

<https://doi.org/10.17116/oftalma2017133412-16>

Специфические иммуноглобулины G и M в сыворотке крови при ретинобластоме и «псевдоретинобластомах»

С.В. СААКЯН, Л.А. КАТАРГИНА, Г.И. КРИЧЕВСКАЯ, Е.Б. МЯКОШИНА, Е.В. ДЕНИСОВА

ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Садовая-Черногрозская ул., 14/19, Москва, Россия, 105062

Перинатальные воспалительные заболевания сетчатки и пороки ее внутриутробного развития в 8—16% случаев ошибочно трактуются как ретинобластома. **Цель** — анализ инфекционного статуса детей с ретинобластомой и «псевдоретинобластомами» в зависимости от возраста. **Материал и методы.** Обследовано 47 детей в возрасте от 4 до 69 мес с подозрением на ретинобластома. «Псевдоретинобластомы» (воспалительные заболевания сетчатки, пороки развития) выявлены у 14 детей (1-я группа), ретинобластома — у 33 (2-я группа). В каждой группе выделили 2 подгруппы: «а» — дети в возрасте до 12 мес включительно (1а — 5, 2а — 10 пациентов), «б» — дети старше 1 года (1б — 9, 2б — 23 пациента). В сыворотках крови определяли антитела к вирусу простого герпеса 1, 2-го типа, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна—Барр, токсоплазме, токсокаре, хламидиям, микоплазме, уреоплазме (иммуноферментный анализ). **Результаты.** По данным серологического обследования, все дети с «псевдоретинобластомами» младше 12 мес перенесли перинатальную цитомегаловирусную инфекцию в отличие от пациентов 1-й группы старше 12 мес и детей с ретинобластомой. Все 47 больных оказались серонегативны к токсоплазме. Инфицированность токсокарой установлена у детей старше 12 мес: у 3 из 9 с псевдоретинобластомами и у 2 из 23 с ретинобластомой ($p>0,05$). Маркеры активности вируса Эпштейна—Барр выявлены только у 3 детей с ретинобластомой старше 12 мес. **Заключение.** Полученные результаты позволяют предположить ведущую роль цитомегаловируса в развитии перинатальной патологии глаз, которая клинически у детей грудного возраста сходна с ретинобластомой. У детей старше 1 года не выявлено серологических признаков, специфичных для ретинобластомы и «псевдоретинобластом». Обращает на себя внимание лишь активация вируса Эпштейна—Барр у детей с ретинобластомой старше 1 года.

Ключевые слова: ретинобластома, псевдоретинобластома, цитомегаловирус, IgM-антитела, высокоавидные IgG-антитела, низкоавидные IgG-антитела.

Specific immunoglobulins G and M in blood serum in retinoblastoma and «pseudoretinoblastoma»

S.V. SAAKYAN, L.A. KATARGINA, G.I. KRICHEVSKAYA, E.B. MYAKOSHINA, E.V. DENISOVA

Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, Ministry of Health of the Russian Federation, 14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, Russia, 105062

Perinatal inflammatory retinal diseases and intrauterine retinal maldevelopments are mistaken for retinoblastoma as often as in 8-16% of cases. **Aim** — to analyze the infectious status in children with retinoblastoma and pseudoretinoblastoma at different ages. **Material and methods.** A total of 47 retinoblastoma suspects aged 4-69 months were enrolled. Pseudoretinoblastoma (inflammatory retinal diseases and intrauterine maldevelopments of the retina) was detected in 14 children (group 1), retinoblastoma — in 33 children (group 2). In each group, two subgroups were identified: «a» — children under 12 months of age (1a — 5 patients, 2a — 10 patients) and «b» — children over 12 months of age (1b — 9 patients, 2b — 23 patients). Their blood sera were examined for antibodies to herpes simplex virus types 1 and 2, cytomegalovirus, Epstein—Barr virus, toxoplasma, toxocara, chlamydia, and mycoplasma (enzyme-linked immunosorbent assay). **Results.** According to serological screening, all patients from group 1a (children under 12 months of age with pseudoretinoblastoma), in contrast to other groups, were infected perinatally with cytomegalovirus infection. All 47 patients were seronegative to toxoplasma. Toxocara infection was identified in children over 12 months of age: in 3 out of 9 patients with pseudoretinoblastoma and in 2 out of 23 patients with retinoblastoma ($p>0.05$). Markers of Epstein-Barr viral activity were detected only in 3 retinoblastoma children over 12 months of age. **Conclusion.** The results suggest that cytomegalovirus infection plays the leading role in the development of perinatal eye pathology, which, in infants, is clinically similar to retinoblastoma. In children over 12 months of age we found no serological signs that could be regarded as specific of either retinoblastoma, or pseudoretinoblastoma. The only thing worth paying attention to is the activation of Epstein-Barr virus infection in children over 12 months of age with retinoblastoma.

Keywords: retinoblastoma, pseudoretinoblastoma, cytomegalovirus, IgM antibodies, IgG antibodies of high avidity, IgG-antibodies of low avidity.

Злокачественная опухоль сетчатки у детей раннего возраста — ретинобластома (РБ), как правило, имеет узнаваемую клиническую картину, однако в случаях ее атипичного проявления встает вопрос о других заболеваниях глазного дна.

Проблема дифференциальной диагностики опухолевых и псевдоопухолевых поражений глаз у детей в настоящее время до конца не решена. Несмо-

Для корреспонденции:

Мякошина Елена Борисовна — канд. мед. наук, науч. сотр. отдела офтальмоонкологии и радиологии
e-mail: myakoshina@mail.ru

тря на широкий арсенал диагностических мероприятий, включающих биомикроскопию, офтальмоскопию, ультразвуковое исследование с доплерографией, оптическую когерентную томографию, флюоресцентную ангиографию, компьютерную томографию головного мозга и орбит, молекулярно-генетический анализ, тонкоигольную аспирационную биопсию, сохраняются диагностические ошибки, ведущие к неоправданным энуклеациям, которые, по данным литературы, составляют 6–30% [1–6].

Среди пациентов, направляемых в специализированные офтальмологические центры с диагнозом РБ, на долю воспалительных процессов сетчатки (ретинохориоидитов токсоплазмозной, токсокарозной, цитомегаловирусной и другой этиологии) и пороков ее внутриутробного развития, имитирующих опухоль, приходится 8–16% случаев [7].

Серологический скрининг для выявления в сыворотке крови антител к разным офтальмотропным патогенам занимает важное место в этиологической диагностике хориоретинитов.

Вирус простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирус (ЦМВ) и токсоплазма входят в число ведущих причин внутриутробной патологии (TORCH-инфекции), в то же время они широко распространены среди населения, первичное инфицирование в большинстве случаев происходит в дошкольном возрасте. Выявление инфекций у детей до 1 года повышает вероятность их роли в развитии перинатальной офтальмопатологии, тогда как наличие специфических антител у детей старше 12 мес может быть обусловлено инфицированием, произошедшим спустя разное время после возникновения заболевания глаз.

У здоровых новорожденных и детей первого года жизни гуморальный иммунитет формируется за счет трансплацентарной передачи материнских IgG-антител, выполняющих важную роль в защите ребенка от инфекций. Иммуноглобулины других классов, в частности IgM, не проникают через плаценту. Уровень материнских противоиных IgG-антител у новорожденного постепенно снижается, уменьшаясь ко 2-му месяцу жизни в 2 раза; к 6–8-му месяцу остаются только их следовые количества [9].

При внутриутробной, интранатальной или ранней постнатальной инфекции ребенок синтезирует собственные антитела, уровень которых после родов, в отличие от материнских, возрастает. Наличие в крови новорожденного IgM-антител к любому патогену свидетельствует о перенесенной перинатальной инфекции. Сероконверсия, сопровождающаяся сменой специфических IgM на IgG-антитела, низкая авидность IgG-антител в первые месяцы после рождения, высокие уровни IgG-антител после 6 мес жизни характерны для активной внутриутробной или ранней постнатальной инфекции [8, 9].

В то же время данные об инфицированности детей грудного возраста (до 1 года) офтальмотропными возбудителями относительно немногочисленны. Сравнительный анализ инфекционного статуса у детей с РБ и псевдоретинобластомой в зависимости от возраста не проводился.

Цель исследования — изучить особенности инфекционного статуса детей с РБ и псевдоретинобластомой в зависимости от возраста.

Материал и методы

Проанализированы результаты офтальмологического и серологического обследования 47 детей (возраст 4–69 мес), направленных в институт с диагнозом ретинобластомы.

Всем пациентам проводили комплексное обследование (детям до 3 лет — под наркозом) с использованием ретинальной педиатрической камеры Ret Cam II, ультразвуковое исследование с помощью ультразвукового сканера E-100 фирмы «Торсон» (Япония), оптическую когерентную томографию.

После обследования больных разделили на 2 группы: в 1-ю вошли 14 детей с «псевдоретинобластомой» (4 девочки и 10 мальчиков), во 2-ю — 33 ребенка с РБ (10 девочек и 23 мальчика). В каждой группе выделили 2 подгруппы: подгруппа «а» — дети в возрасте до 12 мес включительно (1а — 5, 2а — 10 пациентов), подгруппа «б» — дети старше 1 года (1б — 9, 2б — 23 пациента).

У 4 детей подгруппы 1а после исключения РБ диагностировали врожденную офтальмопатологию воспалительного характера (хориоретинит, нейрохориоретинит, в 3 случаях с проминирующими очагами на глазном дне), у 1 ребенка — врожденную аномалию диска зрительного нерва (ДЗН) (синдром «вьюнка»), у 1 — микрофтальм и врожденную катаракту.

В подгруппе 1б выявили хориоретиниты (7 детей), нейрохориоретинит (1 ребенок), туберозный склероз с гамартомой сетчатки (1 ребенок).

Эхографически толщина проминирующих псевдоретинобластом составила в среднем $2,4 \pm 0,7$ мм, диаметр основания — $7,9 \pm 1,7$ мм.

Во 2-й группе бинокулярную форму РБ обнаружили у 6 детей, монокулярную — у 27. В соответствии с принятой международной АВС-классификацией РБ (2001 г., Амстердам), все опухоли разделили на 5 групп:

— группа А — маленькие, размером до 3 мм, интратретинальные опухоли, не распространяющиеся на центральную ямку сетчатки и ДЗН, ограниченные сетчаткой и расположенные минимум в 3 мм от фовеа и в 1,5 мм от ДЗН;

— группа В — все остальные ограниченные сетчаткой и не вошедшие в группу А отдельно лежащие опухоли с наличием связанной с опухолью жидко-

сти в субретинальном пространстве менее чем в 3 мм от опухоли при отсутствии субретинальных опухолевых отсеков;

— группа С — отдельные локализованные опухоли с минимальным обсеменением субретинального пространства или стекловидного тела менее чем в 3 мм от очага опухоли с наличием жидкости в субретинальном пространстве, занимающей до $1/4$ площади сетчатки;

— группа D — диффузно распространенная опухоль со значительным обсеменением субретинального пространства или стекловидного тела в виде «сальных» отсеков или аваскулярных опухолевых масс с полной отслойкой сетчатки;

— группа E — наличие опухоли, прилежащей к хрусталику, расположенной впереди от передней поверхности стекловидного тела, захватывающей цилиарное тело или передний сегмент глаза, сопровождающейся неоваскулярной глаукомой, непрозрачностью стекловидного тела из-за кровоизлияний, некрозом опухоли с асептическим целлюлитом

орбиты, фтизисом глаза, отсутствием шансов на сохранение зрения.

У обследованных нами больных опухоль группы А диагностировали в 2 глазах, группы В — в 6, группы С — в 2, группы D — в 5, группы E — в 18.

Сыворотки крови исследовали методом иммуноферментного анализа (ИФА) на наличие специфических антител к распространенным микроорганизмам: ВПГ 1-го и 2-го типов (ВПГ1, ВПГ2), вирусу Эпштейна—Барр (ВЭБ), ЦМВ, токсоплазме гондии, токсокаре канис, хламидии трахоматис, хламидофиле пневмонии, уреоплазме уреалитикум и микоплазме гоминис. Постановку ИФА осуществляли на автоматическом ИФА-анализаторе Лазурит (США) с коммерческими диагностическими тест-системами («Вектор-Бест», Россия). Наличие и фазу инфекции (первичная, хроническая, рецидив хронической) устанавливали по характеру серологического ответа: IgM-антитела, низкоавидные IgG-антитела рассматривали как маркеры активной первичной инфекции, высокоавидные

Результаты серологического обследования детей с псевдоретинобластомами и ретинобластомой

| Возбудитель | Антитела | 1-я группа (псевдоретинобластома) | | 2-я группа (ретинобластома) | |
|------------------------|--|-----------------------------------|----------|-----------------------------|-----------|
| | | 1a (n=5) | 1б (n=9) | 2a (n=10) | 2б (n=23) |
| ВПГ1, ВПГ2 | IgG | 3* | 4* | 4* | 6* |
| | IgM | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | IgG — антитела к ранним** антигенам ВПГ1 | 0 | 1* | 1* | 6* |
| ЦМВ | IgG к ранним антигенам ВПГ 2 | 0 | 1* | 1* | 0 |
| | IgG | 5* | 4* | 7* | 9* |
| | IgG-низкоавидные | 2* | 0 | 0 | 0 |
| | IgM | 2* | 0 | 0 | 0 |
| ВЭБ | IgG-антитела к ранним антигенам | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | IgG к ядерному антигену (NA) | 1* | 3* | 1* | 3* |
| | IgG к раннему антигену (EA) | 0 | 0 | 0 | 3* |
| | IgM к капсидному антигену (VCA) | 0 | 0 | 0 | 1* |
| Токсоплазма гондии | IgG | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Токсокара канис | IgG | 0 | 3* | 0 | 2* |
| Хламидия трахоматис | IgG-антитела | 0 | 0 | 2* | 2* |
| | IgM-антитела | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | IgA -антитела | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Хламидофила пневмонии | IgG -антитела | 0 | 0 | 2* | 3* |
| Микоплазма гоминис | IgG-антитела | 0 | 2* | 2* | 0 |
| | IgA -антитела | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Уреоплазма уреалитикум | IgG-антитела | 0 | 2* | 2* | 1* |
| | IgA -антитела | 0 | 0 | 0 | 0 |

Примечание. * — число серопозитивных детей.

IgG-антитела свидетельствовали о ранее перенесенной или хронической инфекции, IgG-антитела к ранним неструктурным антигенам герпесвирусов — о реактивированной хронической инфекции [8—11]. Фазу ВЭБ-инфекции оценивали согласно рекомендации фирмы-производителя. Выявленные у грудных детей специфические IgG с тенденцией к снижению их уровней в динамике рассматривали как переданные трансплацентарно материнские антитела.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов серологического обследования показал, что все дети с псевдоретинобластомами младше 1 года были серопозитивны к ЦМВ (IgG-антитела) (см. таблицу). Высокий уровень IgG-антител у 4 детей старше 5 мес и наличие сероконверсии у 5-го ребенка подтверждали их синтез в организме в результате перенесенной ЦМВ-инфекции (ЦМВИ). На момент обследования серологические маркеры первичной ЦМВИ были обнаружены у 4 детей: у 2 одновременно с IgG определялись IgM-специфические антитела, еще у 2 IgG-антитела были низкоavidными [8, 9].

Хотя 7 из 10 детей с РБ в возрасте до 12 мес также были серопозитивны к ЦМВ, средний уровень IgG-антител в этой группе (2а) был достоверно ниже, чем в группе детей с воспалительными заболеваниями глаз ($1,8 \pm 1,4$ и $3,4 \pm 0,13$ соответственно; $p=0,028$). Только у 3 пациентов уровни антител позволяли предположить перенесенную перинатальную ЦМВИ, у 4 определялись остаточные количества материнских антител. Ни в одном случае не были выявлены серологические маркеры активной вирусной инфекции.

IgG-антитела к ВПГ 1-го, 2-го типов и ВЭБ у детей до 1 года (подгруппы 1а, 2а) выявлялись реже, чем к ЦМВ (ВПГ — 3/5 и 4/10; ВЭБ — 1/5 и 1/10 соответственно), и, судя по их уровню, у большинства имели материнское происхождение.

Все дети до 1 года в обеих группах были серонегативны к токсоплазме — одной из наиболее частых причин внутриутробной патологии. Можно предположить, что врожденный токсоплазмоз глаз хорошо диагностируется клинически и редко ошибочно трактуется как РБ.

У детей старше 1 года серологическая картина в обеих группах была более пестрая и отражала происходящее в постнатальный период инфицирование разнообразными возбудителями, при этом существенной разницы в распространенности этих патогенов при псевдоретинобластоме и РБ не было выявлено.

Обращает на себя внимание факт, что у детей старше 1 года с неопухоловой офтальмопатологией частота выявления IgG-антител к ЦМВ была ниже по сравнению с аналогичным показателем в младшей возрастной группе (4 из 10, 5 из 5 соответственно; $p>0,05$). По-видимому, в группу новорожденных с подозрением на РБ попали дети, перенесшие тяжелую внутриутробную или раннюю постнатальную ЦМВИ, что привело к проявлению клинической симптоматики вскоре после рождения, хотя достаточно часто врожденная ЦМВИ манифестирует к году или позднее.

Ранее мы обнаружили серологические маркеры активности ВЭБ только у детей с РБ [3, 12]. В настоящем исследовании эти показатели также выявлены только у детей с РБ старше 12 мес, однако с увеличением выборки частота их встречаемости снизилась (у 3 из 23 обследованных).

У 3 из 9 детей старше 12 мес с псевдоретинобластомой (подгруппа 1б) диагностирован хориоретинит токсокарозной этиологии (обнаружены антитела к токсокаре в титре 1:200—1:800), с которым часто приходится дифференцировать РБ. Однако у 2 из 23 детей аналогичного возраста с подтвержденной РБ (подгруппа 2б) также обнаружены высокие уровни антител к токсокаре, т.е. инфицирование токсокарой не исключает наличие РБ [13, 14].

Заключение

Таким образом, полученные результаты позволяют предположить ведущую роль ЦМВ в развитии внутриутробной или ранней постнатальной патологии глаз, которая клинически у детей 1-го года жизни напоминает РБ. У детей старше 1 года серологическая картина при РБ и псевдоретинобластоме в целом неспецифична, необходим индивидуальный анализ клинико-лабораторных данных в каждом конкретном случае. Однако, несмотря на вышесказанное, необходимо отметить, что активация ВЭБ выявлена только у детей с РБ (3 из 23 случаев), что диктует необходимость продолжения исследования для подтверждения связи наличия РБ с персистенцией активного вируса.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: С.С., Л.К., Г.К., Е.М., Е.Д.

Сбор и обработка материала: Г.К., Е.М.

Статистическая обработка: Г.К.

Написание текста: Г.К., Е.М., Е.Д.

Редактирование: Г.К., Е.М., Е.Д.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

1. Бровкина А.Ф. *Офтальмоонкология*. М.: Медицина; 2002. [Brovkina AF. *Oftalmooncologiya*. M.: Meditsina; 2002. (In Russ.)]
2. Саакян С.В. *Ретинобластома (клиника, диагностика, лечение)*. М.: Медицина; 2005. Saakyan SV. *Retinoblastoma (clinic, diagnostics, treatment)*. M.: Meditsina; 2005. (In Russ.)]
3. Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Кричевская Г.И., Слепова О.С. Ретинобластома и «псевдоретинобластома» у детей: клинические, томографические и серологические особенности. *Вестник офтальмологии*. 2014;1:18-24. [Saakyan SV, Myakoshina EB, Krichevskaya GI, Slepova OS. Retinoblastoma and «pseudoretinoblastoma» in children: clinical, tomographic and serological features. *Vestnik oftal'mologii*. 2014;1:18-24. (In Russ.)]
4. Howard GM, Ellsworth RM. Differential diagnosis of retinoblastoma. A statistical survey of 500 children. I. Relative frequency of the lesions which simulate retinoblastoma. *Am J Ophthalmol*. 1965;60:610-618. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.07.067>
5. Huang S, Rutar T, Bloomer M, et al. Analysis of clinical misdiagnosis in children treated with enucleation. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:1009-1013. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2010.153>
6. Kogan L, Boniuk M. Causes of enucleation in childhood with special reference to pseudogliomas and unsuspected retinoblastoma. *Int Ophthalmol Clin*. 1962;2:507-524.
7. Shields CL. *Retinoblastoma*. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2012.
8. Prince HE, Lapé-Nixon M. Role of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity testing in diagnosing primary CMV infection during pregnancy. *Clin Vaccine Immunol*. 2014;21(10):1377-1384. <http://doi.org/10.1128/CVI.00487-14>
9. Яцык Г.В., Одинаева Н.Д., Беляева И.А. Цитомегаловирусная инфекция. *Практика педиатра. В помощь врачу*. 2009;10:5-12. [Yatsyk GV, Odinaeva ND, Belyaeva IA. Cytomegalovirus infektsiya. *Praktika pediatria. V pomoshch' vrach*. 2009;10:5-12. (In Russ.)]
10. Кузьмин В.Н. Цитомегаловирусная инфекция у беременных и новорожденных. *Лечащий врач*. 2001;10(1):5-12. [Kuz'min VN. Cytomegalovirus infection in pregnant women and newborns. *Lechashchiy vrach*. 2001;10(1):5-12. (In Russ.)]
11. Анджелов В.О., Катаргина Л.А., Кричевская Г.И. и др. Диагностика и значение оппортунистических герпесвирусных инфекций в этиопатогенезе различных заболеваний глаз. *Вестник РАМН*. 2003;5:21-23. [Andzhelov VO, Katargina LA, Krichevskaya GI et al. Diagnosis and significance of opportunistic herpesvirus infections in the etiopathogenesis of various eye diseases. *Vestnik RAMN*. 2003;5:21-23. (In Russ.)]
12. Кричевская Г.И., Слепова О.С., Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Денисова Е.В. К вопросу о роли инфекций в патогенезе ретинобластомы. *Российский офтальмологический журнал*. 2013;2:37-41. [Krichevskaya GI, Slepova OS, Saakyan SV, Myakoshina EB, Denisova EV. The role of infection in the pathogenesis of retinoblastoma. *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal*. 2013;2:37-41. (In Russ.)]
13. Катаргина Л.А., Хватова А.В. *Эндогенные увеиты у детей и подростков*. М.: Медицина; 2000. [Katargina LA, Khvatova AV. *Endogennyeuveity u detey i podrostkov*. M.: Meditsina; 2000. (In Russ.)]
14. Bertelmann E, Velhagen KH, Pleyer U. Ocular toxocariasis. From biology to therapy. *Ophthalmologe*. 2007;104(1):35-39. <https://doi.org/10.1007/s00347-006-1465-x>

Поступила 03.06.2016