

УДК 616.833.115–002–02:617.7–009

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.2.74–77

## Клинико-иммунологический мониторинг этиологической структуры идиопатических оптических невритов

Д.А. Поваляева<sup>1</sup>, Л.П. Данилова<sup>1, 2</sup>, Л.П. Еманова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Хабаровский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова (680033, г. Хабаровск, ул. Тихоокеанская, 211), <sup>2</sup>Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения (680000, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, 9)

Проведен клинико-иммунологический мониторинг с определением роли герпесвирусной и хламидийной инфекций в этиологической структуре идиопатического оптического неврита на материале 45 наблюдений. Доказано этиологическое значение вируса простого герпеса 1-го типа, вируса Эпштейна–Барра, цитомегаловируса и вируса опоясывающего герпеса при отсутствии убедительных данных, подтверждающих значение *Chlamydia trachomatis*. Детальный иммуноферментный анализ позволил обосновать доминирование вируса простого герпеса 1-го типа, как в виде моноинфекции (51,5%), так и вирус-вирусных ассоциаций (26,7%) при этом заболевании. Дополнительное определение индекса авидности антител значительно повышало возможности этиологической диагностики идиопатического оптического неврита.

**Ключевые слова:** оптический неврит, атрофия зрительного нерва, вирусы герпеса, антитела

В структуре заболеваний зрительного нерва (ЗН) оптический неврит (ОН) составляет 30–40% [10, 11]. Наиболее часто он встречается в популяции трудоспособного населения – в возрасте от 20 до 50 лет [11].

ОН характеризуется тяжестью клинического течения и высоким риском необратимой потери зрения из-за развития атрофии ЗН, частота которой, по данным разных авторов, при этом заболевании колеблется от 20 до 50% [3, 10]. В 45–75% случаев ОН возникает вследствие демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы, в частности рассеянного склероза, офтальмологические проявления и стандарты патогенетического лечения которого достаточно полно представлены в отечественной литературе [6, 12]. Вместе с тем, этиологическая структура ОН, не связанного с рассеянным склерозом, до сих пор остается невыясненной.

В последние годы в качестве ведущих возбудителей любого внутриглазного воспаления, вместо бактериальных инфекций, рассматриваются вирусы группы герпеса и хламидийный патоген [1, 2, 8]. На фоне высокого уровня инфицированности населения во всем мире, в том числе и в России, данными офтальмотропными, нейротропными и иммунотропными микроорганизмами изучение их этиологической роли в возникновении идиопатического ОН в плане разработки адекватной лечебной тактики приобретает особое клиническое значение [9, 15].

Целью исследования стал клинико-иммунологический мониторинг с определением роли герпесвирусной инфекции (ГВИ) и хламидий в этиологической структуре идиопатического ОН.

Поваляева Дарья Александровна – врач отделения комплексно-реабилитационного лечения Хабаровского филиала «МНТК «Микрохирургия глаза»; e-mail: naukakhvnmntk@mail.ru

### Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов клинико-иммунологического этиологического исследования у 45 больных (45 глаз) 17–39 лет (25 женщин и 20 мужчин) с острым идиопатическим ОН, подтвержденным функциональным, электрофизиологическим, ультразвуковым и нейрорадиологическим обследованиями. Критериями отбора стали отсутствие рассеянного склероза и другой патологии центральной нервной системы, острых (ангина, синусит, отит) и хронических (туберкулез, сифилис, токсоплазмоз) инфекций, а также таких соматических заболеваний, как ревматизм, артрит, подагра, сахарный диабет и др., которые офтальмологами рассматриваются в качестве возможных этиологических факторов воспалительного процесса в ЗН [4, 5].

Длительность воспаления в ЗН с момента появления первых жалоб на снижение зрения, постоянное либо периодическое появление пятен перед глазом, а у 13 человек – на болезненные ощущения при движении глазного яблока составила от 2 до 7 суток. По анатомическому признаку у 32 больных (32 глаза) офтальмоскопически диагностирован папиллит, характеризовавшийся гиперемией и отеком диска ЗН, от незначительного (14 человек) до резко выраженного с переходом на перипапиллярную сетчатку (18 человек), расширением и извитостью кровеносных сосудов (32 человека), единичными точечными или линейными кровоизлияниями (20 человек), препапиллярными помутнениями стекловидного тела (21 человек). В 13 случаях регистрировался идиопатический ретробульбарный неврит, проявлявшийся, помимо снижения остроты зрения, наличием центральных скотом, болями за глазным яблоком при нормальной картине глазного дна либо легкой гиперемией диска ЗН.

При определении этиологии заболевания использовали данные анамнеза, заключения терапевта, фтизиатра, невролога, стоматолога, оториноларинголога и инфекциониста, результаты рентгенографии придаточных пазух носа, флюорографии легких, магнитно-резонансной томографии, клинического и биохимического анализов крови. Оценку офтальмологического статуса проводили методами визометрии, компьютерной периметрии, биомикроскопии, офтальмоскопии. Исследовали зрительно-вызванные потенциалы на аппарате «Нейро-МВП» (Россия). С помощью многофункциональной ультразвуковой системы Logiq (США) с универсальным линейным датчиком от 4 до 12 МГц измеряли толщину ретробульбарной части диска ЗН. Парный глаз использовали в качестве внутреннего контроля.

Клинико-иммунологическая диагностика включала определение концентрации специфических антител (АТ) классов IgM, IgG и IgA к вирусам простого герпеса, цитомегаловирусу, вирусам Эпштейна–Барра и опоясывающего герпеса и хламидиям методом иммуноферментного анализа с помощью набора реактивов (тест-система ЗАО «Биосервис», г. Москва). Дополнительно в ходе этого анализа измеряли индекс avidности специфических АТ класса IgG, характеризующий прочность связи АТ с антигеном.

Биологическим материалом для исследования стала сыворотка крови, забор которой осуществляли в острую стадию ОН при первом поступлении пациентов в глазной стационар. В соответствии с рекомендациями фирмы-производителя показатели avidности АТ IgG в сыворотке крови при значениях менее 50 % служили маркером активности первичной, более 50 % – латентной инфекции. При выборе направления исследований принимали во внимание данные литературы о большой роли титра и avidности специфических АТ класса IgG в этиологической диагностике инфекционного воспаления [7, 13].

Обработку полученных данных осуществляли стандартными методами описательной статистики. Полученные данные выражали в виде средних арифметических и их стандартных ошибок ( $M \pm s$ ).

---

#### Результаты исследования

---

Отмечено, что больные с идиопатическим ОН в большинстве своем (34 человека) предъявляли жалобы на быстрое и резкое ухудшение зрения в первые двое суток, и только у 11 человек зрение снижалось постепенно (в течение 3–7 суток). Острота зрения на момент госпитализации варьировала от 0,01 до 0,2 (среднее значение находилось в пределах  $0,049 \pm 0,04$ ). Почти половина больных (21 человек) при поступлении в стационар имели остроту зрения менее 0,05. В центральном поле зрения (от 0 до 20° от точки фиксации) у всех пациентов диагностировали центральные или парацентральные абсолютные и относительные скотомы, которые сочетались более чем в половине

случаев с сужениями периферических границ поля зрения. Для всех больных в момент госпитализации характерными можно было назвать измененные показатели зрительно-вызванных потенциалов – увеличение латентных периодов P100 и снижение амплитудных параметров. По данным ультразвукового измерения отмечалось увеличение поперечника пораженного ЗН, по сравнению со здоровым глазом на 0,9–2,2 мм (при средней межкокулярной асимметрии, равной  $1,31 \pm 0,14$  мм), что можно было считать отражением активного воспалительного процесса.

В пяти случаях отмечена связь ОН с острой респираторной инфекцией и переохлаждением организма, три пациента страдали хроническими воспалительными заболеваниями ЛОР-органов (синуситы, отиты, тонзиллиты) вне обострения, и у шести больных в анамнезе имелся назолабиальный герпес с частотой обострений 1–2 раза в год.

Согласно анамнезу (6–12 месяцев) исходом перенесенного идиопатического ОН в 80 % случаев (36 человек) оказалось стойкое купирование воспалительного процесса в ЗН с восстановлением нормальной остроты зрения. В то же время у 9 пациентов развилась частичная атрофия ЗН с необратимым падением остроты зрения (до 0,3–0,7).

Дифференцированный клинико-этиологический анализ данных иммуноферментного исследования показал преобладание среди больных с идиопатическим ОН моноинфекций (31 наблюдение), реже встречались микст-инфекции (14 наблюдений). В этиологическом спектре доминировал вирус простого герпеса (23 наблюдения), почти в 3,3 раза реже в сыворотке крови регистрировали специфические АТ к вирусу Эпштейна–Барра (7 наблюдений) и только в одном случае – к вирусу опоясывающего герпеса. В структуре микст-инфекций преобладали вирус-вирусные ассоциации: вируса простого герпеса с цитомегаловирусом (8 наблюдений), в 4 раза реже встречались вирус простого герпеса с вирусом опоясывающего герпеса (2 наблюдения) и вирус простого герпеса с вирусом Эпштейна–Барра (2 наблюдения). Еще у двух пациентов зарегистрирована смешанная вирус-трахомонадная инфекция. Специфические АТ к вирусу простого герпеса 2-го типа не были выявлены ни в одном случае.

Принимая во внимание, что хламидии у больных с идиопатическим ОН идентифицировались крайне редко и только в составе микст-инфекции, дальнейший анализ проведен только по ГВИ. В большинстве случаев (83,5 %) в сыворотке крови больных преобладали высокие титры специфических АТ класса IgG ко всем видам обнаруженных герпесвирусных патогенов и значительно реже (16,3 %) диагностировали только умеренные титры этих АТ. В общей совокупности обследованных специфические АТ одновременно классов IgG и IgA зарегистрированы в 94,3 %, а IgG и IgM – в 7,2 % случаев, что однозначно свидетельствовало в пользу острой инфекции (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов с идиопатическим ОН по титру специфических АТ к ГВИ в сыворотке крови

Титры АТ		Серотипы ГВИ**								
		ВПГ-1		ЦМВ		ВЭБ		ВОГ		
		n	M±s, %	n	M±s, %	n	M±s, %	n	M±s, %	
Умеренные (1:160–1:400)	Специфические АТ класса IgG	5	9,1±1,1	1	1,8±0,1	2	3,6±0,2	1	1,8±0,1	
	Виды антигенов	ранние	2	3,6±0,2	–	–	2	3,6±0,2	1	1,8±0,1
		ядерные	1	1,8±0,1	–	–	–	–	–	–
		капсидные	2	3,6±0,2	1	1,8±0,1	–	–	–	–
	в т.ч. АТ класса IgG+IgA		3	5,4±0,2	–	–	2	3,6±0,2	1	1,8±0,1
Высокие (1:800–1:12800)	Специфические АТ класса IgG	30	54,5±2,1	7	12,7±1,1	7	12,7±1,1	2	3,6±0,2	
	Виды антигенов	ранние	9	16,3±1,5	1	1,8±0,1	3	5,4±0,2	1	1,8±0,1
		ядерные	6	10,9±1,1	1	1,8±0,1	1	1,8±0,1	–	–
		капсидные	5	9,1±0,9	5	9,1±0,9	3	5,4±0,2	–	–
		ран.+яд.+капс.*	10	18,2±1,2	–	–	–	–	–	–
	в т.ч. АТ класса IgG+IgA		30	54,5±2,1	7	12,7±1,1	7	12,7±1,1	2	3,6±0,2
	в т.ч. АТ класса IgG+IgM		4	7,2±1,5	–	–	–	–	–	–

\* Ранние, ядерные и капсидные – одновременно к трем антигенам.

\*\* Здесь и в табл. 2: ВПГ-1 – вирус простого герпеса 1-го типа, ЦМВ – цитомегаловирус, ВЭБ – вирус Эпштейна–Барра, ВОГ – вирус опоясывающего герпеса, n – абсолютное число положительных проб.

Таблица 2

Распределение пациентов с идиопатическим ОН по индексу авидности (ИА) специфических АТ класса IgG к ГВИ

Показатели ИА	Серотипы ГВИ									
	ВПГ		ЦМВ		ВЭБ		ВОГ		Vcero	
	n	M±s, %	n	M±s, %	n	M±s, %	n	M±s, %	n	M±s, %
Низкие (10–49%)	21	38,2±2,2	7	12,7±1,9	7	12,7±1,9	1	1,8±0,5	36	65,5±2,9
Высокие (≥50%)	14	25,4±1,9	1	1,8±0,5	2	3,6±0,4	2	3,6±0,7	19	34,5±1,7

Частота выявления ранних специфических АТ, характеризующих активную стадию первичной инфекции, составила 34,5%. АТ к другим отдельным видам антигенов (ядерному, капсидному) и одновременно ко всем трем антигенам (раннему, ядерному, капсидному), обнаруженные в 65,5% наблюдений, указывали на наличие латентной ГВИ. Положительный результат по IgA-ответу во всех этих случаях позволил диагностировать реактивацию латентной инфекции (табл. 1).

Так как в отличие от других инфекций ГВИ характеризуется нетипичной динамикой антителообразования, и серологическая диагностика здесь не всегда бывает достоверной, были проанализированы результаты тестов на авидность антител (табл. 2).

длительно текущую латентную ГВИ [7, 13, 14]. Интерпретируя данные по уровню этого индекса (табл. 2), следует отметить, что его значения у больных с идиопатическим ОН на момент проведения лабораторных исследований варьировали в широких пределах – от 10 до 72%. У значительного числа пациентов в сыворотке крови находили низкоавидные АТ класса IgG, что свидетельствовало о первичной ГВИ [14]. Высокоавидные АТ, найденные в 34,5% случаев, указывали на длительно текущую персистирующую инфекцию. За счет этих АТ обычно развивается быстрый вторичный иммунный ответ в случае повторного попадания вирусов герпеса в организм или реактивации ГВИ.

#### Выводы

1. Во всех наблюдениях идиопатического ОН доказано этиологическое значение вируса простого герпеса 1-го типа, вируса Эпштейна–Барра, цитомегаловируса и вируса опоясывающего герпеса при отсутствии убедительных данных, подтверждающих этиологическое значение *Chlamydia trachomatis*.
2. Результатами иммунологического мониторинга сыворотки крови у больных идиопатическим ОН в спектре ГВИ определено этиологическое доминирование вируса простого герпеса 1-го типа и вируса Эпштейна–Барра и низкая частота инфицированности цитомегаловирусом и вирусом опоясывающего герпеса.
3. Проведение на фоне положительного IgG-ответа на ГВИ дополнительных тестов на индекс авидности

#### Обсуждение полученных данных

Иммуноферментный мониторинг сыворотки крови показал этиологическое участие ГВИ в развитии идиопатического ОН. Детальный иммуноферментный анализ по выявлению специфических АТ различных классов подтвердил этиологическое доминирование при идиопатическом ОН вируса простого герпеса 1-го типа, как в виде моноинфекции, так и вирус-вирусных ассоциаций.

Согласно данным литературы, показатель индекса авидности специфических АТ класса IgG служит одним из наиболее объективных маркеров, позволяющих достоверно диагностировать острую первичную, либо

и специфические АТ класса IgA значительно повышает возможности этиологической диагностики идиопатического ОН.

4. Полученные результаты демонстрируют большое клиническое значение верификации этиологического диагноза и выбора адекватного этиопатогенетического лечения больных идиопатическим ОН.

#### Литература / References

- Аджави Ш.М., Волик Е.И., Аджави С.М. Современные методы лечения задних увеитов вирусной, хламидийной, токсоплазмозной этиологии // Кубанский научный медицинский вестник. 2005. № 3–4. С. 54–57.
- Ajavi Sh.M., Volik E.I., Ajavi S.M. Modern methods of treatment of posterior uveitis of virus, chlamydia, toxoplasmosis etiology // Kuban Research Medical Journal. 2005. No. 3–4. P. 54–57.
- Гулямова М.Д., Ризопулу А.П., Камиллов Х.М. [и др.]. Иммунологическая характеристика больных хроническими увеитами герпетического и цитомегаловирусного генеза // Медицинская иммунология. 2005. № 7 (5–6). С. 543–550.
- Gulyamova M.D., Rizopulu A.P., Kamilov H.M. [et al.]. Immunological characteristic of patients with chronic uveitis of herpetic and cytomegalovirus genesis // Medical Immunology. 2005. No. 7 (5–6). P. 543–550.
- Егоров В.В., Тен Ю.Э., Данилова Л.П. [и др.]. Перспектива местной кортикостероидной пульс-терапии в комплексном лечении пациентов с идиопатическим оптическим невритом // Здоровоохранение Дальнего Востока. 2014. № 3. С. 57–59.
- Egorov V.V., Ten Y.E., Danilova L.P. [et al.]. The prospect of local corticosteroid pulse-therapy in treatment of patients with idiopathic optic neuritis // Healthcare of the Far East. 2014. No. 3. P. 57–59.
- Ермакова Н.А. Классификация и клиническая оценка увеитов // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2003. № 4. С. 146–149.
- Ermakova N.A. Classification and clinical evaluation of uveitis // Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology. 2003. No. 4. P. 146–149.
- Ермакова Н.А. Общие представления о патогенезе увеитов // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2003. № 4. С. 141–143.
- Ermakova N.A. Common understanding of the pathogenesis of uveitis // Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology. 2003. No. 4. P. 141–143.
- Завалишин И.А., Захарова М.Н. Рассеянный склероз: современные аспекты этиологии и патогенеза // Журнал неврологии и психиатрии. 2003. Т. 103, № 2. С. 10–17.
- Zavalishin I.A., Zakharova M.N. Multiple sclerosis: modern aspects of the etiology and pathogenesis // Journal of Neurology and Psychiatry. 2003. Vol. 103, No. 2. P. 10–17.
- Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Современные методы лабораторной диагностики герпетических инфекций. Часть 2. Клиника, диагностика, лечение герпесвирусных инфекций человека. Киев: Феникс, 2009. 248 с.
- Kazmirchuk V.E., Maltsev D.V. Modern methods of laboratory diagnosis of herpes infections. Part 2: The clinic, diagnosis and treatment of human herpesvirus infections: a monograph. Kiev: Phoenix, 2009. 248 p.
- Калюжин О.В., Дикинов З.Х., Евсегнеева И.В. Иммунные механизмы экспериментальных увеоретинитов // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2011. № 1. С. 153–159.
- Kalyuzhin O.V., Dikinov Z.H., Evsegneeva I.V. Immune mechanisms of experimental uveoretinitis // Kursk scientific-practical journal "Man and his health". 2011. No. 1. P. 153–159.
- Калюжин О.В., Дикинов З.Х., Евсегнеева И.В. Модели интраокулярного воспаления // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2011. № 2. С. 14–19.
- Kalyuzhin O.V., Dikinov Z.H., Evsegneeva I.V. Models of intraocular inflammation // Immunopathology, Allergology, Infectology. 2011. No. 2. P. 14–19.
- Клинические рекомендации. Офтальмология / под ред. Л.К. Мошетовой, А.П. Нестерова, Е.А. Егорова. М., 2006. 237 с.
- Clinical practice guidelines. Ophthalmology / ed. L.K. Moshetova, A.P. Nesterov, E.A. Egorov. Moscow, 2006. 237 p.
- Либман Е.С., Шахова Е.В. Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России // Вестник офтальмологии. 2006. № 1. С. 35–37.
- Libman E.S., Shakhova E.V. Blindness and disability due to eye pathology in Russia // Annals of Ophthalmology. 2006. No. 1. P. 35–37.
- Нероев В.В., Карлова И.З., Бойко А.Н. Клинические особенности течения оптического неврита и изменения локального иммунного ответа у больных рассеянным склерозом // Журнал неврологии и психиатрии. 2004. Т. 104, № 9. С. 24–26.
- Neroev V.V., Karlova I.Z., Boyko A.N. Clinical features of optic neuritis, and changes in the local immune response in patients with multiple sclerosis // Journal of Neurology and Psychiatry. 2004. Vol. 104, No. 9. P. 24–26.
- Обрядина А.П., Копнина Е.О. Авидность антител в диагностике инфекционных заболеваний // Лабораторная диагностика инфекционных заболеваний. 2007. № 4. С. 3–5.
- Obryadina A.P., Kopnina E.O. Antibodies avidity in the diagnosis of infectious diseases // Laboratory Diagnostics of Infectious Diseases. 2007. No. 4. P. 3–5.
- Пашанина Т.П., Напалкова Г.М., Корсакова И.И. Способ определения титров антител методом иммуноферментного анализа при диагностике вирусных инфекций // Патент RU 2212038. Опубл. 10.09.2003 г.
- Pashanina T.P., Napalkova G.M., Korsakova I.I. Method for determining antibody titers by immunoassay in diagnosis of viral infections // RU patent 2212038. Publ. September 10, 2003.
- De Mello V.B., Foureaux E.C., Porto F.B. Herpes zoster optic neuritis // Int. Ophthalmol. 2011. Vol. 31, No. 3. P. 233–236. doi: 10.1007/s10792-011-9443-y

Поступила в редакцию 09.04.2018.

#### CLINICAL-IMMUNOLOGICAL MONITORING OF ETIOLOGICAL STRUCTURE OF IDIOPATHIC OPTIC NEURITIS

D.A. Povaliaeva<sup>1</sup>, G.P. Danilova<sup>1,2</sup>, L.P. Emanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Khabarovsk branch of S.N. Fyodorov MNTK «Eye Microsurgery» (211 Tikhookeanskaya St. Khabarovsk 680033 Russian Federation),

<sup>2</sup> Postgraduate Institute for Public Health Workers (9 Krasnodarskaya St. Khabarovsk 680000 Russian Federation)

**Objective.** The aim of this work is clinical-immunological monitoring with the determining of the role of herpesvirus (HPV) and chlamydial infection in etiological structure of idiopathic optic neuritis (ON).

**Methods.** A retrospective analysis of 45 patients (45 eyes) with acute idiopathic ON, aged 17 to 39 years. The criteria for selection of patients in the examined group is the lack of multiple sclerosis and other central nervous system diseases, acute and chronic specific infections.

**Results.** Immunoassay monitoring of serum showed etiological involvement of HPV in the development of idiopathic ON. Detailed immunoassay to detect specific antibodies of various classes confirmed etiological dominance in patients with idiopathic ON HSV- in the form monoinfection (51.5%) and a virus-virus associations (26.7%). Low avidity antibodies of class IgG at the values of avidity index less than 50% were diagnosed in a significant number of patients with different serotypes of HPV (65.5%) in serum.

**Conclusions.** Etiological participation of major serotypes of HPV was proved in 45 patients (100% of cases) with idiopathic ON. Additional tests as a measure of avidity index significantly increase the possibility of etiologic diagnosis of idiopathic ON.

**Keywords:** idiopathic optic neuritis, optic atrophy, herpesvirus, antibodies