

**ФБУН ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ЭПИДЕМИОЛОГИИ РОСПОТРЕБНАДЗОРА**

На правах рукописи

СОЛДАТОВА ЕВГЕНИЯ ЮРЬЕВНА

**ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ АКТИВНЫХ ФОРМ
ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМИ
АРТРИТАМИ**

3.1.22. Инфекционные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н. Мелехина Е.В.

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Роль герпесвирусных инфекций в формировании соматической патологии у детей.....	14
1.2. Современные представления об этиологии и патогенезе ювенильного артрита	19
1.3. Диагностика и лечение герпесвирусных инфекций	23
1.4. Базисная терапия и возможности применения противовирусных препаратов при ювенильном артрите.....	28
1.5. Резюме по главе 1	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1. Общая характеристика обследованных и дизайн исследования.....	37
2.2. Лабораторная и инструментальная диагностика, методы обследования	46
2.3. Методы статистической обработки данных	49
ГЛАВА 3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СТРУКТУРА ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ ФОРМАМИ ЮВЕНИЛЬНЫХ АРТРИТОВ.....	52
3.1. Частота выявления и структура активной герпесвирусной инфекции у больных ювенильным артритом	52
3.2. Характеристика пациентов с ювенильным артритом в зависимости от наличия активной герпесвирусной инфекции	56
3.3. Структура герпесвирусной инфекции у пациентов с ювенильным артритом и активными формами герпесвирусной инфекции	60
3.4. Характеристика пациентов в зависимости от этиологии герпесвирусной инфекции.....	63
3.5. Резюме по главе 3	65
ГЛАВА 4. ЧАСТОТА И ХАРАКТЕР КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ ФОРМАМИ ЮВЕНИЛЬНЫХ АРТРИТОВ	67
4.1. Клинические проявления активной герпесвирусной инфекции у больных с различными формами ювенильного артрита.....	67
4.2. Сравнительный анализ клинических симптомов у больных ювенильным артритом в зависимости от наличия герпесвирусной инфекции.....	72
4.3. Характеристика клинических симптомов у больных ювенильным артритом в зависимости от наличия моно- и герпесвирусной инфекции сочетанной этиологии	74
4.4. Оценка лимфопролиферативного синдрома с помощью интегральных показателей	77
4.5. Резюме по главе 4	87

ГЛАВА 5. КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЮВЕНИЛЬНЫХ АРТРИТОВ НА ФОНЕ АКТИВНЫХ ФОРМ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ.....	89
5.1. Характеристика ювенильного артрита в зависимости от наличия активной герпесвирусной инфекции	89
5.2. Характеристика степени активности артрита у пациентов с ювенильным артритом и активной герпесвирусной инфекцией.....	93
5.3. Характеристика лабораторных показателей у пациентов с ювенильным артритом в зависимости от наличия активной герпесвирусной инфекции.....	95
5.4. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ювенильным артритом и активной герпесвирусной инфекцией в зависимости от этиологической структуры герпесвирусной инфекции	98
5.5. Резюме по главе 5	107
ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА, ПРОТЕКАЮЩЕГО НА ФОНЕ АКТИВНЫХ ФОРМ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ.....	110
6.1. Оценка эффективности базисной терапии ювенильного артрита в зависимости от наличия активной герпесвирусной инфекции	110
6.2. Оценка эффективности противовирусной терапии в комплексном лечении ювенильного артрита, протекающего на фоне активных форм герпесвирусных инфекций.....	114
6.3. Опыт применения инозина пранобекс в терапии пациентов с ювенильным артритом....	135
6.4. Тактика ведения пациентов с ювенильным артритом на фоне активных форм герпесвирусных инфекций.....	137
6.5. Резюме по главе 6	146
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	149
ВЫВОДЫ	165
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	166
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	167
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	168
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	169

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Герпесвирусные инфекции ubiquitous, пантропны, имеют разнообразные клинические проявления и способны на протяжении длительного времени поддерживать хроническую персистенцию в организме или протекать в латентной форме [5,10,29,43,176]. Так, **α-герпесвирусы** (ВПГ-1,2 и VZV) характеризуются быстрой репликацией вируса, репродукцией в различных типах клеток и могут сохраняться в латентной форме, преимущественно в ганглиях. В свою очередь, **β-герпесвирусы** (ЦМВ, ВГЧ-6А/В и ВГЧ-7) и **γ-герпесвирусы** (ВЭБ и ВГЧ-8) отличаются длительным циклом репликации и характеризуются тропизмом к В- и Т-лимфоцитам, лимфоидным клеткам, в которых они способны размножаться и длительно персистировать. Герпесвирусные инфекции (ГВИ) чаще встречаются в виде инфекции сочетанной этиологии – когда в организме имеет место одновременная репликация нескольких вирусов герпетической группы, однако значение ГВИ сочетанной этиологии является малоизученным [126,132,143,180]. В отечественной и зарубежной литературе активно обсуждается роль ГВИ в формировании соматической патологии [8,47,74,103,122,167], в том числе как триггерного и/или патогенетического фактора, приводящего к развитию аутоиммунных процессов [18,123,129,131,137]. В настоящий момент недостаточно данных о частоте выявления активных форм моно-ГВИ и ГВИ сочетанной этиологии у пациентов с ювенильным артритом (ЮА) [3,42,76,100].

Согласно современным представлениям, ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) рассматривается как обобщающее понятие, объединяющее гетерогенную группу хронических заболеваний суставов, имеющих различный этиопатогенез и иммуногенетическое происхождение, различную нозологическую принадлежность, неоднозначный прогноз и приводящий к инвалидизации в детском возрасте [4,85,161,181].

В возникновении и развитии ЮИА значимую роль играют особенности иммунной системы и генетическая предрасположенность [86,162,173]. Развитие и прогрессирование ЮИА определяется сочетанием генетически детерминированных и вторичных дефектов иммунорегуляторных механизмов, приводящих к быстрой трансформации физиологической острой воспалительной реакции в хроническое прогрессирующее воспаление. Однако механизмы становления аутоиммунного патогенеза ЮИА довольно сложны и, несмотря на многочисленные исследования, до конца не раскрыты [119,149] и вопрос о соотношении и роли разных звеньев иммунокомплексного воспаления в патогенезе ЮИА остается дискуссионным.

ЮИА нередко сопровождается активацией коморбидной инфекции, и вирусно-бактериальное инфицирование у детей с ЮИА является прогностически неблагоприятным признаком, указывающим на большую тяжесть болезни с возможностью возникновения необратимых процессов с нарушением функции суставов, развитием висцеритов и васкулитов [71,85,150]. Нерешенным остается вопрос об уровне взаимосвязи инфекционных и генетических факторов в развитии и течении ЮА [118,121,131]. По мнению ряда авторов, не исключается возможность инициации инфекционным агентом артрита, особенно у генетически предрасположенного больного [17,71,118,155]. Возбудители инфекций рассматриваются как возможные этиологические факторы таких аутоиммунных заболеваний как системная красная волчанка (СКВ) [17,198], ревматоидный артрит (РА) [141,209], рассеянный склероз (РС) [206], синдром Шегрена [121], сахарный диабет 1 типа (СД1) [117].

Описано несколько механизмов, благодаря которым инфекционные агенты могут приводить к развитию аутоиммунного процесса: поликлональная активация В-лимфоцитов, дефицит CD8⁺-лимфоцитов, молекулярная мимикрия, модификация клеточных антигенов, активация суперантигена, адьювантный эффект [38,48,49,84,208].

Ревматические болезни, имеющие системный характер, могут сопровождаться на фоне суставного синдрома лихорадкой, гепатомегалией и/или спленомегалией и генерализованной лимфаденопатией [32]. Схожесть клинических проявлений ГВИ и системных проявлений ЮА затрудняет клиническую диагностику активных форм ГВИ.

Лабораторная диагностика активных форм ГВИ с определением уровней специфических антител у пациентов с высокой активностью ЮА затруднена из-за низкой диагностической значимости иммуноферментного анализа (ИФА-тестов) в связи с возможностью поликлонального иммунного реагирования [5,39,116].

Терапия герпесвирусных инфекций является относительно новым и стремительно развивающимся разделом инфектологии. Эффективность терапии инфекционных заболеваний заключается в своевременном применении препаратов, которые имеют специфический противоинфекционный или общий протективный механизм действия. Учитывая особенности герпесвирусной инфекции, можно выделить два основных направления стратегии противовирусной терапии: профилактика реактивации и терапия активных форм герпесвирусной инфекции (реактивированной и острой) [45]. Большинство современных препаратов для лечения герпесвирусных инфекций основаны на использовании в качестве лекарственных средств модифицированных аналогов нуклеозидов или их депо-форм [31]. Терапевтический эффект может быть достигнут и при применении иммуномодуляторов. Поскольку в основе этиопатогенеза аутоиммунных заболеваний (и ЮИА, в частности) лежит дисбаланс клеточного звена иммунитета (Th1/Th2-клеток), и при ЮА наблюдается повышенная активность Th1-клеток,

является очевидным, что иммуномодулирующая терапия должна включать препараты, понижающие активность Th1- и повышающие активность Th2-клеток. В настоящее время нет препаратов, разрешенных к медицинскому применению при аутоиммунных заболеваниях и обладающих способностью изменять баланс Th1/Th2-клеток в указанном направлении. Поэтому основанием для применения иммуномодуляторов при аутоиммунных заболеваниях являются инфекционные процессы, осложняющие течение основного заболевания [61].

Отсутствие этиотропной терапии ЮА обуславливает патогенетический характер лечения, который определяется формой и вариантом течения артрита (в зависимости от основных вариантов течения ЮА может отличаться прогноз заболевания и, соответственно, терапевтическая тактика). До настоящего времени препаратов, которые полностью контролируют болезнь нет, однако с 1994 г с успехом используются биологические агенты, действие которых направлено на ключевые механизмы прогрессирования ЮА [169,214]. Применение базисной иммуносупрессивной терапии при лечении системных заболеваний соединительной ткани способствует подавлению не только аутоиммунных процессов, но и снижению естественной иммунологической резистентности, что может стать причиной реактивации инфекции [93,109,145,202]. Установлено, что результаты лечения ЮА зависят от формы болезни и сроков назначения терапии. Определена целесообразность сочетания симптом-модифицирующих средств (НПВП и ГКС) с метотрексатом, а при наличии инфекции – с внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) [18,23].

В зарубежной литературе большое количество исследований посвящено рискам и частоте возникновения оппортунистических и тяжелых инфекций, развившихся на фоне проводимой иммуносупрессивной и генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ), а ГВИ (в основном α -герпесвирусы, включающие ВПГ-1 и VZV) описываются как нежелательные явления, развивающиеся на фоне использования ГИБТ [90,93,100,109,145, 202]. В зарубежной литературе публикации о распространенности ГВИ и возможностях применения противовирусной терапии у детей с ЮА не представлены.

Мониторинг пациентов в клинической практике в настоящее время осуществляется на основе Регистров больных. Их основной задачей является оценка безопасности и эффективности иммунодепрессантов и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Анализ тактики ведения детей с ЮИА и особенностей течения заболевания в их задачу не входит [42,51,88,89,128,179,203]. В современной литературе представлены лишь единичные работы по изучению эффективности препаратов с противовирусным действием в педиатрической ревматологии. Дискуссионными остаются вопросы о возможности и длительности применения этих препаратов у детей, целесообразность их использования при разных формах и вариантах ЮА [18,23,91].

Поэтому вопрос о роли ГВИ как причинного агента, усугубляющего дефект иммунорегуляторных систем и обуславливающего развитие иммунных нарушений, лежащих в основе ЮИА, является актуальным. Его решение позволит не только определять факторы, способствующие развитию заболевания, но в ряде случаев, обозначит перспективы прогнозирования его клинического течения. Работ, которые бы обосновывали важное значение диагностики герпесвирусных инфекций у детей с ЮА в дебюте заболевания, уточняли бы клинические группы, нуждающиеся в таком обследовании и изучили эффективность противовирусной терапии недостаточно. Поэтому, в высшей степени актуально определить на доказательной основе оптимальную тактику ведения детей при сочетанном течении ЮА и герпесвирусных инфекций.

Степень разработанности темы исследования

Значимость и актуальность ГВИ в детском возрасте послужили основанием для проведением данного исследования [Исаков Д.В., 2014; Боковой А.Г., 2016; Каражас Н.В., 2017-2018; Мелёхина Е.В., 2019; Ayoade F., 2022; Büttiker P., 2022; Foiadelli T., 2022; Patil A., 2022], в том числе как триггерного и/или патогенетического фактора, приводящего к формированию соматической патологии [Kofteridis D.P., 2011; Lossius A., 2012; Тотолян Г.Г., 2013; Foiadelli T., 2022; Cadogan S.L., 2022, Shi M., 2022, Sullivan K.M., 2023] и развитию аутоиммунных процессов [Бочанцев С.В., 2014; Mohammad A.A., 2014; Кравченко П.Н., 2015; Cushing K, 2021]. Описано несколько механизмов, благодаря которым инфекционные агенты могут приводить к развитию аутоиммунного процесса [Draborg A.H., 2013; Halenius A., 2014; Киселева Е.П., 2021].

У трети больных, включенных в общероссийский Регистр системного ЮИА, были выявлены триггерные факторы системной формы ЮА, вирусная или бактериальная инфекция явились пусковым фактором заболевания у 31% больных [Ломакина О.Л., 2016], была показана роль ЦМВ и ВЭБ при ЮА [Харитоновна Л.А., Соболева Н.Г., 2018], продемонстрировано влияние ВПГ-1 на частоту и продолжительность обострений ревматоидного артрита (у взрослых) [Алсаиди А.Х.Г., 2020]. Описана частота выявления серопозитивности к ЦМВ, ВПГ-1, ВЭБ и ее связь с активностью артрита [Halenius A., 2014; Ушакова Р.А., 2017; Giancane G., 2020; Clara U., 2022].

В современной отечественной литературе встречаются лишь единичные работы по изучению эффективности препаратов с противовирусным действием в педиатрической ревматологии: показана роль ГВИ, а также персистирующей или перенесенной ВПГ-1 и ВЭБ в поддержании высокой интенсивности иммунного воспаления у детей с ЮА, а также высокая

эффективность включения ВВИГ в комплексную терапию этих пациентов [Жолобова Е.С., 2005, 2012; Соболева Н.Г., 2009; Донвар-Запольская О.Н., 2012; Пряничникова Н.С., 2013].

Описана реактивация оппортунистических и других инфекций, развившихся на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии и ГИБТ [Comar M., 2013; Davies H.D., 2016; Mannion M.L., 2020; Petty R., 2020; Giancane G., 2020; Shiff N.J., 2021]. Показана взаимосвязь между течением ЮИА и увеличением фоновой частоты серьезных бактериальных инфекций [Hurd A., 2013; Aeschlimann F. A., 2019; Nagy A., 2019; Salonen P., 2021; Beukelman T., 2013; Walters H.M., 2014; Klein A., 2019; Nagy A., 2019; Thiele F., 2021, Martini, A., 2022]. Мониторинг пациентов в реальной клинической практике осуществляется на основе Регистров больных [Насонов Е.Л., 2011; Behrens E.M., 2018; Hierse F, Horneff G., 2008; Thiele F., 2021], основной задачей регистров является оценка эффективности и безопасности иммунодепрессантов и/или ГИБП.

Учитывая вышеизложенное, было инициировано проведение настоящего исследования.

Цель исследования

Оптимизация диагностики и терапии активных форм герпесвирусных инфекций у детей с ювенильными артритами на основании комплексной оценки их клинико-лабораторных характеристик.

Задачи исследования

1. Определить частоту и структуру активных форм герпесвирусной инфекции у больных с разными формами и вариантами ювенильных артритов.
2. Изучить клинико-лабораторные особенности активных форм герпесвирусной инфекции у больных с разными формами ювенильных артритов.
3. Выявить клинические и лабораторные особенности течения ювенильных артритов на фоне активных форм герпесвирусных инфекций.
4. Обосновать тактику противовирусной терапии активных форм герпесвирусных инфекций у детей с ювенильным артритом и разработать алгоритм их ведения.

Научная новизна исследования

Впервые получены данные о частоте и структуре активных форм герпесвирусных инфекций у детей разных возрастных групп в зависимости от формы ювенильного артрита.

Впервые описаны клинические формы течения активной герпесвирусной инфекции (кожная, лимфопролиферативная, смешанная) у детей с ювенильным артритом. Предложены интегральные показатели для клинического дифференциального диагноза этиологии лимфопролиферативного синдрома у пациентов с ЮА (герпесвирусная инфекция&течение ювенильного артрита).

Впервые доказано влияние активной герпесвирусной инфекции и характера ее клинических форм на клинико-лабораторную активность ювенильного артрита.

Впервые установлено негативное влияние активной герпесвирусной инфекции на эффективность базисной терапии ювенильного артрита, научно обосновано применение препаратов с противовирусным действием в комплексном лечении детей с ювенильным артритом.

Практическая значимость исследования

Обоснована необходимость обследования пациентов с тяжёлыми системными формами ювенильного артрита для выявления активных форм герпесвирусных инфекций.

Разработаны четыре интегральных показателя (ИП) для клинической оценки состояния пациента с ювенильным артритом и три из них обоснованы к практическому применению, позволяющие дифференцировать генез лимфопролиферативного синдрома и оценить клиническую эффективность терапии. Определены их пороговые значения для прогноза течения ювенильного артрита у детей.

Доказана взаимосвязь между клинико-лабораторной степенью активности ювенильного артрита и течением активных форм герпесвирусных инфекций.

Разработан и научно обоснован алгоритм тактики ведения активных форм герпесвирусных инфекций у детей с ювенильными артритами. Создана и апробирована программа для ЭВМ, позволяющая практическому врачу прогнозировать течение ювенильных артритов у детей на основании оценки активности герпесвирусных инфекций.

Теоретическая значимость исследования

Получены новые сведения о клинических формах активной герпесвирусной инфекции у пациентов с ювенильными артритами.

Описаны клинические проявления герпесвирусных инфекций различной этиологии (моно-инфекции и ГВИ сочетанной этиологии) у детей с ювенильным артритом. На современном

методологическом уровне представлена характеристика, частота и структура клинических и лабораторных проявлений разных форм активной герпесвирусной инфекции у пациентов с ЮА.

Установлены маркеры прогноза тяжелого течения ювенильного артрита в зависимости от клинической формы активной герпесвирусной инфекции.

Показано положительное влияние препаратов с прямым и опосредованным противовирусным действием на течение системных форм ювенильных артритов, протекающих в дебюте с кожной формой активной ГВИ, и уменьшение риска тяжелого течения ювенильного артрита на фоне активной лимфопролиферативной формы ГВИ (ВГЧ-6А/В и ВЭБ).

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертации послужили работы исследователей в области инфекционной патологии, педиатрии и статистики. Учитывая поставленную цель исследования, методология написания диссертационной работы основана на системном подходе и включает следующие методы исследования: наблюдение, описание, измерение в сочетании с теоретическим анализом, обобщение. В открытом наблюдательном проспективном сравнительном исследовании в параллельных группах исследования участники распределены в зависимости от наличия инфекции. Дизайн исследования предусматривает использование клинических, лабораторных, статистических и аналитических методов. Использованы методы описательной, сравнительной непараметрической и многофакторной статистики с определением выраженности взаимосвязей изучаемых факторов. Полученные данные проанализированы, обобщены, систематизированы и изложены в главах собственных исследований. По результатам работы сформулированы выводы и практические рекомендации, обозначены перспективы дальнейшей разработки темы.

Положения, выносимые на защиту

1. Активные формы герпесвирусной инфекции выявляются у 50% детей с ювенильным артритом. Герпесвирусные инфекции сочетанной этиологии составляют 27%. У пациентов с тяжелыми, системными формами артрита в 1,5 раза чаще выявляются активные формы герпесвирусных инфекций, чем у пациентов с суставными формами. Наиболее неблагоприятной в отношении развития тяжелых системных форм ювенильного артрита у детей младше 6 лет является ВГЧ-6А/В, у детей младшего школьного возраста – ВЭБ, у подростков – VZV.

2. Кожная форма герпесвирусных инфекций характерна для детей с ЮА от 12 лет и старше и чаще вызвана альфа-ГВ, лимфопролиферативная – для детей младше 6 лет, ВГЧ-6А/В и ВЭБ-этиологии. Смешанная форма наиболее характерна для пациентов 7-11 лет, преимущественно сочетанной этиологии. Лимфопролиферативный синдром у пациентов с ЮА более выражен при наличии активных форм ГВИ и может быть клинически отдифференцирован от проявлений основного заболевания с применением ИП 1, 2, 4.

3. Активные формы ГВИ способствуют развитию высокой степени активности ЮА. Прогностически наиболее неблагоприятными в этом отношении у детей младше 6 лет являются активные формы инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, а у детей 7-11 лет – ВЭБ-инфекции.

4. Наличие активных форм ГВИ у пациентов с ЮА способствует развитию резистентности к базисной терапии ЮА. У пациентов с активными формами ГВИ и ЮА необходимо назначение аномальных нуклеозидов и ВВИГ. Клиническая эффективность проводимой терапии ГВИ у детей с ЮА может быть оценена с помощью интегральных показателей.

Личное участие автора в получении результатов

Автором сформулированы цели и задачи, определены материалы и методы исследований, проведен обзор имеющейся отечественной и зарубежной литературы по теме исследования.

С участием автора определены группы наблюдения с учетом всех критериев включения и невключения, создан дизайн исследования.

Автором лично осуществлена курация всех пациентов, проведена оценка суставного синдрома, создана база данных пациентов, выполнена экстракция ДНК из биологических образцов при помощи набора реагентов «Рибо–преп» (РУ №ФСР 2008/03147), а также интерпретация лабораторно-инструментальных данных. Проведена оценка полученных результатов, статический анализ и определена клиническая и научная значимость результатов диссертационного исследования, оформлены обсуждения с интерпретацией данных, сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлены публикации.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования используются в учебном процессе образовательного центра ФБУН Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора для подготовки лекций для клинических ординаторов по дисциплине «Инфекционные болезни»,

«Инфекционные болезни у детей», а также внедрены в лечебно-диагностический процесс в ФГБУ «Детский медицинский центр» Управления делами Президента Российской Федерации.

Материалы диссертации использовались в монографии «Инфекция, вызванная Human betaherpesvirus 6A/B у детей (клинико-патогенетические аспекты, диагностика и терапия)» Мелехина Е.В., Горелов А.В. (сдана в печать).

Разработана программа для ЭВМ «Прогноз наличия активной герпесвирусной инфекции у детей с ювенильными артритами» (ведется делопроизводство по заявке на государственную регистрацию программы для ЭВМ).

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Сформулированные автором научные положения и практические рекомендации основаны на исследовании достаточного объема клинического и лабораторного материала. В диссертационной работе использованы современные методы исследования, соответствующие поставленной цели и задачам. Выводы, сформулированные по итогам диссертации обоснованы.

Фрагменты научно-исследовательской работы были представлены на конференциях и конгрессах: X, XI, XII Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2018-2020 гг.), Всероссийский Ежегодный Конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2018-2019 гг.), XVIII Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 22-24 октября 2019 г.), международный конгресс «Молекулярная диагностика и биобезопасность-2021. COVID-19: эпидемиология, диагностика, профилактика» (e-Congress, Москва, 28-29 апреля 2021 г.), IX Всероссийская междисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (Сочи, 8-11 ноября 2022 г.).

Диссертация апробирована на заседании Клинического отдела инфекционной патологии 03.12.2022 г. и на заседании апробационного совета ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора 28 февраля 2023 года, протокол №59.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифру научной специальности: 3.1.22. Инфекционные болезни как области клинической медицины, изучающей этиологию, особенности клинических проявлений, подходы к диагностике и лечению, прогнозированию исходов инфекционных болезней у человека, в частности, герпесвирусной инфекции. Результаты проведенного

исследования соответствуют направлениям исследований в пунктах 1, 2, 3 и 4 паспорта научной специальности 3.1.22. «Инфекционные болезни».

Публикации

Результаты и научные положения по теме диссертационного исследования опубликованы в 21 печатной работе, в том числе 12 в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертации.

Объем и структура диссертации

Исследование представлено в виде рукописи, изложенной на 187 страницах машинописного текста, содержит 60 таблиц и 43 рисунка. Состоит из разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, четыре главы собственных наблюдений, заключение, выводы, практические рекомендации. Библиография включает в себя 214 источников, в том числе 87 отечественных и 127 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Роль герпесвирусных инфекций в формировании соматической патологии у детей

Сохраняющийся на протяжении многих лет интерес исследователей и практикующих врачей различных специальностей к герпесвирусным инфекциям не является случайным. Герпесвирусы пантропны и широко распространены в человеческой популяции.

Все герпесвирусы используют стратегию длительного латентного существования в организме хозяина, которая периодически прерывается литической реактивацией части латентных клеток с образованием свободных вирионов, передающихся здоровым людям. Кроме того, высокая мутационная активность вирусного генома способствует «ускользанию» вируса от иммунологического контроля, индуцируя латентную, острую и хроническую формы инфекции, ухудшающие качество жизни пациента [29,43,102,138,171,193].

Уникальным биологическим свойством всех герпесвирусов человека является тканевой тропизм. После первичного заражения вирусы семейства герпесов встраиваются в геном клетки-хозяина, обладают способностью к персистенции и латенции. Персистенция – способность сохраняться в функционально активном состоянии в клетках тропных тканей, что, индуцируя иммуносупрессию, создает постоянный риск развития инфекционного процесса. Латенция – это пожизненное сохранение вирусов в иммунохимически и морфологически видоизмененной форме в клетках тропных тканей [183]. По данным вирусологических, серологических исследований, результатам исследований с помощью ПЦР-реакции к исходу 3-го года жизни более 80% детей инфицированы различными видами герпесвирусов. У школьников частота инфицирования составляет около 90%, у взрослых – более 90% [5,176,195]. По данным ВОЗ, до 95% населения планеты инфицированы одним или несколькими штаммами вируса [10]. В настоящее время выделено 9 патогенных для человека вирусов семейства *Herpesviridae*: вирус простого герпеса 1-го (ВПГ-1) и 2-го (ВПГ-2) типов, варицелла зостер (*Varicella-Zoster, VZV*), цитомегаловирус (ЦМВ, CMV), вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ, EBV), вирус герпеса человека 6-го (ВГЧ-6А и ВГЧ-6В), 7-го (ВГЧ-7) и 8-го (ВГЧ-8) типов.

У детей спектр клинических проявлений ГВИ весьма разнообразен: он зависит от локализации патологического процесса, его распространенности, состояния иммунной системы больного и антигенного типа вируса [34,78,94,104,142,152,153,185,199].

Все герпесвирусы являются ДНК-содержащими, сходны по морфологии, типу нуклеиновой кислоты, способу репродукции в ядрах инфицированных клеток. Однако, в зависимости от структуры генома, молекулярно-иммунологических особенностей вируса и типа клеток, в которых протекает

инфекционный процесс, герпесвирусы подразделяются на 3 подсемейства: α , β и γ . Так, **α -герпесвирусы**, включающие ВПГ-1 (HSV-1), ВПГ-2 (HSV-2) и VZV, характеризуются быстрой репликацией вируса и цитопатическим действием на культуры инфицированных клеток. Их репродукция протекает в различных типах клеток, и вирусы могут сохраняться в латентной форме, преимущественно в ганглиях. ВПГ-1 вызывает гингивостоматит, кератоконъюнктивит, энцефалит; ВПГ-2 – генитальный герпес; VZV – ветряную оспу, энцефалит, при реактивации – опоясывающий герпес [130]. **β -герпесвирусы** (ЦМВ, ВГЧ-6А/В и ВГЧ-7) отличаются длительным циклом репликации и выраженным цитопатическим эффектом. В то же время вирус может приводить к подавлению эффекторных функций (например, экспрессии цитокинов) и апоптозу инфицированных клеток у лиц с ослабленным иммунитетом. В свою очередь **γ -герпесвирусы**, включая ВЭБ и ВГЧ-8, характеризуются тропизмом к В- и Т-лимфоцитам, лимфоидным клеткам, в которых они способны размножаться и длительно персистировать. ВПГ-1 нарушает механизмы, связанные с презентацией антигена Т-лимфоцитам, поэтому последние не распознают инфицированные клетки как чужеродные, что позволяет «избегать» влияния на них CD8⁺-лимфоцитов, и патологический процесс приобретает вялотекущий характер. В отличие от последних ВЭБ не блокирует экспрессию главного комплекса гистосовместимости, англ. *major histocompatibility complex* – МНС I класса. Его мишенями являются В-лимфоциты. Последние, трансформированные ВЭБ, экспрессируют большее число белков HLA I класса по сравнению с неинфицированными клетками, что защищает клетки-мишени, пораженные вирусом, от лизиса NK-клетками (натуральными киллерами) и приводит к персистенции инфекции, возможности формирования длительной иммуносупрессии. С другой стороны, персистенция ВЭБ стимулирует выработку специфических анти-EBV-антител В-лимфоцитами, что в условиях недостаточности клеточного звена иммунного ответа может способствовать (в силу гомологичности белковых компонентов ВЭБ с таковыми HLA I класса) активации аутоиммунных процессов. Это позволяет предположить, что ГВИ служит не только провоцирующим фактором развития аутоиммунных заболеваний, в том числе ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), но и может являться одним из патогенетических звеньев развития патологического процесса [38,101,127,129].

По данным литературы, герпесвирусные инфекции чаще встречаются в виде инфекции сочетанной этиологии – когда в организме имеет место одновременная репликация нескольких вирусов герпетической группы [126,132,143,180]. Однако значение ГВИ сочетанной этиологии является малоизученным. В единичных работах описано сочетание ЦМВ и ВЭБ, но данные о характере их взаимодействия противоречивы. Авторы указывают как на синергизм, так и на интерференцию вирусов, при которой идет их взаимное подавление [108,115]. Инфекция ВГЧ-

6A/B, например, активирует репликацию латентной ВЭБ [92], а присутствие ВЭБ индуцирует восприимчивость В-клеток к инфекции ВГЧ-6A/B [144].

В отечественной и зарубежной литературе активно обсуждается роль ГВИ в формировании соматической патологии [8,47,74,103,122,167], в том числе как триггерного и/или патогенетического фактора, приводящего к развитию аутоиммунных процессов [18,123,129,131,137]. Высокая частота встречаемости (до 88% случаев) герпесвирусных инфекций сочетанной этиологии (преимущественно ВЭБ в сочетании с ВПГ-1 и ВГЧ-6A/B) и хронических моногерпесвирусных инфекций (преимущественно ЦМВ) показана у детей с воспалительными заболеваниями кишечника – болезнью Крона и язвенным колитом [98,112,114,158]. Установлено, что маркеры герпесвирусных инфекций выявляются у 46,7–85,7% детей с хронической патологией почек, а у 1/3–1/4 пациентов с хроническим гломерулонефритом выявляются маркеры активной ВЭБ и ЦМВ инфекции [107,186,204]. Курбановой С.А. с соавт. продемонстрировано, что частота выявления серологических маркеров ВПГ-1 и ВЭБ у больных ревматоидным артритом (РА) статистически устойчиво превосходит аналогичные показатели у здоровых взрослых лиц из группы контроля, а частота выявления изменений некоторых из иммунологических показателей и, в том числе, маркеров развития аутоиммунных реакций у больных РА, имевших серологические маркеры ВПГ-1 и/или ВЭБ превосходит частоту соответствующих иммунологических изменений у больных РА, у которых названные серологические маркеры не выявлялись. Полученные данные позволили авторам предположить, что среди ГВИ, наиболее вероятно связанных с этиопатогенезом РА, ведущее место, принадлежит либо инфекции, вызванной ВЭБ, либо инфекции сочетанной этиологии, вызванной ВЭБ и ВПГ-1 [40]. Fechtner S., Verens H., Vemis E., et al. Показали, что повышенные уровни IgG-EA (EBV) в сыворотке крови до манифестации РА достоверно коррелировали с повышенными уровнями IgM-RF в сыворотке ($p=0,007$), это позволило авторам сделать вывод о том, что в развитии РА сочетание ревматоидного фактора и реактивации ВЭБ может играть важную роль [99].

Возбудители инфекций рассматриваются как возможные этиологические факторы таких аутоиммунных заболеваний, как системная красная волчанка (СКВ) [17,198], ревматоидный артрит (РА) [141,209], рассеянный склероз (РС) [206], синдром Шегрена [121], сахарный диабет 1 типа (СД1) [117], а применение при лечении системных заболеваний соединительной ткани иммуносупрессивной терапии может стать причиной реактивации инфекции, потому что способствует подавлению не только аутоиммунных процессов, но и снижению естественной иммунологической резистентности.

Описано несколько механизмов, благодаря которым инфекционные агенты могут приводить к развитию аутоиммунного процесса: поликлональная активация В-лимфоцитов,

дефицит CD8⁺-лимфоцитов, молекулярная мимикрия, модификация клеточных антигенов, активация суперантигена, адьювантный эффект [38,48,49,208] (Рисунок 1).

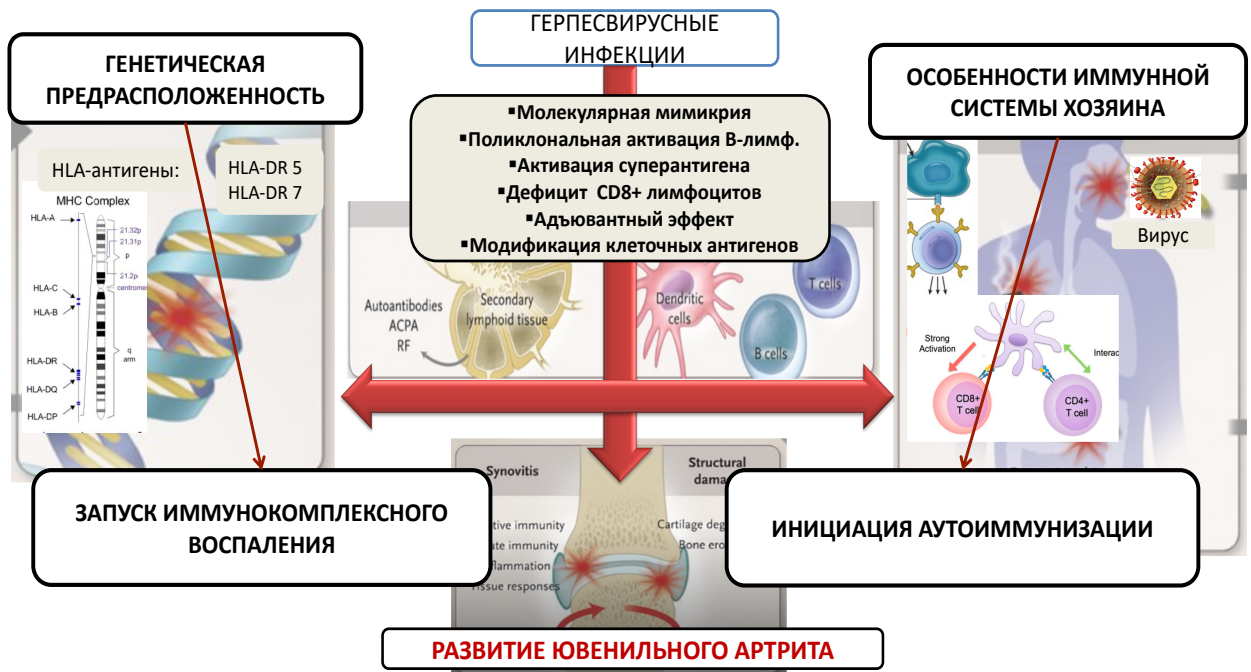


Рисунок 1 – Гипотеза формирования ювенильных артритов [разработан автором]

По данным зарубежной литературы, наиболее изучена взаимосвязь аутоиммунных реакций с γ -герпесвирусами (в частности, с ВЭБ) и ЦМВ, поскольку данные вирусы характеризуются тропизмом к лимфоидным клеткам (Т- и В-лимфоцитам). Исследования, связанные с изучением серологических показателей и/или вирусной нагрузки, также указывают на потенциальную роль этих вирусов в развитии аутоиммунных заболеваний [117,121].

Наиболее убедительной моделью развития аутоагрессии в настоящее время является гипотеза молекулярной мимикрии, появившаяся около 20 лет назад. Молекулярная мимикрия может инициировать аутоиммунизацию в результате развития перекрестной иммунной реакции при структурном сходстве антигенных детерминант вируса и хозяина либо в результате модификации антигенов тканей организма (Таблица 1).

Таблица 1 – Примеры аутоиммунных заболеваний с предполагаемым механизмом действия молекулярной мимикрии инфекционных агентов [38]

Заболевание	Орган-мишень	Аутоантиген	Патоген, несущий элементы, имеющие схожую структуру с аутоантигеном	Литература
СД1	β-клетки поджелудочной железы	I-A2; GAD65	Rotavirus (RV-P7 ₄₀₋₅₂)	M.C. Honeyman и соавт., 2010
		GAD65	Rubella	D. Ou, L.A. Mitchell и соавт., 2000
		I-A2	Enterovirus (V-P1)	T. Härkönen, H. Lankinen и соавт., 2002
		GAD65	CMV	H.S. Hiemstra и соавт., 2001
РС	Миелин	ОБМ	EBV (EBNA1)	J.D. Lünemann и соавт., 2008; W.Cheng и соавт., 2012
			HHV-6 (U24)	M.V. Tejada-Simon и соавт., 2003
		МОГ	CMV (UL86)	H.P. Brok и соавт., 2007
			HERV-W (ERVEW2)	G.S. do Olival и соавт., 2013
РА	Суставы (хрящи и кости)	СЕР-1 человека	<i>P. gingivalis</i> (СЕР-1)	K. Lundberg, A. Kinloch и соавт., 2008
		Коллаген (p62)	EBV [EBNA-1 (p107)]	S. Li, Y. Yu и соавт., 2013
СКВ	Системно (кожа, суставы, почки, ЦНС)	Аутоантитела против эпитопов SmB, SmD1	EBV (EBNA-1)	J. A. James, J. B. Harley, 1992; A. Sabbatini и соавт., 1993
		Антитела против Ro (aa169–180)	EBV [EBNA-1 (aa58–72)]	M.T. McClain и соавт., 2005
		pp65	CMV (UL83)	A. Halenius, H. Hengel, 2014

Примечание. I-A2 – инсулинома-ассоциированный антиген 2; GAD65 – глутаматдекарбоксилаза; ОБМ – основной белок миелина; МОГ – миелин-олигодендроцитарный гликопротеин; СЕР-1 – цитрулированный пептид α-энолаза; Н+/К+-АТPase – Н+/К+ – аденозин трифосфатаза желудка; РВР – плазминоген-связывающий белок; UBR2 – компонент n-recognin 2 убиквитин-протеин лигазы Е3; Rotavirus – ротавирус; Enterovirus – энтеровирус; EBNA1 – ядерный антиген 1 EBV; HERV-W – человеческий эндогенный ретровирус типа W.

Однако все больше появляется свидетельств в пользу того, что одной лишь молекулярной мимикрии недостаточно для развития аутоиммунного процесса. Широко распространено мнение о том, что суперантигены вносят значительный вклад в развитие аутоиммунитета. Суперантигены представляют собой группу патогенных бактериальных и вирусных белков,

которые способны активировать большое количество Т- и В-лимфоцитов, независимо от антигенной специфичности этих клеток. Отличительной особенностью суперантигенов является их способность активировать лимфоциты без необходимой предварительной презентации на поверхности антигенпрезентирующих клеток (АПК). При этом суперантиген, минуя этот необходимый для специфического распознавания этап, способен одновременно связывать молекулы МНС II класса на поверхности АПК и фрагмент варибельной части β-цепи Т-клеточного распознающего рецептора на поверхности Т-клетки, имитируя таким образом узнавание антигена Т-клеточным рецептором. В результате происходит активация поликлональных Т-лимфоцитов с массивным высвобождением цитокинов, участвующих в воспалительных процессах, связанных с различными заболеваниями, такими как РА, СД1, РС, СКВ и др.

Поэтому в последние десятилетия изучение роли инфекционных (вирусно-бактериальные ассоциации) и наследственных факторов в развитии хронических воспалительных заболеваний суставов у детей сохраняют свою актуальность. ЮА остается одной из наиболее обсуждаемых проблем современной детской ревматологии и педиатрии в целом, поскольку является распространенной патологией среди воспалительных ревматических заболеваний детского возраста [4,154,161].

1.2. Современные представления об этиологии и патогенезе ювенильного артрита

Согласно современным представлениям, ювенильный артрит рассматривается как обобщающее понятие, объединяющее гетерогенную группу хронических заболеваний суставов, имеющих различный этиопатогенез и иммуногенетическое происхождение, различную нозологическую принадлежность и неоднозначный прогноз. В группу ЮА можно отнести ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) и ювенильный спондилоартрит (ЮСА). Среди ЮА наиболее значимым является ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), приводящий к инвалидизации в детском возрасте [4,85,161,181]. ЮИА, как и ЮА в целом, также представляет гетерогенную группу, в которой выделяют разные формы и варианты течения. Традиционно принято выделение системных (суставно-висцеральных) и преимущественно суставных форм [85,151].

По результатам исследований [85,96,125,154,181,212], распространенность ЮА в разных странах колеблется от 0,05 до 0,6%, а заболеваемость – от 2 до 19 случаев на 100 тыс. детского населения в возрасте до 16 лет. Распространенность системной формы ювенильного артрита не известна. Она составляет в Европе 0,3–0,8 на 100 000 детей в возрасте до 16 лет. В Северной Америке и Европе доля системной формы ЮА составляет от 5% до 15%, в Японии – 50%. По

данным Регистра Министерства здравоохранения Российской Федерации зарегистрировано 963 ребенка с системной формой ЮА, что составляет 5,5% в структуре ювенильного артрита [86,161].

ЮА относится к мультифакториальным заболеваниям, в развитии которых играют роль не только экзогенные (инфекционные и средовые), но и наследственные факторы, в том числе иммуногенетические [85,123,165,173,178,205].

Отсутствие окончательного представления об этиологии и патогенезе, а также полиморфизм клинической картины ЮИА создают ряд проблем в вопросах их диагностики и лечения.

Развитие и прогрессирование ЮИА определяется сочетанием генетически детерминированных и вторичных дефектов иммунорегуляторных механизмов, приводящих к быстрой трансформации физиологической острой воспалительной реакции в хроническое прогрессирующее воспаление. Однако механизмы становления аутоиммунного патогенеза ЮИА довольно сложны и, несмотря на многочисленные исследования, до конца не раскрыты [119,149].

В настоящее время показано [83], что в возникновении и развитии ЮИА важную роль играют особенности иммунной системы и генетическая предрасположенность. Фундаментальные различия между ЮИА и ревматоидным артритом (РА) взрослых подтвердили иммуногенетические исследования. РА может быть ассоциирован с антигенами гистосовместимости DR4 и DRB1-04, а антигены гистосовместимости A2, B27, A28, B35, DR5, DR8, DR1 являются маркерами риска развития ЮИА. Протективным (защитным) эффектом обладают DR2 и DR7, которые, по данным литературы, у больных ЮИА встречаются достоверно реже. Имеются сведения об ассоциации генов гистосовместимости HLA с ЮИА в целом и с отдельными формами и вариантами заболевания. Так, маркерами олигоартрита у девочек с увеитом и серопозитивностью по антинуклеарному фактору (АНФ) являются HLA A2, DR5, DR8, маркер риска развития ЮИА у мальчиков с олигоартритом или ограниченным полиартритом с наличием энтезопатий в школьном или подростковом возрасте, с преимущественным поражением суставов нижних конечностей – HLA B27, маркеры ЮИА у девочек с поражением мелких симметричных суставов кистей и серопозитивностью по ревматоидному фактору, с дебютом заболевания в старшем школьном возрасте – HLA DR4, DR5, DRB1-04 [86,201].

Таким образом, с одной стороны, большинство авторов признают ведущую роль в патогенезе ЮИА генетически детерминированного дисбаланса клеточного звена иммунной системы, частности, CD4⁺- и Th1-лимфоцитов, моноцитов (макрофагов), секретируемых ими про- и противовоспалительных цитокинов. Развитие заболевания связывают с аутоантителами к IgG и возможностью его опосредования иммунными комплексами с привлечением полиморфноядерных лейкоцитов [162]. Но вопрос о соотношении и роли разных звеньев иммунокомплексного воспаления в патогенезе ЮИА остается дискуссионным. Спектр исследований, направленный на формирование научно обоснованной концепции патогенеза

ЮИА за последние годы начинает смещаться в область молекулярно-биологических разработок иммуногенетического статуса заболевания: детализируются отклонения в биохимических профилях иммунной и генетической системы, определяются алгоритмы их взаимоотношений. В аспекте генетических исследований всё больше внимания уделяется повреждениям генетического аппарата отдельных клеток и механизмов, а также феномену нестабильности генома у больных ЮИА [57].

С другой стороны, ЮИА нередко сопровождается активацией коморбидной инфекции, и вирусно-бактериальное инфицирование у детей с ЮИА является прогностически неблагоприятным признаком, указывающим на бóльшую тяжесть болезни с возможностью возникновения необратимых процессов с нарушением функции суставов, развитием висцеритов и васкулитов [85,150].

У детей с ЮИА выявляется 2 варианта инфицирования вирусами и бактериями: в начале заболевания и спустя несколько месяцев и лет от его дебюта. Во всех случаях как носительства, так и острой инфекции ЮИА протекает в виде более тяжелых клинических форм [71].

Нерешенным остается вопрос об уровне взаимосвязи инфекционных и генетических факторов в развитии и течении ЮА. По мнению ряда авторов [118,121,131], не исключается возможность инициации инфекционным агентом артрита, особенно у генетически предрасположенного больного. В отечественной и зарубежной литературе имеются данные о том, что ГВИ у детей с ЮИА не только утяжеляют его течение, но и могут участвовать в реализации патогенетических иммунокомплексных процессов [17, 71,118,155].

Имеются публикации о том, что по меньшей мере часть случаев реактивного артрита (РеА), хронического ЮА и так называемых серонегативных спондилоартропатий могут иметь вирусную этиологию [166]. Так, у некоторых больных прослеживается непосредственная связь развития хронического артрита с предшествовавшей вирусной инфекцией. Хронический синовит может быть обусловлен продолжительной местной антигенной стимуляцией вследствие персистенции вирусных агентов непосредственно в клетках синовиальной оболочки либо в результате систематического реинфицирования суставных тканей при наличии в организме устойчивого экстраартикулярного депо вирусной инфекции [210].

По данным Ломакиной О.Л., у трети больных – 152 (39,6%) из 384 пациентов, включенных в общероссийский Регистр системного ЮИА, были выявлены триггерные факторы системного ЮИА, пусковым фактором заболевания явилась вирусная или бактериальная инфекция у 119 (31%) больных [42]. Харитонов Л.А., Соболева Н.Г. показали роль ЦМВ, ВЭБ при ювенильном ревматоидном артрите у детей [76].

Алсаиди А.Х.Г и соавт. продемонстрировали влияние ВПГ-1 на частоту и продолжительность обострений ревматоидного артрита (у взрослых) [3].

Группой ученых из Екатеринбурга проведен анализ пациентов детского возраста с ревматоидным и реактивным артритами. У обследованных обнаруживались маркеры ЦМВ в 33% случаев, ВПГ-1 – 25%, ВЭБ – 10% [72].

Clara Udaondo с соавт. провели проспективное многоцентровое наблюдательное исследование в Испании, в которое был включен 371 ребенок (181 с ЮИА и 190 без ЮИА). Авторы не обнаружили различий в частоте инфицирования или тяжести инфекции между пациентами с ЮИА и без них. Большинство инфекций были легкими. Возраст младше 4 лет увеличивал риск заражения в обеих группах. Более высокая активность заболевания была связана с более высоким уровнем инфицирования [100].

Ряд авторов выделяют и активно обсуждают факторы, способствующие реализации ЮИА и факторы, предрасполагающие к развитию ЮИА [83]. Обладающие тропизмом к тканям суставов и способные длительно в них персистировать, вызывая иммунное воспаление, персистирующие артротропные вирусы (ретровирусы, онкорнавирусы, парвовирусы) относятся к предрасполагающим факторам. Они способны «бездействовать» длительное время и вызывать повреждения на уровне генома клетки только в случае их инициации какими-либо провоцирующими факторами [83]. На фоне иммунологических дефектов хроническую вирусную инфекцию могут вызывать вирусы Коксаки, Эпштейна-Барр, цитомегаловируса, простого герпеса, парвовирусы [83]. Однако, роль инфекции в развитии ЮИА до сих пор не доказана окончательно. Рядом ревматологов не признается роль кишечной инфекции, гемолитического стрептококка в развитии ЮИА. В литературе встречаются публикации о связи ЮИА с инфекцией, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*. У больных ЮИА антитела класса IgG в диагностических титрах к микоплазме выявляются чаще, чем в популяции – в 53 % случаев [38]. *Chlamydia pneumoniae* инфицированы около 80 % детей с ЮИА, но роль хламидийной инфекции в развитии хронического воспаления суставов у детей до конца не изучена. [8,38]. Частые ОРВИ, инсоляция, переохлаждение, гормональный дисбаланс, вакцинация, травмы суставов, хронические психоэмоциональные стрессы, неблагоприятные экологические факторы также могут инициировать развитие воспаления [83].

У детей с ЮА чаще поражаются крупные и средние суставы (тазобедренные, коленные, локтевые, лучезапястные, голеностопные), височно-нижнечелюстные суставы, шейный отдел позвоночника и ведущим клиническим проявлением основного заболевания является артрит (припухлость, увеличение в объеме, деформация/дефигурация суставов, нарушение движений и местная гипертермия, артралгии). Диагноз ЮА выставляется традиционно на основании: наличия признаков артрита, клинических проявлений, результатов лабораторных исследований

и рентгенологических данных. Для верификации диагноза используются международные классификационные критерии ювенильного идиопатического артрита – Международной Лиги Ревматологических Ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology – ILAR), Дурбан, 1997; Эдмонтон, 2001 [154,201]. Для формулировки диагноза в отечественной педиатрической ревматологии используется рабочая классификация ЮА Долгополовой А.В., Яковлевой А.А., Исаевой Л.А. и др. [70], которая учитывает количество пораженных суставов, степень активности процесса, функциональную способность больного, рентгенологическую стадию артрита и клинико-иммунологическую характеристику (ревматоидный фактор).

Системное ревматическое заболевание нередко сопровождается на фоне суставного синдрома генерализованной лимфаденопатией, лихорадкой, гепатомегалией и/или спленомегалией [32]. По данным общеклинического анализа крови у больных ЮА отмечается гипохромная анемия – в 85% случаев, нейтрофильный лейкоцитоз – у 65% детей и тромбоцитоз – у 71%. Медиана показателя СОЭ превышает нормальные значения в 3 раза, а концентрация СРБ – в 9 раз [65]. Акоповой Ю.С. с соавт. было показано, что у детей с ЮИА отмечаются повышенные значения СОЭ – 30,00 мм/ч (21,13;40,04), свидетельствующие о воспалении, по сравнению со группой здоровых детей – 5,22 мм/ч (4,15;6,90) ($p=0,006$), что коррелирует со степенью активности воспалительного процесса. Число лейкоцитов у детей с ЮИА значительно выше – $17,08 \times 10^9/\text{л}$ (11,30;20,32), по сравнению с группой контроля – $7,80 \times 10^9/\text{л}$ (6,10;8,80) ($p=0,009$), при этом сдвиг лейкоформулы у больных детей наблюдается влево. Среди незрелых гранулоцитов встречаются метамиелоциты, миелоциты, палочкоядерные нейтрофилы. У детей с ЮИА число лимфоцитов (40,90% (35,80;46,10), $p=0,00$ & 25,00% (22,00;32,00), $p=0,006$) достоверно выше, чем у здоровых детей, но показатели укладываются в пределы нормальных значений (моноциты – от 2% до 10%, лимфоциты – от 24% до 60%). О тромбоцитозе свидетельствует повышенное число тромбоцитов: $319 \times 10^9/\text{л}$ (242,00;392,00) по сравнению с группой контроля – $267 \times 10^9/\text{л}$ (237,00;292,00) ($p=0,04$) [1,24].

Особую роль в детской артрологии занимают реактивные артриты. К последним относят воспалительные заболевания суставов, развивающиеся в хронологической связи с инфекцией при отсутствии инфекционного агента в синовиальной оболочке и полости сустава [32].

1.3. Диагностика и лечение герпесвирусных инфекций

Заболевания, ассоциированные с вирусами семейства *Herpesviridae* характеризуются поражением внутренних органов, кожи и слизистых оболочек, нервной системы. На современном этапе идентифицировано более ста вирусов из данного семейства, девять из них – у человека. По данным Исакова В.А., единой классификации клинических проявлений ГВИ нет

[29]. Agut H. в 2016 году описал клинические синдромы, связанные с первичной (постнатальной) и реактивированной инфекцией ВГЧ-6А/В: лихорадка, внезапная экзантема (розеола), легкие респираторные и гастроинтестинальные симптомы, судороги, инфекционный мононуклеозоподобный синдром, лейкопения, тромбоцитопения, анемия, энцефалит, нейрокогнитивные расстройства, гастроэнтерит, колит, гепатит и др. [95]. Каражас Н.В. в 2017 году опубликованы клинические рекомендации, одобренные Департаментом Здравоохранения Москвы, в которых инфекции, вызванные вирусами герпеса сгруппированы по этиологическим формам ГВИ с учетом механизма инфицирования и путей передачи инфекции (врожденная и приобретенная, первичная и вторичная), распространенности инфекционного процесса (локализованные, распространенные, генерализованные формы инфекции), а также его локализации (с поражением кожи и слизистых оболочек, глаз, нервной системы, внутренних органов) [12]. В 2020 году Мелехина Е.В., Горелов А.В. предложили рабочую клиническую классификацию инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В у детей на основании наблюдения за пациентами с проявлениями острых респираторных заболеваний [45]. Таким образом, представлены отдельные классификации по этиологическим формам ГВИ.

Верификация ГВИ в настоящее время основывается на прямых и непрямых методах лабораторной диагностики: детекции ДНК вирусов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и/или их антигенов в реакции иммунофлюоресценции: выявлении специфических IgG, IgM, IgA с определением авидности IgG-антител в иммуноферментном анализе (ИФА), а также наличия IgM и IgG к отдельным маркерным белкам герпесвирусов в иммуноблоте или иммунопреципитации. Культуральный метод (с изоляцией вируса на чувствительных клетках *in vitro* и последующей идентификацией на специальном оборудовании) используется в исследовательских лабораториях.

ПЦР является «золотым стандартом» диагностики ГВИ, его используют для детекции всех восьми типов герпесвирусов, патогенных для человека. Недостатком классической ПЦР являются ложноположительные реакции из-за загрязнения посторонней ДНК или субоптимального праймер-матричного соотношения. В настоящее время существует метод, лишенный вышеперечисленных недостатков, – это метод ПЦР в реальном времени (real-time PCR). Сущность метода заключается в исследовании накопления продуктов амплификации с помощью специального прибора, особенностью которого является возможность детектировать процесс флюоресценции в каждом цикле амплификации без последующего электрофореза, что позволяет максимально снизить риск контаминации продуктами ПЦР и уменьшить число ложноположительных результатов. Таким образом, метод REAL-Time PCR, в отличие от классической ПЦР, позволяет количественно определить отношение ДНК к РНК инфекционных агентов в исследуемом материале [44, 116]. До настоящего времени не достигнута стандартизация

метода, в разных лабораториях используют праймеры на различные регионы вирусного генома и разные протоколы исследования. Существует мнение, что цельная кровь является наиболее подходящим биологическим материалом для диагностики активной ГВИ, тогда как выявление вирусной ДНК в других биологических субстратах может свидетельствовать о латентной инфекции. Поэтому наиболее значимой диагностической ценностью обладает выявление генома герпесвирусов в крови, в то время как выделение антигена вирусов в слюне и моче регистрируется и у здоровых людей. Данная точка зрения не может рассматриваться однозначно, поскольку выявление ДНК вируса и в других субстратах (не в крови) не исключает медленного течения инфекции, в результате которого клиническая манифестация поражения того или иного органа может проявиться спустя достаточно продолжительное время. В связи с этим любую идентификацию вируса, независимо от субстрата, целесообразно дополнить серологическим исследованием [39,116].

Метод ИФА используется наиболее часто и позволяет установить стадию инфекции. Он имеет большое значение с учетом того, что выделение вируса не постоянно и зависит от типа вируса, формы заболевания и реактивности организма, в то время как наличие антител в крови остается пожизненно. Метод ИФА основан на обнаружении в венозной крови пациентов антител иммуноглобулинов класса М и G (IgM и IgG). При «свежем инфицировании» вначале появляются IgM, достигая максимума к двум месяцам, затем происходит снижение на фоне появления и увеличения IgG. При рецидиве инфекции (реактивации) возможно появление IgM на фоне увеличения титра IgG. Определение только антител с подсчетом их титров в сыворотке крови в момент забора не является основанием для установления диагноза активного процесса. Недостатком ИФА является то, что в условиях угнетения иммунного ответа (что имеет место у больных системными, аутоиммунными заболеваниями, а также у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию) антителогенез может быть нарушен. Также, чем меньше возраст ребенка, тем ниже титры антител по данным ИФА. Кроме того, нельзя не учитывать, что некоторые ГВИ (в частности, ЦМВ и ВЭБ) относятся к инфекциям с нетипичной динамикой антителообразования, когда наличие IgM не является достоверным и достаточным признаком для дифференциации стадии заболевания [116]. Возможно выявление перекрестно реагирующих антител к другим ДНК-вирусам. Для установления точного момента инфицирования и разграничения первичной инфекции, реинфекции и реактивации инфекционного процесса используют тест на определение avidности IgG-антител. Уровень avidности пропорционален дозе и природе антигена, а также индивидуальному уровню соматических мутаций. Низкие дозы антигена приводят к более быстрому возрастанию avidности, а высокие – к более медленному. Наличие высокоавидных антител IgG говорит о вторичном иммунном ответе в случае

реинфекции или реактивации, также они могут определяться в более низких титрах при латентной фазе процесса [6,39].

Таким образом, лабораторная диагностика активных форм ГВИ с определением уровней специфических АТ у пациентов с высокой активностью ЮА затруднена из-за низкой диагностической значимости ИФА тестов в связи с возможностью поликлонального иммунного реагирования, поэтому оптимальным методом детекции активной ГВИ является ПЦР в режиме реального времени (real-time PCR).

Терапия герпесвирусных инфекций является относительно новым и стремительно развивающимся разделом инфектологии. Эффективность терапии инфекционных заболеваний заключается в своевременном применении препаратов, которые имеют специфический противоинфекционный или общий протективный механизм действия. Учитывая особенности герпесвирусной инфекции, можно выделить два основных направления стратегии противовирусной терапии: профилактика реактивации и терапия активных форм герпесвирусной инфекции (реактивированной и острой) [45]. Из-за отсутствия четкого понимания отдельных механизмов заболевания лечение рецидивирующей герпесвирусной инфекции представляет определенные трудности [30].

Большинство современных препаратов для лечения герпетических инфекций основаны на использовании в качестве лекарственных средств модифицированных аналогов нуклеозидов или их депо-форм [31]. Действие этих препаратов направлено главным образом на подавление активности вирусной ДНК-полимеразы. Следует отметить, что препараты не избавляют пациентов от рецидивирующего характера течения болезни, а результатом их длительного приема может стать возникновение резистентных штаммов вируса, что делает течение болезни неконтролируемым. Так, 4–7% изолятов ВПГ-1, полученных от иммунодефицитных пациентов, обладают устойчивостью к аналогам ациклических нуклеозидов (ацикловиру). В 95% случаев устойчивость к ацикловиру обусловлена мутациями в гене тимидинкиназы и только в 5% случаев – мутациями в гене ДНК-полимеразы, но встречаются также вирусы, мутантные по обоим ферментам [37].

В терапии ГВИ важно учитывать состояние защитных механизмов макроорганизма и их взаимодействие с противовирусным препаратом. Необходимо принимать во внимание фазу и форму инфекционного процесса: рецидивирующее или прогрессивное течение, период реконвалесценции или разгара болезни, острый или хронический процесс. Разные схемы лечения используются в зависимости от анамнеза болезни и конкретной клинической ситуации (местное или системное применение противовирусного препарата, эпизодическое лечение, комплексная терапия препаратами с разным механизмом действия, длительная супрессивная терапия и др.) [11,30,67].

Применение противовирусных препаратов «прямого» действия (ацикловира, фамцикловира, валацикловира) позволяет эффективно и быстро купировать острые проявления активной ГВИ, но не предотвращает рецидивов инфекции и не влияет на их частоту. Эффективность лечения существенно снижает развитие резистентности к противовирусным препаратам циркулирующих штаммов герпесвирусов [35].

Терапевтический эффект может быть достигнут и при использовании иммуномодуляторов. Специфические и неспецифические препараты, стимулирующие лимфоциты (вакцины) и клетки врожденного иммунитета могут оказывать иммуномодулирующее воздействие на иммунную систему. Основным механизмом действия неспецифических иммуностимуляторов является активация клеток врожденного иммунитета [30].

Особое место среди средств противовирусной терапии занимает вакцинация против герпесвирусной инфекции, которая проводится для активации клеточного иммунитета и его коррекции в стадии ремиссии ГВИ. Вакцинация преследует 2 цели: предупреждение первичной инфекции и возникновения состояния латентности, а также предупреждение или более легкое течение заболевания.

Анализ результатов использования противогерпетических препаратов показывает, что к наиболее эффективным относятся препараты, обладающие этиотропным (химиопрепараты, ИФН, индукторы ИФН) и иммунокорректирующим (цитокины, иммуномодуляторы и др.) действием. Максимальный клинический эффект может быть получен только при рациональной комплексной терапии лекарственных средств с различным механизмом действия.

Инозин пранобекс относится к фармакотерапевтической группе «Системное противовирусное средство», код АТХ – J05 AX05 представляет собой синтетический аналог инозина и является метаболитом пуринового нуклеозида аденозина. Инозин широко применяется в медицинской практике, т.к. в отличие от аденозина, химически более стоек. Препарат разрешен для применения на территории РФ, в том числе и у детей с 3-летнего возраста (Регистрационное удостоверение П № 15167/01 от 29.04.2011, выданное Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития). Показаниями для назначения инозина пранобекс являются клеточно-опосредованные иммунодефицитные состояния, связанные с различными вирусными инфекциями: герпесвирусные инфекции (ВПГ-1, ВПГ-2, VZV, ВЭБ, ЦМВ), корь, эпидемический паротит, вирусные гепатиты, папилломавирусная инфекция, подострый склерозирующий панэнцефалит и др. [55,146]. Отсутствие токсических эффектов при введении высоких доз препарата (≥ 1500 мг/кг/день), более чем в 30 раз превосходящих терапевтические (50-100 мг/кг/день), было показано многочисленными исследованиями [197]. Инозина пранобекс усиливает и восстанавливает деятельность клеток

иммунной системы, стимулирует образование цитокинов и продукцию антител, в том числе и интерферонов, способствует функциональной активации НК-клеток (англ. Natural killer cells, NK-cells), усиливает хемотаксическую и фагоцитарную активность макрофагов, моноцитов, повышает продукцию эндогенных цитокинов (интерферонов, интерлейкинов), имеет антиоксидантный эффект [16].

В терапии ЦМВ-инфекции используют комбинацию виростатических препаратов (ганцикловир, фоскарнет) и специфического иммуноглобулина, нейтрализующего ЦМВ. За счет блокады вирусной ДНК-полимеразы виростатические препараты останавливают репликацию цитомегаловируса, но не приводят к элиминации латентно персистирующего вируса или вирусного генома. Поэтому, после окончания противовирусной терапии, репликация вируса может начаться вновь, с образованием резистентных штаммов. Механизм действия специфического (гипериммунного) ВВИГ заключается в нейтрализации как свободных вирусных частиц, так и вирусов, выходящих из клетки, за счет связи антицитомегаловирусных антител с гликопротеинами вирусной оболочки, что, в свою очередь, предотвращает инфицирование других клеток. Нейтрализованные вирусы выводятся почками [9,19]. Возможен также механизм антителозависимой клеточной цитотоксичности антицитомегаловирусных антител по отношению к инфицированным вирусом клеткам [78]. По данным G. Nigro и соавт., применение специфического ВВИГ у беременных женщин, достоверно снижало риск врожденной ЦМВ инфекции [170]. По данным H. Blacklock и соавт., в 60% случаев терапия с использованием препарата Цитотект недоношенных новорожденных с диссеминированной ЦМВ-инфекцией (гестационный возраст 25-28 недель, масса 530-1120 грамм) привела к полному выздоровлению [97].

1.4. Базисная терапия и возможности применения противовирусных препаратов при ювенильном артрите

Отсутствие этиотропной терапии ЮА обуславливает патогенетический характер лечения, который определяется формой и вариантом течения артрита (в зависимости от основных вариантов течения ЮА может отличаться прогноз заболевания и, соответственно, терапевтическая тактика). Поэтому состав препаратов комплексной терапии зависит от особенностей клинического течения заболевания, активности, оценки его прогностических факторов и факторов терапевтического риска.

Фармакотерапия ЮА, в частности, ЮИА, остается одной из наиболее сложных проблем современной клинической медицины. К основным направлениям лечения ЮИА относятся стабилизация патологического процесса, предотвращение его обострения, а также реабилитация

функциональных нарушений суставов, возникающих у ребенка в результате болезни. Для терапии ЮИА используются препараты с различными фармакологическими свойствами и химической структурой, общим механизмом действия которых является подавление воспаления. В настоящее время наиболее часто используется классификация, принятая международной лигой по борьбе с ревматизмом ВОЗ в 1993г. Согласно данной классификации все противоревматические препараты подразделяются на несколько групп: болезнь-модифицирующие (цитостатические – метотрексат, циклофосфамид, азатиоприн, хлорамбуцил, и нецитостатические базисные препараты – аминохинолиновые препараты (делагил, плаквенил), сульфасалазин, лефлюнамид, Д-пеницилламин, соли золота), симптом-модифицирующие (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикостероиды (ГКС)), и болезнь-контролирующие. Препаратов, полностью контролирующих болезнь нет, однако с 1994г успешно используются ГИБП, направленные на ключевые механизмы прогрессирования ЮА – провоспалительных цитокинов – фактор некроза опухоли (ФНО- α), ИЛ-1, ИЛ-6 и др. (Рисунок 2). В последнее десятилетие создана большая доказательная база о необходимости при ЮИА подавления цитокинового каскада на самых ранних этапах развития патологии путем использования базисных иммунобиологических препаратов. В мире создано для лечения артритов несколько их групп [169,214].

Базисная терапия ЮА



* Классификация, принятая международной лигой по борьбе с ревматизмом ВОЗ (1993г)

Рисунок 2 – Базисная терапия ювенильного артрита [разработан автором]

К базисным препаратам первого ряда относится метотрексат, лефлуномид, циклоспорин А, сульфасалазин. При недостаточной эффективности монотерапии каким-либо из базисных препаратов при ЮРА может использоваться комбинированная базисная терапия препаратами первого ряда, но у детей допустимо одновременное применение не более двух базисных средств. Несмотря на отсутствие однозначных выводов об эффективности ВВИГ в лечении ЮА в целом, при использовании ВВИГ в терапии ЮА могут быть задействованы как заместительный эффект, так и иммуносупрессивный механизм действия этого сложного препарата. Наиболее оправдано и эффективно использование ВВИГ именно в период обострения заболевания у больных с системными формами ЮА, особенно при системной форме с преобладанием внесуставных проявлений (в том числе при манифестации системной формы ЮА и аллергосепсисе Вислера-Фанкони) – это позволяет не только купировать активность заболевания и экстраартикулярных изменений, но и отменить прием пероральных ГКС или избежать их назначения у большинства пациентов. У больных с системной формой ЮА и активным суставным синдромом (без преобладания внесуставных проявлений), напротив, эффективность ВВИГ невелика – после кратковременного улучшения вновь развивается обострение суставного синдрома, поэтому показанием для назначения препарата при этом варианте заболевания может служить наличие персистирующей или активной, смешанной вирусно-бактериальной инфекции. Кроме того, одним из показаний для проведения лечения с использованием ВВИГ (в комбинации с глюкокортикостероидами) у больных с ЮА является синдром активации макрофагов (macrophage activation syndrome – MAS-синдром), который может значительно ухудшить прогноз заболевания.

Согласно рекомендациям EULAR, иммуносупрессивную терапию следует начинать как можно раньше после установления диагноза, что позволяет не только снизить иммунное воспаление, но и затормозить деструкцию в суставах, а следовательно, сохранить качество жизни и трудоспособность пациентов. Наряду с «золотым стандартом» базисной противовоспалительной терапии метотрексатом, в последние десятилетия используется биологическая терапия (антицитокиновые моноклональные антитела, антитела к рецепторам иммунокомпетентных клеток и др).

Доказанная решающая роль цитокинов в патогенезе ЮИА привела к возможности использовать блокаторы цитокинов в лечении данного заболевания. Антицитокиновая терапия способна значительно улучшить прогноз даже при тех тяжелых формах ЮИА, при которых общепринятые терапевтические стратегии лечения часто не дают положительного результата.

Применение моноклональных антител вызывает особый интерес из-за высокой специфичности, что позволяет селективно воздействовать на иммунную систему, устраняя только необходимое звено в патогенетической цепи. Кроме того, из-за максимальной

избирательности исключается возможность влияния на другие физиологические механизмы функционирования иммунной системы. Несмотря на ряд специфических проблем, которые включают «off label»-статус некоторых ГИБП для детей, значение этих новых в педиатрической ревматологии препаратов увеличивается [106,196].

Таким образом, ГИБП открыли новые перспективы в лечении ревматоидного и ювенильного артрита. Важно отметить, что препараты данной группы статистически значимо улучшают и качество их жизни, и функциональную активность больных. Многочисленными исследованиями подтверждено, что повышение качества жизни на фоне терапии ГИБТ связано с улучшением функционального статуса, уменьшением утомляемости и усталости, увеличением физической активности, повышением трудоспособности и эмоционального фона пациентов. Внедрение ГИБП в клиническую практику позволяет сдерживать развитие деструктивного (эрозивного) процесса в суставах, увеличивая продолжительность жизни до популяционного уровня [65].

Эффективность проводимой терапии оценивается по «педиатрическим» критериям Американской коллегии ревматологов (ACR-pedi). Данные критерии включают количество суставов с признаками активности (из 75 суставов); количество суставов с ограничением функции (из 75 суставов); показатели СОЭ и/или СРБ. Также учитывается общая оценка активности болезни, по мнению врача (Визуально-аналоговая шкала – ВАШ) и оценка общего состояния здоровья ребенка (активности болезни), по мнению пациента или его родителя (ВАШ); оценка функциональной способности с помощью опросника по оценке общего состояния здоровья для педиатрических пациентов (Childhood Health Assessment Questionnaire – CHAQ). Основным критерием эффективности лечения считается достижение как минимум 50% (ACR-pedi 50) улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов. Под 50% улучшением понимается улучшение по сравнению с исходным состоянием минимум на 50% не менее чем по 3 из 6 показателей с ухудшением более 30% не более 1 из 6 показателей. ACR-pedi 70 ответ – улучшение на 70% не менее чем по 3 из 6 критериев с ухудшением более 30% не более чем по 1 критерию, соответственно. Аналогичные расчеты используются для остальных ответов по ACR-pedi. При достижении ACR-pedi 30 эффект оценивается как удовлетворительный, ACRpedi 50 – как хороший, ACRpedi 70 – как отличный, ACRpedi 90, 100 – медикаментозная клинико-лабораторная ремиссия и/или статус неактивной болезни. Для эффективного сравнения терапевтических вмешательств необходимы стандартизированные и валидированные методы оценки исходов лечения. Используемые в литературе критерии ответа на лечение весьма разнообразны и включают различные вариации критериев Американского колледжа ревматологов (ACR Pedi 30, 50, 70, 90), шкалу JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score), а также инструменты для оценки качества жизни у детей (Pediatric Quality of Life; Child) [Consolaro

А., 2016]. Ограничением в применении критериев ACR Pedi считают невозможность проведения сравнений результатов нескольких исследований [Luca N., 2013]. Шкала JADAS также не лишена недостатков: отсутствуют четкие пороговые значения, определяющие ту или иную степень активности артрита [Consolaro A., 2009]. Продолжительность сравнительного клинического испытания составляет 12 месяцев, так как большинство препаратов начинают оказывать базисное действие в период от 6 недель до 6 месяцев, кроме того, достоверно оценить динамику рентгенологических, иммунологических и функциональных показателей на фоне базисной терапии можно только в течение года [154,201].

Побочные эффекты биологической терапии немногочисленны. В 2009 году FDA опубликовал отчет о 48 случаях развития злокачественных опухолей после лечения инфликсимабом (n=31), этанерцептом (n=15) и адалимумабом (n=2). Однако установление достоверных причинно-следственных связей между малигнизацией и приемом биологических агентов затруднено вследствие краткосрочного опыта применения этой группы препаратов, а также сложностей проведения испытаний в больших выборках пациентов детского возраста [Ruperto N., 2013].

Однако, нельзя не учитывать тот факт, что использование генно-инженерных биологических препаратов, мишенью которых являются узловые патогенетические звенья воспалительного процесса (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, В-клетки и т.д.) способствуют не только подавлению аутоиммунных реакций, но и создают условия для реактивации латентных вирусных инфекций [120,133,150,157,177]. Это часто не только затрудняет проведение терапии базисными препаратами, лимитируя их использование, но и может определять неблагоприятные исходы основного заболевания за счет поддержания аутоиммунного процесса и формирования порочного патологического круга [110,140].

В зарубежной литературе большое количество исследований посвящено рискам и частоте возникновения оппортунистических и тяжелых инфекций, развившихся на фоне проводимой терапии ГИБТ и иммуносупрессивной терапии, а ГВИ (в основном α -герпесвирусы, включающие ВПГ-1 и VZV) описаны как нежелательные явления, развивающиеся на фоне использования ГИБТ. В зарубежной литературе публикации о противовирусной терапии у детей с ЮА не представлены [90,93,100,109,145,202].

В настоящее время мониторинг пациентов в реальной клинической практике осуществляется на основе Регистров больных (Российский регистр АРБИТР, Пенсильванский регистр системного начала ювенильного артрита PASOJAR, немецкие регистры биологических препаратов RABBIT и BEIKER, североамериканский альянс CARRA, британские регистры BSPAR Etanercept Registry и Biologics for Children with Rheumatic Diseases, детская ревматологическая международная организация (PRINTO) - Pharmachild и др.). На современном

этапе основной задачей большинства регистров является оценка эффективности и безопасности иммунодепрессантов и/или ГИБП. Анализ особенностей заболевания и медицинской помощи у детей с ЮИА в их задачу, как правило, не входит [42].

Так, по данным немецкого регистра детей, получавших лечение биологическими препаратами Biologics in Paediatric Rheumatology (BIKER) выявлена связь между применением ингибиторов интерлейкинов (IL-1, IL-6), ингибиторов фактора некроза опухоли α (TNF α) и абатацептом и повышенным риском распространенных инфекций, требующих госпитализации (SAE) или оппортунистических инфекций среди пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) в мире. Среднее время между началом лечения и возникновением инфекции составило 8 месяцев. Были рассчитаны показатели заболеваемости (ИР) инфекций на 100 человеко-лет и проведено сравнение между различными когортами. Используя многофакторную логистическую регрессию, были определены отношения шансов с 95% доверительными интервалами (ДИ) для влияния связанных с пациентом факторов (возраст, диагноз, лабораторные данные, сопутствующее лечение, активность ЮИА, сопутствующие заболевания и премедикация) на возникновение инфекций. В анализ вошли 3258 пациентов. Всего было распределено 3654 лечебных эпизода на ФНО- α (этанерцепт, адалимумаб, голимумаб, инфликсимаб, n = 3044), ИЛ-1- (анакинра, канакинумаб, n = 105), ИЛ-6- (тоцилизумаб, n = 400) и ингибиторы активации Т-клеток (Абатацепт, n = 105). 813 (22,2%) пациентов перенесли хотя бы одну инфекцию, 103 (2,8%) пациента перенесли инфекцию SAE. Как общие, так и SAE-инфекции значительно чаще встречались в когорте IL-1 (ИР 17,3, 95% ДИ 12,5/24 и ИР 4,3, 95% ДИ 2,3/8,3) и IL-6 (ИР 16,7, 95% ДИ 13,9/20 и ИР 2,8, 95% ДИ 1,8/4,4) по сравнению с когортой, получавшей ингибиторы TNF α (ИР 8,7, 95% ДИ 8,1/9,4 и ИР 1, 95% ДИ 0,8/1,3). При сравнении факторов, влияющих на различные инфекционные заболевания, наиболее яркими факторами риска являются применение кортикостероидов, более молодой возраст, сопутствующие заболевания сердца и более высокая активность ЮИА. По сравнению с ингибиторами TNF α и абатацептом, ингибиторы IL-1 и IL-6 ассоциировались с повышенным риском распространенных инфекций и SAE. Опоясывающий герпес и ветряная оспа встречались с численным преобладанием у пациентов, получавших TNF α . Помимо опоясывающего герпеса, оппортунистические инфекции были редки [113].

Aeschlimann F. A. с соавт. в систематическом обзоре и метаанализе провели сравнение оценки рисков серьезных инфекций, связанных с биологическими агентами при ювенильном идиопатическом артрите: всего было включено 19 исследований, включающих 21 отдельное исследование (11 для ингибиторов фактора некроза опухоли-альфа [n = 814 пациентов], 3 для ингибиторов интерлейкина-6 [n = 318], 6 для ингибиторов интерлейкина-1 [n = 353] и 1 для селективной костимуляции Т-лимфоцитов [n = 122]). Средний возраст пациентов (68% девочек)

составлял 10,8 года. Семнадцать серьезных инфекций были зарегистрированы среди 810 детей, получавших биологические препараты, и 15 среди 797 детей контрольной группы. Наиболее частыми инфекциями были инфекции дыхательных путей и ветряная оспа. Статистически значимой разницы в риске серьезных инфекций между детьми, получавшими биологические препараты, по сравнению с контрольными группами (общий относительный риск = 1,13; 95% ДИ [0,63-2,03]) в течение периодов исследования обнаружено не было. Риск оставался незначительным при оценке различных классов биологических агентов по отдельности. Таким образом, авторы пришли к выводу, что серьезные инфекции были редкостью и незначительно преобладали среди пациентов с ЮИА, получавших биологические препараты, по сравнению с контрольной группой [190].

Финские ученые в общенациональном ретроспективном регистровом исследовании оценили частоту бактериальных инфекций (острого пиелонефрита, пневмонии) у пациентов с ЮИА до 18 лет, получавших базисную болезнь-модифицирующую терапию метотрексатом и показали высокий процент заболеваемости пневмонией и острым пиелонефритом среди пациентов с ЮИА. Авторы пришли к заключению, что для оптимизации профилактики и лечения инфекций в этой группе риска необходимо не только оценивать использование иммуносупрессивных противоревматических препаратов, но и принимать во внимание другие факторы риска инфекции, такие как активность ЮИА и сопутствующие заболевания [194].

По данным Солошенко М.А. индекс заболеваемости, частота развития острых инфекционных осложнений и назначения антибиотиков, достоверно повышается на фоне длительной терапии метотрексатом и этанерцептом, что сопровождается отменой базисных противоревматических препаратов и, соответственно, снижением приверженности лечению у пациентов с ЮИА без системных проявлений [73].

Gabriella Giancane с соавт. на основе анализа пациентов с ЮИА в реестре Pharmachild зарегистрировали 772 инфекционных события у 572 у пациентов, наиболее частыми были инфекции вирусами герпеса (68%) [168].

В современной литературе встречаются лишь единичные работы по изучению эффективности противовирусных препаратов в педиатрической ревматологии [110,111]. Дискуссионными остаются вопросы о возможности и длительности применения этих препаратов у детей, целесообразность их использования при разных формах и вариантах ЮА.

Установлено, что результаты лечения ЮА зависят от формы болезни и сроков назначения терапии. Определена целесообразность/ возможность сочетания симптом-модифицирующих средств (НПВП и внутрисуставные глюкокортикоиды) с метотрексатом, а при наличии инфекции – с внутривенными иммуноглобулином (ВВИГ).

Современные исследования показали, что механизмы действия ВВИГ не ограничены антителозамещением и включают в себя также противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты [27]. Показания к применению стандартных ВВИГ, содержащих IgG, в последние годы расширились настолько, что ВВИГ даже называют панацеей при инфекционных, аутоиммунных и иммунодефицитных заболеваниях. Это, вне зависимости от признания доказательной медицины, можно объяснить изменившимися представлениями о том, что является решающим в развитии заболевания – триггер (вирус, бактерии, грибы, физические факторы и т.д.) или иммунный ответ хозяина. Именно поэтому ВВИГ, являющийся одним из регуляторов ответа хозяина, способен давать чаще, чем этиотропные лекарства, разнонаправленные положительные эффекты в регуляции иммунного ответа. Принимая во внимание данные мировой литературы и учитывая широкий спектр оппортунистических инфекций, группе ВВИГ должно отдаваться предпочтение, т.к. он не только обладает иммуномодулирующим эффектом и регулирует синтез цитокинов, стимулируя неспецифический иммунитет, но и имеет противовирусную активность.

1.5. Резюме по главе 1

ГВИ в настоящее время являются объектом активных научных исследований, а также сохраняют лидирующие позиции как междисциплинарная проблема практического здравоохранения.

Одним из наиболее распространенных заболеваний в детской ревматологической практике является ювенильный идиопатический артрит, который объединяет клинически неоднородную группу воспалительных заболеваний суставов неизвестной этиологии, возникающих в возрасте до 16 лет. Дисбаланс регуляции Т-клеточного звена иммунитета с последующей активацией каскада цитокиновых реакций, приводящих к гиперциркуляции аутоантител к тканям суставов, является ключевым аспектом патогенеза ЮА.

Таким образом, влияние ГВИ как триггерного фактора очевидно, в то время как его этиологическая роль только предполагается и вопрос о роли ГВИ как причинного агента, усугубляющего дефект иммунорегуляторных систем и обуславливающего развитие иммунных нарушений, лежащих в основе ЮИА, является актуальным. Его решение позволит не только определять факторы, способствующие развитию заболевания, но в ряде случаев обозначит перспективы прогнозирования его клинического течения.

В настоящее время недостаточно исследований, которые бы уточняли бы клинические группы пациентов с ЮА, нуждающиеся в обследовании на ГВИ и обосновывали важность диагностики ГВИ у детей с ЮИА в дебюте заболевания, а также продемонстрировали

эффективность применения противовирусной терапии. Чрезвычайно важно на доказательной основе определить наиболее оптимальную тактику ведения детей при сочетанном течении ГВИ и ЮИА.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных и дизайн исследования

Работа выполнена на базе клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (заведующий д.м.н., профессор Ж.Б. Понежева). Набор материала проводился в детском ревматологическом отделении №1 (научный консультант д.м.н., профессор Е.С. Жолобова, зав. отделением М.Н. Николаева) и отделении патологии детей раннего возраста (зав. отделением О.В. Батырева) на базе Клинического центра «Университетская клиническая больница №1» ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (главный врач к.м.н. Э.П. Грибова) кафедры детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (зав. кафедрой д.м.н., профессор Н.А. Геппе) в период с 2010 по 2014 гг. и в детском инфекционном отделении Химкинской Центральной Клинической Больницы, городской округ Химки (заведующий отделением В.И. Барыкин) в период с 2015-2019 гг.

Добровольное информированное согласие на участие в исследовании было получено от всех пациентов.

Для достижения намеченной цели было проведено комплексное обследование 164 детей в возрасте от 1 года до 17 лет, находившихся на стационарном лечении с клиническим обострением различных форм и вариантов воспалительных заболеваний суставов. Исследование было открытым сплошным проспективным сравнительным когортным – в него вошли все пациенты, которые соответствовали разработанным критериям включения и при отсутствии критериев невключения.

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст от 1 года до 17 лет;
- наличие ювенильного артрита, установленного в соответствии с диагностическими критериями;
- наличие информированного согласия пациента или его законного представителя на обработку персональных данных и участие в исследовании.

Критерии невключения пациентов в исследование:

- возраст, не соответствующий изучаемому возрастному интервалу;
- подозрение врача-исследователя, что причиной заболевания пациента может быть другое патологическое состояние;

- ранее выставленные ребенку диагнозы – первичный/вторичный иммунодефицит, онкологическое заболевание;

- клинические и/или лабораторные (в том числе по данным ранее проведенных исследований) признаки обострения или декомпенсации хронических заболеваний, наличие тяжелых фоновых заболеваний (туберкулез, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет), пороков развития.

Критерии исключения из исследования: отсутствие информированного добровольного согласия пациента или его законного представителя на обработку персональных данных и медицинское вмешательство.

Диагноз ювенильного артрита (ЮА) был верифицирован по комплексу клинико-лабораторных и рентгенологических данных в соответствии с **принятыми в настоящее время в РФ диагностическими критериями Международной Лиги Ревматологических Ассоциаций (International League of Associations for Rheumatology, ILAR, 2001г)** [85,154,201]. Для формирования групп больных по нозологическим формам и вариантам течения ЮА использовались классификационные критерии ювенильного анкилозирующего спондилоартрита Гармиш-Партенкирхен (Garmisch-Partenkirchen, 1987г.) [22,192,201] и Берлинские диагностические критерии реактивного артрита (Берлин, 1996г) [156,201].

В соответствии с диагностическими критериями ЮА и поставленными задачами, больные были распределены на следующие **нозологические группы**: ювенильный идиопатический артрит – системная (ЮА сист.) и преимущественно суставная форма (ЮА суст.) и серонегативные спондилоартропатии (СпА) (Рисунок 3).



*Критерии ЮА ILAR (2007г.)

**Критерии ювенильного спондилоартрита Гармиш-Партенкирхен (1987г.)

***Берлинские диагностические критерии реактивного артрита (Берлин, 1996г.)

Рисунок 3 – Распределение обследованных пациентов на нозологические группы [разработан автором]

Среди обследованных детей было 69 мальчиков (42,1%) и 95 девочек (57,9%), что согласуется с данными литературы – ювенильным артритом болеют чаще девочки. Медиана возраста пациентов с ЮА на момент включения в исследование составила 11 лет (IQR 5-14 лет), медиана возраста дебюта основного заболевания 3,25 года (IQR 2-8 лет) и медиана продолжительности болезни 4,5 года (IQR 2-8 лет). Длительность наблюдения больных, включенных в исследование, составила от 6 мес. до 2-х лет.

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице (Таблица 2).

Таблица 2 – Общая характеристика обследованных пациентов с ЮА (n=164)

Показатели	Форма ЮА			
	ЮА сист. n = 34	ЮА суст. n = 89	СПА n = 41	Всего n = 164
Девочки, абс. (%)	23 (67,6)	57 (64,0)	15 (36,6)	95
Мальчики, абс. (%)	11 (32,4)	32 (36,0)	26 (63,4)	69
Соотношение девочки : мальчики	2,0:1	1,8:1	0,6:1	1,4:1
1-6 лет, абс. (%)	9 (26,5)	34 (38,2)	7 (17)	50
7-11 лет, абс. (%)	7 (20,6)	26 (29,2)	6 (14,6)	39
12-17 лет, абс. (%)	18 (52,9)	29 (32,6)	28 (68,3)	75
Возраст в годах, Me (IQR)	12 лет (6,00-14,00)	9 лет (4,00-12,00)	14 лет (10,0-16,0)	11 лет (5-14)
Возраст начала заболевания, Me (IQR)	3 года (2,00-6,75)	3 года (2,00-4,5)	14 лет (5,0-10,0)	3,25 лет (2,00-8,00)
Продолжительность заболевания, Me (IQR)	6 лет (2,00-10,00)	4 года (1,2-7,7)	3 года (1,5-6,0)	4,50 года (1,43-7,55)

Системная форма ювенильного артрита была диагностирована у 34 больных (20,7%). Соотношение девочек и мальчиков в этой группе составило 2,0:1. Медиана возраста пациентов в этой группе составила – 12 лет (IQR 6,00-14,00), медиана возраста дебюта заболевания – 3 года (IQR 2,00-6,75), средняя продолжительность болезни – 6 лет (2,00-10,00). Среди больных с системной формой ЮИА с преобладанием внесуставных проявлений было 25 (73,5%), с активным полиартритом – 9 (26,5%) пациентов.

С преимущественно **суставной формой ЮА** было обследовано 89 детей (54,3%). В этой группе также преобладали девочки, соотношение девочек и мальчиков составило 1,8:1, медиана

возраста пациентов в этой группе составила – 9 лет (IQR 4,00-12,00), медиана возраста дебюта заболевания – 3 года (IQR 2,00-4,5), средняя продолжительность болезни – 4 года (1,2-7,7). У детей с суставной формой ЮА суставной синдром выявлялся в виде полиартрита – у 64 (72%), а также моно- или олигоартрита – у 25 (28%) детей соответственно, без значительного нарушения общего состояния и без выраженных системных проявлений. Среди пациентов с олигоартритом выделялась подгруппа маленьких девочек, у которых, помимо поражения суставов, имело место поражение глаз (ревматоидный увеит).

Серонегативные спондилоартропатии были диагностированы у 41 (25%) пациента: ювенильный спондилоартрит (ЮСА) – 18 (43,9%), реактивный артрит (РеА) – 17 (41,5%) и хронический ювенильный артрит (ЮХА) – 6 (14,6%) детей. Эту группу составили в основном мальчики. Медиана возраста пациентов в этой группе составила – 14 лет (IQR 10,00-16,00), медиана возраста дебюта заболевания – 14 лет (IQR 5,00-10,00), средняя продолжительность болезни – 3 года (1,5-6,00).

Были получены достоверные половозрастные различия в зависимости от формы и варианта артрита (Рисунок 4), что также согласуется с данными литературы – группу СПА составили в основном пациенты с ЮСА, а ЮСА болеют в основном мальчики-подростки.

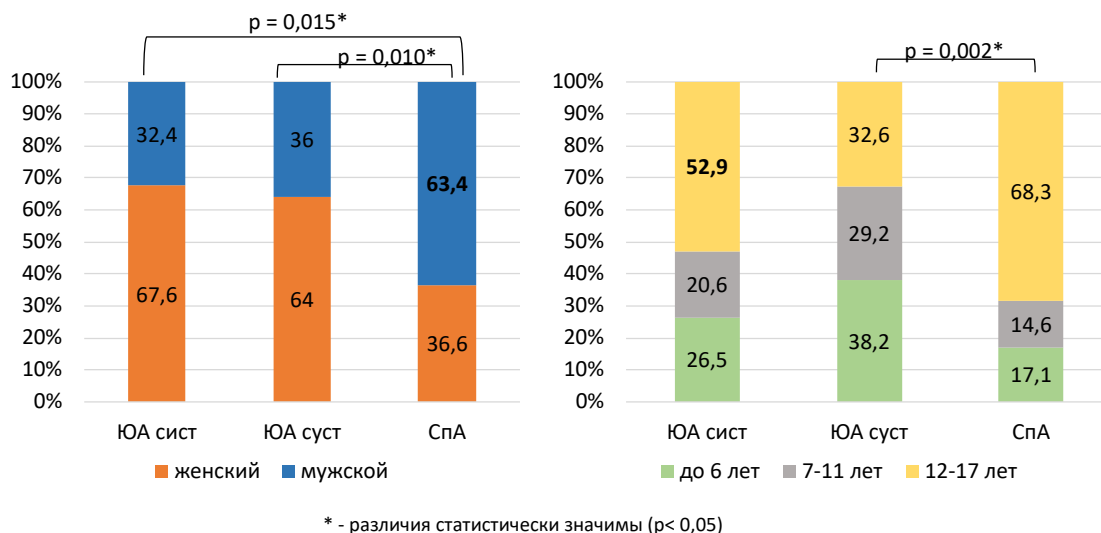


Рисунок 4 – Половозрастная характеристика пациентов по формам артритов

Всем пациентам с ЮА методом сплошного скринингового исследования проводилась идентификация ДНК вирусов герпеса 1, 2, 3, 4, 5 и 6-го типов (ВПГ-1, ВПГ-2, VZV, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6А/В) в крови с помощью качественной ПЦР (на базе Центра молекулярной диагностики Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, руководитель В.Г. Акимкин). Также

оценивалось наличие клинических проявлений активной герпесвирусной инфекции (орофациальный герпес в виде поражения красной каймы губ, герпетического стоматита и поражения слизистой зева, ветряная оспа, опоясывающий лишай). При наличии клинических проявлений активной герпесвирусной инфекции на момент обследования определение ДНК вирусов герпеса 1, 2 и 3 типов в крови методом ПЦР этим пациентам не проводилось. Все случаи обнаружения ДНК герпесвирусов в крови методом ПЦР и/или наличия обозначенных выше клинических проявлений ГВИ в виде пузырьковых высыпаний мы условно обозначили как **активную форму ГВИ**. Были выделены две группы по 82 ребенка: основная группа (с признаками активной ГВИ) и группа сравнения (без признаков активной ГВИ) между которыми, в рамках первого этапа исследования, был проведен сравнительный анализ частоты клинических проявлений активной ГВИ у больных с разными формами ЮА и клинико-лабораторных особенностей течения ЮА (в том числе степени активности артрита и характеристик суставного синдрома) на фоне активных форм ГВИ (Рисунок 5).



Рисунок 5 – Дизайн 1 этапа исследования [разработан автором]

При первичном осмотре детей с ЮА клинические проявления ГВИ были зафиксированы в виде изменений кожных покровов и слизистых, а также лимфопролиферативного синдрома: региональная и системная лимфаденопатия, гипертрофия небных миндалин, гепатолиенальный синдром, поражение ротоглотки (по типу гранулезного фарингита). Для описания клинических проявлений ГВИ все пациенты с ЮА были разделены по формам активной ГВИ на 3 клинические группы: кожная, лимфопролиферативная и смешанная. Для объективизации оценки данных осмотра была использована схема ранжирования клинических признаков по баллам,

разработанная Мелехиной Е.В. [46] представленная в таблице (Таблица 3). Анализируемые признаки были выбраны в соответствии с ранее описанными другими авторами наиболее значимыми и частыми проявлениями активных герпесвирусных инфекций у детей [5,29].

Таблица 3 – Степени ранжирования клинических признаков [46]

Признак	0	1	2	3
Выраженность гранулярного фарингита	Единичные лимфоидные фолликулы	Лимфоидные фолликулы покрывают менее 1/3 видимой части задней стенки глотки	Лимфоидные фолликулы покрывают от 1/3 до 1/2 видимой части задней стенки глотки	Лимфоидные фолликулы покрывают от 1/2 и более видимой части задней стенки глотки
Лифоаденопатия	Лимфатические узлы 10 мм и менее, единичные	Лимфатические узлы более 10 мм, 3 и более в группе в одной области	Лимфатические узлы более 10 мм, 3 и более в группе в двух областях	Лимфатические узлы более 10 мм, 3 и более в группе в трех и более областях
Гипертрофия небных миндалин	Ткани миндалин не выступают из-за небных дужек	Ткани миндалин занимают менее 1/3 расстояния от края передней небной дужки до язычка или срединной линии зева	Гипертрофированная паренхима заполняет 2/3 вышеупомянутого расстояния	Миндалины доходят до язычка мягкого неба, соприкасаются между собой или заходят друг за друга
Гепатомегалия	Не выступает из-под края реберной дуги	Выступает на 1 см из-под края реберной дуги по средне-ключичной линии более возрастной нормы	Выступает на 2 см из-под края реберной дуги по средне-ключичной линии более возрастной нормы	Выступает на 3 см из-под края реберной дуги по средне-ключичной линии более возрастной нормы
Спленомегалия	Не пальпируется	Пальпируется на 1 см ниже реберной дуги	Пальпируется на 2 см ниже реберной дуги	Пальпируется на 3 см ниже реберной дуги

В соответствии с действующими рекомендациями и протоколом ведения пациентов с ЮА дети получали стандартную комплексную терапию, включающую: симптом-модифицирующие препараты (НПВП; ГКС для орального приема в дозах, не превышающих 0,5мг/кг в сутки; внутрисуставное введение глюкокортикоидов пролонгированного действия – метилпреднизолона и Дипроспана®); болезнь-модифицирующие базисные противовоспалительные препараты (цитостатические – метотрексат (Метотрексат, Методжект), циклофосфамид (Циклофосфан®) и

нецитостатические – аминоинолиновые препараты (Делагил®, Плаквенил®), сульфасалазин, лефлюнамид (Арава®), циклоспорин (Сандимун Неорал®)); генно-инженерные биологические препараты (инфликсимаб (Ремикейд®), адалимумаб (Хумира®), этанерцепт (Энбрел®)); дифференцированное введение иммуноглобулина для внутривенного введения (ВВИГ) в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном (МП) – при системной форме ЮА с преобладанием внесуставных проявлений (в том числе при манифестации системной формы ЮА и аллергосепсисе Вислера-Фанкони). **Лечебная тактика, определялась формой и вариантом артрита с учетом динамики степени активности заболевания.**

Характеристика базисной терапии представлена в таблице (Таблица 4).

Таблица 4 – Базисная терапия ЮА у обследованных пациентов (n=164)

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Базисная терапия*	ГКС+Им+БТ	16	9,9	5,8 – 15,5
	ГКС+Им+Ц	9	5,6	2,6 – 10,3
	ГКС+Ц	12	7,4	3,9 – 12,6
	ГКС+Ц+БТ	23	14,2	9,2 – 20,5
	Им+Ц	10	6,2	3,0 – 11,1
	ССЗ	39	24,1	17,7 – 31,4
	ССЗ+ГКС+БТ	12	7,4	3,9 – 12,6
	ССЗ+Ц	18	11,1	6,7 – 17,0
	Ц	23	14,2	9,2 – 20,5
ГКС внутрисуставно	отсутствие	129	78,7	71,6 – 84,7
	наличие	35	21,3	15,3 – 28,4
Препараты с противовирусным действием	Не получали	110	67,1	59,3 – 74,2
	Ацикловир	23	14,0	9,1 – 20,3
	ВВИГ	27	16,5	11,1 – 23,0
	Инозин пранобекс	4	2,4	0,7 – 6,1

* ГКС+Им+БТ – системные ГКС + иммуносупрессант + биологическая терапия
 ГКС+Им+Ц – системные ГКС + иммуносупрессант + цитостатик
 ГКС+Ц – системные ГКС + цитостатик
 ГКС+Ц+БТ – системные ГКС + цитостатик + биологическая терапия
 Им+Ц – иммуносупрессант + цитостатик
 ССЗ – сульфасалазин
 ССЗ+ГКС+БТ – сульфасалазин + системные ГКС + биологическая терапия
 ССЗ+Ц – сульфасалазин + цитостатик
 Ц – цитостатик

На втором этапе исследования, для изучения влияния активной герпесвирусной инфекции у детей с ЮА на эффективность проводимой базисной терапии артрита была проанализирована динамика степени активности и особенности клинического течения основного заболевания у пациентов без ГВИ, которые не получали ВВИГ (n=79) и у детей с активными формами ГВИ, не получавших противовирусную терапию (ПВТ) (n=31). Дизайн второго этапа исследования представлен на рисунке – этап 2.1 (Рисунок 6).

Сравниваемые группы были сопоставимы по возрастным и гендерным характеристикам, по формам и вариантам артрита, характеристикам суставного синдрома и функциональной способности суставов, а также по проводимой базисной терапии.

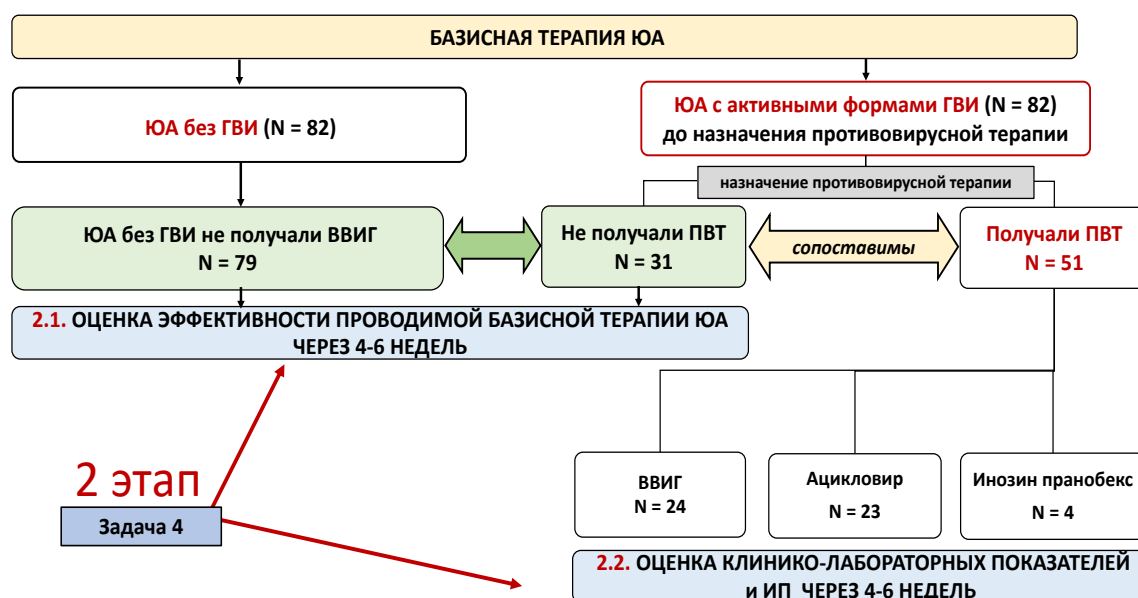


Рисунок 6 – Дизайн 2 этапа исследования [разработан автором]

Для изучения эффективности противовирусной терапии в комплексном лечении ЮА, протекающего на фоне активных форм ГВИ (этап 2.2, Рисунок 6) проанализирована динамика клинико-лабораторных показателей у пациентов с активными формами ГВИ, получавших противовирусную терапию (ГВИ с ПВТ, n = 51) и без противовирусной терапии (ГВИ без ПВТ, n = 31).

Тактика противовирусной терапии определялась вариантом ГВИ. Поскольку **α -герпесвирусы** (ВПГ-1 и ВЗВ) характеризуются быстрой репликацией (4-8 часов), способностью к цитолизу и бессимптомному персистированию в нейрональных клетках, а особенностью их

оболочки является наличие лигандов ко множеству рецепторных структур клеток хозяина (что позволяет поражать кожу и слизистые оболочки), а типичными клиническими проявлениями герпесвирусов этого подсемейства являются пузырьковые высыпания (кожная форма активной ГВИ), отсутствие выраженного лимфопролиферативного синдрома и изменений в клиническом анализе крови, пациентам с активной α -герпесвирусной инфекцией и/или ГВИ сочетанной этиологии (с α -герпесвирусами) противовирусная терапия проводилась аналогом ациклического пуринового нуклеозида, обладающего высокоизбирательным действием на α -герпесвирусы – ацикловиром (Ацикловир®), который получали 23 ребенка. В составе комплексной терапии ювенильного артрита препарат назначался перорально из расчета 20 мг/кг массы тела 5 раз в сутки в течение 5 дней. Максимальная суточная доза у детей до 2 лет 800 мг, старше 2 лет – 1600 мг.

Принимая во внимание особенности подсемейства **β -герпесвирусов** (ВГЧ-6А/В и **γ -герпесвирусов** (ВЭБ) характеризующиеся персистенцией в иммунокомпетентных клетках (в первом случае с медленной репликацией и очагами латенции в моноцитах, альвеолярных макрофагах, Т-лимфоцитах, а во втором случае – пожизненной персистенцией и латенцией в В-лимфоцитах) и приводящие к развитию вторичной иммунной недостаточности с выраженной депрессией клеточного иммунитета, типичными клиническими проявлениями ГВИ, ассоциированной с этими подсемействами герпесвирусов являются: лимфопролиферативный синдром – региональная и системная лимфоаденопатия, гипертрофия небных миндалин, гепатолиенальный синдром, поражение ротоглотки по типу гранулезного фарингита (лимфопролиферативная или смешанная формы активной ГВИ), а также изменения в клиническом анализе крови в виде относительной лейкопении и лимфо-моноцитоза. Учитывая, что системные формы ЮИА могут сопровождаться на фоне суставного синдрома не только лихорадкой, но и генерализованной лимфоаденопатией, гепатомегалией и/или спленомегалией [26,32], 24 пациента получали препарат ВВИГ (Пентаглобин®), который вводился из расчета 0,5-1 г/кг массы на курс в сочетании с пульс-терапией МП (Метипред®) в дозах 10-15 мг/кг. Курс терапии иммуноглобулином для внутривенного введения состоял из 3-кратного введения иммуноглобулина ежедневно или через день. Курс повторялся ежемесячно или с интервалом в 3-6 мес. при соответствующих показаниях.

Синтетический аналог инозина, инозин пранобекс, который относится к фармакотерапевтической группе «Системное противовирусное средство», код АТХ – J05 AX05 и является метаболитом пуринового нуклеозида аденозина (Изопрназин®) назначался в дозе 50 мг/кг/сут, разделенной на 3-4 приема, курсом 10 дней. Препарат Изопрназин® получали 4 ребенка моно- или ГВИ сочетанной этиологии ассоциированной с β - и/или γ -герпесвирусами.

2.2. Лабораторная и инструментальная диагностика, методы обследования

Всем пациентам во время госпитализации проводилось традиционное общепринятое в детской ревматологии комплексное клинико-лабораторное, инструментальное, а также ряд специальных обследований.

По числу пораженных суставов выделялись следующие варианты суставного синдрома: моноартрит (поражение 1 сустава), олигоартрит (поражение от 2 до 4 суставов), полиартрит (поражение более 4-х суставов). По наличию ревматоидного фактора (РФ): серопозитивный (РФ +) и серонегативный артрит (РФ –).

Функциональная способность суставов (нарушение функции), а также стадия анатомических изменений (по данным рентгенологического исследования) оценивались в соответствии с критериями Штейнброчера (Steinbrocker, 1998г). Выделялось 4 функциональных класса: I класс – функциональная способность суставов сохранена; II класс – ограничение функциональной способности суставов без ограничения способности к самообслуживанию; III класс – ограничение функциональной способности суставов с ограничением способности к самообслуживанию; IV класс – ребёнок себя не обслуживает, нуждается в посторонней помощи, костылях и других приспособлениях. А также 4 стадии анатомических изменений сустава: I стадия – эпифизарный остеопороз; II стадия – эпифизарный остеопороз, разволокнение хряща, сужение суставной щели, единичные эрозии; III стадия – деструкция хряща и кости, формирование костно-хрящевых эрозий, подвывихи в суставах; IV стадия – критерии III стадии плюс фиброзный или костный анкилоз.

Оценка боли, общая оценка состояния пациента родителем, а также общая врачебная оценка заболевания производилась по 100 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ), где оценка «0» обозначает отсутствие боли, активности заболевания, нормальное общее состояние, тогда как оценка «100» обозначает максимальную выраженность вышеуказанных параметров. Определялся также индекс Ричи, который характеризует болезненность суставов при пальпации по следующей шкале: 0 — нет боли, 1 — слабая боль при пальпации, 2 — пациент морщится, 3 — пациент отдергивает руку или боль вызывает желание отстраниться от исследователя. Индекс Ричи включает оценку 53 суставов, максимально возможное его значение составляет 78 баллов, так как некоторые суставы объединяются в группы.

«Активными» считались суставы с периартикулярной инфильтрацией (воспалительными изменениями околосуставных мягких тканей), с экссудацией, с болевым синдромом и ограничением функции. Счет «активных» суставов производился без оценки «степени вклада» каждого сустава, по единой системе оценки периферических суставов, разработанной рабочей

группой ASAS, которая включает 44 сустава: правый и левый грудино-ключичные, ключично-акромиальные, плечевые, локтевые, лучезапястные, тазобедренные, коленные, голеностопные, 10 пястнофаланговых, 10 проксимальных межфаланговых суставов кистей и 10 плюснефаланговых суставов.

Для оценки гуморальной и иммунологической активности ЮА использовались результаты следующих лабораторных методов обследования: клинический анализ крови (уровень гемоглобина, число эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ), иммунологическое исследование (уровень С-реактивного белка (СРБ), иммуноглобулинов А, М, G, комплемента).

Таким образом, для **оценки активности ЮА** использовались клинические и лабораторные показатели, такие как число «активных» суставов, суставной индекс Ричи, наличие и продолжительность утренней скованности, показатели визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), стадия анатомических изменений по Штейнброкеру, СОЭ, уровень СРБ, внесуставные проявления, а также индекс DAS28 (Disease Activity Score).

Для расчета индекса DAS 28 (disease activity score) использовалась формула, содержащая: индекс Ричи, число «активных» суставов (припухших и болезненных), СОЭ от 0 до 100 мм/час, общая оценка по ВАШ. Для вычисления DAS 28 применялся калькулятор www.das-score.nl [82]. Интерпретация индекса DAS28: активность заболевания расценивалась как низкая ($DAS28 \leq 3,2$), умеренная ($3,2 < DAS28 \leq 5,1$) и высокая ($DAS28 > 5,1$). Индекс $DAS28 < 2,8$ соответствует состоянию ремиссии по критериям Американской ревматологической ассоциации – ACR [163,184].

Клинические и биохимические лабораторные исследования проводились на базе клинической педиатрической лаборатории УДКБ №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (зав. лабораторией Г.В. Тугаринова). Лабораторные показатели активности определялись 1 раз в две недели. Тест на С-реактивный белок, концентрация иммуноглобулинов (Ig) А, М, G по методу Манчини, ревматоидного фактора в сыворотке крови – 1 раз в месяц. Иммунологические исследования осуществлялись на базе межклинической иммунологической лаборатории Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (зав. лабораторией Н.М. Кудряшова).

Инструментальные обследования (в том числе рентгенологические и ультразвуковые исследования, КТ и МРТ суставов) проводились в УДКБ №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (зав. кабинетом – к.м.н. А.Д. Пильх), рентгенологические обследования – врачом Г.В. Михалевой.

С целью исключения поражения глаз все больные были осмотрены окулистом, по показаниям – другими специалистами (отоларингологом, стоматологом, неврологом, дерматологом, гинекологом, урологом, эндокринологом, ортопедом, генетиком, фтизиатром).

Наличие клинических проявлений активной герпесвирусной инфекции оценивалось на фоне базисной (иммуносупрессивной) терапии на момент включения в исследования.

Определение ДНК вирусов герпеса в крови проводили методом ПЦР (кач.) с гибридационно-флуоресцентной детекцией результатов в режиме «реального времени». Для ПЦР-диагностики использовался набор реагентов, разработанных в ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Амплификацию проводили с использованием наборов: «АмплиСенс® EBV/CMV/HHV6-скрин-FL» (РУ №ФСР 2010/09506), «АмплиСенс® HSV I II-FL» (РУ №ФСР 2010/09502), выделение ДНК из биологических образцов проводили при помощи набора реагентов «Рибо-преп» (РУ №ФСР 2008/03147), согласно инструкциям производителя. Анализ результатов амплификации осуществляли на приборе с системой детекции флуоресцентного сигнала в режиме реального времени «Rotor-Gene Q» («Qiagen», ФРГ) в соответствии с инструкцией производителя. Сбор, хранение и транспортировка биологического материала осуществлялась согласно МУ 1.3.2569-09 «Организация работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I–IV групп патогенности» [54].

Клиническое и лабораторно-инструментальное обследование проводились при поступлении ребенка и в динамике пребывания в стационаре (Таблица 5).

Таблица 5 – Объем, кратность и график проведенных обследований

Методы исследования		Материал	Количество больных	Количество исследований
Клинический анализ крови		кровь	164	494
Биохимический анализ крови		кровь	164	281
Качественное определение ДНК ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6 методом ПЦР с детекцией результатов в режиме «реального времени»		кровь	164	216
Иммунологический статус	IgA	кровь	164	278
	IgM	кровь	164	278
	IgG	кровь	164	278
	IgE	кровь	78	98
	Комплемент	кровь	164	278
	С-реактивный белок	кровь	164	278
	Ревматоидный фактор (РФ)	кровь	164	278

Продолжение таблицы 5

Антинуклеарный фактор	кровь	164	278
Рентгенограмма органов грудной клетки		164	168
УЗИ органов брюшной полости		164	234
УЗИ сердца		164	234
ЭКГ		164	270
Рентгенограмма суставов		164	371
МРТ суставов		164	24
МРТ илеосакральных сочленений		164	18
Консультации специалистов			
Педиатр-ревматолог		164	ежедневно
Окулист		164	164
Ортопед-травматолог		162	162
Отоларинголог		116	116
Невролог		52	52
Стоматолог		120	120
Врач ЛФК		164	164
Эндокринолог		38	38
Работа с медицинской документацией			
История болезни (форма 003/у)		164	164
Амбулаторная карта (форма 23/у)		164	164

2.3. Методы статистической обработки данных

Для статистической обработки материалов исследования использовались параметрические и непараметрические методы анализа. Систематизацию и накопление, а также корректировку исходной информации и визуализацию результатов проводили в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2018. Для статистического анализа использовалась программа StatTech v. 3.0.6 (разработчик - ООО "Статтех", Россия) [64].

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Количественные показатели с использованием критерия Шапиро-Уилка (при числе

исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50) оценивались на предмет соответствия нормальному распределению. Для описания количественных показателей с нормальным распределением, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет стандартных отклонений (SD), средних арифметических величин (M) и границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Количественные показатели, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3) и значений медианы (Me).

При сравнении средних величин рассчитывался t-критерий Стьюдента в нормально распределенных совокупностях количественных данных. При уровне значимости $p < 0,05$ различия показателей считались статистически значимыми. При неравных дисперсиях с помощью t-критерия Уэлча выполнялось сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение. U-критерий Манна-Уитни использовался для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных.

При помощи критерия χ^2 Пирсона проводилось сравнение номинальных данных в случае анализа четырехпольных таблиц при ожидаемом явлении более 10. Для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера когда число ожидаемых наблюдений было менее 10. Значение p более 0,05 точного критерия Фишера свидетельствовало об отсутствии различий, которые были бы статистически значимы. Значение p менее 0,05 – об их наличии. С помощью критерия χ^2 Пирсона выполнялось также сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности.

Парный t-критерий Стьюдента использовался для анализа значений показателя на разных этапах наблюдения (нескольких связанных групп пациентов) при сравнении нормально распределенных количественных показателей, рассчитанных для двух связанных выборок. Критерий W-критерий Уилкоксона нами использовался при сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах. При этом для каждого пациента вычислялась величина изменения признака. Тест МакНемара использовался для сравнения относительных показателей, характеризующих связанные совокупности (до и после лечения).

С помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального) оценивались теснота и направление корреляционной связи между двумя количественными показателями. С использованием метода линейной регрессии разрабатывалась прогностическая модель, которая характеризовала зависимость количественной переменной от факторов.

Метод анализа ROC-кривых применялся нами для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода. С его помощью определялось оптимальное разделяющее значение количественного признака, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности и позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода. Качество прогностической модели оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95% доверительным интервалом (ДИ) и уровня статистической значимости, полученной данным методом [13,14,172].

ГЛАВА 3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СТРУКТУРА ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ ФОРМАМИ ЮВЕНИЛЬНЫХ АРТРИТОВ

3.1. Частота выявления и структура активной герпесвирусной инфекции у больных ювенильным артритом

Все случаи обнаружения ДНК герпесвирусов в крови методом ПЦР и/или наличия клинических проявлений ГВИ в виде пузырьковых высыпаний (*орофациальный герпес в виде поражения красной каймы губ, герпетический стоматит, поражение слизистой полости рта, ветряная оспа, опоясывающий лишай*) мы условно обозначили как **активную форму ГВИ**.

У 82 (50%) обследованных пациентов с ЮА выявлены активные формы герпесвирусной инфекции.

Среди пациентов с активными формами герпесвирусной инфекции преобладала моноинфекция – 60 (73%) детей, герпесвирусная инфекция сочетанной этиологии выявлена у 22 (27%) пациентов (Рисунок 7).

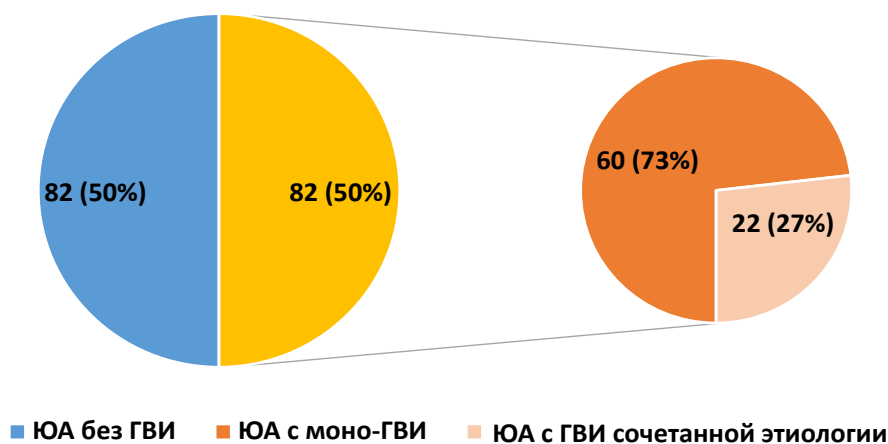


Рисунок 7 – Частота выявления и структура активной герпесвирусной инфекции у пациентов с ЮА (n=164)

Анализ частоты выявления *маркеров* каждого из вирусов герпеса показал, что у обследованных пациентов с ЮА чаще всего выявлялись **маркеры** активной ВЭБ и ВГЧ-6А/В 53 (32%), а также ВПГ-1 41 (25%), реже – VZV 28 (17%) человек (Рисунок 8).

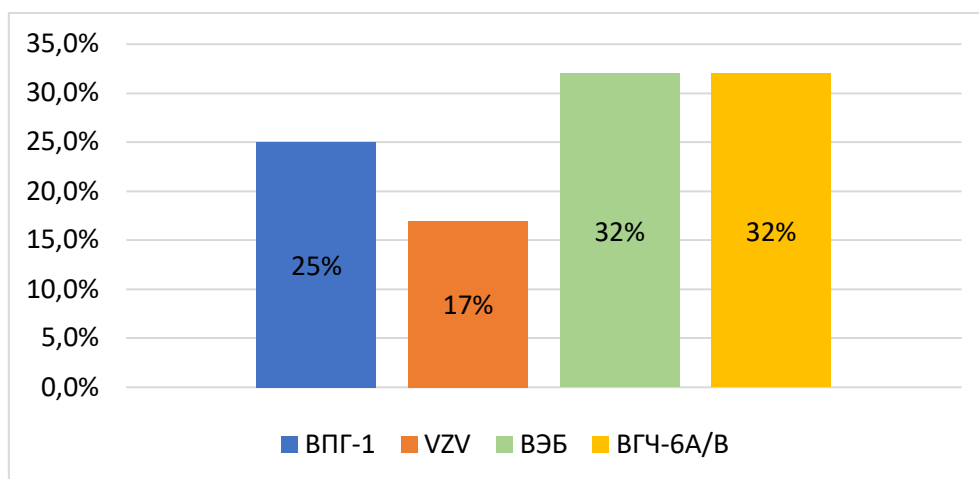


Рисунок 8 – Частота выявления маркеров активных герпесвирусных инфекций у пациентов с ЮА (n=164)

Классические клинические проявления активной ГВИ в виде пузырьковых высыпаний отмечались у 36 (21,7%) пациентов, 128 (78,3%) – не имели высыпаний. Среди пациентов с ЮА и активными формами герпесвирусной инфекции самыми частыми клиническими проявлениями были: орофациальный герпес (герпес лябиалис и стоматит) – у 7 детей (8,9%), опоясывающий герпес – 18 детей (22%), сочетанная инфекция (орофациальный герпес + опоясывающий герпес) отмечена у 10 пациентов (12,7%) (Рисунок 9).

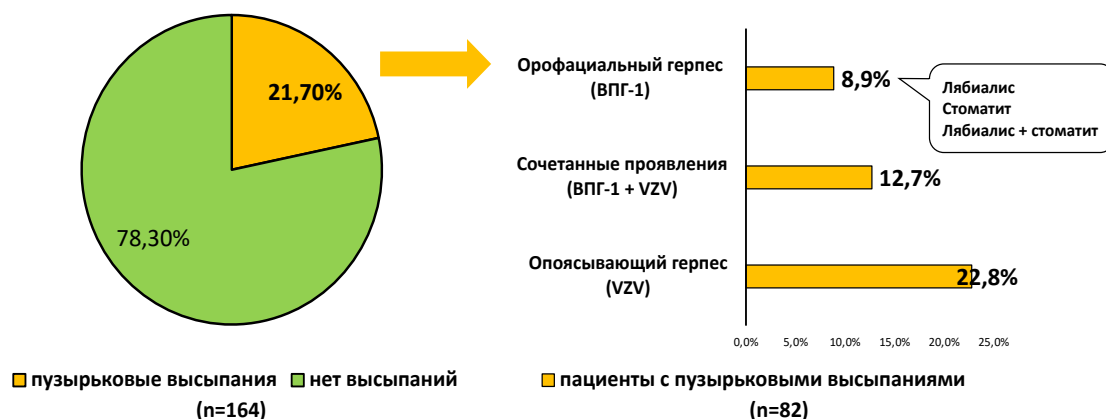


Рисунок 9 – Клинические проявления активной герпесвирусной инфекции в виде пузырьковых высыпаний ВПГ-1/ VZV у пациентов с ЮА (n=164)

При анализе частоты маркеров активной ГВИ в зависимости от формы и варианта артрита было установлено, что при системной форме ЮА преобладали маркеры активной ВЭБ – 10 (29,4%) пациентов, при суставной форме ЮА чаще выявлялись маркеры активной ВГЧ-6А/В – 7 (20,2%), а при серонегативных спондилоартропатиях преобладали маркеры активной ВЭБ – 9 (22%). Обращает на себя внимание, что доля VZV в зависимости от формы и варианта ЮА достоверно различалась, $p=0,027$ (Рисунок 10).

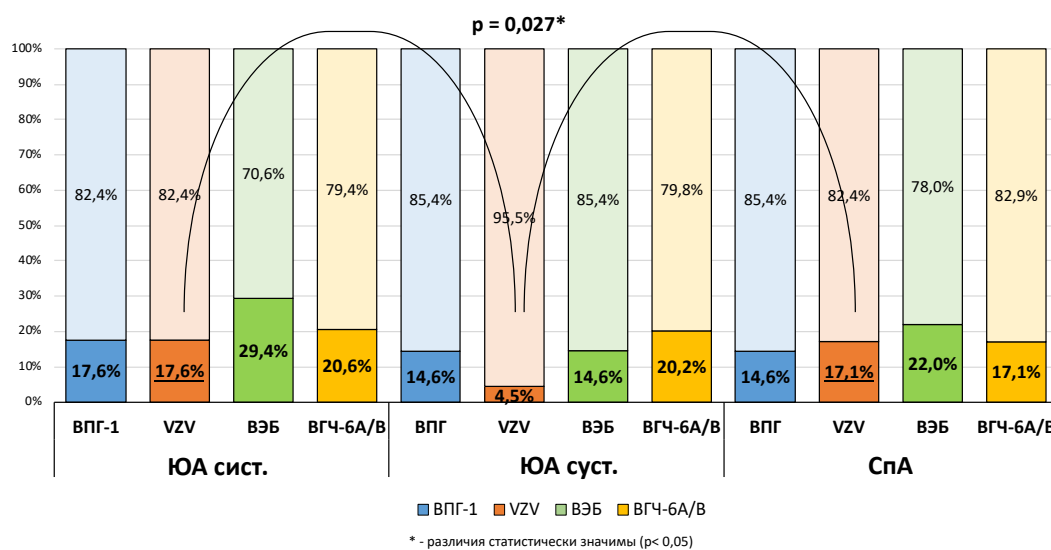
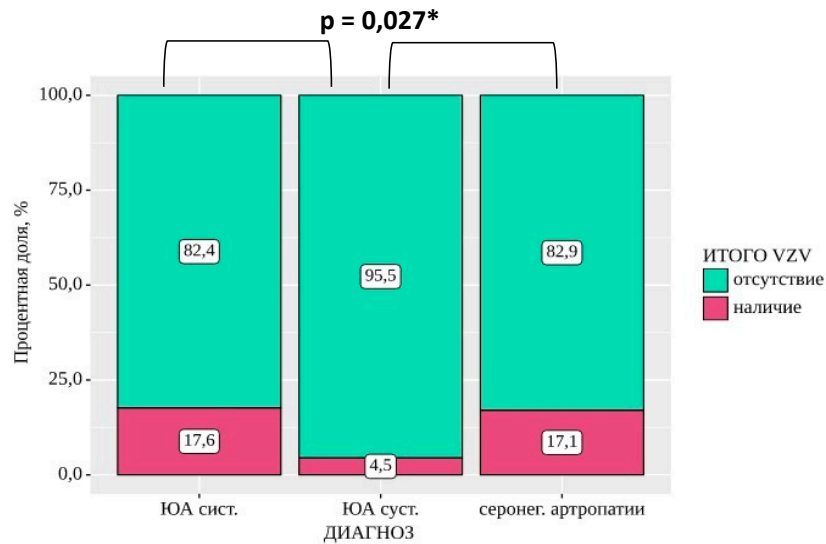


Рисунок 10 – Частота выявления маркеров активных герпесвирусных инфекций по формам и вариантам артритов (n=164)

Учитывая вышеизложенную тенденцию, мы проанализировали частоту выявления маркеров активной VZV при различных формах и вариантах артрита: маркеры активной VZV чаще выявлялись при системной форме ЮА и серонегативных спондилоартропатиях – 6 (17,6%) и 7 (17,1%) соответственно ($p = 0,50$), по сравнению с суставной формой ЮА – 4 (4,5%) (Рисунок 11).



* - различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Рисунок 11 – Частота маркеров активной VZV при различных формах ЮА (n=164)

В структуре герпесвирусных инфекций у пациентов с ЮА и активными формами ГВИ – также преобладали активная **ВГЧ-6А/В** 19 (23,2%) и **ВЭБ** 17 (20,7%), а также **ВПГ-1** 15 (18,3%) **в виде моноинфекций** (Рисунок 12).

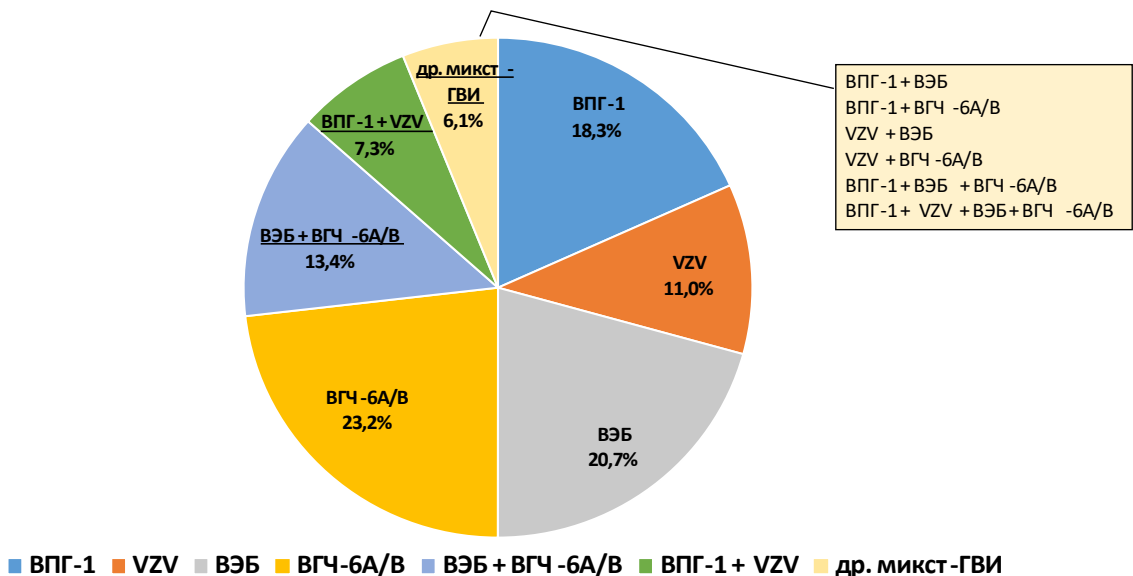


Рисунок 12 – Структура герпесвирусных инфекций у пациентов с ювенильным артритом основной группы (n=82)

Реже отмечались инфекция сочетанной этиологии ВЭБ + ВГЧ-6А/В – 11 (13,4%) и моноинфекция VZV 9 (11%). На долю сочетанной ВПГ-1 + VZV инфекции и других сочетанных герпесвирусных инфекций приходилось 6 (7,3%) и 5 (6,1%) соответственно. Среди других герпесвирусных инфекций сочетанной этиологии встречались: ВПГ-1 + ВЭБ; ВПГ-1 + ВГЧ-6А/В; VZV + ВЭБ; VZV + ВГЧ-6А/В; ВПГ-1 + ВЭБ + ВГЧ-6А/В; ВПГ-1 + VZV + ВЭБ + ВГЧ-6А/В.

Таким образом, у половины обследованных пациентов с ЮА выявляются активные формы герпесвирусной инфекции, среди которых преобладает моноинфекция. У 1/5 детей отмечаются классические клинические проявления активной ГВИ в виде пузырьковых высыпаний, которые представлены орофациальным герпесом, стоматитом, ветряной оспой, опоясывающим лишаем. Несмотря на отсутствие значимых различий среди маркеров активной ГВИ в зависимости от формы и варианта артрита было установлено, что доля VZV в зависимости от формы и варианта ЮА достоверно различалась и чаще встречалась при системной форме ЮА и СпА.

3.2. Характеристика пациентов с ювенильным артритом в зависимости от наличия активной герпесвирусной инфекции

Поскольку среди всех обследованных пациентов с ЮА (n = 164) преобладали девочки с системной и суставной формой артрита (см. характеристика обследованных пациентов в главе материалы и методы), был проведен анализ распределения по полу, возрасту и формам артритов пациентов с ЮА в зависимости от наличия активной ГВИ – характеристика сравниваемых групп представлена в таблице (Таблица 6).

Таблица 6 – Половозрастная характеристика пациентов с ЮА в зависимости от наличия активной герпесвирусной инфекции

Показатель	Категории	Группа		p
		Основная (n=82) абс. (%)	Сравнения (n=82) абс. (%)	
Возрастная группа	до 6 лет	30 (36,6)	20 (24,4)	0,077
	7-11 лет	14 (17,1)	25 (30,5)	
	12-17 лет	38 (46,3)	37 (45,1)	
Пол	женский	47 (57,3)	48 (58,5)	0,874
	мужской	35 (42,7)	34 (41,5)	

В основной группе и группе сравнения преобладали девочки – их было 47 (57,3%) и 48 (58,5%), а мальчиков 35 (42,7%) и 34 (41,5%) соответственно. Статистически значимых различий не установлено ($p = 0,874$).

Анализ распределения по возрасту пациентов с ЮА и активной ГВИ также не выявил статистически значимых различий ($p = 0,396$). Медиана возраста в обеих группах была одинаковой и составила 11 лет (IQR 4-14 лет) – в основной группе и 11 лет (IQR 7-14 лет) – группе сравнения (Таблица 7). Был проведен также анализ возраста дебюта ювенильного артрита и длительности болезни в сравниваемых группах (Таблица 7).

Таблица 7 – Характеристика пациентов с ЮА в зависимости от наличия активной герпесвирусной инфекции

Показатели	Группа	Категории			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Возраст, лет	основная	11	4 – 14	82	0,396
	сравнения	11	7 – 14	82	
Возраст начала болезни (дебюта), лет	основная	3,00	2,00 – 7,00	82	0,120
	сравнения	4,00	2,00 – 8,75	82	
Длительность болезни, лет	основная	3,00	1,00 – 8,00	82	0,536
	сравнения	5,00	2,00 – 7,00	82	

Возраст дебюта ювенильного артрита в группах достоверно ($p = 0,120$) не отличался: медиана возраста дебюта в основной группе составила 3 года (IQR 2-7), в группе сравнения – 4 года (IQR 2- 8,75 лет).

Длительность болезни в основной группе составила 3 года (IQR 1-8 лет), в группе сравнения – 5 лет (IQR 2-7 лет). Статистически значимых различий не получено ($p = 0,536$).

Таким образом, сравниваемые группы были сопоставимы по полу и возрасту, а также возрасту дебюта ювенильного артрита и длительности заболевания.

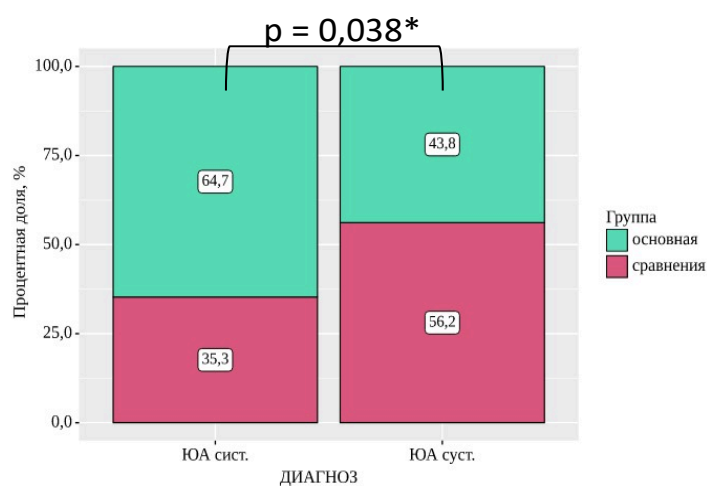
Анализ форм и вариантов артрита в зависимости от наличия активной ГВИ также не выявил статистически значимых различий ($p = 0,115$) (Таблица 8).

Таблица 8 – Формы и варианты ЮА в зависимости от наличия активной ГВИ

Диагноз	Группа		p
	Основная (n=82) абс. (%)	Сравнения (n=82) абс. (%)	
ЮА сист.	22 (26,8)	12 (14,6)	0,115
ЮА суст.	39 (47,6)	50 (61,0)	
СпА	21 (25,6)	20 (24,4)	

Доля пациентов с системной формой ЮА была выше у пациентов с активными формами ГВИ – 22 (26,8%), по сравнению с пациентами без ГВИ – 12 (14,6%). Доля пациентов с суставной формой артрита, напротив, была меньше у пациентов с активной ГВИ – 39 (47,6%), по сравнению с пациентами без ГВИ – 50 (61,0%).

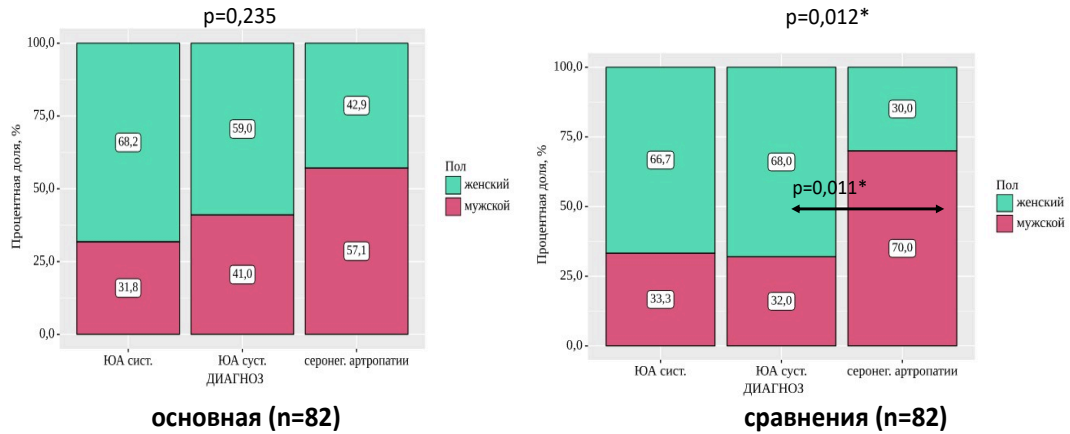
При сравнении пациентов с системной и суставной формой ЮА были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,038$): доля пациентов с системной формой ЮА в основной группе выше – 22 (64,7%), чем с суставной формой артрита – 39 (43,8%) (Рисунок 13).



* - различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Рисунок 13 – Доля пациентов с активной герпесвирусной инфекцией с системной и суставной формой ЮА

Проводилось сравнение гендерных характеристик пациентов различных форм артритов в основной группе и группе сравнения. При попарном сравнении также выявлены достоверные различия между суставной формой ЮА и СпА ($p=0,011$) – среди пациентов с СпА больше мальчиков (Рисунок 14).



* - различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Рисунок 14 – Формы артрита в зависимости от пола и наличия активной ГВИ

Для каждой возрастной группы были охарактеризованы варианты артритов в зависимости от наличия активной ГВИ (Рисунок 15).

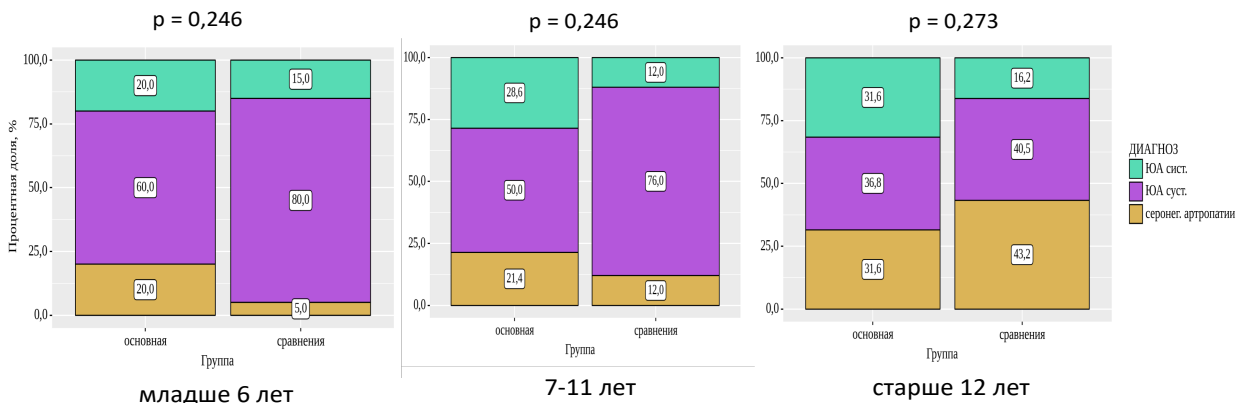


Рисунок 15 – Формы артрита в зависимости от возраста в сравниваемых группах

У детей в возрастной группе младше 6 лет преобладает суставная форма ЮА: В основной группе – 18 (60%), в группе сравнения – 16 (80%), реже встречается системная форма ЮА 6 (20%) и 3 (15%) соответственно, СПА – 6 (20%) и 1 (5%) детей. ($p=0,246$).

У детей 7-11 лет преобладает суставная форма ЮА: в основной группе – 7 (50%), в группе сравнения – 19 (76%), реже встречается системная форма ЮА 4 (28,6%) и 3 (12%) соответственно, СПА – 3 (21,4%) и 3 (12%) пациентов ($p=0,246$).

У детей в возрасте старше 12 лет в основной группе все три варианта ЮА встречаются одинаково часто: суставная форма ЮА 14 (36,8%), системная форма ЮА и СПА по 12 человек (31,6%). В группе сравнения преобладают дети с СПА – 16 (43,2%) и суставной формой ЮА – 15 (40,5%), в то время как на долю системной формы ЮА приходится 6 (16,2%) детей ($p=0,273$).

Доля пациентов с системной формой ЮА в основной группе выше – 22 (64,7%), чем с суставной формой артрита – 39 (43,8%). Таким образом, портрет пациента с ЮА и активными формами ГВИ (которые представлены преимущественно ВЭБ и ВГЧ-6А/В) – это девочки с системной формой ЮА преимущественно в возрасте 7-11 лет, с возрастом дебюта артрита и длительностью болезни 3 года. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, были выявлены следующие тенденции: у детей младше 6 лет и 7-11 лет как с активной ГВИ, так и без ГВИ, преобладает суставная форма ЮА. У детей с ГВИ доля пациентов с системными формами ЮА больше, чем у детей без ГВИ. В возрастной группе старше 12 лет – у детей с ГВИ преобладают СПА и суставная форма ЮА, а у детей без ГВИ – одинаково часто встречаются все три формы и варианта ЮА.

3.3. Структура герпесвирусной инфекции у пациентов с ювенильным артритом и активными формами герпесвирусной инфекции

Был проведен анализ структуры ГВИ у пациентов основной группы в зависимости от пола, возраста, а также формы и варианта артрита, результаты которого представлены в таблице (Таблица 9).

Таблица 9 – Половозрастная характеристика пациентов с различными вариантами ГВИ

Показатель	Категории	Структура ГВИ у пациентов основной группы (n=82), абс. (%)					P
		VZV	ВГЧ-6А/В	ВПГ-1	ВЭБ	ГВИ сочетанной этиологии	
Пол	женский	3 (33,3)	9 (47,4)	8 (57,1)	11 (64,7)	15 (68,2)	0,366

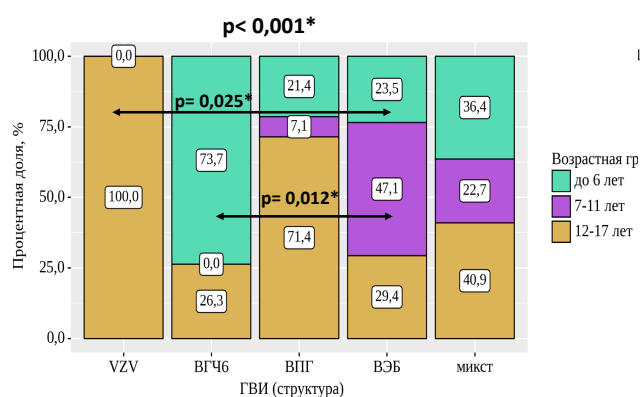
Продолжение таблицы 9

	мужской	6 (66,7)	10 (52,6)	6 (42,9)	6 (35,3)	7 (31,8)	
Возрастная группа	до 6 лет	0 (0,0)	14 (73,7)	3 (21,4)	4 (23,5)	8 (36,4)	$< 0,001^*$ $P_{VZV - ВЭБ} = 0,025$ $P_{ВГЧ6 - ВЭБ} = 0,012$
	7-11 лет	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	8 (47,1)	5 (22,7)	
	12-17 лет	9 (100,0)	5 (26,3)	10 (71,4)	5 (29,4)	9 (40,9)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Среди пациентов с активной моно-VZV доля девочек составила 3 (33,3%), доля мальчиков – 6 (66,7%), с активной моно-ВГЧ-6А/В - 9 (47,4%) и 10 (52,6%), с активной моно-ВПГ-1 – 8 (57,1%) и 6 (42,9%), с активной моно-ВЭБ – 11 (64,7%) и 6 (35,3%) и с сочетанной ГВИ – 15 (68,2%) и 7 (31,8%) соответственно. Статистически значимых различий по полу зависимости от варианта ГВИ установить не удалось. Однако, были выявлены следующие тенденции: мальчики преобладали среди пациентов с активной моно-VZV и моно-ВГЧ-6А/В, а девочки – с моно-ВПГ-1, моно-ВЭБ и сочетанной ГВИ.

Анализ возрастных групп пациентов в зависимости от этиологии активной ГВИ позволил установить статистически значимые различия ($p < 0,001$). Все пациенты с активной VZV были старше 12 лет. Среди пациентов с активной моно-ВГЧ-6А/В преобладали дети младше 6 лет 14 (73,7%), реже встречались дети в возрасте старше 12 лет 5 (26,3%), детей в возрасте 7-11 лет не было. Среди детей с активной моно-ВПГ-1 – выявлены следующая возрастная структура: младше 6 лет 3 (21,4%), 7-11 лет - 1 (7,1%), старше 12 лет - 10 (71,4%), с активной моно-ВЭБ – 4 (23,5%), 8 (47,1%), 5 (29,4%) и с сочетанной ГВИ – 8 (36,4%), 5 (22,7%), 9 (40,9%) соответственно. При попарном сравнении были установлены достоверные различия в возрастной структуре между пациентами с моно-VZV и с ВЭБ ($p = 0,025$), а также между моно-ВГЧ-6А/В и ВЭБ ($p = 0,012$) (Рисунок 16).



* - различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Рисунок 16 – Распределение пациентов основной группы по возрасту в зависимости от этиологии ГВИ

Таким образом, активная инфекция, вызванная ВГЧ-6А/В, чаще встречалась у пациентов с ЮА младше 7 лет, α -герпесвирусная инфекция в пациентов с ЮА 12 лет и старше, ВЭБ-инфекция и ГВИ сочетанной этиологии – у детей 7-11 лет.

Структура ЮА в зависимости от варианта активной ГВИ представлена в таблице (Таблица 10).

Таблица 10 – Распределение пациентов по формам артритов в зависимости от варианта герпесвирусной инфекции

Диагноз	Структура ГВИ у пациентов основной группы (n=82)					p
	VZV	ВГЧ6	ВПГ	ВЭБ	ГВИ сочетанной этиологии	
ЮА сист.	3 (33,3)	3 (15,8)	3 (21,4)	6 (35,3)	7 (31,8)	0,291
ЮА суст.	2 (22,2)	13 (68,4)	8 (57,1)	8 (47,1)	7 (31,8)	
СпА	4 (44,4)	3 (15,8)	3 (21,4)	3 (17,6)	8 (36,4)	

У пациентов с активной моно-VZV доля системной формы ЮА составила 3 (33,3%), доля суставной формы ЮА – 2 (22,2%), доля СпА – 4 (44,4%); среди пациентов с активной моно-ВГЧ-6А/В - 3 (15,8%), 13 (68,4%), 3 (15,8%); среди детей с активной моно-ВПГ-1 – 3 (21,4%), 8 (57,1%), 3 (21,4%); у пациентов с активной моно-ВЭБ – 6 (35,3%), 8 (47,1%), 3 (17,6%) и с сочетанной ГВИ – 7 (31,8%), 7 (31,8%), 8 (36,4%) соответственно. У пациентов с активной моно-ВГЧ-6А/В и

моно-ВПГ-1 более чем в половине случаев выявляется суставная форма ЮА. Выявленные различия статистически недостоверны ($p = 0,291$).

В основной группе моно-ГВИ преобладала у пациентов со всеми вариантами артрита: 68,2% при системной форме ЮА, 82,1% - при суставной форме ЮА, 61,9% - при Спа. Статистически значимых различий выявить не удалось ($p = 0,202$) (Рисунок 17).

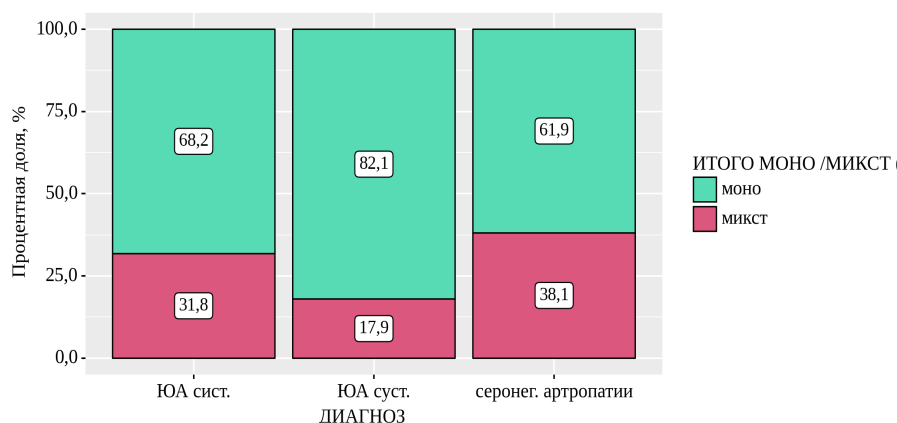


Рисунок 17 – Доля моно- и сочетанных герпесвирусных инфекций у пациентов с разными формами артритов

Таким образом, активная VZV и ВГЧ-6А/В чаще выявляется у мальчиков, а ВПГ-1, ВЭБ и сочетанной ГВИ – у девочек с ЮА. Активная моно-VZV и моно-ВПГ-1 характерна для детей с ЮА старше 12 лет. Активная моно-ВГЧ-6А/В – встречается преимущественно у детей младше 6 лет и отсутствует у пациентов с ЮА в возрасте 7-11 лет. Активная моно-ВЭБ и сочетанная ГВИ обнаруживаются у детей всех возрастных групп. При анализе вариантов активной ГВИ в зависимости от формы ЮА не удалось выявить значимых различий, но у пациентов с активной моно-ВГЧ-6А/В и моно-ВПГ-1 более чем в половине случаев выявляется суставная форма ЮА. Моно-ГВИ преобладала у пациентов со всеми формами и вариантами ЮА.

3.4. Характеристика пациентов в зависимости от этиологии герпесвирусной инфекции

Возраст пациентов достоверно отличался при разных вариантах активной ГВИ ($p = 0,003$) (Таблица 11). Медина возраста у пациентов с активной моноинфекцией VZV составила 14 лет (IQR 13-15 лет), с активной моноинфекцией ВГЧ-6А/В – 4 года (IQR 3-8 лет), с активной моноинфекцией ВПГ-1 – 14 лет (IQR 10-15 лет), с активной моноинфекцией ВЭБ – 11 лет (IQR

9-12 лет), с ГВИ сочетанной этиологии – 9 лет (IQR 3-15 лет). Дети с активной моноинфекцией VZV были старше, чем дети с активной моноинфекцией ВГЧ-6А/В ($p = 0,004$), а дети с активной моноинфекцией ВПГ-1 были старше, чем дети с активной моноинфекцией ВГЧ-6А/В ($p = 0,024$).

Таблица 11 – Характеристика пациентов основной группы в зависимости от этиологии герпесвирусной инфекции

Показатели	Структура ГВИ	Основная группа (n=82)			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Возраст, лет	VZV	14	13 – 15	9	0,003* p _{ВГЧ6 – VZV} = 0,004 p _{ВПГ – ВГЧ6} = 0,024
	ВГЧ-6А/В	4	3 – 8	19	
	ВПГ-1	14	10 – 15	14	
	ВЭБ	11	9 – 12	17	
	ГВИ сочетанной этиологии	9	3 – 15	22	
Возраст начала болезни (дебюта), в годах	VZV	8,00	5,00 – 10,00	9	0,032* p _{ВГЧ6 – VZV} = 0,045
	ВГЧ-6А/В	2,60	1,80 – 3,00	19	
	ВПГ-1	4,00	3,00 – 6,50	14	
	ВЭБ	4,00	2,50 – 6,00	17	
	ГВИ сочетанной этиологии	3,00	1,62 – 6,12	22	
Длительность болезни, лет	VZV	8,00	2,00 – 10,00	9	0,018* p _{ВПГ – ВГЧ6} = 0,031
	ВГЧ-6А/В	2,00	0,90 – 3,00	19	
	ВПГ-1	7,50	2,75 – 10,00	14	
	ВЭБ	6,00	2,00 – 9,00	17	
	ГВИ сочетанной этиологии	5,00	1,00 – 7,00	22	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Возраст дебюта ЮА у пациентов достоверно различался у пациентов в зависимости от этиологии активной ГВИ ($p = 0,032$) (таблица 11). Медиана возраста дебюта ЮА у пациентов с активной моноинфекцией VZV составила 8 лет (IQR 5-10 лет), с активной моноинфекцией ВГЧ-

6A/B – 2,6 года (IQR 1,8-3 лет), с активной моноинфекцией ВПГ-1 – 4 года (IQR 3-6,5 лет), с активной моноинфекцией ВЭБ – 4 года (IQR 2,5-6 лет), с ГВИ сочетанной этиологии – 3 года (IQR 1,62-6,12 лет). Дети с активной моноинфекцией ВГЧ-6A/B были младше на момент манифестации ЮА, чем дети с активной моноинфекцией VZV ($p = 0,045$).

Длительность основного заболевания (ЮА) у пациентов тоже достоверно отличалась при разных вариантах активной ГВИ ($p = 0,031$). Как видно из таблицы (таблица 11), медиана длительности ЮА у пациентов с активной моноинфекцией VZV составила 8 лет (IQR 2-10 лет), с активной моноинфекцией ВГЧ-6A/B – 2 года (IQR 0,9-3 лет), с активной моноинфекцией ВПГ-1 – 7,5 лет (IQR 2,75-10 лет), с активной моноинфекцией ВЭБ – 6 лет (IQR 2-9 лет), с ГВИ сочетанной этиологии – 5 лет (IQR 1-7 лет). Дети с активной моноинфекцией ВПГ-1 имели большую длительность течения ЮА, чем дети с активной моноинфекцией ВГЧ-6A/B ($p = 0,031$).

Таким образом, возраст пациентов достоверно отличался при разных вариантах активной ГВИ: дети с активной моноинфекцией VZV и ВПГ-1 были старше, чем дети с активной моноинфекцией ВГЧ-6A/B.

Возраст дебюта ЮА, а также длительность основного заболевания (ЮА) у пациентов также достоверно отличались при разных вариантах активной ГВИ. Дети с активной моноинфекцией ВГЧ-6A/B были младше на момент манифестации ЮА, чем дети с активной моноинфекцией VZV. Дети с активной моноинфекцией ВПГ-1 имели большую длительность течения ЮА, чем дети с активной моноинфекцией ВГЧ-6A/B.

3.5. Резюме по главе 3

У половины обследованных пациентов с ЮА выявляются активные формы герпесвирусной инфекции, на долю ГВИ сочетанной этиологии приходится 27% (1/3) от всех активных форм ГВИ. Классические клинические проявления активной ГВИ в виде пузырьковых высыпаний отмечаются у 1/5 детей, в остальных случаях активные формы ГВИ протекают в виде неспецифических клинических проявлений и могут быть подтверждены лабораторно обнаружением ДНК ГВИ в крови пациентов. Несмотря на отсутствие значимых различий среди выделенных лабораторных маркеров активной ГВИ в зависимости от формы и варианта артрита установлено, что доля VZV в зависимости от формы и варианта ЮА достоверно чаще встречалась при системной форме ЮА и СпА.

Доля пациентов с системной формой ЮА выше у пациентов с активными формами ГВИ, по сравнению с детьми без ГВИ (64,7%&43,8%), что свидетельствует об участии активных форм ГВИ в формировании наиболее тяжелых, системных вариантов ЮА.

Наличие у пациентов ГВИ сочетанной этиологии не утяжеляет течение основного заболевания по сравнению с пациентами, имеющими активные формы моно-ГВИ.

Таким образом, портрет пациента с ЮА и активными формами ГВИ (которые представлены чаще моно-ВЭБ и моно-ВГЧ-6А/В) – это преимущественно девочки в возрасте 7-11 лет с системной формой ЮА, с возрастом дебюта артрита и длительностью болезни 3 года.

Дети с активной моноинфекцией VZV и ВПГ-1 были старше и имели большую длительность течения ЮА, чем дети с активной моноинфекцией ВГЧ-6А/В. Пациенты с активной моноинфекцией ВГЧ-6А/В были младше на момент манифестации ЮА, чем дети с активной моноинфекцией VZV. Дети с активной моноинфекцией ВПГ-1 имели большую длительность течения ЮА, чем дети с активной моноинфекцией ВГЧ-6А/В. Полученные данные свидетельствуют о том, что у детей 12 лет и старше при манифестации ЮА играет роль активные формы α -герпесвирусной инфекции (ВПГ-1, VZV) и протекает с периодической реактивацией в течение длительного времени. Инфекция, вызванная ВГЧ-6А/В, играет роль при манифестации ЮА у детей младше 7 лет и сохраняется в активной форме на начальных стадиях заболевания, поддерживая развития наиболее тяжелых системных форма ЮА.

ГЛАВА 4. ЧАСТОТА И ХАРАКТЕР КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ ФОРМАМИ ЮВЕНИЛЬНЫХ АРТРИТОВ

4.1. Клинические проявления активной герпесвирусной инфекции у больных с различными формами ювенильного артрита

При первичном клиническом осмотре детей с ЮА клинические проявления ГВИ были зафиксированы в виде изменений кожных покровов и слизистых, а также лимфопролиферативного синдрома: региональная и системная лимфоаденопатия, гепатолиенальный синдром, поражение ротоглотки (по типу гранулезного фарингита). Для удобства описания клинических проявлений ГВИ все пациенты с ЮА были разделены на 3 группы: кожная, лимфопролиферативная и смешанная форма активной ГВИ [45,95] (Рисунок 18).

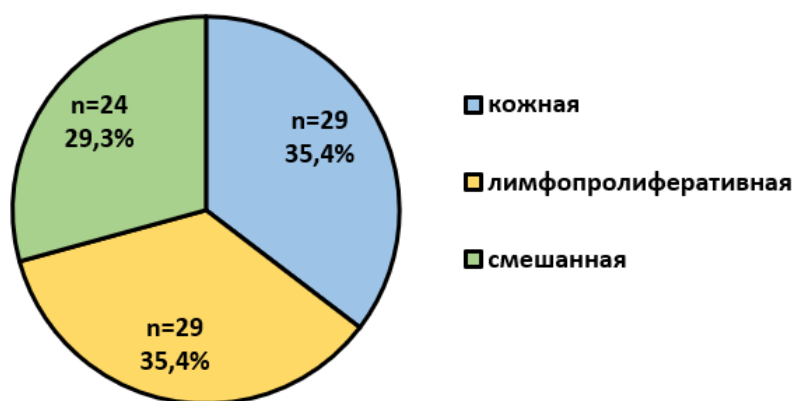


Рисунок 18 – Клинические формы активной ГВИ у обследованных пациентов (n=82)

При сопоставлении показателя клинических форм ГВИ в зависимости от формы и варианта ЮА, нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,779$).

Однако при системной форме ЮА и в группе серонегативных артропатий преобладала кожная форма активной ГВИ – 9 (40,9%) и 9 (42,9%) детей соответственно, а при суставной форме ЮА выявлялась преимущественно лимфопролиферативная форма активной ГВИ – 15 (38,5%) (Рисунок 19).

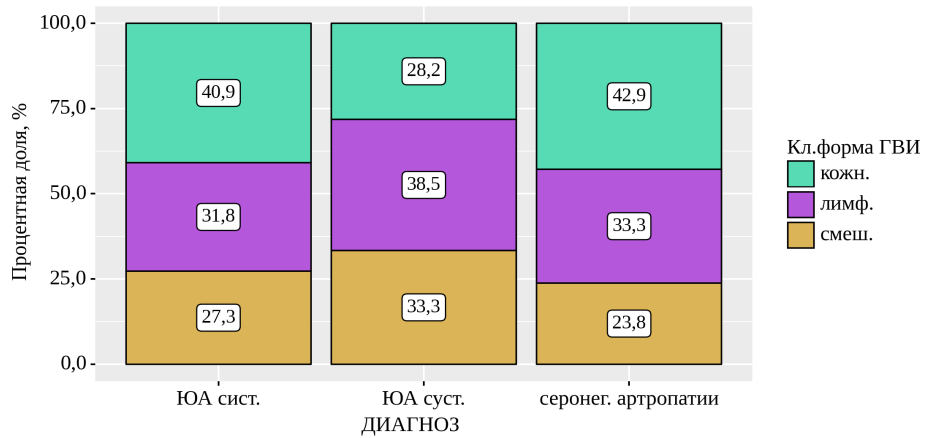


Рисунок 19 – Клинические формы активной ГВИ в зависимости от формы артрита

Проведен анализ половозрастных характеристик пациентов с ЮА и активной ГВИ в зависимости от формы активной ГВИ.

При кожной и лимфопролиферативной формах ГВИ одинаково часто встречались пациенты обоего пола – по 15 (51,7%) девочек и 14 (48,3%) мальчиков в каждой из групп. При смешанной форме активной ГВИ преобладали девочки – 17 (70,8%). Статистически значимые различия отсутствовали ($p=0,282$) (Рисунок 20).

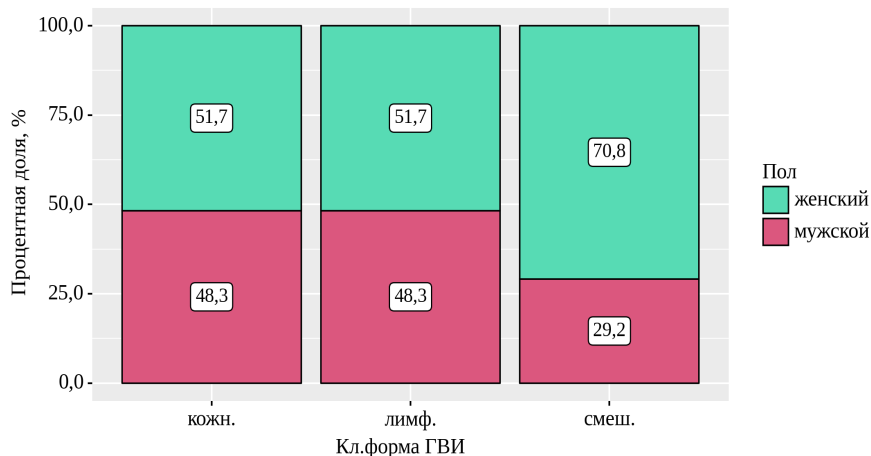


Рисунок 20 – Клинические формы активной ГВИ в зависимости от пола (n=82)

При кожной форме активной ГВИ достоверно преобладала возрастная группа 12-17 лет – 24 (82,8%) человека, доля детей младше 6 лет составила 4 (13,8%) и в возрасте 7-11 лет – 1 (3,4%) ребенок ($p < 0,001$). При лимфопролиферативной и смешанной форме активной ГВИ, напротив,

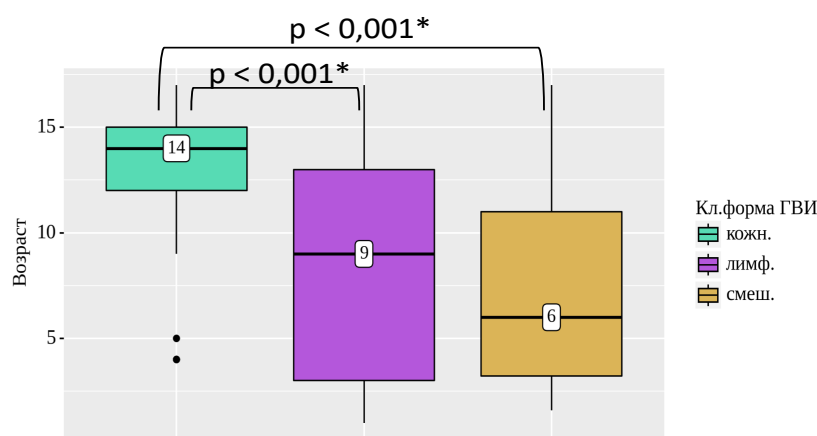
достоверно преобладала возрастная группа младше 6 лет – 14 (48,3%) и 12 (50,0%) человек соответственно. Доля детей в возрасте 7-11 лет при данных клинических формах активной ГВИ составила 6 (20,7%) и 7 (29,2%), старше 12 лет – 9 (31,0%) и 5 (20,8%) соответственно ($p < 0,001$) (Таблица 12).

Таблица 12 – Клинические формы активной ГВИ в зависимости от возраста (n=82)

Возрастная группа	Клиническая форма герпесвирусной инфекции, абс. (%)			p
	Кожная	Лимфопролиферативная	Смешанная	
Младше 6 лет	4 (13,8)	14 (48,3)	12 (50,0)	$< 0,001^*$ $p_{\text{кожн. - лимф.}} < 0,001$ $p_{\text{кожн. - смеш.}} < 0,001$
7-11 лет	1 (3,4)	6 (20,7)	7 (29,2)	
12-17 лет	24 (82,8)	9 (31,0)	5 (20,8)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При попарном сравнении были установлены достоверные различия в возрастной структуре между пациентами с кожной и лимфопролиферативной формой ($p = 0,001$), а также между пациентами с кожной и смешанной формой активной ГВИ ($p = 0,001$) – у детей старше 12 лет преобладала кожная форма активной ГВИ, а у детей младше 6 лет – лимфопролиферативная и смешанная формы (Рисунок 21).



* - различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Рисунок 21 – Медиана возраста у пациентов с ЮА в зависимости от клинической формы ГВИ (n = 82)

Возраст дебюта ЮА и длительности болезни имели достоверно значимую зависимость от клинической формы активной ГВИ представлен в таблице (Таблица 13).

Таблица 13 – Общая характеристика пациентов с ЮА в зависимости от клинической формы ГВИ (n = 82)

Показатели	Клиническая форма ГВИ	Категории			p
		M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	n	
Возраст, лет	кожн.	14	12 – 15	29	< 0,001* p _{лимф. – кожн.} < 0,001 p _{смеш. – кожн.} < 0,001
	лимф.	9	3 – 13	29	
	смеш.	6	3 – 11	24	
Возраст дебюта, лет	кожн.	4,00	3,00 – 8,00	29	0,021* p _{смеш. – кожн.} = 0,029
	лимф.	3,00	1,80 – 5,00	29	
	смеш.	2,75	1,80 – 4,00	24	
Длительность болезни, лет	кожн.	8,00	3,00 – 11,00	29	0,003* p _{лимф. – кожн.} = 0,012 p _{смеш. – кожн.} = 0,007
	лимф.	2,30	1,00 – 6,00	29	
	смеш.	2,50	1,00 – 5,00	24	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

У пациентов с кожной формой ГВИ медиана возраста составила 4,00 года (IQR 3,00-8,00), с лимфопролиферативной – 3,00 (IQR 1,80-5,00), со смешанной формой активной ГВИ – 2,75 года (IQR 1,80-4,00), p = 0,021. Возраст дебюта заболевания у пациентов со смешанной формой активной ГВИ был достоверно меньше (p = 0,029).

У пациентов с кожной формой ГВИ медиана длительности заболевания составила 8,00 лет (IQR 3,00-11,00), с лимфопролиферативной – 2,3 года (IQR 1,00-6,00), со смешанной формой активной ГВИ – 2,5 года (IQR 1,00-5,00) года, p = 0,003. Длительности основного заболевания у пациентов с лимфопролиферативной и смешанной формой активной ГВИ был достоверно меньше (p = 0,012 и p = 0,007 соответственно).

Доля ГВИ сочетанной этиологии была наибольшей у пациентов со смешанной клинической формой ГВИ и составила 41,7%, у пациентов с кожной и лимфопролиферативной формами – по 20,7% соответственно (p = 0,149).

Результаты анализа клинических форм ГВИ в зависимости от этиологии ГВИ представлены в таблице (Таблица 14).

Таблица 14 – Анализ клин форм в зависимости от этиологии ГВИ

Клиническая форма ГВИ	ГВИ (структура), абс. (%)					p
	VZV	ВГЧ-6А/В	ВПГ-1	ВЭБ	ГВИ сочетанной этиологии	
кожн.	9 (100,0)	0 (0,0)	13 (92,9)	0 (0,0)	6 (27,3)	$< 0,001^*$ $p_{VZV - ВГЧ6} < 0,001$ $p_{VZV - ВЭБ} < 0,001$ $p_{VZV - микст} = 0,006$ $p_{ВГЧ6 - ВПГ} < 0,001$ $p_{ВГЧ6 - микст} = 0,019$ $p_{ВПГ - ВЭБ} < 0,001$ $p_{ВПГ - микст} = 0,003$
лимф.	0 (0,0)	14 (73,7)	0 (0,0)	9 (52,9)	6 (27,3)	
смеш.	0 (0,0)	5 (26,3)	1 (7,1)	8 (47,1)	10 (45,5)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Пациенты с моно-VZV в 100% случаев имели кожную клиническую форму ГВИ. У пациентов с моно-ВГЧ-6А/В наиболее часто отмечалась лимфопролиферативная (14/73,7%) и смешанная (5/26,3%) клинические формы активной ГВИ. Большинство пациентов с моно-ВПГ-1 имели кожную форму ГВИ – 13 (92,9%) и 1 (7,1%) ребенок имел смешанную форму ГВИ. У пациентов с моно-ВЭБ одинаково часто встречались лимфопролиферативная – 9 (52,9%) и смешанная – 8 (47,1%) формы активной ГВИ. У пациентов с герпесвирусной инфекцией сочетанной этиологии преобладала смешанная – у 10 (45,5%) детей, реже выявлялась кожная и лимфопролиферативная формы активной ГВИ – по 6 (27,3%) человек в каждой группе.

Таким образом, у пациентов с ЮА с одинаковой частотой (около 30-35%) встречаются кожная, лимфопролиферативная и смешанная формы активной герпесвирусной инфекции. Частота встречаемости различных клинических форм ГВИ не зависит от формы ЮА и пола пациента. Доля пациентов со смешанной формой ГВИ была наибольшей среди детей с герпесвирусной инфекции сочетанной этиологии. Пациенты с ЮА и инфекциями, вызванными альфа-герпесвирусами (VZV в 100% случаев и большинство пациентов – 92,9% с ВПГ-1) имели кожную клиническую форму ГВИ, у пациентов с ВГЧ-6А/В отмечалась преимущественно лимфопролиферативная форма – 73,7%, у пациентов с ВЭБ одинаково часто встречались лимфопролиферативная и смешанная формы – 52,9% и 47,1%. Кожную форму ГВИ достоверно чаще переносили пациенты с ЮА старше 12 лет (82,8%); лимфопролиферативную и смешанную форму – младше 6 лет 48,3% и 50%.

4.2. Сравнительный анализ клинических симптомов у больных ювенильным артритом в зависимости от наличия герпесвирусной инфекции

Генерализованная и региональная лимфаденопатия является одним из наиболее частых проявлений активных форм герпесвирусной инфекции. У пациентов с ЮА лимфаденопатия (как экстраартикулярное проявление основного заболевания), наряду с другими экстраартикулярными симптомами, такими как лихорадка, сыпь, гепатоспленомегалия, поражение глаз, сердца, серозных оболочек, легких и других органов, характеризуется увеличением лимфатических узлов практически всех групп, в том числе кубитальных и даже феморальных и биципитальных и наиболее выражена при системных формах заболевания. Лимфаденопатия также развивается и при суставной форме ЮА, особенно – при полиартикулярных вариантах заболевания. Увеличение печени имеет место преимущественно при системных формах ювенильного артрита, часто сочетается с лимфаденопатией (без серозных оболочек, поражения сердца и легких при системном варианте ЮА с полиартритом и в сочетании с другими внесуставными проявлениями при системном варианте ЮА с олигоартритом) [69]. Сочетание лимфаденопатии с гепатоспленомегалией и/или другими внесуставными проявлениями требует дифференциальной диагностики с лимфопролиферативным (в том числе на фоне ГВИ) и миелобластическим процессом, как на ранних сроках заболевания для верификации диагноза, так и у пациентов с установленным диагнозом ЮА для определения прогноза заболевания и тактики дальнейшей терапии [69,79].

Учитывая, что у пациентов с системными и суставными (полиартикулярными) формами ЮА могут присутствовать симптомы системного лимфопролиферативного синдрома, мы провели сравнение частоты регистрации основных клинических характеристик у пациентов с ЮА основной группы и группы сравнения. Основные клинические характеристики пациентов с ЮА представлены в таблице (Таблица 15).

Таблица 15 – Клиническая характеристика обследованных пациентов с ЮА

Показатели	Категории	Группа		p
		Основная (n=82)	Сравнения (n=82)	
		Абс. (%)	Абс. (%)	
Фарингит	отсутствие	33 (40,2)	75 (91,5)	< 0,001*
	наличие	49 (59,8)	7 (8,5)	

Продолжение таблицы 15

Увеличение лимфоузлов	0 степень	2 (2,4)	5 (6,1)	< 0,001*
	1 степень	3 (3,7)	26 (31,7)	
	2 степень	14 (17,1)	41 (50,0)	
	3 степень	63 (76,8)	10 (12,2)	
Гипертрофия аденоидов	не увеличены	27 (32,9)	58 (70,7)	< 0,001*
	1 степень	17 (25,8)	10 (12,7)	
	2-3 степень	22 (33,3)	11 (13,9)	
Гипертрофия небных миндалин	не увеличены	6 (7,3)	29 (35,4)	< 0,001*
	1 степень	7 (8,7)	32 (39,0)	
	2 степень	43 (53,8)	17 (20,7)	
	3 степень	24 (30)	4 (4,9)	
Печень	не увеличена	15 (18,3)	50 (61,0)	< 0,001*
	увеличена	67 (81,7)	32 (39,0)	
Селезенка	не увеличена	53 (64,6)	76 (92,7)	< 0,001*
	увеличена	29 (35,4)	6 (7,3)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

У пациентов с ЮА и активными формами ГВИ (основная группа) достоверно чаще встречались такие симптомы как: **фарингит** 49 (59,8%) & 7 (8,5%) ($p < 0,001$), **гепатомегалия** 67 (81,7%) & 29 (35,4%) ($p < 0,001$) и **спленомегалия** 32 (39,0%) & 6 (7,3%) ($p < 0,001$).

В основной группе достоверно чаще отмечалось **увеличение лимфоузлов** самой высокой степени: 1 степени 3 (3,7%) & 26 (31,7%), 2 степени – 14 (17,1%) & 41 (50%), 3 степени – 63 (76,8%) & 10 (12,2%), отсутствовало 2 (2,4%) & 5 (6,1%) соответственно ($p < 0,001$).

У пациентов с ЮА и активными формами ГВИ (основная группа) достоверно чаще встречалась и была более выражена **гипертрофия аденоидов** по сравнению с детьми с ЮА без ГВИ: 1 степени 17 (20,7%) & 10 (12,2%), 2-3 степени – 22 (26,8%) & 11 (13,4%), отсутствовала у 27 (32,9%) & 58 (70,7%), соответственно, $p < 0,001$. А также в основной группе была более выражена **гипертрофия небных миндалин** 2 и 3 степени: 1 степени – 7 (8,5%) & 32 (39%), 2 степени 43 (52,4%) & 17 (20,7%), 3 степени 24 (29,3%) & 4 (4,9%), отсутствовала 6 (7,3%) & 29 (35,4%) соответственно, $p < 0,001$.

В анамнезе пациентов основной группы достоверно чаще регистрировали рекуррентные респираторные инфекции (РРИ) до развития ЮА – 60 (73,2%) & 16 (19,5%), $p < 0,001$; чаще имела

место аденотомия в анамнезе у 16 (19,5%) & 3 (3,7%) детей ($p < 0,001$). Тонзиллотомия в анамнезе имела место – у 2 (2,4%) детей с активными формами ГВИ; в группе сравнения – тонзиллотомий не было ($p < 0,001$) (Рисунок 22).

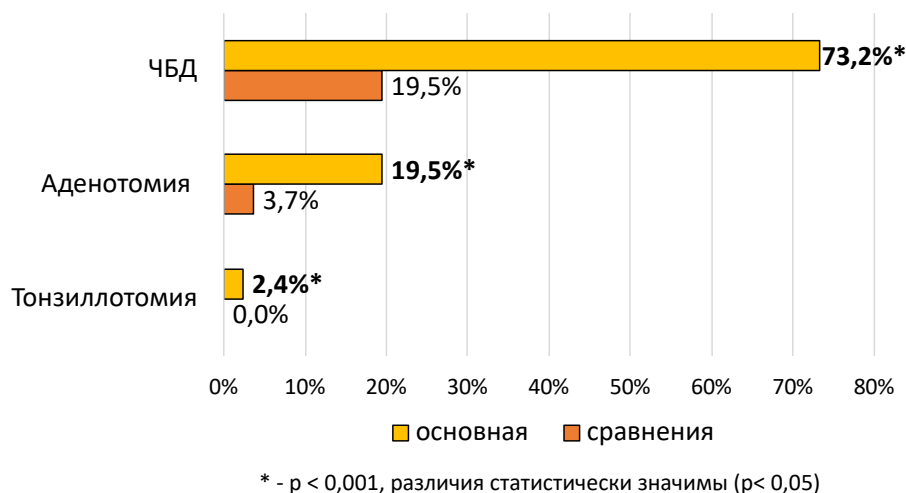


Рисунок 22 – Анамнестические данные пациентов с ЮА (n=164)

Таким образом, у пациентов с активной ГВИ достоверно чаще выявлялись и были более выражены поражения ротоглотки по типу гранулезного фарингита 59,8% и гипертрофии небных миндалин (2 и 3 степеней) 52,4% и 29,3%; лимфопролиферативный синдром: гипертрофия аденоидов (всех степеней) 59,1%, генерализованная лимфаденопатия (3 степени) 76,8%; гепатолиенальный синдром 81,7% и 39%. **У детей с ЮА и активными формами ГВИ в анамнезе имелось указание на длительное течение не диагностированных герпесвирусных инфекций: частые (ежемесячные) респираторные инфекции, адено- и тонзиллэктомия, что подчеркивает необходимость своевременной диагностики и лечения ГВИ у детей до манифестации ЮА.**

4.3. Характеристика клинических симптомов у больных ювенильным артритом в зависимости от наличия моно- и герпесвирусной инфекции сочетанной этиологии

При сравнении проявлений лимфопролиферативного синдрома и анамнестических данных у пациентов с ЮА на фоне активных форм ГВИ статистически значимых различий в

клинических проявлениях моно-ГВИ и ГВИ сочетанной этиологии выявлено не было. Однако, в ходе анализа были получены следующие тенденции (Таблица 16).

Таблица 16 – Клиническая характеристика обследованных пациентов с ювенильным артритом и моно-ГВИ и ГВИ сочетанной этиологии (n = 82)

Показатели	Категории	ГВИ (n=82)		p
		Моно-ГВИ	ГВИ сочетанной этиологии	
Фарингит	отсутствие	25 (41,7)	8 (36,4)	0,664
	наличие	35 (58,3)	14 (63,6)	
Увеличение лимфоузлов	0 степень	1 (1,7)	1 (4,5)	0,373
	1 степень	3 (5,0)	0 (0,0)	
	2 степень	12 (20,0)	2 (9,1)	
	3 степень	44 (73,3)	19 (86,4)	
Гипертрофия аденоидов	не увеличены	22 (43,1)	5 (33,3)	0,703
	1 степень	12 (23,5)	5 (33,3)	
	2-3 степень	17 (33,3)	5 (33,3)	
Гипертрофия небных миндалин	не увеличены	5 (8,5)	1 (4,8)	0,224
	1 степень	6 (10,2)	1 (4,8)	
	2 степень	34 (57,6)	9 (42,9)	
	3 степень	14 (23,7)	10 (47,6)	
Печень	не увеличена	12 (20,0)	3 (13,6)	0,509
	увеличена	48 (80,0)	19 (86,4)	
Селезенка	не увеличена	42 (70,0)	11 (50,0)	0,093
	увеличена	18 (30,0)	11 (50,0)	

В группе пациентов с ЮА и активными формами ГВИ сочетанной этиологии чаще, чем при моно-ГВИ фиксировали следующие симптомы: гранулезный фарингит 14 (63,6%) & 35 (58,3%), p = 0,664; лимфоаденопатия 3 степени – 19 (86,4%) & 44 (73,3%), p = 0,373; гипертрофия небных миндалин 3 степени 10 (47,6%) & 14 (23,7%), p = 0,224; спленомегалия 11 (50,0%) & 18 (30,04), p = 0,093.

В группе пациентов с ЮА и активными формами моно-ГВИ чаще, чем при ГВИ сочетанной этиологии фиксировали следующие симптомы: лимфоаденопатия 1 степени имела место у 3 (5,0%) & 0 (0%), 2 степени – 12 (20%) & 2 (9,1%), $p = 0,373$; гипертрофия аденоидов отсутствовала у 22 (43,1%) & 5 (33,3%), $p = 0,703$; гипертрофия небных миндалин 1 степени 6 (10,2%) & 9 (42,9%), 2 степени 34 (57,6%) & 9 (42,9%), отсутствовала 5 (8,5%) & 1 (4,8%), $p = 0,224$.

Анализ данных анамнеза пациентов с ЮА и активными формами ГВИ выявил следующие тенденции: в группе детей с ГВИ сочетанной этиологии чаще имела место аденотомия – у 7 (31,8%) & 9 (15,0%) детей ($p = 0,317$); тонзиллотомия в анамнезе – у 1 (4,5%) & 1 (1,7%) ($p = 0,300$) (Рисунок 23).

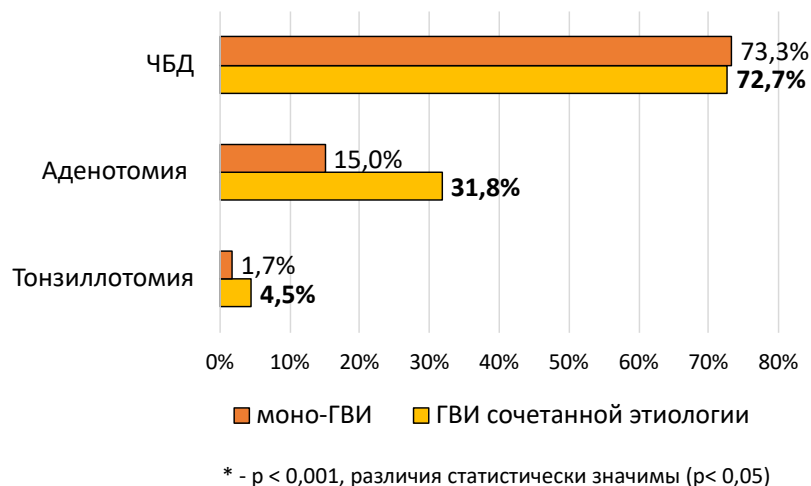


Рисунок 23 – Анамнестические данные пациентов с активными формами ГВИ ($n = 82$)

Таким образом, при сравнении проявлений лимфопролиферативного синдрома и анамнестических данных у пациентов с ЮА на фоне активных форм ГВИ статистически значимых различий в клинических проявлениях моно-ГВИ и ГВИ сочетанной этиологии выявлено не было. Однако были отмечены следующие тенденции: у пациентов активными формами ГВИ сочетанной этиологии чаще, чем при моно-ГВИ фиксировали такие симптомы как гранулезный фарингит – 14 (63,6%); лимфоаденопатия 3 степени – 19 (86,4%); гипертрофия небных миндалин 3 степени – 10 (47,6%); спленомегалия – 11 (50,0%). У них также чаще имела место аденотомия – у 7 (31,8%) и тонзиллотомия в анамнезе – у 1 (4,5%).

4.4. Оценка лимфопролиферативного синдрома с помощью интегральных показателей

Для количественной оценки и сравнения лимфопролиферативного синдрома у больных ЮА с ГВИ и без ГВИ, были введены 4 **интегральных показателя (ИП)**, отражающих клиническую выраженность гипертрофии лимфоидной ткани и, соответственно, реакции лимфоидных органов (миндалины, лимфоузлы, селезенка и др.) в ответ на антигенное воздействие:

- Интегральный показатель «лимфоузлы + аденоиды + миндалины» = **ИП 1**,
- Интегральный показатель ротоглотки «аденоиды + миндалины + фарингит» = **ИП 2**,
- Интегральный показатель гепатолиенального синдрома «печень+ селезенка» = **ИП 3**,
- Интегральный показатель общий «всё, кроме фарингита» = **ИП 4**.

Для подсчета ИП использовалась оценка реакции лимфоидных органов (лимфоузлов, аденоидов, небных миндалин), а также оценка наличия гранулезного фарингита, увеличения печени и селезенки в баллах (Рисунок 24).



Рисунок 24 – Количественная оценка гипертрофии лимфоидной ткани в баллах с использованием интегральных показателей [разработан автором]

Например, расчёт интегрального показателя «лимфоузлы + аденоиды + миндалины» (ИП 1) у пациента с гранулезным фарингитом, гипертрофией аденоидов 2 степени и гипертрофией небных миндалин 3 степени: наличие фарингита – 1 балл, гипертрофия аденоидов 2 степени – 2

балла, гипертрофия небных миндалин 3 степени – 3 балла. Таким образом, согласно схеме на рисунке 25, ИП 1 = 1 + 2 + 3 = 6 баллов.

С целью оценки выраженности и характера лимфопролиферативного синдрома у пациентов с ЮА было проведено сравнение интегральных показателей у детей с активной ГВИ (основная группа) и без ГВИ (группа сравнения) (Таблица 17).

Таблица 17 – Интегральные показатели в зависимости от наличия активной ГВИ

Показатели	Группа	Категории			p
		М ± SD / Ме	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	n	
ИП 1	основная	6,00	5,00 – 7,75	82	< 0,001*
	сравнения	3,00	1,00 – 4,00	82	
ИП 2	основная	4,00	3,00 – 5,75	82	< 0,001*
	сравнения	1,00	0,00 – 2,75	82	
ИП 4	основная	7,50	6,00 – 9,00	82	< 0,001*
	сравнения	3,00	2,00 – 5,00	82	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Медиана всех анализируемых показателей была достоверно больше у пациентов с активными ГВИ (основная группа), чем в группе сравнения: медиана ИП 1 («лимфоузлы + аденоиды + миндалины») – 6,00 (IQR 5,00-7,75) & 3,00 (IQR 1,00-4,00), p < 0,001; медиана ИП 2 («аденоиды + миндалины + фарингит») – 4,00 (IQR 3,00-5,75) & 1,00 (IQR 0,00-2,75), (p < 0,001); медиана ИП 4 (общий «все кроме фарингита») – 7,50 (IQR 6,00-9,00), & 3,00 (IQR 2,00-5,00), p < 0,001.

Оценка интегрального показателя гепатолиенального синдрома «печень + селезенка» (ИП 3) также выявила достоверные различия в зависимости от наличия активной ГВИ (Таблица 18).

Таблица 18 – Интегральный показатель гепатолиенального синдрома (ИП 3) в зависимости от наличия активной ГВИ

ИП 3	Группа		p
	Основная (n=82), абс. (%)	Сравнения (n=82), абс. (%)	
0 баллов	14 (17,1)	50 (61,0)	< 0,001*
1 балл	40 (48,8)	26 (31,7)	
2 балла	28 (34,1)	6 (7,3)	

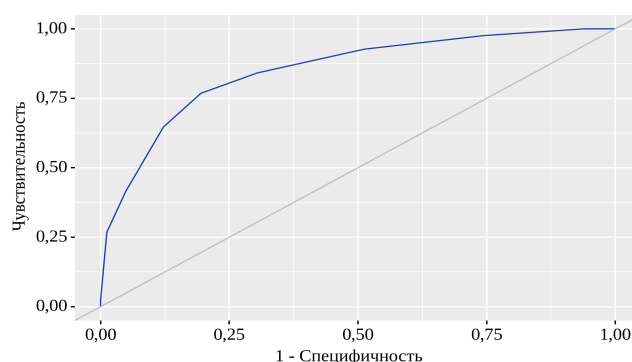
* – различия показателей статистически значимы (p <0,05)

Более, чем в половине случаев у детей с ЮА без ГВИ гепатолиенальный синдром не зафиксирован, тогда как у 65% пациентов с ГВИ выявлено увеличение печени и селезенки.

Таким образом, использование 4-х интегральных показателей позволяет качественно и количественно оценить выраженность лимфопролиферативного синдрома у больных ЮА с активной ГВИ и без ГВИ. Получены статистически достоверные различия по всем четырем интегральным показателям у детей с ЮА в зависимости от наличия активной ГВИ – значения всех интегральных показателей выше при наличии активной герпесвирусной инфекции.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых для каждого из интегральных показателей.

Пороговое значение интегрального показателя «лимфоузлы+аденоиды+миндалины» (**ИП 1**) в точке cut-off составило **5,00**. Отсутствие ГВИ прогнозировалось при значении ИП 1 ниже данной величины (Рисунок 25). **Чувствительность и специфичность модели составили 76,8% и 80,5%, соответственно.**

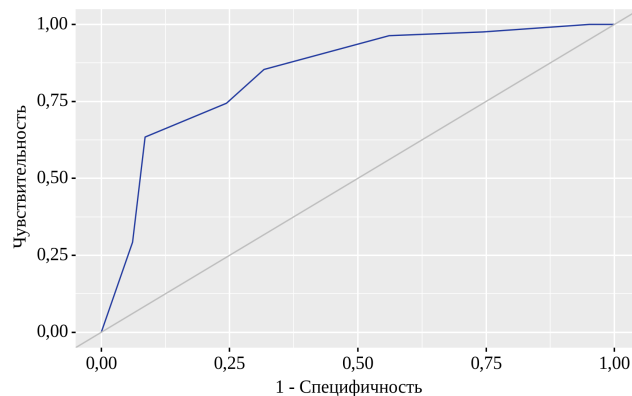


* - различия статистически значимы (p <0,05)

Рисунок 25 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наличия ГВИ от ИП 1 «лимфоузлы +аденоиды +миндалины»

Площадь под ROC-кривой составила $0,851 \pm 0,030$ с 95% ДИ: 0,791-0,910. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Таким образом, при выявлении у пациента ИП 1 ≥ 5 можно думать о наличии у него активных форм ГВИ на фоне течения ЮА.

Пороговое значение интегрального показателя «лимфоузлы+аденоиды+миндалины» (ИП 2) в точке cut-off, **3,00**. Отсутствие ГВИ прогнозировалось при значении ИП 2 ниже данной величины (Рисунок 26). **Чувствительность и специфичность модели составили 74,4% и 75,6%, соответственно.**

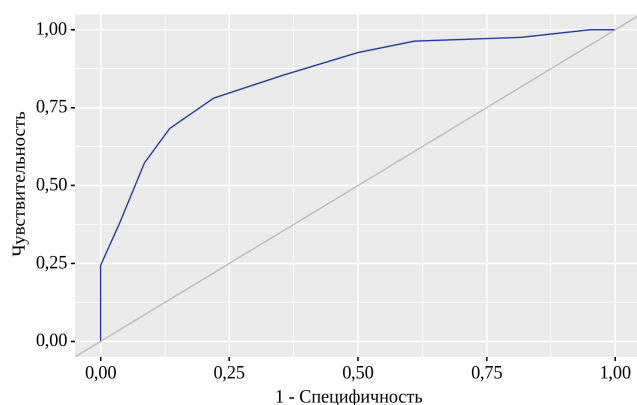


* - различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Рисунок 26 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наличия ГВИ от ИП 2 «лимфоузлы +аденоиды +миндалины»

Площадь под ROC-кривой составила $0,840 \pm 0,031$ с 95% ДИ: 0,779-0,902. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Таким образом, при выявлении у пациента ИП 2 ≥ 3 можно думать о наличии у него активных форм ГВИ на фоне течения ЮА.

Пороговое значение показателя «всё, кроме фарингита» (ИП 4) в точке cut-off, составило **6,00**. Отсутствие ГВИ прогнозировалось при значении ИП 4 ниже данной величины (Рисунок 27). **Чувствительность и специфичность модели составили 78% и 78%, соответственно.**



* - различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Рисунок 27 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наличия ГВИ от ИП 4 «всё, кроме фарингита»

Площадь под ROC-кривой составила $0,854 \pm 0,030$ с 95% ДИ: 0,795-0,913. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Таким образом, при выявлении у пациента ИП 4 ≥ 6 можно думать о наличии у него активных форм ГВИ на фоне течения ЮА.

Мы применили метод анализа ROC-кривых для интегрального показателя гепатолиенального синдрома «печень + селезенка» (ИП 3) – модели также были статистически значимыми, однако мы не получили высокой чувствительности и специфичности у данных моделей.

Таким образом, при получении значений интегральных показателей оценки лимфопролиферативного синдрома ИП 1 ≥ 5 , ИП 2 ≥ 3 , ИП 4 ≥ 6 у пациентов с ЮА возможно прогнозировать у них наличие активных форм ГВИ, а, следовательно, более тяжелое и осложненное течение ЮА с развитием системных форм.

Проведен сравнительный анализ ИП у пациентов с моно-ГВИ и ГВИ сочетанной этиологии, а также в зависимости от этиологии активной ГВИ.

При сравнении интегральных показателей в зависимости от моно-ГВИ или ГВИ сочетанной герпесвирусной инфекции значения ИП 1, ИП 2, ИП 4 были достоверно выше, у пациентов с ГВИ сочетанной этиологии (Таблица 19).

Таблица 19 – Интегральные показатели в зависимости от наличия моно-/ микст-ГВИ.

Показатели	ГВИ	Категории			p
		M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	n	
ИП 1	Моно-ГВИ	6,00	5,00 – 7,00	60	0,027*
	ГВИ сочетанной этиологии	7,00	6,00 – 8,00	22	
ИП 2	Моно-ГВИ	4,00	2,00 – 5,00	60	0,040*
	ГВИ сочетанной этиологии	5,00	4,00 – 6,00	22	
ИП 4	Моно-ГВИ	7,00	5,00 – 9,00	60	0,024*
	ГВИ сочетанной этиологии	9,00	7,00 – 9,75	22	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Наибольшие различия значений интегральных показателей у пациентов с моно-ГВИ и ГВИ сочетанной этиологии были получены для ИП 4. Медиана ИП 4 (общий «все кроме фарингита») у пациентов с моно-ГВИ составила 7,00 (IQR 5,00-9,00) & 9,00 (IQR 7,00-9,75) у пациентов с сочетанной ГВИ, p = 0,024.

Оценка интегрального показателя гепатолиенального синдрома «печень + селезенка» (ИП 3) не выявила достоверных различий в зависимости от наличия моно-ГВИ и ГВИ сочетанной этиологии.

Значения интегральных показателей достоверно различались в зависимости от этиологии активной ГВИ (Таблица 20, Таблица 21).

Таблица 20 – Интегральные показатели в зависимости от этиологии ГВИ

Показатели	ГВИ (структура)	M ± SD / Me	95% ДИ/Q ₁ – Q ₃	n	p
ИП 1	VZV	4,00	3,00 – 4,00	9	< 0,001* p _{ВГЧ6 – VZV} < 0,001 p _{ВЭБ – VZV} = 0,043 p _{микст – VZV} < 0,001 p _{ВПГ – ВГЧ6} < 0,001 p _{микст – ВПГ} = 0,004
	ВГЧ-6А/В	7,00	6,50 – 8,00	19	
	ВПГ-1	4,50	3,25 – 6,00	14	

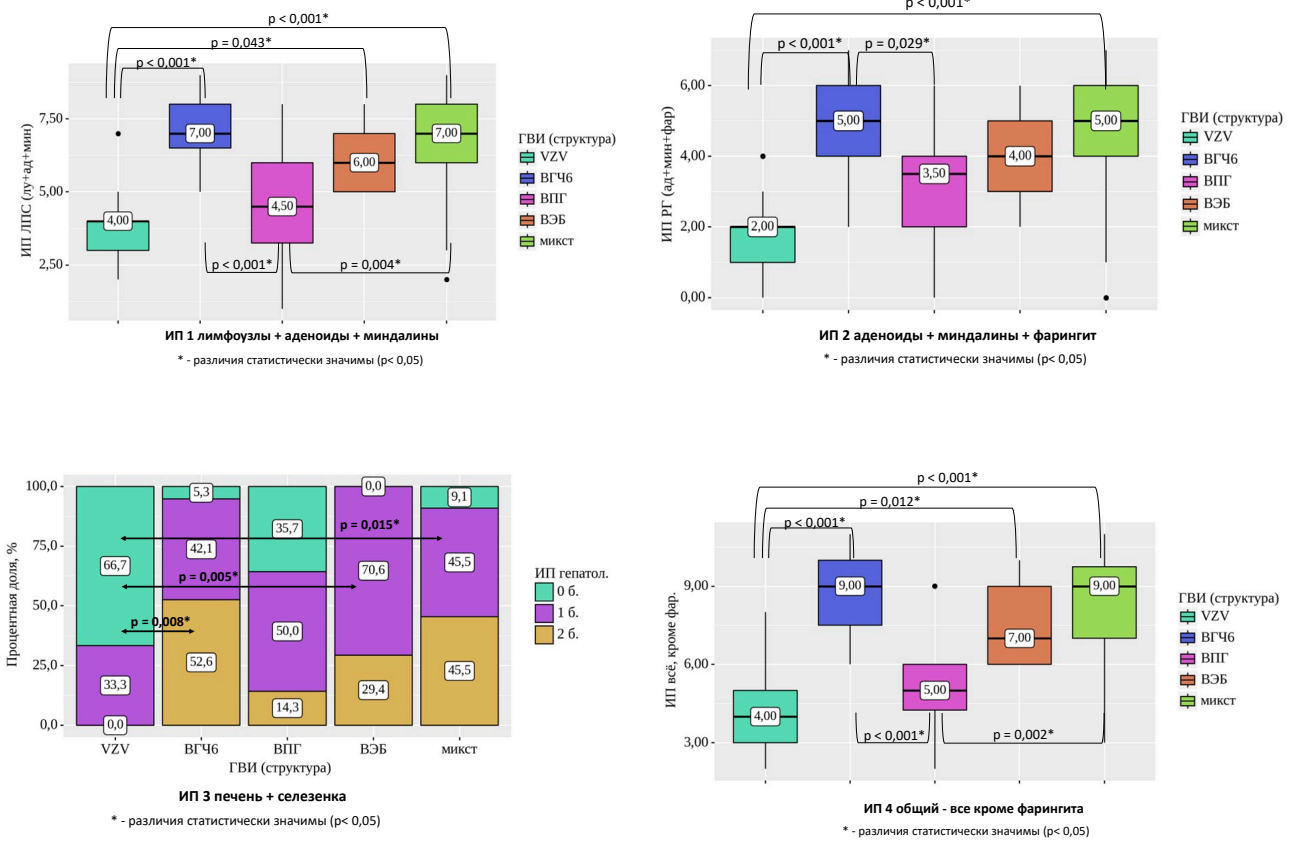
Продолжение таблицы 20

	ВЭБ	6,00	5,00 – 7,00	17	
	микст	7,00	6,00 – 8,00	22	
ИП 2	VZV	2,00	1,00 – 2,00	9	$< 0,001^*$ $r_{\text{ВГЧ6} - \text{VZV}} < 0,001$ $r_{\text{микст} - \text{VZV}} < 0,001$ $r_{\text{ВПГ} - \text{ВГЧ6}} = 0,029$
	ВГЧ-6А/В	5,00	4,00 – 6,00	19	
	ВПГ-1	3,50	2,00 – 4,00	14	
	ВЭБ	4,00	3,00 – 5,00	17	
	микст	5,00	4,00 – 6,00	22	
ИП 4	VZV	4,00	3,00 – 5,00	9	$< 0,001^*$ $r_{\text{ВГЧ6} - \text{VZV}} < 0,001$ $r_{\text{ВЭБ} - \text{VZV}} = 0,012$ $r_{\text{микст} - \text{VZV}} < 0,001$ $r_{\text{ВПГ} - \text{ВГЧ6}} < 0,001$ $r_{\text{микст} - \text{ВПГ}} = 0,002$
	ВГЧ-6А/В	9,00	7,50 – 10,00	19	
	ВПГ-1	5,00	4,25 – 6,00	14	
	ВЭБ	7,00	6,00 – 9,00	17	
	микст	9,00	7,00 – 9,75	22	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Наибольшие значения медианы ИП1, ИП2, ИП4 зафиксированы у пациентов с инфекцией, вызванной ВГЧ-6А/В ИП1 – 7,00 (IQR 6,50-8,00), ИП2 5,00 (IQR 4,00-6,00); ИП4 – 9,00 (IQR 7,50-10,00) и ГВИ инфекциями сочетанной этиологии: ИП1 – 7,00 (IQR 6,00-8,00), ИП2 – 5,00 (IQR 4,00-6,00); ИП4 – 9,00 (IQR 7,00-9,75).

Наименьшие значения медианы интегральных показателей зафиксированы у пациентов с альфа-герпесвирусными инфекциями (VZV и ВПГ-1): для ИП1 – 4,00 (IQR 3,00-4,00) и 4,5 (IQR 3,25-6,00); для ИП2 – 3,50 (IQR 2,00-4,00) и 2,0 (IQR 1,00-2,00) соответственно; для ИП4 – 4,00 (IQR 3,00-5,00) и 5,0 (IQR 4,25-6,00) соответственно (Рисунок 28).



* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Рисунок 28 – Интегральные показатели в зависимости от этиологии активной ГВИ

Согласно значениям ИП3, выраженность гепатолиенального синдрома была максимальной при ВГЧ-6А/В и ВЭБ-инфекции, ГВИ сочетанной этиологии (Таблица 21).

Таблица 21 – Интегральный показатель гепатолиенального синдрома (ИП 3) в зависимости от этиологии ГВИ

ИП 3	Этиологическая структура ГВИ, абс. (%)					p
	VZV	ВГЧ-6А/В	ВПГ-1	ВЭБ	ГВИ сочетанной этиологии	
0 баллов	6 (66,7)	1 (5,3)	5 (35,7)	0 (0,0)	2 (9,1)	<0,001* p _{VZV – ВГЧ6} = 0,008 p _{VZV – ВЭБ} = 0,005 p _{VZV – микст} = 0,015
1 балл	3 (33,3)	8 (42,1)	7 (50,0)	12 (70,6)	10 (45,5)	
2 балла	0 (0,0)	10 (52,6)	2 (14,3)	5 (29,4)	10 (45,5)	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Таким образом, оценка медианы значений всех интегральных показателей продемонстрировала наибольшую выраженность лимфопролиферативного синдрома у детей с ЮА и активной моно-ВГЧ-6А/В, ГВИ сочетанной этиологии, в то время как у пациентов с активной моно-VZV значения медианы всех ИП были достоверно ниже.

Были также проанализированы корреляционные связи между интегральными (ИП) и лабораторными показателями у пациентов с активной ГВИ. Статистически достоверные данные получены для ИП 4 (Таблица 22).

Таблица 22 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи ИП 4 и лабораторных показателей у пациентов с ЮА и активной ГВИ

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ИП 4 – СОЭ (мм/час)	0,290	Слабая	<0,001*
ИП 4 – уровень тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	0,374	Умеренная	<0,001*
ИП 4 – уровень лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	0,269	Слабая	<0,001*
ИП 4 – уровень нейтрофилов ($\times 10^{12}/\text{л}$)	0,112	Слабая	0,152
ИП 4 – СРБ (мг/дл)	0,227	Слабая	0,003*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При оценке связи уровня СОЭ и ИП 4 была установлена слабой тесноты прямая связь. Наблюдаемая зависимость уровня СОЭ от ИП 4 описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{СОЭ}} = 1,547 \times X_{\text{ИП 4}} + 15,57$$

При увеличении ИП 4 на 1 следует ожидать увеличение СОЭ на 1,547. Полученная модель объясняет 9,1% наблюдаемой дисперсии уровня СОЭ (Рисунок 29).

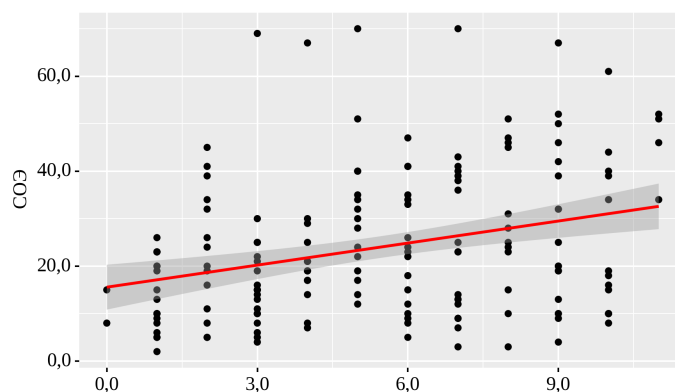


Рисунок 29 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня СОЭ от ИП 4

При оценке связи уровня тромбоцитов и ИП 4 была установлена **умеренной** тесноты прямая связь. Наблюдаемая зависимость уровня тромбоцитов от показателя ИП 4 описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{тромб}} = 15,655 \times X_{\text{ИП 4}} + 310,078$$

При увеличении показателя ИП 4 на 1 следует ожидать увеличение уровня тромбоцитов на 15,655. Полученная модель объясняет 11,6% наблюдаемой дисперсии уровня тромбоцитов (Рисунок 30).

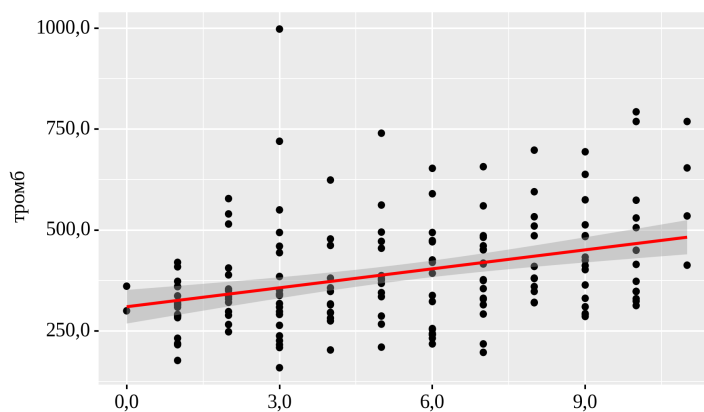


Рисунок 30 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня тромбоцитов от ИП 4

Таким образом, анализ корреляционных связей между интегральными (ИП) и лабораторными показателями у пациентов с активной ГВИ позволил установить статистически достоверные данные для ИП 4. Были установлены: слабой тесноты прямая связь уровня **СОЭ, лейкоцитов, нейтрофилов** и **СРБ** и ИП 4, а также умеренной тесноты прямая связь уровня **тромбоцитов** и ИП 4. При увеличении показателя ИП 4 на 1 следует ожидать увеличение уровня **тромбоцитов** на $15,655 \times 10^9/\text{л}$, при увеличении ИП 4 на 1 следует ожидать увеличение **СОЭ** на 1,547.

Таким образом, установленные корреляционные связи гуморальных показателей активности ЮА – уровня СОЭ, СРБ и тромбоцитов с ИП 4 – позволяют использовать данный интегральный показатель для прогноза лабораторной активности основного заболевания у пациентов с ГВИ.

4.5. Резюме по главе 4

Классические проявления ГВИ в виде пузырьковых высыпаний зафиксированы у 1/5 пациентов с ЮА (21,7%). В остальных случаях проявления активных форм ГВИ были неспецифическими и представлены явлениями гранулезного фарингита, генерализованной лимфоаденопатией, гипертрофией аденоидов и небных миндалин, гепатолиенальным синдромом, достоверно более выраженными по сравнению с пациентами без ГВИ.

У пациентов с ЮА с одинаковой частотой (около 30-35%) встречаются кожная, лимфопролиферативная и смешанная формы активной герпесвирусной инфекции. Частота встречаемости различных клинических форм ГВИ не зависит от формы ЮА и гендерных различий пациентов. Доля пациентов со смешанной формой ГВИ была наибольшей среди детей с герпесвирусной инфекции сочетанной этиологии. Пациенты с ЮА и инфекциями, вызванными альфа-герпесвирусами (VZV в 100% случаев и большинство пациентов – 92,9% с ВПГ-1) имели кожную клиническую форму ГВИ, у пациентов с ВГЧ-6А/В отмечалась преимущественно лимфопролиферативная форма – 73,7%, у пациентов с ВЭБ одинаково часто встречались лимфопролиферативная и смешанная формы – 52,9% и 47,1%. Кожную форму ГВИ достоверно чаще переносили пациенты с ЮА старше 12 лет (82,8%); лимфопролиферативную и смешанную форму – младше 6 лет 48,3% и 50%.

У пациентов с активной ГВИ достоверно чаще выявляли и были более выражены поражения ротоглотки по типу гранулезного фарингита 59,8% и гипертрофии небных миндалин (2 и 3 степеней) 52,4% и 29,3%; лимфопролиферативный синдром: гипертрофия аденоидов (всех степеней) 59,1%, генерализованная лимфоаденопатия (3 степени) 76,8%; гепатолиенальный синдром 81,7% и 39%. У пациентов с активной герпесвиурсной инфекцией в анамнезе

достоверно чаще имелись указания на ежемесячные респираторные инфекции, адено- и тонзилло-эктомии. Что свидетельствует о длительном течении ГВИ и отсутствии своевременной диагностики и противовирусной терапии у данной группы пациентов.

Таким образом, при сравнении проявлений лимфопролиферативного синдрома и анамнестических данных у пациентов с ЮА на фоне активных форм ГВИ статистически значимых различий в клинических проявлениях моно-ГВИ и ГВИ сочетанной этиологии выявлено не было. Однако были отмечены следующие тенденции: у пациентов активными формами ГВИ сочетанной этиологии чаще, чем при моно-ГВИ фиксировали такие симптомы как гранулезный фарингит – 14 (63,6%); лимфоаденопатия 3 степени – 19 (86,4%); гипертрофия небных миндалин 3 степени – 10 (47,6%); спленомегалия – 11 (50,0%). У них также чаще имела место аденотомия – у 7 (31,8%) и тонзиллотомия в анамнезе – у 1 (4,5%).

Для количественной оценки и сравнения лимфопролиферативного синдрома у больных ЮА с ГВИ и без ГВИ, были введены 4 **интегральных показателя (ИП)**, отражающих клиническую выраженность гипертрофии лимфоидной ткани и, соответственно, реакции лимфоидных органов (миндалины, лимфоузлы, селезенка и др.) в ответ на антигенное воздействие. Их использование позволяет качественно и количественно оценить выраженность лимфопролиферативного синдрома у больных ЮА с активной ГВИ и без ГВИ. Получены статистически достоверные различия по всем четырем интегральным показателям у детей с ЮА в зависимости от наличия активной ГВИ – значения всех интегральных показателей выше при наличии активной герпесвирусной инфекции.

При получении значений интегральных показателя оценки лимфопролиферативного синдрома ИП 1 ≥ 5 , ИП 2 ≥ 3 , ИП 4 ≥ 6 у пациентов с ЮА возможно прогнозировать у них наличие активных форм ГВИ, а, следовательно, более тяжелое и осложненное течение ЮА с развитием системных форм.

Оценка медианы значений всех интегральных показателей продемонстрировала наибольшую выраженность лимфопролиферативного синдрома у детей с ЮА и активной моно-ВГЧ-6А/В, ГВИ сочетанной этиологии, в то время как у пациентов с активной моно-VZV значения медианы всех ИП были достоверно ниже.

ГЛАВА 5. КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЮВЕНИЛЬНЫХ АРТРИТОВ НА ФОНЕ АКТИВНЫХ ФОРМ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

5.1. Характеристика ювенильного артрита в зависимости от наличия активной герпесвирусной инфекции

Нами был проведен анализ степени активности артрита и характеристик суставного синдрома в зависимости от наличия активной ГВИ (Таблица 23).

Таблица 23 – Характеристика ЮА в зависимости от наличия активной ГВИ

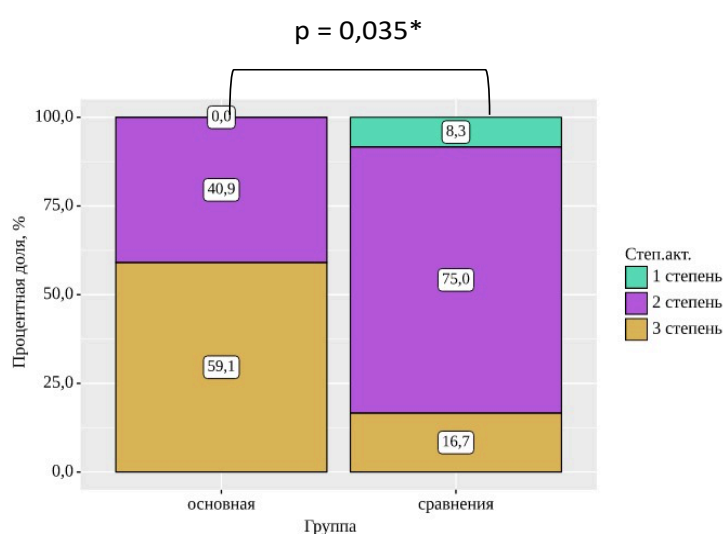
Показатели	Категории	Группа		p
		Основная (n = 82) абс. (%)	Сравнения (n = 82) абс. (%)	
Суставной синдром (количество активных суставов)	Олиго-	24 (29,3)	24 (29,6)	0,121
	Поли-	58 (70,7)	53 (65,4)	
	Моно-	0 (0,0)	4 (4,9)	
Степень активности ЮА	0 степень	5 (6,1)	4 (4,9)	0,002*
	1 степень	22 (26,8)	33 (40,2)	
	2 степень	30 (36,6)	39 (47,6)	
	3 степень	25 (30,5)	6 (7,3)	
Нарушение функции суставов (НФ)	НФ 0	9 (11,0)	5 (6,1)	0,289
	НФ I	16 (19,5)	23 (28,0)	
	НФ II	57 (69,5)	54 (65,9)	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Наиболее высокая степень активности ЮА достоверно чаще отмечалась у пациентов с активными формами ГВИ (основная группа) 25 (30,5%) & 6 (7,3%), чем у пациентов группы сравнения. Минимальная степень активности ЮА (1 и 2 степень) чаще встречалась у детей без ГВИ, p = 0,002.

Учитывая статистически значимые различия по степени активности артрита у пациентов с активной ГВИ (основной группы) и без ГВИ (группы сравнения), проведен анализ степени

активности артрита у пациентов с системной формой ЮА в зависимости от наличия активной ГВИ (n=34). Активность артрита 1 степени у пациентов основной группы не зафиксирована ни у одного ребенка с системной формой ЮА, в группе сравнения – у 1 (8,3%) ребенка; активность 2 степени – у 9 (40,9%) пациентов основной группы и у 9 (75%) пациентов из группы сравнения; активность 3 степени – у 13 (59,1%) и 2 (16,7%) детей соответственно, $p = 0,035$. Таким образом, большая часть пациентов с системной формой ЮА и активной ГВИ имели 3 (высокую) степень активности артрита, а пациенты без ГВИ – в основном 2 (среднюю) степень активности основного заболевания (Рисунок 31).



* - различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Рисунок 31 – Степень активности артрита у пациентов с системной формой ЮА в зависимости от наличия активной ГВИ (n=34)

Учитывая полученные достоверные различия по степени активности артрита у пациентов с ЮА и у пациентов с системной формой ЮА в зависимости от наличия активной ГВИ, проведен также анализ степени активности артрита у пациентов с ЮА по возрастным группам в зависимости от наличия активной ГВИ.

У пациентов с ЮА младше 6 лет достоверных различий степени активности артрита в зависимости от наличия активной ГВИ получено не было (Таблица 24).

Таблица 24 – Степени активности артрита у пациентов с ЮА младше 6 лет в зависимости от наличия активной ГВИ

Показатель	Категории	Пациенты с ЮА младше 6 лет		p
		Основная (n = 82) абс. (%)	Сравнения (n = 82) абс. (%)	
Степень активности ЮА	0 степень	1 (3,3)	2 (10,0)	0,234
	1 степень	7 (23,3)	9 (45,0)	
	2 степень	11 (36,7)	5 (25,0)	
	3 степень	11 (36,7)	4 (20,0)	

Среди детей младше 6 лет основной группы преобладали пациенты со 2 степенью 11 (36,7%) & 5 (25%) и 3 степенью 11 (36,7%) & 4 (20%) активности артрита, $p=0,234$ (Рисунок 32).

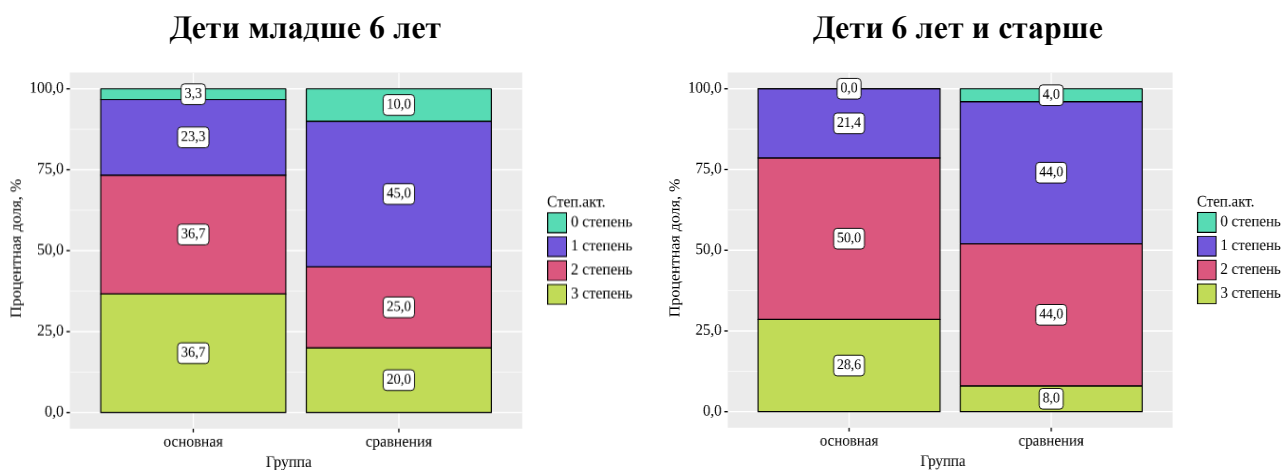


Рисунок 32 – Степени активности артрита у пациентов с ЮА разных возрастных групп в зависимости от наличия активной ГВИ

В возрастной группе 7-11 лет детей основной группы преобладали пациенты со 2 степенью 7 (50%) & 11 (44%) и 3 степенью 4 (28,6%) & 2 (8%) активности артрита, $p = 0,224$ (Таблица 25).

Таблица 25 – Степени активности артрита у пациентов с ЮА 7-11 лет в зависимости от наличия активной ГВИ

Показатель	Категории	Пациенты с ЮА 7-11 лет		p
		Основная (n = 82) абс. (%)	Сравнения (n = 82) абс. (%)	
Степень активности ЮА	0 степень	0 (0,0)	1 (4,0)	0,224
	1 степень	3 (21,4)	11 (44,0)	
	2 степень	7 (50,0)	11 (44,0)	
	3 степень	4 (28,6)	2 (8,0)	

Кроме того, в возрастной группе старше 12 лет, доля пациентов основной группы с 3 степенью активности составила 10 (26,3%), тогда как в группе сравнения пациентов с 3 степенью активности не было, $p = 0,002$ (Таблица 26).

Таблица 26 – Степени активности артрита у пациентов с ЮА старше 12 лет в зависимости от наличия активной ГВИ

Показатель	Категории	Пациенты с ЮА старше 12 лет		p
		Основная (n = 82) абс. (%)	Сравнения (n = 82) абс. (%)	
Степень активности	0 степень	4 (10,5)	1 (2,7)	0,002*
	1 степень	12 (31,6)	13 (35,1)	
	2 степень	12 (31,6)	23 (62,2)	
	3 степень	10 (26,3)	0 (0,0)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Таким образом, пациенты с активными формами ГВИ достоверно чаще имели 3 (высокую) степень активности артрита. Значимых различий по количеству активных суставов (суставному синдрому), функциональной способности суставов не получено. У пациентов с ЮА и с активными формами ГВИ чаще регистрируется высокая (2 и 3) степень активности артрита. Наиболее ярко это проявляется в возрастной группе старше 12 лет.

5.2. Характеристика степени активности артрита у пациентов с ювенильным артритом и активной герпесвирусной инфекцией

Проведен анализ степени активности ЮА у пациентов основной группы в зависимости от клинической формы активной ГВИ, наличия моно- или сочетанной герпесвирусной инфекции, а также от этиологии активной ГВИ.

При кожной форме активной ГВИ достоверно преобладала 1 степень активности – 9 (31,0%). У пациентов с лимфопролиферативной формой ГВИ достоверно чаще отмечалась 2 и 3 степень активности ЮА – 13 (44,8%) и 10 (34,5%) соответственно, а при смешанной форме активной ГВИ достоверно преобладала 2 степень активности – 10 (41,7%), $p = 0,063$. (Таблица 27).

Таблица 27 – Степень активности ЮА у пациентов основной группы в зависимости от клинической формы активной ГВИ

Показатели	Категории	Клиническая форма ГВИ абс. (%)			p
		Кожн.	Лимф.	Смеш.	
Степень активности	0 степень	5 (17,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,063*
	1 степень	9 (31,0)	6 (20,7)	7 (29,2)	
	2 степень	7 (24,1)	13 (44,8)	10 (41,7)	
	3 степень	8 (27,6)	10 (34,5)	7 (29,2)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Наличие моно-ГВИ и ГВИ сочетанной этиологии у пациентов с ЮА не влияло на степень активности артрита (Таблица 28).

Таблица 28 – Степени активности ЮА у пациентов основной группы в зависимости от наличия моно- или сочетанной герпесвирусной инфекции

Показатели	Категории	ГВИ, абс. (%)		p
		Моно-	Микст-	
Степень активности	0 степень	4 (6,7)	1 (4,5)	0,373
	1 степень	13 (21,7)	9 (40,9)	
	2 степень	23 (38,3)	7 (31,8)	
	3 степень	20 (33,3)	5 (22,7)	

Однако, в группе пациентов с ЮА и активными формами ГВИ сочетанной этиологии чаще, чем при моно-ГВИ имела место 1 степень активности 9 (40,9%) & 13 (21,7%), а в группе пациентов с ЮА и моно-ГВИ – 2 и 3 степень активности: 23 (38,3) & 7 (31,8) и 20 (33,3) & 5 (22,7) соответственно ($p = 0,373$).

Этиология активной ГВИ у пациентов с ЮА достоверно не влияла на степень активности артрита (Рисунок 33).

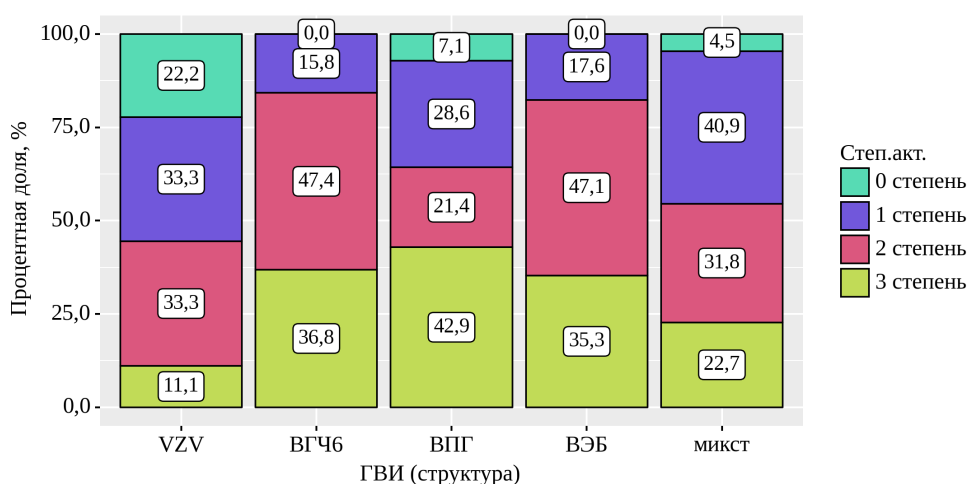


Рисунок 33 – Степень активности ЮА у пациентов основной группы в зависимости от этиологии активной ГВИ, $p = 0,230$

При этом самая высокая (3 степень) активности отмечалась у пациентов с моно-ВПГ-1 – 6 (42,9%), реже у детей с моно-ВГЧ-6А/В и ВЭБ – 7 (36,8%) и 6 (35,3%); 2 степень активности чаще диагностировалась у пациентов с моно-ВГЧ-6А/В и ВЭБ – 9 (47,4%) и 8 (47,4%) соответственно; 1 степень активности преобладала у пациентов с ГВИ сочетанной этиологии – 9 (40,9%).

Таким образом, степень активности артрита зависит от характера клинических форм активной ГВИ. Наибольшую степень активности ЮА (2 и 3 степень) имели пациенты с лимфопролиферативной формой активной ГВИ; 2 степень активности – преимущественно пациенты со смешанной формой; минимальной (0-1 степень) была активность ЮА у пациентов с кожной формой активной ГВИ. Зависимости степени активности ЮА от этиологии герпесвирусных инфекций у пациентов с ЮА, получено не было.

5.3. Характеристика лабораторных показателей у пациентов с ювенильным артритом в зависимости от наличия активной герпесвирусной инфекции

Для определения степени активности ЮА оценивают следующие лабораторные показатели: концентрацию С-реактивного белка (СРБ), СОЭ, количество лейкоцитов и лейкоцитарную формулу, количество тромбоцитов, уровень гемоглобина, концентрацию сывороточного IgG в и наличие ревматоидного фактора.

Следует отметить, что нормализация таких показателей как СОЭ и белков острой фазы (СРБ) является одним из критериев ремиссии (согласно модифицированным критериям для клинической ремиссии Американской коллегии ревматологов).

Проанализированы основные лабораторные показатели у пациентов с ЮА в зависимости от наличия активной ГВИ, результаты представлены в таблице (Таблица 29).

Таблица 29 – Лабораторные показатели у пациентов с ЮА в зависимости от наличия активной ГВИ

Показатели	Категории	Группа			p
		М ± SD / Ме	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	n	
СОЭ, мм/час	основная	25,00	15,25 – 41,00	82	< 0,001*
	сравнения	16,00	10,00 – 24,75	82	
Гемоглобин, г/л	основная	114,76 ± 16,21	111,19 – 118,32	82	< 0,001*
	сравнения	124,78 ± 14,78	121,53 – 128,03	82	
Тромбоциты, x10 ⁹ /л	основная	419,00	338,25 – 512,25	82	< 0,001*
	сравнения	329,50	284,00 – 379,25	82	
Лейкоциты, x10 ⁹ /л	основная	9,15	6,90 – 12,00	82	< 0,001*
	сравнения	7,20	5,83 – 9,07	82	
Нейтрофилы, %	основная	54,94 ± 15,05	51,63 – 58,25	82	0,018*
	сравнения	49,60 ± 13,41	46,65 – 52,54	82	
Нейтрофилы, x10 ⁹ /л	основная	4,89	3,36 – 7,65	82	< 0,001*
	сравнения	3,38	2,59 – 5,21	82	
С/я нейтрофилы, %	основная	53,26 ± 14,75	50,02 – 56,50	82	0,022*
	сравнения	48,22 ± 13,12	45,34 – 51,10	82	
Лимфоциты, %	основная	36,72 ± 14,68	33,49 – 39,94	82	0,021*

Продолжение таблицы 29

	сравнения	41,79 ± 13,22	38,89 – 44,70	82	
Моноциты, %	основная	8,00	5,00 – 9,75	82	0,048*
	сравнения	6,00	5,00 – 8,00	82	
СРБ, мг/дл	основная	1,69	0,80 – 5,62	82	< 0,001*
	сравнения	0,00	0,00 – 1,16	82	
Ig G, мг/дл	основная	1470,00	1205,00 – 1847,50	82	0,354
	сравнения	1400,00	1242,50 – 1600,00	82	
Комплемент, гем.ед.	основная	32,60	28,23 – 33,52	82	0,879
	сравнения	32,20	29,00 – 33,30	82	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

У пациентов с ЮА и активными формами ГВИ (основная группа) достоверно были более выражены изменения следующих лабораторных показателей: снижение уровня гемоглобина (в пределах нормальных значений) до 114,76 ± 16,21 & 124,78 ± 14,78 (p < 0,001); выраженность тромбоцитоза – 419,00 & 329,50 и уровня лейкоцитов и 9,15 & 7,20 (p < 0,001); изменения лейкоцитарной формулы (в виде нейтрофильного сдвига влево, относительной лимфопении и моноцитоза), а также увеличение СОЭ 25,00 & 16,00 (p < 0,001) и уровня СРБ 1,69 & 0,00 (p < 0,001). Статистически значимых различий уровней Ig G и комплемента в зависимости от наличия активной ГВИ получено не было.

Каждый лабораторный показатель был сопоставлен с референсными значениями нормы по возрасту в сравниваемых группах (Таблица 30).

Таблица 30 – Лабораторные показатели в соответствии с референсными значениями нормы по возрасту у пациентов с ЮА в зависимости от наличия активной ГВИ

Показатели	Категории	Группа		p
		Основная, абс., %	Сравнения, абс., %	
СОЭ	норма	15 (18,3)	30 (36,6)	0,009*
	повышен	67 (81,7)	52 (63,4)	
Гемоглобин	норма	51 (62,2)	68 (82,9)	0,005*
	анемия 1 степени	31 (37,8)	13 (15,9)	

Продолжение таблицы 30

	повышен	0 (0,0)	1 (1,2)	
Тромбоциты	норма	29 (35,4)	57 (69,5)	< 0,001*
	тромбоцитопения	0 (0,0)	2 (2,4)	
	тромбоцитоз	53 (64,6)	23 (28,0)	
Лейкоциты	норма	50 (61,0)	63 (76,8)	0,005*
	лейкопения	1 (1,2)	5 (6,1)	
	лейкоцитоз	31 (37,8)	14 (17,1)	
С/я нейтрофилы	норма	59 (72,0)	59 (72,0)	0,102
	относительная нейтропения	5 (6,1)	12 (14,6)	
	относительный нейтрофилез	18 (22,0)	11 (13,4)	
Лимфоциты	норма	61 (74,4)	64 (78,0)	0,669
	относительная лимфопения	14 (17,1)	10 (12,2)	
	относительный лимфоцитоз	7 (8,5)	8 (9,8)	
Моноциты	норма	69 (84,1)	79 (96,3)	0,016*
	относительный моноцитоз	13 (15,9)	3 (3,7)	
СРБ	норма	23 (28,0)	58 (70,7)	< 0,001*
	повышен	59 (72,0)	24 (29,3)	
Ig G	норма	33 (40,2)	38 (46,3)	0,418
	снижен	0 (0,0)	1 (1,2)	
	повышен	49 (59,8)	43 (52,4)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В результате сравнения норм референсных значений по возрасту для таких показателей как гемоглобин, тромбоциты, лейкоциты, моноциты, СРБ, СОЭ в зависимости от наличия активной ГВИ были установлены статистически значимые различия ($p=0,005$, $p<0,001$, $p=0,005$, $p=0,016$, $p<0,001$, $p=0,009$ соответственно). При сравнении остальных показателей (с/я нейтрофилы, лимфоциты, Ig G) не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,102$, $p = 0,669$, $p = 0,418$ соответственно).

Таким образом, у пациентов с ЮА и активными формами ГВИ установлены более выраженные изменения лабораторных показателей: анемия 1 степени, тромбоцитоз, лейкоцитоз, изменения лейкоцитарной формулы (в виде нейтрофильного сдвига влево и относительного моноцитоза), а также увеличение СОЭ и уровня СРБ. Уровни сывороточного Ig G и комплемента у пациентов с ЮА не зависели от наличия у них активной ГВИ.

5.4. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ювенильным артритом и активной герпесвирусной инфекцией в зависимости от этиологической структуры герпесвирусной инфекции

Общая характеристика пациентов с ЮА и активной ГВИ в зависимости от этиологии герпесвирусной инфекции (n=82) представлена в таблице (Таблица 31).

Таблица 31 – Общая характеристика пациентов с ЮА и активной ГВИ в зависимости от этиологии герпесвирусной инфекции (n=82)

Показатели	Категории	ГВИ (структура)			p
		М ± SD / Ме	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	n	
Возраст, лет	VZV	14	13 – 15	9	0,003* p _{ВГЧ6 – VZV} = 0,004 p _{ВПГ – ВГЧ6} = 0,024
	ВГЧ-6А/В	4	3 – 8	19	
	ВПГ-1	14	10 – 15	14	
	ВЭБ	11	9 – 12	17	
	ГВИ сочетанной этиологии	9	3 – 15	22	
Возраст дебюта, лет	VZV	8,00	5,00 – 10,00	9	0,032* p _{ВГЧ6 – VZV} = 0,045
	ВГЧ-6А/В	2,60	1,80 – 3,00	19	
	ВПГ-1	4,00	3,00 – 6,50	14	
	ВЭБ	4,00	2,50 – 6,00	17	
	ГВИ сочетанной этиологии	3,00	1,62 – 6,12	22	
Длительность болезни, лет	VZV	8,00	2,00 – 10,00	9	0,018* p _{ВПГ – ВГЧ6} = 0,031
	ВГЧ-6А/В	2,00	0,90 – 3,00	19	
	ВПГ-1	7,50	2,75 – 10,00	14	
	ВЭБ	6,00	2,00 – 9,00	17	
	ГВИ сочетанной этиологии	5,00	1,00 – 7,00	22	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Инфекцию, вызванную моно- VZV и моно-ВПГ-1, переносили дети наиболее старшего возраста 14 лет ($p = 0,004$), а инфекцию, вызванную ВГЧ-6А/В – младших возрастных групп 4 года ($p = 0,024$).

В момент дебюта ЮА активные формы играли наибольшую роль ГВИ, моно- VZV этиологии у детей школьного возраста Me 8 лет, а у пациентов младших возрастных групп инфекция, вызванная ВГЧ-6А/В – Me 2,6 года ($p = 0,045$).

Медиана длительности основного заболевания в зависимости от этиологии активной ГВИ также была достоверно наибольшей у пациентов с моно-VZV и моно-ВПГ-1 и составила 8 и 7,5 лет, а у пациентов с ВГЧ-6А/В – наименьшей и составила 2 года ($p = 0,031$).

Таким образом, инфекция, вызванная альфа-герпесвирусами является триггером развития ЮА у детей школьного возраста, а инфекция, вызванная ВГЧ-6А/В у пациентов младше 3 лет (медиана возраста пациентов 14 & 4 года, дебюта артрита 8,0 & 2,6 лет, длительности болезни 7,5-8,0 & 2 лет).

Учитывая полученные статистически значимые различия описанных выше характеристик пациентов с ЮА и активными формами ГВИ в зависимости от ее этиологии, мы провели анализ анамнестических данных и клинических проявлений активной ГВИ в зависимости от этиологии (Таблица 32).

Таблица 32 – Клиническая характеристика пациентов с ЮА и активной ГВИ в зависимости от этиологии герпесвирусной инфекции (n=82)

Показатели	Категории	ГВИ (структура), абс., %					p
		VZV	ВГЧ-6А/В	ВПГ-1	ВЭБ	ГВИ сочетанной этиологии	
Суставной синдром	олиго	3 (33,3)	9 (47,4)	4 (28,6)	3 (17,6)	5 (22,7)	0,330
	поли	6 (66,7)	10 (52,6)	10 (71,4)	14 (82,4)	17 (77,3)	
Фарингит	отсутствие	7 (77,8)	4 (21,1)	7 (50,0)	7 (41,2)	8 (36,4)	0,065
	наличие	2 (22,2)	15 (78,9)	7 (50,0)	10 (58,8)	14 (63,6)	
Увеличение лимфоузлов	0 степень	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,1)	0 (0,0)	1 (4,5)	< 0,001* p _{ВГЧ6-ВПГ} = 0,008 p _{ВПГ-ВЭБ} = 0,014
	1 степень	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (21,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	2 степень	7 (77,8)	0 (0,0)	5 (35,7)	0 (0,0)	2 (9,1)	

Продолжение таблицы 32

	3 степень	2 (22,2)	19 (100,0)	5 (35,7)	17 (100,0)	19 (86,4)	
Гипертрофия аденоидов	не увеличены	8 (100)	2 (14,3)	6 (46,2)	6 (37,4)	5 (33,3)	0,009* p _{VZV – ВГЧ6} = 0,008
	1 степень	0 (0,0)	3 (21,4)	4 (30,8)	5 (31,3)	5 (33,3)	
	2-3 степень	0 (0,0)	9 (64,3)	3 (23)	5 (31,3)	5 (33,3)	
Гипертрофия миндалин	не увеличены	2 (22,2)	0 (0,0)	3 (23)	0 (0,0)	1 (4,8)	0,001*
	1 степень	4 (44,4)	0 (0,0)	2 (15,4)	0 (0,0)	1 (4,8)	
	2 степень	2 (22,2)	12 (63,2)	6 (46,2)	13 (76,5)	9 (42,8)	
	3 степень	1 (11,1)	7 (36,8)	2 (15,4)	4 (23,5)	10 (47,6)	
Гепатомегалия	не увеличена	6 (66,7)	1 (5,3)	5 (35,7)	0 (0,0)	3 (13,6)	< 0,001* p _{VZV – ВГЧ6} = 0,004 p _{VZV – ВЭБ} = 0,001 p _{VZV – микст} = 0,025 p _{ВПГ – ВЭБ} = 0,050
	увеличена	3 (33,3)	18 (94,7)	9 (64,3)	17 (100,0)	19 (86,4)	
Спленомегалия	не увеличена	9 (100,0)	9 (47,4)	12 (85,7)	12 (70,6)	11 (50,0)	0,014*
	увеличена	0 (0,0)	10 (52,6)	2 (14,3)	5 (29,4)	11 (50,0)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Достоверных различий по характеру суставного синдрома (числу активных суставов) в зависимости от этиологии активной ГВИ не выявлено, однако полиартрит встречался чаще у пациентов с активной ГВИ сочетанной этиологии и моно-ВЭБ – у 17 (77,3%) и 10 (71,4%) детей соответственно, а олигоартрит – у пациентов с активной моно-ВГЧ-6А/В – 9 (47,4%).

Поражение ротоглотки по типу гранулезного фарингита чаще отмечалось у пациентов с моно- ВГЧ-6А/В и ГВИ сочетанной этиологии – 15 (78,9%) и 14 (63,6%) по сравнению с другими ГВИ ($p = 0,065$).

Увеличение лимфоузлов достоверно чаще отмечалось и было более выражено у пациентов с активной с моно-ВГЧ-6А/В – 19 (100,0%) и моно-ВЭБ 17 (100,0%) по сравнению с моно-ВПГ-1 5 (35,7%), $p = 0,009$, а также у пациентов с ГВИ сочетанной этиологии 19 (86,4%), $p < 0,001$.

Гипертрофия аденоидов 2-3 степени достоверно чаще имела место у пациентов с активной моно- ВГЧ-6А/В 9 (64,3%), $p = 0,008$ по сравнению с пациентами с моно-VZV, у которых гипертрофии аденоидов не отмечалось.

Гипертрофия небных миндалин достоверно чаще имела место: 1 степени у детей с моно-VZV – 4 (44,4%), 2 степени – с моно-ВЭБ и моно-ВГЧ-6А/В 13 (76,5%) и 12 (63,2%) соответственно, 3 степени – с ГВИ сочетанной этиологии 10 (47,6%), $p = 0,008$.

Гепато- и спленомегалия также достоверно чаще отмечалась у пациентов с активной моно-ВГЧ-6А/В, моно-ВЭБ и ГВИ сочетанной этиологии - 18 (94,7%), 17 (100%), 19 (86,4%), $p < 0,001$ и 10 (52,6%), 5 (29,4%), 11 (50%) соответственно, $p = 0,014$.

В анамнезе пациентов с герпесвирусной сочетанной этиологии и активной моно-ВГЧ-6А/В инфекцией достоверно чаще регистрировали аденотомию – 7 (31,8%) и 5 (26,3%), тонзиллотомию – у пациентов с моно-ВПГ-1 и с ГВИ сочетанной этиологии – 1 (7,1%) и 1 (4,5%), а рекуррентные респираторные инфекции (РРИ) до развития ЮА – у пациентов с активной моно-ВГЧ-6А/В, моно-ВЭБ и ГВИ сочетанной этиологии – 18 (94,7%), 15 (88,2%) и 17 (73,9%) соответственно (Рисунок 34).

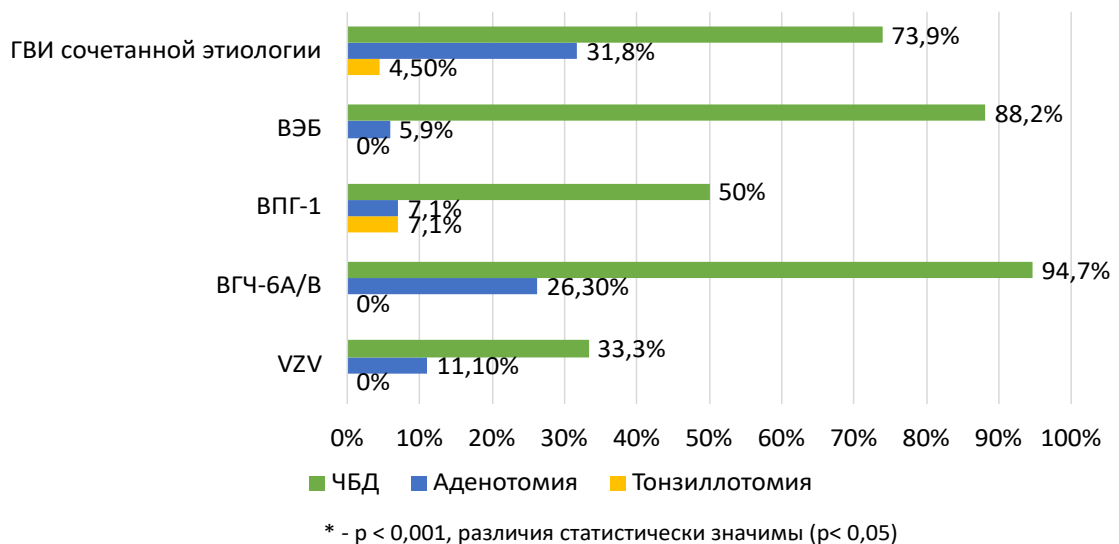


Рисунок 34 – Анамнестические данные пациентов с ЮА и активными формами ГВИ в зависимости от этиологии

Таким образом, поражение ротоглотки по типу гранулезного фарингита чаще отмечалось у пациентов с моно- ВГЧ-6А/В и ГВИ сочетанной этиологии, увеличение лимфоузлов – у пациентов с активной с моно-ВГЧ-6А/В и моно-ВЭБ по сравнению с моно-ВПГ-1, а также у пациентов с ГВИ сочетанной этиологии, гипертрофия аденоидов 2-3 степени – у пациентов с активной моно- ВГЧ-6А/В по сравнению с пациентами с моно-VZV, гипертрофия небных миндалин 1 степени у детей с моно-VZV, 2 степени – с моно-ВЭБ и моно-ВГЧ-6А/В, 3 степени – с ГВИ сочетанной этиологии, гепатоспленомегалия также у пациентов с активной моно-ВГЧ-

6А/В, моно-ВЭБ и ГВИ сочетанной этиологии. В анамнезе достоверно чаще регистрировали: аденопатию – у пациентов с ГВИ сочетанной этиологии и активной моно-ВГЧ-6А/В, тонзиллотомию – у пациентов с моно-ВПГ-1 и с ГВИ сочетанной этиологии, а рекуррентные респираторные инфекции (РРИ) до развития ЮА – у пациентов с активной моно-ВГЧ-6А/В, моно-ВЭБ и ГВИ сочетанной этиологии.

Лабораторная характеристика пациентов с ЮА и активной ГВИ также была проанализирована в зависимости от этиологии герпесвирусной инфекции (Таблица 33).

Таблица 33 – Лабораторная характеристика пациентов с ЮА и активной ГВИ в зависимости от этиологии герпесвирусной инфекции (n=82)

Показатели	Категории	ГВИ (структура)			p
		M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	n	
СОЭ, мм/час	VZV	19,00	17,00 – 22,00	9	0,332
	ВГЧ-6А/В	34,00	14,50 – 45,50	19	
	ВПГ-1	33,50	18,25 – 41,00	14	
	ВЭБ	33,00	23,00 – 41,00	17	
	ГВИ сочетанной этиологии	23,50	13,50 – 37,75	22	
Гемоглобин, г/л	VZV	128,89 ± 12,10	119,59 – 138,19	9	0,007* p _{VZV – ВГЧ6} = 0,026 p _{VZV – ВЭБ} = 0,012 p _{VZV – микст} = 0,026
	ВГЧ6	111,68 ± 13,84	105,01 – 118,36	19	
	ВПГ	118,71 ± 24,98	104,29 – 133,14	14	
	ВЭБ	110,47 ± 10,02	105,32 – 115,62	17	
	ГВИ сочетанной этиологии	111,95 ± 14,07	105,72 – 118,19	22	
Тромбоциты, x10 ⁹ /л	VZV	351,00	321,00 – 387,00	9	0,270
	ВГЧ-6А/В	413,00	325,50 – 484,00	19	
	ВПГ-1	463,00	364,50 – 528,75	14	
	ВЭБ	452,00	348,00 – 530,00	17	
	ГВИ сочетанной этиологии	468,00	354,75 – 568,00	22	
Лейкоциты, x10 ⁹ /л	VZV	8,50	7,20 – 10,80	9	0,833
	ВГЧ-6А/В	8,30	5,95 – 11,85	19	
	ВПГ-1	8,65	7,70 – 13,80	14	

Продолжение таблицы 33

	ВЭБ	10,50	6,90 – 14,90	17	
	ГВИ сочетанной этиологии	9,25	7,08 – 11,50	22	
Нейтрофилы, %	VZV	64,22 ± 8,06	58,03 – 70,42	9	$p_{VZV - ВГЧ6} = 0,002$ $p_{ВГЧ6 - ВПГ} = 0,005$
	ВГЧ-6А/В	47,58 ± 11,35	42,11 – 53,05	19	
	ВПГ-1	60,71 ± 8,36	55,89 – 65,54	14	
	ВЭБ	50,41 ± 19,52	40,38 – 60,45	17	
	ГВИ сочетанной этиологии	58,45 ± 15,43	51,61 – 65,30	22	
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	VZV	4,93	4,68 – 6,98	9	0,459
	ВГЧ-6А/В	3,57	2,53 – 6,75	19	
	ВПГ-1	5,62	3,86 – 7,87	14	
	ВЭБ	5,64	2,21 – 7,64	17	
	ГВИ сочетанной этиологии	5,37	3,56 – 8,87	22	
Лимфоциты, %	VZV	27,22 ± 6,82	21,98 – 32,46	9	$p_{VZV - ВГЧ6} < 0,001$ $p_{ВГЧ6 - ВПГ} = 0,001$
	ВГЧ-6А/В	44,53 ± 10,96	39,25 – 49,81	19	
	ВПГ-1	30,00 ± 8,04	25,36 – 34,64	14	
	ВЭБ	41,00 ± 19,42	31,02 – 50,98	17	
	ГВИ сочетанной этиологии	33,91 ± 14,71	27,39 – 40,43	22	
Моноциты, %	VZV	8,00	7,00 – 9,00	9	0,517
	ВГЧ-6А/В	7,00	4,00 – 7,50	19	
	ВПГ-1	8,00	7,25 – 9,00	14	
	ВЭБ	8,00	4,00 – 10,00	17	
	ГВИ сочетанной этиологии	8,00	4,25 – 9,75	22	
СРБ, мг/дл	VZV	1,30	0,90 – 2,03	9	0,856
	ВГЧ-6А/В	1,70	0,00 – 4,15	19	
	ВПГ-1	1,64	0,90 – 3,37	14	
	ВЭБ	1,70	0,90 – 7,60	17	
	ГВИ сочетанной этиологии	1,75	0,80 – 6,62	22	
Ig G, мг/дл	VZV	1520,00	1460,00 – 1780,00	9	0,523
	ВГЧ-6А/В	1300,00	1175,00 – 1830,00	19	

Продолжение таблицы 33

	ВПГ-1	1520,00	1420,00 – 1975,00	14	
	ВЭБ	1420,00	1300,00 – 1780,00	17	
	ГВИ сочетанной этиологии	1325,00	1165,50 – 1700,00	22	
Комплемент, гем.ед.	VZV	33,30	31,20 – 34,50	9	0,004* $p_{\text{ВПГ} - \text{ВГЧ6}} = 0,008$ $p_{\text{ВЭБ} - \text{ВПГ}} = 0,019$ $p_{\text{микст} - \text{ВПГ}} = 0,016$
	ВГЧ-6А/В	29,30	27,00 – 33,30	19	
	ВПГ-1	34,70	33,30 – 37,42	14	
	ВЭБ	30,20	27,30 – 33,30	17	
	ГВИ сочетанной этиологии	30,85	28,30 – 33,22	22	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

У пациентов с ЮА в зависимости от этиологии активной герпесвирусной инфекции были достоверно более выражены изменения следующих лабораторных показателей: **снижение уровня гемоглобина** – у пациентов с активной моно-ВЭБ, моно- ВГЧ-6А/В и ГВИ сочетанной этиологии по сравнению с моно-VZV – $110,47 \pm 10,02$, $111,68 \pm 13,84$ и $111,95 \pm 14,07$ & $128,89 \pm 12,10$ соответственно ($p = 0,007$); **относительная нейтропения** (по уровню нейтрофильных лейкоцитов, %) и **относительный лимфоцитоз** – у пациентов с моно-ВГЧ-6А/В – $47,58 \pm 11,35$ и $44,53 \pm 10,96$ по сравнению с пациентами с активной моно-VZV $64,22 \pm 8,06$ и $27,22 \pm 6,82$ и моно-ВПГ-1 $60,71 \pm 8,36$ и $30,00 \pm 8,04$, соответственно ($p < 0,001$). Уровень **комплемента** у пациентов с моноинфекцией ВГЧ-6А/В, ВЭБ и ГВИ сочетанной этиологии был достоверно ниже, по сравнению с пациентами с активной моно-ВПГ-1 – 29,30, 30,20 и 30,85 & 34,70 ($p = 0,004$).

Статистически значимых различий уровней СОЭ, тромбоцитов, лейкоцитов, моноцитов, СРБ и Ig G в зависимости от этиологии активной герпесвирусной инфекции получено не было.

Аналогичные тенденции мы получили при анализе лабораторных показателей в соответствии с референсными значениями нормы по возрасту у пациентов с ЮА в зависимости от этиологии активной ГВИ (Таблица 34).

Таблица 34 – Лабораторные показатели в соответствии с референсными значениями нормы по возрасту у пациентов с ЮА в зависимости от этиологии активной ГВИ

Показатели	Категории	ГВИ (структура),					р
		VZV	ВГЧ-6А/В	ВПГ-1	ВЭБ	ГВИ сочетанной этиологии	
СОЭ	норма	2 (22,2)	4 (21,1)	2 (14,3)	1 (5,9)	5 (22,7)	0,657
	повышен	7 (77,8)	15 (78,9)	12 (85,7)	16 (94,1)	17 (77,3)	
Гемоглобин	норма	8 (88,9)	11 (57,9)	10 (71,4)	9 (52,9)	12 (54,5)	0,340
	анемия 1 степени	1 (11,1)	8 (42,1)	4 (28,6)	8 (47,1)	10 (45,5)	
Тромбоциты	норма	6 (66,7)	8 (42,1)	3 (21,4)	5 (29,4)	6 (27,3)	0,174
	тромбоцитоз	3 (33,3)	11 (57,9)	11 (78,6)	12 (70,6)	16 (72,7)	
Лейкоциты	норма	5 (55,6)	13 (68,4)	9 (64,3)	8 (47,1)	14 (63,6)	0,661
	лейкопения	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	лейкоцитоз	4 (44,4)	5 (26,3)	5 (35,7)	9 (52,9)	8 (36,4)	
С/я нейтрофиллы	норма	8 (88,9)	16 (84,2)	10 (71,4)	10 (58,8)	14 (63,6)	0,310
	относительная нейтропения	0 (0,0)	1 (5,3)	0 (0,0)	3 (17,6)	1 (4,5)	
	относительный нейтрофилез	1 (11,1)	2 (10,5)	4 (28,6)	4 (23,5)	7 (31,8)	
Лимфоциты	норма	8 (88,9)	17 (89,5)	10 (71,4)	10 (58,8)	15 (68,2)	0,234
	относительная лимфопения	1 (11,1)	0 (0,0)	4 (28,6)	4 (23,5)	5 (22,7)	
	относительный лимфоцитоз	0 (0,0)	2 (10,5)	0 (0,0)	3 (17,6)	2 (9,1)	
Моноциты	норма	9 (100,0)	17 (89,5)	13 (92,9)	13 (76,5)	17 (77,3)	0,330
	относительный моноцитоз	0 (0,0)	2 (10,5)	1 (7,1)	4 (23,5)	5 (22,7)	
СРБ	норма	2 (22,2)	7 (36,8)	3 (21,4)	4 (23,5)	7 (31,8)	0,828
	повышен	7 (77,8)	12 (63,2)	11 (78,6)	13 (76,5)	15 (68,2)	
Ig G	норма	2 (22,2)	7 (36,8)	4 (28,6)	9 (52,9)	10 (45,5)	0,479
	повышен	7 (77,8)	12 (63,2)	10 (71,4)	8 (47,1)	12 (54,5)	

У пациентов с ЮА в зависимости от этиологии активной герпесвирусной инфекции были достоверно более выражены изменения следующих лабораторных показателей: анемия 1 степени – у пациентов с активной моно-ВЭБ, моно- ВГЧ-6А/В и ГВИ сочетанной этиологии по сравнению с моно-VZV; относительная нейтропения и относительный лимфоцитоз – у пациентов с моно-

ВГЧ-6А/В по сравнению с пациентами с активной моно-VZV и моно-ВПГ-1; снижение уровня комплемента у пациентов с моноинфекцией ВГЧ-6А/В, ВЭБ и ГВИ сочетанной этиологии, по сравнению с пациентами с активной моно-ВПГ-1 (Таблица 35):

Таблица 35 – Лабораторная характеристика ГВИ в зависимости от этиологии активной герпесвирусной инфекции

Критерий	Этиология ГВИ				
	VZV	ВПГ-1	ВГЧ-6А/В	ВЭБ	ГВИ сочетанной этиологии
Анемия 1 степени			+	+	+
Относительная нейтропения			+		
Относительный лимфоцитоз			+		
Снижение уровня комплемента			+	+	+

Таким образом, для инфекций, вызванных альфа-герпесвирусами, не характерно изменение гематологических показателей.

Анализ основных клинических характеристик у пациентов с активной ГВИ в зависимости от этиологии позволил выявить особенности каждого вируса у пациентов с ЮА: поражение ротоглотки по типу гранулезного фарингита чаще отмечалось у пациентов с активной моно-ВГЧ-6А/В и ГВИ сочетанной этиологии, увеличение лимфоузлов – у пациентов с активной с моно-ВГЧ-6А/В и моно-ВЭБ по сравнению с моно-ВПГ-1, а также у пациентов с ГВИ сочетанной этиологии, гипертрофия аденоидов 2-3 степени – у пациентов с активной моно-ВГЧ-6А/В по сравнению с пациентами с моно-VZV, гипертрофия небных миндалин 1 степени у детей с моно-VZV, 2 степени – с моно-ВЭБ и моно-ВГЧ-6А/В, 3 степени – с ГВИ сочетанной этиологии, гепатоспленомегалия также у пациентов с активной моно-ВГЧ-6А/В, моно-ВЭБ и ГВИ сочетанной. В анамнезе достоверно чаще регистрировали: аденопатию – у пациентов с ГВИ сочетанной этиологии и активной моно-ВГЧ-6А/В, тонзиллотомию – у пациентов с моно-ВПГ-1 и с ГВИ сочетанной этиологии, а рекуррентные респираторные инфекции (РРИ) до развития ЮА – у пациентов с активной моно-ВГЧ-6А/В, моно-ВЭБ и ГВИ сочетанной этиологии (Таблица 36).

Таблица 36 – Клиническая характеристика ГВИ в зависимости от этиологии активной герпесвирусной инфекции

Критерий	Этиология ГВИ				
	VZV	ВПГ-1	ВГЧ-6А/В	ВЭБ	ГВИ сочетанной этиологии
Поражение ротоглотки по типу гранулезного фарингита			+		+
Увеличение лимфоузлов			+	+	+
Гипертрофия аденоидов 2-3 ст			+		
Гипертрофия небных миндалин 1 ст	+				
Гипертрофия небных миндалин 2 ст			+	+	
Гипертрофия небных миндалин 3 ст					+
Гепатоспленомегалия			+	+	+
Аденотомия в анамнезе			+		+
Тонзиллитомия в анамнезе		+			+
РРИ до дебюта ЮА			+	+	+

Таким образом, для инфекций, вызванных альфа-герпесвирусами, лимфопролиферативный синдром и рекуррентные респираторные инфекции (РРИ) до развития ЮА не характерны.

5.5. Резюме по главе 5

Пациенты с активными формами ГВИ достоверно чаще имели 3 (высокую) степень активности артрита. Значимых различий по количеству активных суставов (суставному синдрому), функциональной способности суставов не получено. Наиболее ярко это проявляется в возрастной группе старше 12 лет.

Степень активности артрита зависит от характера клинических форм активной ГВИ. Наибольшую степень активности ЮА (2 и 3 степень) имели пациенты с лимфопролиферативной формой активной ГВИ; 2 степень активности – преимущественно пациенты со смешанной

формой; минимальной (0-1 степень) была активность ЮА у пациентов с каждой формой активной ГВИ. Зависимости степени активности ЮА от этиологии герпесвирусных инфекций у пациентов с ЮА, получено не было.

У пациентов с ЮА и активными формами ГВИ установлены более выраженные изменения лабораторных показателей: анемия 1 степени, тромбоцитоз, лейкоцитоз, изменения лейкоцитарной формулы (в виде нейтрофильного сдвига влево и относительного моноцитоза), а также увеличение СОЭ и уровня СРБ. Уровни сывороточного Ig G и комплемента у пациентов с ЮА не зависели от наличия у них активной ГВИ.

Инфекция, вызванная альфа-герпесвирусами является триггером развития ЮА у детей школьного возраста, а инфекция, вызванная ВГЧ-6А/В у пациентов младше 3 лет (медиана возраста пациентов 14 & 4 года, дебюта артрита 8,0 & 2,6 лет, длительности болезни 7,5-8,0 & 2 лет).

Поражение ротоглотки по типу гранулезного фарингита чаще отмечалось у пациентов с моно- ВГЧ-6А/В и ГВИ сочетанной этиологии, увеличение лимфоузлов – у пациентов с активной с моно-ВГЧ-6А/В и моно-ВЭБ по сравнению с моно-ВПГ-1, а также у пациентов с ГВИ сочетанной этиологии, гипертрофия аденоидов 2-3 степени – у пациентов с активной моно- ВГЧ-6А/В по сравнению с пациентами с моно-VZV, гипертрофия небных миндалин 1 степени у детей с моно-VZV, 2 степени – с моно-ВЭБ и моно-ВГЧ-6А/В, 3 степени – с ГВИ сочетанной этиологии, гепатоспленомегалия также у пациентов с активной моно-ВГЧ-6А/В, моно-ВЭБ и ГВИ сочетанной. В анамнезе достоверно чаще регистрировали: аденотомию – у пациентов с ГВИ сочетанной этиологии и активной моно-ВГЧ-6А/В, тонзиллотомию – у пациентов с моно-ВПГ-1 и с ГВИ сочетанной этиологии, а рекуррентные респираторные инфекции (РРИ) до развития ЮА – у пациентов с активной моно-ВГЧ-6А/В, моно-ВЭБ и ГВИ сочетанной этиологии.

У пациентов с ЮА в зависимости от этиологии активной герпесвирусной инфекции были достоверно более выражены изменения следующих лабораторных показателей: анемия 1 степени – у пациентов с активной моно-ВЭБ, моно- ВГЧ-6А/В и ГВИ сочетанной этиологии по сравнению с моно-VZV; относительная нейтропения и относительный лимфоцитоз – у пациентов с моно-ВГЧ-6А/В по сравнению с пациентами с активной моно-VZV и моно-ВПГ-1; снижение уровня комплемента у пациентов с моноинфекцией ВГЧ-6А/В, ВЭБ и ГВИ сочетанной этиологии, по сравнению с пациентами с активной моно-ВПГ-1. Таким образом, для инфекций, вызванных альфа-герпесвирусами, нехарактерно изменение гематологических показателей.

Анализ основных клинических характеристик у пациентов с активной ГВИ в зависимости от этиологии позволил выявить особенности каждого вируса у пациентов с ЮА: поражение ротоглотки по типу гранулезного фарингита чаще отмечалось у пациентов с активной моно-ВГЧ-6А/В и ГВИ сочетанной этиологии, увеличение лимфоузлов – у пациентов с активной с моно-

ВГЧ-6А/В и моно-ВЭБ по сравнению с моно-ВПГ-1, а также у пациентов с ГВИ сочетанной этиологии, гипертрофия аденоидов 2-3 степени – у пациентов с активной моно-ВГЧ-6А/В по сравнению с пациентами с моно-VZV, гипертрофия небных миндалин 1 степени у детей с моно-VZV, 2 степени – с моно-ВЭБ и моно-ВГЧ-6А/В, 3 степени – с ГВИ сочетанной этиологии, гепатоспленомегалия также у пациентов с активной моно-ВГЧ-6А/В, моно-ВЭБ и ГВИ сочетанной.

В анамнезе достоверно чаще регистрировали: аденотомию – у пациентов с ГВИ сочетанной этиологии и активной моно-ВГЧ-6А/В, тонзиллотомию – у пациентов с моно-ВПГ-1 и с ГВИ сочетанной этиологии, а рекуррентные респираторные инфекции (РРИ) до развития ЮА – у пациентов с активной моно-ВГЧ-6А/В, моно-ВЭБ и ГВИ сочетанной этиологии. Таким образом, для инфекций, вызванных альфа-герпесвирусами, лимфопролиферативный синдром и рекуррентные респираторные инфекции (РРИ) до развития ЮА не характерны.

Альфа-герпесвирусные инфекции у пациентов с ЮА клинически имеют преимущественно местные кожные проявления, с менее выраженными проявлениями системного заболевания (лимфоаденопатия, поражение ротоглотки, гепатолиенальный синдром и гематологические проявления). Инфекции, вызванные ВГЧ-6, ВЭБ и ГВИ сочетанной этиологии характеризуются более ранним дебютом, выраженным лимфопролиферативным синдромом, изменениями по данным клинического анализа крови.

ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА, ПРОТЕКАЮЩЕГО НА ФОНЕ АКТИВНЫХ ФОРМ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

6.1. Оценка эффективности базисной терапии ювенильного артрита в зависимости от наличия активной герпесвирусной инфекции

Для изучения влияния активной герпесвирусной инфекции у детей с ЮА на эффективность проводимой базисной терапии артрита была проанализирована динамика степени активности и особенности клинического течения основного заболевания у пациентов с активными формами ГВИ ($n = 31$) и без ГВИ ($n = 79$), которые не получали противовирусную терапию (ПВТ) и препараты, имеющие опосредованное противовирусное действие [27,63,81] – иммуноглобулин для внутривенного введения (ВВИГ) (Рисунок 35).

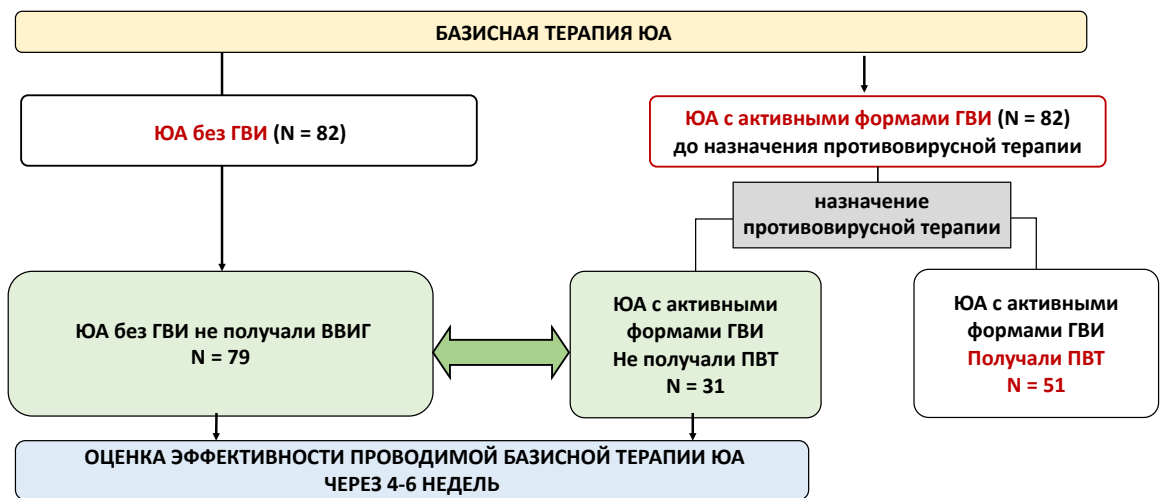


Рисунок 35 – Оценка эффективности базисной терапии ЮА в зависимости от наличия активной герпесвирусной инфекции [разработан автором]

Характеристика сравниваемых групп пациентов с ЮА для оценки эффективности проводимой базисной терапии представлена в таблице (Таблица 37).

Таблица 37 – Характеристика сравниваемых групп пациентов с ЮА для оценки эффективности проводимой базисной терапии

Показатели	Категории	ЮА без ПВТ		p
		с ГВИ без ПВТ (n = 31), абс. (%)	без ГВИ без ВВИГ (n = 79), абс. (%)	
Пол	женский	16 (51,6)	46 (58,2)	0,529
	мужской	15 (48,4)	33 (41,8)	
Возрастная группа	младше 11 лет	21 (67,7)	42 (53,2)	0,165
	старше 12 лет	10 (32,3)	37 (46,8)	
Форма артрита	ЮА сист.	5 (16,1)	11 (13,9)	0,476
	ЮА суст.	15 (48,4)	48 (60,8)	
	СпА	11 (35,5)	20 (25,3)	
Суставной синдром	олиго	13 (41,9)	23 (29,5)	0,244
	поли	18 (58,1)	51 (65,4)	
	моно	0 (0,0)	4 (5,1)	
Нарушение функции суставов (НФ)	НФ 0	3 (9,7)	5 (6,3)	0,696
	НФ I	7 (22,6)	23 (29,1)	
	НФ II	21 (67,7)	51 (64,6)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Анализ распределения по полу, возрасту, формам артритов, суставному синдрому (количеству активных суставов), а также нарушению функции суставов в сравниваемых группах не выявил статистически значимых различий ($p = 0,529$, $p = 0,165$, $p = 0,476$, $p = 0,244$, $p = 0,696$).

По степени активности артрита между сравниваемыми группами были установлены статистически значимые различия ($p = 0,023$) – пациенты с ГВИ без ПВТ достоверно чаще имели 3 (высокую) степень активности артрита. Доля пациентов с 0 степенью активности артрита в сравниваемых группах составила 4 (5,1%) и 1 (3,2%) человек; с 1 степенью активности – 33 (41,8%) и 7 (22,6%); со 2 степенью – 37 (46,8%) и 15 (48,4%); с 3 степенью активности – 5 (6,3%) и 8 (25,8%) пациентов соответственно.

Возраст дебюта ювенильного артрита в сравниваемых группах достоверно не отличался: медиана возраста дебюта основного заболевания в группе детей с ГВИ без ПВТ составила 3 года (IQR 2,00-7,00 лет), в группе без ГВИ без ВВИГ – 4 года (IQR 2,00-9,00 лет), $p = 0,285$. Анализ длительности болезни выявил достоверные различия между группами ($p = 0,004$): медиана

длительности основного заболевания в группе детей с ГВИ без ПВТ была меньше и составила 2 года (IQR 1,00-3,50 лет), в группе без ГВИ без ВВИГ – 5 лет (IQR 2,00-7,00 лет).

Сравниваемые группы были сопоставимы по проводимой базисной терапии артрита, $p = 0,399$ (Таблица 38).

Таблица 38 – Характеристика пациентов с ЮА сравниваемых групп по проводимой базисной терапии

Показатели	Терапия*	ЮА без ПВТ		p
		с ГВИ без ПВТ (n = 31), абс. (%)	без ГВИ без ВВИГ (n = 79), абс. (%)	
Базисная терапия ЮА	ГКС+Им+БТ	1 (3,3)	5 (6,4)	0,399
	ГКС+Им+Ц	1 (3,3)	6 (7,7)	
	ГКС+Ц	2 (6,7)	3 (3,8)	
	ГКС+Ц+БТ	7 (23,3)	7 (9,0)	
	Им+Ц	3 (10,0)	5 (6,4)	
	ССЗ	6 (20,0)	21 (26,9)	
	ССЗ+ГКС+БТ	4 (13,3)	5 (6,4)	
	ССЗ+Ц	3 (10,0)	10 (12,8)	
	Ц	3 (10,0)	16 (20,5)	

* ГКС+Им+БТ – системные ГКС + иммуносупрессант + биологическая терапия
 ГКС+Им+Ц – системные ГКС + иммуносупрессант + цитостатик
 ГКС+Ц – системные ГКС + цитостатик
 ГКС+Ц+БТ – системные ГКС + цитостатик + биологическая терапия
 Им+Ц – иммуносупрессант + цитостатик
 ССЗ – сульфасалазин
 ССЗ+ГКС+БТ – сульфасалазин + системные ГКС + биологическая терапия
 ССЗ+Ц – сульфасалазин + цитостатик
 Ц – цитостатик

В динамике **через 4-6 недель у пациентов сравниваемых групп** статистически достоверных различий по характеристикам суставного синдрома (количеству активных суставов) и нарушению функции суставов не получено, $p = 0,163$, $p = 0,113$ (Таблица 39).

Таблица 39 – Характеристика сравниваемых групп пациентов с ЮА для оценки эффективности проводимой базисной терапии через 4-6 недель

Показатели	Категории	ЮА без ПВТ		Р
		с ГВИ без ПВТ (n = 31), абс. (%)	без ГВИ без ВВИГ (n = 79), абс. (%)	
Суставной синдром	Олиго-	6 (19,4)	27 (34,2)	0,163
	Поли-	23 (74,2)	43 (54,4)	
	Моно-	2 (6,5)	9 (11,4)	
Нарушение функции суставов (НФ)	НФ 0	1 (3,2)	3 (3,8)	0,113
	НФ I	6 (19,4)	23 (29,1)	
	НФ II	22 (71,0)	53 (67,1)	
	НФ III	2 (6,5)	0 (0,0)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Таким образом, сравниваемые группы пациентов с ЮА с **ГВИ без ПВТ** и **без ГВИ без ВВИГ** для оценки эффективности проводимой базисной терапии были сопоставимы по полу, возрасту, формам артрита, а также по возрасту дебюта заболевания, характеристикам суставного синдрома (по числу активных суставов) и функциональной способности суставов (классу нарушения функции суставов), а также проводимой базисной терапии.

Результаты оценки динамики степени активности и суставного синдрома (по количеству активных суставов) у пациентов сравниваемых групп через 4-6 недель показали, что дети с **ГВИ без ПВТ** достоверно чаще имели 3 (высокую) степень активности артрита. Статистически достоверных различий по характеристикам суставного синдрома (по числу активных суставов), классу нарушения функции суставов в динамике через 4-6 недель не получено. Однако в группе с **ГВИ без ПВТ** была больше доля пациентов с полиартритом и с нарушением функции суставов II класса, а также имело место нарушение функции суставов III класса.

Вышеизложенное позволяет сделать вывод о том, что наличие активной ГВИ у пациентов с ЮА ухудшает ответ пациентов на проводимую базисную терапию артрита (вызывает резистентность к проводимой базисной терапии ЮА).

6.2. Оценка эффективности противовирусной терапии в комплексном лечении ювенильного артрита, протекающего на фоне активных форм герпесвирусных инфекций

Для изучения эффективности противовирусной терапии в комплексном лечении ЮА, протекающего на фоне активных форм ГВИ проведена оценка динамики клинико-лабораторных показателей (клинических и лабораторных маркёров активности герпесвирусных инфекций, клинических проявлений лимфопролиферативного синдрома с использованием ИП, степени активности артрита, суставного синдрома и лабораторных показателей) у пациентов с активными формами ГВИ, получавших противовирусную терапию (ГВИ с ПВТ, n = 51) и у пациентов с активными формами ГВИ без противовирусной терапии (ГВИ без ПВТ, n = 31) через 4-6 недель (Рисунок 36).

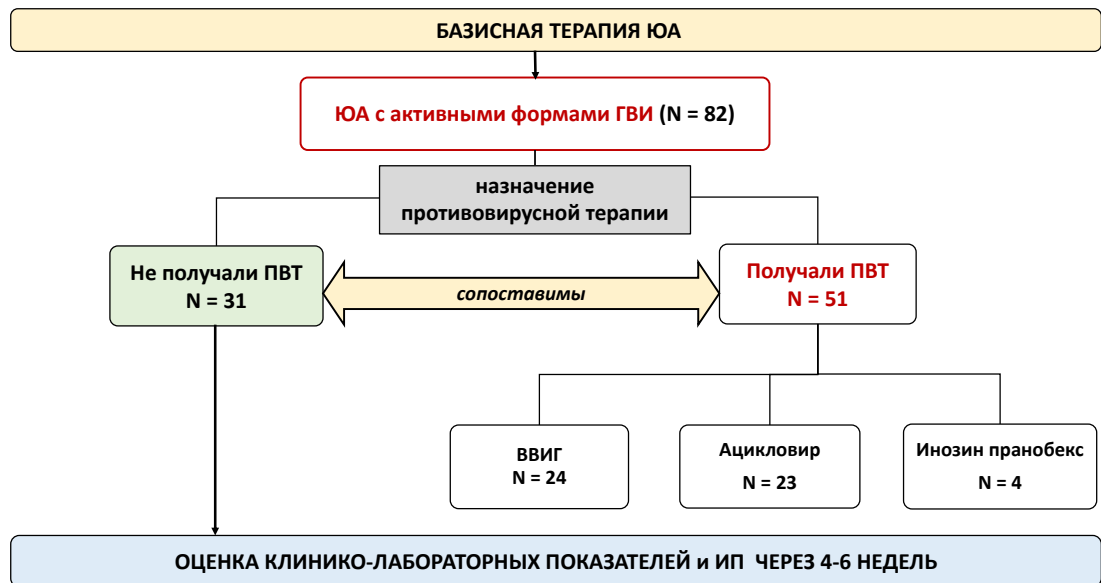


Рисунок 36 – Оценка эффективности противовирусной терапии в комплексном лечении ЮА, протекающего на фоне активных форм ГВИ [разработан автором]

Тактика противовирусной терапии определялась этиологическим вариантом и клинической формой активной ГВИ: 23 пациента с активной α -герпесвирусной инфекцией и/или ГВИ сочетанной этиологии с α -герпесвирусами (с кожной клинической формой активной ГВИ) получали аналог ациклического пуринового нуклеозида Ацикловир®, 24 пациента с моно или ГВИ сочетанной этиологии с β - и/или γ -герпесвирусной инфекцией (с лимфопролиферативной и смешанной клинической формой активной ГВИ) получали препарат

ВВИГ (Пентаглобин®), и 4 ребенка с ГВИ сочетанной этиологии ассоциированной с β - и/или γ -герпесвирусами (со смешанной клинической формой ГВИ) получали инозин пранобекс (Изопреназин®).

Общая характеристика сравниваемых групп пациентов с активными формами ГВИ, получавших противовирусную терапию (ГВИ с ПВТ) и без противовирусной терапии (ГВИ без ПВТ) представлена в таблице (Таблица 40).

Таблица 40 – Характеристика сравниваемых групп пациентов (n=82)

Показатель	Категории	Терапия ГВИ		p
		ГВИ с ПВТ (n = 51), абс. (%)	ГВИ без ПВТ (n = 31), абс. (%)	
Пол	женский	31 (60,8)	16 (51,6)	0,416
	мужской	20 (39,2)	15 (48,4)	
Возрастная группа	младше 6 лет	15 (29,4)	15 (48,4)	0,124
	7-11 лет	8 (15,7)	6 (19,4)	
	12-17 лет	28 (54,9)	10 (32,3)	
Форма ювенильного артрита	ЮА сист.	17 (33,3)	5 (16,1)	0,133
	ЮА суст.	24 (47,1)	15 (48,4)	
	СПА	10 (19,6)	11 (35,5)	
Этиология ГВИ	VZV	8 (16,0)	1 (3,2)	0,116
	ВГЧ-6А/В	8 (16,0)	11 (35,5)	
	ВПГ-1	10 (20,0)	4 (12,9)	
	ВЭБ	9 (18,0)	8 (25,8)	
	ГВИ сочетанной этиологии	15 (30,0)	7 (22,6)	

Медиана возраста дебюта в сравниваемых группах составила по 3,0 года (p = 0,977).

Сравниваемые группы были также сопоставимы по проводимой базисной терапии, p = 0,482 (Таблица 40).

Таблица 41 – Характеристика базисной терапии сравниваемых групп пациентов

Показатель	Терапия*	Терапия ГВИ		P
		ГВИ с ПВТ (n = 51), абс. (%)	ГВИ без ПВТ (n = 31), абс. (%)	
Базисная терапия	ГКС+Им+БТ	10 (19,6)	1 (3,3)	0,482
	ГКС+Им+Ц	1 (2,0)	1 (3,3)	
	ГКС+Ц	6 (11,8)	2 (6,7)	
	ГКС+Ц+БТ	9 (17,6)	7 (23,3)	
	Им+Ц	2 (3,9)	3 (10,0)	
	ССЗ	12 (23,5)	6 (20,0)	
	ССЗ+ГКС+БТ	3 (5,9)	4 (13,3)	
	ССЗ+Ц	5 (9,8)	3 (10,0)	
	Ц	3 (5,9)	3 (10,0)	

* ГКС+Им+БТ – системные ГКС + иммуносупрессант + биологическая терапия
 ГКС+Им+Ц – системные ГКС + иммуносупрессант + цитостатик
 ГКС+Ц – системные ГКС + цитостатик
 ГКС+Ц+БТ – системные ГКС + цитостатик + биологическая терапия
 Им+Ц – иммуносупрессант + цитостатик
 ССЗ – сульфасалазин
 ССЗ+ГКС+БТ – сульфасалазин + системные ГКС + биологическая терапия
 ССЗ+Ц – сульфасалазин + цитостатик
 Ц – цитостатик

Таким образом, сравниваемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, формам артрита, этиологии ГВИ, возрасту дебюта ЮА и проводимой базисной терапии артрита.

Анализ динамики клинических проявлений до начала ПВТ показал, что 100% пациентов в сравниваемых группах имели активные формы ГВИ – классические клинические проявления в виде пузырьковых высыпаний (орофациальный герпес, стоматит, ветряная оспа, опоясывающий лишай) и/или ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6А/В в крови (идентифицированные методом ПЦР). Через 4-6 недель активные формы ГВИ выявлялись у 12 (23,5%) & 27 (87,6%) пациентов соответственно, $p < 0,001$, т.е. у детей без ПВТ доля эпизодов клинической и/или лабораторной реактивации ГВИ была выше, по сравнению с детьми с ПВТ (Таблица 42).

Таблица 42 – Динамика выявления активных форм ГВИ у пациентов сравниваемых групп в зависимости от противовирусной терапии

Терапия ГВИ	Активные ГВИ	Этапы наблюдения				p
		На начальном этапе		Через 4-6 нед.		
		Абс.	%	Абс.	%	
ГВИ с ПВТ (n = 51)	отсутствие	0	0,0	39	76,5	< 0,001*
	наличие	51	100,0	12	23,5	
ГВИ без ПВТ (n = 31)	отсутствие	0	0,0	4	13,3	0,046*
	наличие	31	100,0	27	86,7	
p		1,000		< 0,001*		–

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Снижение активности ГВИ через 4-6 недель была отмечена в обеих группах. В группе детей с ГВИ с ПВТ отсутствие эпизодов реактивации ГВИ отмечено у 39 (76,5%), p < 0,001, в то время как в группе детей с ГВИ без ПВТ – только у 4 (13,3%) пациентов, p = 0,046 (Рисунок 37).

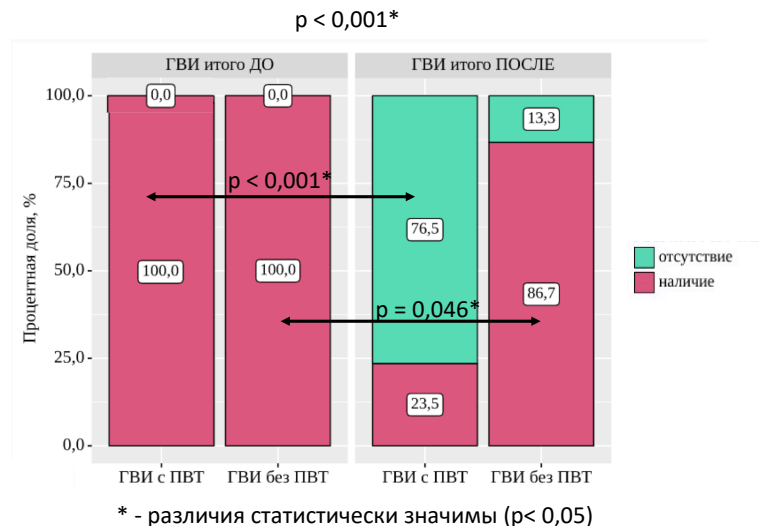


Рисунок 37 – Количество эпизодов клинической и лабораторной реактивации ГВИ у пациентов сравниваемых групп в динамике

Вышеизложенное подтверждает целесообразность назначения противовирусной терапии пациентам с активными формами ГВИ – при классических клинических проявлениях в виде

пузырьковых высыпаний (орофациальный герпес, стоматит, ветряная оспа, опоясывающий лишай) и/или при идентификации ДНК вирусов герпеса 4, 5 и 6-го типов в крови (методом ПЦР). При отсутствии ПВТ у большинства пациентов (86,7%) сохраняется клинико-лабораторная активность ГВИ.

Мы провели анализ динамики клинических проявлений и выраженности лимфопролиферативного синдрома у пациентов сравниваемых групп на фоне противовирусной терапии.

Доля пациентов с **гранулезным фарингитом** до начала терапии в сравниваемых группах была сопоставимой и составила 27 (52,9%) в группе с ГВИ с ПВТ и 22 (71%) в группе с ГВИ без ПВТ ($p = 0,107$) (Таблица 43).

Таблица 43 – Анализ динамики наличия фарингита у пациентов сравниваемых групп

Терапия ГВИ	Фарингит	Этапы наблюдения				p
		На начальном этапе		Через 4-6 нед.		
		Абс.	%	Абс.	%	
ГВИ с ПВТ (n = 51)	отсутствие	24	47,1	42	82,4	< 0,001*
	наличие	27	52,9	9	17,6	
ГВИ без ПВТ (n = 31)	отсутствие	9	29,0	6	19,4	0,083
	наличие	22	71,0	25	80,6	
p		0,107		< 0,001*		–

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При повторном обследовании через 4-6 недель фарингит чаще диагностировался в группе детей с ГВИ без ПВТ 25 (80,6%), чем в группе с ГВИ с ПВТ 9 (17,6%), $p < 0,001$. В группе детей, которые получали этиотропную терапию ГВИ (с ГВИ с ПВТ) наблюдалась положительная динамика – доля пациентов с фарингитом снизилась с 52,9% до 17,6% ($p < 0,001$), в то время как в группе без ПВТ, напротив частота выявления фарингита увеличилась с 22(71%) до 25 (80,6%), $p = 0,083$.

Доля пациентов с **гипертрофией аденоидов** всех степеней в сравниваемых группах до начала терапии также была сопоставимой и составила 23 (54,8%) в группе с ГВИ с ПВТ и 16 (66,7%) в группе с ГВИ без ПВТ ($p = 0,639$). Доля пациентов с гипертрофией аденоидов в

сравниваемых группах составила: 1 степени 10 (23,8%) & 9 (37,5%), 2-3 степени 13 (31%) & 9 (37,5%) соответственно (Таблица 44).

Таблица 44 – Анализ динамики выраженности гипертрофии аденоидов у пациентов сравниваемых групп

Терапия ГВИ	Аденоиды	Этапы наблюдения				p
		На начальном этапе		Через 4-6 нед.		
		Абс.	%	Абс.	%	
ГВИ с ПВТ (n = 51)	не увеличены	19	45,2	24	57,1	0,002*
	1 степень	10	23,8	11	26,2	
	2-3 степень	13	31,0	7	16,7	
ГВИ без ПВТ (n = 31)	не увеличены	8	33,3	5	20,8	0,046*
	1 степень	7	29,2	9	37,5	
	2-3 степень	9	37,5	10	41,7	
p		0,639		0,011*		–

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При повторном обследовании через 4-6 недель гипертрофия аденоидов всех степеней достоверно чаще диагностировалась в группе детей с ГВИ без ПВТ, $p = 0,011$. Высокая степень гипертрофии аденоидов также преобладала в группе пациентов с ГВИ без ПВТ. В группе детей, которые получали этиотропную терапию ГВИ (с ГВИ с ПВТ) наблюдалась положительная динамика – $p = 0,002$, в то время как в группе без ПВТ, напротив отмечена отрицательная динамика в виде снижения доли пациентов без гипертрофии аденоидов 8 (33,3%) & 5 (20,8%) и увеличения доли детей с гипертрофией аденоидов всех степеней ($p = 0,046$).

Гипертрофия небных миндалин всех степеней при первичном обследовании имела место в обеих группах без достоверных различий, $p = 0,162$ (Таблица 45).

Таблица 45 – Анализ динамики выраженности гипертрофии миндалин у пациентов сравниваемых групп

Терапия ГВИ	Миндалины	Этапы наблюдения				p
		На начальном этапе		Через 4-6 нед.		
		Абс.	%	Абс.	%	
ГВИ с ПВТ (n = 51)	0 степень	5	10,2	7	14,3	< 0,001*
	1 степень	6	12,2	17	34,7	
	2 степень	22	44,9	15	30,6	
	3 степень	16	32,7	10	20,4	
ГВИ без ПВТ (n = 31)	0 степень	1	3,2	1	3,2	0,046*
	1 степень	1	3,2	1	3,2	
	2 степень	21	67,7	17	54,8	
	3 степень	8	25,8	12	38,7	
p		0,162		0,001*		–

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

При повторном обследовании через 4-6 недель у 7 (14,3%) детей с ГВИ с ПВТ гипертрофия небных миндалин не регистрировалась, в то время в группе с ГВИ без ПВТ – только у 1 (3,2%) после терапии гипертрофии небных миндалин не зафиксировано. Степень гипертрофии небных миндалин в сравниваемых группах составила: 1 степени 17 (34,7%) & 1 (3,2%), 2 степени 15 (30,6%) & 17 (54,8%), 3 степени 10 (20,4%) & 12 (38,7%), p = 0,001. В группе детей, которые получали этиотропную терапию ГВИ (с ГВИ с ПВТ) наблюдалась положительная динамика в виде увеличения количества детей без гипертрофии небных миндалин и уменьшения доли детей с гипертрофией небных миндалин 3 степени (p < 0,001). В то время как в группе без ПВТ, напротив отмечена отрицательная динамика: увеличилась доля детей с гипертрофией небных миндалин 3 степени (p = 0,046).

Увеличение лимфоузлов всех степеней при первичном обследовании не отличалось в сравниваемых группах, преобладало увеличение лимфоузлов 3 степени 37 (72,5%) & 26 (83,9%), p = 0,558 (Таблица 46).

Таблица 46 – Анализ динамики выраженности увеличения лимфоузлов у пациентов сравниваемых групп

Терапия ГВИ	Увеличение лимфоузлов	На начальном этапе		Через 4-6 нед.		p
		Абс.	%	Абс.	%	
ГВИ с ПВТ (n = 51)	0 степень	2	3,9	3	5,9	< 0,001*
	1 степень	2	3,9	12	23,5	
	2 степень	10	19,6	22	43,1	
	3 степень	37	72,5	14	27,5	
ГВИ без ПВТ (n = 31)	0 степень	0	0,0	0	0,0	0,180
	1 степень	1	3,2	1	3,2	
	2 степень	4	12,9	7	22,6	
	3 степень	26	83,9	23	74,2	
p		0,558		< 0,001*		–

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

При повторном обследовании через 4-6 недель у 3 (5,9%) детей с ГВИ с ПВТ увеличение лимфоузлов не регистрировалось, в то время в группе с ГВИ без ПВТ – увеличение лимфоузлов отмечалось у всех пациентов; степень увеличения лимфоузлов в сравниваемых группах составила: 1 степени 12. (23,5%) & 1 (3,2%), 2 степени 22 (43,1%) & 7 (22,6%), 3 степени 14 (27,5%) & 23 (74,2%), p < 0,001. В группе детей, которые получали этиотропную терапию ГВИ (с ГВИ с ПВТ) наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения количества детей с увеличением лимфоузлов 3 степени (p < 0,001). В то время как в группе без ПВТ динамика отсутствовала (p = 0,180).

Доля пациентов с **гепатомегалией** при первичном обследовании в группе детей с ГВИ с ПВТ – 38 (74,5%) & 29 (93,5%), p = 0,039 (Таблица 47).

Таблица 47 – Анализ динамики выраженности гепатомегалии у пациентов сравниваемых групп

Терапия ГВИ	Гепатомегалия	На начальном этапе		Через 4-6 нед.		p
		Абс.	%	Абс.	%	
ГВИ с ПВТ (n = 51)	нет	13	25,5	36	70,6	< 0,001*
	есть	38	74,5	15	29,4	
ГВИ без ПВТ (n = 31)	нет	2	6,5	5	16,1	0,083
	есть	29	93,5	26	83,9	
p		0,039*		< 0,001*		–

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Доля пациентов с гепатомегалией через 4-6 недель в группе детей с ГВИ с ПВТ – 15 (29,4%), в группе детей с ГВИ без ПВТ составила 26 (83,9%), p < 0,001. В динамике в группе детей с ГВИ с ПВТ снизилась доля пациентов с гепатомегалией с 74,5% до 29,4% (p < 0,001). В группе детей с ГВИ без ПВТ при динамическом наблюдении статистически значимых изменений не было (p = 0,083).

Доля пациентов со **спленоомегалией** при первичном, так и при повторном обследовании в сравниваемых группах не имела статистически значимых различий, p = 0,158 и p = 0,420 соответственно (Таблица 48).

Таблица 48 – Анализ динамики выраженности спленоомегалии у пациентов сравниваемых групп

Терапия ГВИ	Спленоомегалия	На начальном этапе		Через 4-6 нед.		p
		Абс.	%	Абс.	%	
ГВИ с ПВТ (n = 51)	нет	30	58,8	41	80,4	< 0,001*
	есть	21	41,2	10	19,6	
ГВИ без ПВТ (n = 31)	нет	23	74,2	22	71,0	0,317
	есть	8	25,8	9	29,0	
p		0,158		0,420		–

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

В динамике в группе детей с ГВИ с ПВТ снизилась доля пациентов со спленомегалией с 41,2% до 19,6% ($p < 0,001$). В группе пациентов с ГВИ без ПВТ не удалось выявить статистически значимых изменений в динамике ($p = 0,317$).

Таким образом, в группе детей, которые получали этиотропную противовирусную терапию наблюдалась положительная динамика в плане лимфопролиферативного синдрома, связанного с активной ГВИ: уменьшение выраженности гипертрофии аденоидов и миндалин, лимфоаденопатии, гепатоспленомегалии. В группе детей без ПВТ положительная динамика отсутствовала или была менее выражена. Учитывая вышеизложенное, можно подчеркнуть необходимость назначения ПВТ детям с ЮА и активными формами ГВИ.

Анализ динамики **интегральных показателей** у пациентов сравниваемых групп **на фоне противовирусной терапии** представлен в таблицах (Таблица 49, Таблица 50, Таблица 51, Таблица 52).

Таблица 49 – Анализ динамики ИП 1 у пациентов сравниваемых групп

Терапия ГВИ	ИП 1				p
	На начальном этапе		Через 4-6 нед.		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
ГВИ с ПВТ (n = 51)	6,00	4,50 – 7,00	4,00	3,00 – 7,00	< 0,001*
ГВИ без ПВТ (n = 31)	6,00	6,00 – 8,00	7,00	6,00 – 8,00	0,218
p	0,403		< 0,001*		–

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Показатель **ИП 1** не отличался в сравниваемых группах на начальном этапе обследования. Медиана составила 6,00 (Q₁ – Q₃ 4,50-7,00) & 6,00 (Q₁ – Q₃ 6,00-8,00), соответственно ($p = 0,403$). Через 4-6 недель показатель ИП1 был значимо выше в группе детей, которые не получали лечение 7,00 (Q₁ – Q₃ 6,00-8,00) по сравнению с детьми, которым была назначена этиотропная терапия 4,00 (Q₁ – Q₃ 3,00-7,00), различия статистически значимы ($p < 0,001$).

Таблица 50 – Анализ динамики ИП 2 у пациентов сравниваемых групп

Терапия ГВИ	ИП 2				p
	На начальном этапе		Через 4-6 нед.		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
ГВИ с ПВТ (n = 51)	4,00	2,00 – 5,00	3,00	1,00 – 4,50	< 0,001*
ГВИ без ПВТ (n = 31)	4,00	4,00 – 6,00	5,00	4,00 – 6,00	0,005*
p	0,314		< 0,001*		–

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

В динамике в группе детей с ГВИ с ПВТ наблюдалось снижение ИП 1 (p < 0,001), а в группе детей с ГВИ без ПВТ наблюдалась тенденция к увеличению ИП 1 (p = 0,218).

Показатель **ИП 2** также не отличался в сравниваемых группах на начальном этапе обследования. Медиана составила 4,00 (Q₁ – Q₃ 2,00-5,00) & 4,00 (Q₁ – Q₃ 4,00-6,00), соответственно (p=0,314). Через 4-6 недель показатель ИП2 был достоверно выше в группе детей, которые не получали лечение 5,00 (Q₁ – Q₃ 4,00-6,00) по сравнению с детьми, которым была назначена этиотропная терапия 3,00 (Q₁ – Q₃ 1,00-4,50), различия статистически значимы (p < 0,001).

В динамике в группе детей с ГВИ с ПВТ наблюдалось снижение ИП 2 (p < 0,001), а в группе детей с ГВИ без ПВТ, напротив, увеличение ИП 2 (p = 0,005).

Таблица 51 – Анализ динамики ИП 4 у пациентов сравниваемых групп

Терапия ГВИ	ИП 4				p
	На начальном этапе		Через 4-6 нед.		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
ГВИ с ПВТ (n = 51)	8,00	5,00 – 9,00	4,00	3,00 – 7,00	< 0,001*
ГВИ без ПВТ (n = 31)	7,00	6,00 – 9,00	8,00	6,50 – 9,00	0,527
p	0,518		< 0,001*		–

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Сравниваемые группы были сопоставимы по уровню показателя **ИП 4** на начальном этапе обследования. Медиана составила 8,00 ($Q_1 - Q_3$ 5,00-9,00) & 7,00 ($Q_1 - Q_3$ 6,00-9,00), соответственно ($p=0,518$). Через 4-6 недель показатель ИП4 был выше в группе детей, которые не получали лечение 8,00 ($Q_1 - Q_3$ 6,50-9,00) по сравнению с детьми, которым была назначена этиотропная терапия 4,00 ($Q_1 - Q_3$ 3,00-7,00), различия статистически значимы ($p < 0,001$). В динамике в группе детей с ГВИ с ПВТ показатель ИП 4 снизился вдвое ($p < 0,001$), а в группе детей с ГВИ с ПВТ отмечена тенденция к увеличению показателя ИП 4 ($p = 0,527$).

Таблица 52 – Анализ динамики ИП 3 у пациентов сравниваемых групп

Терапия ГВИ	ИП 3	Этапы наблюдения				p
		На начальном этапе		Через 4-6 нед.		
		Абс.	%	Абс.	%	
ГВИ с ПВТ (n = 51)	0 баллов	12	23,5	35	68,6	< 0,001*
	1 балл	19	37,3	7	13,7	
	2 балла	20	39,2	9	17,6	
ГВИ без ПВТ (n = 31)	0 баллов	2	6,5	4	12,9	0,317
	1 балл	21	67,7	19	61,3	
	2 балла	8	25,8	8	25,8	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

По динамике уровня **ИП 3** также получены достоверные различия в виде уменьшения выраженности гепатолиенального синдрома в группе детей, которым назначалась этиотропная терапия ($p < 0,001$). В группе детей с ГВИ без ПВТ динамика ИП 3 отсутствовала ($p = 0,317$).

Таким образом, при обследовании через 4-6 недель у детей с ГВИ с ПВТ лимфопролиферативный синдром, оцененный с помощью ИП 1 – ИП 4 был менее выражен. Значения всех четырех ИП имели более выраженную положительную динамику у детей, которые получали этиотропную противовирусную терапию. Полученные данные позволяют рекомендовать ИП для комплексной оценки эффективности проводимой терапии.

Анализ динамики **степени активности артрита и суставного синдрома на фоне противовирусной терапии** представлен в таблице (Таблица 53).

Таблица 53 – Анализ динамики степени активности ЮА у пациентов сравниваемых групп

Терапия ГВИ	Степень активности ЮА	Этапы наблюдения				p
		На начальном этапе		Через 4-6 нед.		
		Абс.	%	Абс.	%	
ГВИ с ПВТ (n = 51)	0 степень	4	7,8	2	3,9	0,001*
	1 степень	15	29,4	26	51,0	
	2 степень	15	29,4	19	37,3	
	3 степень	17	33,3	4	7,8	
ГВИ без ПВТ (n = 31)	0 степень	1	3,2	1	3,2	0,491
	1 степень	7	22,6	7	22,6	
	2 степень	15	48,4	12	38,7	
	3 степень	8	25,8	11	35,5	
p		0,353		0,008*		–

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Степень активности при первичном обследовании до начала терапии не отличалась в сравниваемых группах, $p = 0,353$. При повторном обследовании через 4-6 недель у 2 (3,9%) детей с ГВИ с ПВТ зафиксирована клиничко-лабораторная ремиссия (0 степень активности) и у 26 (51%) 1 степень активности ЮА, в то время в группе с ГВИ без ПВТ – высокие степени активности отмечалась у большинства пациентов; степень активности ЮА в сравниваемых группах составила: 1 степень 26 (51%) & 7 (22,6%), 2 степени 19 (37,3%) & 12 (38,7%), 3 степени 4 (7,8%) & 11 (35,5%), $p = 0,008$. В группе детей, которые получали этиотропную терапию ГВИ (с ГВИ с ПВТ) наблюдалась положительная динамика в виде увеличения количества детей с 1 и 2 степенью активности – 15 (29,4%) & 26 (51%) и 19 (37,3%) соответственно и уменьшения доли детей с 3 степени 17 (33,3%) & 4 (7,8%) ($p = 0,001$). В то время как в группе без ПВТ динамика отсутствовала ($p = 0,491$).

При первичном обследовании суставной синдром в сравниваемых группах был представлен: олигоартритом 11 (21,6%) & 13 (41,9%) и полиартритом 40 (78,4%) & 18 (58,1%), $p = 0,049$. При повторном обследовании через 4-6 недель у 12 (23,5%) детей с ГВИ с ПВТ диагностирован моноартрит, в то время в группе с ГВИ без ПВТ – только у 2 (6,5%); доля пациентов с олиго- и полиартритом в сравниваемых группах составила: 9 (17,6%) & 6 (19,4%) и 30 (58,8%) & 23 (74,2%) соответственно, $p = 0,133$. В группе детей, которые получали этиотропную терапию ГВИ (с ГВИ с ПВТ) наблюдалась положительная динамика суставного

синдрома в виде уменьшения доли детей с олигоартритом 11 (21,6%) & 9 (17,6%) и полиартритом 40 (78,4%) & 30 (58,8%) ($p = 0,017$). В то время как в группе без ПВТ, напротив отмечена отрицательная динамика: увеличилась доля детей полиартритом 58,1% & 23 (74,2%), $p = 0,007$.

Функциональная способность суставов (нарушение функции) в сравниваемых группах при первичном и повторном обследовании через 4-6 недель также не отличалась ($p = 0,884$ и $p = 0,177$ соответственно). В группе детей, которые не получали этиотропную терапию ГВИ (с ГВИ без ПВТ) наблюдалась отрицательная динамика: увеличилась доля детей с нарушением функции 2 класса ограничения функциональной способности суставов 21 (67,7%) & 22 (71,0%) и у 2 (6,5%) детей зафиксировано нарушение функции 3 класса ограничения функциональной способности суставов. В то время как в группе пациентов с ГВИ с ПВТ статистически значимого ухудшения показателей не было зафиксировано (Таблица 54).

Таблица 54 – Анализ динамики характеристик суставного синдрома у пациентов сравниваемых групп

Показатели	Категории	Терапия ГВИ		p
		ГВИ с ПВТ (n = 51)	ГВИ без ПВТ (n = 31)	
Суставной синдром на начальном этапе	олигоартрит	11 (21,6)	13 (41,9)	0,049*
	полиартрит	40 (78,4)	18 (58,1)	
Суставной синдром через 4-6 нед.	олигоартрит	9 (17,6)	6 (19,4)	0,133
	полиартрит	30 (58,8)	23 (74,2)	
	моно	12 (23,5)	2 (6,5)	
Нарушение функции на начальном этапе	НФ 0	6 (11,8)	3 (9,7)	0,844
	НФ 1	9 (17,6)	7 (22,6)	
	НФ 2	36 (70,6)	21 (67,7)	
Нарушение функции через 4-6 нед.	НФ 0	4 (7,8)	1 (3,2)	0,177
	НФ 1	15 (29,4)	6 (19,4)	
	НФ 2	32 (62,7)	22 (71,0)	
	НФ 3	0 (0,0)	2 (6,5)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Таким образом, в группе детей с ЮА и активными ГВИ, которые получали этиотропную противовирусную терапию, уменьшалась степень активности артрита и выраженность суставного синдрома (по количеству активных суставов), по сравнению с группой детей без ПВТ, у которых положительные изменения были менее выражены или зафиксирована отрицательная динамика изучаемых показателей.

Для оценки эффективности противовирусной терапии в комплексном лечении ЮА, протекающего на фоне активных форм ГВИ, мы изучили **динамику лабораторных показателей у пациентов сравниваемых групп.**

Общеклинический анализ крови при ЮА не имеет специфичной картины: при олигоартрите может иметь место повышенная СОЭ, в то время как число лейкоцитов уровень гемоглобина и тромбоцитов и остальные показатели формулы крови – в пределах референсных значений по возрасту; при полиартрите – число лейкоцитов нормальное или умеренно повышенное, возможен нейтрофильный сдвиг влево, повышенная СОЭ (до 40 мм/ч), реже выявляется гипохромная анемия и тромбоцитоз; при системной форме ЮИА (или ЮА с системным началом) – повышенная СОЭ (до 100 мм/ч, иногда выше), лейкоцитоз до $30-50 \times 10^{12}/л$ с нейтрофильным сдвигом влево (до 25-30% палочкоядерных лейкоцитов, иногда до миелоцитов), выраженный тромбоцитоз ($>500 \times 10^9/л$), гипохромная анемия [2,24,87].

При олигоартрите **концентрация СРБ** повышенная или нормальная; при полиартрите – высокая. При олигоартрите и серонегативном полиартрите **концентрация сывороточного IgG** нормальная или повышена незначительно, при ЮА с системным началом – повышена [87].

Уровень **СОЭ** не отличался в сравниваемых группах на начальном этапе обследования. Медиана составила 25,00 ($Q_1 - Q_3$ 16,00-42,50) & 25,00 ($Q_1 - Q_3$ 14,50-40,00), соответственно ($p=0,612$). Через 4-6 недель уровень СОЭ был значимо выше в группе детей, которые не получали лечение 27,00 ($Q_1 - Q_3$ 19,50-37,50) по сравнению с детьми, которым была назначена этиотропная терапия 14,00 ($Q_1 - Q_3$ 6,50-26,00), различия статистически значимы ($p = 0,001$). В динамике в группе детей с ГВИ с ПВТ наблюдалось снижение СОЭ ($p < 0,001$), а в группе детей с ГВИ без ПВТ наблюдалась тенденция к увеличению СОЭ ($p = 0,868$).

Аналогичные тенденции мы получили при анализе СОЭ в соответствии с референсными значениями нормы по возрасту у пациентов у пациентов в сравниваемых группах (Таблица 55).

Таблица 55 – Уровень СОЭ в соответствии с референсными значениями нормы по возрасту у пациентов сравниваемых групп

Терапия ГВИ	Уровень СОЭ	Этапы наблюдения				p
		На начальном этапе		Через 4-6 нед.		
		Абс.	%	Абс.	%	
ГВИ с ПВТ (n = 51)	норма	9	17,6	21	41,2	0,007*
	повышен	42	82,4	30	58,8	
ГВИ без ПВТ (n = 31)	норма	6	19,4	4	12,9	0,317
	повышен	25	80,6	27	87,1	
p		1,000		0,007*		–

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Доля пациентов с повышением СОЭ в сравниваемых группах на начальном этапе обследования была сопоставима ($p = 1,000$). Через 4-6 недель доля пациентов с повышенным СОЭ была значимо выше в группе детей, которые не получали лечение 27 (87,1%) по сравнению с детьми, которым была назначена этиотропная терапия 30 (58,8%), различия статистически значимы ($p = 0,007$). В динамике в группе детей с ГВИ с ПВТ наблюдалось снижение СОЭ ($p = 0,007$), а в группе детей с ГВИ без ПВТ наблюдалась тенденция к увеличению доли детей с повышенной СОЭ ($p=0,317$).

Сравниваемые группы были сопоставимы по уровню **гемоглобина** до начала терапии. Медиана составила $115,35 \pm 16,02$ ($Q_1 - Q_3$ 110,85-119,86) & $113,77 \pm 16,72$ ($Q_1 - Q_3$ 107,64-119,91), соответственно ($p=0,672$). Через 4-6 недель уровень гемоглобина был достоверно выше в группе детей, которые получали этиотропную противовирусную терапию $126,51 \pm 14,41$ ($Q_1 - Q_3$ 122,46-130,56) по сравнению с детьми, которым противовирусная терапия не была назначена $112,77 \pm 13,54$ ($Q_1 - Q_3$ 107,81-117,74), различия статистически значимы ($p < 0,001$). В динамике в группе детей с ГВИ с ПВТ наблюдалось повышение уровня гемоглобина ($p < 0,001$), а в группе детей с ГВИ без ПВТ, достоверной динамики не получено ($p = 0,627$).

Аналогичные тенденции мы получили при анализе уровня гемоглобина в соответствии с референсными значениями нормы по возрасту у пациентов сравниваемых групп (Таблица 56).

Таблица 56 – Уровень гемоглобина в соответствии с референсными значениями нормы по возрасту у пациентов сравниваемых групп

Терапия ГВИ	Уровень гемоглобина	Этапы наблюдения				p
		На начальном этапе		Через 4-6 нед.		
		Абс.	%	Абс.	%	
ГВИ с ПВТ (n = 51)	Норма	31	60,8	44	86,3	< 0,001*
	Анемия 1 степени	20	39,2	7	13,7	
ГВИ без ПВТ (n = 31)	Норма	20	64,5	14	45,2	0,058
	Анемия 1 степени	11	35,5	17	54,8	
p		0,735		< 0,001*		–

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Доля пациентов со сниженным гемоглобином в сравниваемых группах на начальном этапе обследования была сопоставима (p = 0,735). Через 4-6 недель доля пациентов с нормальным уровнем гемоглобина была значимо выше в группе детей, которые получали лечение 44 (86,3%) по сравнению с детьми, которым не была назначена противовирусная терапия 14 (45,2%), различия статистически значимы (p < 0,001). В динамике в группе детей с ГВИ с ПВТ наблюдалось повышение уровня гемоглобина (p < 0,001), а в группе пациентов с ГВИ без ПВТ наблюдалась тенденция к увеличению доли детей с анемией и уменьшению – с нормальным уровнем гемоглобина (p = 0,058).

Уровень **тромбоцитов** также не отличался в сравниваемых группах на начальном этапе обследования. Медиана составила 415,00 (Q₁ – Q₃ 348,00-511,50) & 425,00 (Q₁ – Q₃ 327,50-508,00), соответственно (p = 0,695). Через 4-6 недель уровень тромбоцитов был достоверно ниже в группе детей, которые получали ПВТ 314,00 (Q₁ – Q₃ 283,50-365,50) по сравнению с детьми, которым противовирусная терапия не была назначена 420,00 (Q₁ – Q₃ 346,50-464,50), различия статистически значимы (p < 0,001). В динамике в группе детей с ГВИ с ПВТ наблюдалось снижение уровня тромбоцитов (p < 0,001), а в группе детей с ГВИ без ПВТ, достоверной динамики не получено (p = 0,524).

При анализе уровня тромбоцитов у пациентов сравниваемых групп в соответствии с референсными значениями нормы по возрасту мы выявили аналогичные тенденции (Таблица 57).

Таблица 57 – Уровень тромбоцитов в соответствии с референсными значениями нормы по возрасту у пациентов сравниваемых групп

Терапия ГВИ	Уровень тромбоцитов	Этапы наблюдения				p
		На начальном этапе		Через 4-6 нед.		
		Абс.	%	Абс.	%	
ГВИ с ПВТ (n = 51)	норма	17	33,3	40	78,4	< 0,001*
	тромбоцитоз	34	66,7	11	21,6	
ГВИ без ПВТ (n = 31)	норма	12	38,7	11	35,5	0,782
	тромбоцитоз	19	61,3	20	64,5	
p		0,621		< 0,001*		–

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Доля пациентов с нормальным уровнем тромбоцитов и тромбоцитозом в сравниваемых группах на начальном этапе обследования была сопоставима (p = 0,621). Через 4-6 недель доля пациентов с нормальным уровнем тромбоцитов была значимо выше в группе детей, которые получали лечение 40 (78,4%) по сравнению с детьми, которым не была назначена противовирусная терапия 11 (35,5%), различия статистически значимы (p < 0,001). В динамике в группе детей с ГВИ с ПВТ наблюдалась нормализация уровня тромбоцитов (p < 0,001), в то время как в группе пациентов с ГВИ без ПВТ наблюдалась тенденция к тромбоцитозу (p = 0,782). Поскольку тромбоцитоз у больных ЮИА является неспецифической реакцией на воспалительный процесс и связан с клинико-лабораторными показателями активности заболевания [1,24], то очевидна связь нормализации уровня тромбоцитов после проведения ПВТ в группе пациентов с ГВИ с ПВТ.

Уровень **моноцитов** не отличался в сравниваемых группах на начальном этапе обследования (p = 0,561). Медиана составила 8,00 (Q₁ – Q₃ 6,00-9,00) & 7,00 (Q₁ – Q₃ 4,50-10,00), соответственно (p = 0,561). Через 4-6 недель уровень моноцитов был достоверно ниже в группе детей, которые получали ПВТ 6,00 (Q₁ – Q₃ 5,00-8,00) по сравнению с детьми, которым противовирусная терапия не была назначена 10,00 (Q₁ – Q₃ 6,50-11,00), различия статистически значимы (p < 0,001). В динамике в группе детей с ГВИ с ПВТ наблюдалось снижение уровня моноцитов (p = 0,010), а в группе детей с ГВИ без ПВТ, напротив, повышение (p = 0,005).

Аналогичные тенденции мы получили при анализе уровня моноцитов в соответствии с референсными значениями нормы по возрасту у пациентов сравниваемых групп (Таблица 58).

Таблица 58 – Уровень моноцитов в соответствии с референсными значениями нормы по возрасту у пациентов с ЮА в зависимости от наличия активной ГВИ

Терапия ГВИ	Уровень моноцитов	Этапы наблюдения				p
		На начальном этапе		Через 4-6 нед.		
		Абс.	%	Абс.	%	
ГВИ с ПВТ (n = 51)	норма	43	84,3	47	92,2	0,206
	Относительный моноцитоз	8	15,7	4	7,8	
ГВИ без ПВТ (n = 31)	норма	26	83,9	18	58,1	0,033*
	Относительный моноцитоз	5	16,1	13	41,9	
p		1,000		< 0,001*		–

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Доли пациентов с повышенным уровнем моноцитов в сравниваемых группах на начальном этапе обследования была сопоставима (p = 1,000). Через 4-6 недель доля пациентов с нормальным уровнем моноцитов была значимо выше в группе детей, которые получали лечение 47 (92,2%) по сравнению с детьми, которым не была назначена противовирусная терапия 13 (41,9%), различия статистически значимы (p < 0,001).

В динамике в группе детей с ГВИ с ПВТ статистически значимых различий не получено, однако наблюдалась тенденция к нормализации уровня моноцитов (p = 0,206), в то время как в группе пациентов с ГВИ без ПВТ доля детей с моноцитозом была значимо выше (p = 0,033).

Уровень **Ig G** не отличался в сравниваемых группах на начальном этапе обследования (p=0,521). Медиана составила 1460,00 (Q₁ – Q₃ 1210,00-1700,00) & 1500,00 (Q₁ – Q₃ 1250,00-1990,00), соответственно (p = 0,521). Через 4-6 недель уровень **Ig G** был достоверно ниже в группе детей, которые получали ПВТ 1420,00 (Q₁ – Q₃ 1205,00-1630,00) по сравнению с детьми без ПВТ 1600,00 (Q₁ – Q₃ 1300,00-1955,00), различия статистически значимы (p = 0,024). В динамике в группе детей с ГВИ с ПВТ статически значимых различий не получено (p = 0,209), а в группе детей с ГВИ без ПВТ отмечена тенденция к повышению **Ig G** (p = 0,131).

Аналогичные тенденции мы получили при анализе уровня **Ig G** в соответствии с референсными значениями нормы по возрасту у пациентов сравниваемых групп – через 4-6 недель уровень **Ig G** был достоверно ниже в группе детей, которые получали ПВТ по сравнению с детьми без ПВТ (p = 0,040) (Таблица 59).

Таблица 59 – Уровень Ig G в соответствии с референсными значениями нормы по возрасту у пациентов с ЮА в зависимости от наличия активной ГВИ

Терапия ГВИ	Уровень Ig G	Этапы наблюдения				p
		На начальном этапе		Через 4-6 нед.		
		Абс.	%	Абс.	%	
ГВИ с ПВТ (n = 51)	норма	23	45,1	23	45,1	1,000
	повышен	28	54,9	28	54,9	
ГВИ без ПВТ (n = 31)	норма	10	32,3	7	22,6	0,083
	повышен	21	67,7	24	77,4	
p		0,250		0,040*		–

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В динамике в группе детей с ГВИ с ПВТ статически значимых различий не получено ($p = 1,000$), а в группе детей с ГВИ без ПВТ отмечена тенденция к повышению Ig G ($p = 0,083$).

Интерпритация динамики лабораторных показателей через 4-6 недель у пациентов сравниваемых групп представлена в таблице (Таблица 60).

Таблица 60 – Динамика лабораторных показателей в зависимости от ПВТ

Показатели	Категории	Терапия ГВИ		p
		ГВИ с ПВТ (n = 51)	ГВИ без ПВТ (n = 31)	
Уровень СОЭ	также	31 (60,8)	26 (83,9)	0,009*
	хуже	4 (7,8)	4 (12,9)	
	лучше	16 (31,4)	1 (3,2)	
Уровень гемоглобина	также	37 (72,5)	21 (67,7)	< 0,001*
	хуже	1 (2,0)	8 (25,8)	
	лучше	13 (25,5)	2 (6,5)	
Уровень тромбоцитов	также	28 (54,9)	18 (58,1)	< 0,001*

Продолжение таблицы 60

	хуже	0 (0,0)	7 (22,6)	
	лучше	23 (45,1)	6 (19,4)	
Уровень лейкоцитов	также	29 (56,9)	26 (83,9)	< 0,001*
	хуже	2 (3,9)	4 (12,9)	
	лучше	20 (39,2)	1 (3,2)	
Уровень с/я нейтрофилов	также	29 (63,0)	23 (74,2)	0,583
	хуже	10 (21,7)	5 (16,1)	
	лучше	7 (15,2)	3 (9,7)	
Уровень лимфоцитов	также	29 (56,9)	22 (71,0)	0,442
	хуже	12 (23,5)	5 (16,1)	
	лучше	10 (19,6)	4 (12,9)	
Уровень моноцитов	также	41 (80,4)	17 (54,8)	0,003*
	хуже	3 (5,9)	11 (35,5)	
	лучше	7 (13,7)	3 (9,7)	
Уровень СРБ	также	31 (60,8)	25 (80,6)	0,083
	хуже	2 (3,9)	2 (6,5)	
	лучше	18 (35,3)	4 (12,9)	
Уровень Ig G	также	35 (68,6)	28 (90,3)	0,038*
	хуже	8 (15,7)	3 (9,7)	
	лучше	8 (15,7)	0 (0,0)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Таким образом, в группе детей, которые получали этиотропную противовирусную терапию наблюдалась положительная динамика следующих лабораторных показателей: снижение уровня СОЭ 16 (31,4%) & 1 (3,20 %); повышение уровня гемоглобина 13 (25,5%) & 2 (6,5%); снижение уровня тромбоцитов (уменьшение тромбоцитоза) 23 (45,1%) & 6 (19,4%), и его нарастание в группе с ГВИ без ПВТ 0 (0,0%) & 7 (22,6%); снижение уровня лейкоцитов 20 (39,2%) & 1 (3,2%); уменьшение моноцитоза 7 (13,7%) & 3 (9,7%), а также снижение уровня Ig G 8 (15,7%) & 0 (0,0%) по сравнению с группой детей без ПВТ.

Учитывая, что уровень СОЭ относится к лабораторным критериям определения степени активности ЮА, а уровень гемоглобина, тромбоцитов и Ig G являются дополнительными

маркерами лабораторной активности артрита, их достоверное изменение в группе детей с активной ГВИ, получавших ПВТ подчеркивают необходимость назначения этиотропной противовирусной терапии пациентам с ЮА и активными формами ГВИ.

6.3. Опыт применения инозина пранобекс в терапии пациентов с ювенильным артритом

Инозин пранобекс относится к фармакотерапевтической группе «Системное противовирусное средство», код АТХ – J05 AX05 представляет собой синтетический аналог инозина и является метаболитом пуринового нуклеозида аденозина. Инозин широко применяется в медицинской практике, т.к. в отличие от аденозина, химически более стоек. Препарат разрешен для применения на территории РФ, в том числе и у детей с 3-летнего возраста (Регистрационное удостоверение П № 15167/01 от 29.04.2011, выданное Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития). Показаниями для назначения инозина пранобекс являются клеточно-опосредованные иммунодефицитные состояния, связанные с различными вирусными инфекциями: герпесвирусные инфекции (ВПГ-1, ВПГ-2, VZV, ВЭБ, ЦМВ), корь, эпидемический паротит, вирусные гепатиты, папилломавирусная инфекция, подострый склерозирующий панэнцефалит и др. [55,146]. Отсутствие токсических эффектов при введении высоких доз препарата (≥ 1500 мг/кг/день), более чем в 30 раз превосходящих терапевтические (50-100 мг/кг/день), было показано многочисленными исследованиями [197]. Инозина пранобекс усиливает и восстанавливает деятельность клеток иммунной системы, стимулирует образование цитокинов и продукцию антител, в том числе и интерферонов, способствует функциональной активации NK-клеток (англ. Natural killer cells, NK-cells), усиливает хемотаксическую и фагоцитарную активность макрофагов, моноцитов, повышает продукцию эндогенных цитокинов (интерферонов, интерлейкинов), имеет антиоксидантный эффект [16].

Поскольку в основе этиопатогенеза аутоиммунных заболеваний (и ЮИА в частности) лежит дисбаланс клеточного звена иммунитета (Th1/Th2-клеток), и при ЮА наблюдается повышенная активность Th1-клеток, является очевидным, что иммуномодулирующая терапия должна включать препараты, понижающие активность Th1- и повышающие активность Th2-клеток. В настоящее время нет препаратов, разрешенных к медицинскому применению при аутоиммунных заболеваниях и обладающих способностью изменять баланс Th1/Th2-клеток в указанном направлении. Поэтому основанием для применения иммуномодуляторов при аутоиммунных заболеваниях являются инфекционные процессы, осложняющие течение основного заболевания [61].

Инозина пранобекс (Изоприназин® Teva Pharmaceutical Industries Ltd), согласно инструкции, в дозе 50 мг/кг/сут, разделенной на 3-4 приема, курсом 10 дней – получали 4 ребенка.

В данную группу были включены 3 девочки в возрасте до 6 лет и 13 лет с активной ВГЧ-6А/В, ВЭБ и ГВИ сочетанной этиологии (ВГЧ-6А/В + ВЭБ) с суставной формой ЮА (2 ребенка – с олиго- и 1 – с полиартритом), получавшие в качестве базисной терапии артрита ССЗ, и один мальчик 12 лет с активной ВЭБ-инфекцией и ювенильным спондилоартритом, который также получал в качестве базисного препарата сульфасалазин.

На 4-5 сутки лечения инозином пранобекс была отмечена отрицательная динамика суставного синдрома в виде появления утренней скованности, нарастания артралгий и увеличение объема пораженных суставов (за счет отека и экссудативного компонента), а также повышения локальной температуры над суставами у 3 детей: двух девочек с суставной формой ЮА с олиго- и полиартритом и мальчика с ЮСА. У одного из них (девочки с суставной формой ЮА и олигоартритом) было зафиксировано нарастание гуморальной активности основного заболевания (СОЭ до 28 мм/ч, СРБ до 7,6 мг/дл).

В связи с вышеизложенным, инозин пранобекс был отменен, но после купирования обострения суставного синдрома повторно больше не назначался (Рисунок 38).



Рисунок 38 – Обострение суставного синдрома у пациентов с ГВИ и ЮА на фоне применения инозина пранобекс. Детское ревматологическое отделение УДКБ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

6.4. Тактика ведения пациентов с ювенильным артритом на фоне активных форм герпесвирусных инфекций

У каждого второго ребенка с ЮА имеет место активная ГВИ, которая представлена моноинфекцией в 73% случаев и в 1,5 раза чаще выявляется у пациентов с **системной формой ЮА, что свидетельствует об участии активных форм ГВИ в формировании наиболее тяжелых, системных вариантов ЮА.** Классические клинические проявления активной ГВИ в виде пузырьковых высыпаний отмечаются у 1/5 детей, в остальных случаях активные формы ГВИ протекают в виде неспецифических клинических проявлений и могут быть подтверждены лабораторно обнаружением ДНК ГВИ в крови пациентов. Несмотря на отсутствие значимых различий среди выделенных лабораторных маркеров активной ГВИ в зависимости от формы и варианта артрита, установлено, что доля **активной моно-VZV** в зависимости от формы и варианта ЮА достоверно больше **при системной форме ЮА** и SpA по сравнению с суставной формой 17,1%&4,5% ($p=0,027$).

Возраст пациентов и возраст дебюта ЮА у пациентов достоверно различался в зависимости от этиологии активной ГВИ: дети с активной альфа-ГВ (моноинфекцией VZV и ВПГ-1) были старше, чем дети с активной моноинфекцией ВГЧ-6А/В и ВЭБ, а **медиана возраста дебюта ЮА** у пациентов с **активной моноинфекцией VZV** составила 8 лет (IQR 5-10 лет), и портрет пациента с ЮА и активными формами ГВИ – это преимущественно девочки в возрасте 7-11 лет с системной формой ЮА.

Клинические проявления активной ГВИ более, чем в половине случаев (78,3%) неспецифические и представлены явлениями гранулезного фарингита, генерализованной лимфаденопатией, гипертрофией аденоидов и небных миндалин, гепатолиенальным синдромом, достоверно более выраженными по сравнению с пациентами без ГВИ. Активная герпесвирусная инфекция у детей с ЮА протекает в виде кожной (35,4%), лимфопролиферативной (35,4%) и смешанной форм (29,3%). Кожные формы преимущественно вызваны альфа-ГВ у детей 12 лет и старше, лимфопролиферативная – ВГЧ-6А/В и ВЭБ у детей младше 6 лет. Смешанная форма характерна для детей 7-11 лет.

У детей с ЮА и активными формами ГВИ в анамнезе имелось указание на длительное течение не диагностированных герпесвирусных инфекций: частые (ежемесячные) респираторные инфекции, адено- и тонзиллэктомия.

Анализ клинических особенностей течения ЮА на фоне активных форм ГВИ показал, что **ЮА на фоне активных форм герпесвирусных инфекций протекает с более выраженной**

активностью по сравнению с пациентами без ГВИ: 3 степень активности ЮА (30,5%&7,3%) и была наиболее выражена в возрастной группе старше 12 лет (26,3%&0%). Наибольшую степень активности ювенильного артрита имеют пациенты с лимфопролиферативной формой активной ГВИ (2 и 3 степень) – 44,8% и 34,5%; 2 степень активности – пациенты со смешанной формой 41,7%; минимальной (0-1 степень) была активность ЮА у пациентов с кожной формой активной ГВИ 31%.

Принимая во внимание, что у пациентов с системными и суставными (полиартикулярными) формами ЮА на фоне суставного синдрома могут присутствовать экстраартикулярные проявления и симптомы системного лимфопролиферативного синдрома – генерализованная лимфаденопатия, гепато- и/или спленомегалия [32], то для качественной и количественной оценки и сравнения лимфопролиферативного синдрома у больных ЮА с ГВИ и без ГВИ, было разработано и обосновано три **интегральных показателя (ИП) и определены их пороговые значения для критериев тяжелого течения ЮА и обследования пациентов на ГВИ (ИП 1 \geq 5, ИП 2 \geq 3, ИП 4 \geq 6).**

Альфа-герпесвирусные инфекции (ВПГ-1 и VZV) у пациентов с ЮА клинически имеют преимущественно местные кожные проявления, с менее выраженными проявлениями системного заболевания (лимфаденопатия, поражение ротоглотки, гепатолиенальный синдром и гематологические проявления), РРИ до дебюта ЮА для них не характерны. Инфекции, вызванные ВГЧ-6, ВЭБ и ГВИ сочетанной этиологии характеризуются более ранним дебютом, выраженным лимфопролиферативным синдромом, изменениями по данным клинического анализа крови и наличием РИИ в анамнезе.

Учитывая вышеизложенное, была сформулирована тактика ведения пациентов на фоне активных форм ГВИ и алгоритм назначения препаратов с противовирусной активностью (Рисунок 39).

Таким образом, при регистрации у пациентов с ЮА клинически манифестных форм инфекции, вызванной VZV в дебюте заболевания в возрасте 8 лет и старше, указании в анамнезе на РРИ, адено- и/или тонзиллотомию, а также высокой (третьей) степени активности ЮА и при получении значений интегральных показателя оценки лимфопролиферативного синдрома для ИП 1 \geq 5, ИП 2 \geq 3, ИП 4 \geq 6 возможно прогнозировать у них наличие активных форм ГВИ и целесообразным является обследование на ГВИ – проведение ПЦР-исследования крови качественным или количественным методом. При обнаружении активных форм герпесвирусных инфекций рекомендуется назначение препаратов с противовирусной активностью на фоне стандартной базисной терапии ЮА.

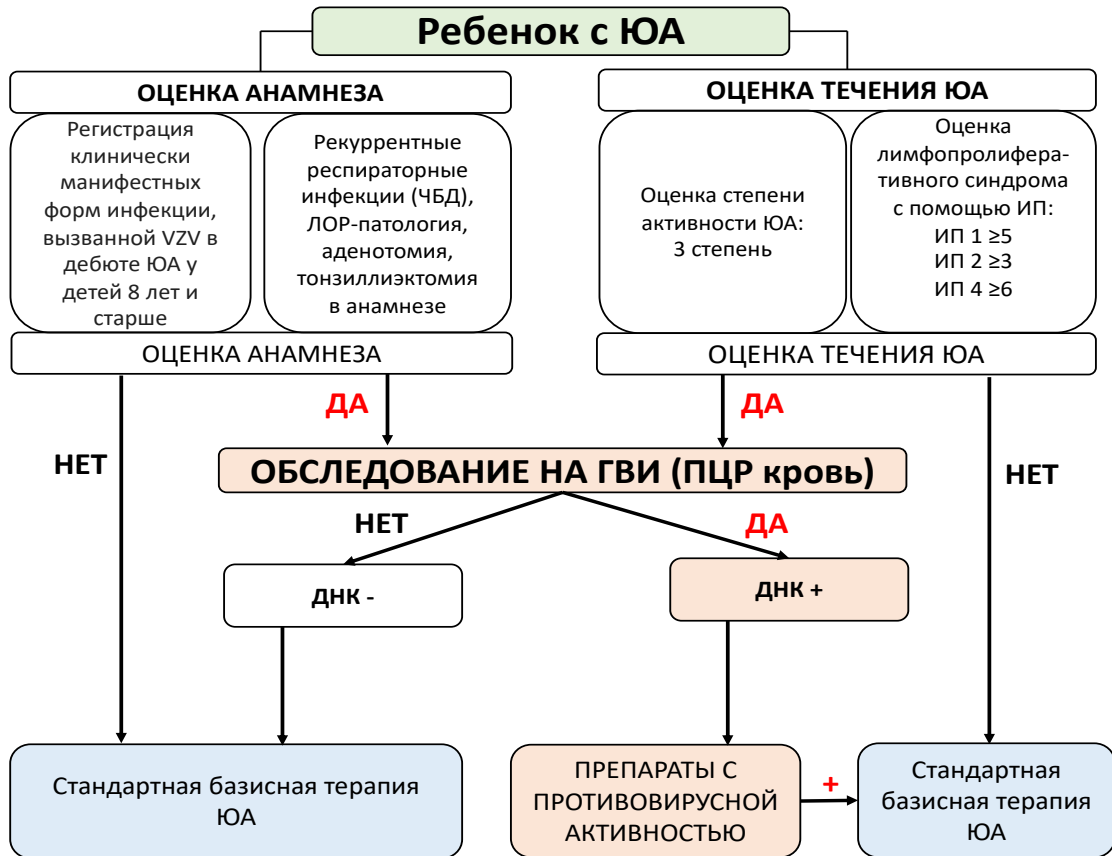


Рисунок 39 – Тактика ведения пациентов на фоне активных форм ГВИ и алгоритм назначения препаратов с противовирусной активностью [разработан автором]

При выявлении альфа-герпесвирусных инфекций (ВПГ-1 и VZV), которые клинически имеют преимущественно местные кожные проявления, с менее выраженными проявлениями системного заболевания (лимфоаденопатия, поражение ротоглотки по типу гранулезного фарингита, гепатолиенальный синдром и гематологические проявления) – назначение аналога ациклического нуклеозида, обладающего высокоизбирательным действием на α -герпесвирусы – ацикловира. А при выявлении инфекции, вызванной ВГЧ-6, ВЭБ и ГВИ сочетанной этиологии, характеризующиеся более ранним дебютом, выраженным лимфопролиферативным синдромом, изменениями по данным клинического анализа крови и наличием РРИ в анамнезе, а, следовательно, более тяжелым и осложненным течением ЮА с развитием системных форм, – назначение препарата с опосредованным противовирусным действием ВВИГ.

Для удобства использования разработанного алгоритма тактики ведения детей с ювенильными артритам для прогноза и диагностики активных форм ГВИ, была создана программа для ЭВМ «Прогноз наличия активной герпесвирусной инфекции у детей с ювенильными артритам», которая предназначена для использования практическим врачом

(педиатром, ревматологом, инфекционистом) для определения тактики дальнейшего обследования пациента с учетом прогноза наличия активной герпесвирусной инфекции. Программа на основании отмеченных «чекбоксов» с оценкой данных анамнеза и клинических проявлений (течения ЮА), запускает алгоритм, который считает сумму показателей и после обработки данных пациента, посредством JavaScript кода, выводит модальное окно с результатами прогноза о риске наличия активной герпесвирусной инфекции (или его отсутствии) и автоматически определяет тактику дальнейшего обследования пациента (Рисунок 40, Рисунок 41).

The image shows two screenshots of a web application interface for assessing the risk of active herpesvirus infection in children with juvenile arthritis. The interface is divided into two main sections: "ОЦЕНКА ДАННЫХ АНАМНЕЗА" (Anamnesis Assessment) and "ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ" (Clinical Manifestations Assessment).

Left Panel (Initial State):

- ОЦЕНКА ДАННЫХ АНАМНЕЗА:**
 - Регистрация клинически манифестных форм инфекции Varicella zoster (ветряная оспа, опоясывающий герпес) в дебюте ювенильного артрита у детей 8 лет и старше. Да Нет
 - Рекуррентные респираторные инфекции (ежемесячные острые респираторные инфекции), аденомотия, тонзиллэктомия в анамнезе. Да Нет
- ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ:**
 - Явления гранулезного фарингита. Да Нет
 - Гипертрофия небных миндалин. Не увеличены 1 степени 2 степени 3 степени
 - Оценка степени гипертрофии аденоидов. Не увеличены 1 степени 2-3 степени
 - Увеличение лимфоузлов. Лимфоузлы не увеличены Увеличение лимфоузлов 1 степени Увеличение лимфоузлов 2 степени Увеличение лимфоузлов 3 степени
 - Увеличение печени. Да Нет
 - Увеличение селезенки. Да Нет

Right Panel (Result State):

- The same form is shown, but a modal window titled "Результат" is overlaid.
- The modal window displays the text: "Риск наличия активной герпесвирусной инфекции низкий, дополнительное обследование пациента не требуется".
- The modal window has a "Закрыть" (Close) button.

The footer of both panels contains the text: "© ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора".

Рисунок 40 – Пример использования программы для ЭВМ «Прогноз наличия активной герпесвирусной инфекции у детей с ювенильными артритами» (риск наличия активной герпесвирусной инфекции низкий)

Рисунок 41 – Пример использования программы для ЭВМ «Прогноз наличия активной герпесвирусной инфекции у детей с ювенильными артритами» (риск наличия активной герпесвирусной инфекции высокий)

Клинический пример

Таня Р., 3 года 4 мес., поступила в отделение патологии детей раннего возраста «УДКБ №1» ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова с жалобами на боли в левом коленном суставе, ограничение подвижности в голеностопных суставах.

Диагноз: Ювенильный ревматоидный артрит, системная форма, алерго-септический вариант, серонегативный по ревматоидному фактору, активность 2-1 ст, НФ 2, рентгенологическая стадия I. Опоясывающий лишай без осложнений (B02.9).

Девочка от 5 беременности, протекавшей с нефропатией, 2 срочных самостоятельных родов. Вес при рождении 3200 гр, рост 51 см, по Ангар 7/8 баллов. На смешанном вскармливании с рождения. Раннее физическое и психомоторное развитие по возрасту. Перенесенные заболевания: на 1-ом году а/н невролога по поводу ППЦНС, пирамидной недостаточности, ОРВИ до 6-8 раз в год. Из детских инфекций перенесла ветряную оспу в 1г. 10 мес. Привита по возрасту, реакция Манту – отр. Наследственный анамнез: отягощен по онкопатологии по линии отца. Аллергический анамнез: Пищевая аллергия в виде сыпи на яйцо, говядину, молоко, курицу, свинину, апельсин (на эти же продукты выявлены специфические IgE).

Из анамнеза заболевания известно, что больна в течение года, когда в начале **января** мама обратила внимание на отёчность голеностопных суставов у девочки (перестала застёгиваться высокая зимняя обувь). Периодически отмечались подъёмы температуры до

37,5⁰С, мелкоточечная сыпь на ножках. Лечения не проводилось. Через месяц – ежедневные подъемы температуры до фебрильных цифр в вечернее время, появилась полиморфная сыпь на теле. При обследовании: в ОАК – лейкоциты $12,3 \times 10^{12}/л$ (п/я 12%, с/я 50%, лимф. 33%), СОЭ 44 мм/час. В ОАМ – лейкоцитурия 10-15 в п/зр, по Нечипоренко 11000. Данное состояние было расценено как «аллергический дерматит, реакция на прорезывание зубов. Инфекция мочевыводящих путей», назначен амоксициллина клавулонат. В **феврале** ребенок был госпитализирован по месту жительства, в **марте** переведен в ОДГБ г. Оренбурга, где находился с диагнозом: «Хламидийная инфекция. Группа высокого риска по системным заболеваниям соединительной ткани. ЖДА легкой степени. Пиелозктазия справа. Пищевая аллергия». Получала: рокситромицин, ликопад, цефтриаксон, метронидазол, полиоксидоний; после выписки диклофенак, супрастин, трентал, мальтофер – без эффекта (продолжала лихорадить в вечернее и ночное время, появилась скованность в коленных суставах). Консультирована кардиоревматологом: не исключен дебют ЮИА, алерго-септический вариант. В **апреле** впервые госпитализирована в «УДКБ №1» Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, при поступлении: лихорадка до 38⁰С, полиморфная сыпь над суставами конечностей, системная лимфоаденопатия, гепато-спленомегалия. Суставной синдром – при ходьбе щадит правую ножку, ограничение сгибания в правом коленном суставе, внутренняя ротация в правом голеностопном суставе при ходьбе, ограничение подвижности в шейном отделе позвоночника. При обследовании: гипохромная анемия, лейкоцитоз от 15 до 41 тыс, тромбоцитоз до 701 тыс, СОЭ до 44мм/ч, СРБ +++++, однократно РФ ++. Иммуногенетическое исследование: HLA – фенотипы I класса характерные для ЮИА – A2, B35, B27. На рентгенограммах коленных и голеностопных суставов умеренный остеопороз суставных концов. На Эхо-КГ – небольшое количество выпота в полости перикарда. Консультирована окулистом – данных за увеит нет. Для исключения онкогематологической патологии была проведена пункция костного мозга (миелограмма в норме). В качестве базисной терапии с **мая** назначен метотрексат 2,5мг/нед (5,2мг/м²) и сульфасалазин 250мг/сут, проведено три курса микропульстерапии ГКС (метипредом) с введением ВВИГ (Пентаглобина). Состояние девочки за время наблюдения оставалось не стабильным, и в **июне** к терапии добавлен преднизолон 7,5мг/сут per os. Лихорадка купировалась, суставной синдром был практически не выражен. При повторном поступлении в клинику в **сентябре** состояние средней тяжести, признаки медикаментозного синдрома Иценко-Кушинга, суставной синдром представлен экссудативно-пролиферативными изменениями в коленных суставах (больше справа), утренняя скованность до 30 мин. Генерализованная лимфоаденопатия 2-3 степени, гепатоспленомегалия, высокая гуморальная активность (СОЭ до 32 мм/ч, СРБ до 12 мг/дл). Висцеральные проявления купировались, данных за увеит нет. Проведен один курс микропульстерапии ГКС с введением ВВИГ, базисная терапия

продолжена, сульфасалазин отменен. На фоне проводимой терапии состояние ребёнка улучшилось, не лихорадит, суставной синдром представлен болезненностью при максимальном сгибании в правом коленном суставе, утренняя скованность в суставах выражена незначительно. В ноябре отмечалось ухудшение состояния на фоне перенесенного афтозного стоматита: повышение t до $37,8^{\circ}\text{C}$, отечность и болезненность в голеностопных суставах, утренняя скованность, которые купировались на фоне продолжения назначенной базисной терапии. За 3 дня до плановой госпитализации в декабре у ребенка появились жалобы на болезненность в левом коленном суставе.

При осмотре: состояние средней тяжести по основному заболеванию, самочувствие не нарушено, не лихорадит, признаки медикаментозного синдрома Иценко-Кушинга. Кожа чистая, бледная. Видимые слизистые чистые, влажные, зев не гиперемирован, задняя стенка глотки рыхлая, миндалины увеличены I ст, наложений нет. Дыхание через нос свободное, выделений из носа нет. Лимфоузлы шейных групп увеличены до 10-12 мм, более 3 в группе, подмышечные и паховые – до 10 мм, безболезненные, подвижные, мягко-эластичной консистенции, кожа над ними не изменена. В легких дыхание проводится равномерно, везикулярное, хрипы не выслушиваются. Область сердца при визуальном осмотре не изменена. Тоны сердца громкие, непостоянная дыхательная аритмия. Живот не увеличен, безболезненный при пальпации, мягкий. Язык обложен у корня белым налетом. Печень выступает из-под реберной дуги на 3,5 см по среднеключичной линии (увеличена). Селезенка не пальпируется. Стул 1 раз в день, самостоятельный. Область почек не изменена. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Отеков нет. Наружные половые органы сформированы по женскому типу, правильно. Менингеальных знаков нет. Мышечная гипотония. Суставной синдром: умеренные пролиферативными изменения в коленных суставах – отмечается небольшая разница в объеме коленных суставов (больше справа), локальная температура над суставами не повышена, походка нарушена – поворачивает правую стопу внутрь, умеренное ограничение подвижности в шейном отделе позвоночника (Рисунок 42).



Рисунок 42 – Ограничение подвижности в шейном отделе позвоночника у ребенка с ГВИ и системной формой ЮА. Детское ревматологическое отделение УДКБ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Общеклинический анализ крови при поступлении: Нв – 83 г/л, Эритроц. – $5,07 \times 10^{12}/л$, Лейкоц. – $16,8 \times 10^9/л$, Тромбоц. – $519 \times 10^9/л$, п/я – 3, с/я – 62, мон. – 7, лимфоц. – 27, СОЭ – 11 мм/час. Биохимический анализ крови – без особенностей.

Иммунологический анализ крови при поступлении: СРБ 9,53 мг/дл (0-0,8), комплемент – 34,5 гем.ед (норма 20-40), АСЛО – 0 МЕ/мл (0-125), РФ (кач) отриц, АНФ (антинуклеарный фактор) - отр, Ат к ДНК – 2,52 МЕ/мл (0-20), Ат к КЛ IgM 3,01 МЕ/мл, Ат к КЛ IgG 10,58 (норма до 10), IgA 65 мг/дл, IgM 148 мг/дл, IgG 1280 мг/дл – норма.

ПЦР: ДНК ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6А/В (кач.) – не обнаружено.

ЭКГ: синусовая аритмия, нарушение метаболических процессов миокарда.

Консультация окулиста: данных за увеит нет.

Рентгенограмма коленных суставов: выраженный остеопороз суставных концов. Суставные щели не изменены. Суставные поверхности четкие, ровные. Мягкие ткани утолщены завуалированы. Голеностопные суставы: равномерный выраженный остеопороз

суставных концов, суставные щели не изменены, суставные поверхности четкие. Мягкие ткани завуалированы.

ЭХО-КГ: добавочная хорда и трабекула в полости левого желудочка, диаметры полостей сердца и толщина миокарда в пределах нормы. Систолическая и диастолическая функции не нарушены. Листки перикарда уплотнены, по задней стенке левого желудочка минимальная сепарация листков перикарда в диастолу до 1,5мм.

Состояние девочки за время госпитализации оставалось удовлетворительным. Получала: преднизолон 7,5мг/сут, вольтарен 25мг/сут, метотрексат 5 мг (10,87мг/м²)/неделю, фолиевую кислоту ежедневно, кроме дней приема метотрексата, кальций-Д3-никомед.

На 5-е сутки пребывания в стационаре отмечено однократное повышение температуры до субфебрильных цифр и появление группы красных папул в области левого бедра и ягодицы с последующей трансформацией в пузырьковые элементы (Рисунок 43).



Рисунок 43 – Пузырьковые высыпания и обострение суставного синдрома у ребенка с ГВИ и ЮА. Детское ревматологическое отделение УДКБ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

В связи с этим, наряду с проводимой базисной терапией, был сразу назначен противовирусный препарат – аналог ациклического пуринового нуклеозиды, обладающего высокоизбирательным действием на α -герпесвирусы – ацикловир (Ацикловир®) по 200 мг 5 раз в день.

На фоне появления высыпаний отмечено некоторое ухудшение суставного синдрома в виде появления утренней скованности в шейном отделе позвоночника, отмечалась незначительная отечность голеностопных суставов, правого коленного сустава, которые купировались на 4-е сутки противовирусной терапии.

Клинический анализ крови в динамике на 7-й день госпитализации: Hb –85 г/л, Эритроц. – $4,55 \times 10^{12}$ /л, Лейкоц. – $9,9 \times 10^9$ /л, Тромбоц. – 449×10^9 /л, п/я – 3, с/я – 84, мон. – 4, лимфоц. – 11, СОЭ – 10 мм/час. Биохимический анализ крови – без особенностей.

Девочка выписана домой в состоянии средней тяжести (по основному заболеванию) с рекомендациями продолжить базисную противоревматическую терапию.

Данный клинический пример демонстрирует особенности течения α -герпесвирусной инфекции, вызванной VZV, у ребенка с тяжелой системной формой ЮИА, получающего иммуносупрессивную терапию. Принимая во внимание перенесенную ветряную оспу и частые РРИ в анамнезе, нельзя исключить наличие у девочки активной или персистирующей ГВИ до манифестации ЮА. Усиление проявлений суставного синдрома на фоне афтозного стоматита герпесвирусной этиологии, демонстрирует изменение активности ЮА на фоне реактивации ГВИ. Однако, учитывая 4 курса терапии ВВИГ (который имеет опосредованное противовирусное действие), проведенные в дебюте заболевания, выявить ДНК вирусов герпеса в крови методом ПЦР в момент настоящего обследования не удалось. Отсутствие ДНК ВПГ-1 при течении активной инфекции является достаточно частой ситуацией и может быть объяснено коротким периодом виремии, характерным для альфа-герпесвирусных инфекций, что затрудняет лабораторную диагностику и подчеркивает необходимость клинической диагностики ГВИ.

Клинические проявления α -герпесвирусной инфекции в виде пузырьковых высыпаний позволили своевременно диагностировать активную VZV-инфекцию (опоясывающий герпес) и назначить наряду с базисной, противовирусную терапию, что способствовало быстрому купированию обострения суставного синдрома.

6.5. Резюме по главе 6

Для изучения влияния активной герпесвирусной инфекции у детей с ЮА на эффективность проводимой базисной терапии артрита была проанализирована динамика степени активности и особенности клинического течения основного заболевания у пациентов с активными формами ГВИ без (n = 31) и без ГВИ без ВВИГ (n = 79). Сравнимые группы пациентов с ЮА с ГВИ без ПВТ и без ГВИ без ВВИГ для оценки эффективности проводимой базисной терапии были сопоставимы по полу, возрасту, формам артрита, а также по возрасту дебюта заболевания, характеристикам суставного синдрома (по числу активных суставов) и функциональной способности суставов (классу нарушения функции суставов), а также проводимой базисной терапии.

Результаты оценки динамики степени активности и суставного синдрома (по количеству активных суставов) у пациентов сравниваемых групп через 4-6 недель показали, что дети с **ГВИ без ПВТ** достоверно чаще имели 3 (высокую) степень активности артрита. Статистически достоверных различий по характеристикам суставного синдрома (по числу активных суставов), классу нарушения функции суставов в динамике через 4-6 недель не получено. Однако в группе с **ГВИ без ПВТ** была больше доля пациентов с полиартритом и с нарушением функции суставов II класса, а также имело место нарушение функции суставов III класса.

Вышеизложенное позволяет сделать вывод о том, что наличие активной ГВИ у пациентов с ЮА ухудшает ответ пациентов на проводимую базисную терапию артрита (вызывает резистентность к проводимой базисной терапии ЮА).

Для изучения эффективности противовирусной терапии в комплексном лечении ЮА, протекающего на фоне активных форм ГВИ проведена оценка динамики клинико-лабораторных показателей (клинических и лабораторных маркёров активности герпесвирусных инфекций, клинических проявлений лимфопролиферативного синдрома с использованием ИП, степени активности артрита, суставного синдрома и лабораторных показателей) у пациентов с активными формами ГВИ, получавших противовирусную терапию (ГВИ с ПВТ, n = 51) и у пациентов с активными формами ГВИ без противовирусной терапии (ГВИ без ПВТ, n = 31) через 4-6 недель. Сравнимые группы были сопоставимы по полу, возрасту, формам артрита, этиологии ГВИ, возрасту дебюта ЮА и проводимой базисной терапии артрита.

Анализ динамики проявлений активной ГВИ после проведения ПВТ подтверждает целесообразность назначения противовирусной терапии пациентам с активными формами ГВИ – как при классических клинических проявлениях в виде пузырьковых высыпаний (орофациальный герпес, стоматит, ветряная оспа, опоясывающий лишай), так и при идентификации ДНК вирусов герпеса 4, 5 и 6-го типов в крови (методом ПЦР). При отсутствии ПВТ у большинства пациентов (86,7%) сохраняется клинико-лабораторная активность ГВИ.

Анализ динамики клинических проявлений и выраженности лимфопролиферативного синдрома у пациентов сравниваемых групп показал, что в группе детей, которые получали этиотропную противовирусную терапию наблюдалась положительная динамика по всем клиническим проявлениям активной ГВИ: уменьшение выраженности гипертрофии аденоидов и миндалин, лимфоаденопатии, гепатоспленомегалии. В группе детей без ПВТ положительная динамика отсутствовала или была менее выражена. Учитывая вышеизложенное, можно подчеркнуть необходимость назначения ПВТ детям с ЮА и активными формами ГВИ.

Анализ динамики ИП у пациентов сравниваемых групп показал, что при обследовании через 4-6 недель у детей с ГВИ с ПВТ лимфопролиферативный синдром, оцененный с помощью ИП 1 – ИП 4 был менее выражен. Значения всех четырех ИП имели более выраженную

положительную динамику у детей, которые получали этиотропную противовирусную терапию. Полученные данные позволяют рекомендовать ИП для комплексной оценки эффективности проводимой терапии.

Анализ динамики степени активности артрита показал, что в группе детей с ЮА и активными ГВИ, которые получали этиотропную противовирусную терапию, уменьшалась степень активности артрита и выраженность суставного синдрома (по количеству активных суставов), по сравнению с группой детей без ПВТ, у которых положительные изменения были менее выражены или зафиксирована отрицательная динамика изучаемых показателей.

Анализ и интерпритация динамики лабораторных показателей у пациентов сравниваемых групп показал, что в группе детей, которые получали этиотропную противовирусную терапию наблюдалась положительная динамика следующих лабораторных показателей: по сравнению с группой детей без ПВТ.

Учитывая, что уровень СОЭ относится к лабораторным критериям определения степени активности ЮА, а уровень гемоглобина, тромбоцитов и Ig G являются дополнительными маркерами лабораторной активности артрита, их достоверное изменение в группе детей с активной ГВИ, получавших ПВТ подчеркивают необходимость назначения этиотропной противовирусной терапии пациентам с ЮА и активными формами ГВИ.

Инозин пранобекс, относящийся к фармакотерапевтической группе «Системное противовирусное средство» обладает иммуномодулирующей активностью и его применения привело к обострению суставного синдрома у 3-х из 4-х леченных пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сохраняющийся на протяжении многих лет интерес исследователей и практикующих врачей различных специальностей к герпесвирусным инфекциям не является случайным – высокая мутационная активность вирусного генома способствует «ускользанию» вируса от иммунологического контроля, индуцируя латентную, острую и реактивированную формы инфекции, ухудшающие качество жизни пациента [5,43,102,138,171,193].

Несмотря на интенсивное изучение вирусов группы герпеса, по-прежнему в современной детской ревматологии сохраняет актуальность проблема коморбидных хронических вирусных инфекций и их участия в развитии иммунокомплексных воспалительных процессов. На протяжении многих лет в литературе дебатруется этиологическая связь ЮА с вирусной инфекцией [17,71,85,118,121,131,150,155,166]. В отечественной и зарубежной литературе имеются данные о роли инфекционного фактора и частоте герпесвирусных инфекций у пациентов с ревматоидным и ювенильным артритом, однако отсутствуют данные о структуре активных форм герпесвирусных инфекций у детей с ювенильным артритом в возрастном аспекте в зависимости от тяжести течения артрита.

В ходе проведенного анализа данных комплексного обследования 164 детей в возрасте от 1 года до 17 лет, находящихся на стационарном лечении с разными формами и вариантами воспалительных заболеваний суставов, активные формы ГВИ выявлены у 50% детей, среди всех ГВИ – 27% составили ГВИ сочетанной этиологии. Критерием установления активной формы ГВИ у пациентов было выделение ДНК ГВИ в крови и/или наличие активных кожных проявлений ГВИ на момент обследования. Анализ частоты выявления маркеров каждого из вирусов герпеса показал, что у обследованных пациентов с ЮА чаще всего выявлялись маркеры активной ВЭБ и ВГЧ-6А/В – по 32%, а также ВПГ-1 – 25%, реже – VZV – 17%. Активная ЦМВ не была зарегистрирована ни у одного пациента с ЮА.

В большинстве исследований, посвященных изучению структуры и частоты герпесвирусных инфекций у пациентов с ювенильными артритами, определялись уровни специфических антител IgM и IgG к антигенам герпесвирусов. Так, в работах Харитоновой Л.А., Соболевой Н.Г. из 86 детей с ювенильным артритом в возрасте от 3 до 15 лет, носительство или активация герпесвирусных инфекций зафиксированы у большинства детей. Чаще определялось носительство ЦМВ (67,4%), реже – ВЭБ (15,1%) и ВПГ-1 и 2 типов (12,8%). У 27,9% детей одновременно определялись специфические IgG к антигенам нескольких герпесвирусов методом иммуноферментного анализа [76].

Группой ученых из Екатеринбурга проведен анализ пациентов детского возраста с ревматоидным и реактивным артритом. У обследованных обнаруживались антитела к ЦМВ в 33% случаев, ВПГ-1 – 25%, ВЭБ – 10% [72].

Clara Udaondo с соавт. провели проспективное многоцентровое наблюдательное исследование в Испании, в которое был включен 371 ребенок (181 с ЮИА и 190 без ЮИА). Авторы не обнаружили различий в частоте инфицирования или тяжести герпесвирусной инфекции между пациентами с ЮИА и без них. Течение инфекционного процесса в большинстве случаев было легким. Возраст младше 4 лет увеличивал риск заражения в обеих группах. Более высокая активность заболевания была связана с более высоким уровнем инфицирования [100].

Curtis J.R. показал, что частота выявления моно-инфекции у детей с ювенильным артритом составляет 47%, микст-инфекции с положительными маркерами двух и более активных ГВИ – 53% пациентов [182].

Зборовская И., продемонстрировала у 87% обследованных при длительности течения ревматоидного артрита в среднем $11,2 \pm 2,3$ года сочетанное носительство вирусов семейства *Herpesviridae* в разных вариациях. При этом у 73,9% больных выявлялись антитела к ВПГ-1, у 63% – к ЦМВ и у 43% пациентов – к ВЭБ [25].

Таким образом, существующие данные о частоте и структуре герпесвирусных инфекций у пациентов с ювенильными артритом в основном базируются на результатах непрямых методов диагностики, что имеет свои ограничения в связи с возможностью ложноположительных результатов вследствие поликлонального иммунного ответа у пациентов с аутоиммунным заболеванием.

В настоящем исследовании мы руководствовались данными прямых методов диагностики (определение ДНК герпесвирусов в крови методом ПЦР), являющихся «золотым стандартом» для установления активности ГВИ [5,29,41,46]. Подобная тактика позволяет не только говорить о вероятной роли того или иного вируса, как триггера развития аутоиммунного заболевания, но и определять тактику ведения детей с ЮА, определяя показания к назначению препаратов с противовирусным действием.

Мы установили, что у пациентов с наиболее тяжелыми, системными формами ЮА в 1,5 чаще выявлялись активные формы ГВИ, по сравнению с суставными (64,7%&43,8%). Полученные данные находят подтверждение в литературе: при активной форме и носительстве ГВИ ювенильный артрит протекает в более тяжелых формах. Обнаружение антигенов герпесвирусов в тканях сустава и клетках крови больных ЮА может быть свидетельством его роли в развитии патологического процесса. [33,60,71,139,178,200]. По данным Pratesi F., ВЭБ может провоцировать синтез антицитрулиновых антител, которые способны взаимодействовать с цитрулиновыми белками ВЭБ и участвовать в патогенезе ЮА [175].

По данным Насонова Е.Л., ВЭБ, как поликлональный В-клеточный активатор, может индуцировать синтез ревматоидного фактора у здоровых людей и значительной мере – у больных ревматоидным артритом (РА) [52].

Таким образом, влияние ГВИ как триггерного фактора очевидно, в то время как его этиологическая роль только предполагается.

Согласно полученным нами данным, наиболее неблагоприятной в отношении развития тяжелых системных форм ЮА у детей младше 6 лет является ВГЧ-6А/В, у детей младшего школьного возраста – ВЭБ, у подростков – VZV.

В исследовании Халдина А.А. показано, что при суставной форме ЮИА достоверно чаще обнаруживаются антитела IgG ВПГ-1 и ВГЧ-6А/В – у 33% и 10% обследованных пациентов соответственно, по сравнению с VZV. Антитела IgG ВЭБ и ВГЧ-6А/В были выявлены у 35% детей с хроническим реактивным артритом, по сравнению с ВПГ-1 и VZV – у 13% больных. При системном варианте ЮИА герпесвирусная инфекция выявляется чаще, чем при других вариантах и формах ЮИА – у 62% обследованных, при этом у 7% детей преобладает активная инфекция ВПГ-1 и ВЭБ [53].

В исследовании, опубликованном Петровым А.В., показано, что сочетанная персистенция ВПГ-1 и ВПГ-2 с ЦМВ, ВЭБ и внутриклеточными возбудителями (*Mycoplasma arthritidis*, *Mycoplasma fermentans*, *Ureaplasma trealiticum*, *Chlamidia trachomatis*) возможна у 67,9% больных в дебюте и ранней стадии ревматоидного артрита (РА). При персистенции различных инфекционных агентов установлены особенности клинического течения РА. Так, высокая степень активности артрита с развитием системных проявлений зафиксирована у пациентов с активной ГВИ. Быстрый темп прогрессии костной деструкции отмечается при персистенции *Chlamidia trachomatis* а серонегативность артрита – при инфицировании микоплазмами (*Mycoplasma arthritidis*, *Mycoplasma fermentans*) и *Ureaplasma trealiticum* [59].

Таким образом, у каждого второго ребенка с ЮА имеет место активная ГВИ, которая представлена моноинфекцией в 73% случаев и выявляется в 1,5 раза чаще у пациентов с системными формами ЮА, по сравнению с суставными (64,7%&43,8%), что согласуется с данными литературы. VZV способствует развитию системной формы ЮА (17,6%) и СПА (17,1%), по сравнению с суставной формой ЮА (4,5%).

Учитывая вышеизложенное, в комплекс обследования детей с ЮА необходимо включать определение ДНК вирусов герпеса в крови методом ПЦР.

Особенностью герпесвирусов является их внутриклеточное расположение в организме хозяина, тропность к нервным и эпителиальным клеткам, персистенция и латенция в различных тканях. В клетках тропных тканей герпесвирусы способны непрерывно или циклично размножаться. Выделяют три основных вида стратегии персистенции возбудителя в организме

хозяина: «тайное присутствие» (stealth), позволяющее патогену избежать немедленного распознавания иммунной системой человека, «саботаж» (повреждение механизмов иммунной защиты) и «эксплуатацию», т.е. использование механизмов иммунитета в своих интересах [21]. Пожизненной персистенции в организме способствует использование вирусами герпеса всех трех видов стратегий. Поэтому, находясь в латентном состоянии в нейронных (ВПГ-1, VZV), гемопоэтических (ЦМВ) и лимфоидных (ВЭБ) клетках вирусы герпеса способны длительно избегать иммунного распознавания. Наиболее распространенным является семейство альфа-герпесвирусов – ВПГ-1 и VZV.

Клинические проявления ГВИ в виде пузырьковых высыпаний зафиксированы нами у 1/5 пациентов (21,7%) с ЮА, самым частым был опоясывающий герпес. В остальных случаях проявления активных форм ГВИ были неспецифическими и представлены явлениями гранулезного фарингита, генерализованной лимфоаденопатией, гипертрофией аденоидов и небных миндалин, гепатолиенальным синдромом, достоверно более выраженными у пациентов с активной ГВИ по сравнению с пациентами без ГВИ.

По данным литературы, многие вирусные инфекции имеют сходную с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями клиническую симптоматику – лихорадка, суставной синдром, генерализованная лимфоаденопатия, гепатомегалия и/или спленомегалия [32,36].

Заболевания, обусловленные вирусами семейства *Herpesviridae* характеризуются поражением внутренних органов, кожи и слизистых оболочек, нервной системы. На современном этапе идентифицировано более ста вирусов из данного семейства, девять из них – у человека. По данным Исакова В.А., единой классификации клинических проявлений ГВИ нет [29]. Agut H. в 2016 году описал клинические синдромы, связанные с первичной (постнатальной) и реактивированной инфекциями ВГЧ-6А/В: лихорадка, внезапная экзантема (розеола), судороги, инфекционный мононуклеозоподобный синдром, легкие респираторные и гастроинтестинальные симптомы, изменения в общеклиническом анализе крови (лейкопения, анемия, тромбоцитопения), гастроэнтерит, гепатит, колит, энцефалит, нейрокогнитивные расстройства, и др. [95]. Каражас Н.В. в 2017 году опубликованы клинические рекомендации, одобренные Департаментом здравоохранения Москвы, в которых инфекции, вызванные вирусами герпеса сгруппированы по этиологическим формам ГВИ с учетом механизма инфицирования и путей передачи инфекции (врожденная и приобретенная, первичная и вторичная), распространенности инфекционного процесса (локализованные, распространенные, генерализованные формы инфекции), а также его локализации (с поражением кожи и слизистых оболочек, глаз, нервной системы, внутренних органов) [12]. В 2020 году Мелехина Е.В., Горелов А.В. предложили рабочую клиническую классификацию инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В у

детей на основании наблюдения за пациентами с проявлениями острых респираторных заболеваний [45]. Таким образом, представлены отдельные классификации по этиологическим формам ГВИ.

В нашей работе впервые описаны клинические формы течения активной ГВИ у детей с ЮА.

Кожные формы преимущественно были вызваны альфа-герпесвирусами у детей 12 лет и старше, лимфопролиферативная – ВГЧ-6А/В и ВЭБ у детей младше 6 лет. Смешанная форма наиболее часто встречалась в возрастной группе 7-11 лет. Судорожная, респираторная и бессимптомная клинические формы ГВИ не регистрировались у детей с ЮА. Гендерных различий выявлено не было. Структура клинических проявлений активных форм герпесвирусных инфекций у детей с ювенильным артритом не зависела от формы ювенильного артрита.

Согласно данным Каражас Н.В., проявления вызванной ВПГ-1 инфекции включают герпетическую экзему, везикулярный дерматит, гингивит, стоматит, тонзиллофарингит, менингит и энцефалит, герпетическое поражение глаз, а также диссеминированные формы инфекции [12]. В наших наблюдениях проявления ВПГ-1 регистрировались в виде пузырьковых высыпаний на коже, герпетического гингивостоматита, а также их сочетаний. Герпетического поражения глаз, а также нейроформы инфекции, вызванной ВПГ-1, у детей с ЮА не было.

Доказана этиологическая роль ВЭБ в развитии инфекционного мононуклеоза, Т-клеточных лимфом, назофарингеальной карциномы, карциномы желудка, лимфомы Беркитта, саркомы Капоши у ВИЧ-инфицированных и др. Особенности ВЭБ, патогенез заболевания и его эпидемиология определяют многообразие клинических форм в зависимости от сроков инфицирования:

1. заболевание, возникшее через 0-6 месяцев после инфицирования: типичная форма (первичный острый инфекционный мононуклеоз), атипичная форма (ОРЗ, стертая, бессимптомная, генерализованная), латентная форма;
2. заболевание, возникшее более чем через 6 месяцев после инфицирования: типичная форма (первичный и вторичный хронический инфекционный мононуклеоз, вторичный острый инфекционный мононуклеоз), атипичная (хроническая стертая, бессимптомная, активная ВЭБ с тяжелой полиорганной патологией, гемофагоцитарный синдром и др.), латентная форма;
3. заболевания, которые возникают в отдаленном периоде: опухоли, аутоиммунная патология [12].

По нашим данным, у пациентов с ЮА ВЭБ-инфекция регистрировалась в виде мононуклеозоподобного синдрома, характеризующегося лимфаденопатией различной степени выраженности и гепатоспленомегалией, что совпадает с данными литературы [12,29,58,77]. У

пациентов с ЮА мы регистрировали типичные (моноклеозоподобный синдром), и атипичные (ОРЗ, бессимптомную, стертую) формы ВЭБ. Заболеваний, возникающих в отдаленном периоде (опухолей), у пациентов с ЮА зафиксировано не было.

Учитывая, что у пациентов с системными формами ЮА могут присутствовать симптомы системного лимфопролиферативного синдрома, мы провели сравнение частоты регистрации основных клинических характеристик у пациентов с активными ГВИ и без ГВИ. У пациентов активными формами ГВИ достоверно чаще регистрировались лимфоаденопатия (97,6%&93,9%), гипертрофия небных миндалин (92,7%&64,6%) и аденоидов (67,1%&29,3%), гранулезный фарингит (59,8%&8,5%), гепатомегалией (81,7%&39%), спленомегалия (35,4%&7,3%), а также имели место аденотомия (19,5%&3,7%), тонзиллэктомия (2,4%&0%) и рекуррентные респираторные инфекции в анамнезе до манифестации артрита (73,2%&19,5%).

Анализ основных клинических характеристик у пациентов с активной ГВИ в зависимости от этиологии позволил выявить особенности каждого вируса у пациентов с ЮА: поражение ротоглотки по типу гранулезного фарингита чаще отмечалось у пациентов с активной моно-ВГЧ-6А/В и ГВИ сочетанной этиологии, увеличение лимфоузлов – у пациентов с активной с моно-ВГЧ-6А/В и моно-ВЭБ по сравнению с моно-ВПГ-1, а также у пациентов с ГВИ сочетанной этиологии, гипертрофия аденоидов 2-3 степени – у пациентов с активной моно-ВГЧ-6А/В по сравнению с пациентами с моно-VZV, гипертрофия небных миндалин 1 степени у детей с моно-VZV, 2 степени – с моно-ВЭБ и моно-ВГЧ-6А/В, 3 степени – с ГВИ сочетанной этиологии, гепатоспленомегалия также у пациентов с активной моно-ВГЧ-6А/В, моно-ВЭБ и ГВИ сочетанной. В анамнезе достоверно чаще регистрировали: аденотомию – у пациентов с ГВИ сочетанной этиологии и активной моно-ВГЧ-6А/В, тонзиллэктомию – у пациентов с моно-ВПГ-1 и с ГВИ сочетанной этиологии, а рекуррентные респираторные инфекции (РРИ) до развития ЮА – у пациентов с активной моно-ВГЧ-6А/В, моно-ВЭБ и ГВИ сочетанной этиологии. Таким образом, альфа-герпесвирусные инфекции у пациентов с ЮА клинически имеют преимущественно местные кожные проявления, с менее выраженными проявлениями системного заболевания. Инфекции, вызванные ВГЧ-6, ВЭБ и ГВИ сочетанной этиологии характеризуются выраженным лимфопролиферативным синдромом, изменениями по данным клинического анализа крови.

Следует отметить, что у пациентов с системным вариантом ЮА возможно развитие синдрома активации макрофагов, триггерным фактором которого может быть инфекция, в частности, ВЭБ или лекарственные препараты. Синдром активации макрофагов имеет острое начало, сопровождается лихорадкой, выраженной гепатоспленомегалией и лимфоаденопатией, а также геморрагическим синдромом и нарушением функции ЦНС, развивается бурно, на любой стадии системной формы артрита и может рецидивировать [27].

К заболеваниям, ассоциированным с активной первичной ВГЧ-6А/В инфекцией относятся симптомы острой респираторной инфекции, внезапная экзантема, инфекционный мононуклеоз, фебрильные судорожные приступы и мононуклеозоподобный синдром [46,50,56]. У пациентов с ЮА мы регистрировали проявления лимфопролиферативного синдрома (гипертрофию небных и аденоидных миндалин, гепатоспленомегалию), симптомы острой респираторной инфекции, явления гранулезного фарингита.

Ограничением настоящего исследования явилась небольшая выборка пациентов (менее 100 человек с активными формами ГВИ). Возможно, набор большего количества пациентов позволит расширить спектр клинических проявлений ГВИ и зарегистрировать редкие клинические формы герпесвирусной инфекции.

Проанализированные нами клинические проявления активных форм ГВИ совпадают с литературными данными о клинических симптомах и течении ГВИ у детей без ЮА. Пермяковой А.В. были проанализированы клинические особенности заболевания у 1591 ребенка с ГВИ (ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6А/В) и проведен метаанализ. Автором были охарактеризованы клинико-лабораторные проявления активного инфекционного процесса, вызванного вышеуказанными вирусами герпеса. Описанные Пермяковой А.В. клинические проявления активных ГВИ у детей без ЮА совпадают с полученными нами клиническими проявлениями ГВИ у детей с ЮА. Таким образом, наличие ЮА не оказывает влияние на клинические проявления ГВИ [58].

Нами показано, что наличие у пациента ГВИ сочетанной этиологии не увеличивает выраженность клинических проявлений заболевания у пациентов с ювенильным артритом по сравнению с группой пациентов, имеющих активные формы моно-герпесвирусной инфекции. По данным литературы, герпесвирусные инфекции чаще встречаются в виде инфекции сочетанной этиологии – когда в организме имеет место одновременная репликация нескольких вирусов герпетической группы, однако значение ГВИ сочетанной этиологии является малоизученным. По данным литературы, герпесвирусные инфекции сочетанной этиологии, напротив, способствуют более тяжелому течению заболевания: микст-герпесвирусные инфекции встречаются у 60% детей с трансплантацией печени и почек, а реакция отторжения трансплантата достоверно связана с ЦМВ и ВГЧ-6А/В, а также с сочетанными инфекциями ВЭБ + ВГЧ-7 и ВЭБ + ВГЧ-6А/В + ВГЧ-7 [44,45,92,126,132,143,144,180]. У ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных беременных женщин, ДНК ВГЧ-6 в виде моноинфекции в крови обнаружено только в 6% случаев, тогда как сочетание инфекций ВЭБ + ВГЧ-6 встречалось у 10%, а сочетание ЦМВ + ВГЧ-6 + ВЭБ – у 55,6% пациенток [164]. С другой стороны, Шамшева О.В. с соавт., по результатам многолетнего изучения герпесвирусной инфекции 4, 5 и 6 типов в структуре соматической патологии у детей, показали, что инфекционный мононуклеоз может протекать в виде моно- или сочетанной герпесвирусной инфекции в ассоциациях от двух до трех

герпесвирусов (ВЭБ + ВГЧ-6А/В + ЦМВ) – при этом клинические симптомы (лихорадка, интоксикация, лимфопролиферативный синдром, гепатоспленомегалия, тонзиллофарингит) однотипны при ГВИ различной этиологии и сочетанная ГВИ не увеличивает тяжесть клинических проявлений [66]. По данным Деминой О.И. [15] и Новосад Е.В. [28] инфекционный мононуклеоз, вызванный ГВИ сочетанной этиологии (ВЭБ + ВГЧ-6А/В) имеет более легкое течение, чем ассоциированный с моно-ВЭБ инфекцией.

Лимфопролиферативный синдром у пациентов с ЮА достоверно чаще регистрируется при наличии активных форм ГВИ. Для клинического дифференциального диагноза этиологии лимфопролиферативного синдрома у пациентов с ЮА нами разработаны и обоснованы к применению четыре интегральных показателя (ИП 1, 2, 3, 4), отражающих клиническую выраженность гипертрофии лимфоидной ткани и, соответственно, реакции лимфоидных органов (миндалины, лимфоузлы, селезенка и др.) в ответ на антигенное воздействие: интегральный показатель «лимфоузлы + аденоиды + миндалины» (ИП 1), интегральный показатель ротоглотки «аденоиды + миндалины + фарингит» (ИП 2), интегральный показатель гепатолиенального синдрома «печень + селезенка» (ИП 3), интегральный показатель общий «всё, кроме фарингита» (ИП 4). Для подсчета ИП использовалась оценка реакции лимфоидных органов (лимфоузлов, аденоидов, небных миндалин), а также оценка наличия гранулезного фарингита, увеличения печени и селезенки в баллах. С целью оценки выраженности и характера лимфопролиферативного синдрома у пациентов с ЮА было проведено сравнение интегральных показателей у детей с активной ГВИ и без ГВИ – получены статистически достоверные различия по всем четырем интегральным показателям у детей с ЮА в зависимости от наличия активной ГВИ (значения всех интегральных показателей выше при наличии активной герпесвирусной инфекции). Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых для каждого из интегральных показателей. Были также определены пороговые значения ИП для критериев тяжелого течения ЮА и обследования пациентов на ГВИ. Высокая чувствительность и специфичность моделей была получена для трех интегральных показателей: ИП 1, ИП 2, ИП 4. Для ИП 3 (гепатолиенального синдрома «печень + селезенка») – модели также были статистически значимыми, однако мы не получили высокой чувствительности и специфичности.

Таким образом, при получении значений интегральных показателей оценки лимфопролиферативного синдрома $\text{ИП } 1 \geq 5$ ($\text{Se}=76,5\%$, $\text{Sp}=80,5\%$), $\text{ИП } 2 \geq 3$ ($\text{Se}=74,4\%$, $\text{Sp}=75,6\%$), $\text{ИП } 4 \geq 6$ ($\text{Se}=78\%$, $\text{Sp}=78\%$) у пациентов с ЮА возможно прогнозировать у них наличие активных форм ГВИ, а, следовательно, более тяжелое и осложненное течение ЮА с развитием системных форм.

В работе Плоскиревой А.А. также использованы разработанные автором интегральные показатели и их пороговые значения, полученные методом анализа ROC-кривых, для оценки степени обезвоживания (измерение влажности кожных покровов на белой линии живота) и прогнозирования выраженности клинических проявлений острых кишечных инфекций вирусной этиологии у детей [62].

Оценка медианы значений всех интегральных показателей продемонстрировала наибольшую выраженность лимфопролиферативного синдрома у детей с ЮА и активной моно-ВГЧ-6А/В, ГВИ сочетанной этиологии, в то время как у пациентов с активной моно-VZV значения медианы всех ИП были достоверно ниже.

Таким образом, определение трех ИП и их пороговых значений при оценке лимфопролиферативного синдрома у пациентов с ЮА позволяют дифференцировать его характер, поскольку клинические проявления активных форм ГВИ более, чем в половине процентов случаев имеют неспецифический характер – в виде лимфопролиферативного синдрома, который у пациентов с ЮА регистрируется достоверно чаще при наличии ГВИ (особенно ВГЧ-6А/В).

Нами показано, что течение ЮА на фоне активных форм ГВИ характеризуется достоверно более высокой степенью активности ЮА (третьей степенью активности) (30,5%&7,3%), которая была наиболее выражена в возрастной группе старше 12 лет (26,3%&0%). Наибольшую степень активности ювенильного артрита имеют пациенты с лимфопролиферативной формой активной ГВИ (2 и 3 степень) – 44,8% и 34,5%; 2 степень активности – пациенты со смешанной формой 41,7%; минимальную (0-1 степень) – пациенты с кожной формой активной ГВИ 31%. Альфа-герпесвирусные инфекции у пациентов с ЮА клинически имеют преимущественно местные кожные проявления, с менее выраженными проявлениями системного заболевания. Инфекции, вызванные ВГЧ-6, ВЭБ и ГВИ сочетанной этиологии характеризуются выраженным лимфопролиферативным синдромом, изменениями по данным клинического анализа крови.

Среди проанализированных нами лабораторных показателей для пациентов с ювенильным артритом, протекающем на фоне активных форм герпесвирусных инфекций характерны следующие лабораторные показатели: анемия 1 степени, тромбоцитоз, лейкоцитоз, относительный моноцитоз, а также увеличение СОЭ и уровня СРБ.

По данным проведенных ранее исследований, в крови у 85% больных ЮА наблюдается гипохромная анемия, у 65% – нейтрофильный лейкоцитоз, у 71% детей – тромбоцитоз. Медиана показателя СОЭ превышает нормальные значения в 3 раза, а сывороточная концентрация СРБ – в 9 раз [65]. Акоповой Ю.С. с соавт. было показано, что у детей с ЮА в клиническом анализе крови отмечаются: повышенные значения СОЭ: 30,00 мм/ч (21,13;40,04), свидетельствующие о воспалении, по сравнению со группой здоровых детей – 5,22 мм/ч (4,15;6,90) ($p=0,006$), что

коррелирует со степенью активности воспалительного процесса. Число лейкоцитов у детей с ЮИА значительно выше – $17,08 \times 10^9/\text{л}$ (11,30;20,32), по сравнению с группой контроля – $7,80 \times 10^9/\text{л}$ (6,10;8,80) ($p=0,009$), при этом сдвиг лейкоформулы у больных детей наблюдается влево. Среди незрелых гранулоцитов встречаются метамиелоциты, миелоциты, палочкоядерные нейтрофилы. У детей с ЮИА число лимфоцитов (40,90% (35,80;46,10), $p=0,00$ & 25,00% (22,00;32,00), $p=0,006$) достоверно выше, чем у здоровых детей, но показатели укладываются в пределы нормальных значений (моноциты: от 2 до 10, лимфоциты: от 24 до 60). О тромбоцитозе свидетельствует повышенное число тромбоцитов: $319,00 \times 10^9/\text{л}$ (242,00;392,00) по сравнению с группой контроля – $267,0 \times 10^9/\text{л}$ (237,00;292,00) ($p=0,04$) [1,24]. Перечисленные лабораторные показатели относятся к лабораторным критериям активности артрита и их достоверное изменение у пациентов с ЮА и активными формами ГВИ подтверждают влияние активных форм ГВИ на гуморальную активность ЮА.

Нами также установлено, что выраженность лимфопролиферативного синдрома и высокая степень клинико-лабораторной активности артрита у пациентов с ЮА зависела от этиологии ГВИ: у детей младше 6 лет наиболее выражен лимфопролиферативный синдром при инфекции вызванной ВГЧ-6А/В, у детей 7-11 лет – при ВЭБ-инфекции.

Таким образом, впервые доказано влияние наличия активной ГВИ и характера ее клинических форм на клинико-лабораторную активность ЮА.

Определение лабораторных маркеров активной инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, у пациентов младше 3 лет и альфа-герпесвирусных инфекции у детей школьного возраста имеющих генетическую предрасположенность к развитию ЮА (HLA I класса А2, В27, А28, В35 и HLA II класса DR5, DR8, DRB1), поскольку данные пациенты требуют назначения противовирусной терапии при первичном выявлении активных форм герпесвирусных инфекций, так как активная ВГЧ-6А/В является триггером развития ЮА в этом возрасте.

На следующем этапе исследования для изучения влияния активной герпесвирусной инфекции у детей с ЮА на эффективность проводимой базисной терапии артрита была проанализирована динамика степени активности и особенности клинического течения основного заболевания у пациентов с активными формами ГВИ и без ГВИ, которые не получали противовирусную терапию (ПВТ) и препараты, имеющие опосредованное противовирусное действие [27,63,81] – иммуноглобулин для внутривенного введения (ВВИГ), а также ацикловир.

Препараты ВВИГ являются компонентом базисной терапии ЮА. Кроме того, известно, что применение ВВИГ оказывает противовирусное действие у пациентов с активными формами

ЦМВ-инфекции (в том числе, врожденными), непрерывно рецидивирующем течение инфекции, вызванной ВПГ-1 и ВПГ-2 [9,29].

Нами впервые установлено, что наличие активных форм ГВИ у пациентов с ЮА способствует развитию резистентности к базисной терапии ЮА, что характеризуется более высокой (3 степенью) активности артрита у пациентов с активной ГВИ – 35,5%&2,5% по сравнению с пациентами с ЮА без ГВИ после окончания терапии. Включение препаратов с противовирусной активностью в состав комплексной базисной терапии ЮА у детей с активной ГВИ достоверно уменьшает выявление активных форм ГВИ (со 100% до 23,5% у детей получавших ПВТ и со 100% до 86,7% у детей без ПВТ) и характеризуется положительной динамикой степени активности клинико-лабораторных показателей до и после ПВТ: поражения ротоглотки по типу гранулезного фарингита (52,9%&17,6%), гипертрофия небных миндалин 2 и 3 степеней (44,9%&30,6% и 32,7%&20,4%), лимфопролиферативный синдром – гипертрофия аденоидов всех степеней (59,3%&42,9%), генерализованная лимфоаденопатия 3 степени (72,5%&27,5%), гепатолиенальный синдром (гепатомегалия 74,5% &29,4%, спленомегалия 41,2% &19,6%), снижение уровня СОЭ 31,4%&3,20%; повышение уровня гемоглобина 25,5%&6,5%; уменьшение тромбоцитоза 45,1%&19,4%; лейкоцитоза 39,2%&3,2%; моноцитоза 13,7%&9,7% и снижение уровня Ig G 15,7%&0,0%, а также степени активности артрита (33,3%&7,8%) и выраженности суставного синдрома (в виде уменьшения доли детей с олигоартритом 21,6%&17,6% и полиартритом 78,4%& 58,8%).

По полученным нами данным, применение аномальных нуклеозидов и ВВИГ у пациентов с активными формами ГВИ и ЮА способствует достоверному снижению степени активности ЮА и улучшению функциональной способности суставов, а предложенные нами ИП могут быть применены также для объективной оценки клинической эффективности проводимой терапии ЮА.

В зарубежной литературе отсутствуют данные о частоте выявления активных форм ГВИ у пациентов с ЮА в разных возрастных группах в зависимости от формы артрита, но, в то же время, большое количество исследований посвящено терапии оппортунистических и других инфекций, развившихся на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии и генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) [106,150,157,168,173,196]. Ряд авторов высказывают предположение, что ЮА сам по себе увеличивает фоновую частоту серьезных бактериальных инфекций, независимо от применения иммунодепрессантов, а лечение метотрексатом или ингибиторами фактора некроза опухоли лишь незначительно увеличивает или не повышают риск серьезных инфекций [145,190,194,202]. Оппортунистические инфекции, и в частности ГВИ (в основном α -герпесвирусы, включающие ВПГ-1 и VZV) описаны как нежелательные явления, развивающиеся на фоне использования ГИБТ [90,93,109,113,154,202]. Мониторинг пациентов в

реальной клинической практике осуществляется на основе Регистров больных (Российский регистр АРБИТР, Пенсильванский регистр системного начала ювенильного артрита PASOJAR, немецкие регистры биологических препаратов RABBIT и BEIKER, североамериканский альянс CARRA, британские регистры BSPAR Etanercept Registry и Biologics for Children with Rheumatic Diseases, детская ревматологическая международная организация (PRINTO) - Pharmachild и др.) [51,113,128,179], но основной задачей регистров является оценка эффективности и безопасности иммунодепрессантов и/или ГИБП. Анализ особенностей заболевания и тактики ведения детей с ЮИА в их задачу, как правило, не входит.

Активно обсуждается влияние базисной противоревматической терапии на персистенцию и активацию вирусов герпеса.

По данным турецких ученых, частота развития герпесвирусной инфекции (простой и опоясывающий герпес, цитомегаловирусная инфекция) среди больных ревматоидным артритом (РА), получавших ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), более чем в десять раз превышала таковую среди лечившихся базисными противоревматическими препаратами (БПВП) и составила 5,3 против 0,4 случая на 100 пациенто-лет [147].

При анализе данных германского регистра биологических препаратов установлено, что VZV-инфекция у больных РА значительно чаще развивалась на фоне терапии ингибиторов ФНО- α , чем при применении системных базисных противоревматических препаратов (БПВП), – 10,1 и 5,6 случая на 1 тыс. пациенто-лет соответственно ($p = 0,01$). В 18% случаев вирусная инфекция носила мультиочаговый характер, в 13% – потребовалась госпитализация, в 5% – отмечались рецидивы [189].

Согласно метаанализу данных шести регистров, риск развития VZV-инфекции у пациентов с РА при лечении ингибиторами ФНО- α составил 1,56 ($p=0,009$). Частота тяжелых форм инфекции у данных больных в 2-4 раза превышала таковую у получавших системные БПВП (4,29-20,90 и 2,0-5,5% соответственно) [188].

По данным Toussirot E., у больных РА на фоне лечения базисными и симптоматическими препаратами (цитостатики, глюкокортикоиды) часто наблюдается персистенция вирусов герпеса – ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ и других и активация инфекции, особенно при большой длительности заболевания [211]. В исследованиях Петрова А.В., Белоглазовой К.В. и Ede A. иммунодепрессивное действие метотрексата как препарата первой линии базисной терапии РА при длительном его применении провоцирует активацию герпетической инфекции – лабиального, опоясывающего, рецидивирующего генитального герпеса и др. [60,124].

При РА возможно инфицирование пациентов и пожизненная персистенция VZV.

Буханова Д.В. показала высокую вероятность развития ГВИ при наличии коморбидных заболеваний: для РА отношение шансов (ОШ) составляет 1,46, для СКВ – 1,72, для ВИЧ-инфекции – 5,07, сахарного диабета – 1,02 [7].

Wolfe F. продемонстрировал неоднозначные данные о факторах риска и частоте моноинфекции VZV у пациентов с РА на фоне иммуносупрессивной терапии. С одной стороны, факторами риска возникновения ГВИ являлись нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) из группы ингибиторов ЦОГ-2, относительный риск (ОР) которых составляет 1,3. Для циклофосфида ОР равен 4,2, азатиоприна ОР – 2, лефлуномида ОР – 1,4, ГКС ОР – 1,5. С другой стороны, прием метотрексата и ГИБП не ассоциировался с увеличением частоты моноинфекции VZV [213].

Когортные ретроспективные исследования PharMetrics, проведенные в период с 1998 по 2001 гг. в США, продемонстрировали нарастание частоты инфекции, ассоциированной с VZV у пациентов с РА на фоне приема НПВП, базисных противоревматических препаратов, наличия сахарного диабета, онкопатологии. В британском когортном исследовании GPRD, которое включало 122 227 пациентов в период с 1990 по 2001 гг., наиболее высокий риск инфекции, ассоциированной с VZV у больных РА зафиксирован при сочетанном применении базисных противоревматических препаратов и ГКС. При обследовании данных пациентов скорректированный коэффициент риска моноинфекции VZV составил 1,91. Влияние болезнью-модифицирующих препаратов на повышение риска развития опоясывающего герпеса показано у пациентов и в базе данных PharMetrics – ОШ 1,37 (95% ДИ 1,29-2,03). Аналогичное влияние на возникновение герпесвирусной инфекции установлено у пациентов, получавших ГКС – ОШ 2,51 (95% ДИ 2,05-3,06). При сочетанном применении ГКС и базисных противоревматических препаратов зафиксирован наибольший риск возникновения инфекции, ассоциированной с VZV – ОШ 1,82 (95% ДИ 1,46-2,2) [207].

Другое ретроспективное когортное исследование, включавшее 23 357 пациентов, продемонстрировало, что терапия ГКС, а также возраст, тяжелая почечная недостаточность, заболевание легких, онкологическая патология – явились факторами риска возникновения VZV-инфекции. Больные, имевшие низкую активностью РА и получавшие гидроксихлорохин, сульфасалазин, препараты золота, пеницилламин имели наименьшую частоту VZV-инфекции (8,0 на 1000 пациенто-лет), а в группе больных, которые получали лефлуномид, метотрексат, циклофосфан, азатиоприн, анакинру и циклоспорин частота VZV-инфекции составила 11,18 на 1000 пациенто-лет, в то время как при лечении ингибиторами ФНО- α – 10,6 на 1000 пациенто-лет [136].

Немецкий регистр RABBIT выявил, что реактивация VZV-инфекции при применении преднизолона в дозе >10 мг/сут наблюдалась чаще (ОР 2,52; 95%ДИ 1,12-5,65), в то время как

возникновение VZV-инфекции не возрастало в группе пациентов, получавших преднизолон в дозе <10 мг/сут [189].

Анализ результатов японской когорты пациентов с РА (n=7986) выявил следующие факторы риска: высокая активность заболевания (ОР 1,642; 95%ДИ 1,067-2,528), возраст (ОР 1,268; 95%ДИ 1,153-1,393), прием ГКС (для дозы < 5/сутки – ОР 1,531; 95%ДИ 1,211-1,936, для дозы >5 мг/сутки – ОР 1,471; 95% ДИ 1,034-2,093) или метотрексата (ОР 1,38; 95%ДИ 1,076-1,774) [148].

По данным североамериканского регистра CORRONA, у больных РА продемонстрировано повышение риска VZV-инфекции при лечении ГКС в дозе >7,5 мг/сут по сравнению с группой контроля, не получавшей ГКС (ОР 1,78; 95%ДИ 1,20-2,63) [135].

Выявление VZV-инфекции было достоверно выше у пациентов с РА, получавших ГИБП инфликсимаб и адалимумаб – 11,1 на 1000 пациенто-лет (95%ДИ 7,9-15,1), тогда как при лечении этанерцептом – 8,9 на 1000 пациенто-лет (95%ДИ 5,6-13,3). Увеличение случаев VZV-инфекции отмечалось также у пациентов РА, получавших ингибиторы ФНО- α , по сравнению с базисной терапией – 5,6 на 1000 пациенто-лет (95%ДИ 3,6-8,3) [189].

Анализ результатов лечения РА ингибиторами ФНО- α проведенного Segan J. и врачами Королевского Австралийского Колледжа, показал, что по сравнению с применением ИНФ, у пациентов получавших адалимумаб, риск возникновения опоясывающего герпеса повышен [187].

Galloway J.V. в британском регистре BSRBR представлены иные результаты – вероятность развития VZV-инфекции была значительно выше в когорте больных, получавших инфликсимаб (ОР 2,2), в то время как у пациентов с РА, леченных адалимумабом, этот риск был наименьшим (ОР 1,5) [191].

Савинков П.А., Рыбалкина Т.Н., Каражас Н.В. и соавт. показали высокую распространенность маркеров ГВИ у детей с иммуносупрессией различной этиологии. Реактивация персистирующей ГВИ установлена у детей, которые получали иммуносупрессивную терапию после пересадки печени: у 26,7% пациентов – ВЭБ, в 16,7% случаев – ВГЧ-6А/В. Необходимость назначения противовирусных препаратов при этом обосновано большим количеством случаев как активной (острой и реактивированной), так и недавно перенесенной ГВИ [68].

Balandraud N. и соавт. продемонстрировали, что вирусная нагрузка у пациентов с РА, которая определяется по количеству ДНК копий ВЭБ в мононуклеарах периферической крови, увеличивается почти в 10 раз по сравнению с группой контроля, и не зависит от используемых базисных противоревматических препаратов [160].

Опубликованы данные об активации ВЭБ и ЦМВ у больных РА, которые получали метотрексат. ДНК ЦМВ и ВЭБ методом ПЦР обнаруживались у 56% больных РА, а ДНК ВГЧ-6А/В – у 10% против 33% и 0% у здоровых пациентов, что подтверждает предрасположенность к ГВИ и ее реактивации больных РА [105,134,159,160,174].

По результатам исследований Белоглазовой К.В. и Петрова Л.В., при наблюдении в течение 12 месяцев за больными РА, которые получали метотрексат в дозе 7,5-10 мг/нед, при наличии персистирующей ВЭБ и ВПГ-1 (у 24%), а также ДНК ВЭБ и выявлении антигенов к ЦМВ (в 14,6% и 12,5% соответственно), имело место повышение бактериальных и вирусных инфекций по сравнению с группой больных, у которых не было персистенции ВПГ-1 [60].

В мировой литературе обсуждаются возможности включения в «базисную» терапию противовирусных препаратов [20]. Следует отметить, что супрессивное влияние герпесвирусов и базисной противоревматической терапии вызывает нарушения не только в системе иммунитета, но и в системе интерферонов (ИФН), что является дополнительной предпосылкой к персистенции герпесвирусной инфекции при ЮА.

Таким образом, с одной стороны, имеются все предпосылки для использования противовирусных препаратов и препаратов, действующих через систему ИФН, для профилактики и лечения вирусных инфекций у детей с ЮА, но, с другой стороны, возможности широкого применения данных препаратов (индукторов ИФН и ИФН) при аутоиммунных заболеваниях могут быть ограничены. Основным ограничением для применения данных препаратов является риск обострения аутоиммунного процесса [80].

По мнению Пинегина Б.В., поскольку в основе этиопатогенеза аутоиммунных заболеваний (и ЮИА, в частности) лежит дисбаланс клеточного звена иммунитета (Th1/Th2-клеток), и при ЮА наблюдается повышенная активность Th1-клеток, является очевидным, что иммуномодулирующая терапия должна включать препараты, понижающие активность Th1- и повышающие активность Th2-клеток. В настоящее время нет препаратов, разрешенных к медицинскому применению при аутоиммунных заболеваниях и обладающих способностью изменять баланс Th1/Th2-клеток в указанном направлении. Поэтому основанием для применения иммуномодуляторов при аутоиммунных заболеваниях являются инфекционные процессы, осложняющие течение основного заболевания [61].

В нашем исследовании, применение иммуномодулятора инозина пранобекс привело к обострению суставного синдрома у 3-х из 4-х леченных пациентов.

В проспективном сравнительном исследовании Егорова О.Н. с соавт., наблюдали 3 группы пациентов с РА и рецидивирующей герпесвирусной инфекцией (всего 130 человек): 1-я группа получала базисную терапию и Панавир®[®], 2-я – дополнительно Ацикловир, 3-я – только базисную терапию РА. В 60% случаев (у 90 из 130 обследованных) выявлены высокие титры

антител IgG к цитомегаловирусу и в 48,8% – к ВЭБ. Синдром интерферонодефицита диагностирован у 72 (80,0%) пациентов. Авторами было показано, что у 20% больных в течение 6 месяцев монотерапия метотрексатом способствовала купированию клинической симптоматики, а его комбинация с виростатическими препаратами увеличила до 78,3% число пациентов с ремиссией артрита. У 88,3% пациентов использование препаратов Ацикловир и Панавир® способствовало уменьшению числа рецидивов ГВИ и снижению титров антител IgG и IgM, в то время как у 20% больных на фоне лечения метотрексатом зарегистрированы впервые выявлены титры и/или увеличение титров антител IgM и IgG к ЦМВ, ВПГ-1 и ВПГ-2. Улучшение ИФН-статуса и снижение титров антител к герпесвирусам совпадали с улучшением не только лабораторной активности, но и суставного синдрома [75].

Таким образом, по полученным нами данным, включение препаратов с противовирусной активностью в состав комплексной базисной терапии ЮА уменьшает долю пациентов с активной герпесвирусной инфекцией в 4 раза; способствует нормализации клинико-лабораторных показателей, уменьшает степень активности артрита и выраженность суставного синдрома. При выявлении активных форм альфа-ГВИ (ВПГ-1 и VZV) у пациентов с ЮА рекомендовано назначение препарата ацикловир. При выявлении клинических проявлений и/или лабораторной активности ГВИ у пациентов с ЮА необходимо подключение к комплексной терапии ВВИГ.

Применение разработанного нами алгоритма тактики ведения детей с ювенильными артритам для прогноза и диагностики активных форм герпесвирусных инфекций и обоснованного включения в базисную терапию артрита препаратов с противовирусной активностью обеспечит улучшение исходов основного заболевания и уменьшение экономических затрат на лечение.

ВЫВОДЫ

1. Активные формы герпесвирусной инфекции выявлены у 50% больных ювенильным артритом. В структуре активных форм ГВИ преобладали варианты моноинфекции (73%), в том числе ВГЧ-6А/В – 23,2%, ВЭБ – 20,7%, ВПГ-1 – 18,3%, ВЗВ – 11%. Активная моно-ГВИ чаще выявляется у детей с системными формами ювенильного артрита, по сравнению с суставными (64,7%&43,8%).

2. У детей с суставной формой ювенильного артрита активная VZV-инфекция регистрируется реже (4,5%), чем у пациентов с системной формой ювенильного артрита (17,6%) и с серонегативными спондилоартропатиями (17,1%), $p = 0,027$. Маркеры ВПГ-1, ВЭБ, ВГЧ-6А/В одинаково часто выявлялись при всех вариантах артрита.

3. Структура клинических проявлений активных форм герпесвирусных инфекций у детей с ювенильным артритом не зависит от формы ювенильного артрита, ассоциирована с этиологией и представлена кожной (35,4%), лимфопролиферативной (35,4%) и смешанной клинической формой (29,3%).

4. Изолированная кожная форма характерна для детей с ювенильным артритом 12 лет и старше и обусловлена в 32,1% случаев активной VZV, в 46,4% случаев активной ВПГ-1 и 21,4% герпесвирусной инфекцией сочетанной этиологии. Лимфопролиферативная форма ГВИ характерна для детей с ювенильным артритом младше 6 лет и вызвана ВГЧ-6А/В (48,3%) и ВЭБ (31%) и реже герпесвирусной инфекцией сочетанной этиологии (20,7%). Смешанная форма – для детей младше 6 лет и вызвана герпесвирусной инфекцией сочетанной этиологии (41,7%), ВЭБ (33,3%), ВГЧ-6А/В (20,8%) и ВПГ-1 (4,2%).

5. Для дифференциальной диагностики этиологии лимфопролиферативного синдрома у детей с ювенильным артритом предложена оценка его клинических проявлений, позволяющая прогнозировать наличие активной герпесвирусной инфекции при величине ИП $1 \geq 5$ (Se=76,5%, Sp=80,5%), ИП $2 \geq 3$ (Se=74,4%, Sp=75,6%), ИП $4 \geq 6$ (Se=78%, Sp=78%).

6. Высокой степени активности ювенильного артрита у детей способствует течение лимфопролиферативной (у детей младше 6 лет – ВГЧ-6А/В-этиологии, у детей 7-11 лет – ВЭБ-этиологии) и смешанной форм активной ГВИ.

7. У пациентов с активной герпесвирусной инфекцией в 35,5% сохраняется высокая активность ювенильного артрита на фоне базисной терапии ЮА. Включение препаратов с противовирусной активностью (ВВИГ, ацикловир) в состав комплексной базисной терапии ЮА уменьшает долю пациентов с активной герпесвирусной инфекцией в 4 раза; способствует

нормализации клинико-лабораторных показателей, уменьшает степень активности артрита и выраженность суставного синдрома.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В комплекс обследования детей с ЮА необходимо включать определение ДНК вирусов герпеса в крови методом ПЦР и определение ИП 1, 2, 3, 4 и их значений. Значения ИП1 ≥ 5 , ИП2 ≥ 3 , ИП4 ≥ 6 у детей с ювенильным артритом позволяют прогнозировать у них наличие активных форм ГВИ, а, следовательно, более тяжелое и осложненное течение ЮА с развитием системных форм.

Необходима диагностика и лечение активных форм ГВИ у детей, имеющих генетическую предрасположенность к развитию ЮА (HLA I класса A2, B27, A28, B35 и HLA II класса DR5, DR8, DRB1): инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, у пациентов младше 3 лет и альфа-герпесвирусных инфекции у детей школьного возраста.

Применение разработанного алгоритма тактики ведения детей с ювенильными артритом и ЭВМ-программы для прогнозирования течения заболевания и обоснования включения в базисную терапию артрита препаратов с противовирусной активностью.

При выявлении активных форм альфа-ГВИ (ВПГ-1 и VZV) у пациентов с ЮА рекомендовано назначение препарата ацикловир. При выявлении клинических проявлений и/или лабораторной активности ГВИ у пациентов с ЮА необходимо подключение к комплексной терапии ВВИГ.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Изучение частоты регистрации лабораторных маркеров инфекций, вызванных ВГЧ-7 и ВГЧ-8 у пациентов с ЮА.
2. Изучение наличия и уровня репликации ДНК ГВИ в различных средах организма методом количественной ПЦР. Поиск пороговых значений уровня репликации ДНК для определения критериев прогноза течения ЮА у пациентов с активной ГВИ.
3. Изучение клинических проявлений инфекций, вызванных ВГЧ-7, ВГЧ-8 у пациентов с ЮА.
4. Изучение препаратов с противовирусным действием и разработка схем рациональной противовирусной терапии у пациентов с ЮА в зависимости от этиологии активной ГВИ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БТ – биологическая терапия
- ВАШ – визуальная аналоговая шкала
- ВВИГ – иммуноглобулин для внутривенного введения
- ВГЧ-6А/В – вирус герпеса человека 6А/В (Human betaherpesvirus 6А/В)
- ВЗВ (VZV) – варицелла зостер вирус (Varicella zoster virus)
- ВПГ-1 – вирус простого герпеса 1 типа
- ВПГ-2 – вирус простого герпеса 2 типа
- ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр
- ГВИ – герпесвирусные инфекции
- ГИБТ – генно-инженерные биологические препараты
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИФА – иммуноферментный анализ
- ИФН – интерферон
- НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
- ПВТ – противовирусная терапия
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- РА – ревматоидный артрит
- РеА – реактивный артрит
- РФ – ревматоидный фактор
- ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа
- СРБ – С-реактивный белок
- ЦМВ – цитомегаловирус
- ЮА – ювенильный артрит
- ЮИА – ювенильный идиопатический артрит
- IgA – иммуноглобулин А
- IgM – иммуноглобулин М
- IgG – иммуноглобулин G

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аكوпова, Ю.С. Развернутый анализ крови при ювенильном идиопатическом артрите у детей, проживающих в Красноярском крае / Ю.С. Аكوпова, О.М. Миллер, И.С. Аكوпова / *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. – 2019. – 5. – р. 1. – DOI 10.12731/2658-6649-2019-11-5-17-20.
2. Алексеева, Е.И. Алгоритм диагностики и лечения ювенильного артрита / Е.И. Алексеева, Т.М. Бзарова // *ВСП*. – 2010. – 6. – с. 78-104.
3. Алсаиди, А. Х. Г. Роль герпес вирусов в провокации и поддержании активности ревматоидного артрита / А. Х. Г. Алсаиди, Т. Р. Персауд, М. И. Арлеевская // *Актуальные проблемы биомедицины - 2020: сборник тезисов XXVI Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием, Санкт-Петербург, 26–27 марта 2020 года*. – Санкт-Петербург: Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, 2020. – С. 288-289.
4. Баранов, А.А. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом / А.А. Баранов, Е.И. Алексеева, Т.М. Бзарова // *Вопросы современной педиатрии*. – 2013. – 12 (1). – с. 37–56.
5. Боковой, А.Г. Герпесвирусные инфекции у детей и родителей: учебное пособие для врачей педиатров, инфекционистов, иммунологов / А.Г. Боковой. - Хабаровск : Полиграф-Партнер, 2016. - 275 с.
6. Боковой, А.Г. Герпесвирусные инфекции у детей: диагностика, клиника и лечение. Роль в формировании контингента часто болеющих детей. Учебное пособие / А.Г. Боковой. - М.: МАКС Пресс, 2008. - 144 с.
7. Буханова, Д.В. Инфекция, вызываемая *Herpes zoster*, и ревматические заболевания: современное состояние проблемы / Д.В. Буханова, Б.С. Белов // *Современная ревматология*. - 2016. - 3 (16). – р. 69-76.
8. Влияние вирусов герпеса на течение хронических заболеваний печени / Г.Г. Тотолян, Л. Ю. Ильченко, И.Г. Фёдоров [и др.] // *Архивъ внутренней медицины*. – 2013. – 6. – с. 18–24.
9. Врожденная цитомегаловирусная инфекция. Клинические рекомендации. / Общероссийская общественная организация содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов» (РОН), Общественная организация «Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины» (РАСПМ), 2022.

10. Всемирная организация здравоохранения. Вирус простого герпеса. Информационный бюллетень N400. – URL <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs400/ru/> (дата обращения 12.01.2023).
11. Герпесвирусные инфекции у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями / М.Ю. Лысенкова, Н.В. Каражас, Е.В. Мелехина. [и др.] // Детские инфекции. – 2018. – 2. – DOI [org/10.22627/2072-8107-2018-17-2-17-21](https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-2-17-21).
12. Герпесвирусные инфекции у детей (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика): метод. Рекомендации / Н.В. Каражас и др. – М.: Спецкнига, 2017. – 155 с.
13. Гланц, С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. / С. Гланц – М.: Практика, 1999. – 459 с.
14. Гржибовский, А.М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) / А.М. Гржибовский // Экология человека. – 2008. – 6. – с. 58-68.
15. Демина, О. И. Клинико-иммунологические варианты инфекционного мононуклеоза различной этиологии у детей : специальность 14.01.09 "Инфекционные болезни" : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Демина Ольга Игоревна. – Москва, 2021. – 24 с.
16. Денисенко, В.Б. Эффективность применения инозина пранобекс у часто болеющих детей с хронической Эпштейна – Барр вирусной инфекцией: результаты рандомизированного исследования / В.Б. Денисенко, Э.Н. Симованьян, А.В. Григорян // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – 2. – С. 16–21.
17. Диагностика вирусной инфекции Эпштейна-Барр при системной красной волчанке и ревматоидном артрите / С.В. Бочанцев, Е.А. Потрохова, Н.В. Сobotюк [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2014. - 17(5). – с. 42–48.
18. Довнар-Запольская, О.Н. Характеристика клинических и лабораторных показателей у детей с системными заболеваниями соединительной ткани (ювенильный ревматоидный артрит, ювенильная склеродермия, системная красная волчанка) : специальность 14.01.08 : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Довнар-Запольская Оксана Николаевна. - Минск, 2012. - 23 с.
19. Донюш, Е.К. Использование внутривенных иммуноглобулинов в клинической практике / Е.К. Донюш // ВСП. – 2011. – 2. – с. 49-63.
20. Егорова, О.Н. Показана ли противовирусная терапия больным ревматологическими заболеваниями? / О.Н. Егорова, Р.М. Балабанова // Антибиотики и химиотерапия. – 2006. – 9-10. – с.18–23.
21. Железнякова, Г.Ф. Инфекция и иммунитет: стратегии обеих сторон / Г.Ф. Железнякова // Медицинская Иммунология. - 2006. - 8(5-6). – с. 597—614.

22. Жолобова, Е. С. Ювенильный ревматоидный (идиопатический) артрит / Е.С. Жолобова, С. Н. Чебышева // Руководство по детской ревматологии / Под ред. Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняевой, Г.А. Лыскиной. М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2011. – С. 245–264.
23. Жолобова, Е. С. Роль наследственных (иммуногенетических) и средовых (инфекционных) факторов в развитии ювенильных артритов : специальность 14.00.09 : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Жолобова Елена Спартаковна. – Москва, 2005. – 50 с.
24. Жолобова, Е.С. Системная форма ювенильного идиопатического артрита (диагностика и лечение) /Е.С. Жолобова // Русский медицинский журнал. – 2012. – 30. – С. 1514.
25. Зборовская, И. Лечение больных ревматоидным артритом с сопутствующей герпетической инфекцией / И. Зборовская, А. Александров, О. Слюсарь // Врач. – 2010. - 12. - с. 76-79.
26. Значение герпесвирусов в этиологии ряда инфекционных и соматических заболеваний детей / Т.Н. Рыбалкина, Н.В. Каражас, П.А. Савинков [и др.] // Детские инфекции. – 2017. – 16 (3). – с. 10–19.
27. Иммуноглобулины для внутривенного введения: практические аспекты применения / И. Н. Абрамова, В. Б. Белобородов, А. Н. Бойко [и др.] ; под редакцией А.Г. Румянцева, А.Ю. Щербины. – Москва : ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ "ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА", 2018. – 256 с. – ISBN 978-5-98811-506-9.
28. Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусом герпеса 6 типа / Е.В. Новосад, О.В. Шамшева, Н.Д. Львов [и др.] // Детские инфекции. – 2008. – №1. – с. 36-38.
29. Исаков, В. А. Герпесвирусные инфекции человека: Руководство для врачей / В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – Санкт-Петербург : Общество с ограниченной ответственностью "Издательство "СпецЛит", 2013. – 670 с. – ISBN 978-5-299-00454-0.
30. Исаков, В.А. Иммуномодуляторы в терапии и профилактике герпесвирусных инфекций / В.А. Исаков, Д. В. Исаков // Клиническая медицина. – 2015. – 4. – с. 16-24.
31. Исаков, Д. В. Современная терапия социально значимых вирусных инфекций: методические рекомендации / Д. В. Исаков, В. А. Исаков - СПб, 2014.
32. Ислентьев, Р.Н. Артриты у детей: особенности клиники и диагностики / Р.Н Ислентьев // Пермский медицинский журнал. – 2006. – 6. – с. 41-45.
33. Камолов, З.С. Функциональная активность естественных киллеров и продукция интерлейкинов при ревматоидном артрите / З.С. Камолов // Аллергология и иммунология. – 2004. - 5(1): 95—98.

34. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным инфекционным мононуклеозом / ФГБУ НИИДИ ФМБА России, 2013.
35. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса / ФГБУ НИИДИ ФМБА России, Общественная организация «Евразийское общество по инфекционным болезням», Общественная организация «Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области» (АВИСПО), 2015.
36. Коморбидные хронические вирусные инфекции в современной ревматологии: взгляд на проблему / Б.С. Белов, Н.В. Муравьева, М.А. Литвинова, Г.М. Тарасова // Эффективная фармакотерапия. - 2021. - Т. 17. No 7. - С. 48–54.
37. Коровина, А. Н. Поиск ингибиторов репликации вируса герпеса: 30 лет после ацикловира / А. Н. Коровина, М. К. Куханова, С. Н. Кочетков // *Biotechnologia Acta*. – 2013. – Т. 6. – № 4. – С. 078-085.
38. Кравченко, П.Н. Механизмы нарушения иммунологической толерантности / П. Н. Кравченко, Е. К.Олейник // Труды Карельского научного центра РАН. – 2015. – 12. – с. 3–22. - DOI 10.17076/eb230.
39. Краснов, В.В. Клинико-лабораторная характеристика цитомегаловирусной инфекции у детей / В.В. Краснов, А.П. Обрядина // Практическая медицина. – 2012. – 7. – с. 137–9.
40. Курбанова, С.А. О вероятных механизмах реализации потенциальной патогенетической роли герпетических вирусных инфекций при ревматоидном артрите / С.А. Курбанова, М.К. Мамедов // Биомедицина. – 2010. - №4. - с.3-6.
41. Лабораторная диагностика инфекционных болезней / М. Р. Агеева, Е. Н. Александрова, М. В. Альварес Фигероа [и др.]. – Москва : Федеральное бюджетное учреждение науки "Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии" Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. – 480 с.
42. Ломакина, О. Л. "Общероссийский регистр пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом" - эффективный инструмент мониторинга заболевания и медицинской помощи : специальность 14.01.08 "Педиатрия" : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ломакина Ольга Леонидовна. – Москва, 2017. – 22 с.
43. Львов, Н.Д. Герпесвирусы человека – системная, интегративная, лимфопролиферативная иммуноонкопатология / Н.Д. Львов // РМЖ. – 2012. – 22. – с. 1133.

44. Мангушева, Я.Р. Цитомегаловирусная инфекция у детей. Я.Р. Мангушева, И.М. Хаертынова, Л.И. Мальцева // Практическая медицина. – 2014. – 7. - с. 11–6.
45. Мелехина, Е. В. К вопросу о клинической классификации инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6А/В, у детей / Е. В. Мелехина, А. В. Горелов // Инфекционные болезни. – 2020. – Т. 18. – № 1. – С. 5-16. – DOI 10.20953/1729-9225-2020-1-5-16.
46. Мелехина, Е.В. Инфекция, вызванная HUMAN BETAHERPESVIRUS 6А/В, у детей: клинико-патогенетические аспекты, диагностика и терапия : специальность 14.01.09 «Инфекционные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Мелехина Елена Валериевна. – Москва, 2019.
47. Мелехина, Е.В. К вопросу о роли вирусов в формировании хронических инфекций органов мочеполовой системы // Е.В. Мелехина, О.Л. Чугунова, А.В. Филиппов // Российский медицинский журнал. – 2013. - 2. – с. 27–30.
48. Мельников, В. Л. Аутоиммунные заболевания: учебное пособие / В.Л. Мельников, Н.Н. Митрофанова, Л.В. Мельников. - Пенза: Издательство ПГУ, 2015.
49. Молекулярные механизмы иницирования и модуляции аутоиммунного процесса микроорганизмами / Е.П. Киселева, К.И. Михайлопуло, Г.И. Новик, Н.Ф. Сорока // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2021. - 20(1). – с. 99-113. – DOI 10.24287/1726-1708-2021-20-1-99-113
50. Музыка, А. Д. Диагностика, клинико-лабораторные особенности и лечение активных форм инфекции вируса герпеса человека 6 типа у детей : специальность 14.01.09 "Инфекционные болезни" : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Музыка Анна Драгиевна. – Москва, 2017.
51. Насонов, Е.Л. Комбинированная терапия ритуксимабом и лефлуномидом при ревматоидном артрите (предварительные данные Российского регистра АРБИТР) / Е.Л. Насонов, Г.В. Лукина, А.Я. Сигидин // Научно-практическая ревматология. – 2011. – 1. – с.16-20.
52. Насонов, Е.Л. Современные направления иммунологических исследований хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний / Е. Л. Насонов // Терапевтический архив. - 2001. - 8. - с. 43-46.
53. Опоясывающий герпес: современные особенности клиники и принципы терапевтической тактики / А.А. Халдин, А.Д. Гилядов, О.Н. Быханова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. - 2015. - 1. – с. 77—81.
54. Организация работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I-IV групп патогенности. Методические указания. 2010.

55. Осидак, Л. В. Результаты изучения включения препарата инозин пранобекса в терапию острых респираторных вирусных инфекций у детей / Л. В. Осидак, Е. В. Образцова // Лечащий врач. – 2012. – URL <https://www.lvrach.ru/2012/10/15435569?ysclid=ld7xof0otn887225751> (дата обращения 10.12.2022).

56. Особенности течения фебрильных судорожных приступов у детей с активной инфекцией вируса герпеса человека 6А/В (Human betaherpesvirus 6А/В)/ Е. В. Мелехина, А. Д. Музыка, А. В. Горелов [и др.] // Лечащий врач. – 2018. – № 11. – С. 40.

57. Оценка нестабильности генома у больных ювенильным ревматоидным артритом / Т.П. Макарова, М.С. Ильина, В.В.Семенов, С.А. Сенек // Практическая медицина. – 2013. – 1. – р. 132–5.

58. Пермякова, А.В. Клинико-диагностические подходы и прогностические критерии определения фазы инфекционного процесса, вызванного герпесвирусами 4,5,6 типа у детей до 7 лет: специальность 3.1.22 «Инфекционные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Пермякова Анна Владимировна. – Москва, 2022.

59. Петров, А.В. Персистенция различных инфекционных агентов в мононуклеарных лейкоцитах крови в дебюте ревматоидного артрита / А.В. Петров, Л.В. Дударь, К.Д. Малый // Терапевтический архив. – 2004. - 5. - с. 32-35.

60. Петров, А.В. Частота инфекционных осложнений у больных ревматоидным артритом - носителей вирусной инфекции семейства Herpesviridae при применении метотрексата и сульфасалазина / А.В. Петров, К.В. Белоглазова // Украинский ревматологічний журнал. – 2008. - 3(33). – с. 48—51.

61. Пинегин, Б.В. Современные принципы создания иммуотропных лекарственных препаратов / Б.В. Пинегин, Р.М. Хаитов // Иммунология. – 2019. - том 40, №6. - с. 57-62.

62. Плоскирева, А. А. Острые кишечные инфекции вирусной этиологии у детей клиника, диагностика и терапия : специальность 14.01.09 "Инфекционные болезни" : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Плоскирева Антонина Александровна. – Москва, 2016. – 22 с.

63. Применение Октагама при тяжелых инфекционных заболеваниях у детей / А.В. Смирнов, А.А. Бологов, И.Б. Брюсова [и др.] // Детские инфекции. – 2003. – 1. – с. 40-44.

64. Программа StatTech v. 3.0.6 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). – URL <https://stattech.ru> (дата обращения 12.12.2022).

65. Пряничникова, Н. С. Клинико-иммунологические характеристики традиционной и антицитокиновой терапии детей и подростков, больных ювенильным идиопатическим

артритом : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.08 / Пряничникова Наталья Сергеевна; [Место защиты: Сам. гос. мед. ун-т]. - Самара, 2013. - 23 с.

66. Результаты многолетнего изучения герпесвирусной инфекции на кафедре инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н. И. Пирогова / О.В. Шамшева, Ф.С. Харламова, Н.Ю. Егорова [и др.] // Детские инфекции. – 2017. – №2. – с. 5-12

67. Роль возбудителей оппортунистических инфекций как этиологических агентов внутриутробных инфекций / В.В. Косенчук, Т.Н. Рыбалкина, Р.Е. Бошнян [и др.] // Детские инфекции. – 2019. – 3. – DOI [org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-17-24](https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-17-24)

68. Роль герпесвирусов и пневмоцист в этиологии инфекционных заболеваний у детей с иммуносупрессией различной природы / П.А. Савинков, Т.Н. Рыбалкина, Н.В. Каражас [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2015. - 17(4). – с. 251—330.

69. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под руководством профессора И.В. Поддубной, профессора В.Г. Савченко. - М.: Медиа Медика, 2013. – 104 с.

70. Руководство по детской ревматологии / Под ред. Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняевой, Г.А. Лыскиной. М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2011.

71. Соболева, Н. Г. Ювенильный ревматоидный артрит у детей Краснодарского края (особенности этиопатогенеза, оптимизация лечебной тактики) : специальность 14.00.09 : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Соболева Наталья Геннадьевна. – Краснодар, 2009. – 35 с.

72. Современный анализ анамнестических и клинико-лабораторных данных при артритах у детей / Р. А. Ушакова, А. С. Архипова, Ю. С. Ухова, Н. В. Буяло // Системная интеграция в здравоохранении. – 2017. – № 6(36). – С. 58-63.

73. Солошенко, М.А. Профилактика пневмококковой инфекции у детей с ювенильным идиопатическим артритом 14.01.08 : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Солошенко Маргарита Александровна; [Место защиты: Нац. мед. исслед. центр здоровья детей МЗ РФ]. - Москва, 2018. - 141 с.

74. Спивак, Е.М. Особенности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка при ее сочетанном бактериально-вирусном инфицировании в детском и подростковом возрасте / Е.М. Спивак, Р.М. Левит, И.С. Кормщиков // Вестник Костромского государственного университета им. Н.А. Некрасова. – 2014. - 20(7). - с. 56–58.

75. Сравнительная эффективность препаратов Панавир® и Ацикловир в комплексной терапии ревматоидного артрита, осложненного герпетической инфекцией / О.Н. Егорова, Р. М. Балабанова, Н. Е. Лопатина [и др.] // Современная ревматология. - 2009. - №2. - С. 42-46.

76. Харитонов, Л. А. Роль инфекционного фактора при ювенильном ревматоидном артрите у детей / Л. А. Харитонов, Н. Г. Соболева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63. – № 3. – С. 59-63. – DOI 10.21508/1027-4065-2018-63-3-59-63.

77. Хмилевская, С. А. Эпштейна-Барр вирусный мононуклеоз у детей: клинико-патогенетические аспекты, критерии диагностики, тактика терапии и диспансеризации различных вариантов течения заболевания : специальность 14.01.08 "Педиатрия" : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Хмилевская Светлана Анатольевна. – Саратов, 2010. – 50 с.

78. Цитомегаловирусная инфекция у детей первых месяцев жизни: варианты течения, современные подходы к терапии (клинические случаи) / И. А. Беляева, Е. П. Бомбардинова, Т. В. Потехина, А. С. Гурская // Педиатрическая фармакология. – 2018. – Т. 15. – № 2. – С. 168-174. – DOI 10.15690/pf.v15i2.1873.

79. Швец, О.А. Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром у детей: стратегия диагностики и лечения на основе клинико-генетической характеристики : специальность 14.01.08 "Педиатрия", 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Швец Оксана Анатольевна. – Москва, 2018.

80. Шекшина, Е.В. Инфекция и ревматоидный артрит: некоторые аспекты диагностики и лечения / Е.В. Шекшина, Р.М. Балабанова // Consilium medicum. Инфекции и антимикробная терапия. – 2003. - 5 (3). - 3-8.

81. Щербина, А.Ю. Внутривенный иммуноглобулин в педиатрической практике / А.Ю . Щербина, Т.Г. Косачева, А.Г. Румянцев // ВСП. – 2010. – 4.

82. Электронный калькулятор DAS-score. - URL <https://www.das-score.nl/> (дата обращения 15.10.2022).

83. Ювенильный артрит: терминология, классификация, диагностические критерии, этиология, патогенез, современные аспекты (обзор литературы) / О. Е. Чернышева, А. А. Конюшевская, Н. В. Вайзер, И. В. Балычевцева // Травма. – 2017. – Т. 18. – № 4. – С. 16-24. – DOI 10.22141/1608-1706.4.18.2017.109340.

84. Ювенильный артрит: этиология, патогенез, современные аспекты (обзор литературы) / О. Е. Чернышова, А. А. Конюшевская, Н. В. Вайзер, И. В. Балычевцева // Травма. – 2018. – Т. 19. – № 2. – С. 99-105. – DOI 10.22141/1608-1706.2.19.2018.130662.

85. Ювенильный ревматоидный (идиопатический) артрит / Е.С. Жолобова, И.Е. Шахбазян, О.В. Улыбина, Е.Ю. Афонина // Руководство по детской ревматологии / Под ред. Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняевой, Г.А. Лыскиной. М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2011. – С. 162-244.

86. Юношеский артрит с системным началом. Клинические рекомендации /МЗ РФ, 2021 https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/26_2 (дата обращения 15.11.2022).
87. Юношеский артрит. Клинические рекомендации. Союз педиатров России, 2017.
88. 10 years experience in the German JIA Etanercept Registry — lessons from changing patient populations / G. Horneff, I. Foeldvari, K. Minden [et al.] // *Arthritis Rheum. (Munich)*. – 2011. – 31. – p. 334–342.
89. A Phase III Study Evaluating Glofitamab in Combination With Gemcitabine + Oxaliplatin vs Rituximab in Combination With Gemcitabine + Oxaliplatin in Participants With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. – URL <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04408638> (дата обращения 1.02.2023).
90. A prospective study comparing infection risk and disease activity in children with juvenile idiopathic arthritis treated with and without tumor necrosis factor-alpha inhibitors / H.M. Walters, N. Pan, T.J. Lehman [et al.] // *Clin Rheumatol*. – 2015. – 34(3). – p. 457-64. – DOI 10.1007/s10067-014-2779-8.
91. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebocontrolled withdrawal trial / N. Ruperto, D.J. Lovell, P. Quartier [et al.] // *Lancet*. – 2008. – 372. – p. 383-91.
92. Activation of the Epstein-Barr virus replicative cycle by human herpesvirus 6. / L. Flamand, I. Stefanescu, D.V. Ablashi, J. Menezes // *J. Virol* – 1993. – 67. – P. 6768-6777.
93. Adalimumab versus adalimumab and methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: long-term data from the German BIKER registry / A. Klein, I. Becker, K. Minden [et al.] // *Scand J Rheumatol*. – 2019. - 48(2). – p. 95-104. - DOI 10.1080/03009742.2018.1488182.
94. Advances in Understanding the Pathogenesis of Epstein-Barr Virus-Associated Lymphoproliferative Disorders / X. Yang, N. Nishida, X. Zhao, H. Kanegane // *Iran J. Allergy Asthma Immunol*. – 2015. – 14(5). – p. 462–71.
95. Agut, H. Update on infections with human herpesviruses 6A, 6B, and 7 / H. Agut, P. Bonnafous, A. Gautheret-Dejean // *Med. Mal. Infect.* – 2017. – 47(2). – p. 83–91.
96. Al-Hemairi, M.H. The Pattern of Juvenile Idiopathic Arthritis in a Single Tertiary Center in Saudi Arabia / M.H. Al-Hemairi, S.M. Albokhari, M.A. Muzaffer // *Int. J. Inflam.* – 2016. - 7802957. - DOI 10.1155/2016/7802957.
97. An attempt to treatment cytomegalovirus pneumonitis in premature neonates with hyperimmune CMV specific immunoglobulin / Blacklock H. A. et al. // IV International Symposium on Infections in the Immunocompromised Host. — Ronneby, Sweden, June 15–19, 1986.
98. An unusual onset of Crohn's disease with oral aphthosis, giant esophageal ulcers and serological markers of cytomegalovirus and herpes virus infection: a case report and review of the

literature / S.M. Cazacu, M.C. Ghiluși, E.T. Ivan [et al.] // *Rom J Morphol Embryol.* – 2019. - 60(2). - 659-665.

99. Antibody Responses to Epstein-Barr Virus in the Preclinical Period of Rheumatoid Arthritis Suggest the Presence of Increased Viral Reactivation Cycles / S. Fechtner, H. Berens, E. Bemis [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2022. - 74(4). - 597-603. – DOI 10.1002/art.41994

100. Are infections in children with juvenile idiopathic arthritis more frequent than in healthy children? A prospective multicenter observational study / C. Udaondo, E. Núñez Cuadros, S. Murias [et al.] // *Front Pediatr.* – 2022. – 10. - 917731. – DOI 10.3389/fped.2022.917731

101. Are Viral Infections Key Inducers of Autoimmune Diseases? Focus on Epstein-Barr Virus / M. Takei, N. Kitamura, Y. Nagasawa [et al.] // *Viruses.* – 2022. – 14(9). – p. 1900. – DOI 10.3390/v14091900.

102. Aslanova, M. Herpetic Gingivostomatitis. In: *StatPearls [Internet]* / M. Aslanova, R. Ali, P.M. Zito. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. - PMID: 30252324.

103. Association between urticaria and virus infections: A systematic review / E. Imbalzano, M. Casciaro, S. Quartuccio [et al.] // *Allergy Asthma Proc.* – 2016. - 37(1). – p. 18–22. - DOI 10.2500/aap.2016.37.3915.

104. Ayoade, F. Varicella Zoster (Chickenpox). In: *StatPearls [Internet]* / F. Ayoade, S. Kumar // Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. - PMID: 28846365.

105. Belin, V. Cytomegalovirus infection in a patient with rheumatoid arthritis / V. Belin, J. Tebib, E. Vignon // *Joint Bone Spine.* - 2003. - 70(4). – 303-6.

106. Biologic Switching Among Nonsystemic Juvenile Idiopathic Arthritis Patients: A Cohort Study in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry / M.L. Mannion, F. Xie, D.B. Horton [et al.] // *J Rheumatol.* – 2021. – 48(8). – p. 1322-1329. – DOI 10.3899/jrheum.200437.

107. Biological drugs for systemic lupus erythematosus or active lupus nephritis and rates of infectious complications. Evidence from large clinical trials / S. Steiger, L. Ehreiser, J. Anders, H.J. Anders // *Front Immunol.* – 2022. – 13. - 999704. - DOI 10.3389/fimmu.2022.999704.

108. BKV, CMV, and EBV interactions and their effect on graft function one year post-renal transplantation: results from a large multi-centre Study / A. Blazquez-Navarro, C. Dang-Heine, N. Wittenbrink [et al.] // *EBioMedicine.* – 2018. – 34. – 113-21. – DOI 10.1016/j.ebiom.

109. Brief report: incidence of selected opportunistic infections among children with juvenile idiopathic arthritis / T. Beukelman, F. Xie, J.W. Baddley [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2013. - 65(5). – p. 1384-9. - DOI 10.1002/art.37866.

110.Che, H. Risk of herpes/herpes zoster during antitumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review and meta-analysis / H. Che, C Lukas, B Combe // *Joint Bone Spine*. – 2014. – 81(3). – p. 215–21. – DOI 10.1016/j.jbspin.2013.07.009.

111.Clinical course and therapeutic approach to varicella zoster virus infection in children with rheumatic autoimmune diseases under immunosuppression / R. Leuvenink, F. Aeschlimann, W. Baer [et al.] // *Pediatr. Rheumatol. Online J*. – 2016. – 14(1). – p 34. – DOI 10.1186/s12969-016-0095-3

112.Colitis due to Cytomegalovirus and Herpes Simplex Type 2 as a Complication of a First Presentation of Inflammatory Bowel Disease / T. Leal, B. Arroja, D. Costa [et al.] // *GE Port J Gastroenterol*. – 2021. - 29(1). - 56-60. - DOI 10.1159/000514715.

113.Comparative risk of infections among real-world users of biologics for juvenile idiopathic arthritis: data from the German BIKER registry / F. Thiele, A. Klein, D. Windschall [et al.] // *Rheumatology International*. – 2021. – T. 41. – №. 4. – C. 751-762.

114.Cushing, K. Management of Crohn Disease: A Review / K. Cushing, P.D.R. Higgins // *JAMA*. – 2021. - 325(1). - 69-80. - DOI 10.1001/jama.2020.18936.

115.Cytomegalovirus and Epstein– Barr virus infections among pediatric kidney transplant recipients at a center using universal Valganciclovir Prophylaxis / G Paulsen, P. Cumagun, E. Mixon [et al.] // *Pediatr Transplant*. – 2019. - 23(3). - e13382. - DOI:10.1111/petr.13382

116.Cytomegalovirus. Pathological-anatomical manifestations and detection methods / U. Drebber, A. Hardt, H.P. Dienes, M. Odenthal // *Pathologe*. – 2011. - 32(5). - 418–27. - DOI 10.1007/s00292-011-1449-8

117.Detection of circulating hcmv-miR-UL112–3p in patients with glioblastoma, rheumatoid arthritis, diabetes mellitus and healthy controls / A.A. Mohammad, A. Rahbar, W.O. Lui [et al.] // *PLoS One*. – 2014. - 9(12). - e113740. - DOI 10.1371/journal.pone.0113740.

118.Di Loreto, S. High prevalence of streptococcal or Epstein-Barr virus infections in children with acute non-septic monoarthritis / S. Di Loreto, C. Fabiano, G. Nigro // *New Microbiol*. – 2014. - 37(1). – p. 81–6.

119.Disturbed Th17/Treg balance in patients with rheumatoid arthritis / Q. Niu, B. Cai, Z.C. Huang [et al.] // *Rheumatol. Int*. – 2012. - 32(9). – 2731.

120.Does methotrexate increase the risk of varicella or herpes zoster infection in patients patients with juvenile rheumatoid arthritis? A systematic literature review / N. Zhang, S. Wilkinson, M. Riaz., [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol*. – 2012. – 30(6). – p. 62–71.

121.Draborg, A.H. Epstein-Barr virus in systemic autoimmune diseases / A.H. Draborg, K. Duus, G. Houen // *Clin. Dev. Immunol*. – 2013. - 535738. - DOI 10.1155/2013/535738.

122. Epstein-Barr virus hepatitis / D.P. Kofteridis, M. Koulentaki, A. Vafachis [et al.] // *Eur. J. Inter. Med.* – 2011. – 22. – p. 73–6. - DOI 10.1016/j.ejim.2010.07.016.
123. Epstein-Barr virus in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and multiple sclerosis – association and causation. Review article / A. Lossius, J.N. Johansen, O. Torkildsen [et al.] // *Viruses.* – 2012. – 12. – p. 3701–30.
124. Effect of folic or folinic acid supplementation of the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, placebo-controlled study / A. Ede, R. Laan, M. Rood [et al.] // *Arthritis Rheum.* - 2001. – 44. – p. 1515-1524.
125. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Oman / R. Abdwani, E. Abdalla, S. Al Arawi, I. Al-Zakwani // *Pediatr. Rheumatol. Online J.* – 2015. – 13. - 33. - DOI 10.1186/s12969-015-0030-z.
126. Epidemiology of Multiple Herpes Viremia in Previously Immunocompetent Patients With Septic Shock / D.S.Y. Ong, M.J.M. Bonten, C. Spitoni [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2017. - 1;64(9). – P. 1204-1210.
127. Epstein-Barr virus infection and variants of Epstein-Barr nuclear antigen-1 in synovial tissues of rheumatoid arthritis / S. Masuoka, N. Kusunoki, R. Takamatsu [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – 13(12). – e0208957. – DOI 10.1371/journal.pone.0208957.
128. Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR) / E.M. Behrens, T. Beukelman, L. Gallo. [et al.] // *Journal of Rheumatology.* - 2008. – 35(27). – p. 343–348.
129. Gene Expression Profiles from Disease Discordant Twins Suggest Shared Antiviral Pathways and Viral Exposures among Multiple Systemic Autoimmune Diseases / L. Gan, T.P. O'Hanlon, Z. Lai [et al.] // *PLoS One.* – 2015. - 10(11). - e0142486. - DOI 10.1371/journal.pone.0142486.
130. Grose, C. Common Features Between Stroke Following Varicella in Children and Stroke Following Herpes Zoster in Adults: Varicella-Zoster Virus in Trigeminal Ganglion / C. Grose, A. Shaban, H.J. Fullerton // *Curr Top Microbiol Immunol.* – 2023. – 438. – p. 247-272. – DOI 10.1007/82_2021_236.
131. Halenius, A. Human cytomegalovirus and autoimmune disease / A. Halenius, H. Hengel // *Biomed. Res. Int.* – 2014. - 472978. - DOI 10.1155/2014/472978.
132. Herpes DNAemia and TTV Viraemia in Intensive Care Unit Critically Ill Patients: A Single-Centre Prospective Longitudinal Study / F. Mallet, L. Diouf, B. Meunier [et al.] // *Front Immunol.* – 2021. – 12. - 698808. - DOI 10.3389/fimmu.2021.698808.

133. Herpes Virus Infections During Treatment With Etanercept in Juvenile Idiopathic Arthritis / R. Nicolai, E. Cortis, L. Ravà [et al.] // *J. Pediatric. Infect. Dis. Soc.* – 2016. – 5(1). – p. 76–9. – DOI 10.1093/jpids/piu078.
134. Herpes simplex keratitis misdiagnosed as rheumatoid arthritis related peripheral ulcerative keratitis / S.S. Zaher, T. Sandinha, F. Roberts [et al.] // *Cornea.* - 2005. - 24(8). – p. 1015-7.
135. Herpes zoster reactivation in patients with rheumatoid arthritis: analysis of disease characteristics and disease modifying anti-rheumatic drugs / D.A. Pappas, M.M. Hooper, J.M. Kremer [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* – 2015. - 67(12). – 1671-8. - DOI 10.1002/acr.22628
136. Herpes zoster risk factors in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis / J.R. McDonald, A.L. Zeringue, L. Caplan et al. // *Clin Infect Dis.* - 2009. - 48(10). – p. 1364-71.
137. Herpesvirus Infections and Transglutaminase Type 2 Antibody Positivity in Childhood: The Generation R Study / M.A. Jansen, D. van den Heuvel, K.V. van der Zwet [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2016. - 63(4). – p. 423–30. - DOI 10.1097/MPG.0000000000001163.
138. HIV, HSV, SARS-CoV-2 and Ebola Share Long-Term Neuropsychiatric Sequelae / P. Büttiker, G.B. Stefano, S. Weissenberger [et al.] // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2022. – 18. – p. 2229-2237. – DOI 10.2147/NDT.S382308.
139. HLA and cytokine gene polymorphisms in relation to occurrence of palindromic rheumatism and its progression to rheumatoid arthritis / W.P. Maksymowych, M.E. Suarez-Almazor, H. Buenviaje [et al.] // *Journal Rheumatology.* - 2002. – 29. – p. 2319-2326.
140. Horneff, G. Biologic-associated infections in pediatric rheumatology / G. Horneff // *Curr Rheumatol Rep.* – 2015. – 17(11). – p. 66. – DOI 10.1007/s11926-015-0542-z.
141. Houen, G. Epstein-Barr Virus and Systemic Autoimmune Diseases / G. Houen, N.H. Trier // *Front Immunol.* – 2021. – 11. - 587380. – DOI 10.3389/fimmu.2020.587380.
142. Human Herpes Virus 7-related encephalopathy in children / T. Foiadelli, V. Rossi, S. Paolucci [et al.] // *Acta Biomed.* – 2022. – 92(4) – e2021415. – DOI 10.23750/abm.v92iS4.12664.
143. Human herpesvirus 6 and Epstein-Barr virus in Hodgkin's disease: a controlled study by polymerase chain reaction and in situ hybridization / G. Valente, P. Secchiero, P. Lusso [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 1996. – 149. – P.1501-1510.
144. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation / C.B. Hall, C.E. Long, K.C. Schnabel [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 1994. - 331. - P. 432-438.
145. Hurd, A. Infectious complications in juvenile idiopathic arthritis / A. Hurd, T. Beukelman // *Curr Rheumatol Rep.* – 2013. - 15(5). – p. 327. - DOI 10.1007/s11926-013-0327-1.

146. Immunological and clinical study on therapeutic efficiency of inosine pranobex / M. Golebiowska-Wawrzyniak, K. Markiewicz, A. Kozar [et al.] // *Pol. Merkuriusc. Lek.* – 2005. – 19. – p. 379-382.
147. Inanc, N. Serious infections under treatment with TNF-alpha antagonists compared to traditional DMARDs in patients with rheumatoid arthritis / N. Inanc, H. Direskeneli // *Rheumatol. Int.* - 2006. - Vol. 27. No 1. - P. 67–71.
148. Incidence of herpes zoster in Japanese patients with rheumatoid arthritis from 2005 to 2010 / A. Nakajima, W. Urano, E. Inoue [et al.] // *Mod Rheumatol.* – 2015. - 25(4). – 558-61. - DOI 10.3109/14397595.2014.984829.
149. Increased apoptosis induction in CD4+ CD25+ Foxp3+ T cells contributes to enhanced disease activity in patients with rheumatoid arthritis through IL-10 regulation / N. Li, T. Ma, J. Han [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2014. - 18(1). – p. 78–85.
150. Infectious Complications With the Use of Biologic Response Modifiers in Infants and Children / H.D. Davies, C.L. Byington, Y.A. Maldonado [et al.] // *Pediatrics.* – 2016. - 138(2). - e20161209. - DOI 10.1542/peds.2016-1209.
151. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001 / R.E. Petty, T.R. Southwood, P. Manners [et al.] // *J Rheumatol.* – 2004. – 31. – p. 390-2.
152. Jaan, A. TORCH Complex. In: StatPearls [Internet] / A. Jaan, M. Rajnik // Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. - PMID: 32809363.
153. James, S.H. Neonatal Herpes Simplex Virus Infection / S.H. James, D.W. Kimberlin // *Infect. Dis. Clin. North Am.* – 2015. – 29(3). – p. 391–400. – DOI 10.1016/j.idc.2015.05.001.
154. Juvenile idiopathic arthritis / A. Martini, D.J. Lovell, S. Albani [et al.] // *Nat Rev Dis Primers.* - 2022. – 8. – 5. - DOI 10.1038/s41572-021-00332-8
155. Juvenile rheumatoid arthritis in children with Epstein-Barr virus infection / Y. Aghighi, Sh.M. Gilani, M. Razavi [et al.] // *Pak. J. Biol. Sci.* – 2007. - 10(20). – p. 3638–43.
156. Kingsly, G. Third Intentional Workshop on Reactive Arthritis Reactive Arthritis. 23-26 September 1995, Berlin, Germany / G. Kingsly, J. Sieper // *Ann Rheum Dis* – 1996. – 55(8). – p. 564-84. – DOI 10.1136/ard.55.8.564.
157. Latent viral infections in young patients with inflammatory diseases treated with biological agents: prevalence of JC virus genotype 2 / M. Comar, S. Delbue, L. Lepore [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2013. – 85(4). – p. 716–22. – DOI 10.1002/jmv.23525.
158. Li, L. Cytomegalovirus Esophagitis. In: StatPearls [Internet] / L. Li, R.C. Chakinala. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. – PMID: 32310570.

159. Long-term remission of an EBV-positive B cell lymphoproliferative disorder associated with rheumatoid arthritis under methotrexate with anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) monotherapy / C. Kelaidi, M. Tulliez, C. Lecoq-Lafon [et al.] // *Leukemia*. – 2002. – 16(10). – 2173-4.
160. Long-term treatment with methotrexate or tumor necrosis factor alpha inhibitors does not increase Epstein-barr virus load in patients with rheumatoid arthritis / N. Balandraud, S. Guis, J.B. Meynard [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2007. – 57(5). – 762-7.
161. Management of Juvenile Idiopathic Arthritis 2015: A Position Statement from the Pediatric Committee of the Canadian Rheumatology Association / T. Cellucci, J. Guzman, R.E. Petty [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2016. – 43(10). – p. 1773–6.
162. McInnes, I.B. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis / I.B. McInnes, G.N. Schett / *Engl. J. Med.* // 2011. – 36. – p. 2205–19. – DOI 10.1056/NEJMra1004965.
163. Modified disease activity scores that include twenty-eight–joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis / M.L. Prevoo, M.A. van 't Hof, H.H. Kuper [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1995. – 38. – p. 44–8. – DOI 10.1002/art.1780380107.
164. Molecular tests in diagnosis of Cytomegalovirus (CMV), human herpesvirus 6(HHV-6) and Epstein-Barr virus (EBV) using real-time PCR in HIV positive and HIV-negative pregnant women in Ouagadougou, Burkina Faso / A.R. Ouedraogo, M. Kabre, C. Bisseye [et al.] // *J Pan Afr Med J.* – 2016. – 12;24. – p. 223-232
165. Network analysis and juvenile idiopathic arthritis (JIA): a new horizon for understanding of disease pathogenesis and therapeutic target identification / R. Donn, De Leonibus, S. Meyer, A. Stevens // *Pediatr. Rheumatol. Online J.* – 2016. – 14(1). – 40. – DOI 10.1186/s12969-016-0078-4.
166. Odumade, O.A. Progress and Problems in Understanding and Managing Primary Epstein-Barr Virus Infections / O.A. Odumade, K.A. Hogquist, H.H.Jr. Balfour // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2011. – 12(1). – p. 193–209. – DOI 10.1128/CMR.00044-10. PMID: 21233512.
167. Ong, P.Y. Bacterial and Viral Infections in Atopic Dermatitis: a Comprehensive Review / P.Y. Ong, D.Y. Leung // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2016. – 51(3). – p. 329-337.
168. Opportunistic infections in immunosuppressed patients with juvenile idiopathic arthritis: analysis by the Pharmachild Safety Adjudication Committee / G. Giancane, J.F. Swart, E. Castagnola [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2020. – 22(1). – 71. – DOI 10.1186/s13075-020-02167-2
169. Otten, M.H. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons / M.H. Otten, J. Anink, S. Spronk, L.W. van Suijlekom-Smit // *Ann Rheum Dis.* – 2013. – 72(11). – p. 1806-12. – DOI 10.1136/annrheum-dis-2012-201991.

170. Passive immunisation during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection / G. Nigro, S.P. Adler, R. La Torre [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – 353. – p. 1350–1362.
171. Patil, A. Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management / A. Patil, M. Goldust, U. Wollina // *Viruses.* – 2022. – 14(2). – p. 192. – DOI 10.3390/v14020192.
172. Petrie, A. Medical statistics at a glance / A. Petrie, C. Sabin. – 3rd ed. / Wiley Blackwell, 2009. – 181 p.
173. Petty, R. E. Textbook of Pediatric Rheumatology E-Book / R. E. Petty, R. Laxer, C. Lindsley – Elsevier Health Sciences, 2020.
174. Potential relationship between herpes viruses and rheumatoid arthritis: analysis with quantitative real time polymerase chain reaction / R. Alvarez-Lafuente, B. FernandezGutierrez, S. de Miguel [et al.] // *Ann Rheum Dis.* - 2005. - 64(9). – p. 1357-9.
175. Pratesi, F. Deiminated Epstein—Barr virus nuclear antigen 1 is a target of anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis / F. Pratesi, C. Tommasi, C. Anzilotti // *Arthritis Rheum.* – 2006. – 54. – p. 733-741.
176. Prevalence of and factors associated with herpes zoster in England: a cross-sectional analysis of the Health Survey for England // S.L. Cadogan, J.S. Mindell, J. Breuer [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2022. - 22(1). – p. 513. - DOI 10.1186/s12879-022-07479-z.
177. Prospective monitoring of Epstein-Barr virus and other herpesviruses in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and tocilizumab / J. Kawada, N. Iwata, Y. Kitagawa [et al.] // *Mod. Rheumatol.* – 2012. – 22(4). – p. 565–70. – DOI 10.1007/s10165-011-0552-2.
178. PTPN 22.6, a dominant negative isoform of PTPN22 and potential biomarkers of rheumatoid arthritis / H.H. Chang, T.S. Tai, B. Lu [et al.] // *PLoS One.* – 2012. - 7(3). - e33067. - DOI 10.1371/journal.pone.0033067.
179. RA patients treated with rituximab - routine care data of the German biologics register RABBIT / F. Hierse, A. Strangfeld, J. Listing [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2008. - 67. - EULAR Abstract #AB0386.
180. Rapid quantitative PCR assays for the simultaneous detection of herpes simplex virus, varicella zoster virus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and human herpesvirus 6 DNA in blood and other clinical specimens / I. Engelmann, D.R. Petzold, A. Kosinska [et al.] // *J Med Virol.* – 2008. - 80(3). – p. 467-77. - DOI 10.1002/jmv.21095.
181. Ravelli, A. Handbook of juvenile idiopathic arthritis / A. Ravelli. – Adis, a brand of Springer, 2016.

182. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis / J.R. Curtis, F. Xie, H. Yun [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2016. - DOI 10.1136/annrheumdis-2016—209131.

183. Recognition of herpesviruses by the innate immune system / S.R. Paludan, A.G. Bowie, K.A. Horan, K.A. Fitzgerald // *Nat. Rev. Immunol.* – 2011. – 11. – p. 143—154.

184. Remission and active disease in rheumatoid arthritis defining criteria for disease activity states / D. Aletaha, M.M. Ward, K.P. Machold [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2005. – 52(9). – p. 2625–2636.

185. Rewane, A. Herpes Virus Type 8. In: StatPearls [Internet] / A. Rewane, P. Tadi. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. - PMID: 32310483.

186. Risk factors for cytomegalovirus reactivation in patients with kidney disease under immunosuppressive therapy / Y. Iwatani, N. Amemiya, H. Nokiba [et al.] // *Clin Exp Nephrol.* – 2022. - 26(1). - 22-28. - DOI 10.1007/s10157-021-02117-5.

187. Risk factors for herpes zoster in rheumatoid arthritis patients: the role of tumour necrosis factor α inhibitors / J. Segan, M.P. Staples, L. March [et al.]. // *Intern Med J.* – 2015. - 45(3). – 310-8. - doi 10.1111/imj.12679

188. Risk of herpes/herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review and meta-analysis / H. Che, C. Lukas, J. Morel, B. Combe // *Joint Bone Spine.* - 2014. - Vol. 81. No 3. - P. 215–221.

189. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents / A. Strangfeld, J. Listing, P. Herzer [et al.] // *JAMA.* - 2009. - Vol. 301. No 7. - P. 737–744.

190. Risk of Serious Infections Associated with Biologic Agents in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analyses / F.A. Aeschlimann, S.L. Chong, T.W. Lyons [et al.] // *J Pediatr.* – 2019. – 204. – p 162-171. - DOI 10.1016/j.jpeds.2018.08.065.

191. Risk of skin and soft tissue infections (including shingles) in patients exposed to antitumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register / J.B. Galloway, L.K. Mercer, A. Moseley [et al.] // *Ann Rheum Dis.* - 2013. - 72(2). – p. 229-34.

192. Ross, E. Juvenile Ankylosing Spondylitis. *Textbook of Pediatric Rheumatology* / E. Ross, R.E. Petty, J. T. Cassidy. -Toronto, W. B. Saunders Company. - 2002. - 819 p.

193. Safety and efficacy of recombinant and live herpes zoster vaccines for prevention in at-risk adults with chronic diseases and immunocompromising conditions / K.M. Sullivan, F.A. Farraye, K.L. Winthrop [et al.] // *Vaccine.* – 2023. – 41(1). – p. 36-48. – DOI 10.1016/j.vaccine.2022.10.063.

194. Salonen, P. Serious Infections in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis / P. Salonen. - Tampere University Dissertations, 2021.

195. Shi, M. Prevalence of herpes simplex virus 2 among MSM in Mainland China: a systematic review and meta-synthesis / M. Shi, X. Zhang, M. Chen. // *AIDS Res Ther.* – 2022. – 19(1). – 46. – DOI 10.1186/s12981-022-00469-w.
196. Shiff, N.J. Pharmacosurveillance in Juvenile Idiopathic Arthritis / N.J. Shiff, T. Beukelman // *Rheum Dis Clin North Am.* – 2021. – 47(4). – p. 643-653. – DOI 10.1016/j.rdc.2021.07.012.
197. Speirs, C. J. Isoprinosine tablets: Pharmacotoxicological Expert Report / C. J. Speirs. - Dublin. Newport, 2001. - 39 c.
198. Subpopulations of regulatory T cells in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and Behcet's disease / J.R. Kim, J.N. Chae, S.H. Kim, J.S. Ha // *J. Korean. Med. Sci.* – 2012. – 27(9). – p. 1009–13. – DOI 10.3346/jkms.2012.27.9.1009.
199. Surgical manifestations of gastrointestinal cytomegalovirus infection in children: Clinical audit and literature review / M. Arnold, R. Itzikowitz, B. Young [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2015. – 50(11). – p. 1874–9. – DOI 10.1016/j.jpedsurg.2015.06.018.
200. Systematic review and meta-analysis of the sero-epidemiological association between Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis // R.J. Ball, A. Avenell, L. Aucott [et al.] // *Arthritis Research and Therapy.* - 2015. – 17. – p. 274.
201. Textbook of Pediatric Rheumatology E-Book / R. E Petty, R. Laxer, C. Lindsley [et al.]. – Elsevier Health Sciences, 2020. - eBook ISBN: 9780323636537.
202. The effects of TNF-alpha inhibitor therapy on the incidence of infection in JIA children: a meta-analysis / A. Nagy, P. Mátrai, P. Hegyi [et al.] // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2019. – 17(1). – p. 4. - DOI 10.1186/s12969-019-0305-x.
203. The German etanercept registry for treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). / G. Horneff, H. Schmeling, T. Biedermann [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2004. – 63. – p. 1638 - 44.
204. The Importance of Toll-like Receptor 9 Expression on Monocytes and Dendritic Cells in the Context of Epstein-Barr Virus Infection in the Immunopathogenesis of Primary Glomerulonephritis / I. Smarz-Widelska, S. Mertowski, P. Mertowska [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2022. – 23(19). – 11796. – DOI 10.3390/ijms231911796.
205. The PTPN22 C1858T polymorphism and rheumatoid arthritis: a meta- analysis / G.G. Song, S.C. Bae, J.H. Kim, Y.H. Lee // *Rheumatol. Int.* – 2013. – 33(8). – 1991–9. – DOI 10.1007/s00296-013-2679-2.
206. The risk of developing multiple sclerosis in individuals seronegative for Epstein-Barr virus: a meta-analysis / J. Pakpoor, G. Disanto, J.E. Gerber [et al.] // *Mult. Scler.* – 2013. – 19(2). – p. 162–6. – DOI 10.1177/1352458512449682

207. The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom / A.L. Smitten, H.K. Choi, M.C. Hochberg et al. // *Arthritis Rheum.* – 2007. - 57(8). – p. 1431-8.

208. The Role of Major Histocompatibility Complex in Organ Transplantation- Donor Specific Anti-Major Histocompatibility Complex Antibodies Analysis Goes to the Next Stage / T. Nakamura, T. Shirouzu, K. Nakata [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2019. - 20(18). – p. 4544. – DOI 10.3390/ijms20184544

209. Tiwari, V. Viral Arthritis / V. Tiwari, M.J. Bergman. In: *StatPearls* [Internet]. - Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 –. PMID: 30285402.

210. Toussirot, E. Diagnosis and Management of Late-Onset Spondyloarthritis: Implications of Treat-to-Target Recommendations / E. Toussirot // *Drugs Aging.* – 2015. – 32(7). – p. 515–24. – DOI 10.1007/s40266-015-0280-y.

211. Toussirot, E. Epstein-Barr in autoimmune diseases / E. Toussirot, I. Roudier // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* - 2008. - 22(5). – p. 883-896.

212. Update of the Canadian Rheumatology Association/spondyloarthritis research consortium of Canada treatment recommendations for the management of spondyloarthritis. Part 1: principles of the management of spondyloarthritis in Canada / S. Rohekar, J. Chan, S.M. Tse [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2015. – 42. - 654–64.

213. Wolfe, F. Rates and predictors of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis and noninflammatory musculoskeletal disorders / F. Wolfe, K. Michaud, E.F. Chakravarty // *Rheumatology (Oxford).* - 2006. - 45(11). – p. 1370-5.

214. Woodrick, R.S. Safety of biologic therapy in rheumatoid arthritis / R.S. Woodrick, E.M. Ruderman // *Nat Rev Rheumatol.* – 2011. - 7(11). – p. 639-52. - DOI 10.1038/nrrheum.2011.145.