

На правах рукописи

СОЛДАТОВА ЕВГЕНИЯ ЮРЬЕВНА

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

3.1.22. Инфекционные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Научный руководитель

Доктор медицинских наук, доцент **Мелехина Елена Валериевна**

Официальные оппоненты:

Савенкова Марина Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической функциональной диагностики факультета дополнительного профессионального образования, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Кокорева Светлана Петровна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Ведущая организация – ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Защита состоится «_____» _____ 2023 г. в _____ на заседании диссертационного совета Д 64.1.010.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и на сайте института www.crie.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Николаева Светлана Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Роль ГВИ в формировании соматической патологии, в том числе как триггерного и/или патогенетического фактора, приводящего к развитию аутоиммунных процессов активно обсуждается в мировой литературе [Kofteridis D.P., 2011; Lossius A., 2012; Тотолян Г.Г., 2013; Halenius A., 2014; Бочанцев С.В., 2014; Gan L., 2015; Кравченко П.Н., 2015; Cushing K., 2021; Foiadelli T., 2022; Cadogan S.L., 2022, Shi M., 2022, Sullivan K.M., 2023]. Описано несколько механизмов, благодаря которым инфекционные агенты могут приводить к развитию аутоиммунизации [Кравченко П.Н., 2015; Nakamura T., 2019; Tiwari V., 2022]. Ювенильный артрит (ЮА) – 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), приводящий к инвалидизации в детском возрасте [Жолобова Е.С., 2011; Баранов А.А., 2013; Cellucci T., 2016; Petty R.E., 2020]. Важную роль в возникновении и развитии ЮИА играют генетическая предрасположенность и особенности иммунной системы [McInnes I.B., 2011; Petty R.E., 2020], но вопрос о соотношении и роли разных звеньев иммунокомплексного воспаления остается дискуссионным [Niu Q., 2012; Li N., 2014; Petty R.E., 2020]. Не исключается возможность инициации инфекционным агентом артрита, особенно у генетически предрасположенного больного [Соболева Н.Г., 2009; Жолобова Е.С., 2011-2015; Di Loreto S., 2014; Duus K., 2013; Hengel H., 2014; Fabiano C., 2014; Davies H.D., 2016; Tiwari V., 2022].

Данных о частоте выявления активных форм ГВИ у пациентов с ЮА недостаточно. Отсутствуют данные о структуре активных форм ГВИ у детей с ЮА. Они базируются в основном на результатах непрямых методов диагностики, что имеет свои ограничения в связи с возможностью ложноположительных результатов вследствие поликлонального иммунного ответа у пациентов с аутоиммунным заболеванием [Drebber U., 2011; Мелехина, Е.В., 2020; Киселева Е.П., 2021]. «Золотым стандартом» для установления активности ГВИ является определение ДНК герпесвирусов в крови методом ПЦР [Исаков В.А., 2013; Боковой А.Г., 2016; Мелехина Е.В., 2019; Агеева М.Р., 2020]. Ревматические болезни могут сопровождаться на фоне суставного синдрома лихорадкой, генерализованной лимфоаденопатией, гепатомегалией и/или спленомегалией [Ислентьев Р.Н., 2006; Жолобова Е.С., 2011-2015; Petty R.E., 2020] и схожесть клинических проявлений ГВИ и системных проявлений ЮА затрудняет клиническую диагностику активных форм ГВИ. Большинство современных препаратов для лечения ГВИ основаны на использовании модифицированных аналогов нуклеозидов или их депо-форм [Исаков Д.В., 2014]. Отсутствие этиотропной терапии ЮА обуславливает патогенетический характер лечения, который определяется формой и вариантом течения артрита, но применение базисной иммуносупрессивной терапии может стать причиной реактивации инфекции [Otten MH, 2013; Hurd A., 2013; Beukelman T., 2013; Чернышова О.Е., 2018; Nagy A., 2019].

В отечественной литературе встречаются лишь единичные работы по изучению препаратов с противовирусным действием: продемонстрирована эффективность включения ВВИГ в комплексную терапию ЮА при наличии персистирующей или активной, смешанной вирусно-бактериальной инфекции [Жолобова Е.С., 2005-2018; Соболева Н.Г., 2009; Донвар-Запольская О.Н., 2012; Пряничникова Н.С., 2013; Румянцев А.Г., 2018]. Отсутствуют данные о структуре активных форм ГВИ у детей с ЮА. В зарубежной литературе большое количество исследований посвящено рискам и частоте возникновения оппортунистических инфекций, развившихся на фоне проводимой базисной терапии артрита [Comar M., 2013; Davies H.D., 2016; Mannion M.L., 2020; Petty R., 2020; Giancane G., 2020; Shiff N.J., 2021], публикации о возможностях применения противовирусной терапии у детей с ЮА не представлены.

Поэтому вопрос о роли ГВИ как причинного агента, усугубляющего дефект иммунорегуляторных систем, является актуальным. Его решение позволит определить оптимальную тактику ведения детей при сочетанном течении ЮА и ГВИ.

Степень разработанности темы исследования

Вирусная или бактериальная инфекция рассматриваются как триггерные факторы системной формы ЮА [Регистр системного ЮИА; Ломакина О.Л., 2016]. Описано инфицирование ЦМВ и ВЭБ детей с ЮА [Харитоновна Л.А., Соболева Н.Г., 2018], влияние ВПГ-1 на частоту и продолжительность обострений артрита у взрослых [Алсаиди А.Х.Г., 2020]. Описана частота выявления серопозитивности к ЦМВ, ВПГ-1, ВЭБ и ее связь с активностью артрита, показана роль персистирующей или перенесенной ВПГ-1 и ВЭБ в поддержании высокой интенсивности иммунного воспаления у детей с ЮА [Halenius A., 2014; Ушакова Р.А., 2017; Giancane G., 2020; Clara U., 2022]. Описана взаимосвязь между проводимой иммуносупрессивной терапией и увеличением частоты тяжелых вирусных и бактериальных инфекций [Hurd A., 2013; Comar M., 2013; Davies H.D., 2016; Aeschlimann F. A., 2019; Nagy A., 2019; Mannion M.L., 2020; Petty R., 2020; Giancane G., 2020; 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 которых является лишь оценка эффективности и безопасности иммунодепрессантов и/или биологических препаратов.

Учитывая вышеизложенное, 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 ЮА.

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. Используются 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. 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, статистический 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 «ЦНИИ 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» УДП РФ.

Материалы диссертации использовались в монографии «Инфекция, вызванная Human betaherpesvirus 6А/В 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» (подана заявка 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 работы были представлены на X, XI, XII Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2018-2020 гг.), Всероссийском Ежегодном Конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2018-2019 гг.), XVIII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 22-24 октября 2019 г.), международном конгрессе «Молекулярная диагностика и биобезопасность-2021. COVID-19: эпидемиология, диагностика, профилактика» (e-Congress, Москва, 28-29 апреля 2021 г.), IX Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции 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 14 печатных работах, в том числе 9 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Набор материала проводился на базе Клинического центра «Университетская клиническая больница №1» ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова в период с 2010 по 2014 гг. и в детском инфекционном отделении Химкинской Центральной Клинической Больницы в период с 2015-2019 гг.

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. Добровольное информированное согласие на участие в исследовании было получено от всех пациентов. Исследование было открытым сплошным проспективным сравнительным когортным – в него вошли все пациенты, которые соответствовали разработанным критериям включения (возраст от 1 года до 17 лет; наличие ювенильного артрита, установленного в соответствии с диагностическими критериями) и при отсутствии критериев невключения (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 признаки обострения или декомпенсации хронических заболеваний, наличие тяжелых фоновых заболеваний, пороков развития).

Диагноз 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 (ILAR, 2001г). Для формирования групп больных по нозологическим формам и вариантам течения ЮА использовались классификационные критерии ювенильного анкилозирующего спондилоартрита Гармиш-Партенкирхен (1987г.) и Берлинские диагностические критерии реактивного артрита (1996г). В соответствии с диагностическими критериями, больные были распределены на следующие нозологические группы: ювенильный идиопатический артрит – системная (ЮА сист.) и преимущественно суставная форма (ЮА суст.) и серонегативные спондилоартропатии (СпА). Длительность наблюдения больных, включенных в исследование, составила от 6 мес. до двух лет.

На первом этапе исследования всем пациентам проводилась идентификация ДНК вирусов герпеса 4, 5 и 6А/В в крови методом ПЦР (кач.) и оценивалось наличие клинических проявлений герпесвирусной инфекции. В случае выделения ДНК герпесвирусов в крови и/или наличия пузырьковых высыпаний в момент обследования регистрировали активную форму герпесвирусной инфекции. Таким образом сформирована основная группа и группа сравнения (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн 1 этапа исследования

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. (2019 г.).

На втором этапе исследования, было изучено влияние герпесвирусов на эффективность проводимой базисной терапии артритов, а также оценена эффективность противовирусной терапии у пациентов с активными формами ГВИ (Рисунок 2).

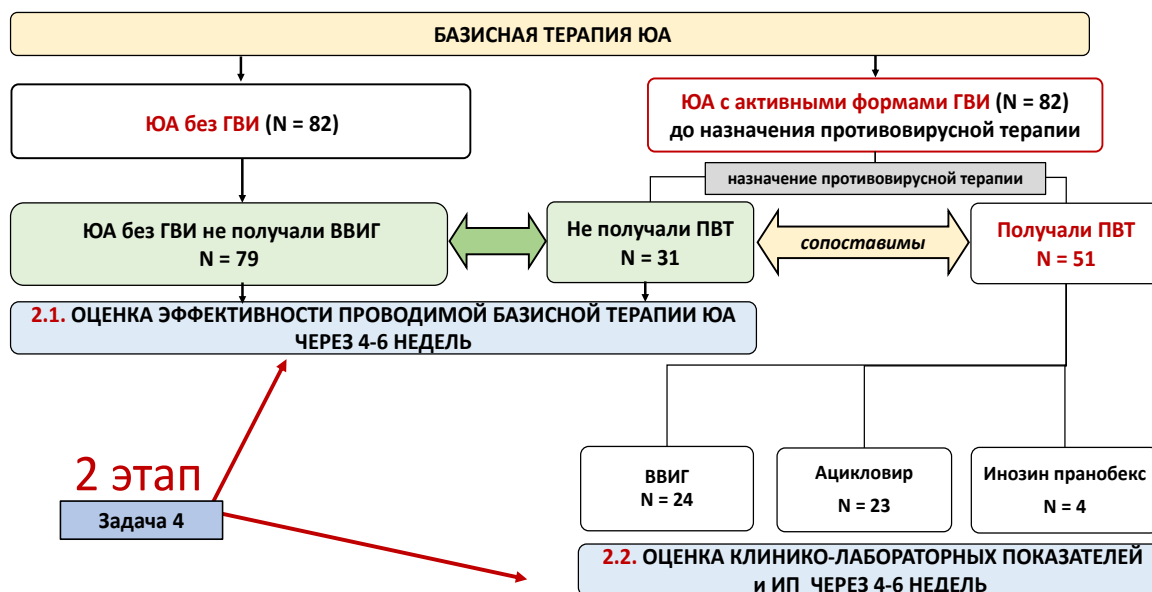


Рисунок 2 – Дизайн 2 этапа исследования

Сравниваемые группы были сопоставимы по возрастным и гендерным характеристикам, по формам артрита, характеристикам суставного синдрома, функциональной способности суставов и по проводимой базисной терапии. Тактика противовирусной терапии определялась вариантом ГВИ. Пациенты с активной α -ГВИ и/или ГВИ сочетанной этиологии (с α -ГВИ) получали Ацикловир® из расчета 20 мг/кг массы тела 5 раз в сутки в течение 5 дней. Пациенты с β - (ВГЧ-6А/В) и γ -герпесвирусами

(ВЭБ) получали препарат ВВИГ (Пентаглобин®), из расчета 0,5-1 г/кг массы на курс в сочетании с пульс-терапией митилпреднизолоном в дозах 10-15 мг/кг 3-кратно ежедневно или через день. Курс повторялся ежемесячно или с интервалом в 3-6 мес. по показаниям. Инозин пранобекс получали дети с моно- или ГВИ сочетанной этиологии ассоциированной с β - и/или γ -ГВИ в дозе 50 мг/кг/сутки, в 3-4 приема, 10 дней.

Описание методов исследования

Всем пациентам во время госпитализации проводилось традиционное общепринятое в детской ревматологии комплексное клинико-лабораторное, инструментальное, а также ряд специальных обследований. Для оценки активности ЮА использовались клинические и лабораторные показатели: число «активных» суставов (по единой системе оценки периферических суставов, разработанной рабочей группой ASAS, которая включает 44 сустава), суставной индекс Ричи, наличие и продолжительность утренней скованности, показатели ВАШ, стадия анатомических изменений по Штейнброкеру, СОЭ, уровень СРБ, внесуставные проявления. Клинические, биохимические, иммунологические и инструментальные обследования проводились на базе УДКБ №1 ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова. Лабораторные показатели активности определялись 1 раз в две недели. Тест на С-реактивный белок, концентрация Ig A, M, G по методу Манчини, ревматоидного фактора в сыворотке крови – 1 раз в месяц. С целью исключения поражения глаз все больные были осмотрены окулистом, по показаниям – другими специалистами.

Определение ДНК вирусов герпеса в крови проводили методом ПЦР (кач.) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией результатов в режиме «реального времени» с использованием набора 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 «Rotor-Gene Q» («Qiagen», ФРГ).

Статистическая обработка материалов исследования проводилась с использованием общепринятых методов. Систематизацию и накопление исходной информации проводили в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2018. Для статистического анализа использовалась программа StatTech v. 3.0.6 (разработчик – ООО "Статтех", Россия). Для сравнения количественных переменных в независимых выборках при нормальном распределении рассчитывался t-критерий Стьюдента и Уэлча, в случаях отсутствия нормального распределения – U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения категориальных переменных применялись критерии χ^2 Пирсона и Фишера. При анализе связанных совокупностей W-критерий Уилкоксона, МакНемара. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность и структура герпесвирусных инфекций у больных с разными формами ювенильных артритов

У 82 (50%) обследованных пациентов с ЮА выявлены активные формы герпесвирусной инфекции, среди которых преобладала моно-инфекция – 60 (73%) детей (Рисунок 3).

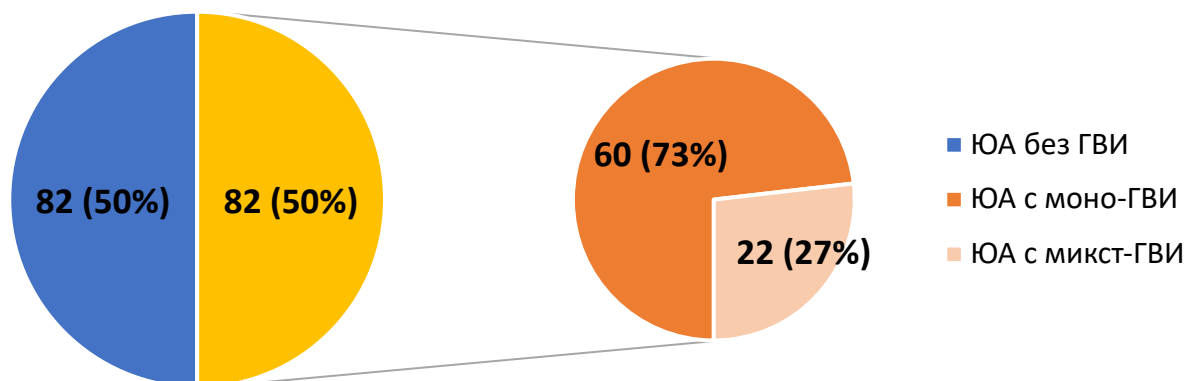


Рисунок 3 – Частота выявления и структура активной герпесвирусной инфекции у пациентов с ЮА (n=164)

Анализ частоты выявления маркеров каждого из вирусов герпеса показал, что у пациентов с ЮА чаще всего выявлялись маркеры активной ВЭБ и ВГЧ-6А/В 32%, а также ВПГ-1 25%, реже – VZV 17% детей. Клинические проявления активной ГВИ в виде пузырьковых высыпаний отмечались у 1/5 части (21,7%) пациентов, не имели высыпаний – 78,3%. Самыми частыми клиническими проявлениями были: орофациальный герпес (8,9%), опоясывающий герпес (22%), инфекция сочетанной этиологии отмечена у 12,7% пациентов.

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

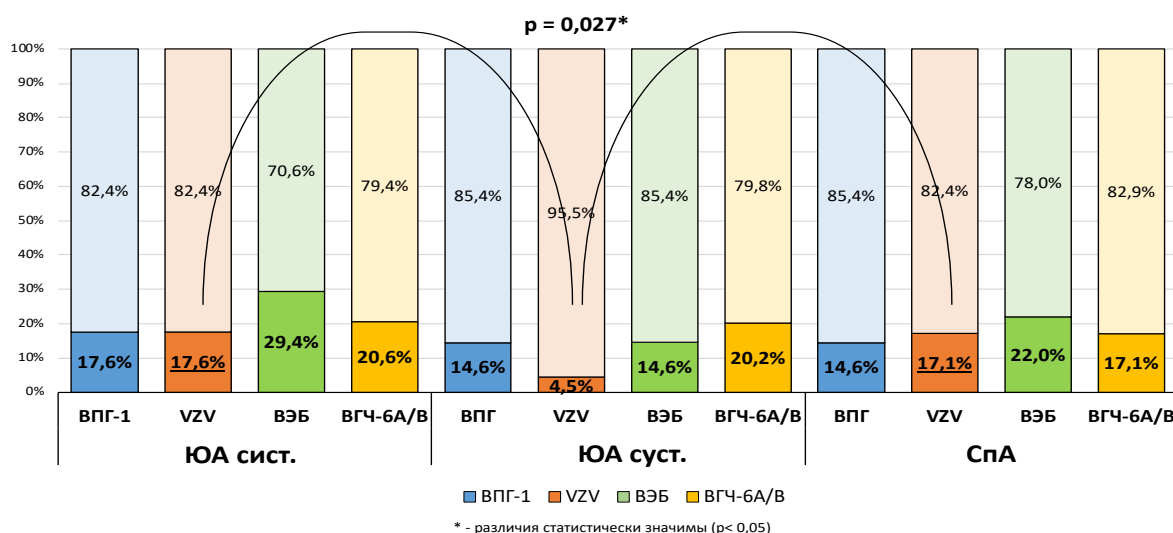


Рисунок 4 – Частота выявления маркеров активных герпесвирусных инфекций по формам и вариантам артритов (n=164)

У пациентов с активными формами ГВИ чаще регистрировали системные формы ЮА по сравнению с суставными (64,7%&48,3%, p=0,038).

В структуре герпесвирусных инфекций у пациентов с ЮА и активными формами ГВИ – также преобладали активная ВГЧ-6А/В и ВЭБ, а также ВПГ-1 в виде моноинфекций, наиболее частой микст-инфекцией было сочетание ВЭБ + ВГЧ-6А/В (Рисунок 5).

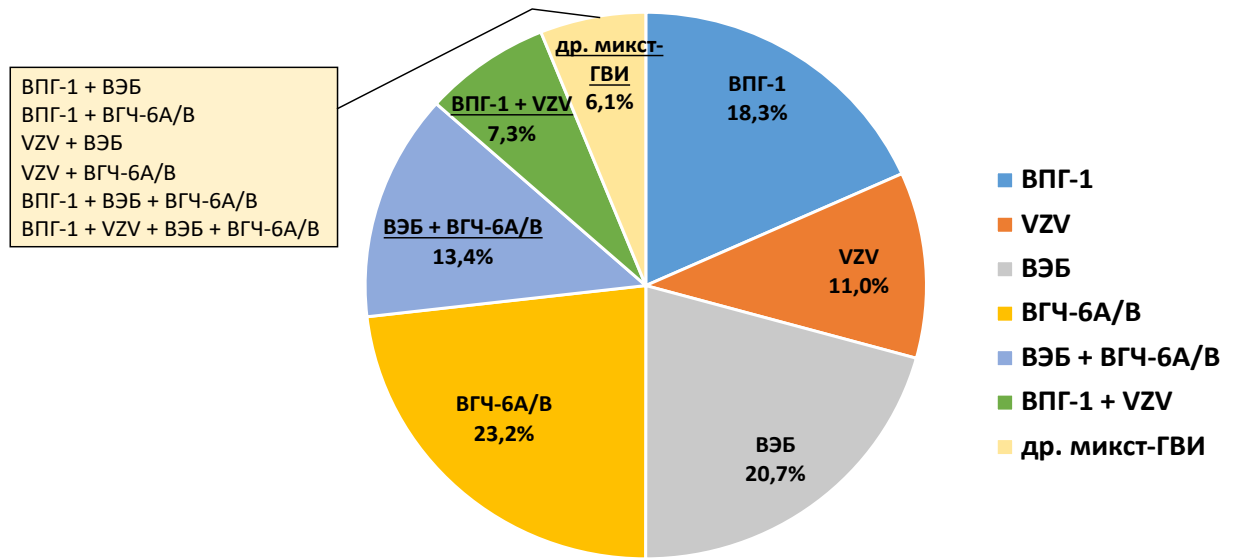


Рисунок 5 – Структура герпесвирусных инфекций у пациентов с ювенильным артритом основной группы (n=82)

Анализ этиологической структуры ГВИ у пациентов основной группы не выявил статистически значимых различий в зависимости от пола пациентов и формы артрита. Однако, в возрастном аспекте инфекция VZV – отмечена у 100% детей 12-17 лет (p=0,025), ВГЧ-6А/В – у 73,7% детей младше 6 лет (p=0,012) с ЮА и активными формами ГВИ.

Частота и характер клинических проявлений герпесвирусной инфекции у больных с разными формами ювенильных артритов

Кожная и лимфопролиферативная форма ГВИ составили по 35,4%, смешанная – 29,3%. Характер клинических проявлений активной ГВИ не зависел от формы артрита. При кожной и лимфопролиферативной форме преобладала моно-ГВИ.

Инфекция, вызванная альфа-герпесвирусами – VZV и ВПГ-1 достоверно чаще выявлялись при кожной форме (100% и 92,9%), ВГЧ-6А/В – при лимфопролиферативной (73,7%), ВЭБ – при лимфопролиферативной и смешанной форме (41,7% и 45,5%), и не определялся при кожной форме. Кожная форма чаще встречалась у детей 12-17 лет (медиана возраста составила 14 лет) – 82,8%, лимфопролиферативная – у детей 9 лет (31%), и смешанная – 6 лет (50% и 31%), p< 0,001. Достоверных гендерных различий в зависимости от формы ГВИ не установлено – одинаково часто встречались пациенты обоего пола.

Учитывая, что у пациентов с системными формами ЮА могут присутствовать симптомы системного лимфопролиферативного синдрома, мы провели сравнение частоты

регистрации основных клинических характеристик у пациентов основной группы и группы сравнения. У пациентов основной группы 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%), гепато- (81,7%&39%) и спленомегалия (35,4%&7,3%), аденотомия (19,5%&3,7%), тонзиллэктомия (2,4%&0%) и рекуррентные респираторные инфекции (РРИ) в анамнезе (73,2%&19,5%), $p < 0,001$.

Достоверных различий в клинической картине лимфопролиферативного синдрома моно- и ГВИ сочетанной этиологии не получено.

Для дифференциальной диагностики этиологии лимфопролиферативного синдрома у пациентов с ЮА и ГВИ была предложена количественная оценка каждого из симптомов лимфопролиферативного синдрома с помощью четырех **интегральных показателей (ИП)**, отражающих **в баллах** выраженность гипертрофии лимфоидной ткани (Рисунок 6).

ОЦЕНКА ГИПЕРТРОФИИ ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ В БАЛЛАХ



Рисунок 6 – Количественная оценка гипертрофии лимфоидной ткани

Медиана всех анализируемых ИП была достоверно больше у пациентов основной группы: **медиана ИП 1** («лимфоузлы + аденоиды + миндалины») - **6,00** (IQR 5,00-7,75) & **3,00** (IQR 1,00-4,00), $p < 0,001$; **ИП 2** («аденоиды + миндалины + фарингит») - **4,00** (IQR 3,00-5,75) & **1,00** (IQR 0,00-2,75), ($p < 0,001$); **ИП 4** (общий «все кроме фарингита») - **7,50** (IQR 6,00-9,00), & **3,00** (IQR 2,00-5,00), $p < 0,001$. Оценка **ИП 3** (гепатолиенального синдрома «печень + селезенка») также выявила достоверные различия в зависимости от наличия активной ГВИ. Для оценки диагностической значимости **количественных признаков при прогнозировании определенного исхода**, применялся метод анализа ROC-кривых. Мы определили пороговые значения для всех ИП: пороговое значение **ИП 1** составило **5,00** ($Se=76,5\%$, $Sp=80,5\%$). Отсутствие ГВИ прогнозировалось при значении ИП ниже данной величины. Для **ИП 2** пороговое значение составило **3,00** ($Se=74,4\%$, $Sp=75,6\%$), для **ИП 4** (общий кроме фарингита) – **6,00** ($Se=78\%$, $Sp=78\%$). Для **ИП 3** – модели были статистически значимыми, однако мы не получили высокой чувствительности и специфичности.

На основании полученных результатов, можно предложены три интегральных показателя (ИП 1 ≥ 5 , ИП 2 ≥ 3 , ИП 4 ≥ 6) оценки лимфопролиферативного синдрома для прогноза наличия активной ГВИ у пациентов с ЮА. Следует отметить, что значения ИП 1, 2 и 4 были достоверно выше у пациентов с ГВИ сочетанной этиологии.

Оценка медианы значений всех четырех ИП продемонстрировала наибольшую выраженность лимфопролиферативного синдрома у детей с активной моно-ВГЧ-6А/В и ГВИ сочетанной этиологии, наименьшую – у пациентов с моно-VZV (Рисунок 7).

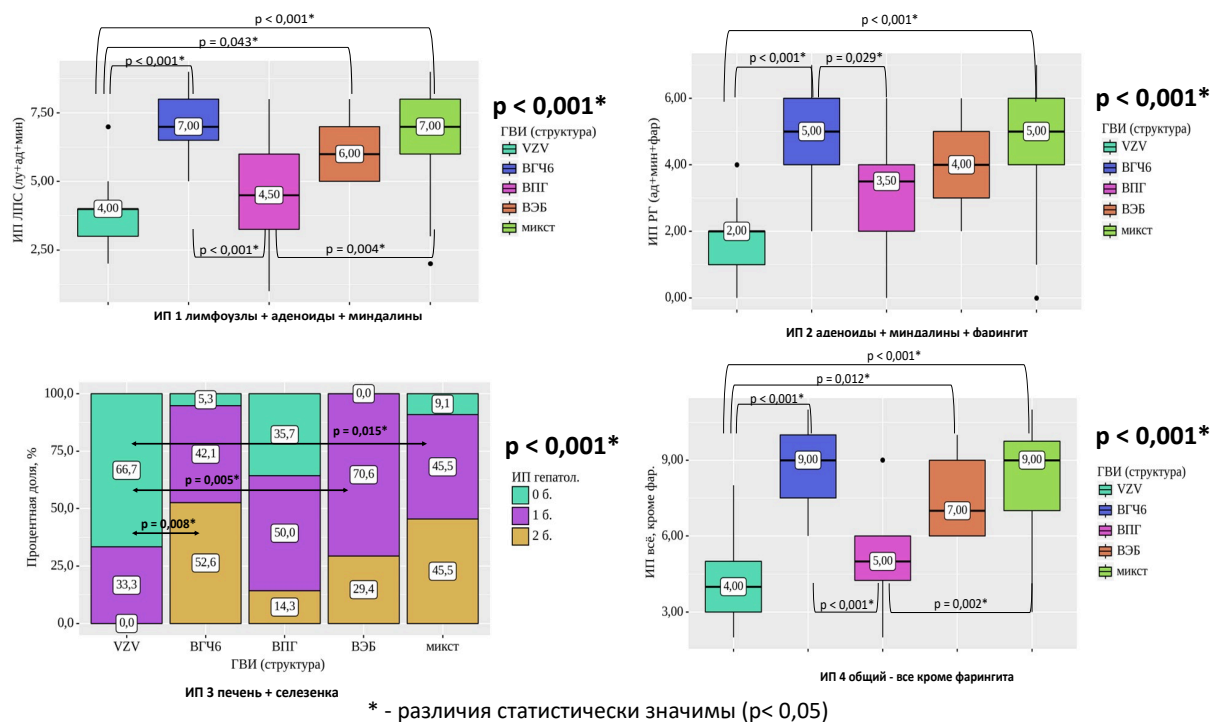


Рисунок 7 – Интегральные показатели в зависимости от этиологии активной ГВИ

Клинические и лабораторные особенности течения ювенильных артритов на фоне активных форм герпесвирусных инфекций

Наиболее высокая 3 степень активности ЮА отмечалась у 1/3 пациентов основной группы, что было достоверно чаще, чем в группе сравнения (30,5%&7,3%, $p=0,002$). Наибольшая активность артрита регистрировалась у пациентов с системными формами заболевания на фоне активной ГВИ (59,1%&16,7%), $p=0,035$.

В возрастном аспекте, высокая степень активности артрита была характерна для пациентов старше 12 лет с активной ГВИ (26,3%, $p=0,002$). Наибольшую степень активности ЮА (2 и 3 степень) имели пациенты с лимфопролиферативной формой (44,8%); минимальную – пациенты с кожной формой ГВИ (24,1%), $p=0,063$. Зависимости степени активности артрита от этиологии герпесвирусных инфекций получено не было.

Для пациентов с ЮА, протекающих на фоне активных форм ГВИ характерны следующие лабораторные показатели: анемия 1 степени, тромбоцитоз, лейкоцитоз, относительный моноцитоз, а также увеличение СОЭ и уровня СРБ ($p=0,005$, $p<0,001$, $p=0,005$, $p=0,016$, $p<0,001$, $p=0,009$ соответственно) (Рисунок 8).

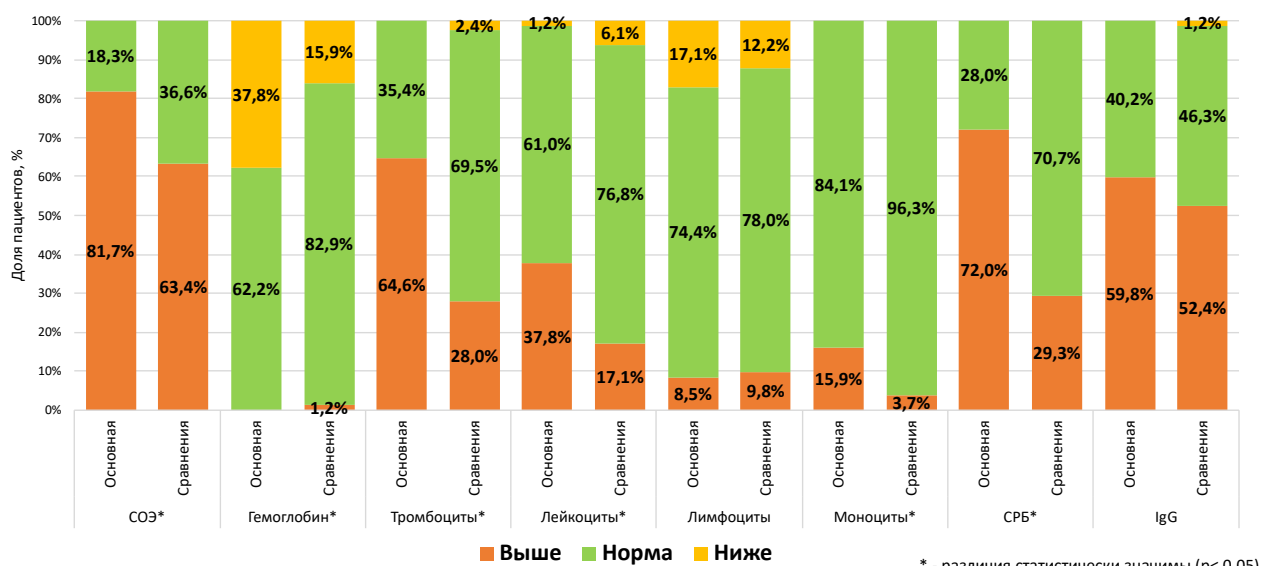


Рисунок 8 – Лабораторная характеристика пациентов с ЮА в зависимости от наличия активной ГВИ

Пациенты с ЮА и активной ГВИ были охарактеризованы в зависимости от этиологии герпесвирусной инфекции: инфекцию, вызванную моно- VZV и моно-ВПГ-1, переносили дети старшего возраста, а инфекцию, вызванную ВГЧ-6А/В младших возрастных групп; в момент дебюта ЮА – у детей школьного возраста наибольшую роль играли: активные формы моно-VZV, а у пациентов младших возрастных групп инфекция, вызванная ВГЧ-6А/В; длительность основного заболевания была наибольшей у пациентов с альфа-ГВИ, а у пациентов с ВГЧ-6А/В – наименьшей.

У детей с ЮА для течения инфекций, вызванных альфа-герпесвирусами лимфопролиферативный синдром и рекуррентные респираторные инфекции до развития артрита не характерны. Инфекции, вызванные моно-ВГЧ-6А/В характеризуются лимфопролиферативным синдромом, относительной нейтропенией и лимфоцитозом по данным клинического анализа крови. Для активной моно-ВЭБ и ГВИ сочетанной этиологии у детей с ЮА лимфопролиферативный синдром менее выражен, регистрируется анемия 1 степени, снижение уровня комплимента.

Оценка эффективности противовирусной терапии в комплексном лечении артрита, протекающего на фоне активных форм герпесвирусной инфекции

Для изучения влияния ГВИ на эффективность проводимой базисной терапии артрита проанализирована динамика активности ЮА у пациентов, которые не получали противовирусную терапию и препараты, имеющие опосредованное противовирусное действие (Рисунок 2). Сравнимые группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, формам артрита, возрасту дебюта заболевания, характеристикам суставного синдрома (числу активных суставов) и проводимой базисной терапии. У детей с **активными ГВИ** через 4-6 нед. базисной терапии степень активности артрита была выше – наличие активной ГВИ у пациентов с ЮА ухудшает ответ пациентов на проводимую базисную терапию артрита (Рисунок 9).

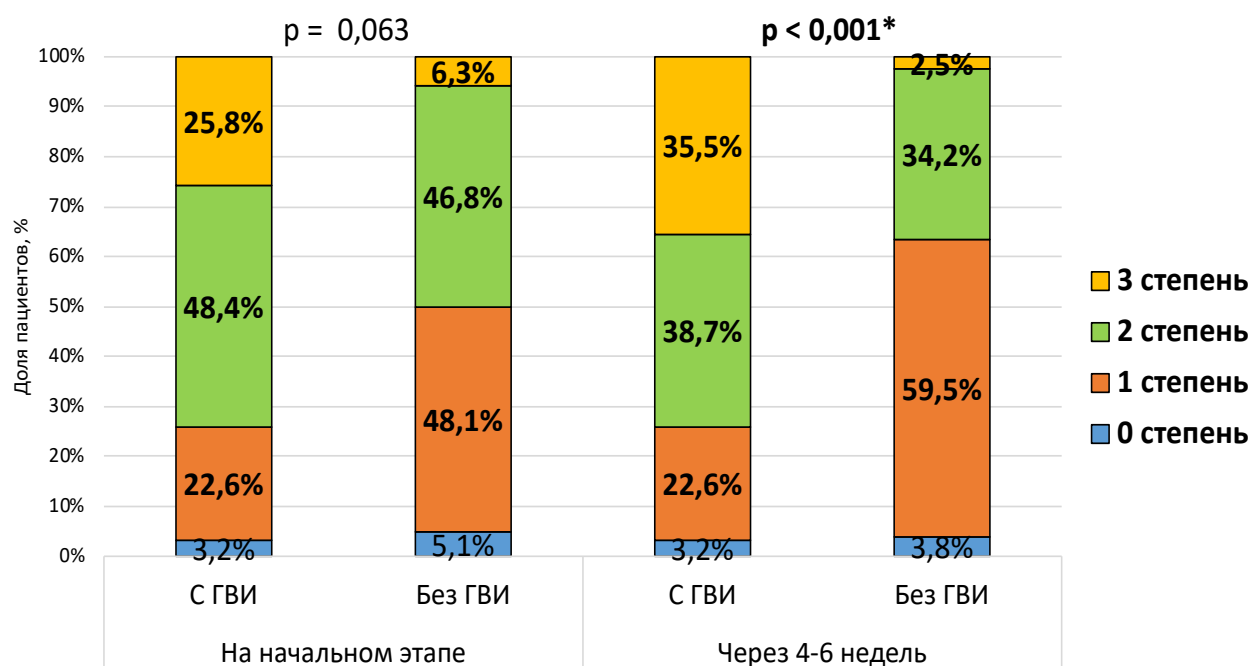


Рисунок 9 – Оценка степени активности артрита через 4-6 недель у пациентов в зависимости от наличия ГВИ

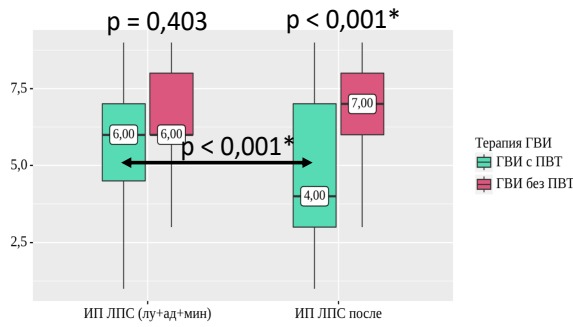
Для изучения эффективности противовирусной терапии проведена оценка динамики клинико-лабораторных показателей с использованием ИП у пациентов с активными формами ГВИ: основную группу составил 51 ребенок, получавший противовирусную терапию, группу сравнения – 31 ребенок без противовирусной терапии. Сравнимые группы были сопоставимы по полу, возрасту, формам артрита, возрасту дебюта ЮА, этиологии ГВИ и по проводимой базисной терапии.

Через 4-6 недель у детей из группы сравнения доля эпизодов клинической и/или лабораторной реактивации ГВИ была выше, по сравнению с детьми основной группы – 100%&86,7%, $p=0,046$ и 100%&23,5%, $p<0,001$, соответственно.

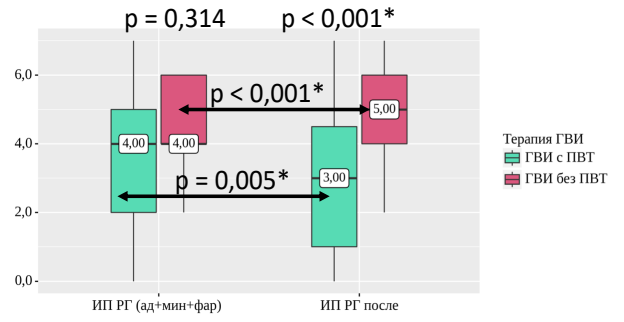
Мы провели анализ динамики клинических проявлений и выраженности лимфопролиферативного синдрома у пациентов сравниваемых групп на фоне противовирусной терапии, которые были сопоставимы на начальном этапе обследования. При повторном обследовании в группе сравнения (без противовирусной терапии) чаще регистрировали: явления гранулезного фарингита (80,6%&17,6%, $p<0,001$) и гепатомегалии (83,9%&29,4%, $p<0,001$), гипертрофию аденоидов всех степеней (79,2%&42,9%, $p=0,011$), небных миндалин 3 степени (20,4%&38,7%, $p=0,001$) и лимфоаденопатию 3 степени (74,2%&27,5%, $p<0,001$).

Оценка динамики ИП на фоне проводимой терапии у детей с ЮА продемонстрировала удобство объективной оценки выраженности лимфопролиферативного синдрома – увеличение интегральных показателей 1, 2 и 4, у детей основной группы лимфопролиферативный синдром был менее выражен (Рисунок 10).

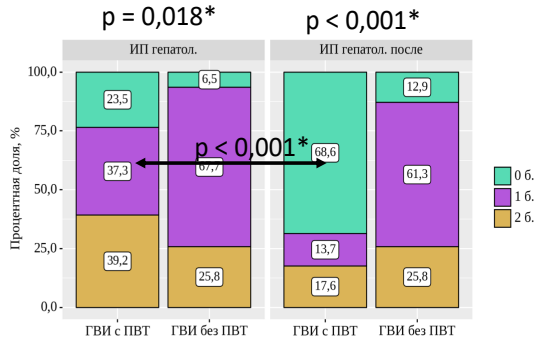
Полученные данные позволяют рекомендовать данные ИП для комплексной оценки эффективности проводимой терапии.



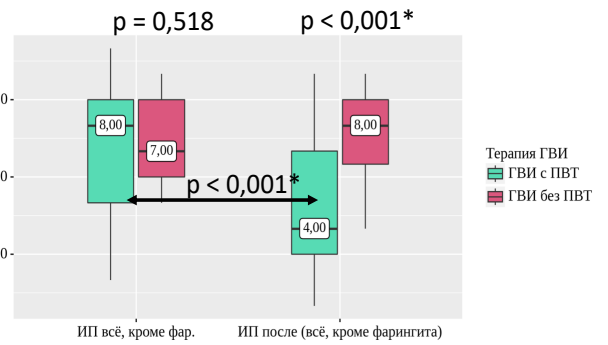
ИП 1 лимфоузлы +аденоиды +миндалины



ИП 2 аденоиды +миндалины +фарингит



ИП 3 печень + селезенка

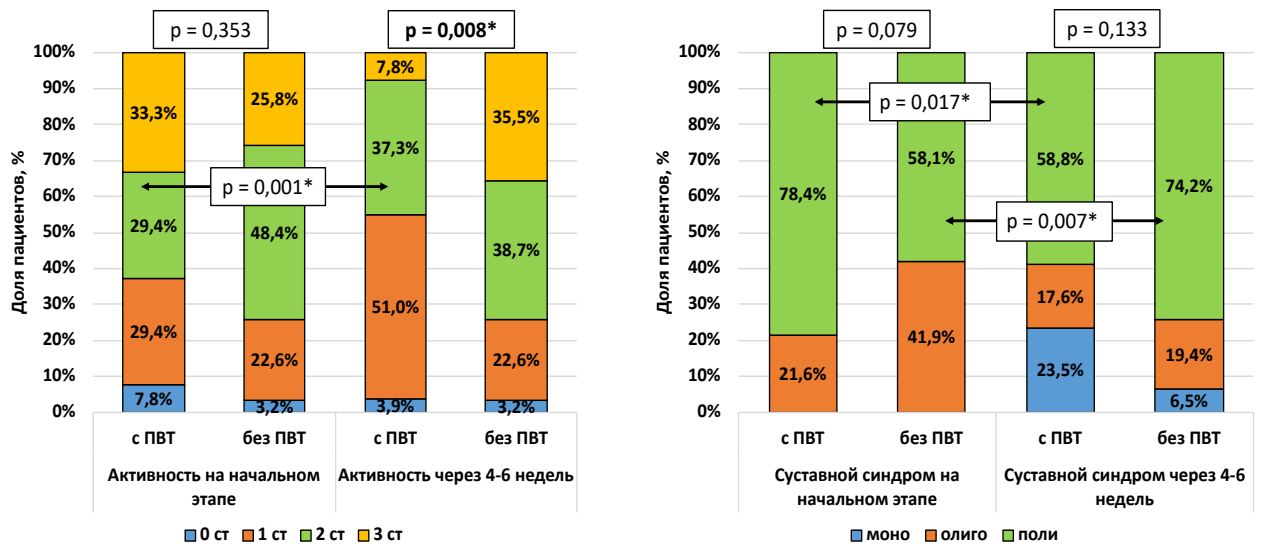


ИП 4 общий - все кроме фарингита

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

Рисунок 10 – Динамика ИП на фоне противовирусной терапии

При повторном обследовании через 4-6 недель, у половины детей основной группы, получавших противовирусную терапию, зафиксирована низкая степень активности артрита (0-1 степени), тогда как в группе сравнения у 75% – сохранялась высокая степень активности артрита (2 и 3 степень). Кроме того, в основной группе наблюдалась положительная динамика суставного синдрома в виде уменьшения доли детей с олиго- и полиартритом. В то время как в группе сравнения, доля детей полиартритом увеличилась (Рисунок 11).



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

Рисунок 11 – Динамика степени активности артрита и суставного синдрома на фоне противовирусной терапии

На фоне противовирусной терапии у детей с ЮА наблюдалась положительная динамика следующих лабораторных показателей: **снижение уровня СОЭ, повышение уровня гемоглобина, уменьшение тромбоцитоза, снижение уровня лейкоцитов, уменьшение моноцитоза, а также снижение уровня IgG.** Данные показатели относятся к основным и дополнительным критериям активности ЮА и их позитивные изменения на фоне противовирусной терапии подчеркивают необходимость ее назначения пациентам с ЮА и активными формами ГВИ (Рисунок 12).

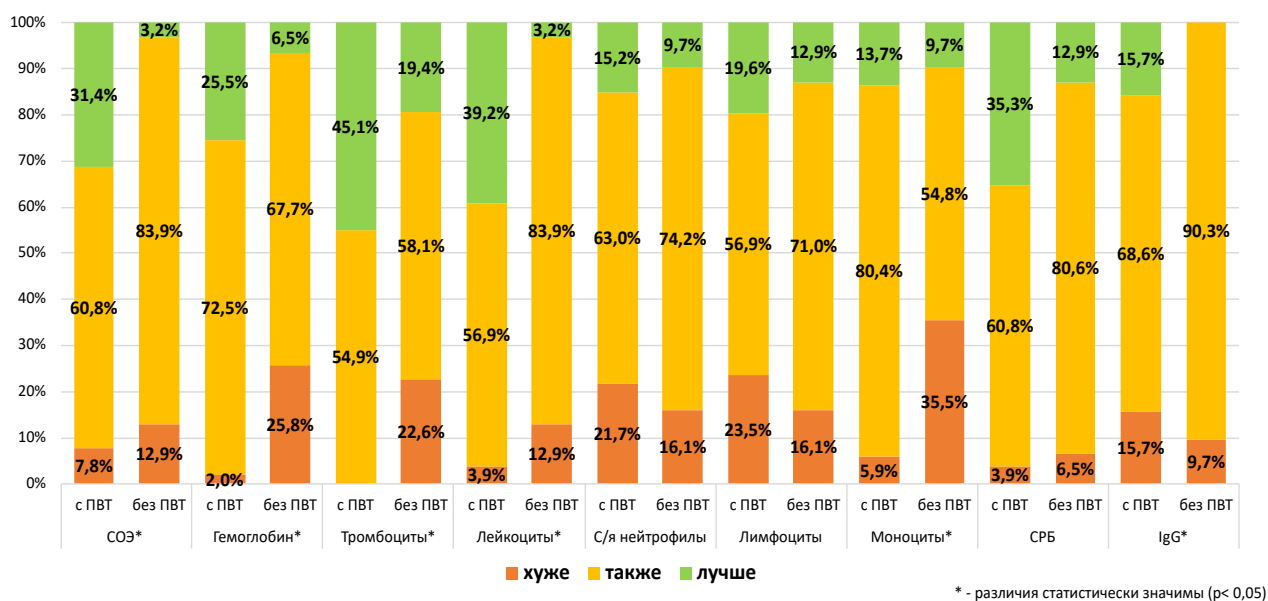


Рисунок 12 – Динамика лабораторных показателей на фоне противовирусной терапии

Тактика ведения пациентов с ЮА на фоне активных форм ГВИ

На основании полученных в ходе настоящего исследования данных, предложена тактика диагностики и терапии активных форм ГВИ у детей с ЮА (Рисунок 13).

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.

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 \geq 5, ИП2 \geq 3, ИП4 \geq 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.

Для прогнозирования течения ЮА у детей и обоснования включения в базисную терапию артрита препаратов с противовирусной активностью рекомендовано применение

разработанного алгоритма тактики ведения детей с ювенильными артритами и ЭВМ-программы «Прогноз наличия активной герпесвирусной инфекции у детей с ювенильными артритами».

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 публикаций по теме диссертации

1. **Солдатова Е.Ю.**, Горелов А.В., Жолобова Е.С. ОСОБЕННОСТИ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ. В книге: Человек и лекарство. Тезисы докладов XXIII Российского национального конгресса. Сер. "Библиотека Российского национального конгресса "Человек и лекарство" Главный редактор А.Г. Чучалин. **2016**. С. 107.
2. **Солдатова Е.Ю.**, Горелов А.В., Мелехина Е.В., Жолобова Е.С. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ. Инфекционные болезни. **2016**. Т. 14. № S1. С. 264-265.*
3. **Солдатова Е.Ю.**, Жолобова Е.С., Мелёхина Е.В., Горелов А.В. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ И ВАРИАНТАМИ ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА. Лечащий врач. **2017**. № 6. С. 31.*
4. **Солдатова Е.Ю.**, Мелёхина Е.В., Горелов А.В. ГЕРПЕСВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ АРТРИТОМ. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. **2017**. № 1. С. 46-53.*
5. **Солдатова Е.Ю.**, Мелёхина Е.В., Жолобова Е.С., Горелов А.В. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЮВЕНИЛЬНЫХ АРТРИТОВ У ДЕТЕЙ С ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ. Инфекционные болезни. **2017**. Т. 15. № 1. С. 16-22.*
6. Мелехина Е.В., Музыка А.Д., **Солдатова Е.Ю.**, Усенко Д.В., Понежева Ж.Б., Горелов А.В. ОСОБЕННОСТИ ИНТЕРФЕРОНОГЕНЕЗА У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ

ФОРМАМИ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ HUMAN BETAHERPESVIRUS 6A/B. В книге: Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы. Материалы конференции. **2019**. С. 30.

7. Мелехина Е.В., Музыка А.Д., **Солдатова Е.Ю.**, Усенко Д.В., Понежева Ж.Б., Горелов А.В. Особенности интерфероногенеза у детей с различными формами инфекции, вызванной Human Betaherpesvirus 6A/B. Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы : Материалы конференции, Москва, 17–18 октября 2019 года. Москва: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, **2019**. С. 30.
8. Мелехина Е.В., Николаева С.В., Музыка А.Д., **Солдатова Е.Ю.**, Горелов А.В. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИНФИЦИРОВАНИЯ ВИРУСОМ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 6A/B У ДЕТЕЙ С КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. В книге: Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы. Материалы конференции. **2019**. С. 29.
9. Мелехина Е.В., Николаева С.В., **Солдатова Е.Ю.**, Музыка А.Д., Горелов А.В. МЕСТО ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 6A/B, В ДЕТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ. РМЖ. **2019**. Т. 27. № 10. С. 17-21.*
10. Мелехина Е.В., **Солдатова Е.Ю.**, Музыка А.Д., Петухова Е.В., Лысенкова М.Ю., Акопян А.С., Барыкин В.И., Чугунова О.Л., Горелов А.В. К ВОПРОСУ О РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ HUMAN BETAHERPESVIRUS-6A/B У ДЕТЕЙ. В сборнике: Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы. Материалы XI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. **2019**. С. 129.
11. Мелехина Е.В., **Солдатова Е.Ю.**, Музыка А.Д., Понежева Ж.Б. ВАКЦИНОТЕРАПИЯ ВИРУСА ПРОСТОГО ГЕРПЕСА: ОТ ПРОШЛОГО ДО НАСТОЯЩЕГО - ГДЕ МЫ? ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. РМЖ. **2021**. Т. 29. № 10. С. 3-10.*
12. Мелехина Е.В., Музыка А.Д., **Солдатова Е.Ю.**, Шалбарова Т.В. ПАНАВИР® В КОМПЛЕКСНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ РЕАКТИВАЦИИ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ИНФЕКЦИЯМИ ОРГАНОВ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА. РМЖ. Медицинское обозрение. **2022**. 6(11). С. 618–625*
13. Мелехина Е.В., Шалбарова Т.В., **Солдатова Е.Ю.**, Музыка А.Д., Сабина Т.С., Кремлевская С.П., Барыкин В.И. ГЕРПЕСВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ И МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С SARS-COV-2, У ДЕТЕЙ В КЛИНИЧЕСКИХ ПРИМЕРАХ. Вопросы практической педиатрии. **2022**. Т. 17. № 4. С. 155-163. DOI 10.20953/1817-7646-2022-4-155-163.*
14. Сабина Т.С., Солдатова Е. Ю., Мелехина Е.В. РАБДОМИОЛИЗ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. Инфекционные болезни. 2022. Т. 20. № 4.*

*поименованы в перечне ВАК Министерства образования и науки РФ

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ 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
- РА – ревматоидный артрит
- РеА – реактивный артрит
- РФ – ревматоидный фактор
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- СРБ – С-реактивный белок
- ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа
- ЦМВ – цитомегаловирус
- ЮА – ювенильный артрит
- ЮИА – ювенильный идиопатический артрит
- IgA – иммуноглобулин А
- IgM – иммуноглобулин М
- IgG – иммуноглобулин G