

*Денисова Е.В., Катаргина Л.А., Слепова О.С., Старикова А.В., Любимова Н.В.,  
Осипова Н.А.*

## **ВЛИЯЕТ ЛИ ИНФИЦИРОВАННОСТЬ И АКТИВАЦИЯ ИНФЕКЦИЙ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ УВЕИТА ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ?**

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Москва, РФ

Проведен анализ связи между инфицированностью, активацией потенциально офтальмотропных инфекций и эффективностью лечения генно-инженерными биологическими препаратами у 69 детей с эндогенными увеитами. Серологические маркеры хронической и активной инфекции определялись до назначения препаратов и в сроки до 5 лет на фоне терапии (184 пробы сыворотки крови). До назначения генно-инженерных биологических препаратов инфицированность герпесвирусами наблюдалась у 92,6% детей: хроническая инфекция вирусами простого герпеса 1 и/или 2 типа – у 55,5%, цитомегаловирусом – у 63%, вирусом Эпштейна–Барр – у 88,9%. Один или несколько маркеров активности инфекции выявлены у 42,1% инфицированных, чаще – вирусов простого герпеса 1 и/или 2 типа (41,7%), реже – вируса Эпштейна–Барр (11,1%) и цитомегаловируса (7,7%). Инфицированность другими возбудителями выявлялась в единичных случаях: микоплазмой – у 11,1% пациентов; уреаплазмой – у 11,1%; *Chlamydomphila pneumoniae* – у 7,4%; токсоплазмой – у 3,7%. Не были инфицированы ни одним из исследованных возбудителей только 7,4% детей. На фоне применения генно-инженерных биологических препаратов отмечена тенденция к нарастанию частоты инфицирования цитомегаловирусом (с 63 до 88,9%) и вирусом Эпштейна–Барр (с 88,9 до 100%), а также выявления серологических маркеров активации вируса простого герпеса 1 типа (с 22,2 до 44,4%) и вируса простого герпеса 2 типа (с 3,7 до 22,2%). При индивидуальном анализе динамики показателей инфицирование вирусами простого герпеса 1 и/или 2 типа обнаружено у 10,5%, цитомегаловирусом – у 25% исходно серонегативных пациентов. Маркеры активации вируса простого герпеса 1 типа появились у 50% хронически инфицированных детей без их обнаружения, вируса простого герпеса 2 – у 18,2%, цитомегаловируса – у 5%, вируса Эпштейна–Барр – у 11,5%. Активный увеит наблюдался у детей, инфицированных одним или несколькими герпесвирусами, в период выявления маркеров активации инфекции в 62,9% случаев, при их отсутствии – в 73,1%, у неинфицированных – в 90% ( $p > 0,05$ ). Таким образом, на фоне лечения генно-инженерными биологическими препаратами обнаружено как первичное инфицирование герпесвирусами, так и появление маркеров активации инфекции у ранее инфицированных пациентов, что может быть обусловлено иммуносупрессивным действием препаратов. Несмотря на отсутствие четкой связи между выявлением изученных серологических маркеров и активностью увеита, нарастание частоты инфицирования и выявления маркеров активации вирусов отражает потенциальный риск манифестации субклинической инфекции, что обуславливает целесообразность лабораторного мониторинга и дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** увеит; дети; генно-инженерные биологические препараты; инфекции; вирусы группы герпеса; иммуноферментный анализ

**Для цитирования:** Российская педиатрическая офтальмология. 2015; 3: 8-11.

**Для корреспонденции:** Денисова Екатерина Валерьевна, e-mail: deale\_2006@inbox.ru

*Denisova E.V., Katargina L.A., Slepova O.S., Starikova A.V., Lyubimova N.V., Osipova N.A.*

## **DO INFECTION AND ITS ACTIVATION INFLUENCE THE EFFECTIVENESS OF THE TREATMENT OF UVEITIS WITH GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGICAL DRUGS?**

The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, 105062 Moscow, Russia

We analyzed the relationship between infection and its activation on the one hand and the effectiveness of the treatment of uveitis with genetically engineered biological drugs on the other hand. The study included 69 children presenting with endogenous uveitis. The serological markers of chronic and acute infections were detected before and during the period of up to 5 years after the onset of therapy (184 serum samples). It was shown that prior to the prescription of the genetically engineered biological drugs, infection with herpes viruses was documented in 92.6% of the children. Chronic type 1 and 2 herpes simplex infection was confirmed in 55.5% of the patients, cytomegalovirus infection in 63%, and Epstein-Barr virus infection in 88.9%. One or several markers of active infection were identified in 42.1% of the infected subjects. Infection with herpes simplex virus occurred more frequently than that with Epstein-Barr virus or cytomegalovirus (41.7% and 11.1%, and 7.7% respectively). Seropositivity for pathogens was documented only in a few cases, viz. 11.1% of the patients were infected with mycoplasma and 11.1% with ureaplasma, 7.4% with *Chlamydomphila pneumoniae* and 3.7% with toxoplasma. Only 7.4% of the children included in the study were totally free from infection with the above pathogens. The patients treated with genetically engineered biological drugs tended to be more frequently in-

ected than before therapy. Specifically, infection with cytomegalovirus increased from 63% to 88.9 and with Epstein-Barr virus from 88.9% to 100%. Moreover, the occurrence of serological markers of activation of herpes simplex virus-1 increased from 22.2% to 44.4% and those of activation of herpes simplex virus-2 from 3.7% to 22.2%. The analysis of seropositivity dynamics separately for different pathogens demonstrated the presence of type 1 and 2 herpes simplex viruses in 10.5% of the patients and cytomegalovirus in 25% of the previously seronegative patients, the markers of activation of herpes simplex virus-1, herpes simplex virus-2, cytomegalovirus, and Epstein-Barr virus appeared in 50%, 18.2%, 5%, and 11.5% of the chronically infected children respectively without their detection. Active uveitis was diagnosed in 62.9% of the children infected with one or several herpes viruses during the period when they showed up infection activation markers and in 73.1% of the children having no such markers. The occurrence of such markers in the uninfected children amounted to 90% ( $p > 0.05$ ). The results of the present study indicate that the children treated with the genetically engineered biological drugs had both primary herpes virus infection and the newly appearing markers of infection activation which can be attributed to the immunosuppressive action of these preparations. Despite the absence of the clear-cut relationship between uveitis activity and the presence of the above serological markers, the growing seropositivity rate and the frequency of the virus activation markers reflect the potential risk of manifestations of the subclinical infection. It suggests the necessity of its laboratory monitoring and further investigations.

**Key words:** *uveitis; children; genetically engineered biological drugs; infections; herpes viruses; immunoenzymatic assay*

**Citation:** Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya. 2015; 3: 8-11.

**Correspondence to:** Denisova Ekaterina Valer'evna, e-mail: deale\_2006@inbox.ru

Received 11.06.15

Одним из частых негативных эффектов системной иммуносупрессивной терапии является увеличение частоты острых и активации хронических инфекций, что, в свою очередь, может оказать отрицательное влияние на течение воспалительного процесса в глазу любой этиологии и результаты лечения. В проведенных ранее исследованиях установлена связь развития тяжелых и резистентных к стероидной терапии увеитов с высокой активностью герпетической инфекции в сочетании с недостаточностью специфического иммунитета и дефицитом интерферонообразования [1-3]. Однако в отношении генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – нового класса иммунотропных препаратов, включающих моноклональные антитела против определенных детерминант иммунокомпетентных клеток, молекул адгезии, цитокинов и их рецепторов, – данный вопрос не изучен.

**Цель** – изучение серологических маркеров инфицированности и активации наиболее распространенных офтальмотропных инфекций у детей с увеитами на фоне лечения ГИБП и связи между маркерами инфекционного процесса и эффективностью терапии.

**Материал и методы.** Обследовано 69 детей в возрасте от 3,5 до 17 лет с эндогенными увеитами (68 – ассоциированными с различными субтипами ювенильного идиопатического артрита, 1 – с болезнью Бехчета). Всем пациентам ревматологами по стандартным схемам и в дозах, принятых в ревматологии, были назначены ГИБП в связи с недостаточной эффективностью традиционной терапии экстраокулярных проявлений заболевания и/или увеита [4]. Адалimumаб (Хумира) получали 34 ребенка, Инфликсимаб (Ремикейд) – 11, Абатацепт (Оренсия) – 12 детей, 12 пациентам были назначены последовательно 2 – 3 ГИБП. 44 ребенка были обследованы в динамике от 2 до 7 раз (27 пациентов – до и на фоне лечения, 17 – только в период применения ГИБП). Всего исследованы 184 пробы сыворотки крови (СК). Длительность применения ГИБП на момент серологического обследования пациентов колебалась от 2 недель до 4 лет 11 месяцев.

Определяли IgG-антитела (маркер хронической инфекции) и IgM-антитела (маркер первичной или

активации хронической инфекции) к вирусам простого герпеса 1 и/или 2 типа (ВПГ 1, 2) типа и цитомегаловирусу (ЦМВ) (тест-системы для ИФА «Вектор-Бест», Россия). Кроме того, определяли IgG-антитела к ранним антигенам ВПГ 1 и ВПГ 2 типа и предранним антигенам ЦМВ, выявление которых также свидетельствует об активной инфекции (тест-системы «Биосервис», Россия). При серодиагностике инфекции вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ) исследовали три типа антител: NA-IgG (маркер хронической инфекции), EA-IgG и VCA-IgM (маркеры первичной или активизации хронической инфекции). Кроме того, выполняли обследование на токсоплазмоз (IgG и IgM к *Toxoplasma gondii*), токсокароз (IgG к *Toxocara canis*), хламидиоз (IgG, IgM и IgA к основному белку наружной мембраны *Chlamydia trachomatis*, IgG и IgM к белковым антигенам *Chlamydia pneumoniae*), уреплазмоз (IgG и IgA к *Ureaplasma urealyticum*) и микоплазмоз (IgG и IgA к антигену p 120 *Mycoplasma hominis*), (тест-системы «Вектор-Бест»).

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что до назначения ГИБП наиболее часто наблюдалась инфицированность вирусами группы герпеса – у 25 (92,6%) детей. Из них хроническая инфекция ВПГ 1 и/или 2 типа была обнаружена у 15 (55,5%), ЦМВ – у 17 (63%), ВЭБ – у 24 (88,9%) детей (см. таблицу). Анализ показал, что преобладала инфицированность всеми исследованными вирусами одновременно (12 из 25 пациентов; 48%), реже – сочетание ВЭБ и ЦМВ (4; 16%), ВЭБ и ВПГ (3; 12%). Моноинфекция ВЭБ была выявлена у 5 (20%) пациентов, ЦМВ – у 1 (4%).

При исследовании показателей активности герпетической инфекции один или одновременно несколько маркеров выявлены у 10 (40%) из 25 инфицированных детей. Наиболее часто наблюдалась активация ВПГ – у 7 (46,7%) из 15 серопозитивных по ВПГ пациентов (из них ранние IgG-антитела к ВПГ 1 типа обнаружены у 6, к ВПГ 2 типа – у 1). Серологические признаки активности других герпетических инфекций обнаруживались реже: ЦМВ – у 1 (5,9%) из 17 серопозитивных по ЦМВ детей (IgM-антитела), ВЭБ – у 2 (8,3%) из 24 серопозитивных по ВЭБ (EA-IgG).

Инфицированность другими возбудителями выявлялась в единичных случаях: микоплазмой – у 3 (11,1%) пациентов (из них у 1 одновременно выявлены специфические IgG и IgA); уреаплазмой – у 3 (11,1%) (из них у 2 одновременно выявлены специфические IgG и IgA); токсоплазмой – у 1 (3,7%); Chlamydomphila pneumoniae – у 2 (7,4%). Только 2 (7,4%) детей не были инфицированы ни одним из исследованных возбудителей.

На фоне применения ГИБП обнаружена тенденция к нарастанию частоты инфицирования ЦМВ (с 63 до 88,9%) и ВЭБ (с 88,9 до 100%), а также случаев активации ВПГ 1 (с 22,2 до 44,4%) и ВПГ 2 (с 3,7 до 22,2%).

При анализе индивидуальной динамики показателей у 32 детей, обследованных в течение не менее 6 месяцев от начала применения ГИБП, инфицирование ВПГ 1 и 2 типа обнаружено у 2 (10,5%) из 19 исходно серонегативных пациентов. Появление серологических маркеров активации ВПГ 1 (IgG-антитела к ранним антигенам) наблюдалось у 2 (50%) из 4 хронически инфицированных без маркеров активации вируса, ВПГ 2 типа – у 2 (18,2%) из 11.

При изучении динамики уровней антител обнаружено, что из 12 детей с выявлением до назначения ГИБП ранних IgG-антител к ВПГ 1 или 2 типа показатели оставались стабильными у 4, их нарастание отмечено у 4, снижение – у 3, волнообразные колебания – у 1 пациента. Кроме того, волнообразная динамика уровней ранних IgG-антител к ВПГ 1 наблюдалась у 2 детей с появлением данных маркеров в период применения ГИБП.

Инфицирование ЦМВ на фоне лечения ГИБП зарегистрировано у 3 (25%) из 12 первично серонегативных детей, появление IgG-антител к преданным антигенам вируса (маркер активации инфекции) – у 1 (5%) из 20 ранее инфицированных пациентов.

Первичное инфицирование ВЭБ у наблюдаемых нами детей обнаружено не было, однако у 3 (11,5%) из 26 инфицированных пациентов в период лечения ГИБП появились маркеры активации инфекции (EA-IgG и/или VCA-IgM).

Значительной динамики серологических показателей инфицированности другими исследованными возбудителями на фоне лечения ГИБП обнаружено не было. Первичное инфицирование уреаплазмой зарегистрировано у 2 (6,7%) из 30 исходно серонегативных детей, микоплазмой – у 3 (10%) из 30.

Четкой связи между выявлением серологических маркеров активации изученных вирусов группы герпеса и активностью увеита на нашем материале не выявлено. Так, у детей, инфицированных каким-либо или несколькими из исследованных вирусов, активный увеит в период выявления маркеров обострения инфекции наблюдался даже несколько реже (в 44 из 70; 62,9% случаев), чем при их отсутствии (в 57 из 78; 73,1%) или у неинфицированных (в 9 из 10; 90%),  $p > 0,05$ .

### Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что частота хронической инфицированности изученными офтальмотропными и условно-патогенными инфекциями среди детей с эндогенными увеи-

Показатели инфицированности и активации герпетических инфекций у детей с увеитами до и в различные сроки после назначения ГИБП

Длительность применения ГИБП, мес	ВПГ 1 и 2 типов						ВПГ 1 типа						ВПГ 2 типа						ЦМВ						ВЭБ					
	IgG			IgM			IgG к ранним антигенам			IgG к ранним антигенам			IgG к ранним антигенам			IgG к преданным антигенам			EBNA			EA			VCA					
	пробы		положительные	пробы		положительные	пробы		положительные	пробы		положительные	пробы		положительные	пробы		положительные	пробы		положительные	пробы		положительные						
	всего	27		всего	27		всего	27		всего	27		всего	27		всего	27		всего	27		всего	27		всего	27	всего	27	всего	27
До лечения	27	15 (55,5)	0	27	6 (22,2)	27	1 (3,7)	27	17 (63)	27	1 (3,7)	27	1 (3,7)	27	0	27	24 (88,9)	27	2 (7,4)	27	0	27	0							
0,5–1,5	25	13 (52)	0	25	9 (37,5)	24	1 (4,2)	25	16 (64)	25	1 (4)	25	1 (4)	25	1 (4)	25	22 (88)	25	3 (12)	25	0	25	0							
2–6	24	11 (45,8)	0	24	6 (23,1)	26	4 (15,4)	23	17 (73,9)	23	0	26	1 (3,8)	24	17 (70,8)	24	2 (8,3)	24	2 (8,3)	24	0	24	0							
7–12	24	15 (62,5)	2 (8,3)	24	13 (50)	26	0	24	14 (58,3)	24	2 (8,3)	24	2 (8,3)	26	0	24	18 (75)	24	0	23	1 (4,3)	23	1 (4,3)							
13–24	22	8 (36,4)	0	22	6 (22,2)	27	0	22	12 (54,5)	22	1 (4,5)	27	0	22	13 (59,1)	22	2 (9,1)	22	2 (9,1)	22	2 (9,1)	22	2 (9,1)							
25–36	9	3 (33,3)	0	9	3 (25)	12	1 (8,3)	9	7 (77,8)	9	0	12	0	9	7 (77,8)	9	1 (11,1)	9	1 (11,1)	9	0	9	0							
37–60	9	4 (44,4)	0	9	4 (44,4)	9	2 (22,2)	9	8 (88,9)	9	0	9	0	9	9 (100)	9	0	9	0	9	0	9	0							

Примечание. В скобках указан процент.

тами, находящимися на лечении ГИБП, существенно не отличалась от таковой у пациентов с увеитами, не получавшими биотерапию [1–3, 5–7].

Однако на фоне лечения ГИБП зарегистрировано как первичное инфицирование изученными офтальмотропными возбудителями, преимущественно вирусами группы герпеса, так и появление серологических маркеров активации инфекции у ранее инфицированных пациентов, что может быть обусловлено иммуносупрессивным действием ГИБП.

Четкой связи между обнаружением маркеров хронической или активной инфекции и активностью увеита на нашем материале не установлено, что свидетельствует об относительной безопасности применения ГИБП, несмотря на наличие серологических признаков активации инфекции. Однако нарастание частоты инфицирования вирусами группы герпеса и выявления серологических маркеров их активации отражает потенциальный риск манифестации субклинической инфекции, что обуславливает целесообразность лабораторного мониторинга и дальнейших исследований.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Величко Т.В. *Применение иммунофана в комплексной терапии эндогенных увеитов у детей: Дисс. ... канд. мед. наук.* М.; 2005.
2. Кричевская Г.А., Анджелов В.О., Катаргина Л.А., Старикова А.В., Денисова Е.В., Звонарев А.Ю. и др. Реактивация персистентных герпесвирусных инфекций как фактор патогенеза эндогенных увеитов. *Вестник офтальмологии.* 2005; 2: 22–4.
3. Старикова А.В. *Клинические и иммунологические критерии прогнозирования течения, исходов и выбора лечебной так-*

*тики при увеитах, ассоциированных с поражением суставов у детей: Дисс. ... канд. мед. наук.* М.; 2003.

4. Михельс М., Никишина И.П., Федоров Е.С., Салугина С.О. Генно-инженерная биологическая терапия ювенильного артрита. *Научно-практическая ревматология.* 2011; 1: 78–93.
5. Денисова Е.В. *Осложнения энтеровирусных увеитов, клиника и патогенез: Дисс. ... канд. мед. наук.* М.; 1999.
6. Значение персистентных вирусных инфекций в этиопатогенезе эндогенных увеитов у детей. *Методическое пособие для врачей.* М.; 1996.
7. *Цитомегаловирусная инфекция у детей с увеитами. Информационное письмо.* М.; 1995.

Поступила 11.06.15

#### REFERENCES

1. Velichko T.V. *Application of Immunofana in Complex Treatment of Endogenous Uveitis in Children: Diss.* Moscow; 2005. (in Russian)
2. Krichevskaya G.A., Andzhelov V.O., Katargina L.A., Starikova A.V., Denisova E.V., Zvonarev A.Yu. et al. Reactivation of persistent herpes infections as a factor in pathogenesis of endogenous uveitis. *Vestnik oftal'mologii.* 2005; 2: 22–4. (in Russian)
3. Starikova A.V. *Clinical and Immunological Criteria for Predicting Course, Outcomes and Choice of Treatment Tactics in Children with Uveitis Associated with Joint Damage: Diss.* Moscow; 2003. (in Russian)
4. Mikhel's M., Nikishina I.P., Fedorov E.S., Salugina S.O. Genetically engineered biological treatment of juvenile arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2011; 1: 78–93. (in Russian)
5. Denisova E.V. *Complications of Enteroviral Uveitis, Clinical Course and Pathogenesis: Diss.* Moscow; 1999. (in Russian)
6. *Importance of Persistent Viral Infections in the Etiopathogenesis of Endogenous Uveitis in Children: Methodological Manual for Medical Doctors.* Moscow; 1996. (in Russian)
7. *Cytomegalovirus Infection in Children with Uveitis. Information Letter.* Moscow; 1995. (in Russian)