савво, Т. А. Филонова, И. З. Коренева, Ю. В. Сороколат // Медицина неотложных состояний. — 2006. — № 3(4). — С. 104–107.
10. *Belin V.* Cytomegalovirus infection in a patient with rheumatoid arthritis / V. Belin, J. Tebib, E. Vignon // Joint Bone Spine. — 2003. — Vol. 70 (4). — P. 303–306.
11. *Chim C.* EBV-associated synovial lymphoma in a chronically inflamed joint in rheumatoid arthritis receiving prolonged methotrexate treatment / C. Chim, Y. Pang, G. Ooi [et al.] // Haematologica. — 2006. — Vol. 91 (8 Suppl). — ECR 31.
12. *Curtis J.* Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists / J. Curtis, N. Patkar, A. Xie [et al.] // Arthritis. Rheum. — 2007. — Vol. 56 (4). — P. 1125–1133.