

# ЗНАЧЕНИЕ ВИРУСА ЭПШТЕЙНА–БАРР В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ЭНДОГЕННЫМИ УВЕИТАМИ

М.С. Петровская, Г.И. Кричевская, Е.В. Денисова, Л.А. Катаргина, И.Г. Куликова

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца МЗ РФ, Москва, Россия

**Резюме.** Эндогенные увеиты (ЭУ) у детей — многофакторное заболевание, угрожающее зрительным функциям глаза и снижающее качество жизни пациента. Пролиферативный синдром (ПС) с развитием спаек, помутнений стекловидного тела, эпиретинальных и преретинальных мембран — одно из наиболее тяжелых осложнений ЭУ, его патогенез не ясен. Среди многочисленных триггерных факторов предполагается роль инфекций, в частности вирусов группы герпеса человека. Цель — определить возможную роль Herpes simplex viruses type 1 (HSV-1), Herpes simplex viruses type 2 (HSV-2), Epstein–Barr virus (EBV) и Cytomegalovirus (CMV) в патогенезе ПС у детей с эндогенными увеитами. Обследовано 112 пациентов в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст 10 лет) с наличием явлений пролиферации разной степени выраженности (93 пациента) и без них (19 детей). В иммуноферментном анализе выявляли IgM, IgG-антитела (маркеры хронической и активной инфекции) к HSV-1/2, EBV и CMV. Достоверное повышение частоты ПС в группе инфицированных по сравнению с неинфицированными детьми выявлено только при EBV-инфекции ( $p = 0,03$ ) и не отмечено при инфекциях, вызванных HSV-1/2 ( $p > 0,05$ ) и CMV ( $p > 0,05$ ). Однако возникновение ПС у пациентов, не инфицированных EBV, указывает на наличие и других факторов, способствующих пролиферации при интраокулярном воспалении. У 28 детей одновременно в сыворотке крови в рамках мультиплексного анализа определяли содержание IL-8 и IL-6. IL-8 выявлен в сыворотках всех обследованных, при этом наблюдались большие колебания его индивидуальных уровней (5,6–2743 пг/мл). Отмечена тенденция к усилению системной продукции IL-8 у пациентов с более интенсивными явлениями пролиферации и наличием серологических маркеров реактивации EBV. IL-6 в сыворотке крови обнаружен почти в 2 раза реже IL-8 — у 55% обследованных (разброс индивидуальных показателей 1,3–35,5 пг/мл). Корреляции между степенью выраженности пролиферативного синдрома, активностью EBV-инфекции и системным уровнем IL-6 не установлено. Необходимы дальнейшие исследования для оценки роли EBV в патогенезе пролиферативного синдрома при эндогенных увеитах у детей, так как подтверждение выявленных тенденций может служить обоснованием для включения в комплексную терапию противогерпетических препаратов.

**Ключевые слова:** вирус Эпштейна–Барр, увеит, пролиферативный синдром, IL-6, IL-8.

---

**Адрес для переписки:**

Кричевская Галина Исааковна  
105062, Россия, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19,  
ФГБУ НМИЦ ГБ им. Гельмгольца Минздрава России.  
Тел.: 8 (495) 624-57-13 (служебн.); 8 985 191-92-34 (моб.).  
E-mail: gkri@yandex.ru

**Contacts:**

Galina I. Krichevskaya  
105062, Russian Federation, Moscow,  
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19,  
Helmholtz National Medical Research Centre of Eye Diseases.  
Phone: +7 (495) 624-57-13 (office); +7 985 191-92-34 (mobile).  
E-mail: gkri@yandex.ru

**Библиографическое описание:**

Петровская М.С., Кричевская Г.И., Денисова Е.В., Катаргина Л.А.,  
Куликова И.Г. Значение вируса Эпштейна–Барр в патогенезе  
пролиферативных осложнений у детей с эндогенными  
увеитами // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, № 5–6. С. 800–804.  
doi: 10.15789/2220-7619-2019-5-6-800-804

**Citation:**

Petrovskaya M.S., Krichevskaya G.I., Denisova E.V., Katargina L.A.,  
Kulikova I.G. Importance of Epstein–Barr virus infection in pathogenesis  
of proliferative complications in children with endogenous uveitis // Russian  
Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2019, vol. 9,  
no. 5–6, pp. 800–804. doi: 10.15789/2220-7619-2019-5-6-800-804

## IMPORTANCE OF EPSTEIN–BARR VIRUS INFECTION IN PATHOGENESIS OF PROLIFERATIVE COMPLICATIONS IN CHILDREN WITH ENDOGENOUS UVEITIS

Petrovskaya M.S., Krichevskaya G.I., Denisova E.V., Katargina L.A., Kulikova I.G.

*Helmholtz National Medical Research Centre of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation*

**Abstract.** Endogenous uveitis (EU) in children is a multifactorial sight-threatening disease that reduces patient's quality of life. Proliferative syndrome (PS) coupled to developing adhesions, opacity of vitreous body, epiretinal and preretinal membranes is one of the most serious EU complications, with yet-unknown pathogenesis. Among the numerous trigger factors, a role for infections, particularly human herpes group-driven, is proposed. The goal of the study was to assess a potential role of Herpes simplex viruses type 1 (HSV-1), Herpes simplex viruses type 2 (HSV-2), Epstein–Barr virus (EBV) and Cytomegalovirus (CMV) played in the PS pathogenesis in children with endogenous uveitis. 112 patients aged 3–17 years (mean age 10 years) with (93 patients)/without PS (19 children) were examined. IgM and IgG antibodies (markers of chronic and active infection) against HSV-1/2, EBV and CMV were detected by ELISA. A significantly increased PS rate in infected vs. uninfected children was revealed solely for EBV infection ( $p = 0.03$ ), but not for HSV-1/2 ( $p > 0.05$ ) or CMV-positive patients ( $p > 0.05$ ). However, PS emergence in EBV-negative patients also suggests that some factors might contribute to proliferation in intraocular inflammation. In addition, level of serum IL-8 and IL-6 were assessed by multiplex analysis in 28 children. It was found that IL-8 was detected in all patients, with great individual fluctuations (5.6–2743 pg/ml). Enhanced systemic IL-8 level tended to rise in patients with more prominent proliferation and serological markers of EBV reactivation. However, serum IL-6 was detected by about 2-fold less often reaching up to 55% cases (variation of individual indices 1.3–35.5 pg/ml). A correlation between PS severity, EBV infection activity and systemic IL-6 level was not observed. Further studies evaluating a role of EBV infection in PS pathogenesis pediatric endogenous uveitis are necessary, as it may underlie a rationale for including antiherpetic drugs into a combination therapy.

**Key words:** Epstein–Barr virus, uveitis, proliferative syndrome, IL-6, IL-8.

Эндогенные увеиты (ЭУ), воспалительные заболевания сосудистой (увеальной) оболочки глаза, отличаются по этиологии, патогенезу, локализации воспалительного процесса (передние, средние, задние, панувеиты) и клиническому течению. Их медико-социальная значимость обусловлена склонностью к генерализации, высокой частотой хронических и рецидивирующих форм [3].

Пролиферативный синдром (ПС) независимо от вызвавшей его причины (травма, диабет, увеит и др.) возникает после нарушения целостности гематофтальмического барьера и последующего интраокулярного воспаления [1, 7]. ПС одно из проявлений тяжелого осложненного течения ЭУ. Для передних увеитов характерно развитие синехий: передних (спайки радужной оболочки глаза с роговицей) и задних (спайки радужки с хрусталиком), зарращение зрачка. При задних увеитах формируются фиброзные тяжи в стекловидном теле, пре- и эпиретинальные мембраны, что может привести к тракционной отслойке сетчатки. Пролиферативные осложнения существенно ухудшают зрительные функции и качество жизни пациента.

В основе ПС лежит пролиферация клеток пигментного эпителия сетчатки при задних ЭУ или эндотелия роговицы и беспигментного эпителия цилиарного тела при передних [5].

В реализации интраокулярного воспаления в качестве клеток-мишеней или клеток-продуцентов цитокинов участвуют также глиальные

клетки, макрофаги, нейтрофилы, фибробласты. Имеются сообщения, что при травматической витреоретинопатии воспаление обусловлено IL-1, IL-6, IL-8, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  [1, 2, 4].

Роль IL-6 и IL-8 в интраокулярном воспалении связывают с их способностью вызывать пролиферацию, дифференциацию и активацию клеток. IL-8, основной хемоаттрактант для нейтрофилов, продуцируется, главным образом, клетками пигментного эпителия сетчатки, макрофагами, эндотелиальными клетками. Системное (в сыворотке) и особенно локальное (в стекловидном теле и влаге передней камеры глаза) повышение уровня IL-8 по сравнению с контрольной группой отмечено у взрослых пациентов с витреоретинопатией разного генеза (диабетической, посттравматической и пролиферативной). В отличие от IL-8, IL-6 повышался лишь во внутриглазных жидкостях [6]. Обнаружена связь между увеличением концентрации IL-8 и IL-6 во влаге передней камеры глаза и выраженностью ПС у детей с ЭУ [2].

Некоторые Human herpes viruses (HHV) способны индуцировать синтез провоспалительных цитокинов, в частности IL-8, что обеспечивает инфицированным клеткам уклонение от иммунного надзора, нарушение апоптоза, усиление пролиферативных функций [8].

Полученные нами ранее результаты позволили предположить влияние хронических герпетических инфекций и их реактивации на формирование пролиферативных осложнений при ЭУ у детей [4].

В данной статье представлены результаты дальнейшего изучения влияния некоторых HHV на развитие ПС при ЭУ у детей.

## Материалы и методы

Обследовано 112 детей в возрасте от 3 до 17 лет (в среднем 10 лет) с ЭУ разного генеза и локализации. Всем пациентам проведено тщательное офтальмологическое обследование.

Сыворотки крови исследовали в иммуноферментном анализе (автоматический ИФА-анализатор «Лазурит», США) с тест-системами производства АО «Вектор-Бест» (Россия). Определяли антитела к распространенным офтальмотропным возбудителям: Herpes simplex viruses 1 и 2 (HSV-1, HSV-2) (ВектоВПГ-IgM, ВектоВПГ-1,2-IgG); Cytomegalovirus (CMV) (Векто ЦМВ-IgM, ВектоЦМВ-IgG); Epstein-Barr virus (EBV) (ВектоВЭБ-VCA-IgM, ВектоВЭБ-NA-IgG, ВектоВЭБ-EA-IgG); *Toxoplasma gondii* (Векто-Токс-IgG); *Toxocara canis* (Токсокара-IgG-ИФА-Бест); *Chlamydia trachomatis* (ХламиБест С. trachomatis-IgM, ХламиБест С. trachomatis-IgG, ХламиБест С. trachomatis-IgA). Для выявления IgG-антител к предранним белкам HSV-1/2 и CMV (серологические маркеры реактивации вирусов) использовали тест-системы БиоСет-актив-ВПГ, БиоСет-актив-ЦМВ (ЗАО БТК «Биосервис», Россия).

Постановку ИФА выполняли в соответствии с инструкциями производителя.

В сыворотке крови 28 детей в рамках мультиплексного анализа определяли содержание IL-6, IL-8 на проточном цитофлуориметре «BD FACS Canto II» (Becton Dickinson, США), наборами «CBA Th1/Th2 Cytokines MultiplexKit» (BD Biosciences, США); данные обрабатывали в программе «FCAP Array» (SoftFlow, США).

Статистическая обработка: программа «BIOSTADT», метод  $\chi^2$ , точный критерий Фишера, t-критерий Стьюдента. Определяли частоту выявления признака, среднее значение (M), стандартное отклонение от среднего ( $\Sigma$ ), медиану.

## Результаты и обсуждение

Выделили 2 группы детей с ЭУ: 1 группа — 19 детей без клинических симптомов ПС; 2 группа — 93 пациента с ПС 1, 2 и 3 стадии (согласно предложенной Е.В. Денисовой классификации ПС, в зависимости от его распространенности и интенсивности) [2].

Обе группы были сравнимы по возрастному составу. Серологические исследования показали, что инфицированность *T. gondii* (6.6%), *T. canis* (1.3%), *C. trachomatis* (6.5%) встречалась значительно реже, чем HSV-1/2 (55.4%), CMV (69.6%) и EBV (78.6%) поэтому дальнейший анализ проводили только в отношении герпесвирусов (табл.).

Уровень серопозитивности к HSV-1/2 и CMV в обеих группах существенно не отличался. У детей с явлениями пролиферации по сравнению с детьми без ПС инфицированность EBV была достоверно выше ( $p = 0,03$ ).

Сыворотки крови 28 из 112 детей одновременно исследовали на антитела к HSV-1/2, CMV, EBV и IL-6, IL-8. IL-8 обнаружен в крови всех обследованных, независимо от наличия и активности EBV-инфекции и стадии ПС. В связи с большим разбросом индивидуальных уровней IL-8 (31–466 пг/мл у серонегативных к EBV детей; 5,6–19349 пг/мл у инфицированных детей без реактивации вируса и 115–2143 пг/мл в группе с реактивацией вируса) в качестве признака, характеризующего продукцию IL-8 в изучаемых группах детей, выбрали медиану. Наиболее низкие средние показатели концентрации IL-8 в крови обнаружены у EBV-серонегативных детей (ПС 1 стадия — 31,1 пг/мл, 3 стадия — 63 пг/мл). У EBV-серопозитивных детей наблюдалась тенденция к повышению системной продукции IL-8 (медиана) по мере усиления явлений пролиферации, однако сохранялись выраженные различия в индивидуальных показателях этого цитокина (рис.).

В пределах одной стадии ПС (1 и 3) средние уровни сывороточного IL-8 повышались у детей с серологическими маркерами реактивации EBV

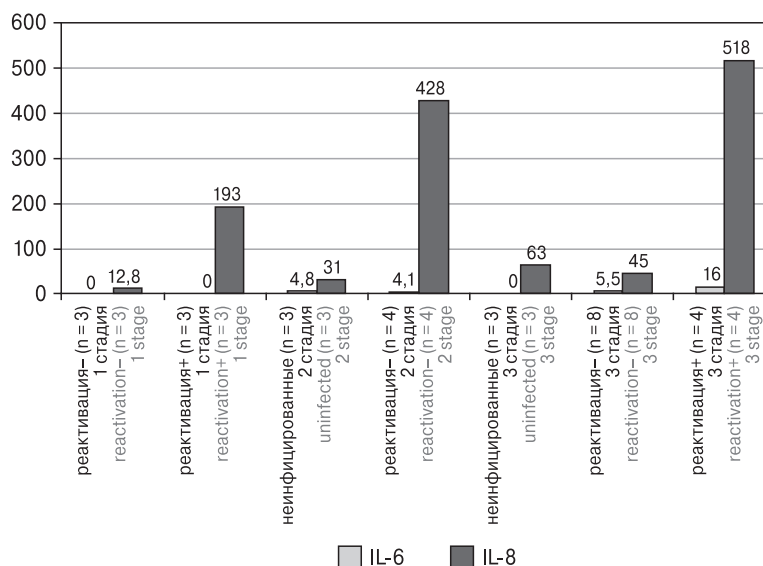
**Таблица. Частота инфицированности Human herpes viruses детей с увеитами с наличием и отсутствием пролиферативного синдрома**

Table. The frequency of infection with Human herpes viruses in children with or without of proliferative syndrome

Группа Group	Обследовано (n) Examined (n)	Антитела Antibodies		
		HSV-1,2-IgG	CMV-IgG	EBV NA-IgG
1 — без ПС* 1 — without of PS*	19	10	11	11
2 — с ПС 2 — with PS	93	52	69	78
<b>P**</b>		= 0,97	= 0,28	= 0,033

**Примечание.** \*ПС — пролиферативный синдром; \*\*статистическая значимость различий между I и II группой.

Note. \*PS — proliferative syndrome; \*\*statistical significance of differences between I and II groups.



**Рисунок. Уровни IL-6 и IL-8 (медиана) в сыворотках детей с ЭУ и различными стадиями ПС в зависимости от наличия и реактивации EBV-инфекции**

Figure. Levels of serum IL-6, IL-8 (median) in children with EU and different stages of PS depending on EBV-infection and it reactivation

**Примечание.** \*Серологические маркеры реактивации ВЭБ не выявлены; \*\*серологические маркеры реактивации ВЭБ выявлены.

Note. \*Serological markers of EBV- reactivation is not detected; \*\*serological markers of reactivation of EBV revealed.

в сравнении с показателями неинфицированных детей или детей с хронической EBV-инфекцией. Однако сравнительно высокий системный уровень IL-8 отмечен также у хронически инфицированных, но без серологических маркеров реактивации ВЭБ детей с ПС 2 стадии, что согласуется с современным представлением об иммуномодулирующем действии не только литических, но и латентных генов этого вируса (рис.) [8].

Развитие ПС у пациентов, не инфицированных ВЭБ, указывает на наличие и других факторов, способствующих пролиферации при интраокулярном воспалении. Значительные колебания в индивидуальных уровнях IL-8 в сыворотке могут объясняться не только особенностями обследованных пациентов, но и характером назначаемой им терапии, нередко включающей иммуностимулирующие препараты различного действия.

IL-6 выявлен у 55% детей, почти в 2 раза реже по сравнению с IL-8. Мы не обнаружили существенного отличия в концентрации IL-6 в сыворотке крови при разных стадиях ПС, хотя

наблюдалась тенденция к увеличению частоты выявления и среднего уровня IL-6 в крови по мере нарастания степени ПС: у 6 пациентов с ЭУ и 1 стадией ПС IL-6 в сыворотке выявить не удалось, а при 3 стадии был обнаружен у 8 из 12 обследованных в концентрациях 1,22–25,6 пг/мл. По нашим данным у взрослых пациентов с пролиферативной витреоретинопатией наблюдается преимущественно локальный интраокулярный синтез IL-6 [4].

Таким образом, обнаружено статистически достоверное повышение частоты развития ПС у детей с ЭУ, инфицированными EBV, но не HSV и CMV. Отмечена тенденция к усилению системной продукции провоспалительного цитокина хемокина IL-8 у детей с более развитыми стадиями ПС и серологическими маркерами реактивации хронической EBV-инфекции. Необходимы дальнейшие исследования для накопления большего числа наблюдений, так как подтверждение выявленных тенденций может служить обоснованием для включения в комплексную терапию противогерпетических препаратов.

## Список литературы/References

1. Артемьева О.В., Самойлов А.Н., Жернаков С.В. Проллиферативная витреоретинопатия: современные представления об этиологии и патогенезе // Вестник офтальмологии. 2014. № 3. С. 67–71. [Artemyeva O.V., Samoilov A.N., Zhernakov S.V. Proliferative vitreoretinopathy: modern view on etiology and pathogenesis. *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology*, 2014, no. 3, pp. 67–71. (In Russ.)]
2. Денисова Е.В., Слепова О.С., Катаргина Л.А., Петровская М.С., Куликова И.Г. Цитокины во влаге передней камеры глаза и их роль в патогенезе пролиферативных осложнений у детей с эндогенными увеитами. Российский офтальмологический журнал. 2015. Т. 8, № 3. С. 5–9. [Denisova E.V., Slepova O.S., Katargina L.A., Petrovskaya M.S.,

- Kulikova I.G. Cytokines in aqueous humor and their role in the pathogenesis of proliferative complications in children with endogenous uveitis. *Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal = Russian Ophthalmological Journal*, 2015, vol. 8, no. 3, pp. 5–9. (In Russ.)
3. Катаргина Л.А., Хватова А.В. Эндогенные увеиты у детей и подростков. М., Медицина, 2000. 320 с. [Katargina L.A., Khatova A.V. Endogenous uveitis in children and adolescents. Moscow: Medicine, 2000. 320 p. (In Russ.)]
  4. Петровская М.С., Денисова Е.В., Слепова О.С., Катаргина Л.А. Роль инфекционных факторов в развитии пролиферативного синдрома при эндогенных увеитах у детей // Российская педиатрическая офтальмология. 2012. № 2. С. 28–31. [Petrovskaya M.S., Denisova E.V., Slepova O.S., Katargina L.A. The role of infectious factors in the development of proliferative syndrome in the children presenting with endogenous uveitis. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya = Russian Pediatric Ophthalmology*, 2012, no. 2, pp. 28–31. (In Russ.)]
  5. Хорошилова-Маслова И.П., Лепарская Н.Л. Роль тромбоцитарного фактора роста в патобиологии эпиретинальных мембран при пролиферативной витреоретинопатии (экспериментально-морфологическое исследование) // Российский офтальмологический журнал. 2016. Т. 9, № 4. С. 59–63. [Khoroshilova-Maslova I.P., Leparskaya N.L. The role of platelet-derived growth factor in pathobiology of epiretinal membranes in proliferative vitreoretinopathy (an experimental morphological study). *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya = Russian Ophthalmological Journal*, 2016, vol. 9, no. 4, pp. 59–63. doi: 10.21516/2072-0076-2016-9-4-59-63 (In Russ.)]
  6. Canataroglu H., Varinli I., Ozcan A.A., Canataroglu A., Doran F., Varinli F. Interleukin (IL)-6, interleukin (IL)-8 levels and cellular composition of the vitreous humor in proliferative diabetic retinopathy, proliferative vitreoretinopathy, and traumatic proliferative vitreoretinopathy. *Ocul. Immuno Inflamm.*, 2005, vol. 13, no. 5, pp. 375–381. doi: 10.1080/09273940490518900
  7. Jin Y., Chen H., Xu X., Hu Y., Wang C., Ma Z. Traumatic proliferative vitreoretinopathy: clinical and histopathological observations. *Retina*, 2017, vol. 37, no. 7, pp. 1236–1245. doi: 10.1097/IAE.0000000000001350
  8. Nicholas J. Human Gammaherpesvirus cytokines and chemokine receptors. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2005, vol. 25, no. 7, pp. 373–383. doi: 10.1089/jir.2005.25.373

**Авторы:**

**Петровская М.С.**, младший научный сотрудник отдела иммунологии и вирусологии ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца МЗ РФ, Москва, Россия;

**Кричевская Г.И.**, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела иммунологии и вирусологии ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца МЗ РФ, Москва, Россия;

**Денисова Е.В.** к.м.н., старший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца МЗ РФ, Москва, Россия;

**Катаргина Л.А.**, д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца МЗ РФ, Москва, Россия;

**Куликова И.Г.** старший научный сотрудник отдела иммунологии и вирусологии ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца МЗ РФ, Москва, Россия.

**Authors:**

**Petrovskaya M.S.**, Junior Researcher, Department of Immunology and Virology, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation;

**Krichevskaya G.I.**, PhD (Medicine), Leading Researcher, Department of Immunology and Virology, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation;

**Denisova E.V.**, PhD (Medicine), Senior Researcher, Department of Eye Pathology in Children, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation;

**Katargina L.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Deputy Director for Science, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation;

**Kulikova I.G.**, Senior Researcher, Department of Immunology and Virology, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 16.07.2018  
Отправлена на доработку 14.03.2019  
Принята к печати 22.03.2019

Received 16.07.2018  
Revision received 14.03.2019  
Accepted 22.03.2019