



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Anda Kadiša

LATENTAS/PERSISTENTAS
PARVOVĪRUSA B19, HHV-6 UN HHV-7
INFEKCIJAS IESAISTE REIMATOĪDĀ
ARTRĪTA ETIOPATOĢENĒZĒ UN SAISTĪBA
AR KLĪNISKO UN RADIOLOĢISKO
ATRADI

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – reimatoloģija

Darba zinātniskie vadītāji:
Dr. med. profesors **Aivars Lejnietis**,
Dr. med. vadošā pētniece, asociētā profesore **Modra Murovska**

Rīga, 2017

ANOTĀCIJA

Reimatoīdais artrīts (RA) ir hronisks progresējošs locītavu iekaisums, kas rada destruktīvas izmaiņas locītavā. RA samazina dzīves kvalitāti un dzīvildzi un rada sociālekonomisku slogu. Lai gan ir veikti daudzi ilgstoši pētījumi, slimības izraisītājs nav skaidrs. Slimību veicinošie ārējie faktori ir smēķēšana, liels kofeīna patēriņš, apsaldēšanās un psihoemocionāls vai fizisks stress, kā arī dažādi infekcijas aģenti – gan baktērijas, gan vīrusi. Biežāk pētītie iespējamie vīrusu izraisītāji ir parvovīruss B19 (B19V), masaliņu vīruss, cilvēka herpesvīrusi un citi.

Darba mērķis bija, salīdzinot RA pacientus ar OA pacientiem un veseliem kontroles grupas indivīdiem, apstiprināt vai noliegt B19V, HHV-6 un -7 infekcijas lomu RA etiopatogēnēzē, kā arī izvērtēt B19V, HHV-6 un -7 infekcijas aktivitātes dažādo stadiju ietekmi uz RA klīnisko un laboratorisko aktivitāti, agresiju un radioloģisko stadiju.

Persistentas B19V, HHV-6 un -7 infekcijas un tās aktivitātes stadijas noteikšanai izmantota PQR ar iekšējo praimēšanu, bet B19-specifisko antivielu noteikšanai izmantoti *recomWell* un *recomLine* testi. Citokīnu ekspresijas līmeni plazmā noteica ar ELISA.

Rezultāti parādīja, ka RA pacientiem ir augsta B19V infekcijas konstatācija un slimība var attīstīties ne tikai īslaicīgi pēc B19V infekcijas, bet arī kā sekas pēc ilgstošas B19V ekspresijas saimnieka audos un hroniskas imūnās sistēmas aktivācijas. Gan aktīva, gan akūta B19V infekcija pēc vairākiem klīniskiem un laboratoriskiem parametriem ietekmē kā slimības aktivitāti, tā agresiju. RA pacientu T limfocītu proliferatīvā atbilde uz B19V antigēniem ir biežāk un ātrāka, salīdzinot ar normāliem veseliem indivīdiem, kas norāda uz persistentas B19V infekcijas esamību RA pacientiem. Ārstēšana ar metotreksātu (MTX) nomāc T limfocītu proliferatīvo atbildi pret B19V antigēniem. Pielietojot kombinētu sSMARM terapiju, arī samazinās T limfocītu proliferatīvā atbilde pret B19V antigēniem.

Persistentas B19V infekcijas dažādas aktivitātes stadijas, kā arī infekcijas ilgums pirms pacienta iekļaušanas pētījumā OA klīnisko un laboratorisko gaitu ietekmē nedaudz. Aktīva HHV-6 un HHV-7 infekcija vairāk ietekmē RA aktivitāti, mazākā mērā slimības agresivitāti. Vienlaicīga HHV-6 un HHV-7 reaktivācija var radīt agresīvāku RA gaitu. Slimības gaitu ietekmē arī HHV-6 un HHV-7 infekcija arī latentā stadijā.

Pētījuma rezultāti var palīdzēt RA gaitas izpratnē un terapijas stratēģijas izvēlē.

ANNOTATION

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, progressive joint inflammation that causes destructive joint changes. RA reduces the quality of life and survival and creates a socio-economic burden. Despite long-term studies, the exact cause of the disease is unclear. As a contributing external factors include smoking, high caffeine consumption, frostbite and psycho-emotional or physical stress, as well as a variety of infectious agents - both bacteria and viruses. The most commonly studied viral agents are parvovirus B19 (B19V), rubella virus, human herpesviruses and others.

The aim of the study was to compare RA patients with OA patients and healthy control subjects, and confirm or deny B19V, HHV-6 and -7 infections role in etiopathogenesis of RA, as well as to evaluate B19V, HHV-6 and -7 infectious activity of the different stages of the impact on RA clinical and laboratory activity, aggression and radiological stage.

Persistent B19V, HHV-6 and -7 infection and the activity phases estimated using the nested PCR, and B19-specific antibodies were detected using *recomWell* and *recomLine* tests. Plasma cytokine expression estimated by ELISA.

The results showed that RA patients have often B19V infection, the disease may begin not only temporarily after B19V infection but also as a consequence of prolonged B19V expression in the host tissues and chronic immune activation. Both active and acute B19V infection, by several clinical and laboratory parameters, affects both the disease activity and its aggression. RA patients' T-cell proliferative response to B19V antigens is more common and more rapid compared to normal healthy subjects, indicating a persistent B19V infection in the presence of RA patients. Treatment with methotrexate (MTX) suppresses the T lymphocyte proliferative response to B19V antigens. The combination of sSMARM therapy also reduces the T lymphocyte proliferative response to B19V antigens.

The persistence of different stages of B19V infection, as well as the duration of the infection before the patient is included in the study, have a slight effect on the clinical and laboratory progression of OA. The active HHV-6 and HHV-7 infection has a greater effect on RA activity, less aggression. Concomitant reactivation of HHV-6 and HHV-7 may result in a more aggressive RA course. The disease is also affected by HHV-6 and HHV-7 infection in the latent stage.

The results of the study can be helpful in understanding RA's development and in choosing a therapeutic strategy.

SATURS

Saīsinājumi un atslēgvārdi	6
Ievads	8
1. Literatūras apskats	12
1.1. Reimatoīdais artrīts – etioloģija, patoģenēze, klīniskā aina, diagnostika, diferenciāldiagnostika un ārstēšana	12
1.2. Osteoartrīts – etioloģija, patoģenēze, klīniskā aina, diagnostika, diferenciāldiagnostika un ārstēšana	25
1.3. Vīrusu infekcijas nozīme reimatoīdā artrīta etiopatogēnēzē.....	31
1.3.1. Cilvēka parvovīruss B19 – epidemioloģija, patoģenēze, klīniskā aina, diagnostika, ārstēšana	32
1.3.2. Cilvēka herpes vīrusi -6 un -7 – epidemioloģija, patoģenēze, klīniskā aina, diagnostika, ārstēšana	39
2. Materiāls un metodes.....	45
2.1. Iekļautās personas un iekļaušanas kritēriji.....	45
2.1.1. Reimatoīdā artrīta pacientu demogrāfiskais raksturojums.....	45
2.1.2. Osteoartrīta pacientu demogrāfiskais raksturojums.....	45
2.1.3. Kontroles grupas personu demogrāfiskais raksturojums	46
2.1.4. Pētījumā izmantotais materiāls (perifērās asinis, sinoviālais šķidrums, sinoviālie audi)	46
2.2. Lietotās klīniskās izmeklēšanas metodes.....	47
2.2.1. Sāpīgo un pietūkušo locītavu skaits	47
2.2.2. Klīniski laboratoriskie rādītāji.....	47
2.2.3. DAS28.....	48
2.2.4. Radioloģiskie izmeklējumi	48
2.2.5. Komplikācijas un to biežums	49
2.3. B19, HHV-6 un HHV-7 infekcijas marķieru noteikšanas metodes.....	49
2.3.1. Persistentas B19V infekcijas un tās aktivitātes stadijas noteikšana (nPCR).....	49
2.3.2. B19-specifisko antivielu noteikšana (<i>recomWell</i> , <i>recomLine</i>)	50
2.3.3. T-limfocītu proliferatīvās atbildes noteikšana uz B19V un tā proteīniem.....	50
2.3.4. Persistentas HHV-6 un HHV-7 infekcijas un tās aktivitātes stadijas noteikšana (nPCR)	51
2.3.5. HHV-6 un HHV-7 specifisko antivielu noteikšana (ELISA)	51
2.3.6. B19V, HHV-6 un HHV-7 antigēnu imūnhistoķīmiskā noteikšana.....	51
2.3.7. Iekaisuma citokīnu līmeņa noteikšana	52
2.4. Reimatoīdā artrīta ārstēšanai pielietotā terapija.....	52
2.5. Statistiskās apstrādes metodes	53
3. Rezultāti.....	54
3.1. Pētījumā iekļauto pacientu klīniski laboratoriskais raksturojums	54
3.1.1. Reimatoīdā artrīta pacienti	54
3.1.2. OA pacienti	55
3.1.3. Kontroles grupas indivīdi.....	56
3.2. Vīrusu infekcijas marķieru atrade RA pacientiem.....	57
3.2.1. B19V infekcijas marķieru atrade RA pacientiem	57
3.2.2. B19V infekcijas marķieru un citu laboratorisko rādītāju atrade atkarībā no lietotās terapijas dažādām pacientu grupām.....	67
3.2.3. HHV-6 un HHV-7 infekcijas marķieru atrade RA pacientiem.....	71
3.2.4. HHV-6 un HHV-7 infekcijas marķieru atrade saistībā ar RA klīnisko aktivitāti un laboratoriskajiem rādītājiem.....	72
3.2.5. HHV-6 un HHV-7 infekcijas marķieru un citu laboratorisko rādītāju atrade atkarībā no pielietotās terapijas	75

3.2.6. B19V, HHV-6 un HHV-7 infekcijas marķieru atrade RA pacientu sinoviālajā šķidrumā un audos.....	75
3.3. Vīrusu infekcijas marķieru atrade OA pacientiem	76
3.3.1. B19V infekcijas marķieru atrade OA pacientiem.....	76
3.3.2. HHV-6 un HHV-7 infekcijas marķieru atrade OA pacientiem.....	83
3.3.3. B19V, HHV-6 un HHV-7 infekcijas marķieru atrade OA pacientu sinoviālajā šķidrumā un audos	84
3.3.4. Vīrusu infekcijas marķieru atraides saistība ar OA klīnisko gaitu un laboratoriskajiem rādītājiem.....	85
3.4. Vīrusu infekcijas marķieru atrade veseliem kontroles grupas indivīdiem.....	85
3.4.1. B19V infekcijas marķieru atrade veseliem indivīdiem.....	85
3.4.2. HHV-6 un HHV-7 infekcijas marķieru atrade veseliem kontroles grupas indivīdiem.....	87
4. Rezultātu apspriešana	88
5. Secinājumi	103
6. Praktiskās rekomendācijas.....	105
Literatūras saraksts	106
Pateicības.....	119
Pielikumi.....	120
Publicētie raksti	126
Tēzes un dalība vietējos konferencēs un kongresos	127
Tēzes un dalība starptautiskajos konferencēs un kongresos.....	128

SAĪSINĀJUMI UN ATSLĒGVĀRDI

Anti-CCP antivielas	antivielas 6rod ciklisko citrulinēto peptīdu
B19V	parvovīruss B19
CD	limfocītu receptoru apzīmējums
CMV	citomegalovīruss
CRO	C reaktīvais olbaltums
DIF	distālās starpfalangu
DNS	dezoksiribonukleīnskābe
EBV	Epšteina-Barra vīruss
EGĀ	eritrocītu grimšanas ātrums
GK	glikokortikosteroīdi
Hb	hemoglobīns
HHV-6	cilvēka herpesvīruss 6
HHV-7	cilvēka herpesvīruss 7
HLA	cilvēka leukocītu antigēni
IgA	A klases imūnglobulīns
IgG	G klases imūnglobulīns
IgM	M klases imūnglobulīns
IL	interleikīns
MKF	metakarpofalangeālās
MMP-9	metalloproteināze 9
MTF	metatarsofalangeālās
MTX	metotreksāts
NSPL	nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi
OA	osteoartrīts
PAL	perifēro asiņu leukocīti
PAMŠ	perifēro asiņu mononukleārās šūnas
PG	prostaglandīns
PIF	proksimālās interfalangeālās
PĶR	polimerāzes ķēdes reakcija
PLS	pietūkušo locītavu skaits
PNS	perifērā nervu sistēma
PtG	proteoglikāns
RA	reimatoīdais artrīts

RNS	ribonukleīnskābe
RF	reimatoīdais faktors
SLS	sāpīgo locītavu skaits
SMARM	slimību modificējošie antireimatiskie medikamenti
TNF- α	audzēja nekrozes faktors alfa

IEVADS

Zinātniskā darba aktualitāte

Reimatoīdais artrīts (RA) ir hroniska autoimūna slimība, ko raksturo progresējošs simetrisks, aseptisks poliartrīts, kas pakāpeniski rada erozīvas izmaiņas locītavās un to ankilozī. Gan ilgstoša, gan agresīva slimības gaita var radīt iekšējo orgānu bojājumu. RA ir visbiežāk sastopamais iekaisuma artrīts pieaugušajiem. Ar to vidēji pasaulē slimo aptuveni 0,5–1%, atsevišķos rajonos pat 5%. Precīzu datu par RA pacientu skaitu Latvijā nav, bet, vadoties pēc slimības sastopamības tuvējās valstīs, tas varētu būt ap 10 000 valsts iedzīvotāju. Dažādu faktoru dēļ nereti RA tiek diagnosticēts novēloti, kad tas jau radījis neatgriezeniskas izmaiņas locītavās un ārpus tām, apgrūtinot efektīvas terapijas piemērošanu. Slimības sākumā iekaisums attīstās locītavas kapsulā un sinoviālajā šķidrumā, bet vēlāk izplatās uz locītavu veidojošo kaulu virsmu, radot marginālas erozijas. Sinoviju infiltrē liels skaits iekaisuma šūnu. Attīstās tā hiperplāzija un rodas sinovīts, tiek veicināta iekaisuma pāreja uz tuvējā kaula virsmu, kur to sauc par pannusu. Iekaisums kaula virsmā veicina destruktīvas izmaiņas un eroziju attīstību, kas rada locītavas arhitektonikas izmaiņas un tādējādi samazina kustību apjomu skartajās locītavās. Slimībai progresējot, rodas rupjas locītavu deformācijas, kas ievērojami ierobežo pacienta darba gaitas un arī pašaprūpi. Iekaisuma citokīniem ar asins cirkulāciju izplatoties pa visu organismu, var attīstīties ārpuslocītavu bojājums – iekšējo orgānu bojājums. Tipiski RA sākas plaukstu, metakarpofalangeālās (MKF), proksimālās pirkstu locītavās (PIF), kā arī pēdu un metatarsofalangeālās (MTF) locītavās. Ar laiku iekaisums var skart gandrīz jebkuru locītavu. Iekšējo orgānu bojājums biežāk skar plaušas (pulmonīts, pleirīts), sirds-asinsvadu sistēmu (agrīna ateroskleroze, miokarda infarkts, insults), perifēro nervu sistēmu (polineuropātija), nieres (nefrīts, nieru amiloidoze) un var radīt osteoporozi. Pēdējā laikā attīstījušās jaunas diagnostikas metodes, kas ļauj agrīni noteikt diagnozi, kā arī izveidota jauna medikamentu grupa – bioloģiskie slimību modificējošie antireimatisksie medikamenti (bSMARM). Jaunā medikamentu grupa, iedarbojoties uz dažādiem slimības patogēnēzes posmiem, ļauj efektīvāk kontrolēt slimības gaitu un kavēt tās progresiju. bSMARM pieejamību ierobežo to izmaksas. Zināmu apdraudējumu rada arī iespējamo blakņu – tuberkulozes, infekciju, dažādu orgānu bojājumu un audzēju attīstības risks. Kaut RA nav pilnībā izārstējams un tā ārstēšana ir mūža garumā, iespējams sasniegt slimības remisiju. Katram pacientam slimības gaita var būt atšķirīga – no viegla lēni progresējoša artrīta ar periodiskām remisijām līdz agresīvam, progresējošam un ļoti aktīvam artrītam ar agrīnu eroziju un deformāciju attīstību. Dažādā slimības gaita prasa personalizētu ārstēšanas stratēģijas izstrādāšanu katram pacientam, jo ārstēšanas efektivitāte un panesamība atšķiras. Efektīvāka ir agrīni uzsākta ārstēšana ar SMARM. Diemžēl neviena no terapijas

stratēģijām neizslēdz slimības paasinājumu un progresijas attīstību. To ietekmē dažādi iekšēji un ārēji faktori. Slimības nepārtrauktā klātesamība, pastāvīgā ārstēšana, artrīta progresējošā gaita ar deformāciju attīstību rada milzīgu sociālekonomisku slogu. Pacientiem slimība rada depresiju, darba nespēju, dzīves kvalitātes samazināšanos sadzīvē un ģimenē un visbeidzot arī pašaprūpes problēmas. RA samazina arī dzīvildzi vidēji par 7 gadiem. RA gadījumā var attīstīties citas autoimūnas slimības, piemēram, sausais vai Šegrēna sindroms, Hašimoto tireoidīts, kā arī ļaundabīgas slimības, piemēram, limfoma, kuras attīstību var veicināt slimības gaita un arī ārstēšana ar metotreksātu. RA var attīstīties ne tikai kā atsevišķa slimība, bet arī jauktas saistaudu sistēmas slimības jeb Šarpa slimības sastāvā, kuras gadījumā novēro sklerodermijas, miozīta un sistēmiskās sarkanās vilkēdes pazīmes. RA ir autoimūna slimība, kuras pamatā ir imūnās sistēmas darbības traucējumi. Noskaidrots, ka RA attīstās ģenētiski predisponētiem indivīdiem, iedarbojoties virknei dažādu ārēju un iekšēju faktoru. Neskatoties uz daudziem veiktajiem pētījumiem, precīzs slimības izraisītājs nav zināms, tādēļ ir nepieciešams turpināt pētīt iespējamus faktorus, kas var veicināt slimības attīstību. Šo faktoru apzināšana atvieglotu slimības ārstēšanu. Kā slimību veicinošie ārējie faktori minami smēķēšana, liels kofeīna patēriņš, apsaldēšanās un psihoemocionāls vai fizisks stress, kā arī dažādi infekcijas aģenti – gan baktērijas, gan vīrusi. Biežāk pētītie iespējamie vīrusu izraisītāji ir parvovīruss B19 (B19V), masaliņu vīruss, cilvēka herpesvīrusi un citi. B19V ir bezapvalka vienpavediena DNS vīruss, kas sastopams viscaur pasaulē. B19V izraisa saslimšanu tikai cilvēkam, mērķējot uz tā eritrocītu priekštečiem. Tiesa klīniskā aina dažādiem pacientiem var atšķirties. Biežāk novērojamie B19V klīniskie sindromi ir infekciozā eritēma, poliartrīts, īslaicīga aplastiskā krīze un īstā sarkano šūnu aplāzija, kā arī *hydrops fetalis*, bet retāk novērojami – ādas slimības, hepatīts, neiroloģiskas slimības, izmaiņas asins šūnu sastāvā, kā arī reimatoloģiskas slimības, to skaitā RA. Cilvēka 6. un 7. herpesvīruss (HHV-6 un -7) ir divpavedienu DNS vīrusi. Tos bieži konstatē cilvēkiem ar neiroiekaisīgām slimībām. Parasti pirmā inficēšanās notiek bērnībā. Tā kā vīruss pilnībā netiek eliminēts, tas veido persistentu infekciju, kas saglabājas visa mūža garumā. Trauma, fizisks vai emocionāls stress, hormonāls disbalanss vai imūnsupresija var veicināt infekcijas reaktivāciju. Jau ilgstoši tiek pētīta B19V, HHV-6 un -7 saikne ar RA attīstību, taču publicētie dati ir neviennozīmīgi un nereti pretrunīgi.

Pieejamie dati par B19V un herpesvīrusu infekcijas ietekmi uz RA klīniskajiem un laboratoriskajiem aktivitātes un agresivitātes parametriem, kā arī radioloģisko stadiju ir nepilnīgi. Promocijas darbā apkopoti Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas klīnikā “Linezers”, klīnikā “Gaiļezers” un Traumatoloģijas un ortopēdijas slimnīcā ārstēto pacientu klīniskie pētījumi un laboratoriskie pētījumi, kas veikti RSU A. Kirhenšteina Mikrobioloģijas

un virusoloģijas institūta onkovirusoloģijas laboratorijā un RSU Anatomijas un antropoloģijas institūta histoloģijas laboratorijā no 2008.–2016. gadam. RA ir biežāk sastopamais autoimūnais iekaisuma artrīts, kas pamato šādu pētījumu nepieciešamību. Iegūtie dati var palīdzēt izprast slimības attīstību un savlaicīgi atklāt un novērst RA veicinošos faktorus.

Zinātniskā darba hipotēzes

1. B19V, HHV-6 un -7 infekcija ir viens no RA attīstības un gaitas ietekmētājiem.
2. B19V, HHV-6 un -7 infekcija ietekmē RA klīnisko un laboratorisko aktivitāti, agresiju un radioloģisko stadiju.

Par nulles hipotēzi tiek pieņemts, ka B19V, HHV-6 un -7 infekcija neietekmē RA etiopatogēnēzi, slimības aktivitāti un agresiju gan pēc klīniskiem un laboratoriskiem parametriem, gan radioloģiskās stadijas.

Zinātniskā darba mērķis

Salīdzinot RA pacientus ar OA pacientiem un veseliem kontroles grupas indivīdiem, apstiprināt vai noliegt B19V, HHV-6 un -7 infekcijas lomu RA attīstībā, kā arī izvērtēt B19V, HHV-6 un -7 infekcijas aktivitātes dažādo stadiju ietekmi uz RA klīnisko un laboratorisko aktivitāti, agresiju un radioloģisko stadiju.

Zinātniskā darba uzdevumi

1. Pētījumā iekļautajiem indivīdiem, izmantojot molekulārās bioloģijas un seroloģijas metodes, iegūt datus par B19V, HHV-6 un -7 infekcijas klātbūtni un aktivitātes stadiju:
 - a. RA un OA pacientiem noteikt B19V, HHV-6 un -7 genoma secību klātbūtni DNS paraugos, kas izdalīti no PAL, šūnām brīvas asins plazmas, sinoviālā šķidruma un sinoviālajiem audiem un visiem pētījumā iekļautajiem indivīdiem noteikt B19V specifisko IgG un IgM klases antivielu klātbūtni asins plazmā/serumā;
 - b. veseliem indivīdiem noteikt B19V, HHV-6 un -7 genoma secību klātbūtni DNS paraugos, kas izdalīti no PAL un šūnām brīvas asins plazmas.
2. Noteikt RA pacientiem pielietotās terapijas ietekmi uz B19V, HHV-6 un -7 infekcijas aktivitātes stadiju.
3. Noteikt T limfocītu proliferatīvās atbildes biežumu un ātrumu pret B19V antigēniem RA pacientiem, salīdzinot ar veseliem indivīdiem. Precizēt T limfocītu proliferatīvās atbildes ātrumu un biežumu RA pacientiem atkarībā no saņemtās terapijas.

4. RA un OA pacientiem un veseliem indivīdiem noteikt MMP-9 un citokīnu IL-2, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17 un TNF- α līmeņu izmaiņas atkarībā no B19V, HHV-6 un -7 infekcijas stadijas un B19V infekcijas ilguma pirms pacienta iekļaušanas pētījumā visās pētāmajās grupās.
5. Pēc klīniskajiem un laboratoriskajiem parametriem noteikt RA un OA gaitas, kā arī RA radioloģiskās stadijas saistību ar B19V, HHV-6 un -7 infekcijas aktivitātes stadiju un B19V infekcijas ilgumu pirms pacienta iekļaušanas pētījumā.
6. Datu statistiskajā apstrādē apstiprināt vai noliegt nulles hipotēzi.
7. Pamatojoties uz iegūtajiem rezultātiem, izstrādāt ieteikumus klīniskai praksei.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Reimatoīdais artrīts – etioloģija, patoģenēze, klīniskā aina, diagnostika, diferenciāldiagnostika un ārstēšana

Reimatoīdais artrīts (RA) ir hroniska, autoimūna sistēmiska iekaisuma slimība, kas skar galvenokārt locītavas, izraisot simetrisku hronisku aseptisku sinovītu un sekojošus erozīvi – destruktīvus locītavu bojājumus ar progresējošu gaitu, kas pakāpeniski noved pie locītavu skrimšļu un kaulu destruktijas. Būtiskākais slimības iznākums ir locītavu erozīvs bojājums, kas ceturtdaļai RA pacientu attīstās slimības pirmajos trīs mēnešos, bet pārējiem tuvāko divu gadu laikā (*Jilani, Mackworth-Young, 2014*). Locītavu bojājumi ievērojami ierobežo pacienta fizisko aktivitāti, rada ilgstošu darba nespēju un būtiski pasliktina dzīves kvalitāti. Slimībai progresējot, pacientam var attīstīties komplikācijas, pievienoties iekšējo orgānu bojājumi, kas samazina dzīves ilgumu. RA ir ievērojams personīgs, sociāls un ekonomisks slogs. Būtiski ir savlaicīgi atpazīt slimību un uzsākt adekvātu ārstēšanu, lai samazinātu locītavu bojājumu, funkcionālās mazspējas attīstību un uzlabotu dzīves kvalitāti, kā arī mazinātu sociāl-ekonomisko slogu. Tādēļ nepieciešami agrīni, specifiski un jutīgi indikatori, kas ļautu savlaicīgi noteikt slimības sākumu (*Niu, Chen, 2014*).

RA novērojams viscaur pasaulē. Tā sastopamība dažādās etniskās grupās un ģeogrāfiskos apvidos variē – 0,3% Ķīnā, 1% Austrumu Eiropā un ASV, 5% Pimas indiāņu vidū, ar pastāvīgu sastopamības pieaugumu Austrumu un Rietumu sabiedrībā. Precīzu statistisku datu par RA sastopamību Latvijā nav. Latvijā varētu būt apmēram 10 000 RA pacientu, bet pēc Nacionālā Veselības dienesta datiem ir ap 6400 RA pacientu, kas liecina, ka liela daļa pacientu dzīvo ar nediagnosticētu slimību un nesaņem atbilstošu ārstēšanu (*Andersone, 2011*). Sievietes slimo trīs reizes biežāk nekā vīrieši, ko izskaidro ar dzimumhormonu ietekmi. Autoantivielas producējošās B šūnas, kas mijiedarbojas ar estradiolu, ir izturīgākas pret apoptozi. Efektu pret T limfocītiem ir grūtāk izskaidrot, jo estrogēni veicina T šūnu diferenciāciju par T helperu 2 tipa (Th2) fenotipu. Th2 producē citokīnus IL-4 un IL-13, kam piemīt pretiekaisuma darbība un RA sinovijā tos atrod nelielā daudzumā. Estrogēnu receptori atrodas uz fibroblastiem līdzīgajiem sinoviocītiem, un tos stimulējot, sinovijā pieaug metalloproteināžu produkcija. Makrofāgos estrogēns var palielināt TNF- α veidošanos. Efekti ir kompleksi, un specifiskais mehānisms, kādēļ sievietes slimo ar RA biežāk, nav skaidrs. Grūtniecības laikā 75% sieviešu vēro RA gaitas uzlabojumu, bet >90% sieviešu tā uzliesmojumu pēc dzemdībām (*Firestein, 2009b*). Saslimstība palielinās līdz ar vecumu, jo īpaši pēc 65 gadu vecuma (*Scott et al., 2010*). 80% pacientu slimība sākas

35–50 gadu vecumā. Slimības attīstību veicina arī smēķēšana, jo īpaši vīriešiem. Tāpat smēķēšana veicina augstāku autoantivielu RF un anti-CCP produkciju (*Krishnan et al.*, 2003).

Pēdējo pārdesmit gadu laikā atklāti jauni – bioloģiskie medikamenti, kas ievērojami uzlabojuši un pagarinājuši daudzu cilvēku dzīves. Tomēr joprojām RA slogs ir milzīgs. Pagaidām RA nav iespējams izārstēt (*Costenbader et al.*, 2011), kaut gan ir atklāti medikamenti, kas spēj palēnināt slimības gaitu un mazināt tās progresiju. Neskatoties uz sasniegumiem ārstēšanā, prognoze ir slikta: lielākai daļai pacientu tuvāko pārdesmit gadu laikā attīstās funkcionāla nespēja. Pacienti slimība var veicināt dažādu blakusslimību attīstību, kā arī ārstēšanas rezultātā var attīstīties dažādas komplikācijas (*Schneider et al.*, 2008). RA pacientiem kardiovaskulāro slimību attīstības risks ir lielāks jau īslaicīgi pirms un pirmā gada laikā pēc slimības klīnisko simptomu parādīšanās. Risku samazina agrīna un efektīva ārstēšana, bet palielina vismaz divi no šādiem kritērijiem: (1) slimības ilgums vismaz 10 gadi; (2) pozitīvs RF vai anti-CCP; (3) slimības ārpuslocītavu izpausmes (*Kerol et al.*, 2012). RA ārstēšanas tiešās izmaksas un funkcionālās mazspējas un darba zaudējuma radītās netiešās izmaksas ir ļoti augstas (*Schneider et al.*, 2008).

Etioloģija

Lai gan slimība ir plaši un ilgstoši pētīta, precīza tās etiopatogēnēze joprojām nav pilnībā skaidra. Vairāku gadu laikā ir apzināti sliktas prognozes riska faktori: izteikti paaugstinātais reimatoīdais faktors, epitops HLA DRB**01,04. Slimības attīstību veicina arī ģenētiskiem, it īpaši PTNP22 genotipam (*Diaz-Gallo, Martin*, 2012), un ārējās vides faktoriem, piemēram, smēķēšanai, infekcijām, orālai kontracepcijai, hormonu aizvietojošai terapijai un kofeīna lietošanai lielās devās. Bet šo faktoru saistība ar artrīta attīstību ir vāja un to RA prognostiskā vērtība ir salīdzinoši zema (*Jilani, Mackworth-Young*, 2014).

Iespējams, ka slimības izraisīšanā un attīstībā nozīme ir vīrusu infekcijai ģenētiski predisponētiem cilvēkiem. Seropozitīvu RA pacientu pirmās pakāpes radniekiem smagu RA konstatē četras reizes biežāk. Ar RA daudzās populācijās biežāk un smagāk slimo cilvēki, kuriem HLA sistēmā ir DR4 lokuss (*Firestein*, 2009b).

Patogēnēze

Reimatoīdā sinovīta agrīna pazīme ir sinovija mikrovaskulārs bojājums un perivaskulāra mononukleāro šūnu infiltrācija. Asimptomātiskā periodā perivaskulārā infiltrātā dominē mieloīdās šūnas, bet simptomātiska artrīta gadījumā atrod arī T šūnas, kaut gan to skaits nekorelē ar simptomiem. Procesam turpinoties, sinovijs kļūst tūskains un veido villozus izaugumus locītavas dobumā (*Firestein*, 2009b).

RA attīstības gaitā locītavas dobumā uzkrājas virkne iekaisuma mediatoru un veidojas skrimšļu erozijas. Slimības sākumā ir grūti prognozēt, vai pacientam attīstīsies strauji progresējošs destruktīvs locītavu bojājums (*Jilani, Mackworth-Young, 2014*).

Gaismas mikroskopijā redz sinovija šūnu hipertrofiju un hiperplāziju, fokālas un segmentāras vaskulāras izmaiņas (mikrovaskulārus bojājumus, trombozes un neovaskularizāciju), tūsku un mononukleāro šūnu infiltrāciju ap sīkajiem asinsvadiem. Sinoviālās endotēlija šūnas ekspresē daudz dažādas adhēzijas molekulas, lai ar citokīnu palīdzību veicinātu šūnu nokļūšanu audos. Šī patoloģiskā aina ir tipiska RA, tomēr to var novērot arī citu hronisku iekaisuma artrītu gadījumā. Mononukleāro šūnu infiltrācijas lielums un sastāvs ir dažāds. Dominē T limfocīti. CD4⁺ T šūnas dominē pār CD8⁺ T šūnām un ir ciešā tuvumā HLA DR⁺ makrofāgiem un dendrītšūnām. Lielāko daļu T šūnu reimatoīdā sinovijā sastāda CD4⁺ atmiņas T šūnas, kas veido šūnu agregātus ap postkapilārām venulām. Izkaisītas viscaur audos ir arī CD8⁺ T šūnas. Abas T šūnu populācijas ekspresē agrīnu aktivācijas antigēnu CD69. Reimatoīdā sinovītā atrod ne tikai T šūnas, bet arī B šūnas un antivielas producējošās plazmas šūnas. Dažādiem RA pacientiem B šūnu skaits sinovijā var ievērojami atšķirties (*Lipsky, 2006*).

RA gadījumā konstatē izteiktu sinoviālu hiperplāziju, hipervaskularitāti un limfocītu, galvenokārt Th1 apakšklasi, B šūnu, un monocītu, makrofāgu, masta šūnu un fibroblastu infiltrāciju sinovijā (*Costenbader et al., 2011; Trembleau et al., 2010*). Viena no pirmajām izmaiņām RA attīstībā ir traucēta T limfocītu aktivācija. Antigēnie stimuli aktivē *naīvie* CD4⁺ T šūnu attīstību T šūnu apakšklasēs, ieskaitot Th, Th2, Th17 (*Gertel, Amital, 2014*), CD4⁺ T šūnas stimulē makrofāgus un monocītus producēt daudzus dažādus iekaisuma citokīnus, tai skaitā IL-1, IL-6 un TNF- α , un proteolītiskos enzīmus, kā rezultātā tiek destruēts sinovijs, skrimslis un zemāk esošais kauls (*Costenbader et al., 2011*). RA pacientiem konstatē daudzu citokīnu paaugstinātu ekspresiju: IL-1, IL-6, IL-8, IL-17, IL-21, TNF- α un granulocītu-makrofāgu koloniju stimulējošo faktoru. Šie citokīni veicina sinoviālās membrānas iekaisumu un osteoklastu veicināto skrimšļa un kaula rezorbciju (*Niu, Chen, 2014*). Pirmie citokīni, kas iesaistīti RA patoģenēzē un izraisa skrimšļa bojājumu, ir IL-1, TNF- α un IL-6. Aktīva RA gadījumā to līmenis serumā un sinoviālā šķidrumā ir palielināts. IL-1 un TNF- α ir arī spēcīgi sinoviālo fibroblastu, hondrocītu un osteoklastu stimulatori, kas savukārt izdala audus bojājošās metalloproteināzes (MMP). MMP aktivitāti kavē MMP inhibitori. Normāli pastāv stingrs līdzsvars starp aktivētām MMP un to inhibitoriem. RA gadījumā šis līdzsvars izzūd, kā rezultātā ir aktivēto MMP pārsvars, izraisot virkni izmaiņas, kas veicina skrimšļa deģenerāciju. IL-1 un TNF- α nomāc sinoviālo fibroblastu spēju izdalīt MMP inhibitorus. TNF- α ir spēcīgs citokīns, ko producē monocīti, makrofāgi, T un B šūnas un fibroblasti. TNF- α

stimulē osteoklastu ģenēzi, kam ir nozīme kaula bojājuma attīstībā. TNF- α stimulē arī fibroblastus ekspresēt adhēzijas molekulas, kas, saistoties ar ligandām leukocītu virsmā, veicina vēl izteiktāku leukocītu infiltrāciju iekaisumā. TNF- α , iespējams, ir būtiskākā nozīme RA iekaisuma attīstībā (Choy, Panayi, 2001; Firestein, 2009b), jo īpaši agrīnā RA attīstībā (Kirkham *et al.*, 2006). Pētījumos RA pacientu sinoviālo šūnu kultūrās, bloķējot TNF- α ar antivielām, ievērojami samazinās IL-1, IL-6, IL-8 un granulocītu-monocītu koloniju-stimulējošā faktora līmenis. Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēts, ka pelēm ar cilvēka TNF- α gēnu spontāni attīstās RA līdzīgs destruktīvs poliartrīts. Šo dzīvnieku iepriekšēja ārstēšana ar monoklonālām antivielām pret TNF- α aptur artrīta attīstību (Choy, Panayi, 2001).

RA pacientu serumā, salīdzinājumā ar nediferencēta artrīta pacientiem, konstatēta IL-6 līmeņa biežāka un izteiktāka paaugstināšanās. Turklāt augstāks IL-6 līmenis korelē ar lielāku DAS28-EGĀ, RF un anti-CCP līmeni. IL-6 pozitīviem pacientiem rentgenoloģiski biežāk konstatē erozīvas izmaiņas locītavās, kā arī novēro straujāku slimības radioloģisko progresiju. Turklāt RA pacientiem ar normālu CRO arī konstatē ievērojami paaugstinātu IL-6, kas liecina, ka tā paaugstināšanās nav saistīta tikai ar iekaisumu (Gottenberg *et al.*, 2012). IL-12 (Th1 citokīns) lielā daudzumā atrodams serumā un sinoviālā šķidrumā un korelē ar RA aktivitātes rādītājiem (Petrovic-Rackov, Pejnovic, 2006).

Th-17 izdala IL-17 un tam ir būtiska nozīme T šūnu noteiktā iekaisuma veicināšanā, stimulējot stromas šūnas producēt iekaisuma citokīnus un augšanas faktorus – TNF- α un RANKL ekspresiju un citus (Gonzalez-Alvaro *et al.*, 2009), veicinot arī osteoklastu attīstību. RA pacientiem IL-17 palielinātā daudzumā var konstatēt serumā un sinovijā (Heo *et al.*, 2010), pie kam Kirkhams ar kolēģiem pirmo reizi pētījumos ar cilvēkiem novēroja, ka tas sinerģiski mijiedarbojas ar TNF- α (Kirkham *et al.*, 2006; Gonzalez-Alvaro *et al.*, 2009). Iepriekš tas tika konstatēts pētījumos *in vitro* (Joosten *et al.*, 1999; van Bezooijen *et al.*, 2002). IL-17 ir būtiska nozīme RA iekaisuma veicināšanā (Kirkham *et al.*, 2006) slimības agrīnā stadijā, kā arī artrīta progresēšanā. Pētījumos konstatēts, ka IL-17 neitralizēšana samazina kolagēna izraisīta artrīta smagumu un pētījumos ar dzīvniekiem arī RA progresiju un smagumu (Lubberts *et al.*, 2004). Atšķirībā no RA pacientiem, OA pacientiem IL-17 ekspresiju novēro samazinātā daudzumā (Zrioural *et al.*, 2009). NF- κ B receptoru aktivators veicina osteoklastu diferenciāciju, aktivāciju un dzīvildzi (Lubberts *et al.*, 2004). RA pacientu sinovijā mazākā daudzumā konstatē IL-10. Pētījumos novērots, ka IL-10 ar pretiekaisuma darbību samazina IL-17 ekspresiju (Heo *et al.*, 2010). Citokīnu ietekme RA progresijā ir atkarīga no slimības stadijas un, iespējams, pielietotās ārstēšanas. Piemēram, TNF- α un IL-17 lielāka nozīme ir slimības agrīnā stadijā. Kirkhams ar kolēģiem nekonstatē izmaiņas

iekaisuma citokīnu ekspresijā RA dažādu grupu pacientiem atkarībā no saņemtās glikokortikoīdu vai SMARM terapijas (Kirkham *et al.*, 2006).

Locītavu skrimšļa noārdīšanos veicina proteolītiskās sistēmas augstā aktivitāte. Starp daudziem procesā iesaistītiem enzīmiem, MMP ir būtiska loma sinoviālo audu invāzijai skrimslī, skrimšļa noārdīšanā un kaulu eroziju veidošanās procesā. MMP-9 producē galvenokārt neitrofili un makrofāgi. RA pacientu locītavās un sinoviālajos audos vēro izteiktu leukocītu infiltrāciju. MMP-9 līmeņa izmaiņas asins cirkulācijā ļauj spriest par skarto locītavu stāvokli. Konstatēts, ka zems MMP-9 līmenis saistīts ar zemāku slimības aktivitāti (par 33% zemāks DAS un CRO līmenis), bet tam nav saistības ar kaulu eroziju veidošanos (Tchetverikov *et al.*, 2003). Tādēļ slimības gaitā var novērot MMP-9 līmeņa svārstības.

Aktivētas T šūnas stimulē B šūnas izdalīt imunoglobulīnus. RA sinovijs satur daudz citrulinētus peptīdus. Pacientiem ar RA bieži attīstās divu veidu autoantivielas: reimatoīdais faktors (RF) un antivielas pret cikliskiem citrulinētiem peptīdiem (anti-CCP). RF ir autoantiviela pret IgG Fc fragmentu (Scott *et al.*, 2010) ar salīdzinoši zemu jutību 60–80%. To novēro arī citu autoimūno slimību gadījumā (Niu, Chen, 2014) un līdz 4% veselu indivīdu vidū. Citrulinācija ir pēctranslācijas arginīna konversija par citrulīnu, ko katalizē peptidilarginīna deimināzes enzīms, kam ir ļoti augsta aktivitāte iekaisuma gadījumā. RF un anti-CCP var noteikt pat 10 gadus pirms slimības klīnisko simptomu parādīšanās (Costenbader *et al.*, 2011; Mackie *et al.*, 2012). Anti-CCP antivielas ir augsti specifiskas RA (De Ryckle, 2004), bet salīdzinājumā ar RF mazāk jutīgas RA gadījumā (Jilani, Mackworth-Young, 2014). Tās var konstatēt līdz 80% RA pacientu ar specifiskumu 98% (Gertel, Amital, 2014). Anti-CCP aktivizē komplementa sistēmu un veicina iekaisuma citokīnu produkciju (Gertel, Amital, 2014) un kaulus rezorbējošo osteoklastu diferenciāciju (Niu, Chen, 2014). Anti-CCP pozitīviem RA pacientiem vairākos pētījumos ir konstatēta augstāka slimības aktivitāte, sliktāks locītavu funkcionālais stāvoklis un izteiktāks agrīns locītavu bojājums un tiem ir grūtāk sasniegt slimības remisiju. Liela apjoma kohorta pētījumā Rooy ar kolēģiem ir konstatējis, ka paaugstināts RF, kā arī anti-CCP līmenis saistīts ar palielinātu slimības progresiju un locītavu destrukciju. Rīta stīvuma ilgums nav saistīts ar slimības radioloģisko progresiju, bet tam ir nozīme RA diagnozes noteikšanas brīdī (de Rooy *et al.*, 2011). Vidēji 50–80% RA pacientu ir pozitīvs RF un/vai anti-CCP (Scott *et al.*, 2010). Histoloģiski anti-CCP pozitīviem RA pacientiem sinoviālos audos dominē limfocīti, bet anti-CCP negatīviem RA pacientiem novēro izteiktāku fibrozi un locītavas kapsulas sinoviālā slāņa sabiezēšanos (Scott *et al.*, 2010). Anti-CCP antivielas 50–60% RA pacientu var konstatēt 3–6 mēnešu laikā pēc pirmo simptomu parādīšanās. Anti-CCP pozitīviem RA pacientiem agrīni attīstās erozīvs

locītavu bojājums, tādēļ tas ir labs prognostisks rādītājs un palīdz RA diagnostikā, jo to retāk nekā RF sastop citu slimību gadījumā (*De Rycke et al.*, 2004).

Kaula noārdīšanos rada galvenokārt osteoklasti. Osteoklastu attīstībai no to priekštečiem nepieciešams makrofāgu koloniju stimulējošais faktors un osteoklastu diferenciācijas faktors (ODF). Konstatēts, ka ODF un osteoprotegrīna liganda (OPG-L) ir identiski RANKL (*receptor activator of NFκB ligand* – NFκB ligandas receptoru aktivators) un TRANCE (*TNF-related activation induced cytokine* – TNF-α atkarīgs aktivācijas citokīns), kas, pirmkārt, atrodamas aktivētās T šūnās. RANKL ekspresiju konstatē RA sinovijā. RANKL ekspresē ne tikai T šūnas, kas tādā veidā tieši ietekmē osteoklastu attīstību, bet arī neitrofili un lielā daudzumā sinoviālie fibroblasti. TNF-α paātrina šo procesu, veicinot RANKL ekspresiju. IL-17 arī veicina RANKL ekspresiju osteoblastos un var ievērojami sekmēt osteoklastu veidošanos (*Firestein*, 2009b).

Sinoviālais šķidrums satur ļoti daudz enzīmu, kas bojā skrimslī. Galvenā iekaisuma aktivitāte noris pannusā, kas klāj locītavas skrimslī. Pannuss ir vaskulāri granulācijas audi, kas sastāv no fibroblastiem, sīkiem asinsvadiem un dažāda skaita mononukleārām šūnām. Pannuss izdala daudz degradējošus enzīmus, to skaitā kolagenāzi un stromelizīnu, kas veicina audu bojājumu. Šo divu enzīmu produkciju veicina citokīni IL-1 un TNF-α. IL-1 un TNF-α aktivizē arī hondrocītus producēt proteolītiskos enzīmus, kas degradē skrimslī un kavē jaunas matricas molekulu sintēzi. Tie aktivizē arī osteoklastus, veicinot kaula demineralizāciju un rezorbciju. Prostaglandīns E₂, ko producē fibroblasti un makrofāgi arī veicina kaula demineralizāciju. Kaulu eroziju veidošanā galvenā loma ir osteoklastiem. RA sistēmiskās izpausmes (nespēks, vājums, paaugstināti seruma akūtās fāzes parametri) rada sinovija izdalītie citokīni – IL-1, TNF-α un IL-6. Citas RA sistēmiskas izpausmes, piemēram, vaskulīts, rodas citokīniem nonākot asins cirkulācijā. RA pacientiem ar ekstraartikulārām izpausmēm veidojas sinoviālas granulomas saistībā ar augstu IFN-γ, IL-4, IL-1β un TNF-α līmeni. Seronegatīva RA gadījumā novēro zemu šo citokīnu līmeni (*Mikažāne, Kadiša*, 2012; *Lipsky*, 2006).

RA sākas ar nespecifisku iekaisumu, kam seko iekaisuma progresēšana ar T šūnu aktivāciju un beigu fāze – hronisks iekaisums ar audu bojājumu. Sākuma fāze var ilgt ilgāku laiku asimptomātiski vai ar viegliem simptomiem. Kad antigēnu prezentējošās šūnas ģenētiski predisponētiem indivīdiem prezentē antigēnos peptīdus, tiek veicināta antigēna specifisko T šūnu aktivācija un diferenciācija. To mijiedarbība ar dendrītšūnām parasti noris limfmezglos. T šūnu aktivāciju antigēnu atpazīšanai veicina stimulējoši signāli, jo bez tiem T šūnas ir areaktīvas. Svarīgāko stimulējošo signālu rada CD28 un CD80/86 mijiedarbība, ko savukārt regulē dabīgā kavētāja citotoksiskā T limfocītu antigēna-4 (CTLA-4) ekspresija. T šūnas attīstās efektora šūnās. Efektoru T šūnas ir pirmās, kas atpazīst autoantigēnu kā

svešu; tās tiek aktivētas, izdala citokīnus, galvenokārt, IFN- γ , un ekspresē CD154, kas veicina poliklonālo B šūnu stimulāciju un diferenciaciju no atmiņas B šūnām un plazmas šūnām, kas lokāli producē autoantivielas. Regulējošās T šūnas nespēj ietekmēt šo autoreaktīvo iekaisumu, jo iespējams to darbību nomāc TNF- α . B šūnas izraisa lokālu autoantivielu produkciju kā rezultātā progresē iekaisums un audu bojājums. Autoantivielas, aktivējot komplementu, veido imūnkompleksus, kas uzkrājas locītavās. Tas veicina pastiprinātu efektora šūnu (makrofāgu, neitrofilu un citu šūnu) infiltrāciju, kas sekretē iekaisuma citokīnus un hemokīnus un aktivē osteoklastu attīstību. Sinovija izdalītie citokīni aktivizē daudzas šūnas pašā sinovijā, kaulā un skrimslī, tādējādi veicinot audu bojājumu (Firestein, 2009b).

Klīniskā aina

Slimības sākums bieži ir nemanāms, lēns, vairāku nedēļu un pat mēnešu garumā. Sākotnēji var būt nespecifiski simptomi – nespēks, vājums, subfebrilitāte, bet vēlāk pievienojas locītavu bojājums. RA sākumā locītavu bojājums var būt asimetrisks, bet slimības gaitā tas kļūst simetrisks. Retāk RA sākas akūti dažu dienu laikā, biežāk pēc kādas konkrētas darbības, piemēram, gūstot traumu.

RA gadījumā sākotnēji visbiežāk tiek skartas sīkās locītavas – MKF locītavas, PIF locītavas, MTF locītavas un plaukstu locītavas. Lielās locītavas tiek skartas vēlāk. Agrīna pazīme ir muskuļu atrofija ap skartajām locītavām (Firestein, 2009b).

Būtiska RA pazīme ir rīta stīvums, kas rodas iekaisuma šķidrumam uzkrājos iekaisušos audos miega laikā. Aktīva RA gadījumā rīta stīvums ilgst ap stundu. Stīvums var attīstīties arī dienas laikā, pacientam ilgāku laiku atrodoties miera stāvoklī (Lipsky, 2006).

Mugurkaula kakla daļā attīstās osteohondrāla destrukcija. Bieža un agrīna mugurkaula kakla daļas subluksācijas pazīme ir sāpes ar izstarpējumu uz pakausi, jušanas traucējumi plecu daļā vai rokās, kustinot galvu. Kakla daļas subluksācija biežāk attīstās pacientiem ar erozīviem bojājumiem plaukstās un pēdās. Mugurkaula krūšu, jostas un krustu daļa RA gadījumā tiek skarta retāk (Mikažāne, Kadiša, 2012).

RA var skart praktiski jebkuru locītavu, izraisot sāpes, pietūkumu un ar laiku kustību ierobežojumu un deformācijas šajās locītavās (Kvien *et al.*, 2009).

Viena no slimības agrīnām izpausmēm ir plaukstas dorsāls pietūkums. Parasti ir skartas atliecēju cīpslu makstis. Plaukstas palmārā pusē novēro sinoviālo cistu izvīrējumu. Var tikt saspiests mediālais nervs, bieži radot abpusēju karpālā kanāla sindromu. RA progresija plaukstā raksturojas ar locītavas spraugas un kaulaudu zudumu vai ar ankilozī. RA gaitā plaukstā visbiežāk attīstās MKF locītavu ulnāra deviācija. “Gulbja kakla” deformācija raksturojas ar viena pirksta DIF locītavas un MKF locītavas saliekšanos un PIF locītavas

hiperekstenziju. Ja hroniska iekaisuma rezultātā PIF locītavā atliecēji tiek pārstiepti vai ir atrauti, locītava saliecas, veidojot “pogveida” deformāciju. DIF locītava paliek hiperekstenzijā. Daudz nopietnāka ir rezorptīva artropātija – izteikta kaulu rezorbcija, kas sākas no locītavas skrimšļa un izplatās falangu diafīzes virzienā. Pirksti kļūst īsāki, redzamas ādas krokas, falangas ievirzās viena otrā. Raksturīga RA izpausme ir plaukstu vājums (*Firestein, 2009b*).

Viena no RA agrīnām pazīmēm ceļa locītavā ir nespēja pilnībā to iztaisnot. Ceļa locītavas saliekšana, paaugstinot intraartikulāro spiedienu, var izraisīt locītavas satura izvirzīšanos uz mugurpusi. To sauc par Beikera cistu. Tā var nospiegt virspusējās vēnas apakšstilbā, radot tūsku un/vai vēnu dilatāciju. Beikera cista var plīst un, tās saturam nonākot apakšstilbā, radīt sāpes un pietūkumu (*Lipsky, 2006*).

Pēdas locītavās tiek izstieptas un erodētas kolagēnās saites un rodas kaulu erozijas, kā rezultātā pēda kļūst nestabila un veidojas pronācijas deformācija. Uz Ahilla cīpslas var palpēt reimatoīdos mezgliņus. Deformācijas straujāk progresē, ja RA sākotnēji attīstās pēdu sīkās locītavās nekā plaukstu sīkās locītavās. Bieži tiek skartas MTF locītavas, kas agrīni noved pie to subluksācijas un PIF locītavu deformācijas (*Firestein, 2009b*).

RA gaitā attīstās ģeneralizēta osteopēnija un osteoporoze: (1) terapijas dēļ (īpaši glikokortikosteroīdu); (2) sakarā ar citokīnu un osteoklastu diferenciācijas faktora stimulētu osteoklastu aktivitāti; (3) sakarā ar to, ka atsevišķām pacientu grupām, jo īpaši postmenopauzes sievietēm, ir citi riska faktori, kas palielina kaulu zudumu (*Kvien et al., 2009; Lipsky, 2006*).

Ādas bojājums RA gadījumā biežāk izpaužas reimatoīdo mezgliņu veidā, kas ir termināla vaskulīta izpausme. Tie parasti veidojas uz atliecēju virsmām uz elkoņiem, plaukstām un pēdām, un to pirkstiem. Reimatoīdie mezgliņi var būt mīksti un virspusēji, gan arī piesaistīti pie periosta un cieti. Tos var konstatēt arī uz balss saitēm, sirdī, plaušās, sklērā, CNS un pat skriemeļu ķermeņos (*Firestein, 2009b*).

Apmēram 20% RA pacientiem attīstās Šegrēna jeb sausais sindroms (ŠS) – sausuma sajūta acīs un mutē, ko rada autoimūns siekalu un asaru dziedzeru bojājums. ŠS izraisa eksokrīno dziedzeru mononukleāro, pārsvarā T šūnu infiltrācija, veidojot sakopojumus. Šūnu agregāti var saplūst, aizņemot epitēlija vietu. Ar RA aktivitāti ir saistīta arī sklerīta un episklerīta attīstība. Episklerīta gadījumā pacients sūdzas par acs apsārtumu, graušanu un asarošanu. Episklerīts tieši redzes zudumu nerada, bet sekundāri attīstoties keratītam vai kataraktai, var iestāties aklums. Sklerīta gadījumā ir stipras sāpes un tumši sarkanas krāsas izmaiņas acī. Siekalu dziedzeru bojājums raksturojas ar sausu muti, apgrūtinātu rīšanu, ēdot sausu uzturu, pastiprinātu zobu bojāšanos un izkrišanu. Nereti novēro siekalu dziedzeru pietūkumu un sāpīgumu (*Mikažāne, Kadiša, 2012*).

Viena no smagākajām RA izpausmēm ir vaskulīts, kas skar vidējos un sīkos asinsvadus. To novēro smaga progresējoša RA gadījumā. Klīniski vaskulīta gadījumā konstatē distālu arterītu (sīkas hemorāģijas, naga gultnes infarkts, gangrēna), ādas izčūlojumus, perifēru neiropātiju (*mononeuritis multiplex*), viscerālo orgānu arterītu un palpējamu purpuru. Kaut gan ar RA biežāk slimo sievietes, vaskulīts skar galvenokārt vīriešus (*Lipsky, 2006*).

Nieru bojājums rodas gan RA, gan terapijas ietekmē. Biežāk novēro sekundāru amiloidozi, reimatoīdo vaskulītu, membranozo un mezangiāli proliferatīvu glomerulonefrītu un analgētisko līdzekļu izraisītu nefropātiju (*Firestein, 2009b*).

RA gadījumā var attīstīties vairāki plaušu bojājuma veidi: pleirīts, intersticiāla fibroze, nodulāra plaušu slimība un obliterējošais bronhiolīts ar organizējošos pneimoniju. Perikardītu RA pacientiem konstatē reti (*Mikažāne, Kadiša, 2012; Lipsky, 2006*).

Diagnostika un diferenciāldiagnoze

RA klīniskā diagnoze tiek balstīta uz vairākiem kritērijiem, kas ietver fizikālos simptomus, locītavu radioloģiskos izmeklējumus un seroloģiskos testus (*Niu, Chen, 2014*). Klīniskā praksē slimības aktivitāti nosaka, izmantojot simptomu novērtēšanu, sāpīgo un pietūkušo locītavu skaitu, laboratoriskos testus (piemēram, CRO un EGĀ) vai to kombināciju dažādos indeksos. CRO un EGĀ ir nespecifiski iekaisuma rādītāji. Abus šos testus var izmantot ne tikai autoimūnu slimību, piemēram RA, diagnostikā, bet arī to gaitas vadīšanā (*Firestein, 2009b*).

RF ir autoantivielas pret IgG Fc fragmentu. To sintezē B limfocīti un asins plazmatiskās šūnas, kas infitrē locītavas sinoviālo apvalku. RF izgulsnējas locītavas sinoviālajā apvalkā, veicina iekaisumu, audu bojājumu un traucē normālu locītavas funkciju. RF 70–80% konstatē RA gadījumā, tomēr to konstatē arī pacientiem ar sistēmisko sarkano vilkēdi, Šegrēna sindromu, sklerodermiju, polimiozītu un vaskulītu, vairākām infekciju slimībām, aknu slimībām, endokardītu un 5–10% veseliem indivīdiem (*Mikažāne, Kadiša, 2012; Lipsky, 2006*).

Vairākus gadus tika uzskatīts, ka anti-perinukleārā faktora (APF) antivielas un anti-keratīna (AKA) antivielas ir augsti specifiskas RA gadījumā. Salīdzinoši nesen atklāts, ka abas antivielas vērstas pret citrulinētiem proteīniem. Citrulīns ir nestandarta aminoskābe, jo nav iesaistīts proteīnu sintēzē. Tomēr tas var tikt sintezēts no arginīna atlikumiem fermentatīvā ceļā, piedaloties peptidilarginīndeamināzei (PAD). RA sinovijā lielā daudzumā ir PAD2 un PAD4 izoenzīmi un tie izraisa lokālu sinovija proteīnu, piemēram, fibrīna, citrulēšanu. Citrulinētais ekstracelulārais fibrīns ir viens no galvenajiem autoantigēniem, kas izraisa lokālu imūno atbildi un lokālu ciklisko citrulinēto peptīdu (CCP) antivielu produkciju.

RA diagnostikai ir izstrādāta metode – ar ELISA tiek noteiktas antivielas pret citrulīnu saturošiem peptīdiem, bet kā antigēns izmantots sintētiskais CCP. Izmantojot pirmās paaudzes ELISA anti-CCP konstatēts augsts specifiskums (vairāk kā 85%) un jutība 65–70% RA gadījumā. Ar otrās paaudzes pārbaudi specifiskums pieaug līdz 96–98% (Kvien *et al.*, 2009).

Anti-CCP antivielas 50–60% RA pacientiem var konstatēt 3–6 mēnešu laikā pēc simptomu parādīšanās. Anti-CCP pozitīviem RA pacientiem agrīni attīstās erozīvs locītavu bojājums (van den Broek *et al.*, 2012). Anti-CCP ir specifiskāks nekā RF erozīvas slimības gaitas attīstībā, tādēļ ir labs prognostisks rādītājs. Anti-CCP palīdz RA diagnostikā, jo to retāk nekā RF sastop citu slimību gadījumā (Mikažāne, Kadiša, 2012).

Pētījumos konstatēts, ka visplašāk pielietojamais RA aktivitātes indekss ir DAS28 un tā modifikācijas (Anderson *et al.*, 2012; Prevoo *et al.*, 1995). DAS28 (*disease activity score*) ir slimības aktivitātes indekss, kas ietver sāpīgo un pietūkušo locītavu skaitu no 28 ārsta pārbaudītām locītavām, pacienta slimības aktivitātes novērtējumu vizuāli analogajā skalā (0–100 mm) un CRO vai EGĀ mērījumu pēdējā asins analīzē. DAS28 rēķina, izmantojot speciālas formulas (Kvien *et al.*, 2009). Tā rādījums 3,2 un vairāk liecina par augstu slimības aktivitāti (sk. 1.1. tab.) (Matsui, Kuga, 2007).

1.1. tabula

DAS28 lielumu skaidrojums (Matsui, Kuga, 2007)

Lielums	Skaidrojums
$\leq 2,6$	Remisija
$2,6 \leq 3,2$	Zema slimības aktivitāte
$3,2 \leq 5,2$	Augsta slimības aktivitāte
$> 5,2$	Ļoti augsta slimības aktivitāte

Pēc rentgena un MRI rezultātu interpretācijas RA radioloģiskās progresēšanas izvērtēšanai izšķir 4 stadijas, balstoties uz Venables un Wheelss rekomendācijām (Venables, Maini, 2013, Wheelless, 2012):

1. Tipiski rentgenogrammā nevēro locītavu destrukciju, bet ir mīksto audu pietūkums,
2. Iekaisums izplatās sinoviālajos audos, skarot locītavas dobumu, arī skrimslī. Pakāpeniski veidojas skrimšļaudu destrukcija un locītavas spraugas sašaurināšanās,
3. Sinovijā veidojas pannus, pakāpeniski zūd locītavas virsmu klājošais skrimslis un atsedzas kauls. Rentgenogrammā redzamas marginālas erozijas. Attīstās deformācijas (subluksācijas),
4. Mazinās aktīva iekaisuma process, veidojas fibrozi audi, saplūst locītavu veidojošie kauli – rodas ankiloze.

Slimības agrīnā stadijā erozijas var noteikt ar locītavu USS vai MRI metodēm, bet vēlākās stadijās – ar rentgena metodi. Locītavu ultrasonogrāfija artrīta pacientiem ir jutīgāka metode kā fizikālā izmeklēšana sinovīta noteikšanā un aktivitātes izvērtēšanā (*Szkudlarek et al.*, 2006; *Wakefield et al.*, 2004), kā arī agrīnāk kā ar konvencionālo rentgenogrāfiju var konstatēt sākotnējas erozijas (*Szkudlarek et al.*, 2006). Efektīva, bet dārgāka metode RA aktivitātes un erozīvo izmaiņu novērtēšanā ir MRI.

Diagnozes noteikšanai izmanto RA diagnostiskos kritērijus. 1987.gadā Amerikas Reimatisma Kolēģija izveidoja diagnostiskos kritērijus (sk. 1.2. tab.) (*Arnett et al.*, 1988), bet tie ietver vairākus kritērijus, kas ļauj diagnozi noteikt novēloti. Piemēram, pozitīvs RF vai reimatoīdie mezgliņi, ko daļai pacientu nekonstatē pat visas slimības laikā. Tādēļ Amerikas Reimatoloģijas Kolēģija un Eiropas Pretreimatisma Līga 2010. gadā izveidoja jaunus RA klasifikācijas kritērijus, no kuriem viens ir pozitīvs anti-CCP, kas ir nozīmīgs kritērijs, lai agrīni identificētu pacientus, kuriem var attīstīties persistējoša un erozīva locītavu saslimšana (sk. 1.3. tab.) (*Aletaha et al.*, 2010). Tie ietver četras sadaļas: skarto locītavu lokalizāciju un skaitu, seroloģiskos testus – RF un anti-CCP, kas ir viens no galvenajiem autoantigēniem RA attīstībā, akūtās fāzes jeb iekaisuma testus – CRO un EGĀ un simptomu ilgumu. Jaunie kritēriji ir jutīgāki nekā iepriekšējie kritēriji (attiecīgi 62–85% un 38–76%), bet tie neietver attēldiagnostikas metodes un vairākus augsti specifiskus parametrus, kas ļauj noteikt viltus pozitīvu RA diagnozi līdz pat 18% (*Van der Helm-van Mil; Huizinga*, 2012). Praksē var izmantot abus kritērijus.

Lielākai daļai RA pacientu ir viegla normocitāra normohroma anēmija, kas korelē ar EGR pieaugumu un slimības aktivitāti. Bieži novēro trombocitozi, kas ir cieši saistīta ar ārpuslocītavu izpausmēm un slimības aktivitāti. Nereti konstatē arī limfocitozi (*Lipsky*, 2006).

RA jādiferencē no OA un jebkura cita iekaisuma artrīta.

1.2. tabula

ACR 1987.gada RA klasifikācijas kritēriji (*Arnett et al.*, 1988)

Kritērijs	Apraksts
1. Rīta stīvums	1. Rīta stīvums locītavās vismaz 1 stundu
2. Artrīts vismaz 3 vai vairāk locītavu apvidos	2. Ārsta konstatēts locītavu pietūkums ≥ 3 locītavās: PIF, MKF, plaukstu, elkoņu, ceļu, potīšu un MTF locītavās
3. Plaukstu artrīts	3. Vismaz vienas locītavas pietūkums: plaukstas, MKF vai PIF locītavās
4. Simetrisks artrīts	4. Simetrisks PIF, MKF vai MTF locītavu bojājums
5. Reimatoīdie mezgliņi	5. Ārsta konstatēti reimatoīdie mezgliņi zemādā uz kaulu izvirzījumu vai ekstenzoru virsmām vai locītavu apvidū
6. Seruma reimatoīdais faktors	6. Palielināts seruma reimatoīdais faktors, noteikts pēc jebkuras metodes
7. Radiogrāfiskās izmaiņas	7. RA tipiskas rentgenoloģiskas izmaiņas plaukstu locītavās, MKF vai PIF locītavās: erozijas un paraartikulāra kaulu dekalciifikācija.

ACR un EULAR noteiktie 2010.gada RA klasifikācijas kritēriji (Aletaha et al., 2010)

Kritēriji	Punktu skaits
A. Locītavu bojājums ¹	
1 lielā locītava ²	0
2–10 lielās locītavas	1
1–3 mazās locītavas ar vai bez lielo locītavu bojājumu ³	2
4–10 mazās locītavas ar vai bez lielo locītavu bojājumu	3
Vairāk nekā 10 locītavas (vismaz viena mazā locītava) ⁴	5
B. Seroloģija (nepieciešams vismaz viens testa rezultāts) ⁵	
Negatīvs RF un negatīvs anti-CCP	0
Zemi pozitīvs RF un zemi pozitīvs anti-CCP	2
Augsti pozitīvs RF un augsti pozitīvs anti-CCP	3
C. Akūtās fāzes reaģenti (nepieciešams vismaz viens testa rezultāts) ⁶	
Normāls CRO un EGR	0
Paaugstināts CRO un EGR	1
D. Simptomu ilgums ⁷	
Mazāk nekā sešas nedēļas	0
Sešas un vairāk nedēļas	1

¹ Locītavu bojājums ietver izmeklēšanas gaitā konstatētu jebkuras locītavas sāpīgumu vai pietūkumu, kas var būt apstiprināts ar radioloģiski novērotu sinovītu. Netiek izmeklētas DIF, I MKF un I MTF locītavas. Bojāto locītavu kategorija ir klasificēta balstoties uz bojāto locītavu skaitu un lokalizāciju, augstākajā kategorijā ievietojot tipiskāko locītavu bojājumu.

² Plecu, elkoņu, gūžu, ceļu, potīšu locītavas.

³ MKF, PIF, II-V MTF, I interfalangeālās un plaukstu locītavas.

⁴ Šajā kategorijā vismaz vienai no bojātām locītavām jābūt mazai locītavai; var būt jebkura lielo un mazo locītavu kombinācija, ietverot iepriekš neminētas locītavas (piemēram, temporomandibulārā locītava, akromioklavikulārā vai sternoklavikulārā locītava uc.).

⁵ Negatīvs rezultāts nozīmē zem normas augšējās robežas; zemi pozitīvs – palielināts trīs un mazāk reizes virs normas augšējās robežas; augsti pozitīvs – vairāk kā trīs reizes virs normas augšējās robežas. Ja RF rezultāts ir pieejams kā pozitīvs vai negatīvs, tad pozitīvs rezultāts interpretējams kā zemi pozitīvs. Anti-CCP – anti cikliskā citrulinētā peptīda antivielas.

⁶ Normālu vai paaugstinātu rezultātu nosaka attiecīgās laboratorijas normas.

⁷ Pacienta norādītais apskates brīdī konstatēto bojāto locītavu sinovīta pazīmju un simptomu ilgums (piemēram, sāpes, pietūkums, jutīgums), neskatoties uz ārstēšanu.

Ārstēšana

Sākt ārstēšanu nekad nav par agru vai par vēlu – tā jāsāk jebkurā slimības stadijā. RA ārstēšanā pielieto vairākas medikamentu grupas: (1) nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus (NSPL); (2) glikokortikosteroīdus (GK); (3) sintētiskos slimību modificējošos antireimatiskos medikamentus (sSMARM); (4) bioloģiskos slimību modificējošos antireimatiskos medikamentus (bSMARM). NSPL un GK ir papildus terapija. RA bāzes jeb pamata terapijā ietilpst gan sintētiskie, gan bioloģiskie SMARM, kas mazina slimības aktivitāti un strukturālo progresiju. NSPL dod simptomātisku uzlabojumu un slimības gaitu neietekmē (*Smolen et al.*, 2014). GK un gan sSMARM, gan bSMARM samazina iekaisumu un erozīvo izmaiņu progresiju. Ārstēšanas plānā jāiekļauj arī pacienta izglītošana, fizioterapeita konsultācijas, sociālie darbinieki un ergoterapeita konsultācijas (*McInnes et al.*, 2009).

RA terapijas stūrakmens ir metotreksāts (MTX). Pēc Eiropas Pretreimatisma Līgas rekomendācijām MTX ir pirmās izvēles preperāts aktīva RA ārstēšanai. Tas samazina slimības aktivitāti un kavē radioloģisko progresiju. MTX var kombinēt ar citiem SMARM – gan sintētiskajiem, gan bioloģiskajiem (Smolen *et al.*, 2014). MTX dažādie darbības mehānismi autoimūno slimību gadījumā joprojām pilnībā nav skaidri. MTX spēj ietekmēt daudzu imūnās sistēmas šūnu, piemēram, limfocītu un makrofāgu, darbību. Zināms, ka, samazinot poliamīna sintēzi, MTX spēj kavēt perifēro limfocītu proliferāciju un imunoglobulīnu produkciju. Kavējot 5-amino-imidazola-4-karboksamīda ribonukleotīda darbību, MTX palielina adenoīna līmeni un nomāc purīnu sintēzi, kas rada pretiekaisuma procesus: kavē leikocītu akumulāciju un neitrofilo leikocītu radītu endotēlija bojājumu iekaisuma lokalizācijā, nomāc arī perifēro asiņu limfocītu proliferāciju un veicina to apoptozi, kavē naturālās galējās šūnas un makrofāgus. MTX ietekmē arī vairāku citokīnu produkciju. Tas RA sinovijā nomāc TNF- α un IL-1 β , līdzīgas izmaiņas vērojamas arī plazmā. MTX palielina pretiekaisuma citokīnu, piemēram, IL-10, līmeni, kam ir nozīme slimības gaitas kontrolē un remisijas nodrošināšanā. Bez tam MTX nomāc T šūnu aktivācijas rezultātā producētos citokīnus – IL-4 un IL-13 (Cipriani *et al.*, 2014; McInnes *et al.*, 2009).

Hidroksihlorokvīnu lieto agrīna un viegla RA gadījumā monoterapijas veidā jeb kombinācijā ar citiem SMARM. Nav pārliecinošu datu par hidroksihlorokvīna spēju mazināt radioloģiskās pārmaiņas, tādēļ tā lietošana monoterapijas veidā aktīvas progresējošas slimības gadījumā būtu nepiemērota. Hidroksihlorokvīns kavē antigēnu prezentēšanu un palielina sinoviocītu apoptozi. Efektivitātes ziņā ir līdzīgs sulfasalazīnam (McInnes *et al.*, 2009).

Sulfasalazīns ir aminosalicilskābi un sulfonamīdu saturošs medikaments. Agrīna RA gadījumā mazina iekaisumu un slimības aktivitāti. Lietojot kombinācijā ar MTX un hidroksihlorokvīnu, pieaug efektivitāte un uzlabojas panesamība (Firestein, 2009b).

Leflunomīds ir efektīvs monoterapijā un drošs un efektīvs kombinācijā ar MTX. Monoterapijā to lieto, ja MTX ir neefektīvs vai kontrindicēts, bet kombinācijā ar MTX aktīva rezistenta artrīta gadījumā (Mikažāne, Kadiša, 2012; Lipsky, 2006). Leflunomīds mazina slimības simptomus un palēnina radioloģisko progresiju. Leflunomīds kavē IL-17 un TNF- α produkciju (Gonzalez-Alvaro *et al.*, 2009).

Mūsdienās ir radīta jauna medikamentu grupa, kas mērķtiecīgāk ietekmē slimības patoģenēzes procesus – t. s. bSMARM. Šie medikamenti tiek izstrādāti ar gēnu inženierijas metodēm un tie iedarbojas uz konkrētām slimības procesā iesaistītām imūnsistēmas daļām. Pie jaunās paaudzes SMARM pieder TNF- α inhibītori: adalimumabs, etanercepts, infliksimabs, certolizumaba pegols, golimumabs, IL-1 receptora antagonists anakinra, selektīvs T limfocītu kostimulācijas modulators abatacepts, CD20 monoklonālās antivielas

rituksimabs un monoklonālās antivielas pret IL-6 receptoriem tocilizumabs. Jaunās paaudzes medikamenti labāk palēnina kaulu bojājuma progresiju un atjauno locītavu funkcijas un būtiski aizkavē ekstraartikulāru sistēmisku bojājumu rašanos organismā. Bioloģiskie SMARM ir salīdzinoši dārgi (*Firestein, 2009b*).

Pēdējos gados radīts vēl jaunāks medikaments tofacitinibs – janus kināzes 1 un 3 (JAK) inhibitors, kas bloķē ārpusšūnas informācijas pārnesanu šūnas kodolā (*Yamaoka, 2016*). Šobrīd medikaments Latvijā, tāpat kā daudzviet Eiropā nav pieejams.

SMARM terapiju maina, ja ir viena vai vairāku medikamentu neefektivitāte. Kombinētās terapijas pamatā ir medikamentu kombinācijas, kas darbojas pret dažādiem RA patoģenēzes posmiem sinovijā. Vairākos pētījumos pierādīts kombinētās terapijas efektivitātes pārkums pār monoterapiju (*Smolen et al., 2014*).

1.2. Osteoartrīts – etioloģija, patoģenēze, klīniskā aina, diagnostika, diferenciāldiagnostika un ārstēšana

Osteoartrīts (OA) ir deģeneratīvs artrīts, kas raksturojas ar izteiktu skrimšļa deģenerāciju un sekundāru iekaisumu. OA attīstību var veicināt dažādi faktori. Izšķir primāru OA, kura attīstību neietekmē nekādi faktori, un sekundāru OA, kas attīstās kādu citu slimību vai stāvokļu ietekmē. Sekundāra OA attīstību veicina: (1) dažādas metabolās slimības; (2) traumatiskais locītavas bojājums; (3) anatomiski iemesli; (4) jebkurš iekaisuma artrīts un septisks artrīts. Persistenta infekcija, piemēram latentā herpesvīrusu vai hroniska bakteriāla infekcija, var veicināt OA iekaisuma attīstību. Klīniski ir grūti atšķirt primāru un sekundāru OA, jo simptomi ir praktiski vienādi (*Firestein, 2009a*).

Etioloģija un patoģenēze

Sievietēm, kuras lieto hormonus aizvietojošo terapiju, ir mazāks OA attīstības risks (*Sharma et al., 2001*). OA sastopamībā un skarto locītavu lokalizācijā novēro arī rases atšķirības. OA attīstību 50–65% nosaka ģenētiskā predispozīcija. Konstatēti gēni, kas regulē kaulu blīvumu un kodē kaulu un skrimšļu strukturālos proteīnus (*Sellam et al., 2009*).

Svarīgākais OA riska faktors ir vecums. Radioloģiskos izmeklējumos sievietēm līdz 45 gadu vecumam tikai 2% ir OA, starp 45 un 64 gadiem sastopamība ir 30% un vairāk nekā 65 gadu vecumā 68%. Līdz ar vecumu locītavas skrimslī notiek virkne strukturālu un morfoloģisku izmaiņu: skrimslis kļūst mīkstāks, locītavas virsmas nodilšana, proteoglikānu izmēru un uzkrāšanās daudzuma samazināšanās un skrimšļa elastības zudums. Šīs izmaiņas saistītas ar hondrocītu nespēju atjaunot bojātos audus, hondrocītu skaita un aktivitātes samazināšanos, nomāktu atbildes reakciju uz anaboliem augšanas faktoriem un samazinātu

proteoglikānu produkciju. Vecums ir neatkarīgs faktors, kas veicina hondrocītu apoptozi, jo novecojušā skrimslī ir paaugstināts proapoptotisko gēnu daudzums (*Felson, Zhang, 1998*).

Nozīmīga trauma un hronisks locītavas noslogojums arī ir būtiski riska faktori. Dažādās locītavās hondrocītiem ir atšķirīgi citokīnu un MMP receptori, kas nosaka dažādu OA attīstību šajās locītavās. Pārmērīgi liela slodze var radīt subhondrālā kaula plaisas, kā rezultātā veidojas kaula rumbējums un kauls kļūst cietāks, neizturīgāks pret triecieniem, un tiek veicināta locītavas skrimšļa deģenerācija. Locītavas deformācija rada nevienmērīgu noslogojumu locītavā un veicina OA attīstīšanos. Nav skaidrs, vai subhondrāla skleroze ir OA sākuma stadija vai veidojas sekundāri, deģenerējoties skrimslim (*Firestein, 2009a*).

OA radioloģiskā atradne ne vienmēr korelē ar simptomiem. Ceļa locītavas bojājuma gadījumā funkcionālā nespēja vairāk saistīta ar muskuļu vājumu, nekā ar sāpēm vai radioloģisko atradni. Klīniskā aina var uzlaboties, bet radioloģiskā reti (*Mikažāne, Kadiša, 2012*).

Kaut gan galvenā OA pazīme ir progresējošs skrimšļa zudums, OA nav tikai skrimšļa slimība. OA bojā sinoviālo locītavu, kurā tiek bojāti visi audi: subhondrālais kauls, sinovijs, meniski, saites, balstošais nervu-muskuļu aparāts un skrimslis (*Brandt, 2006*).

Morfoloģiski izteiktākās izmaiņas novēro skrimšļa noslogotajās daļās. Slimības agrīnā stadijā skrimslis ir plānāks. OA progresējot, locītavas virsma kļūst plāna, skrimslis mīkstāks, izmainās locītavas virsmas struktūra un veidojas vertikālas plaisas. Var veidoties dziļas skrimšļa čūlas, kas sniedzas līdz kaulam. Bojājuma vietās iesaistīti saistaudi, kas slīptāk spēj izturēt mehānisku slodzi. Viss skrimslis ir metaboliski aktīvs. Pastiprināti veidojas hondrocīti, radot ķekarus. Subhondrālā daļā pastiprināti veidojas kauls, kas noved pie kaula sklerozes, ko var konstatēt radioloģiski (*Sellam et al., 2009*).

Skrimslim un kaulam augot uz locītavas malām, veidojas osteofīti, kas izmaina locītavas kontūru un ierobežo kustību apjomu. Hronisks sinovīts un locītavas kapsulas sabiezēšanās arī veicina kustību ierobežojumu. Raksturīgs periartikulāro muskuļu vājums (*Mikažāne, Kadiša, 2012*).

Locītavas skrimslis sastāv no diviem lieliem makromolekulāriem komponentiem: proteoglikāniem (PtG), kas nosaka audu spiediena izturību, un kolagēna, kas nodrošina elastību un nobīdes rezistenci. Normāla skrimšļa šūnās un matricē konstatē lizosomālās proteāzes (katepsīnus), to aktivitāti ierobežo zemais pH līmenis. Skrimslis satur arī vairākas MMP: stromelizīnu, kolagenāzi un želatināzi, kas zemā pH līmenī var bojāt ekstracelulāro matrici. Tos sintezē hondrocīti kā latentus proenzīmus. MMP aktivitāte parāda līdzsvaru starp proenzīmu aktivāciju un aktīvo enzīmu nomākšanu (*Brandt, 2006; Sellam et al., 2009*).

Normāla skrimšļa atjaunošanās notiek degradējošas kaskādes veidā. To aizsāk hondrocītu un mononukleāro šūnu producētais citokīns IL-1, kas stimulē latento MMP un audu plazminogēna aktivatora sintēzi un sekrēciju. Plazminogēnu sintezē hondrocīti vai arī tas var iekļūt skrimslī no sinoviālā šķidruma. Plazminogēns un stromelizīns veicina latento MMP aktivāciju. Vienlaikus ar uz skrimslī vērsto katabolo efektu IL-1 nomāc hondrocītu veicinātu PtG sintēzi, kavējot matricē atjaunošanos. Galvenās proteāzes, kas iesaistītas skrimšļa matricē degradācijā ir kolagenāzes (bojā kolagēnu) un agrekanāzes (bojā proteoglikānus). Svarīgākā kolagenāze, kas galvenokārt degradē kolagēna II tipu un ko lielā daudzumā konstatē skrimslī, ir kolagenāze-3 (MMP-13). Agrakanāzes pieder ekstracelulārām proteāzēm un tās var konstatēt skrimslī, locītavas kapsulā un sinovijā (Firestein, 2009a).

Sistēmu līdzsvarā notur hondrocītu sintezētie matricē degradējošo enzīmu nomācēji, piemēram, metaloproteināžu audu inhibitors (TIMP – *tissue inhibitor of metalloproteinases*) un plazminogēna aktivatora inhibitors 1 (PAI-1 – *plasminogen activator inhibitor*). TIMP un PAI-1 ierobežo MMP un plazminogēna aktivatora aktivitāti. Ja TIMP vai PAI-1 nav vai to līmenis ir nepietiekams, aktīvie enzīmi stromelizīns un plazmīns var brīvi bojāt matrici. Stromelizīns bojā PtG proteīnu serdi un aktivē latento kolagenāzi (Sellam et al., 2009).

Polipeptīdu mediatori, piemēram, insulīnam līdzīgais augšanas faktors 1 (IGF-1 – *insulin-like growth factor*) un transformējošais augšanas faktors β (TGF (*transforming growth factor*) – β) stimulē PtG sintēzi. Tie regulē normāla skrimšļa matricē vielmaiņu un tiem ir nozīme skrimšļa atjaunošanā OA gadījumā. Šie polipeptīdu mediatori var nomākt IL-1 hondrocītu receptorus un samazināt PtG degradāciju. Hondrocītu vielmaiņu normālā skrimslī ietekmē bioloģiski mediatori, kā arī mehāniska slodze. Statiska ilgstoša slodze nomāc PtG sintēzi, bet īslaicīga slodze stimulē matricē biosintēzi (Brandt, 2006).

MMP, plazmīns un katepsīns, kuru sintēzi un sekrēciju stimulē IL-1, ir galvenie skrimšļa matricē bojātāji. TIMP un PAI-1 īslaicīgi stabilizē sistēmu, savukārt, IGF-1 un TGF- α ir iesaistīti bojājuma dzīšanas procesā. Slāpekļa oksīds, ko izdala hondrocīti, stimulē MMP sintēzi, tādā veidā veicinot skrimšļa bojājumu. Hondrocīti ir galvenais slāpekļa oksīda avots. Tā sintēzi veicina IL-1, TNF un bīdes slodze locītavā (Sellam et al., 2009).

Hondrocīti skrimslī aktīvi dalās, ir metaboli ļoti aktīvas šūnas un producē lielu daudzumu DNS, RNS, kolagēnu, PtG un nekolagēnos proteīnus. Pirms skrimšļa samazināšanās un PtG izzušanas notiek augsta biosintētiskā aktivitāte, kā rezultātā palielinās PtG, kolagēna, nekolagēnu proteīnu un hialuronātu koncentrācija. Tas noved pie skrimšļa sabiezēšanās jeb kompensētas OA stadijas. Šīs izmaiņas var saglabāt locītavu salīdzinoši labā stāvoklī vairākus gadus. Mehāniskas slodzes ietekmē atjaunotie audi nav tik stipri kā hialīnais skrimslis, ar laiku PtG līmenis krītas un attīstās OA beigu stadija (Brandt, 2006).

Traumatisks locītavas bojājums ir sekundāra OA riska faktors. *In vitro* skrimšļa mehāniska bojājuma rezultāta attīstās tūska, biomehāniskas izmaiņas, šūnu nāve, traucēta matricē makromolekulu biosintēze, PtG izžušana, kolagēna degradācija un MMP gēnu ekspresijas palielināšanās.

Nav precīzi skaidrs, vai izmaiņas radušās mehāniska bojājuma rezultātā vai šūnu noteikta bojājuma rezultātā. Bojājums var rasties sakarā ar citokīnu stimulētu pastiprinātu hondrocītu jutību. No otras puses tas veicina citokīnu izplatību matricē. Dažādu locītavu hondrocīti atšķirīgi reaģē ar citokīniem un uz mehānisku spēku. Iespējams tādēļ OA dažādās locītavās attīstās retāk (*Firestein, 2009a*).

Mazāk kā RA gadījumā, bet arī OA attīstībā locītavas dobumā uzkrājas iekaisuma citokīni. TNF- α stimulē osteoklastu diferenciāciju un iekaisuma citokīnu izdalīšanos. OA gadījumā konstatē COX-2 pastiprinātu izdali, kas veicina prostaglandīna E2 (PGE₂) veidošanos un iekaisuma attīstību (*Akhtar, Haqqi, 2012*). Pretiekaisuma citokīns IL-10 nomāc IL-1 un TNF- α produkciju (*Fernandes et al., 2002*).

Klīniskā aina

OA var attīstīties jebkurā locītavā, bet biežāk skar DIF locītavas, I MTF locītavas, ceļu, gūžu un starpskriemeļu locītavas. Parasti bojātas vairākas locītavas. Tipiski OA ir asimetrisks artrīts. Slimības gaitā novēro iekaisuma uzliesmojumus, kas raksturojas ar sāpju pastiprināšanos (biežāk nakts sāpes), izteiktāku rīta stīvumu līdz 30 minūtēm un sinovīta ainu. Paasinājumi saistīti ar locītavas spraugas sašaurināšanos. Locītavas deģenerācija var notikt strauji un tādos gadījumos prognoze ir slikta (*Firestein, 2009a*).

Sāpes ir pirmā un galvenā OA pazīme. Sāpes pastiprina aktivitātes, piemēram, ilgstoša staigāšana, bet mazina atpūta. Sāpes parādās minūšu laikā pēc slodzes uzsākšanas un ilgst līdz pat vairākām stundām pēc slodzes pārtraukšanas. Bieži novēro nakts sāpes. Paasinājuma periodā vēro locītavas pietūkumu, bet tas var būt arī persistējošs hroniskas fāzes laikā. OA attīstībā var tikt skarta jebkura locītava, tomēr visvairāk – noslogotās locītavas (*Sellam et al., 2009*).

No rīta vai pēc atpūtas perioda novēro stīvumu. Rīta stīvums ilgst līdz 30 minūtēm. OA ierobežo pacienta ikdienas aktivitātes. Locītavu funkciju samazina sāpes un kustību ierobežojums locītavā sakarā ar sašaurinātu locītavas spraugu, samazinātu muskuļu spēku un locītavas nestabilitāti. Pasīvu un aktīvu kustību laikā dzirdama krepitācija. To rada nelīdzieni pretimstāvošie skrimšļi vai cietas sīkas daļiņas locītavas dobumā (*Mikažāne, Kadiša, 2012*).

Locītavas deformāciju izraisa skrimšļa un apkārtējā kaula destrukcija, mīksto audu, locītavas kapsulas un saišu bojājums. Destrukcija veicina locītavas nestabilitāti un

ekstremitātes saīsināšanos. Plaukstas PIF locītavu kaulu palielinājumus sauc par Bušāra mezgliņiem, bet DIF locītavu kaulu palielinājumus – par Heberdēna mezgliņiem (*Sellam et al.*, 2009).

Ceļa locītavā var attīstīties *varus* deformācija jeb O veida kājas un *valgus* deformācija jeb X veida kājas. Izteikta ceļa locītavas iekaisuma gadījumā bieži konstatē paceles jeb Beikera cistu. Bieži skarta I MTF locītava, kur pakāpeniski attīstās *valgus* deformācija (*halux valgus*) vai ankiloze (*halux rigidus*) (*Firestein*, 2009a).

Slimībai progresējot samazinās kustību apjoms. Slimības gaita parasti ir nemanāma, bet dažkārt attīstās akūtas iekaisuma fāzes, imitējot iekaisīgas artropātijas.

Muguras OA un perifēram OA ir līdzīgi patfizioloģiskie procesi un anatomiskās izmaiņas. Biežāk tiek skartas mugurkaula kakla un jostas daļas. Spondilofīti var sašaurināt skriemeļu atveres un saspīest izejošo nervu saknītes. Raksturīgākās sūdzības ir sāpes kustību laikā un roku un kāju tirpšana (*Brandt*, 2006).

Diagnostika un diferenciāldiagnoze

OA diagnostikā nav specifisku laboratorisko testu. Iekaisuma rādītāji EGĀ un CRO parasti ir normas robežās un nelielos titros var konstatēt RF. Dažkārt jāveic papildu laboratoriskie testi, lai atšķirtu OA no iekaisuma artrītiem. OA gadījumā sinoviālajā šķīdumā prevalē leukocīti zem 2000/mm³, tas ir sterils, bez kristāliem (*Brandt*, 2006).

OA gadījumā radioloģiskos izmeklējumus veic, lai izslēgtu citas locītavu slimības. Radioloģiskā izmeklēšana ne tikai apstiprina diagnozi, bet arī parāda locītavas bojājuma pakāpi, slimības aktivitāti, progresiju un terapijas efektivitāti, kā arī ļauj konstatēt komplikāciju attīstīšanos (*Sellam et al.*, 2009).

Biežāk pielieto standarta rentgenogrammu skartajam apvidum. Ar tās palīdzību gan nevar konstatēt OA agrīnā stadijā. Raksturīgākā rentgenogrammu atradne ir osteofīti locītavas malu virsmās, sākotnēja jaunu kaulaudu veidošanās un locītavas spraugas sašaurināšanās. Progresējoša OA gadījumā konstatē subhondrālu osteosklerozi un locītavu spraugas sašaurināšanos. Radioloģiskā atradne nekorelē ar klīnisko ainu.

Citas izmeklēšanas metodes diagnozes noteikšanai izmanto retāk, tomēr tās var noderēt citu slimību atpazīšanai. Ultrasonoskopiju izmanto, lai noteiktu izsvīdumu locītavā, arī pavisam nelielu, skrimšļa bojājumus un sinovija proliferāciju, osteofītus un erozijas. Ultrasonoskopiju izmanto agrīna OA diagnostikā (*Firestein*, 2009a).

OA diagnoze ir diezgan algoritmizēta un tāpēc šobrīd tiek izmantoti Amerikas Reimatoloģijas Koledžas noteiktie OA klīniskie un radioloģiskie kritēriji:

Plaukstas locītavā (klīniskie, *Altman et al.*, 1990)

1. Sāpes vai stīvums plaukstā vairākas dienas vai mēnešus
2. Cieti audu paplašinājumi vismaz divās no desmit locītavām (abpusēji II un III PIF, II un III DIF un I MKF locītavās)
3. Pietūkums vismaz divās MKF locītavās
4. Cieti audu paplašinājumi vismaz divās DIF locītavās
5. Deformācija vismaz divās no desmit locītavām (abpusēji II un III PIF, II un III DIF un I MKF locītavās)

Diagnozi apstiprina 1, 2, 3, 4 vai 1, 2, 3, 5 kritērijs.

Gūžas locītavā (klīniskie un radioloģiskie; *Altman et al.*, 1991)

1. Sāpes gūžas locītavā vairākas dienas vai mēnešus
2. EGR zem 20 mm/stundā
3. Augšstilba kaula vai *acetabulum* osteofīti rentgenogrammā
4. Sašaurināta gūžas locītavas sprauga rentgenogrammā

Diagnozi apstiprina 1, 2, 3 vai 1, 2, 4 vai 1, 3, 4 kritērijs.

Ceļa locītavā (klīniskie; *Altman et al.*, 1986)

1. Sāpes ceļa locītavā vairākas dienas vai mēnešus
2. Krepitācija locītavas aktīvu kustību laikā
3. Rīta stīvums ne vairāk kā 30 minūtes
4. Vecums vismaz 50 gadi
5. Fizikālās izmeklēšanas laikā konstatēti locītavas kaulu paplašinājumi

Diagnozi apstiprina 1, 2, 3, 4 vai 1, 2, 5 vai 1, 4, 5 kritērijs.

Ārstēšana

Ārstēšanas mērķis ir palēnināt slimības progresēšanu, samazināt sāpes un uzlabot locītavas funkcionālo stāvokli. Ārstēšanu var iedalīt:

- nefarmakoloģiski pasākumi,
- farmakoloģiska ārstēšana,
- ķirurģiska pieeja.

Nefarmakoloģiskie pasākumi ietver slimību veicinošo riska faktoru novēršanu un ietekmes mazināšanu. Regulāra fiziskā aktivitāte samazina simptomus un nepieciešamību pēc pretsāpju medikamentiem. Simptomātisku atvieglojumu dod ortozes un ortopēdiskās zolītes. Kā papildus terapiju var izmantot dažādas fizikālās terapijas metodes (*Brandt*, 2006).

Farmakoloģiskā ārstēšanā izmanto lokāli un sistēmiski pielietojamos NSPL. Tie mazina simptomus un uzlabo locītavas funkcionālo stāvokli. Ja pacientam sāpju mazināšanā

nekādu efektu nav devusi farmakoloģiskā un nefarmakoloģiskā terapija un ir izslēgti citi sāpju iemesli, terapijā pievienojami narkotiskie pretsāpju līdzekļi (*Brandt, 2006; Firestein, 2009a*).

OA terapijā pielieto arī lokālu intraartikulāru glikokortikosteroīdu ievadi. Tie samazina šūnu infiltrāciju un iekaisumu. Glikokortikosteroīdu ievade palēnina makrofāgiem līdzīgo šūnu infiltrāciju sinovijā. Tie rada īslaicīgu simptomātisku uzlabojumu (*Doherty et al., 2009*).

OA pacientu ārstēšanā, kuriem ir neefektīva nemedikamentozā un pretsāpju medikamentu terapija, tiek pielietoti intraartikulāri ievadīti sintētiskie un dabīgie hialuronskābes atvasinājumi. Vēlamā efekta sasniegšanai nepieciešamas vairākas atkārtotas injekcijas. Hialuronskābes atvasinājumi samazina sāpes uz ilgāku laiku un var uzlabot locītavas funkcionālo stāvokli. Šiem medikamentiem piemīt pretiekaisuma darbība, īslaicīgs locītavas “ieeļļošanas” efekts un pretsāpju efekts, tieši ietekmējot sinoviālo nervu galus un stimulējot hialuronskābes produkciju. To efekts atkarīgs no slimības stadijas (*Mikažāne, Kadiša, 2012*).

Bieži OA terapijā pielieto uztura bagātinātājus, jo īpaši glukozamīna un hondroitīna sulfātu. To darbības mehānisms nav pilnībā skaidrs. Atsevišķi pētījumi pierāda, ka glukozamīns veicina skrimšļa glikozaminoglikānu un PtG sintēzi, citi, ka glukozamīns un N-acetilglukozamīns kavē IL-1 β un TNF- α izraisīto slāpekļa oksīda produkciju hondrocītos. N-acetilglukozamīns nomāc arī IL-1 β un stimulē IL-6 un COX-2 produkciju. Šī terapija dod simptomātisku uzlabojumu un palēnina locītavas spraugas sašaurināšanos. Efektīvāks ir glikozamīns kombinācijā ar hondroitīnu (*Firestein, 2009a*).

Ķirurģiska ārstēšana ietver galvenokārt artroskopiju un locītavu protezēšanu. Endoprotezēšana efektīvi mazina sāpes un atjauno locītavas funkcionālo stāvokli. Biežāk pielieto gūžu un ceļu locītavu endoprotezēšanu. Indikācijas endoprotezēšanai ir stipras sāpes, kas nepadodas konvencionālai terapijai un ievērojami locītavas funkcionāli traucējumi. Artroskopijas laikā var likvidēt kaulu atlūzas, osteofītus, bojātos meniskus, iekaisušo sinoviju un atjaunot locītavas virsmas (*Brandt, 2006*).

1.3. Vīrusu infekcijas nozīme reimatoīdā artrīta etiopatogēnēzē

Jau daudzus gadus tiek pētīta vīrusa loma RA izraisīšanā (*Bonneville et al., 1998; Cooke et al., 1998; Albert, Inman, 1999; Griffiths, 2000a; Carty et al., 2003; Masuko-Hongo et al., 2003*). Pastāv hipotēze, ka iespējamam vīrusam-izraisītājam piemīt locītavu tropisms, un tas veicina tiešu locītavas bojājumu (*Lennerz et al., 2004*) vai arī tas ietekmē imūnās sistēmas darbību, kas veicina artrīta tālāku attīstību. Dažādas vīrusu infekcijas izraisa ap 1%

akūtu artrītu (Marks, Marks, 2016). Par artrīta izraisītāju varētu būt jebkurš vīruss ar RA līdzīgu epidemioloģiju. RA nav klasiskai infekcijai raksturīgās iezīmes – epidēmijas nenovēro. Tas liecina, ka RA var attīstīties ģenētiski predisponētiem cilvēkiem infekcijas rezultātā, ko izraisa visā pasaulē bieži sastopams vīruss (Griffiths, 2000a). Par bieži sastopama vīrusa lomu liecina arī RA plašā sastopamība visā pasaulē (Costenbader, Karlson, 2006). Tā kā RA ir hroniska, progresējoša slimība, ticamākie vīrusi, kas var izraisīt RA, ir persistējošas infekcijas izraisītāji. Pie persistējošas infekcijas izraisītājiem pieder: B19V, retrovīrusi, herpesvīrusi (Griffiths, 2000a). B19V, HHV-6 un HHV-7 spēj ietekmēt imūno sistēmu, kas liecina par to iespējamo nozīmi RA attīstībā. Eiropā biežākais vīrusa artrīta izraisītājs ir B19V (Sixdorf, Märker-Hermann, 2016). Pēc vairāku vīrusu infekcijām, tai skaitā masaliņu vīrusa, parvovīrusa B19V un B un C hepatīta vīrusa, attīstās RA līdzīgs poliartrīts (Kerr, 2000; Mauermann et al., 2016). Daļā gadījumu parvovīrusa, Epšteina-Barra vīrusa, hepatīta C vīrusa, cilvēka T šūnu leikozes vīrusa, alfavīrusa, Koksaki vīrusa un adenovīrusa izraisīts artrīts persistē vairākus mēnešus vai pat gadus, kas liecina par to iespējamo lomu RA izraisīšanā (Griffiths, 2000a; Perl, 1999). Tāpat vairāku vīrusu, piemēram, B19V, hepatītu B un C vīrusu, alfavīrusa un Koksaki vīrusa, izraisīts artrīts atgādina RA gaitu ar simetrisku sīko locītavu bojājumu (Kerr, 2000).

Pētījumos konstatēta dažādu vīrusu iespējamā loma arī citu autoimūnu slimību attīstībā. Visbiežāk kā iespējamie izraisītāji minēti herpesvīrusi, retrovīrusi un parvovīrusi.

Iespējamie vīrusu izraisītie mehānismi RA patogēnēzē ietver to molekulāro līdzību starp autoantigēniem un vīrusa proteīniem (Kerr, 2016; Lehmann et al., 2003), B un T limfocītu darbības traucējumus, citokīnu aktivitātes un šūnu apoptozes izmaiņas (Perl, 1999) un imūnkompleksu veidošanos (Märker-Hermann et al., 2010).

Vīrusi, piemēram, Epšteina-Barra vīruss veicina iekaisuma šūnu proliferāciju. RA pacientiem Epšteina-Barra vīrusa slodze noteikta augstāka nekā kontroles grupas veseliem indivīdiem, turklāt tās lielumu neietekmē RA ārstēšana (Bailer et al., 1994).

1.3.1. Cilvēka parvovīruss B19 – epidemioloģija, patogēnēze, klīniskā aina, diagnostika, ārstēšana

B19V pieder *Parvoviridae* dzimtai Parvovīrusu ģintij. Tas ir mazs bezapvalka vīruss ar lineāru vienpavediena DNS. Vīruss atklāts 1975. gadā, un ir vienīgais parvovīruss, kas, neskatoties uz savu mazo izmēru (apmēram 22 nm), cieši saistīts ar vairākām, to skaitā autoimūnām, slimībām cilvēkiem (Broliden et al., 2006; Kerr, 2000; Lehmann et al., 2003; Page et al., 2015; Rogo et al., 2014; Servant-Delmas et al., 2010; Young, Brown, 2004). B19V genoms satur trīs lielos proteīnus: nestrukturālo proteīnu NS-1 (77kDA) un divus

kapsīda proteīnus VP-1 (84 kDA) un VP-2 (58 kDA), un divus mazos polipeptīdus (7,5 un 11 kDA). Kapsīda proteīni ir gandrīz identiski, un tie atšķiras tikai ar papildu 227 aminoskābēm VP-1 aminoskābju galā, tā saukto VP-1 unikālo apvidu (VP-1u) (*Heegard, Brown, 2002; Rogo et al., 2014*). VP-1u atrodas vīrusa kapsīda virspusē un satur imunodominantu vietu ar vairākiem lineāriem epitopiem, kam ir nozīme humorālās imūnās atbildes nodrošināšanā (*Saikawa et al., 1993; Rosenfeld et al., 1992*). NS-1 ir citotoksisks daudzām saimnieka šūnām. Tas nosaka vīrusa replikāciju, palielina IL-6 un TNF- α produkciju, un izraisa eritroīdo šūnu apoptozi (*Mitchell, 2002; Tzang et al., 2010*), savukārt VP-1 proteīns veicina autoantivielu producēšanu (*Heegaard, Brown, 2002; Kerr, Cunniffe, 2000*). Infekcijas laikā antivielas pret NS-1 proteīnu veidojas 30% subjektu un tās norāda uz persistentas B19V infekcijas esamību (*Modrow, Dorsch, 2002*). Parvovīrusi ir stabili un rezistenti pret lipīdu šķīdinātājiem, jo tiem nav ārējā apvalka.

B19V ir patogēns tikai cilvēkam un vīrusa tropisms ir mērķēts uz dalošos eritrocītu priekštečiem. B19V iekļūst šūnā caur tā saukto P receptoru (Gb4). Šis receptors atrodams eritrocītos, granulocītos, endotēlijā, asinsvadu gludajā muskulatūrā, kā arī plaušās, sirdī, sinovijā, aknās un nierēs. Tas arī nosaka vīrusa tropismu un infekcijas klīniskās izpausmes. Infekcijas klīniskā aina ir atkarīga no slimnieka vecuma, imunoloģiskā un hematoloģiskā stāvokļa. Potenciāli veselam cilvēkam B19V pēc akūtās fāzes tiek eliminēts ar humorālās imūnreakcijas palīdzību, taču dažreiz pēc akūtas infekcijas attīstās B19V persistence dažādos audos (*Tolfvenstam et al., 2009*).

Epidemioloģija

B19V sastop visā pasaulē. Saslimšana var sākties jebkurā vecumā, bet biežāk slimo bērni. Sievietes un vīrieši slimo līdzīgi bieži, bet bērnu vecumā biežāk slimo sievietes. Nav rasu atšķirību (*Koch, Adler, 1989*). Infekcijas uzliesmojumus biežāk novēro ziemā un agrā pavasarī un tās maksimumi atkārtojas ik 3–4 gadus. B19V infekcija galvenokārt izplatās gaisa pilienu veidā.

Patogēnēze

B19V infekcijas inkubācijas periods ilgst vidēji 13–18 dienas. Pēc pirmās inficēšanās augšējos elpceļos sākas virēmija, kas ilgst apmēram nedēļu. Virēmijas laikā vīrusu var noteikt asinīs. Pakāpeniski parādās vīrusspecifiskās IgM klases antivielas, kam seko vīrusspecifisko IgG antivielu parādīšanās, kas ilgstoši saglabājas. IgM antivielu daudzums tuvāko pāris mēnešu laikā mazinās, kaut gan daļai pacientu var saglabāties līdz pat četriem mēnešiem.

B19V DNS var persistēt dažādās cilvēka ķermeņa vietās ilgu laiku, tai skaitā kaulu smadzenēs, sinovijā (*Lennerz et al.*, 2004), sēkliniekos un ādā (*Kerr*, 2000). Normāliem imunokompromitētiem cilvēkiem B19V virēmija ir konstatēta arī mēnešiem un pat gadiem ilgi pēc primāras infekcijas (*Lefrere et al.*, 2005; *Lindblo et al.*, 2005). Pilnīga infekcijas eradikācija lielākā daļā gadījumu nenotiek. Tas ļauj domāt, ka ar B19V var iesaistīties RA patoģenēzē gan pēc īslaicīgas akūtas infekcijas, gan arī pēc ilgstošas B19V genoma ekspresijas saimnieka audos un hroniskas imūnās sistēmas aktivācijas.

Anti-B19 IgG klases antivielu sastopamības biežums dažādos pētījumos ir atšķirīgs. B19V DNS ir konstatēta asins donoru serumā anti-B19 IgG klases antivielu klātbūtnē, kas ļauj domāt par iespējamu peristentu infekciju imūnkompetentiem cilvēkiem (*Schennach et al.*, 2002; *Tomas et al.*, 2003). Pētījumos imūnkompetentiem indivīdiem konstatēta B19V virēmija anti-B19 IgG klases specifisko antivielu klātbūtnē mēnešus un pat gadus (vidēji 2,5–3 gadus) pēc primāras infekcijas (*Grabarczyk et al.*, 2012; *Lefrere et al.*, 2005; *Lindblom et al.*, 2005). Tas ļauj domāt, ka B19V persistē ne tikai latentā stāvoklī saimnieka šūnās, bet tā genoms var tikt ekspresēts veselu cilvēku audos, un anti-B19 IgG klases specifisko antivielu klātbūtne var liecināt ne tikai par pārslimotu infekciju, bet arī par persistentas B19V infekcijas esamību. Persistentas B19V infekcijas gadījumā, kad vēro periodisku B19V genoma ekspresiju, B19V infekcijas klasiskās diagnostikas metodes (anti-B19 IgM klases antivielu un B19V DNS noteikšana asins paraugos) var novest pie nepareizu secinājumu izdarīšanas, tādēļ nepieciešama jauna metode B19V infekcijas noteikšanai. Viena no tādām metodēm varētu būt RA pacientu T limfocītu proliferācijas atbildes noteikšana pret B19V antigēniem, jo ilgstoša T šūnu atbilde atspoguļo antigēna ekspozīcijas līmeni cilvēka organismā. $CD4^+$ un $CD8^+$ T limfocītu iesaiste imūnā atbildē pret B19V kapsīda un nestrukturāliem proteīniem (*Isa et al.*, 2005; *Poblotzki et al.*, 1996; *Tolfvenstam et al.*, 2001), vīrusa specifisko T šūnu mērķa peptīda konstatēšana (*Kasprowicz et al.*, 2006; *Norbeck et al.*, 2005) un dažādu imūno atbilžu noteikšana pacientiem ar iepriekšēju, akūtu un persistentu B19V infekciju (*Franssila et al.*, 2005; *Isa et al.*, 2006; *Kasprowicz et al.*, 2006; *Linder et al.*, 2005) ļauj attīstīt jaunas infekcijas noteikšanas metodes.

Akūta B19V infekcija klasiski izraisa vieglu vai vidēji smagu infekciozo eritēmu bērniem un jauniešiem, tipiski sāko locītavu artrītu (*Hokinari et al.*, 2000), augļa bojāeju, akūtu aplastisku vai hipoplastisku krīzi un hronisku anēmiju. Pirmo reizi B19V izraisīts artrīts aprakstīts 1985.gadā (*Reid et al.*, 1985; *White et al.*, 1985). Iepriekš pētījumos noteikta šūnu imūnā atbilde pret rekombinantiem VP-1, VP-2, VP-1u un NS-1 proteīniem agrāk inficētiem donoriem un konstatēts, ka seropozitīvi cilvēki dod atbildes reakciju uz vismaz vienu kapsīda

proteīnu un, ka lielākā daļa reaģējošo šūnu ir CD4⁺ T šūnas (*von Poblitzki et al.*, 1996). Vēlāk Franssila ar kolēģiem ziņojis par CD4⁺ T šūnu proliferācijas stimulāciju ar B19V VP-1 un VP-2 kapsīdiem nesen un agrāk inficētām personām (*Franssila et al.*, 2001), kā arī, ka B19V VP-1 satur nozīmīgu B šūnu epitopu un VP-2 ir galvenais B19V specifisku T šūnu mērķis ilgstoši pēc inficēšanās (*Franssila, Hedman*, 2004). Pētot donoru perifēro asiņu T šūnu atbildi pret VP-1u reģionu, izmantojot PAL stimulāciju ar VP-1u producējošām autologām B šūnām, noteikts, ka visiem indivīdiem ar akūtu, nesenu vai persistentu B19V infekciju ir liels skaits IF- γ producējoši limfocīti, bet donoru PAL ar iepriekšēju B19V infekciju un seronegatīviem indivīdiem šādus IF- γ producējošus limfocītus nekonstatē (*Lindner et al.*, 2005). Izmantojot 210 pārklājošus peptīdus, kas pārstāv visus VP-1 un NS-1 proteīnus, Isa ar kolēģiem konstatējis T šūnu atbildi peptīdu līmenī veseliem seropozitīviem indivīdiem ar iepriekšēju infekciju un ar persistentu infekciju. Savā darbā viņi noteikuši, ka veseliem seropozitīviem indivīdiem ievērojami biežāk ir atbilde pret NS-1 nekā pret VP-1 peptīdiem, bet personām ar persistentu infekciju – biežāk pret VP-1 nekā pret NS-1 peptīdiem (*Isa et al.*, 2006). Tajā pašā laikā, izmantojot 70 pārklājošos peptīdus, kas aptver VP-1 un VP-2 proteīnus, ir pētītas anti-B19 CD4⁺ T šūnu imūnās atbildes starp akūti inficētiem un iepriekš inficētiem indivīdiem ar akūtu artrītu. Šajā pētījumā Kasprovizs ar kolēģiem konstatējis, ka gan akūti, gan iepriekš inficētām personām ir plašas CD4⁺ atbildes, bet vairums akūti un iepriekš inficēti indivīdi atbild uz epitopu LASEESAFYVLEHSSFQLLG (*Kasprowicz et al.*, 2006).

Par B19V iespējamo lomu RA attīstībā liecina fakts, ka B19V izraisītais artrīts akūtas infekcijas laikā vai drīz pēc tās izsauc RA raksturīgas izmaiņas: nereti artrīts atbilst RA diagnostiskajiem kritērijiem (*Naides et al.*, 1990; *Nikkari et al.*, 1994); izraisītais artrīts var būt erozīvs (*Gran et al.*, 1995) un simetrisks perifērs poliartrīts (*White et al.*, 1985; *Woolf et al.*, 1989); nereti konstatē dažādu autoantivielu, to skaitā reimatoīdā faktora (*Ahrem, Smith*, 1997; *Kerr*, 2000) un dažādu iekaisuma citokīnu produkcijas paaugstināšanos (*Feldmann et al.*, 1996; *Kerr et al.*, 2001; *Isa et al.*, 2006); B19 izraisa CD4⁺ T limfocītu aktivāciju (*Struyk et al.*, 1994; *von Poblitzki et al.*, 1996; *Isa et al.*, 2006) un imūnkompleksu veidošanos (*Ahrem, Smith*, 1997; *Lehmann et al.*, 2002), un B19V var noteikt skarto locītavu sinoviālajā šķidrumā, šūnās un audos (*Lennerz et al.*, 2004). Iepriekš minētais liecina, ka B19V spēj ietekmēt RA aktivitāti un agresivitāti. Papildus B19V stimulē ciklooksigenāzes-2 (COX-2) produkciju, matricas metalloproteināzes 9 (MMP-9) un PG E2 sintēzi sinoviocītos, veicina sinoviocītu aktivāciju un to izraisītu skrimšļu deģenerāciju (*Lu et al.*, 2006; *Ray et al.*, 2001). Tomēr joprojām noris diskusija par B19V etioloģisko lomu RA izraisīšanā. Neskatoties uz centieniem apstiprināt vai noliegt

iespējamo B19V un RA saistību, nav gūti neapstrīdami pierādījumi. Vairāki pētījumi noliedz akūtas B19V infekcijas saistību ar sekojošu RA attīstību (*White et al.*, 1985; *Naides*, 1998; *Moore*, 2000; *Peterlana et al.*, 2003). Pret B19V iespējamo saistību ar RA etioloģiju liecina fakti: bieži B19V izraisītais akūtais un hroniskais artrīts ir ar labvēlīgu gaitu, pašlimitējošs un nerada locītavu destruktiju; B19V izraisīta hroniska artrīta gadījumā bieži nekonstatē paaugstinātu RF (*Moore*, 2000; *White et al.*, 1985); daļai RA pacientu neatrod anti-B19 IgG klases specifiskās antivielas (*Naides*, 1998; *White et al.*, 1985); B19V DNS var persistēt sinoviālajā membrānā pacientam ar vai bez RA (*Peterlana et al.*, 2003; *Söderlund et al.*, 1997); pavisam nelielam pacientu skaitam pēc akūtas B19V infekcijas attīstās erozīvs RA (*Moore*, 2000). Tajā pašā laikā ir ievērojams skaits pētījumu, kas parāda pārliecinošu B19V infekcijas iesaisti RA attīstībā (*Caliskan et al.*, 2005; *Chen et al.*, 2006; *Gran et al.*, 1995; *Kozireva et al.*, 2008; *Lundqvist et al.*, 2005; *Murai et al.*, 1999; *Oguz et al.*, 2002; *Stahl et al.*, 2000; *Takahashi et al.*, 1998).

Iepriekš esam konstatējuši augstāku B19V DNS sastopamību RA pacientu perifērās asinīs salīdzinājumā ar veseliem indivīdiem (*Kozireva et al.*, 2008). RA pacientiem konstatēta B19V DNS sinovija šūnās un asins šūnās ar polimerāzes ķēdes reakciju (PĶR) (*Meyer*, 2003), kaulu smadzenēs un sinoviālajā šķidrumā. B19V DNS noteikšana kaulu smadzenēs liecina par persistentu infekciju. *Lundkvists* ar kolēģiem ir noteicis B19V kaulu smadzenēs 32% RA pacientu, bet nav konstatējis vīrusa saistību ar radioloģisko un laboratorisko atradni (*Lundqvist et al.*, 2005). Ir pētījumi, kuros reti konstatē B19V klātbūtni sinoviālā šķidrumā (*Cassinotti et al.*, 1998). *Kers* ar līdzautoriem noteicis B19V DNS sinovijā 38% hroniska RA pacientu salīdzinājumā ar 35% OA pacientiem; visiem pacientiem ar B19V DNS sinovijā serumā ir atrastas anti-B19 IgG klases antivielas (*Kerr et al.*, 1995). *Takahashi* ar kolēģiem konstatējis B19V DNS sinovijā 77% RA pacientiem, 15% osteoartrīta (OA) pacientiem un 16% traumatiska artrīta pacientiem; VP-1 ekspresija noteikta visiem RA pacientiem ar aktīvu sinovija bojājumu, retāk pacientiem ar zemas aktivitātes RA, bet nav konstatēta pacientiem ar OA un kontroles grupas indivīdiem (*Takahashi et al.*, 1998; *Kerr et al.*, 1999). RA pacientiem ar aktīvu infekciju konstatēta B19V DNS un strukturālā proteīna VP-1 antigēna klātbūtne kaulu smadzenēs un sinovija audos vairāk kā septiņus gadus pēc locītavu bojājuma pirmo simptomu parādīšanās. Ārstēšana ar intravenozo imunoglobulīnu samazina locītavu simptomus un B19V pozitīvo šūnu skaitu kaulu smadzenēs, kas liecina par B19V saistību ar RA klīnisko ainu (*Takahashi et al.*, 1998).

Takahaši ar kolēģiem ir konstatējis, ka RA pacientu sinoviālās šūnas, atšķirībā no OA pacientu sinoviālām šūnām, kokultivējot ar B19V negatīvām kaulu smadzeņu, tonsillu, U937 vai THP-1 šūnām, ievērojami lielākā daudzumā izdala IL-6 un TNF- α . Pie kam, ja RA

sinovija šūnu kultūrai pievieno neitralizējošo anti-VP-1 antivielu PAR3, minēto citokīnu daudzums ievērojami samazinās. Tas liecina par B19V nozīmi IL-6 un TNF- α produkcijas veicināšanā. Savukārt OA sinovija šūnu un tonsillu šūnu kokultivācijā šādu neitralizējošās anti-VP-1 antivielas fenomenu IL-6 un TNF- α samazināšanā nenovēro (Takahashi *et al.*, 1998).

Klīniskā aina

Pēc inficēšanās ar B19V seko apmēram 4–14 dienas ilgs inkubācijas periods. Sākoties virēmijai, attīstās drudzis, ādas nieze un mialģija, laboratoriski vēro vieglu pancitopēniju. Šīs izmaiņas ātri izzūd. Nedēļas laikā sāk veidoties IgM klases antivielas, kas var saglabāties vairākus mēnešus. Trešajā nedēļā sāk veidoties IgG klases antivielas. To rašanos pavada sāpes locītavās un izsitumi. Ir pētījumi, kuros konstatētas hroniskas sāpes locītavās pēc B19V infekcijas (Kerr *et al.*, 1996), bet ir pētījumi, kuros sāpes locītavās nav novērotas (Speyer *et al.*, 1998). B19V infekcija var noritēt arī asimptomātiski. Var attīstīties arī artropātija, pārejoša aplastiska krīze, hroniska sarkano šūnu aplāzija, papildāri un purpurveida izsitumi uz plaukstām un pēdām (“cimdu un zeķu” sindroms) un *hydrops fetalis*. B19V infekcija var ietekmēt encefalopātijas, epilepsijas, meningīta, miokardīta, dilatācijas kardiomiopātijas un autoimūna hepatīta attīstību (Heegard, Brown, 2002).

Infekciozā eritēma ir biežākā B19V infekcijas izpausme. Slimība parasti skar bērnus 4–10 gadu vecumam, (Servey *et al.*, 2007), lai gan mazāk izteikti izsitumi var rasties arī pieaugušajiem. Simptomi ir viegli: drudzis, iesnas, galvassāpes un slikta dūša. Sākotnēji eritēma ir uz vaigiem, bet ap muti āda ir balta. Pēc vienas līdz četrām dienām parādās makulopapulāri izsitumi uz ekstremitātēm un rumpja. Izsitumu centrālā daļa kļūst gaišāka. Tie saglabājas 1–6 nedēļas. Trešais posms sākas pēc vienas līdz trim nedēļām. Izsitumi sākotnēji atšķiras ar ekspozīciju karstuma vai saules gaismas ietekmē (Heegard, Brown, 2002). Ar laiku tie spontāni izzūd bez paliekošām sekām.

Artropātijas var attīstīties kā infekciozās eritēmas komplikācija vai kā primāra B19V infekcijas izpausme. Aptuveni 8% B19V inficētiem bērniem ir artralģija. Tomēr artralģija ir biežāk pusaudžiem un pieaugušajiem ar B19V infekciju, kas skar līdz pat 60% šo personu. Artropātijas skar sievietes divreiz biežāk nekā vīriešus.

Artropātijas veids atšķiras pieaugušajiem un bērniem. Pieaugušajiem raksturīga simetriska un poliartikulāra izplatība, kas parasti ietver PIF un MKF locītavas, retāk ceļu, plaukstu un pēdu locītavas. Artropātijas parasti izzūd trīs nedēļu laikā, bet var ilgt mēnešiem vai pat gadiem ilgi, jo īpaši sievietēm. Bērniem var būt simetrisks vai asimetrisks locītavu

bojājums un parasti tas ietver ceļu locītavas (82% pacientu) un pēdas (*Servey et al.*, 2007). Dažiem pacientiem var konstatēt pozitīvu RF un antinukleārās antivielas.

Pastāv būtiska simptomu pārklāšanās B19V saistītas artropātijas un citu slimību gadījumā (piemēram, RA, sistēmiskā sarkanā vilkēde) (*Young, Brown*, 2004).

Personām ar samazinātu eritrocītu skaitu, ko izraisa, piemēram, dzelzs deficīta anēmija, cilvēka imūndeficīta vīruss, sirpjveida šūnu anēmija, sferocitoze vai talasēmija, ir risks īslaicīgai aplastiskai krīzei, ja inficējas ar B19V. Vīruss izraisa eritrocītu veidošanās nomākumu. Tas var būt dzīvībai bīstami, lai gan lielākā daļa pacientu pilnībā izveseļojas divu nedēļu laikā. Sākotnēji var būt nepieciešama atkārtota asins pārliešana. Straujšs hemoglobīna kritums var arī izraisīt sastrēguma sirds mazspēju, insultu vai akūtu liesas sekvestrāciju. Leikocītu un trombocītu skaits arī var samazināties. Pacienti ir ļoti infekciozi aplastiskas krīzes laikā, un būtu jāizolē, lai novērstu vīrusa pārņemšanu (*Smith-Whitley et al.*, 2004).

B19V infekcija var saglabāties imunokompromitētām personām bez antivielām. Tādā gadījumā izsitumi un artropātija nerodas, jo tās attīstās antivielu kompleksu nogulsnešanās veidā ādā un locītavās (*Posfay-Barbe, Michaels*, 2003). Pacientam attīstās anēmijas radīts nogurums un bālums, pie kam anēmija var būt smaga, ilgstoša vai atkārtota. Retikulocīti var neveidoties, un var būt nepieciešama pārliešana. Ja smaga anēmija turpinās, var būt nepieciešama intravenoza imūnglobulīna ievade (*Servey et al.*, 2007).

B19V var izraisīt papulārus un purpuras tipa izsitumus, kas izplatīti pēc cimdu un zeķu tipa, lai gan cieša saistība nav pierādīta. Sindroms parasti attīstās jauniešiem un izpaužas kā simetriska, sāpīga eritēma un tūska uz plaukstām un pēdām. Izsitumi pakāpeniski progresē petehiju un purpuras veidā, un var attīstīties pūslīši un tulznas ar ādas lobīšanos (*Alfadley et al.*, 2003). Raksturīga iezīme ir krasa izsitumu norobežošanās plaukstās un potītēs, lai gan var attīstīties arī citviet (piemēram, uz vaigiem, elkoņiem, ceļgaliem, augšstilbu iekšējās virsmas un sēžamvietas) (*Metry, Katta*, 2003). Pacientu pašsajūta parasti ir laba, bet var rasties artralģija, drudzis vai abi. Simptomi parasti izzūd vienas līdz trīs nedēļu laikā bez sekām. Šo sindromu var radīt B hepatīta, citomegalovīrusa, Epšteina-Barra vīrusa, HHV-6, masalu, koksaki vīrusa infekcija un medikamenti (*Servey et al.*, 2007).

Grūtniecība neizmaina B19V infekciju mātes organismā, kaut gan augļa aknas un sirds var tikt inficētas. Zīdainim var attīstīties smaga anēmija, ko izraisa saīsinātais sarkano šūnu dzīves ilgums, vai miokardīts. Smaga anēmija un miokardīta kombinācija var izraisīt sastrēguma sirds mazspēju un *hydrops fetalis*. Transplacentāras infekcijas risks ir 30%. Daudzi jaundzimušie piedzimst bez simptomiem, bet 2–6% ir augļa bojāejas risks. Otrajā trimestrī grūtniecība ir visneaizsargātākā, jo ir aktīva asinsrade aknās. Kaut gan placentā ir daudz P antigēnu receptori, pirmajā grūtniecības trimestrī ir viszemākais inficēšanās risks, jo

auglis nespēj ražot IgM un antivielu pārvade caur placentu ir apgrūtināta (*Cherry, Schulte, 2009*).

Ja grūtniece ir pakļauta B19V infekcijai, akūta infekcija jāapstiprina, testējot IgM klases antivielu klātbūtni, vai ar IgG klases antivielu serokonversiju. Ja tiek apstiprināta akūta infekcija, augļa ultrasonogrāfija (reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās) jāveic 10–12 nedēļas pēc sākotnējās inficēšanās, lai novērstu *hydrops fetalis* attīstību. Risks praktiski izzūd pēc 12 nedēļām. Ja rodas *hydrops fetalis*, nepieciešama augļa asins paraugu ņemšana un, iespējams, asins pārliešana (*Servey et al., 2007*).

Diagnostika

Ja attīstās infekciozā eritēma, var noteikt klīnisko diagnozi bez laboratorijas testēšanas (*Cherry, Schulte, 2009*). Ja ir nepieciešama laboratoriska pārbaude, pastāv divu veidu diagnostikas testi, lai apstiprinātu B19V infekciju: B19V-specifisko antivielu testēšana un vīrusa DNS testēšana. Milzu pronormoblasti perifēro asiņu uztriepē vai kaulu smadzeņu aspirātā liecina par B19V infekciju, bet bez diagnostiskas nozīmes (*Servey et al., 2007*). Seruma IgM testēšanu ieteicams veikt akūtas vīrusa infekcijas noteikšanai imūnkompromitētiem pacientiem. Tests ir ar 89% jutību un 99% specifiskumu (*Doyle et al., 2000*). Paaugstināts IgM klases antivielu līmenis paliks nosakāms 2–3 mēnešus pēc akūtas infekcijas. IgG testēšana ir mazāk noderīga, jo IgG klases antivielu klātbūtne liecina tikai par iepriekšējo infekciju un imunitāti (*Cherry, Schulte, 2009*). B19V DNS testēšana ir būtiska B19V infekcijas diagnosticēšanai pacientiem ar pārejošu aplastisko krīzi vai pacientiem ar hronisku infekciju un novājinātu imunitāti. Šiem pacientiem nav pozitīvu IgM vai IgG testu un viņi paliek infekciozi (*Smith-Whitley et al., 2004*).

Ārstēšana

Parasti infekciozā eritēma ir pašlimitējoša un specifiska ārstēšana nav nepieciešama. Pacientiem ar artralģiju var nozīmēt NSPL (*Heegard, Brown, 2002*). Pacientiem ar pārejošu aplastisko krīzi var būt jāveic eritrocītu masas transfūzijas, kamēr kaulu smadzenes atsāk normālu darbību (*Posfay-Barbe, Michaels, 2003*). Hroniskas sarkano šūnu aplāzijas gadījumā, īpaši, ja tā ir smaga, var veikt intravenoza imūnglobulīna ievadi. Šī ārstēšana var uzlabot anēmijas simptomus, bet var veicināt izsitumus vai locītavu bojājumu. Intravenozu imūnglobulīna ievadi izmanto arī smagas infekcijas gadījumā (*Servey et al., 2007*).

1.3.2. Cilvēka herpes vīrusi -6 un -7 – epidemioloģija, patoģenēze, klīniskā aina, diagnostika, ārstēšana

Herpes vīrusi HHV-6 un HHV-7 pieder Roseolovīrusu ģintij. HHV-6 ir T šūnu limfotrops vīruss ar galveno afinitāti uz CD4+ T šūnām (Agut, 2011; Pellet *et al.*, 2012). HHV-6 ir neirovirulents un bieži sastopams pacientiem ar neiroiekaisīgām slimībām, piemēram, multiplo sklerozi (De Bolle *et al.*, 2005), bērniem izraisa ekzantēmu. Transplantāta saņēmējiem var attīstīties HHV-6 reaktivācija, kas izraisa kaulu smadzeņu nomākumu, encefalītu un pneimonītu (Flamand *et al.*, 2010). Herpes vīrusi sastopami viscaur pasaulē. Ar tiem inficēti ap 90% pieaugušo. Primārā inficēšanās ar HHV-6 un HHV-7 biežāk notiek bērnībā. Pēc tam infekcija paliek latentā stāvoklī limfocītos un monocītos kā kodola episoma, kas ir cirkulāra DNS molekula, un zemā koncentrācijā persistē audos un šūnās. Trauma, fizisks vai emocionāls stress, hormonāls disbalanss vai imūnsupresija var veicināt infekcijas reaktivāciju (Caselli, Di Luca, 2007; Isegawa *et al.*, 2010). Herpes vīrusi inficē imūnās sistēmas šūnas un ietekmē tās darbību. Herpesvīrusi ir limfotropi, imunosupresīvi un imūno sistēmu ietekmējoši vīrusi, kas nosaka to iespējamo lomu RA un OA attīstībā. Primārais HHV-6 un HHV-7 replikācijas mērķis ir CD4+ T šūnas, kam ir būtiska nozīme humorālā un šūnu atbildes nodrošināšanā. Abi herpesvīrusi palielina TNF- α , IL-1 β un IL-8 produkciju. HHV-7 veicina HHV-6 aktivāciju (Lusso, 2006; Wang, Pellet, 2007; Prober, 2011).

HHV-6 ir divi veidi HHV-6A un HHV-6B. HHV-6A izdalīts galvenokārt no imunokompromitētiem cilvēkiem, bet HHV-6B biežāk izraisa bērnu saslimšanu *roseola infantum* (Yamanishi *et al.*, 1988). Abi veidi var būt patogēni transplantācijas un AIDS gadījumos. Līdz 48% pēc transplantācijas var attīstīties infekcijas reaktivācija (Mendez *et al.*, 2001). Tāpat cilvēka imūndeficīta vīrusa pacientiem HHV-6 izmaina tā replikāciju un veicina slimības pāreju AIDS stadijā. Ar HHV-6B biežāk inficējas bērni 6-24 mēnešu vecumā, izraisot drudža radītus krampjus (Epstein *et al.*, 2012). HHV-6 pieaugušajiem var radīt akūtu mononukleozei līdzīgu sindromu (Strong *et al.*, 2013), fokālu encefalītu un pneimonītu (Rantala *et al.*, 2000). HHV-6 ir izolēts no dažādu slimību pacientu audiem, to skaitā sistēmiskās sarkanās vilkēdes, sarkoidozes, Šegrēna sindroma, limfomas un limfadenopātijas, kaut gan vīrusa loma šo slimību attīstībā nav skaidra. HHV-6 ir cieša homologija ar HHV-7 un citomegalovīrusu.

Epidemioloģija

HHV-6 sastopams viscaur pasaulē. Eiropā, Japānā un ASV biežāk jaundzimušo infekcijas izraisa HHV-6B. Eiropā seroprevalence ir gandrīz 100%.

Vīruss tiek izdalīts un iespējams izplatās ar seropozitīvu bērnu siekalām. Seroloģiskie pētījumi parāda, ka ar HHV-6 inficēti 90% bērnu līdz divu gadu vecumam (Zerr *et al.*, 2005). Kaut lielai daļai šo bērnu nepieciešama medicīniska palīdzība, *roseola infantum* un krampji attīstās tikai nelielai pacientu daļai. Reti primāra HHV-6 infekcija attīstās pieaugušajiem. Infekcijas reaktivācija var attīstīties jebkurā vecumā (De Bolle *et al.*, 2005) gan veseliem, gan imūnkompromitētiem cilvēkiem (Caserta *et al.*, 2001).

Patogēnēze

HHV-6 ir divspirāļu DNS vīruss, kas pieder pie Roseolovīrusu ģints beta-herpesvīrusu apakšklases. Viriona ārējais slānis sastāv no lipīdu divslāņu membrānas, kas satur vīrusa glikoproteīnus. Zem tās ir apvalks, kas ietver kapsīdu, kas sastāv no 162 kapsomēriem.

Molekulārā līmenī HHV-6 kodē proteīnus, kas ir līdzīgi imūniem modulatoriem hemokīniem. Molekulārā mimikrija palīdz HHV-6 imūnajā invāzijā un veicina vīrusa ilgstošu latenci saimnieka šūnās (Murakami *et al.*, 2010). Precīzs HHV-6 pārvešanas ceļš pilnībā nav skaidrs. Pētījumu dati liecina, ka primārā inficēšanās ar HHV-6 un HHV-7 notiek dzīves pirmajos gados – ar HHV-6 līdz divu gadu vecumam, ar HHV-7 nedaudz vēlāk. Bērni ticamāk ar herpesvīrusiem inficējas no vecāku siekalām, jo vīruss replicējas siekalu dziedzeros. Novērota arī vertikāla HHV-6 pārvešana, bet tā sastāda vien 1–2% no visiem gadījumiem (De Bolle *et al.*, 2005).

HHV-6 primāri inficē un replicējas CD4⁺ limfocītos. Šūnas receptors ir transmembrānais glikoproteīns CD46 (Caserta *et al.*, 2001). HHV-6 šūnai piesaistošais proteīns vēl nav noteikts. Iekļūšana notiek ar receptoru noteiktu endocitozi. Akūtas infekcijas laikā, replikācija notiek limfocītos, makrofāgos, histiocītos, endotēlija šūnās un epitēlija šūnās. Pētījumos *in vitro* konstatēts, ka HHV-6 var replicēties arī glijas šūnās. HHV-6 var bojāt centrālo nervu sistēmu, izraisot krampjus un encefalītu. HHV-6 izraisa tiešu citolīzi, izraisot *roseola* un mononukleozei līdzīgu sindromu. Zināms, ka HHV-6 veicina CD4⁺ limfocītu un naturālo killeru, bet nomāc CD3⁺ T šūnu darbību (Hasegawa *et al.*, 2001). Aktīvas HHV-6 infekcijas gadījumā galvenā loma ir naturāliem killeriem (Kumagai *et al.*, 2006), specifiska limfocītu atbilde attīstās vēlāk.

Pēc primāras infekcijas vīrusa genoms persistē perifēro asiņu mononukleārās šūnās. HHV-6 var persistēt arī siekalu dziedzeru šūnās (Campadelli-Fiume *et al.*, 1999). Vīrusa DNS konstatēta arī bērniem cerebrospinālā šķidrumā un smadzenēs primāras akūtas infekcijas laikā un drīz pēc tās, kā arī imūnkompetentu cilvēku smadzenēs (Caserta *et al.*, 2001).

HHV-6 kultūru var iegūt no kaulu smadzeņu transplantāta recipienta perifēro asiņu mononukleārām šūnām, bet ne no veselu indivīdu asinīm. Tas var liecināt, ka imūnkompromitētiem cilvēkiem HHV-6 var veicināt slimību.

HHV-6 un HHV-7 veicina citokīnu TNF- α un IL-1 β izdalī un iespējams tiem ir nozīme autoimūnu slimību izraisīšanā (*Kempf, 2002*). HHV-6 var izmainīt citu vīrusu infekciju dabisko gaitu, piemēram, citomegalovīrusa, Epšteina-Barra vīrusa un cilvēka papilomas vīrusa. HHV-6 antigēns konstatēts multiplās sklerozes pacientu perēkļu oligodendrocītu kodolos (*Challoner et al., 1995*). Konstatēta arī cieša saistība starp HHV-6 IgM un agrīnu multiplo sklerozi, atšķirībā no veselīem cilvēkiem un pacientiem ar senu multiplo sklerozi.

Klīniskā aina

Primāra infekcija. Primārās HHV-6 infekcijas maksimums ir 6–9 mēnešu vecumā un tas klīniski raksturojas ar pēkšņu drudzi, vidēji 39,6°C (*Hall et al., 1994*), bieži novēro arī otītu, gastrointestinālus un elpošanas traucējumus un vieglu uzbudināmību. Tipiski *roseola* (makulopapulāri) izsitumi attīstās apmēram 20% pacientu. Slimības ilgums vidēji ir sešas dienas un biežākā komplikācija ir krampji drudža laikā (*Caserta et al., 2001*). Kopumā primārās HHV-6 infekcijas komplikācijas attīstās reti un ietver galvenokārt klīnisko gadījumu aprakstus par vemšanu, uzbudināmību, caureju, klepu, emofagocitozes sindromu, fulminantu hepatītu, izplatītu infekciju un hepatosplenomegāliju. Minētais liecina, ka HHV-6 var izplatīties dažādos audos un orgānos, kur vīruss var persistēt vai atrasties latentā stāvoklī un sekojoši reaktivēties.

Otrā stadijā attīstās veseliem bērniem un pieaugušajiem: HHV-6 un HHV-7 vīrusi replicējas siekalu dziedzeros un tiek izdalīti ar siekalām (*Hall et al., 2006*), tad paliek latentā stadijā limfocītos un monocītos un persistē dažādos audos. HHV-6 piemīt unikāla latences veidošanas spēja – tas var integrēties saimnieka šūnas hromosomās (telomēros) (*Daibata et al., 1998; Luppi et al., 1998*). Ja integrācija ir notikusi dzimumšūnu hromosomās, infekcija var tikt pārnesta vertikāli. Populācijas pētījumi rāda, ka šādu iedzimtu hromosomāli integrētu HHV-6 (ciHHV-6) infekciju atrod ~1% populācijas (~70 miljoniem cilvēku) (*Pellett et al., 2012*).

Trešā stadijā attīstās biežāk imūnkompromitētiem cilvēkiem: latentas infekcijas reaktivācija vai atkārtota inficēšanās, kas rada nopietnākas infekcijas izpausmes. Šī stadijā biežāk attīstās kaulu smadzeņu vai orgānu transplantāta recipientiem vai pacientiem, kuri saņem imūnsupresīvu terapiju (*Campadelli-Fiume et al., 1999*).

Arī HHV-7 var izraisīt drudzi ar vai bez izsitumiem. Biežāk izraisa *exanthema subitum* vai slimību ar drudzi un izsitumiem, kas atgādina masalas un masaliņas. HHV-7 infekcija konstatēta arī citu ādas slimību, piemēram, psoriāzes gadījumā (Kempf, 2002). Primāra HHV-7 infekcija attīstās vēlāk un lēnāk nekā HHV-6 infekcija. HHV-7 virēmija 25% saistīta ar reaktivāciju nevis ar primāru infekciju (Hall et al., 2006). HHV-7 var konstatēt arī mātes pienā. HHV-7 arī var reaktivēties imūnkompromitētiem pacientiem. Dažkārt viens vīruss var veicināt cita vīrusa reaktivāciju (Hall et al., 2006), izraisot vēl nopietnākus sarežģījumus (Campadelli-Fiume et al., 1999).

Kaulu smadzeņu transplantācija. Transplantāta recipientiem HHV-6 virēmija rada drudzi un izsitumus. Retāk attīstās kaulu smadzeņu nomākums, pneimonīts un encefalīts (Singh, Paterson, 2000) un transplantāta atgrūšana (Griffiths et al., 2000). Tomēr šķiet, ka transplantāta recipientiem dominē asimptomātiska HHV-6 reaktivācija (Cone et al., 1999).

Orgānu transplantācija. Nieru transplantāta recipientiem, dažos pētījumos līdz pat 66%, konstatē HHV-6 infekcijas reaktivāciju. Tiesa tā drīzāk saistāma ar lietotajiem imūnsupresīvajiem medikamentiem (Caserta et al., 2001). HHV-6 un HHV-7 infekcijas reaktivācija nieru transplantāta, kā arī aknu transplantāta pacientiem var izraisīt transplantāta atgrūšanas slimību (Griffiths et al., 2000; Kempf, 2002). Transplantāta recipientiem nav konstatēta cieša saistība starp HHV-7 un kādu klīnisko sindromu (Stanberry, 2005).

HIV I tipa infekcija. Pacientiem ar HIV-1 infekciju bieži konstatē HHV-6 infekcijas reaktivāciju. Daļai no tiem attīstās pneimonīts un encefalīts, bet daļai pacientu HIV slimības gaita nepasliktinās (Caserta et al., 2001).

Hronisks noguruma sindroms. Pacientiem ar hroniskā noguruma sindromu konstatē virkni imunoloģisku noviržu, kas liecina par imūnsupresiju. Daļai pacientu konstatē arī HHV-6 infekcijas reaktivāciju, kas iespējams ietekmē slimības attīstību. Konstatēti arī citi infekciozi un neinfekciozi iemesli, kas arī var ietekmēt slimības gaitu (Caserta et al., 2001).

Krampji drudža laikā. Primāras HHV-6 infekcijas laikā 36% bērnu attīstās krampji salīdzinājumā ar 13% bērnu bez HHV-6 infekcijas (Hall et al., 1994), pie kam inficētajiem bērniem HHV-6 persistence konstatēta cerebrospinālā šķidrumā un perifēro asiņu mononukleārās šūnās (Caserta et al., 1994).

Meningīts un encefalīts. HHV-6 un HHV-7 var izraisīt encefalītu ne tikai transplantāta recipientiem, bet arī meningītu un encefalītu imūnkompetentiem indivīdiem. Retrospektīvā pētījumā no 138 nezināmas izcelsmes encefalīta pacientiem konstatēta HHV-6 infekcija. Citi herpesvīrusi šiem pacientiem netika konstatēti (McCullers et al., 1995). Tiesa ir pretrunīgi dati par HHV-6 noteikšanu demielinizējošos perēkļos (Knox, Carrigan, 1995; Saito et al., 1995; Mock et al., 1999). Tāpat ir pretrunīgi dati par HHV-6 konstatēšanu multiplās sklerozes

pacientu baltās vielas demielinējošos perēkļos. Pastāv viedoklis, ka HHV-6 infekcija var veicināt progresējošas multifokālas leukoencefalopātijas attīstību (*Caserta et al.*, 2001).

Kapoši sarkoma. Pacientiem ar Kapoši sarkomu īpaša mikrovide audu materiālā, kas ir bagāts ar hemokīniem un citokīniem, piesaista limfocītus un monocītus, kas satur HHV-6 un HHV-7 latentā fāzē, un veicina to reaktivāciju un vīrusu vairošanos (*Campadelli-Fiume et al.*, 1999).

Hodžkina limfoma. Kaut vairākos Hodžkina limfomas gadījumos konstatēta HHV-7 infekcija, nav noteikta tā etioloģiskā loma slimības attīstībā (*Kempf*, 2002).

Diagnostika

Antivielu noteikšana. IgM un IgG klases antivielas nosaka ar komerciāli pieejamām imūnfermentatīvām sistēmām.

Genoma noteikšana. Tiešai HHV-6 un HHV-7 DNS noteikšanai klīniskā materiālā (gan šūnu, gan bezšūnu) izmanto PĶR un DNS hibridizāciju. Bezšūnu materiālā noteikta vīrusa infekcija palīdz atšķirt aktīvu infekciju no latentas.

Antigēna noteikšana. HHV-6 un HHV-7 antigēnus nosaka ar imūnfluorescences metodi un imūnhistoķīmiski (*Agut et al.*, 2017).

Ārstēšana

Specifiska ārstēšana visbiežāk nav nepieciešama un ir atkarīga no klīniskā stāvokļa. Pacientiem ar *roseola* terapija ir simptomātiska. Ja primāru infekciju pavada nopietnāki simptomi, piemēram, drudzis ar krampjiem, pacients ir jāhospitalizē. Daži speciālisti nopietnos viscerālo orgānu bojājuma gadījumos rekomendē pretvīrusu medikamentus ganciklovīru, foskarnetu (*Galarraga et al.*, 2005; *Ljungman et al.*, 2007) un cidofovīru (*Agut et al.*, 2017).

2. MATERIĀLS UN METODES

2.1. Iekļautās personas un iekļaušanas kritēriji

Prospektīvā pētījumā iekļauti pacienti no Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas klīnikas “Linezers” un klīnikas “Gaiļezers”, un Traumatoloģijas un ortopēdijas slimnīcas, kas ārstējušies laika posmā no 2008. līdz 2016. gadam. Iekļaušanas kritēriji ietvēra primāru vai iepriekš noteiktu RA vai OA diagnozi šajās klīnikās. Visi RA pacienti atbilda 1987.gadā Amerikas Reimatoloģijas Kolēģijas noteiktajiem RA klasifikācijas kritērijiem (*Arnett et al.*, 1988) vai 2010. gadā Amerikas Reimatoloģijas Kolēģijas un Eiropas pretreimatisma līgas noteiktajiem agrīna RA klasifikācijas kritērijiem (*Aletaha et al.*, 2010). Izslēgšanas kritēriji ietvēra grūtnieces, alkoholiķus (definīcija – vairāk kā četras dzēriena devas katru dienu vīriešiem un vairāk kā trīs – sievietēm, noteikta pēc ASV Nacionālā alkohola pārmērīgas lietošanas un alkoholisma institūta vadlīnijām) un pacientus ar citām iekaisuma slimībām. OA pacienti atbilda Amerikas Reimatoloģijas Kolēģijas noteiktajiem OA klasifikācijas kritērijiem (*Altman et al.*, 1986, *Altman et al.*, 1990, *Altman et al.*, 1991). Kā kontroles grupa pētījumā iekļauti potenciāli veseli indivīdi bez zināmām hroniskām iekaisuma slimībām.

2.1.1. Reimatoīdā artrīta pacientu demogrāfiskais raksturojums

Pētījumā iekļauti 103 RA pacienti. Starp 103 Eiropēdās rases RA pacientiem 13 bija vīrieši (12,9%) un 90 sievietes (87,1%), vidējā vecumā $56,3 \pm 12,8$ (diapazonā 19–82). Vīriešu skaits RA pacientu grupā bija statistiski ticami mazāks nekā OA pacientu grupā ($p = 0,001$) un veselu kontroles indivīdu grupā ($p = 0,0047$). RA pacienti bija būtiski vecāki salīdzinot ar veseliem indivīdiem ($p = 0,0047$) (sk. 2.1. tab.). Vidējais slimības ilgums šajā grupā bija 93,7 (0–576) mēneši.

2.1.2. Osteoartrīta pacientu demogrāfiskais raksturojums

Tā kā pēdējos gados ir ziņots, ka OA attīstībā zināma loma ir iekaisumam, kā kontroles grupa RA pacientu izpētei izmantoti OA pacienti.

Pētījumā apsekoti 78 Eiropēdās rases OA pacienti: 26 bija vīrieši (33%) un 52 sievietes (67%), vidējā vecumā $64,6 \pm 12,0$ (diapazonā 35–86). OA pacienti bija statistiski

ticam vecāki nekā RA pacienti ($p < 0,0001$) un kā veseli kontroles indivīdi ($p < 0,0001$) (sk. 2.1. tab.). Vidējais slimības ilgums grupā 78,6 (2–300) mēneši.

2.1.3. Kontroles grupas personu demogrāfiskais raksturojums

Pētījumā iekļauti 43 Eiropēidās rases potenciāli veseli kontroles grupas indivīdi bez zināmām hroniskām iekaisuma slimībām. Šajā grupā 15 bija vīrieši (34,9%) un 28 sievietes (65,1%), vidējā vecumā $51,7 \pm 11,9$ (diapazonā 38–89) (sk. 2.1. tab.).

2.1. tabula

RA un OA pacientu un veselo kontroles grupas indivīdu demogrāfiskais raksturojums

Pacientu grupa Parametrs		RA pacienti	OA pacienti	Veseli indivīdi
Pacientu skaits		103	78	43
Dzimums	Vīrieši	13	26	15
	Sievietes	90	52	28
Vidējais vecums $\pm$ SD		$56,3 \pm 12,8$	$64,58 \pm 11,96$	$51,7 \pm 11,9$

Pētījumu apstiprināja Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komiteja un pirms iekļaušanas pētījumā visi indivīdi parakstīja informētās piekrišanas formu.

RA pacientu grupa ietvēra: 37 pacientus ar agrīnu RA, kuriem simptomu ilgums bija 24 mēneši vai mazāk (*Emery, 1994*) un 66 pacientus ar jau iepriekš noteiktu diagnozi. Pētījuma sākumā katram pacientam abās slimību grupās tika veikts RA un OA klīniskais novērtējums un precizēta pielietotā terapija, tās saņemšanas ilgums, kā arī ievākta slimības anamnēze.

2.1.4. Pētījumā izmantotais materiāls (perifērās asinis, sinoviālais šķidrums, sinoviālie audi)

RA un OA pacientu perifēro asiņu paraugi, sinoviālā šķidruma un audu paraugi (ja iespējams pēc indikācijām) ķirurģiskais materiāls tika iegūti vienlaicīgi. Veseliem kontroles grupas indivīdiem tika paņemti perifēro asiņu paraugi (sk. 2.2. tab.). Asinis bioķīmiskajām analīzēm tika savāktas vakutaineros (Vacutest Clotactivator; 6 ml), molekulāri bioloģiskajām analīzēm un T limfocītu testēšanai vakutainerā ar EDTA (Vacutest K₂EDTA 5,4 mg; 3 ml $\times$ 6). Plazma no perifērām asinīm atdalīta ar centrifugēšanu 1400 g $\times$ 15 minūtes. Perifēro asiņu leukocīti (PAL), kas netika izmantoti proliferācijas testa veikšanai, tika sadalīti (10^6 šūnas katrā mēģenē) un sasaldēti pie -70°C tālākai izmantošanai. Tika savākts centrifugāta virsējais slānis – plazma, sadalīts pa 200 μL katrā mēģenē un sasaldēts pie -20°C .

Traumatologs, pielietojot standarta procedūru, tajā pašā dienā gūžas locītavas endoprotezēšanas operācijas laikā ieguva gūžas locītavas sinoviālos audus un sinoviālo šķidrumu materiālu tālākai histoloģiskai un elektronmikroskopijas izmeklēšanai (skatīt morfoloģijas sadaļā).

2.2. tabula

Paņemto paraugu raksturojums RA un OA pacientu un veselo kontroles grupas indivīdu grupās

Pacientu grupa	RA pacienti	OA pacienti	Veseli indivīdi
Savāktie materiāli			
Serums (2 × 5 ml)	103	78	43
Plazma (2 ml)	103	78	43
PAL (10 ⁶ šūnas/ml)	103	78	43
Sinoviālais šķidrums (3–5 ml)	6	33	—
Sinoviālie audi (vidēji 1 cm ³)	7	54	—

2.2. Lietotās klīniskās izmeklēšanas metodes

2.2.1. Sāpīgo un pietūkušo locītavu skaits

RA pacientiem klīniskās izmeklēšanas laikā tika precizēts rīta stīvuma ilgums, vispārējā veselības stāvokļa novērtējums, kas atzīmēts vizuālā analogajā skalā (VAS) (Anderson, 2012) no 0 līdz 100 mm. Tika veikta pilna fizikālā izmeklēšana, kuras laikā noteikts arī sāpīgo un pietūkušo locītavu skaits, izvērtējot 68 locītavas. Sāpīgo un pietūkušo locītavu skaits analizēts saistībā ar B19V, HHV-6 un HHV-7 infekcijas marķieru klātbūtni vai iztrūkumu.

2.2.2. Klīniski laboratoriskie rādītāji

Visi klīniski laboratoriskie rādītāji noteikti atbilstošās klīnikas lokālajā laboratorijā.

Hemoglobīna, limfocītu un trombocītu laboratoriskā analīze: Hemoglobīna līmeņa references intervāls tika noteikts 12,0–17,5g/dL, limfocītu absolūtā skaita intervāls – 2,5–4,0 × 10⁹/L un trombocītu skaita intervāls – 150–400 × 10⁹/L. Rezultātu izmaiņas ārpus šiem references intervāliem tika interpretētas attiecīgi kā samazināts vai paaugstināts līmenis. Hemoglobīna, limfocītu un trombocītu līmeņu rezultāti tika analizēti saistībā ar B19V, HHV-6 un HHV-7 infekciju marķieru klātbūtni vai iztrūkumu.

Slimības aktivitātes laboratoriskā analīze: C-reaktīvais olbaltums (CRO) un eritrocītu grimšanas reakcijas (EGĀ) rezultāti tika vērtēti kā RA un OA aktivitātes rādītāji. EGĀ augstāks kā 30 mm/st un CRO līmenis virs 8 mg/L tika novērtēti kā paaugstināti un atbilstoši aktīvai slimībai.

Slimības agresivitātes laboratoriskā analīze: Kā RA agresivitātes rādītāji tika analizēti reimatoīdais fakors (RF) un antivielas pret ciklisko citrulinēto peptīdu (anti-CCP). Šie parametri tika noteikti arī OA pacientiem. RF līmenis virs 14 IU/ml un anti-CCP antivielu līmenis virs 17 IU/ml tika novērtēti kā pozitīvi jeb paaugstināti, ņemot vērā lokālo laboratoriju references intervālus. Vadoties pēc RF rezultāta, RA klīniskā gaita tika klasificēta kā neagresīva, ja $RF \leq 14$ IU/ml, zemi agresīva – ja $RF 14 \leq 42$ IU/ml, augsti agresīva – ja $RF > 42$ IU/ml un izteikti augsti agresīva – ja $RF > 1000$ IU/ml. Vadoties pēc anti-CCP antivielu līmeņa, RA klīniskā gaita tika klasificēta kā neagresīva, ja anti-CCP ≤ 17 IU/ml, zemi agresīva – ja anti-CCP $17 \leq 51$ IU/ml, augsti agresīva – ja anti-CCP > 51 IU/ml un izteikti augsti agresīva – ja anti-CCP > 1000 IU/ml (Aletaha et al., 2010) (sk. 2.3. tab.). Slimības agresivitātes rādītāju rezultāti analizēti saistībā ar B19V, HHV-6 un HHV-7 infekcijas marķieru klātbūtni vai iztrūkumu.

2.3. tabula

RA gaitas klasifikācija atkarībā no RF un anti-CCP līmeņa

Pakāpe \ Parametrs	RF līmenis (U/ml)	Anti-CCP līmenis (U/ml)
Neagresīva	< 14 U/ml	≤ 17 U/ml
Zemi agresīva	$14 \leq 42$ U/ml	$17 \leq 51$ U/ml
Augsti agresīva	> 42 U/ml	> 51 U/ml
Izteikti augsti agresīva	> 1000 U/ml	> 1000 U/ml

2.2.3. DAS28

CRO rezultāts, izmantojot standarta formulu, tika lietots DAS28 aprēķināšanai RA pacientu grupā, kas liecina par aktuālo iekaisuma ainu. Atbilstoši DAS28 rādījumiem, RA pacienti tika klasificēti četrās grupās:

- remisija ($DAS28 \leq 2,6$),
- zema slimības aktivitāte ($DAS28 2,6 \leq 3,2$),
- vidēja slimības aktivitāte ($DAS28 3,2 \leq 5,1$),
- izteikta slimības aktivitāte ($DAS28 \geq 5,1$).

Slimības aktivitātes rādītāju rezultāti analizēti saistībā ar B19V, HHV-6 un HHV-7 infekciju aktivitātes stadiju vai iztrūkumu.

2.2.4. Radioloģiskie izmeklējumi

RA pacientiem RAKUS klīnikā “Gaiļezers” un Latvijas Onkoloģijas centrā tika veikta rentgenogrāfija un šaubu gadījumā arī magnētiskās rezonanses izmeklēšana (MRI) abām

plaukstām, lai precizētu agrīnu izmaiņu un eroziju klātbūtni. Izmeklējumu rezultātus interpretēja divi neatkarīgi radiologi ar ilgstošu darba pieredzi. MRI protokols bija sekojošs: FSE T2 “tauku sat” koronārā plaknē, GR aksiālā plaknē, SE T1 “tauku sat” koronārā plaknē pēc gadolīnija ievades, 3D SPGR koronārā plaknē pēc gadolīnija ievades. MRI attēlos tika novērtēta sinovīta, kaulu smadzeņu tūskas un kaulu eroziju klātbūtne.

Pēc rentgena un MRI rezultātu interpretācijas RA pacienti tika sadalīti četrās grupās, balstoties uz *Venables* un *Wheelss* rekomendācijām (*Venables, Maini, 2013, Wheelless, 2012*) (sk. 2.4. tab.).

RA radioloģiskā stadija analizēta saistībā ar B19V, HHV-6 un HHV-7 infekciju aktivitāti vai iztrūkumu.

2.4. tabula

RA radioloģisko stadiju raksturojums

Stadija	Raksturojums
I	Agrīna RA stadija. Raksturojas ar sinovītu vai sinoviālās membrānas iekaisumu. Tipiski rentgenogrammā nevēro locītavu destruktiju, bet ir mīksto audu pietūkums.
II	Mērena RA stadija. Iekaisums izplatās sinoviālajos audos, skarot locītavas dobumu, arī skrimslī. Pakāpeniski veidojas skrimšļaudu destruktija un locītavas spraugas sašaurināšanās.
III	Izteikta RA stadija. Sinovijā veidojas pannus, pakāpeniski zūd locītavas virsmu klājošais skrimslis un atsedzas kauls. Rentgenogrammā redzamas marginālas erozijas. Attīstās deformācijas (subluksācijas).
IV	RA beigu jeb terminālā stadija. Mazinās aktīva iekaisuma process, veidojas fibrozi audi, saplūst locītavu veidojošie kauli – rodas ankiloze.

2.2.5. Komplikācijas un to biežums

RA pacientiem precizētas slimības esošās komplikācijas. Komplikācijās tika ietverts PNS bojājums, kas iekļauj polineiopātiju un karpālā kanāla sindromu, miopātija, saussais sindroms un reimatoīdie mezgliņi, kā arī mugurkaula kakla skriemeļu specifisks bojājums, osteoporoze un sklerīts.

2.3. B19, HHV-6 un HHV-7 infekcijas marķieru noteikšanas metodes

2.3.1. Persistentas B19 infekcijas un tās aktivitātes stadijas noteikšana (nPCR)

DNS tika izolēta no pilnām asinīm, šūnu brīvas plazmas, sinoviāliem audiem un sinoviālā šķidruma, izmantojot standarta fenola-hloroforma ekstrakciju. Pirms DNS izdalīšanas plazmas un sinoviālā šķidruma paraugi tika apstrādāti ar Dnāzi I. Lai garantētu

PAL un sinoviālo audu DNS kvalitāti, kā arī, lai izslēgtu plazmas un sinoviālā šķidruma kontamināciju ar šūnu DNS, tika veikta beta-globīna polimerāzes ķēdes reakcija (PĶR).

B19V genoma secību klātbūtne tika noteikta izmantojot PĶR ar iekšējo praimēšanu. DNS tika izdalīta no PAL un asins plazmas, pielietojot šķelšanu ar proteināzi K un sekojošu standarta fenola-hloroforma ekstrakcijas tehniku. Izdalītā DNS kvalitāte tika noteikta, izmantojot beta-globīna gēna 200-bp fragmenta PĶR amplifikāciju. B19V VP-1 un B19V NS-1 PĶR ar iekšējo praimēšanu tika veikta kā aprakstīts iepriekš (*Barah et al.*, 2001). Par aktīvas persistentas infekcijas marķieri tika izmantota B19V genoma secību klātbūtne DNS, kas izolēta no šūnām brīvas asins plazmas (virēmija), bet par latentas persistentas infekcijas marķieri – B19V genoma secību klātbūtne DNS, kas izdalīta no perifēro asiņu leukocītiem (PAL). Vīrusu slodze tika noteikta, izmantojot reālā laika PĶR tehnoloģiju ar TaqMan zondi VP-1 gēnam, saskaņā ar ražotāja protokolu (*Roboscreen*, Vācija).

2.3.2. B19-specifisko antivielu noteikšana (*recomWell*, *recomLine*)

B19-specifiskās IgM klases un IgG klases antivielas tika noteiktas izmantojot ELISA *recomWell* kitu (Microgen, Vācija), balstoties uz ražotāja rekomendācijām. Vīrusa antivielu klātbūtne plazmā pret noteiktiem B19V antigēniem precizēta, pielietojot *recomLine* Parvovirus IgM un IgG testu (Microgen, Vācija) un vadoties pēc ražotāja rekomendācijām.

2.3.3. T-limfocītu proliferatīvās atbildes noteikšana uz B19V un tā proteīniem

PAMŠ proliferatīvā aktivitāte tika novērtēta trešajā un sestajā dienā pēc ³H-timidīna pievienošanas šūnām, kas bija kultivētas B19V (beigu koncentrācija – 10⁶ vīrusu genomi/ml) vai VP1/VP2 B19 peptīda LASEESAFYVLEHSSFQLLG [(Caslo Laboratory ApS, Dānija) beigu koncentrācija 10 µg/ml] klātbūtnē (*Kasprowicz et al.*, 2006). B19V beigu koncentrācija tika aprēķināta pēc vīrusa slodzes seruma materiālā, kas tika noteikta izmantojot reālā laika PĶR (serums ar augstu vīrusa slodzi saņemts no Helsinku universitātes Haartman institūta prof. K. Haedman). PAMŠ tika izolētas no heparinizētām asinīm ar centrifugēšanu Ficoll-Hypaque blīvuma gradientā (400 × g, 30 min), mazgātas ar RPMI-1640 (GIBCO), sekojoši centrifugētas un atkārtoti suspendētas RPMI-1640 ar 10% govju augļa seruma piedevu, kas papildināts ar penicilīnu (10⁵ U/L) un sterptomicīnu (100 mg/L) (GIBCO). Iegūtās PAMŠ tika kultivētas 9–12 iedobītēs divās 24 iedobju platēs koncentrācijā 1 × 10⁶ šūnas katrā iedobītē. Katra parauga 3–4 iedobītēs tika pievienots B19V un 3–4 iedobītēs – VP1/VP2 B19V peptīds. Kultivācijas trešajā vai sestajā dienā tika pievienots ³H-timidīns (25 Ci/mmol, *Amersham*,

Anglija) 2 μCi /iedobītē un šūnas kultivētas četras stundas, tad šūnas savāktas un pārnestas uz Millipore filtriem (poru diametrs 1,5 μm). Filtri divreiz atmazgāti ar PBS un trīsreiz ar 5 ml 5% trihloretiķskābi, lai izgulsnētu DNS. DNS fiksēta ar 1 ml 96% etanolu un žāvēta 37°C gaisā. ^3H -timidīna ieslēgšanās mērīta, izmantojot Packard šķidruma scintilācijas skaitītāju. PAMŠ proliferatīvā atbilde tika uzskatīta par pozitīvu, ja ^3H -timidīna ieslēgums vīrusa vai peptīda stimulētās šūnās palielinājās vismaz divreiz, salīdzinot ar negatīvo kontroli. Dati tika izteikti kā skaits minūtē (Δcpm): vidējais cpm (testa antigēns), vidējais cpm (*media*) un kā stimulācijas indeksi (SI). $\text{SI} = \text{vidējais cpm (testa antigēns)} / \text{vidējais cpm (media)}$. PAMŠ stimulācija ar fitohemaglutinīnu M (GIBCO) (2 $\mu\text{g/ml}$) un sekojošu identisku ^3H -timidīna pievienošanu un kultivēšanu tika pielietota kā pozitīvā kontrole.

2.3.4. Persistentas HHV-6 un HHV-7 infekcijas un tās aktivitātes stadijas noteikšana (nPCR)

Viens mikrogramms asins un sinoviālo audu DNS, kā arī 10 μl plazmas un sinoviālā šķidruma DNS izmantoti PĶR ar iekšējo praimēšanu veikšanai ar specifiskiem HHV-6 un HHV-7 praimeriem kā aprakstīts iepriekš (*Secchiero et al.*, 1995; *Berneman et al.*, 1992). Katrā eksperimentā tika iekļautas HHV-6 un HHV-7 pozitīvā un negatīvā kontrole, kā arī ūdens kontrole. HHV-6 un HHV-7 secību klātbūtne DNS, kas izolēta no perifērajām asinīm un sinoviāliem audiem, tika izmantota kā persistentas infekcijas marķieris, bet DNS konstatēšana no šūnām brīvā plazmā un sinoviālajā šķidrumā – kā aktīvas infekcijas (reaktivācijas) marķieris. Personu skaits ar persistentu infekciju latentā stadijā iegūts, izrēķinot starpību starp kopējo pacientu skaitu ar persistentu infekciju un persistentu infekciju aktīvā stadijā.

2.3.5. HHV-6 un HHV-7 specifisko antivielu noteikšana (ELISA)

Tā kā HHV-6 specifisko IgG klases antivielu sastopamība pieaugušo populācijā ir gandrīz 100% (*Braun et al.*, 1997), tās nevar izmantot, lai atdiferencētu pārciestu no persistentas infekcijas. Savukārt, komplekti HHV-6 IgM klases antivielu noteikšanai, kas ļautu noteikt aktīvas infekcijas esamību, promocijas darba veikšanas laikā nebija komerciāli pieejami, tādēļ antivielas netika noteiktas.

Pēc literatūras datiem HHV-7 specifiskās IgG klases antivielas pieaugušo populācijā ir tikpat bieži sastopamas kā HHV-6 specifiskās IgG klases antivielas (*Clark et al.*, 1993). Tā kā promocijas darba veikšanas laikā nebija komerciāli pieejami komplekti HHV-7 specifisko IgM un IgG klases antivielu noteikšanai, tās netika noteiktas.

2.3.6. B19V, HHV-6 un HHV-7 antigēnu imūnhistoķīmiskā noteikšana

Sinoviālie audi, kas iegūti no 6 RA un 43 OA pacientiem, tika fiksēti 10% neitrālā formalīnā, skaloti, atūdeņoti un ieguldīti parafīnā. No parafīna blokos ielietā sinoviālās membrānas audu materiāla pagatavoti 4–5 mkm biezi griezumumi, kas žāvēti, deparafinēti, rehidrēti un krāsoti ar hematoksilīnu rutīnas histopatoloģiskās analīzes veikšanai un diagnozes precizēšanai, kas ietver virsējā sinoviālās membrānas slāņa (*lining*) biezuma noteikšanu, zemāk novietotā slāņa (*sublining*) vaskularizācijas un iekaisuma infiltrācijas izvērtēšanu, limfoīdo folikulu klātbūtnes noteikšanu pēc iepriekšējām rekomendācijām (*Baeten et al.*, 2003; *Kruithof et al.*, 2005). Iegūtie secīgi sinoviālo audu parafīna griezumumi izmantoti imūnhistoķīmiskai analīzei. Imūnhistoķīmiskās reakcijas veiktas, izmantojot anti-HHV-6 (2001) sc-65463 monoklonālo antivielu, kas ļauj noteikt gan HHV-6A, gan HHV-6B tipu (*Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, California, USA*, 1:200 atšķaidījums) un anti-parvovirus B19 NCL-PARVO monoklonālo antivielu, kas ļauj noteikt VP1/VP2 proteīnus (*Leica Biosystems, Novocastra*, 1:20 atšķaidījums).

Sinoviālie makrofāgi noteikti, izmantojot monoklonālo anti-CD68 antivielu (*DakoCytomation, Glostrup, Denmark*, 1:100 atšķaidījums, klons PG-M1), kas atpazīst lizosomas.

Reakcijas rezultātu vizualizācijai tika izmantoti HiDef Detection™ HRP Polymer sistēma (*CellMarque, Rocklin, California, USA*) un DAB+Chromogen (*Cell Marque, Rocklin, California, USA*). Imūnhistoķīmiskās kontrolēs ietverta primāro antivielu aizvietošana ar buferi. Audu griezumumi analizēti, izmantojot palielinājumu ($\times 100$ līdz $\times 400$), un preparāti analizēti gaišā redzes lauka mikroskopā *Leitz DMRB*, pielietojot digitālo kameru *DFC 450C*.

2.3.7. Iekaisuma citokīnu līmeņa noteikšana

MMP-9 un citokīnu TNF- α , IL-6, IL-10, IL-12 un IL-17 līmeņi tika noteikti, izmantojot enzīmu imūnsorbcijas testu (ELISA) (TNF- α , IL-6 ar *Nordic Biosite, Denmark* un MMP-9 un IL-17 ar *R&D system, USA*, IL-10, IL-12 ar *Affymetrix eBioscience, USA*) un rezultāti analizēti saistībā ar B19V, HHV-6 un HHV-7 infekcijas marķieru klātbūtni vai iztrūkumu.

2.4. Reimatoīdā artrīta ārstēšanai pielietotā terapija

20 (19,6%) RA pacienti lietoja tikai NSPL bez bāzes terapijas vai citiem imūnosupresantiem. Monoterapijā vai dažādās kombinācijās RA pacienti lietoja sekojošus medikamentus: 49 (47,6%) – GK, 41 (39,8%) – MTX, 19 (18,4%) – leflunomīdu, 10 (9,7%) – hidroksihlorokvīnu, 31 (30,1%) sulfasalazīnu. Dažādu sSMARM kombināciju bez MTX lietoja 24 (23,3%) RA pacienti. Kopumā sSMARM saņēma 64 (62,1%) RA pacienti. No tiem 35 (54,7%) lietoja vienu sSMARM un 29 (45,3%) divus vai vairāk sSMARM. 8 (7,8%) RA pacienti ārstēšanā saņēma bSMARM monoterapijā vai kombinācijā ar citiem imūnosupresantiem.

RA pacientiem tika vērtēta kopējā imūnosupresīvās terapijas ietekme uz B19V, HHV-6 un HHV-7 persistentās infekcijas stadiju (B19V pēc *recomLine* un *recomWell* testiem, pēc T limfocītu proliferatīvās atbildes uz B19V antigēniem un B19V DNS secību sastopamības no šūnām brīvā asins plazmā, HHV-6 un HHV-7 – pēc vīrusspecifisko secību sastopamības no šūnām brīvā asins plazmā).

2.5. Statistiskās apstrādes metodes

Dati analizēti, izmantojot *SPSS Version 23* (firmas *SPSS Inc.*, *Statistical Package for the Social Sciences*, ASV produkts) un *GraphPad Prism 6.0 software*. Pētījumā pielietotas vispārpieņemtās aprakstošās un secinošās statistikas metodes, kas aprakstītas medicīniskās, bioloģiskās, matemātiskās un vispārējās statistikas literatūrā. Visu klīnisko, laboratorisko parametru un plazmas citokīnu un MMP vidējie līmeņi izteikti kā mediānas ar dispersiju, ko raksturo interkvartīles reģions [interquartile region (IQR)].

Hipotēžu pārbaudei, atbilstoši izvirzītajiem uzdevumiem un pielietotajam datu veidam, tika izmantotas sekojošās statistikas metodes:

1. ANOVA – viena faktora dispersiju analīze, ko izmanto kvantitatīvi noteiktas pazīmes vidējo vērtību salīdzināšanai vairāk nekā divās neatkarīgās izlasēs;
2. Fišera eksaktais tests – vērtē divu izlašu procentu daļu atšķirības ticamību;
3. Hī kvadrāta tests – neparametriskais tests, kas ļauj izvērtēt divu kvalitatīvu pazīmju sakarību;
4. Manna–Vitnija tests – neparametriskais kritērijs, ko izmanto, lai noteiktu interesējošā lieluma kvantitatīvo vērtību mazā izlasē;
5. Stjūdenta tests – parametriskais kritērijs, ko izmanto divu neatkarīgu izlašu kvantitatīvi noteikto pazīmju vidējo lielumu salīdzināšanai.

Hipotēžu pārbaudes raksturlielumu atšķirības tika vērtētas ar ticamību 95%, kas atbilst būtiskuma līmenim $p = 0,050$. Nulles hipotēze tika noraidīta, ja p vērtība bija mazāka par 0,050, bet ja p vērtība bija lielāka par 0,050 un mazāka par 0,100, tad vērtība tika pieņemta par statistiskas atšķirības tendenci.

3. REZULTĀTI

3.1. Pētījumā iekļauto pacientu klīniski laboratoriskais raksturojums

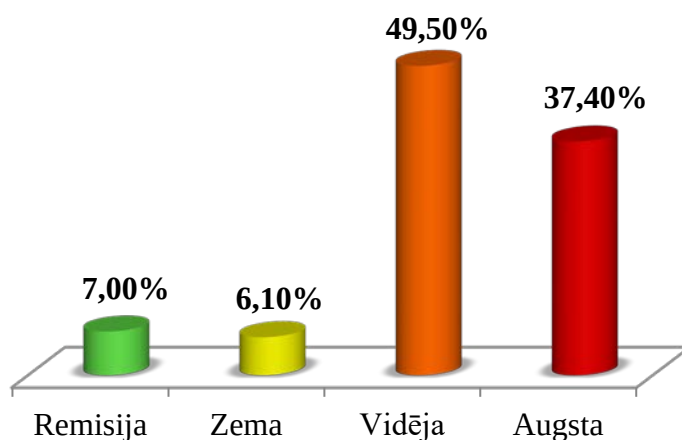
3.1.1. Reimatoīdā artrīta pacienti

Pēc slimības aktivitātes vidējiem rādītājiem RA pacientiem slimība bija ar augstu aktivitāti: vidējais sāpīgo locītavu skaits $10,6 \pm 6,7$, vidējais pietūkušo locītavu skaits $5,6 \pm 5,0$, vidējais VAS rādījums $54,8 \pm 25,6$ mm, vidējais rīta stīvuma ilgums $128,9 \pm 120,9$ minūtes.

Biežāk konstatētās RA komplikācijas bija polineuropātija 21,3%, reimatoīdie mezgliņi 16,3%, miopātisks sindroms 26,6% un osteoporoze 20%, bet retāk kakla skriemeļu specifisks bojājums 3,8%, saussais jeb Šegrēna sindroms 6,3% un sklerīts 1,3%. Kopējais komplikāciju skaits RA pacientu grupā bija 80. Neviena komplikācija netika konstatēta 52,5% RA pacientu, 20,0% noteikta vismaz viena komplikācija, 16,3% pacientu divas, bet trīs un vairāk komplikācijas konstatētas 16,2% RA pacientu.

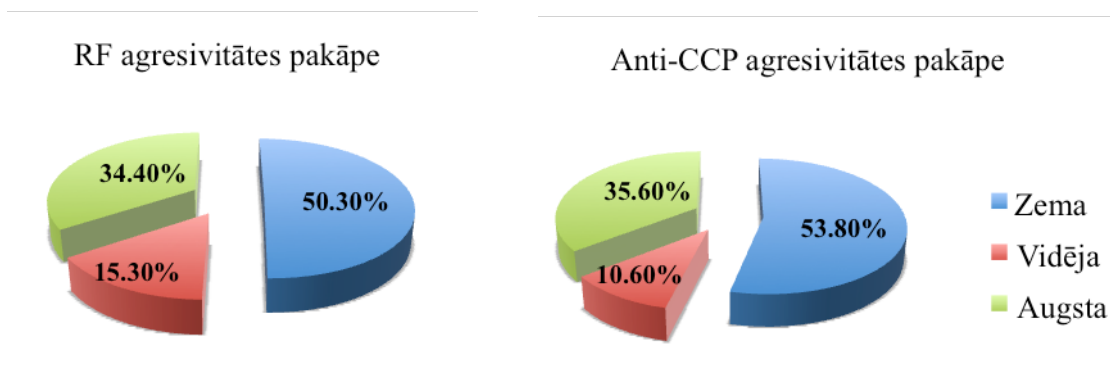
RA pacientu grupā trombocītu un hemoglobīna vidējais līmenis atbilda atbilstošajām references robežām, bet limfocītu vidējais skaits bija $1,76 \pm 0,68 \times 10^9/L$, kas atbilda limfopēnijai.

RA pacientu vidū laboratoriskie vidējie slimības aktivitātes rādītāji bija zemi: CRO 6,4 mg/L (IQR 2,38–22,3), EGĀ 23,0 mm/st (IQR 11,0–40,0). Tomēr vidējais DAS28 rādījums bija $4,8 \pm 1,3$, kas atbilst vidējai slimības aktivitātei. RA pacientu grupā remisija pēc DAS28 noteikta 7,0% pacientu, zema slimības aktivitāte (DAS28 2,6–3,2) 6,1%, vidēji augsta RA aktivitāte (DAS28 3,2–5,1) 49,5% un augsta slimības aktivitāte (DAS28 > 5,1) 37,4% RA pacientu (sk. 3.1. att.).



3.1.attēls. RA pacientu sadalījums pēc DAS28 rādījuma

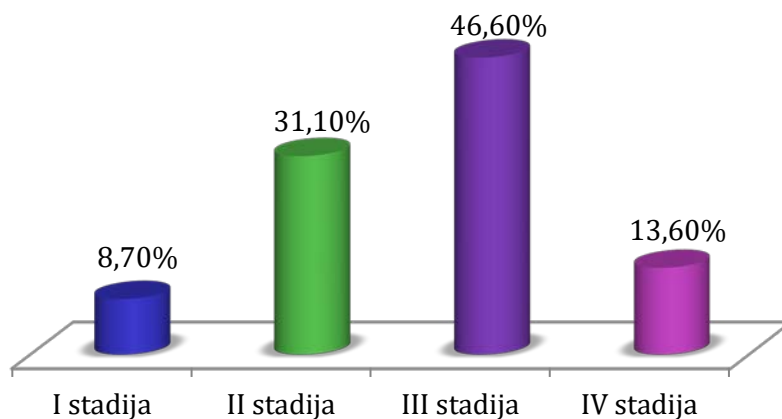
Kopējā RA agresivitāte gan pēc RF, gan pēc anti-CCP tika novērtēta kā augsta – vidējais RF līmenis 56,1 IU/ml (IQR 1,2–167,0) un vidējais anti-CCP līmenis 67,8 IU/ml (IQR 7,0–200,0). Slimības agresivitātes pakāpju sastopamību pēc RF un anti-CCP līmeņa skatīt 3.2. attēlā.



3.2.attēls. RA agresivitātes pakāpju sastopamība pēc RF un anti-CCP līmeņa

Citokīnu vidējos līmeņus RA pacientu vidū un kopējo grupas raksturojumu skatīt 5.1. tabulā.

Pēc radioloģisko izmeklējumu rezultātiem RA pacienti tika sadalīti četrās radioloģiskās stadijās: I stadija tika konstatēta 8,7% pacientu, II stadija – 31,1% pacientu, III stadija – 46,6% pacientu un IV stadija noteikta 13,6% RA pacientu (sk. 3.3. att.).



3.3.attēls. Radioloģisko stadiju sastopamība RA pacientu grupā

3.1.2. OA pacienti

Klīniskais OA grupas raksturojums atbilda vidēji aktīvai slimībai ar vidējo sāpīgo locītavu skaitu $5,0 \pm 3,5$, vidējo pietūkušo locītavu skaitu $1,1 \pm 1,0$, vidējo VAS rādījumu $43,0 \pm 23,2$ un vidējo rīta stīvuma ilgumu $28,5 \pm 27,1$ minūtes.

Līdzīgi kā RA pacientu grupā arī OA pacientu trombocītu un hemoglobīna vidējie līmeņi atbilda atbilstošajām references robežām, bet limfocītu vidējais skaits bija $2,07 \pm 0,41 \times 10^9/L$, kas atbilda limfopēnijai.

Pēc laboratoriskiem aktivitātes parametriem OA pacientu grupa atbilda viegli aktīvam OA ar vidējo EGĀ $14,5 \pm 8,1$ mm/st un vidējo CRO līmeni $11,5 \pm 11,4$ mg/L.

OA pacientu grupā RF un anti-CCP vidējie līmeņi atbilda attiecīgam references intervālam – vidējais RF līmenis 7,0 IU/ml (IQR 4,2–10,4) un vidējais anti-CCP līmenis 7,0 IU/ml (IQR 7,0–12,3).

MMP-9 un citokīnu IL-2, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17 un TNF- α vidējos līmeņus OA pacientu grupā un kopējo grupas raksturojumu skatīt 3.1. tabulā.

3.1.3. Kontroles grupas pacienti

Kontroles grupas indivīdi bija praktiski veselas personas. Veseliem kontroles grupas indivīdiem tika noteikts MMP-9 un citokīnu līmenis (sk. 3.1. tab.) bez konstatētām izmaiņām.

3.1. tabula

RA un OA pacientu un veselu indivīdu grupu raksturojums pēc klīniskajiem un laboratoriskajiem parametriem

Pētāmo indivīdu grupa Parametrs	RA pacienti	OA pacienti	Kontroles grupas indivīdi
Vidējais sāpīgo locītavu skaits	10,6 (0–26)	5,0 (0–20)	–
Vidējais pietūkušo locītavu skaits	5,6 (0–20)	0,7 (0–8)	–
Vidējais VAS (mm)	54,8 (0–100)	43,0 (2–96)	–
Vidējais rīta stīvuma ilgums (min)	128,9 (0–720)	28,5 (0–120)	–
EGĀ (mm/h)	23,0 (IQR 11,0–40,0)	13,0 (IQR 11,0–18,0)	–
CRO (mg/L)	6,4 (IQR 2,38–22,3)	2,7 (IQR 1,6–5,0)	–
RF (IU/ml)	56,1 (IQR 13,2–167,0)	7,0 (IQR 4,2–10,4)	–
Anti-CCP (IU/ml)	67,8 (IQR 7,0–200,0)	7,0 (IQR 7,0–12,3)	–
Hb (g/L)	122,9 (77–148)	140,6 (103–179)	–
Trombocīti ($\times 10^9/L$)	300,4 (136–616)	260,3 (178–400)	–
Limfocīti ($\times 10^9/L$)	1,8 (0,75–3,9)	2,1 (1,4–3,03)	–

Pētāmo indivīdu grupa Parametrs	RA pacienti	OA pacienti	Kontroles grupas indivīdi
DAS28	4,8 (1,31–7,82)	–	–
MMP-9 (pg/ml)	3,9 (IQR 3,0–4,5)	4,2 (IQR 2,1–4,5)	3,7 (IQR 1,6–4,2)
IL-2 (pg/ml)	25,7 (IQR 0–94,7)	18,4 (IQR 0,1–134,2)	26,0 (IQR 5,1–179,3)
IL-6 (pg/ml)	20,0 (IQR 21,15–90,3)	4,6 (IQR 0,0–18,8)	1,1 (IQR 0,0–18,2)
IL-10 (pg/ml)	9,1 (IQR 0,6–50,0)	13,95 (IQR 0,0–38,5)	0,0 (IQR 0–14,0)
IL-12 (pg/ml)	9,2 (IQR 8,6–10,6)	9,3 (IQR 8,3–10,4)	10,0 (IQR 8,9–11,2)
IL-17 (pg/ml)	180,0 (IQR 120,0–320,0)	132,5 (IQR 79,0–247,5)	155,0 (IQR 76,8–291,3)
TNF- α (pg/ml)	5,95 (IQR 0,0–61,25)	0,0 (IQR 0,0–3,0)	0,0 (IQR 0,0–0,0)

3.2. Vīrusu infekcijas marķieru atradne RA pacientiem

3.2.1. B19V infekcijas marķieru atrade RA pacientiem

B19V antivielu noteikšana pēc *recomWell* un *PQR* testa veikta 96 RA pacientiem. Pamatojoties uz *recomWell* un *PQR* rezultātiem RA pacienti tika sadalīti piecās grupās: (1) 37 RA pacienti ar pārciestu B19V infekciju (tikai B19 IgG klases antivielu klātbūtne), (2) 15 RA pacienti ar akūtu B19V infekciju (B19 IgM klases antivielu klātbūtne un/vai virēmija), (3) 14 RA pacienti ar B19V persistentu latentu infekciju (B19 IgG klases antivielu klātbūtne un B19V DNS asinīs), (4) 19 RA pacienti ar B19V persistentu aktīvu infekciju (B19 IgG klases antivielu klātbūtne un virēmija) un (5) 11 RA bez B19V infekcijas (bez B19V specifiskām antivielām). Pie akūtas infekcijas grupas pieskaitīti arī RA pacienti ar B19 IgM, IgG klases antivielām un bez vīrusa genoma DNS un IgG NS1 klases antivielu klātbūtnes. Pilnu asiņu DNS *PQR* var būt negatīva, jo tests veikts akūtas infekcijas stadijā, kad jau parādījušās B19 IgG klases antivielas un vīrusu slodze ir zema. Pie persistentas aktīvas infekcijas grupas pieskaitīti arī RA pacienti, kuriem noteiktas B19 IgM un IgG klases antivielas, nav konstatēta vīrusa genoma DNS, bet atrasta NS-1 specifisko IgG klases antivielu klātbūtne. DNS *PQR* atradne var būt negatīva zemas vīrusu slodzes dēļ. Kopējo grupas raksturojumu skatīt 3.2. tabulā.

Klīniskiem parametriem – SLS un VAS rādījumam noteikta tendence atšķirties RA pacientu grupās ar dažādām B19V aktivitātes stadijām (attiecīgi $p = 0,059$ un $p = 0,085$). Rīta stīvuma ilgums RA pacientu grupās ar dažādām B19V aktivitātes stadijām būtiski neatšķīrās,

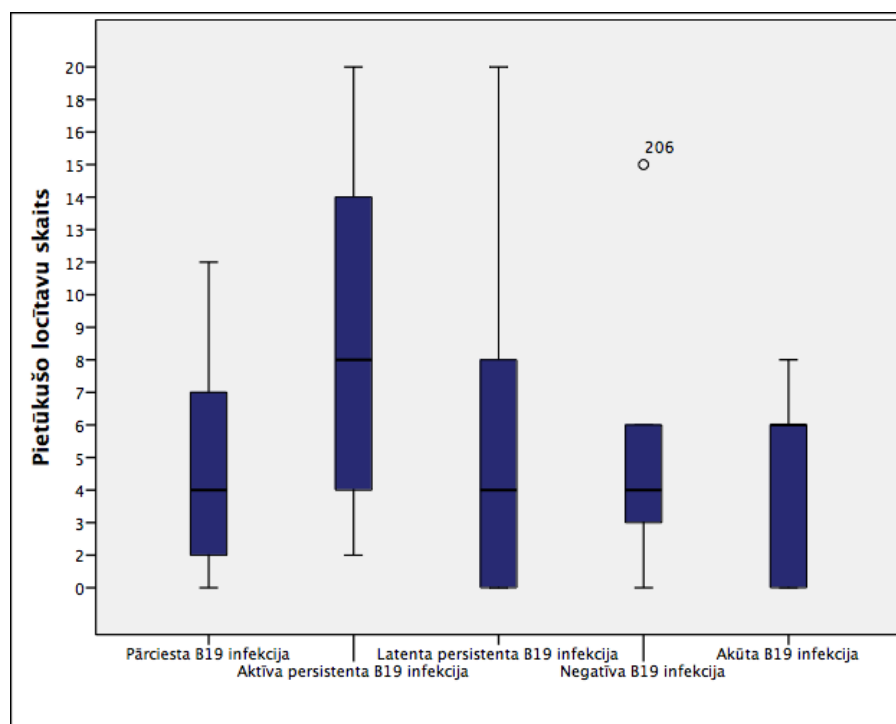
bet PLS starp tām bija atšķirīgs ($p = 0,044$, sk. 3.4. att.). PLS bija ievērojami lielāks RA pacientiem ar aktīvu persistentu B19V infekciju nekā pacientiem ar pārciestu B19V infekciju ($p = 0,018$). Slimības ilgums un radioloģiskā stadija minētās RA grupās statistiski ticami neatšķīrās.

3.2. tabula

Klīnisko un laboratorisko parametru vidējie rezultāti RA pacientiem ar dažādām B19V infekcijas stadijām, kas noteiktas pēc *recomWell* testa un *PKR*

Parametrs	Infekcija				
	B19V infekcija negatīva	Pārciesta B19V infekcija	Persistenta latentā B19V infekcija	Persistenta aktīva B19V infekcija	Akūta B19V infekcija
SLS	8 (IQR 2,7–11,0)	11 (IQR 7,0–16,0)	6 (IQR 4,7–14,0)	12 (IQR 7,7–24,5)	11 (IQR 8,5–20,3)
PLS	4 (IQR 2,7–6,0)	4 (IQR 2,0–7,0)	4 (IQR 0,0–9,5)	8,0 (IQR 3,5–15,0)	6 (IQR 0,0–6,0)
Slimības ilgums (mēn)	33,0 (IQR 8,0–96,0)	72,0 (IQR 21,0–138,0)	72,0 (IQR 12,0–198,0)	96,0 (IQR 12,0–180,0)	30,0 (IQR 7,0–120,0)
EGĀ (mm/h)	33,5 (IQR 21,0–60,5)	23,0 (IQR 10,0–45,0)	23,0 (IQR 10,5–31,0)	19,0 (IQR 11,0–53,0)	23,0 (IQR 9,0–29,0)
CRO (mg/L)	8,5 (IQR 4,8–24,2)	4,4 (IQR 1,8–20,7)	4,7 (IQR 1,9–31,1)	9,8 (IQR 5,7–13,6)	9,5 (IQR 3,7–58,3)
RF (U/ml)	38,3 (IQR 10,0–134,3)	29,8 (IQR 9,8–124,7)	42,7 (IQR 12,3–214,1)	36,0 (IQR 11,8–108,4)	212,2 (IQR 63,8–407,0)
Anti-CCP (U/ml)	17,0 (IQR 4,0–391,5)	62,0 (IQR 7,0–217,2)	12,2 (IQR 3,7–218,0)	141,4 (IQR 12,8–200,0)	200,0 (IQR 22,6–268,8)
Hb (g/dL)	124,0 (IQR 122,0–136,0)	119,5 (IQR 114,5–131,5)	125,0 (IQR 112,2–134,0)	135,0 (IQR 121,2–143,0)	131,0 (IQR 118,5–134,0)
Trombocīti ($\times 10^9/L$)	346,0 (IQR 252,0–436,0)	277,5 (IQR 223,2–327,5)	243,5 (IQR 205–351,5)	296,5 (IQR 259,0–342,7)	269,0 (IQR 190,0–321,0)
Limfocīti ($\times 10^9/L$)	2,0 (IQR 1,7–3,0)	1,4 (IQR 1,2–1,9)	1,9 (IQR 1,4–2,6)	1,6 (IQR 1,0–2,0)	1,6 (IQR 1,2–2,1)
DAS28	4,7 (IQR 4,5–5,1)	4,8 (IQR 3,8–5,6)	4,6 (IQR 3,2–5,6)	5,4 (IQR 4,5–5,9)	5,1 (IQR 4,7–5,8)
MMP-9 (pg/ml)	4,2 (IQR 1,6–10,7)	3,9 (IQR 3,7–6,7)	4,2 (IQR 3,0–4,5)	2,8 (IQR 1,9–3,3)	4,1 (IQR 1,2–6,7)
IL-2 (pg/ml)	18,8 (IQR 5,5–250,4)	23,7 (IQR 0,0–183,4,4)	30,2 (IQR 0,0–128,2)	47,3 (IQR 0,0–87,0)	35,3 (IQR 0,0–68,0)
IL-10 (pg/ml)	0,0 (IQR 0,0–156,0)	34,0 (IQR 5,1–127,0)	10,1 (IQR 0,0–85,0)	2,7 (IQR 1,1–5,6)	6,0 (IQR 1,3–17,5)
IL-17 (pg/ml)	250,0 (IQR 104,0–372,5)	160,0 (IQR 115,5–335,0)	150,0 (IQR 81,0–410,0)	230,0 (IQR 170,0–380,0)	155,0 (IQR 60,0–233,7)

Parametrs	Infekcija				
	B19V infekcija negatīva	Pārciesta B19V infekcija	Persistenta latentā B19V infekcija	Persistenta aktīva B19V infekcija	Akūta B19V infekcija
TNF- α (pg/ml)	11,5 (IQR 0,0–128,0)	0,0 (IQR 0,0–24,0)	17,9 (IQR 0,0–90,0)	7,0 (IQR 2,0–89,0)	16,0 (IQR 2,8–97,5)



3.4. attēls. PLS RA pacientiem ar dažādām B19V infekcijas stadijām, kas noteiktas pēc *recomWell* un *PQR*

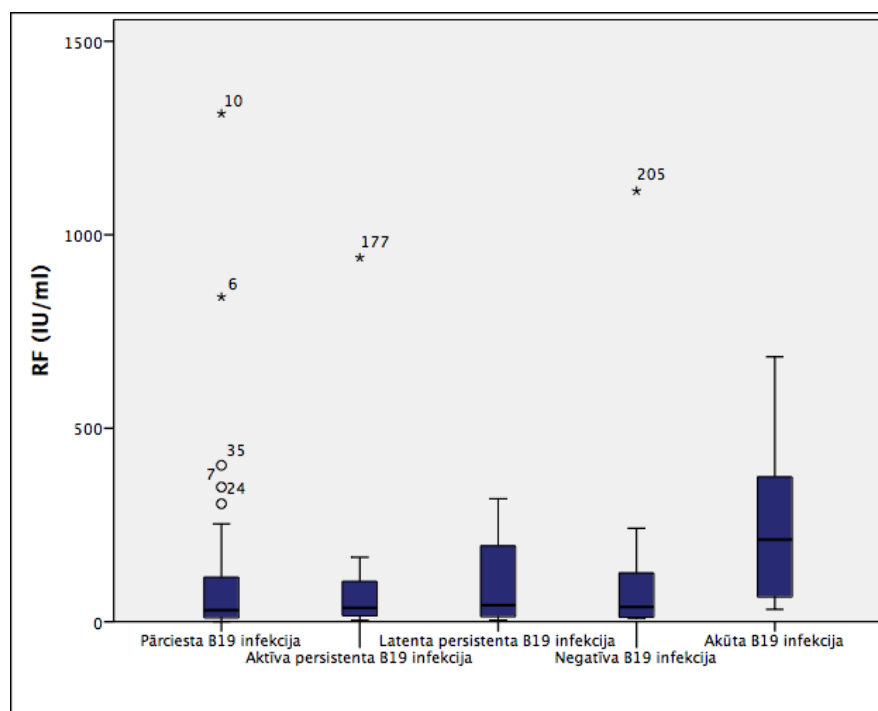
Polineuropātijas, miopātijas, RA radīta kakla skriemeļu specifiska bojājuma, osteoporozes, sklerīta, sausā sindroma un reimatoīdo mezgliņu sastopamības biežums RA grupās ar dažādām B19V infekcijas aktivitātes stadijām bija līdzīgs. Kopējais komplikāciju skaits šajās RA grupās būtiski neatšķīrās.

B19V infekcijas aktivitātes stadijas RA pacientiem ar atšķirīgu ārstēšanas stratēģiju būtiski neatšķīrās. Vienīgi MTX lietotāju grupā noteikta tendence biežākam negatīvas B19V infekcijas īpatsvaram ($p = 0,097$).

RA laboratoriskie aktivitātes rādītāji EGĀ un CRO līmeņi starp RA pacientu grupām ar dažādām B19V aktivitātes stadijām statistiski ticami neatšķīrās, tāpat arī DAS28 un slimības agresivitātes rādītāja anti-CCP līmenis starp tām bija līdzīgs. Bet RF līmenis starp minētām grupām būtiski atšķīrās ($p = 0,003$). Tika konstatēts, ka RA pacientiem ar akūtu B19V infekciju RF līmenis ir ievērojami augstāks salīdzinot ar RA pacientiem bez B19V infekcijas ($p = 0,015$), salīdzinot ar RA pacientiem ar pārciestu B19V infekciju ($p = 0,001$) un

RA pacientiem ar latentu persistentu infekciju ($p = 0,027$, sk. 3.5. att.). Tika vērtēta arī agresivitātes pakāpe pēc RF un anti-CCP līmeņa atkarībā no to paaugstinājuma katram testam atsevišķi un kopējais agresivitātes līmenis (vienlaicīgi vērtējot RF un anti-CCP līmeņus). Agresivitātes pakāpe atsevišķi pēc RF un atsevišķi pēc anti-CCP līmeņa RA pacientiem ar dažādām B19V infekcijas aktivitātes stadijām bija līdzīga. Savukārt kopējais agresivitātes līmenis, kad vienlaikus tiek vērtēts gan RF, gan anti-CCP līmenis, minētās RA pacientu grupās statistiski ticami atšķīrās ($p = 0,003$). Kopējā agresivitāte, tika konstatēta augstāka RA pacientiem ar akūtu B19V infekciju nekā pacientiem bez B19V infekcijas ($p = 0,013$) un nekā pacientiem ar pārciestu B19V infekciju ($p = 0,002$, sk. 3.6. att.).

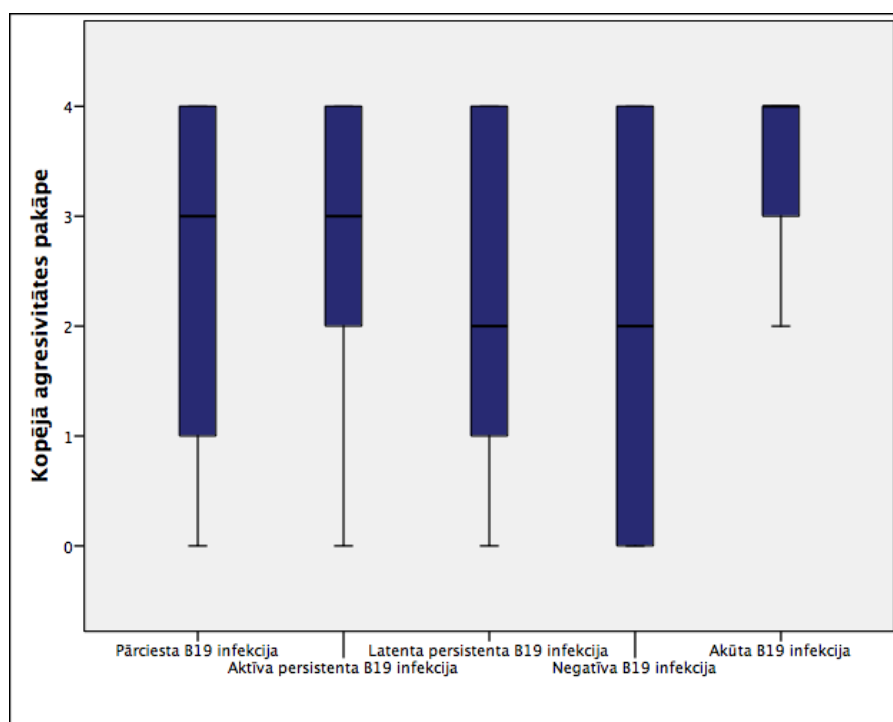
Hemoglobīna un limfocītu vidējais līmenis minētās grupās bija līdzīgs. Savukārt trombocītu līmenim konstatēta tendence būt augstākam RA pacientu grupā bez B19V infekcijas salīdzinājumā ar RA pacientu grupu ar akūtu B19V infekciju ($p = 0,089$), salīdzinājumā ar pacientiem ar pārciestu B19V infekciju ($p = 0,076$) un ar RA pacientu grupu ar latentu persistentu B19V infekciju ($p = 0,09$).



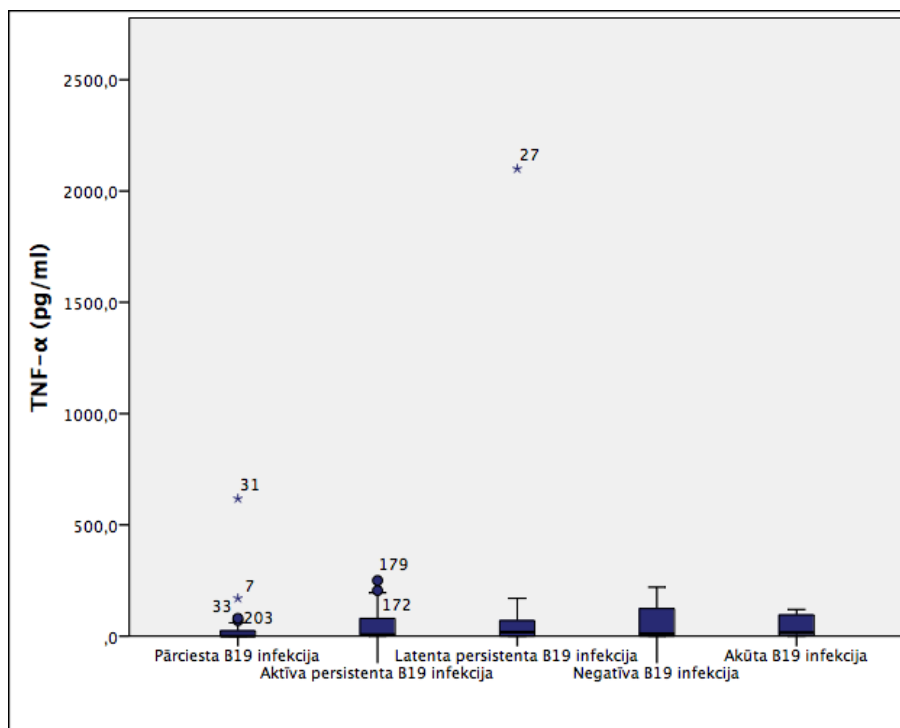
3.5. attēls. RF līmenis RA pacientiem ar dažādām B19V infekcijas stadijām, kas noteiktas pēc *recomWell* un PQR

No visiem noteiktajiem citokīniem TNF- α ($p = 0,0001$) un IL-17 ($p = 0,022$), kā arī MMP-9 ($p = 0,002$) līmenis RA pacientu grupās ar dažādām B19V aktivitātes stadijām statistiski ticami atšķīrās. TNF- α līmenis RA pacientu grupā ar pārciestu B19V infekciju bija zemāks nekā RA pacientu grupās ar aktīvu persistentu B19V infekciju ($p = 0,001$) un ar akūtu

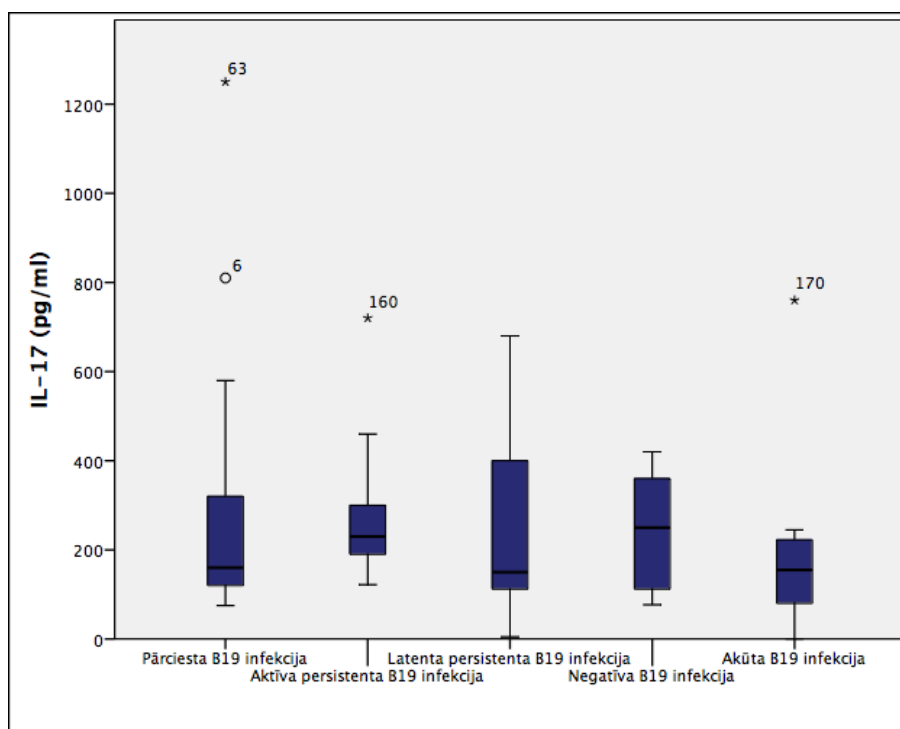
B19V infekciju ($p = 0,002$). RA pacientiem ar akūtu B19V infekciju TNF- α līmenis bija augstāks salīdzinājumā ar RA pacientiem bez B19V infekcijas ($p = 0,043$, sk. 3.7. att.). IL-17 līmenis konstatēts augstāks RA pacientu grupā bez B19V infekcijas salīdzinājumā ar RA pacientu grupu ar pārciestu B19V infekciju ($p = 0,027$, sk. 3.8. att.). MMP-9 līmenis RA pacientiem ar aktīvu persistentu B19V infekciju konstatēts statistiski ticami zemāks nekā RA pacientiem ar pārciestu B19V infekciju ($p = 0,006$) un nekā RA pacientiem bez B19V infekcijas ($p = 0,001$, sk. 3.9. att.). IL-2 līmenim konstatēta tendence atšķirties minētajās RA grupās ($p = 0,06$). Savukārt IL-6, IL10 un IL-12 līmenis starp minētām RA pacientu grupām būtiski netšķīrās.



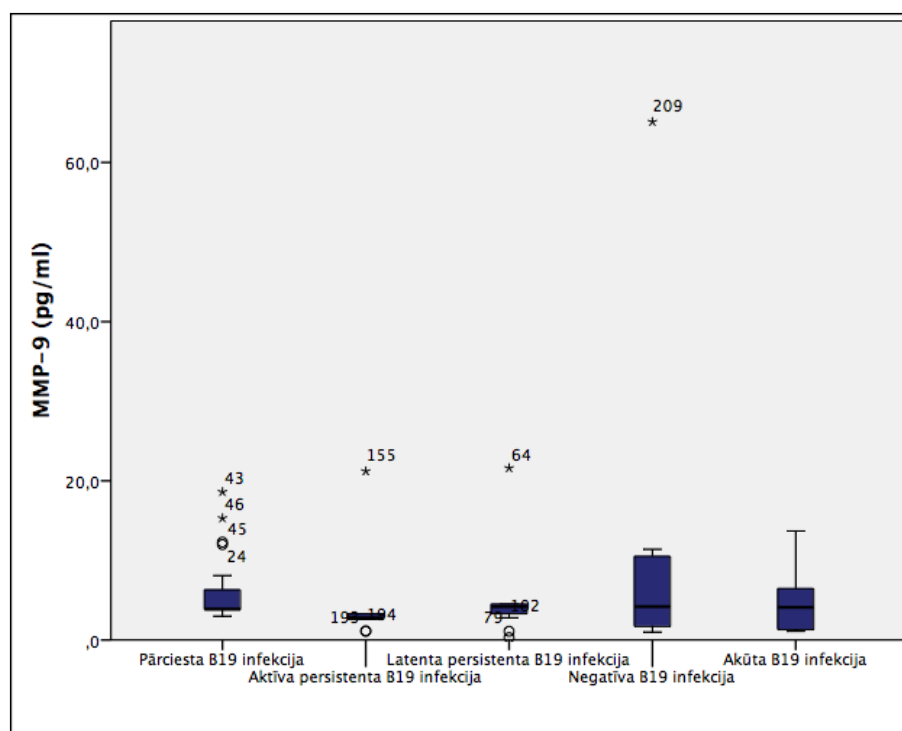
3.6. attēls. **Kopējās agresivitātes līmenis (vienlaicīgi vērtējot RF un anti-CCP līmeņus) RA pacientiem ar atšķirīgām B19V infekcijas stadijām, kas noteiktas pēc *recomWell* un PQR**



3.7. attēls. TNF- α līmenis RA pacientiem ar atšķirīgām B19V infekcijas stadijām, kas noteiktas pēc *recomWell* un PQR



3.8. attēls. IL-17 līmenis RA pacientiem ar dažādām B19V infekcijas stadijām, kas noteiktas pēc *recomWell* un PQR



3.9. attēls. MMP-9 līmenis RA pacientiem ar atšķirīgām B19V infekcijas stadijām, kas noteiktas pēc *recomWell* un PQR

B19V antivielu noteikšana pēc *recomLine* testa tika veikta visiem 103 RA pacientiem. Pamatojoties uz *recomLine* rezultātiem un ražotāja rekomendācijām/protokoliem RA pacienti tika sadalīti četrās grupās: (1) 29 RA pacienti ar gadiem ilgu B19V infekciju, (2) 34 RA pacienti ar mēnešiem līdz gadiem ilgu B19V infekciju, (3) 14 RA pacienti ar nedēļas līdz mēnešiem ilgu B19V infekciju un (4) 19 RA pacienti bez B19V infekcijas. Septiņiem RA pacientiem B19V inficēšanās periods bija neskaidrs, tādēļ to dati tālākā apstrādē netika izmantoti. Grupas raksturo laika periodu kopš inficēšanās brīža līdz pacienta iekļaušanai pētījumā. Kopējo grupas raksturojumu skatīt 3.3. tabulā.

3.3. tabula

Klīnisko un laboratorisko parametru vidējie rezultāti RA pacientiem ar dažādiem B19V inficēšanās laika periodiem pirms iekļaušanas pētījumā, kas noteikti pēc *recomLine* testa

Parametrs	Infekcija			
	B19V negatīvs	B19V gadiem sena infekcija	B19V mēnešiem līdz gadiem sena infekcija	B19V nedēļas līdz mēnešiem sena infekcija
SLS	9 (IQR 3,3–15,5)	9 (IQR 5,0–14,0)	10,5 (IQR 6,5–14,3)	8,5 (IQR 5,5–21,0)
PLS	4 (IQR 2,0–6,0)	4 (IQR 0,0–7,0)	6 (IQR 0,0–8,0)	6 (IQR 2,8–14,8)
VAS (mm)	53,5 (IQR 39,3–80,8)	55,0 (IQR 32,0–80,0)	64,0 (IQR 38,0–73,0)	42,0 (IQR 35,0–55,0)
Stīvums (min)	120 (IQR 45,0–240,0)	60 (IQR 30,0–180,0)	60 (IQR 60,0–180,0)	105 (IQR 37,5–120,0)

Parametrs	Infekcija			
	B19V negatīvs	B19V gadiem sena infekcija	B19V mēnešiem līdz gadiem sena infekcija	B19V nedēļas līdz mēnešiem sena infekcija
EGĀ (mm/h)	27,0 (IQR 11,0–40,5)	23,0 (IQR 10,0–39,0)	22,0 (IQR 15,0–41,0)	27,5 (IQR 8,0–47,8)
CRO (mg/L)	8,9 (IQR 4,8–41,5)	5,2 (IQR 2,4–13,8)	5,5 (IQR 1,8–13,9)	8,3 (IQR 4,1–36,7)
RF (U/ml)	103,3 (IQR 10,0–348,0)	26,8 (IQR 9,6–114,8)	74,1 (IQR 15,7–152,4)	39,8 (IQR 18,8–135,6)
Anti-CCP (U/ml)	20,4 (IQR 5,4–295,0)	79,2 (IQR 5,9–218,0)	4,3 (IQR 10,5–200,0)	64,9 (IQR 1,3–244,9)
Hb (g/dL)	124,0 (IQR 121,5–134,0)	125,0 (IQR 111,5–132,5)	119,0 (IQR 113,0–134,0)	123,0 (IQR 105,5–138,0)
Trombocīti ($\times 10^9/L$)	309,0 (IQR 243,0–413,0)	276,0 (IQR 204,8–328,8)	288,0 (IQR 209,0–366,0)	259,0 (IQR 238,0–374,8)
Limfocīti ($\times 10^9/L$)	2,0 (IQR 1,43–2,1)	1,5 (IQR 1,2–2,0)	1,5 (IQR 1,2–1,7)	2,0 (IQR 1,1–3,0)
DAS28	4,9 (IQR 4,6–5,6)	4,8 (IQR 3,5–5,5)	5,0 (IQR 3,9–5,8)	4,8 (IQR 4,1–5,9)
IL-2 (pg/ml)	25,7 (IQR 3,8–249,0)	19,6 (IQR 0,0–64,0)	24,8 (IQR 0,0–100,8)	43,3 (IQR 2,9–211,7)
IL-6 (pg/ml)	55,6 (IQR 4,8–309,8)	14,7 (IQR 0,5–96,0)	35,0 (IQR 2,2–69,6)	19,1 (IQR 0,2–189,8)
IL-10 (pg/ml)	34,0 (IQR 0,2–156,0)	14,0 (IQR 2,7–99,0)	5,1 (IQR 0,0–21,3)	3,2 (IQR 0,3–28,2)
IL-12 (pg/ml)	9,1 (IQR 8,3–16,1)	9,5 (IQR 8,7–10,7)	9,1 (IQR 8,7–10,1)	9,5 (IQR 8,4–10,8)
TNF- α (pg/ml)	18,0 (IQR 0,0–102,0)	10,1 (IQR 0,0–48,9)	7,2 (IQR 0,0–80,0)	1,0 (IQR 0,0–17,8)

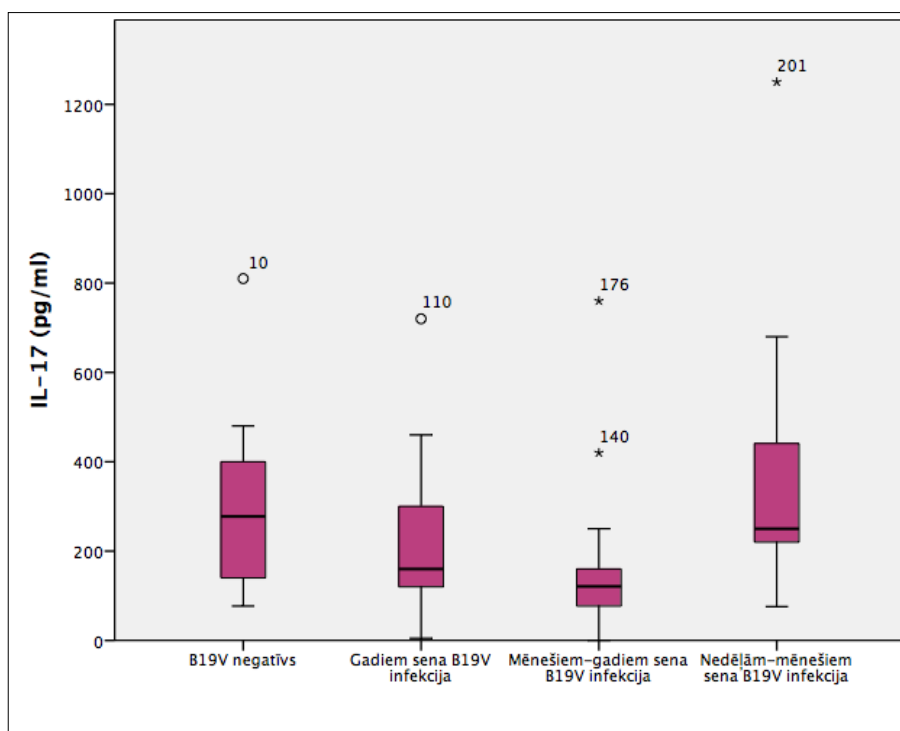
34,0% RA pacientu serumā bija noteiktas antivielas pret vismaz 5–6 dažādiem B19V antigēniem. Anti-B19 NS-1 IgG klases antivielas, kas ir viens no B19V persistēntas infekcijas rādītājiem, konstatētas 32,0% RA pacientiem.

RA pacientiem netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības slimības klīniskajos parametros (SLS, PLS, VAS, rīta stīvums) un radioloģiskajā stadijā, DAS28, laboratoriskajos – slimības aktivitātes (EGĀ, CRO), agresivitātes (RF un anti-CCP) un citos klīniskajos (Hb, trombocīti, limfocīti) rādītājos, kā arī MMP-9 un citokīnu IL-2, IL-6, IL-10, IL-12 un TNF- α līmeņos, ņemot vērā inficēšanās ar B19V periodu pirms iekļaušanas pētījumā, kas noteikts pēc *recomLine* testa rezultātiem un ražotāja rekomendācijām. Ja vērtē slimības agresivitāti pēc RF vērtības, tad RA pacientiem ar mēnešiem līdz gadiem ilgu B19V infekciju 64,7% bija noteikts augsts RF līmenis salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem B19V infekcija bija nedēļām līdz mēnešiem ilga (35,7%), bet vidēji augsts RF līmenis bija konstatēts 50,0% RA pacientiem ar nedēļām līdz mēnešiem ilgu B19V infekciju

salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem B19V infekcija bija mēnešiem līdz gadiem ilga 11,8% ($p = 0,057$).

Ārpuslocītavu bojājumam – reimatoīdiem mezgliņiem noteikta tendence biežāk attīstīties RA pacientiem bez B19V infekcijas nekā pacientiem ar mēnešiem līdz gadiem ilgu infekciju ($p = 0,078$) pirms iekļaušanas pētījumā. Pārējo RA komplikāciju sastopamība RA pacientiem ar dažādiem B19V inficēšanās periodiem pirms iekļaušanas pētījumā, neatšķīrās (vērtējot pēc *recomLine*).

Citokīna IL-17 vidējais līmenis RA pacientiem ar mēnešiem līdz gadiem ilgu B19V infekciju noteikts zemāks (14,3 pg/ml) nekā pacientiem bez B19V infekcijas (23,8 pg/ml, $p = 0,007$) un ar tendenci būt zemākam nekā pacientiem ar gadiem ilgu infekciju ($p = 0,093$), savukārt pacientiem ar nedēļām-mēnešiem ilgu B19V infekciju IL-17 vidējais līmenis noteikts augstāks nekā RA pacientiem ar gadiem ilgu B19V infekciju ($p = 0,025$) un nekā pacientiem ar mēnešiem līdz gadiem ilgu RA infekciju ($p = 0,001$; sk. 3.10. att.). Pārējo citokīnu līmeņi RA pacientiem ar dažādu B19V inficēšanās periodu pirms iekļaušanas pētījumā ar RA neatšķīrās.



3.10. attēls. IL-17 līmenis RA pacientiem ar dažādu B19V inficēšanās periodu pirms iekļaušanas pētījumā, kas noteiktas pēc *recomLine*

T limfocītu proliferatīvās atbildes atšķirība tika konstatēta starp RA pacientiem un veseliem kontroles indivīdiem. Uz B19V antigēniem ar proliferāciju reaģēja 73,6% RA pacientu limfocīti un tikai 25,0% veselu indivīdu limfocīti. RA pacientu T limfocīti reaģēja uz

B19V antigēniem (vīrusu un/vai VP1/VP2 peptīdu) biežāk un ātrāk nekā kontroles grupas indivīdi. Trešajā kultivācijas dienā B19V antigēnu klātbūtnē T limfocītu proliferācija konstatēta 25/52 (48,0%) RA pacientiem un tikai 2/25 (8,0%) veseliem indivīdiem ($p = 0,00068$). Sestajā T limfocītu kultivācijas dienā uz B19V antigēniem reaģēja 33/52 (63,5%) RA pacienti un 8/25 (32,0%) kontroles grupas personas ($p = 0,01436$).

Izanalizējot T limfocītu atbildes reakciju uz B19V antigēniem atkarībā no B19V infekcijas marķieriem, noteikts, ka visi RA pacienti (4/4) un visi kontroles grupas indivīdi (6/6), kuriem nebija konstatēti B19V infekcijas marķieri, nereaģēja uz B19V antigēniem. 10/14 (74,1%) RA pacientu ar aktīvu B19V vīrusa infekciju (B19V DNS plazmā un/vai IgM antivielas) un abu kontroles grupas personu ar aktīvu vīrusa infekciju T limfocīti reaģēja uz B19V antigēniem trešajā proliferācijas dienā. Tāpat trešajā proliferācijas dienā uz vīrusa antigēniem reaģēja 13/29 (44,8%) senāk (gadiem ilgu) inficētu RA pacientu, ieskaitot pacientus ar pārciestu B19V infekciju, (kuriem konstatētas tikai IgG klases antivielas) T limfocīti, bet senāk inficēto veselu personu T limfocīti trešajā dienā uz B19V antigēniem nereaģēja ($p = 0,00071$). Savukārt sestajā proliferācijas dienā uz vīrusa antigēniem ar proliferāciju reaģēja 20/29 (68,9%) RA pacientu, kuri inficējušies pirms vairākiem gadiem, T limfocīti un 6/17 (41,1%) gadiem ilgu inficētu kontroles indivīdu T limfocīti ($p = 0,0347$). T limfocītu proliferatīvā atbilde uz B19V antigēniem noteikta 2/5 (40,0%) RA pacientiem, kuriem konstatētas IgG klases antivielas un B19V genoma secības PAL (persistenta infekcija), T limfocītu proliferatīvā atbilde uz B19V antigēniem 2/5 (40,0%) pacientiem noteikta trešajā dienā un 4/5 (80,0%) pacientiem sestajā dienā. Veselu indivīdu grupā persistenta infekcija netika konstatēta.

Trešajā dienā RA pacientu ar akūtu B19V infekciju T limfocītu proliferatīvā atbilde uz B19 VP-1/VP-2 peptīdu konstatēta 9/14 (64,2%) un sestajā dienā – 8/14 (57,1%) pacientiem. Abu kontroles grupas indivīdu ar akūtu B19V infekciju T limfocīti reaģēja uz B19V antigēniem, bet tikai sestajā dienā. Senāk inficētu RA pacientu T limfocītu proliferatīvā atbilde trešajā dienā noteikta 8/29 (27,5%), bet sestajā dienā 7/29 (24,1%) pacientiem. Savukārt ar gadiem ilgu B19V infekciju pirms iekļaušanas pētījumā inficētu veselu kontroles personu T limfocīti reaģēja uz B19V antigēniem tikai sestajā dienā [6/17 (35,2%)]. 2/5 (40,0%) RA pacientu ar latentu persistentu B19V infekciju T limfocīti atbildēja ar proliferāciju trešajā dienā un 4/5 (80,0%) pacientu sestajā dienā. Tādējādi T limfocītu proliferatīvā atbilde uz B19V VP-1/VP-2 peptīdu tika noteikta gan ar vīrusu inficētiem RA pacientiem, gan kontroles grupas indivīdiem, bet RA pacientiem šī atbilde bija ievērojami ātrāka, jo trešajā dienā tā tika konstatēta tikai RA pacientu grupā ($p = 0,009$; 0/19 vs 10/34).

Augstākie T limfocītu stimulācijas vidējie rādītāji tika noteikti RA pacientu un veselu personu grupās ar aktīvas B19V infekcijas marķieriem un ar latentas persistentas infekcijas marķieriem (sk. 3.4. tab.).

3.4. tabula

T limfocītu stimulācijas ar B19V antigēniem vidējie rādītāji RA pacientu un kontroles indivīdu grupās

RA pacienti ar aktīvas B19V infekcijas marķieriem (n = 14)		Senāk inficēti RA pacienti				RA pacienti bez B19V infekcijas marķieriem (n = 4)	
3 dienas peptīds/vīruss	6 dienas peptīds/vīruss	Tikai IgG (pārciesta B19V infekcija) (n = 29)		IgG ar B19 DNA PAL (latenta persistenta B19V infekcija) (n = 5)		3 dienas peptīds/vīruss	6 dienas peptīds/vīruss
		3 dienas peptīds/vīruss	6 dienas peptīds/vīruss	3 dienas peptīds/vīruss	6 dienas peptīds/vīruss		
2,00 ± 0,18	2,17 ± 0,16	1,55 ± 0,12	1,63 ± 0,09	1,87 ± 0,55	2,63 ± 0,63	0,99±0,10	1,04±0,05
1,76 ± 0,15	2,24 ± 0,14	1,49 ± 0,12	1,88 ± 0,12	1,30 ± 0,22	2,67 ± 0,64	1,13±0,03	1,07±0,07
3 dienas peptīds/vīruss	6 dienas peptīds/vīruss	3 dienas peptīds/vīruss		6 dienas peptīds/vīruss		3 dienas peptīds/vīruss	6 dienas peptīds/vīruss
1,78 ± 0,03	2,21 ± 0,12	1,06 ± 0,04		1,56 ± 0,20		1,11 ± 0,10	0,96 ± 0,04
2,01 ± 0,01	2,62 ± 0,10	0,99 ± 0,03		1,46 ± 0,16		1,04 ± 0,08	0,99 ± 0,06

3.2.2. B19V infekcijas marķieru un citu laboratorisko rādītāju atradne atkarībā no lietotās terapijas dažādām pacientu grupām

Pacientu grupa, kura terapijā nesaņēma SMARM

Salīdzinot RA pacientus, kuri saņēma tikai NSPL, ar RA pacientiem, kuri saņēma kādu no imūnsupresīviem medikamentiem (sSMARM, bSMARM, GK), netika konstatētas būtiskas atšķirības ne pēc B19V infekcijas aktivitātes stadijas (pēc *recomWell* testa un PQR), ne arī pēc inficēšanās perioda ar B19V pirms iekļaušanas pētījumā (pēc *recomLine* testa). Imūnsupresīvo medikamentu lietotāju vidū T limfocītu proliferatīvā atbilde uz B19V antigēniem trešajā dienā bija novērota retāk (45,2%), bet sestajā dienā – tā bija ticami retāka (66,7%) nekā šo medikamentu neliidotāju vidū (attiecīgi, 80% un 100%, $p = 0,078$ un $p = 0,046$). B19V IgM NS-1 un B19V IgG NS-1 antivielu sastopamība neatšķīrās imūnsupresantu lietotāju un neliidotāju grupās. Imūnsupresantu lietotājiem B19 DNS secību sastopamība DNS, kas izdalīta no šūnām brīvas plazmas, bija zemāka (6,3%) nekā to neliidotāju vidū (23,5%, $p = 0,058$). IL-17 vidējam līmenim konstatēta tendence būt zemākam

imūnsupresantu lietotāju grupā salīdzinājumā ar to nelietotājiem ($p = 0,072$). Pārējo citokīnu un MMP-9 līmenis imūnsupresantu lietotāju un to nelietotāju vidū neatšķiras. SMARM lietotāju grupā netika konstatētas būtiskas atšķirības B19V infekcijas aktivitātes fāzēs pēc *recomLine* testa salīdzinājumā ar RA pacientiem, kuri SMARM nelieta.

RA pacientiem, kuri terapijā saņēma sSMARM, biežāk konstatētas IgG klases antivielas pret B19V NS-1 salīdzinājumā ar tiem, kas šo terapiju nesaņēma ($p = 0,08$). B19V DNS secību sastopamība asinīs, sinoviālajā šķidrumā vai sinoviālajos audos sSMARM lietojošiem un nelietojošiem RA pacientiem neatšķīrās. RA pacientiem, kuri lietoja tikai vienu sSMARM ne pēc viena parametra statistiski ticamas atšķirības netika nekonstatētas. Savukārt, ja RA pacients lietoja divus vai vairāk sSMARM, T limfocītu proliferatīvā atbilde uz B19V antigēniem gan trešajā, gan sestajā dienā bija ticami zemāka nekā sSMARM nelietotāju grupā (attiecīgi, $p = 0,001$ un $p = 0,001$). B19V infekcijas ilguma sastopamība pēc *recomLine* testa, un B19V DNS secību sastopamības asinīs, plazmā, sinoviālajos audos un sinoviālajā šķidrumā RA pacientu grupā, kuri nelietoja vismaz divus sSMARM, neatšķīrās. Ne sSMARM lietošana kopumā, ne lietoto sSMARM skaits būtiski neietekmēja MMP-9 un citokīnu līmeni attiecīgajās ārstēšanas grupās.

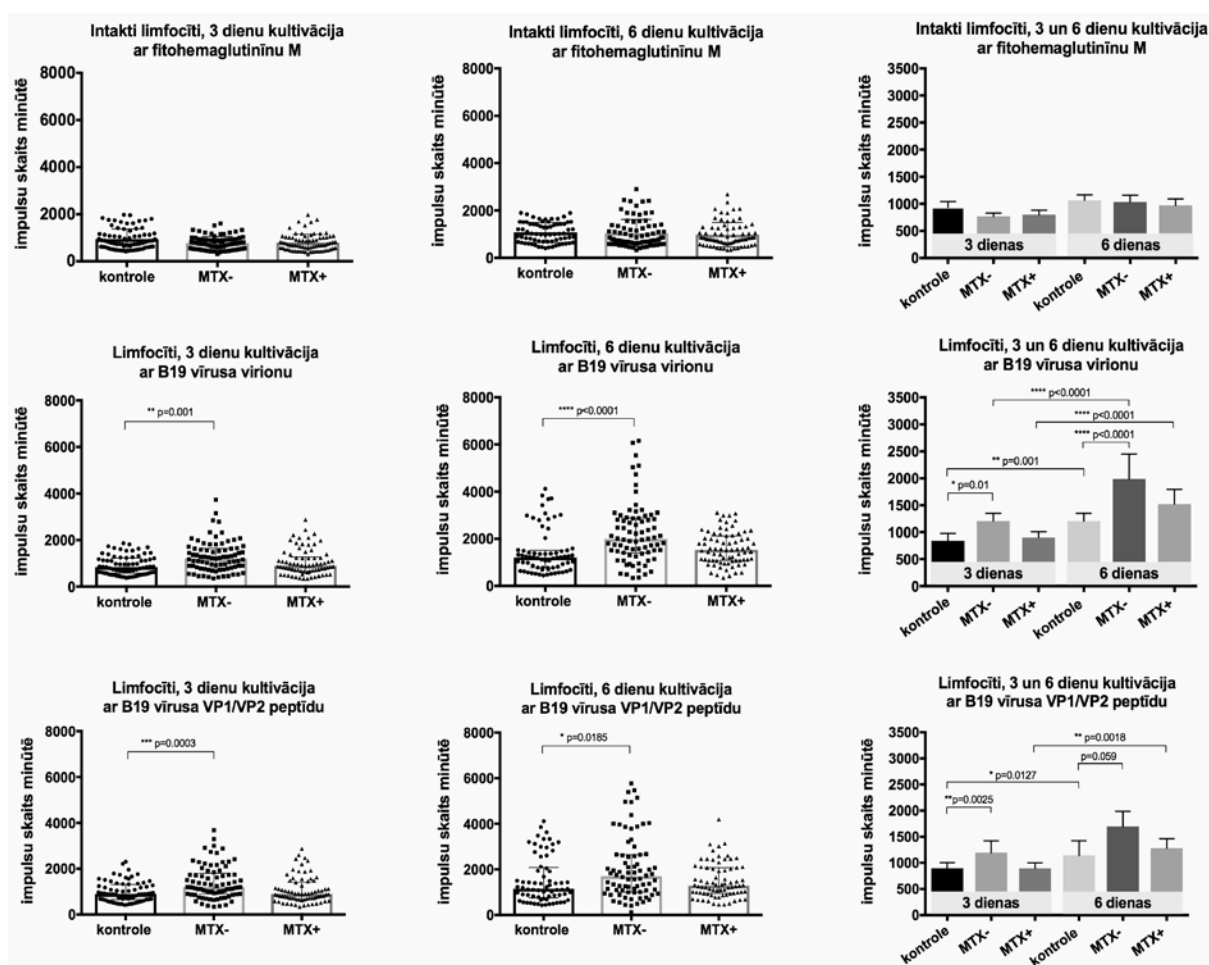
Pacientu grupa, kurai terapijā pielietoti glikokortikosteroīdi

Netika konstatēta atšķirība B19V infekcijas dažādu stadiju sastopamībā pēc *recomWell*, salīdzinot GK lietotāju un nelietotāju grupas. GK lietošana neietekmēja T limfocītu proliferatīvo atbildi uz B19V antigēniem ne trešajā, ne sestajā dienā. GK lietotājiem IgG klases antivielas pret B19V NS-1 bija biežāk (40,8%) nekā GK nelietotājiem (24,5%, $p = 0,093$). IgM klases antivielu pret B19V NS-1 sastopamība abās grupās neatšķīrās. GK lietotājiem retāk kā to nelietotājiem tika noteiktas B19V DNS secības asinīs ($p = 0,044$). B19V DNS sastopamība plazmā, sinoviālajā šķidrumā un audos statistiski neatšķīrās.

Pacientu grupa, kurai terapijā pielietots metotreksāts

B19V infekcijas dažādu stadiju, kas noteiktas pēc *recomWell* testa, sastopamības biežums MTX lietotāju un nelietotāju vidū būtiski neatšķīrās. B19V infekcija (pēc *recomLine* testa) retāk tika konstatēta MTX lietotāju grupā (28,9%) nekā nelietotāju grupā (12,3%, $p = 0,083$), arī gadiem ilga B19V infekcija retāk tika novērota MTX lietotājiem (18,4%) nekā MTX nelietotājiem (38,6%, $p = 0,083$). IgG un IgM klases antivielu pret B19V NS-1 sastopamība MTX lietotāju un nelietotāju vidū neatšķīrās. B19V genoma secību sastopamība DNS, kas izdalīta no asinīm, šūnām brīvas asins plazmas, sinoviālā šķidruma un audiem būtiski neatšķīrās.

Lai izvērtētu MTX iespējamo ietekmi uz B19V specifisko šūnu imūno atbildi pret vīrusa antigēniem, tika salīdzināta T limfocītu proliferatīvā atbilde uz B19V antigēniem (scintilācijas skaitītājā noteiktais vidējais impulsu skaits minūtē) trešajā un sestajā dienā RA pacientiem ar un bez MTX terapijas. Rezultātā konstatēts, ka abās ārstēšanas grupās (ar un bez MTX) sestajā dienā limfocītu proliferatīvā aktivitāte bija ievērojami augstāka nekā trešajā dienā ($p = 0,0001$ un $p = 0,0001$). RA pacientiem, kuri nesaņēma MTX terapiju, arī noteikta ievērojami augstāka vidējā limfocītu proliferatīvā aktivitāte gan trešajā, gan sestajā dienā, salīdzinot ar kontroles grupas indivīdiem noteikto vidējo šūnu proliferatīvās aktivitātes atbildi kā trešajā, tā sestajā dienā (sk. 3.11. att.).

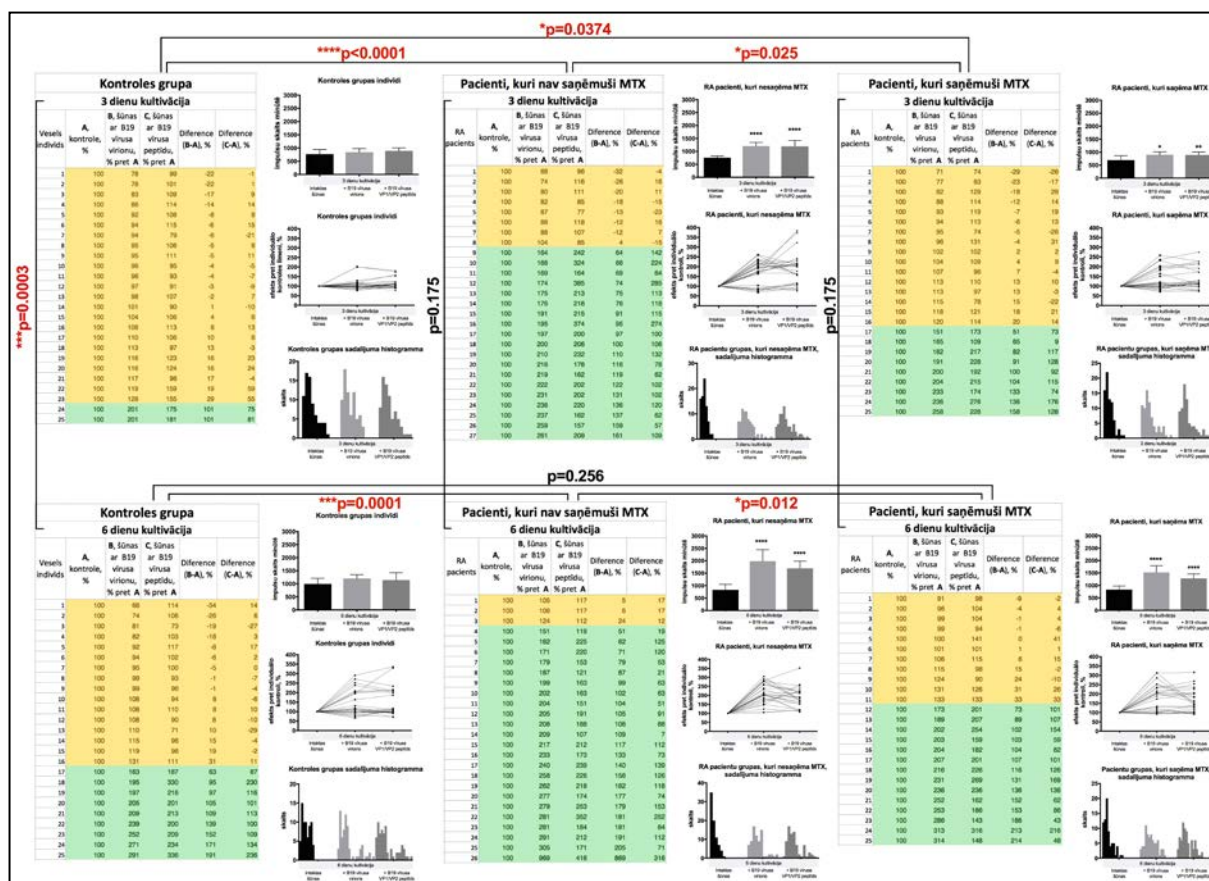


3.11. attēls. T limfocītu proliferatīvā atbilde RA pacientiem ar un bez metotreksāta terapijas un kontroles grupas indivīdiem (augšējās rindas attēli: intaktu limfocītu kultivācija ar fitohemaglutinīnu M; vidējās rindas attēli: limfocītu kultivācija ar B19V virionu; apakšējās rindas attēli: limfocītu kultivācija ar B19V VP1/VP2 peptīdu)

Netika konstatētas limfocītu proliferatīvās aktivitātes būtiskas atšķirības starp RA pacientiem ar MTX terapiju un RA pacientiem bez MTX terapijas, kā arī starp RA pacientiem ar MTX terapiju un veseliem indivīdiem. Ņemot vērā augstās individuālās variabilitātes

RA pacientiem ar un bez MTX terapijas, RA pacienti un kontroles grupas personas tika sadalītas divās apakšgrupās atkarībā no T limfocītu vidējā skaita. Limfocītu proliferatīvās atbildes aktivitāte, kas tika noteikta bez B19V antigēnu pievienošanas (negatīvā kontrole), tika pieņemta par 100%. Tādējādi vienā apakšgrupā iekļauti RA pacienti vai veselas personas, kuru T limfocītu proliferatīvā aktivitāte ir līdzīga negatīvās kontroles grupai, bet otrā apakšgrupā – RA pacienti vai veselas personas, kuru T limfocītu proliferatīvā aktivitāte ir lielāka kā negatīvās kontroles grupai. Izmantojot šo analīzi tika konstatētas ievērojamas atšķirības starp RA pacientiem, kuri saņem un kuri nesaņem MTX, trešajā un sestajā proliferācijas dienā (sk. 3.12. att.).

Apakšgrupā ar augstu T limfocītu proliferatīvās atbildes aktivitāti trešajā kultivācijas dienā konstatēts būtiski mazāks to RA pacientu skaits, kuri saņem MTX, nekā to RA pacientu skaits, kuri nesaņem MTX ārstēšanu ($p < 0,025$), bet būtiski lielāks nekā kontroles grupā ($p < 0,0374$). RA pacientiem, kuriem noteikta ātrāka T limfocītu proliferatīvā atbilde uz B19V antigēniem un kuri nesaņēma MTX, arī T limfocītu proliferatīvās atbildes aktivitāte bija lielāka nekā kontroles grupā ($p = 0,0001$). Grupā ar augstu T limfocītu proliferatīvās atbildes aktivitāti sestajā kultivācijas dienā RA pacientu skaits, kuri saņēma MTX, noteikts mazāks nekā pacientu skaits bez MTX terapijas ($p < 0,012$), bet līdzīgs veselu kontroles indivīdu skaitam. Gan trešajā, gan sestajā kultivācijas dienā RA pacientu skaits ar augstu T limfocītu proliferācijas atbildes aktivitāti un bez MTX terapijas noteikts ievērojami lielāks salīdzinājumā ar veselu kontroles personu skaitu ($p < 0,0001$).



3.12. attēls. T limfocītu proliferatīvā atbilde RA pacientiem ar MTX un bez MTX terapijas (dzeltenais krāsojums – negatīvā kontroles grupa, zaļais krāsojums – RA pacienti un veseli indivīdi ar augstāku T limfocītu proliferatīvo atbildi kā negatīvā kontroles grupā)

Pacientu grupa, kurai terapijā pielietoti sSMARM bez MTX

To RA pacientu grupā, kuri lietoja sSMARM bez MTX, B19V infekcijas aktivitātes stadijas pēc *recomWell*, kā arī B19V infekcijas ilgums pēc *recomLine* testa un T limfocītu proliferatīvās atbildes uz B19V antigēniem trešajā un sestajā kultivācijas dienā sastopamība statistiski neatšķīrās no RA pacientiem, kuri nelieta sSMARM bez MTX. B19V, HHV-6 un HHV-7 specifiskās DNS sastopamība DNS paraugos, kas izdalīti no asinīm, šūnām brīvas asins plazmas, sinoviālā šķidruma un audiem būtiski neatšķīrās. sSMARM bez MTX lietotāju grupā IgG klases antivielas pret B19 NS-1 tika noteikts biežāk (50,0%) nekā nelieta sSMARM bez MTX lietotāju grupā (26,9%, $p = 0,046$). IgM klases antivielu pret B19 NS-1 sastopamība abās grupās būtiski neatšķīrās.

Pacientu grupa, kurai terapijā pielietoti bSMARM

bSMARM lietotāju un nelieta sSMARM vidū B19V infekcijas aktivitātes stadijas pēc *recomWell*, B19V infekcijas ilgums pirms pacienta iekļaušanas pētījumā pēc *recomLine* testa un T limfocītu proliferatīvās atbildes uz B19V antigēniem trešajā un sestajā kultivācijas dienā, kā arī pēc IgG un IgM klases antivielu pret B19V NS-1 sastopamības ticami neatšķīrās.

B19V genoma sastopamības biežums no asinīm, plazmas, sinoviālā šķidruma un audiem izdalītā DNS būtiski neatšķīrās.

3.2.3. HHV-6 un HHV-7 infekcijas marķieru atrade RA pacientiem

Persistenta HHV-6 un/vai persistenta HHV-7 infekcija konstatēta 67/80 (81,3%) no pētījumā iekļautajiem RA pacientiem. Starp RA pacientiem ar persistentu HHV-6 un/vai HHV-7 infekciju 6/67 (9,0%) noteikta tikai HHV-6 infekcija, 42/67 (62,7%) – tikai HHV-7 infekcija un 19/67 (28,4%) – vienlaicīgi HHV-6 un -7 infekcija (sk. 3.5. tab.).

3.5. tabula

Persistentas, aktīvas un latentas HHV-6 un HHV-7 infekcijas sastopamība RA un OA pacientu un veselu indivīdu vidū

Infekcijas veids Grupa	Bez infekcijas	Persistenta vīrusu infekcija			Aktīva vīrusu infekcija			Ar latentu infekciju
		HHV-6	HHV-7	HHV-6 + HHV-7	Tikai HHV-6	Tikai HHV-7	HHV-6 + HHV-7	
RA n = 80	13/80	6/67	42/67	19/67	8/67	11/67	2/67	46/67
OA n = 78	15/78	1/63	41/63	21/63	9/63	7/63	7/63	40/63
Veseli kontroles indivīdi n = 19	4/19	0/15	10/15	5/15	3/15	2/15	1/15	9/15

HHV-6 reaktivācija tika noteikta 10/67 (14,9%) RA pacientiem vai, ja rēķina uz visu grupu – 10/80 (8,0%) RA pacientiem. Tikai HHV-6 infekcijas reaktivācija konstatēta 8/25 (32,0%) RA pacientiem ar persistentu HHV-6 infekciju [2/6 (66,6%) tikai ar HHV-6 infekciju, 6/19 (31,6%) ar vienlaicīgu HHV-6 un HHV-7 infekciju]. Savukārt HHV-7 reaktivācija noteikta 13/67 (19,4%) RA pacientiem vai, ja rēķina uz visu grupu – 13/80 (16,3%) RA pacientiem. HHV-7 infekcijas reaktivācija noteikta 11/61 (18,0%) RA pacientiem ar persistentu HHV-7 infekciju [11/42 (26,2%) ar tikai HHV-7 infekciju un 2 no 21 RA pacientiem ar paralēlu HHV-6 un HHV-7 infekciju]. Diviem no 19 RA pacientiem ar abu vīrusu (HHV-6 un HHV-7) persistentu infekciju tika konstatēta arī abu šo vīrusu reaktivācija (10,5%) (sk. 3.5. tab.).

Starp RA pacientiem persistenta HHV-6 monoinfekcija latentā stadijā tika noteikta 4/6 (66,7%) gadījumos. Persistenta HHV-7 infekcija latentā stadijā tika atrasta 31/42 (73,8%) RA pacientiem. Vienlaicīga persistenta HHV-6 un HHV-7 infekcija latentā stadijā noteikta 11/19 (57,9%) RA pacientiem.

3.2.4. HHV-6 un HHV-7 infekcijas marķieru atrade saistībā ar RA klīnisko aktivitāti un laboratoriskajiem rādītājiem

SLS un PLS un sāpju izteiktība VAS, kā arī dažādu komplikāciju – reimatoīdo mezgliņu, mugurkaula kakla daļas bojājuma, osteoporozes, sausā sindroma, sklerīta un polineirropātijas biežums RA pacientiem ar dažādām persistentas HHV-6 un HHV-7 infekcijas aktivitātes stadijām vai arī bez infekcijas bija līdzīgs. Tomēr rīta stīvuma ilgums bija garāks RA pacientiem ar latentu HHV-6 infekciju nekā ar aktīvu HHV-6 infekciju ($p = 0,02$). Vidējais SLS un PLS un rīta stīvuma ilgums bija lielāki RA pacientiem bez HHV-6 un HHV-7 infekcijas nekā OA pacientiem bez HHV-6 un HHV-7 infekcijas. Miopātiskais sindroms retāk konstatēts RA pacientiem ar aktīvu HHV-7 infekciju, salīdzinot ar RA pacientiem, kuriem bija latentā HHV-6 infekcija ($p = 0,0117$) un pacientiem bez HHV-6 un HHV-7 infekcijas ($p = 0,0158$). Tāda nopietna RA komplikācija kā sklerīts tika noteikta tikai pacientam ar latentu HHV-7 infekciju, bet mugurkaula kakla daļas specifisks bojājums – RA pacientiem ar latentu HHV-6 un HHV-7 infekciju (sk. 3.6. tab.).

RA pacientiem slimības aktivitātes rādītāji DAS28 un EGĀ dažādās persistentas HHV-6 un/vai HHV-7 infekcijas aktivitātes stadijās neatšķīrās. Visās grupās, kurās bija konstatēta HHV-6 un/vai HHV-7 infekcija, RA aktivitāte pēc DAS28 rādījuma bija vidēji augsta (DAS28 3,2–5,1). Arī CRO un EGĀ rādītāji visās RA pacientu grupās bija paaugstināti.

3.6. tabula

RA pacientu komplikāciju sastopamība

Infekcija Komplikācija	HHV-6 monoinfekcija		HHV-7 monoinfekcija		Bez infekcijas
	Aktīva	Latenta	Aktīva	Latenta	
Polineirropātija	5/10	¼	4/13	5/31	2/13
Miopātisks sindroms	3/10	¾	1/13	10/31	6/13
Reimatoīdie mezgliņi	3/10	0/4	1/13	2/31	1/13
Osteoporoze	4/10	¾	0/13	5/31	2/13
Mugurkaula kakla daļas bojājums	0/10	¼	0/13	0/31	0/13
Sausais sindroms	2/10	0/4	2/13	2/31	0/13
Sklerīts	0/10	0/4	0/13	1/31	0/13

RA pacientiem abu slimības agresivitātes rādītāju RF un anti-CCP vidējie lielumi bija paaugstināti, bet bez būtiskām atšķirībām dažādās HHV-6 un HHV-7 infekcijas aktivitātes stadijās (sk. 3.7. tab.).

Klīnisko un laboratorisko parametru vidējie rādītāji RA pacientiem ar dažādām persistentas HHV-6 un HHV-7 infekcijas aktivitātes fāzēm

Infekcija Parametrs	Latenta HHV-6 infekcija (n = 15)	Latenta HHV-7 infekcija (n = 42)	Aktīva tikai HHV-6 infekcija (n = 10)	Aktīva tikai HHV-7 infekcija (n = 13)	Bez infekcijas (n = 13)
SLS	11 (7–20)	10 (6–14)	10 (6–13)	7 (4–17)	11 (3–16)
PLS	5 (0–7)	5 (2–8)	6 (2–7)	4 (0–14)	4 (1–8)
Rīta stīvums (min.)	120 (60–360)	90 (60–180)	60 (30–120)	60 (30–180)	180 (53–210)
EGĀ (mm/st)	17,0 (9,0–44,0)	23,0 (9,3–39,8)	17,5 (10,8–33,0)	20,0 (11,0–35,0)	28,0 (10,0–40,0)
CRO (mg/L)	9,2 (3,1–25,2)	7,5 (2,2–25,3)	6,1 (3,1–9,4)	3,2 (2,1–9,4)	4,3 (1,4–29,0)
DAS28	5,1 (4,4–6,4)	5,0 (3,9–5,6)	4,6 (3,9–5,3)	4,1 (3,3–4,9)	5,1 (3,8–5,9)
RF (IU/ml)	56,1 (14,0–196,0)	39,8 (10,0–142,9)	77,1 (17,4–320,0)	64,0 (14,5–213,5)	27,9 (13,1–134,6)
Anti-CCP (IU/ml)	43,4 (15,9–528,6)	35,9 (7,0–200,0)	55,8 (1,0–176,3)	22,6 (1,5–295,8)	149,3 (8,9–406,4)

Radioloģisko stadiju sadale starp RA pacientiem ar dažādām persistentas HHV-6 un HHV-7 infekcijas aktivitātes stadijām bija līdzīga.

RA pacientiem bez HHV-6 un HHV-7 infekcijas CRO un EGĀ vidējie lielumi bija augstāki, salīdzinot ar OA pacientiem bez infekcijas ($p < 0,05$).

Hemoglobīna, trombocītu un limfocītu vidējie līmeņi RA pacientiem ar dažādām HHV-6 un HHV-7 infekcijas aktivitātes stadijām neatšķīrās.

IL-6 vidējais līmenis bija ievērojami zemāks RA pacientiem ar aktīvu HHV-6 infekciju nekā pacientiem ar latentu HHV-6 infekciju ($p = 0,0478$). TNF- α un IL-17 vidējie līmeņi RA pacientiem ar dažādām persistentas HHV-6 un HHV-7 infekcijas aktivitātes stadijām bija līdzīgi. IL-10 vidējais līmenis konstatēts ievērojami zemāks RA pacientiem ar aktīvu HHV-7 infekciju salīdzinājumā ar RA pacientiem ar latentu HHV-7 infekciju un RA pacientiem bez infekcijas (attiecīgi, $p = 0,0488$ un $p < 0,0001$; sk. 3.8. tab.). MMP-9 vidējais līmenis noteikts ievērojami zemāks RA pacientiem ar aktīvu HHV-7 infekciju salīdzinājumā ar RA pacientiem ar latentu HHV-7 infekciju un pacientiem ar aktīvu HHV-6 infekciju (attiecīgi, $p = 0,0199$ un $p = 0,006$).

Seruma citokīnu vidējā koncentrācija RA pacientiem ar dažādām persistentas HHV-6 un HHV-7 infekcijas aktivitātes fāzēm

Infekcija Parametrs	Latenta tikai HHV-6 infekcija (n = 15)	Latenta tikai HHV-7 infekcija (n = 42)	Aktīva tikai HHV-6 infekcija (n = 10)	Aktīva tikai HHV-7 infekcija (n = 13)	Bez infekcijas (n = 13)
IL-17 (pg/ml)	130,0 (102,3–245,0)	245,0 (120,0–420,0)	180,0 (180,0–250,0)	225,0 (47,5–375,0)	150,0 (79,3–227,5)
TNF- α (pg/ml)	0,1 (0,1–52,5)	1,1 (0,1–59,0)	7,5 (0,1–110,0)	17,8 (2,0–75,2)	0,1 (0,1–57,5)
IL-6 (pg/ml)	31,2 (11,2–229,1)	51,5 (10,5–192,8)	8,6 (0,1–33,3)	12,5 (0,1–60,1)	49,2 (6,1–316,7)

Būtiskas atšķirības konstatētas IL-6, RF un anti-CCP vidējos līmeņos starp RA un OA pacientiem un veseliem indivīdiem bez HHV-6 un HHV-7 infekcijas. RA pacientiem bez abu vīrusu infekcijas vidējais IL-6 ($p = 0,0186$), RF ($p = 0,0007$) un anti-CCP ($p = 0,0346$) līmenis noteikts ievērojami augstāks nekā OA pacientiem bez infekcijas. RA pacientiem ar aktīvu HHV-6 infekciju konstatēts lielāks vidējais SLS ($p = 0,0013$) un PLS ($p = 0,003$) un rīta stīvuma ilgums ($p = 0,0195$), kā arī RF ($p = 0,001$), anti-CCP ($p = 0,0063$) un MMP-9 ($p = 0,0252$) vidējais līmenis salīdzinājumā ar OA pacientiem ar aktīvu HHV-6 infekciju. Līdzīgi arī RA pacientiem ar aktīvu HHV-7 infekciju SLS ($p = 0,0365$) un PLS ($p = 0,0419$), kā arī RF ($p < 0,0001$) un IL-10 ($p = 0,0064$) vidējais līmenis noteikts augstāks nekā OA pacientiem ar aktīvu HHV-7 infekciju. RA pacientiem ar latentu HHV-6 infekciju vidējais SLS un PLS un vidējais RF līmenis konstatēts ievērojami lielāks kā OA pacientiem ar latentu HHV-6 infekciju ($p < 0,05$). Līdzīgi RA pacientu grupā ar latentu HHV-7 infekciju – vidējais SLS ($p < 0,0001$) un PLS ($p = 0,007$) un vidējais anti-CCP ($p = 0,03$), TNF- α ($p < 0,0001$) un IL-6 ($p < 0,0001$) līmenis noteikts augstāks, salīdzinot ar OA pacientiem ar latentu HHV-7 infekciju.

3.2.5. HHV-6 un HHV-7 infekcijas marķieru un citu laboratorisko rādītāju atrade atkarībā no pielietotās terapijas

Aktīvas un latentas HHV-6 un/vai HHV-7 infekcijas sastopamība netšķīrās RA pacientu grupās, kuri saņēma un kuri nesaņēma SMARMs. Tomēr HHV-6 un HHV-7 infekcija retāk tika konstatēta MTX lietotājiem salīdzinājumā ar kopējo SMARMs lietotāju grupu ($p = 0,0555$) un SMARMs nelietotāju grupu ($p = 0,0737$), taču bez statistiskas ticamības. Ne HHV-6, ne HHV-7 infekcijas reaktivācija netika konstatēta MTX monoterapijas

un bSMARMS lietotāju grupās. RA pacientiem ar aktīvu HHV-6 un/vai HHV-7 infekciju tādu komplikāciju biežums kā miopātiskais sindroms, reimatoīdie mezgliņi, osteoporoze, polineiropātija un sausais sindroms neatšķīrās (sk. 3.6. tab.).

3.2.6. B19V, HHV-6 un HHV-7 infekcijas marķieru atrade RA pacientu sinoviālajā šķidrumā un audos

B19V genoma secības atrastas 1/6 (16,7%) RA pacientu sinoviālā šķidruma DNS un 3/7 (42,9%) RA pacientu sinoviālo audu paraugos.

HHV-6 un/vai HHV-7 genoma secības konstatētas 5/6 (83,3%) RA pacientu sinoviālā šķidruma DNS. Tikai HHV-6 genoma secības noteiktas 2/6 (33,3%) RA pacientiem un nevienam no OA pacientiem ($p = 0,0192$). Savukārt tikai HHV-7 genoma secības konstatētas 2/6 (33,3%) RA pacientu sinoviālā šķidruma DNS paraugos. Vienlaicīgi abu vīrusu genoma secības sinoviālā šķidruma DNS paraugos noteiktas 1/6 (16,7%) RA pacientiem (sk. 3.9. tab.).

HHV-6 un/vai HHV-7 genoma secības konstatētas arī sinoviālo audu DNS paraugos 4/7 (57,1 %) RA pacientiem. Nevienā no RA pacientu paraugiem netika konstatētas tikai HHV-6 genoma secības, bet 1/7 (14,3%) RA pacientu sinoviālo audu DNS paraugā konstatētas tikai HHV-7 genoma secības. RA pacientu sinoviālo audu DNS paraugos ticami biežāk 3/7 (42,9%) noteiktas abu vīrusu (HHV-6 un HHV-7) genomu secības vienlaicīgi, salīdzinot ar 3/54 (5,6%) OA pacientiem ($p = 0,0166$). Savukārt 3/7 (42,9%) RA pacientu sinoviālo audu DNS paraugos vīrusu secības netika konstatētas (sk. 3.9. tab.).

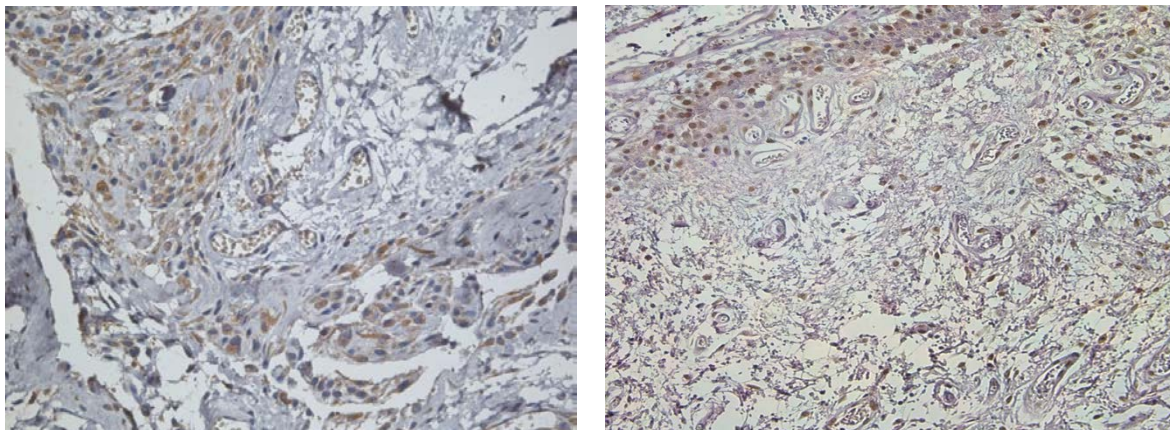
3.9. tabula

B19V, HHV-6 un HHV-7 genoma secību sastopamība RA un OA pacientu sinoviālā šķidruma un sinoviālo audu DNS paraugos

Vīrusa secība DNS paraugos Pacienti	Sinoviālā šķidruma DNS				Sinoviālo audu DNS			
	B19V	HHV-6	HHV-7	HHV-6 + HHV-7	B19V	HHV-6	HHV-7	HHV-6 + HHV-7
RA pacienti	1/6	2/6	2/6	1/6	3/7	0/7	1/7	3/7
OA pacienti	6/33	0/34	10/34	3/34	3/57	0/54	17/54	3/54

Šūnām, kas iezīmētas ar anti-HHV-6 antivielu, redzams brūns citoplazmatiskais krāsojums. Pētījumā iekļauto HHV-6 pozitīvo RA un OA pacientu sinoviālajos audos, kuros tika atrasta vīrusa genoma secību klātbūtne, tika vērota HHV-6 ekspresija. HHV-6 pozitīvās šūnas bieži novietojušās sinoviālās membrānas virsējā slānī, kā arī asinsvadu sienīņās endotēlijā šūnās (sk. 3.13A. att.). Reakcijās ar anti-B19 antivielu ekspresija tika noteikta šūnu

kodolos. Imūnēkspresija tika demonstrēta sinoviālās šūnās (sk. 3.13B. att.), asinsvadu endoteliocītos un miocītos un sarkanajās kaulu smadzeņu šūnās.



3.13. attēls. A: **Sinoviālā HHV-6 ekspresija.** Oriģinālais palielinājums $\times 250$.
B: **Sinoviālās membrānas virsējā slāņa šūnu kodolu B19 ekspresija.** Oriģinālais palielinājums $\times 200$; Fotogrāfējusi prof. V. Groma.

3.3. Vīrusu infekcijas marķieru atrade OA pacientiem

3.3.1. B19V infekcijas marķieru atrade OA pacientiem

B19V antivielu noteikšana pēc *recomWell* testa un PQR veikta 78 OA pacientiem. Pamatojoties uz *recomWell* un PQR rezultātiem OA pacienti tika sadalīti piecās grupās: (1) 44 OA pacienti ar pārciestu B19V infekciju (B19 IgG klases antivielu klātbūtne), (2) 9 OA pacienti ar aktīvu persistentu B19V infekciju, (3) 9 OA pacienti ar latentu persistentu B19V infekciju (4) 5 OA pacienti ar akūtu B19V infekciju (5) 11 OA pacienti bez B19 infekcijas. Kopējo grupas raksturojumu skatīt 3.10. tabulā.

3.10. tabula

Klīnisko un laboratorisko parametru vidējie rezultāti OA pacientiem ar dažādām B19V infekcijas stadijām, kas noteiktas pēc *recomWell* testa un PQR

Parametrs	Infekcija				
	B19 negatīvs	Pārciesta B19 infekcija	Persistenta latentā B19 infekcija	Persistenta aktīva B19 infekcija	Akūta B19 infekcija
SLS	4 (IQR 2,0–6,0)	4 (IQR 3,0–7,0)	3 (IQR 1,5–4,5)	6,5 (IQR 4,0–11,7)	5 (IQR 1,5–8,0)
PLS	0 (IQR 0,0–1,0)	0 (IQR 0,0–1,0)	0 (IQR 0,0–0,0)	1,0 (IQR 0,2–3,5)	0 (IQR 0,0–1,0)
VAS (mm)	36,0 (IQR 12,0–51,0)	50,0 (IQR 30,0–56,7)	25,0 (IQR 15,0–34,5)	52,5 (IQR 46,2–86,2)	47,0 (IQR 12,5–64,0)

Parametrs	Infekcija				
	B19 negatīvs	Pārciesta B19 infekcija	Persistenta latenta B19 infekcija	Persistenta aktīva B19 infekcija	Akūta B19 infekcija
Slimības ilgums (mēn.)	78,0 (IQR 30,0– 156,0)	60,0 (IQR 36,0– 120,0)	48,0 (IQR 24,0– 102,0)	12,0 (IQR 42,0– 138,0)	60,0 (IQR 24,0– 66,0)
EGĀ (mm/h)	13,5 (IQR 13,0– 14,0)	12,0 (IQR 11,0– 21,4)	16,0 (IQR 16,0– 16,0)	7,0 (IQR 5,0– 18,0)	22,0 (IQR 22,0– 22,0)
CRO (mg/L)	2,7 (IQR 1,4– 3,1)	3,9 (IQR 1,5– 8,0)	3,1 (IQR 2,4– 4,2)	2,1 (IQR 1,3– 3,5)	2,6 (IQR 2,1– 4,4)
RF (IU/ml)	4,7 (IQR 3,7– 8,2)	8,5 (IQR 3,5– 12,4)	5,8 (IQR 4,0– 7,6)	7,0 (IQR 5,2– 17,2)	9,1 (IQR 5,7– 22,0)
Anti-CCP (IU/ml)	7,0 (IQR 5,1– 14,1)	7,0 (IQR 7,0– 8,5)	15,1 (IQR 7,0– 24,8)	7,0 (IQR 2,4– 11,1)	7,0 (IQR 1,9– 172,1)
Trombocīti (x10 ⁹ /L)	289,0 (IQR 258,0– 332,0)	256,0 (IQR 209,0– 293,5)	231,0 (IQR 207,0– 284,5)	229,0 (IQR 216,0– 279,5)	241,0 (IQR 204,0– 265,0)
Limfocīti (x10 ⁹ /L)	2,1 (IQR 1,8– 2,4)	2,0 (IQR 1,9– 2,5)	1,9 (IQR 1,4– 2,6)	2,0 (IQR 1,4– 2,1)	1,8 (IQR 1,8– 1,8)
IL-6 (pg/ml)	8,3 (IQR 1,6– 51,1)	4,6 (IQR 0,0– 18,8)	4,6 (IQR 2,1– 12,5)	14,4 (IQR 0,0– 53,0)	0,0 (IQR 0,0– 2,6)
IL-10 (pg/ml)	6,0 (IQR 0,0– 32,0)	14,0 (IQR 0,0– 32,5)	5,3 (IQR 0,0– 66,0)	9,2 (IQR 0,0– 116,5)	24,5 (IQR 5,9– 177,1)
IL-17 (pg/ml)	280,0 (IQR 119,2– 567,5)	106,0 (IQR 77,0– 163,7)	123,0 (IQR 62,0– 290,0)	232,5 (IQR 125,0– 327,5)	230,0 (IQR 180,0– 500,0)
TNF- α (pg/ml)	0,0 (IQR 0,0– 0,7)	0,0 (IQR 0,0– 1,5)	0,0 (IQR 0,0– 1,0)	21,5 (IQR 2,2– 46,0)	3,0 (IQR 0,5– 68,5)

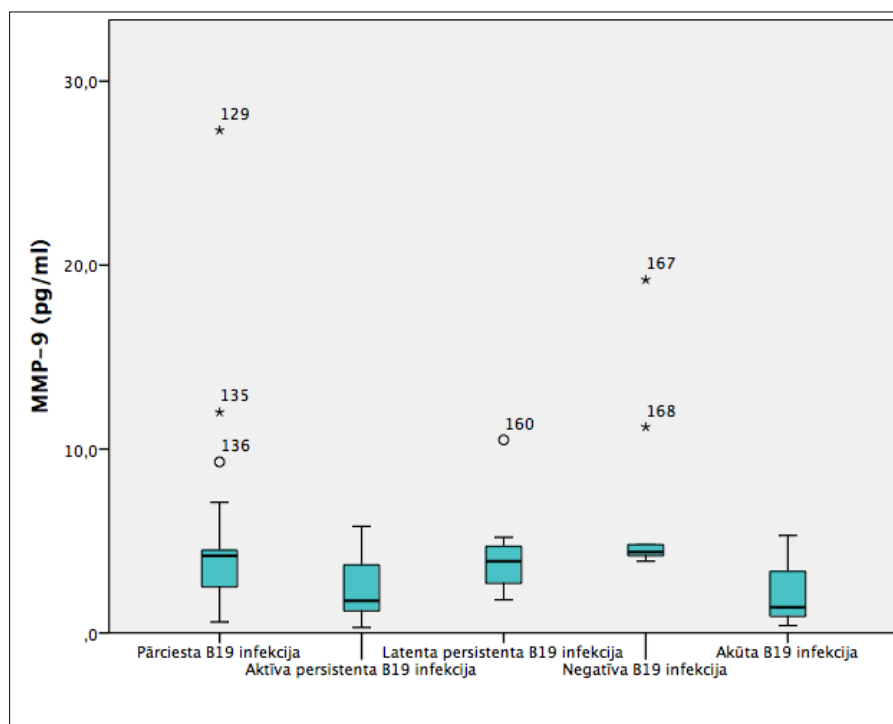
59,8% OA pacientu konstatētas antivielas pret 4–5 dažādiem B19V antigēniem. IgG klases antivielas pret B19 NS-1 atrastas 22,1% OA pacientu.

OA pacientiem netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības slimības ilgumā, slimības klīniskajos parametros (PLS, stīvums), kā arī laboratoriskajos parametros (EGĀ, CRO, RF un anti-CCP, hemoglobīns, trombocīti, limfocīti) atkarībā no B19V infekcijas aktivitātes stadijas, kas noteiktas pēc *recomWell* testa. Tikai SLS un VAS bija tendence šajās grupās atšķirties ($p = 0,09$ un $p = 0,054$).

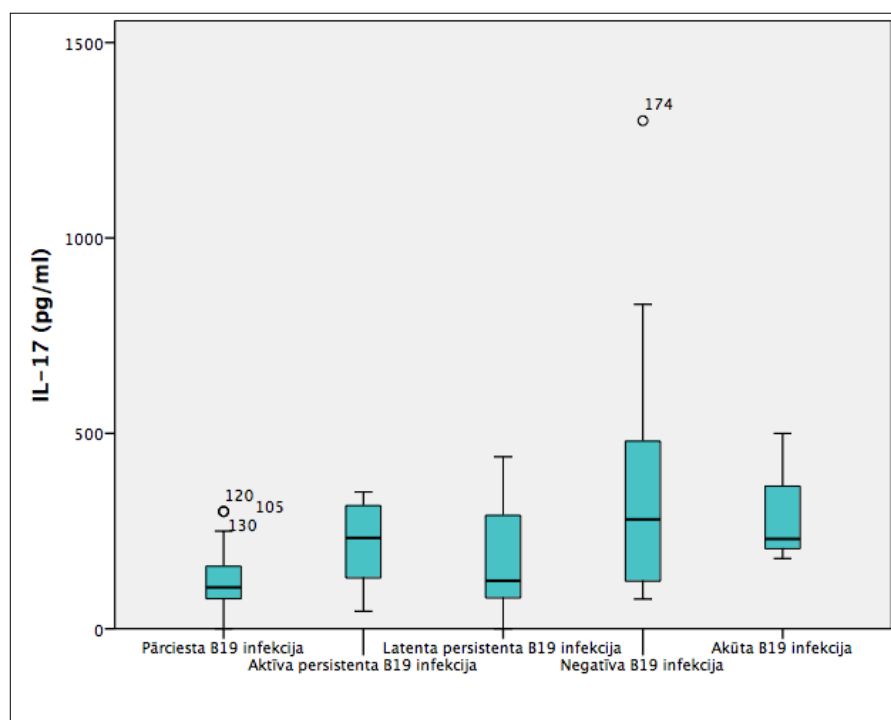
Tika konstatēta MMP-9 un citokīnu IL-17, TNF- α un līmeņa atšķirības OA pacientu grupās ar dažādām B19V infekcijas aktivitātes stadijām (attiecīgi, $p = 0,035$ $p = 0,007$ un

$p = 0,003$). Augstāks MMP-9 līmenis noteikts OA pacientu grupā bez B19V infekcijas salīdzinājumā ar aktīvas persistētas B19V infekcijas grupu ($p = 0,022$) (sk. 3.14. att.). Augstāks IL-17 līmenis tika konstatēts OA pacientiem bez B19V infekcijas salīdzinājumā ar OA pacientiem ar pārciestu B19V infekciju ($p = 0,034$) (sk. 3.15. att.). Augstāks TNF- α līmenis tika noteikts OA pacientiem ar aktīvu persistētu B19V infekciju salīdzinājumā ar OA pacientiem ar latentu persistētu B19V infekciju ($p = 0,022$), pārciestu B19V infekciju ($p = 0,007$) un bez B19V infekcijas ($p = 0,027$) (sk. 3.16. att.). Savukārt citokīnu IL-2, IL-6, IL-10 un IL-12 līmenis OA pacientu grupās atkarībā no B19V infekcijas aktivitātes stadijas ticami neatšķīrās.

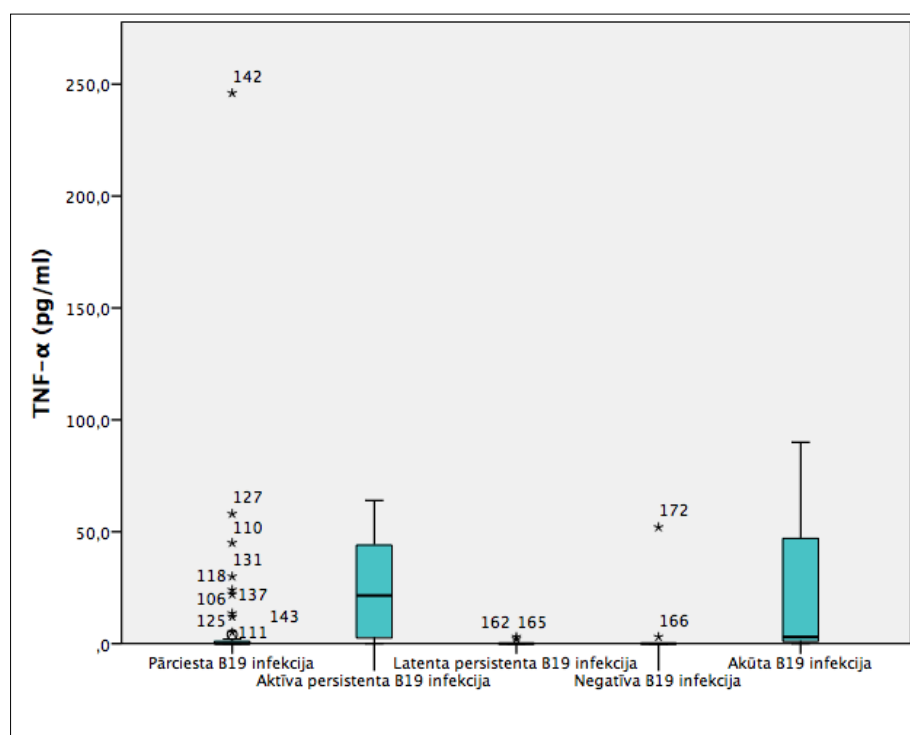
OA pacientu grupās ar dažādām B19V infekcijas aktivitātes stadijām atšķīrās B19V genoma secību sastopamības biežums sinoviālajos audos ($p = 0,045$). Tās biežāk konstatētas pacientiem ar latentu persistētu B19V infekciju.



3.14. attēls. MMP-9 līmenis OA pacientiem ar atšķirīgām B19V infekcijas stadijām, kas noteiktas pēc *recomWell* un PQR



3.15. attēls. IL-17 līmenis OA pacientiem ar atšķirīgām B19V infekcijas stadijām, kas noteiktas pēc *recomWell* un PQR



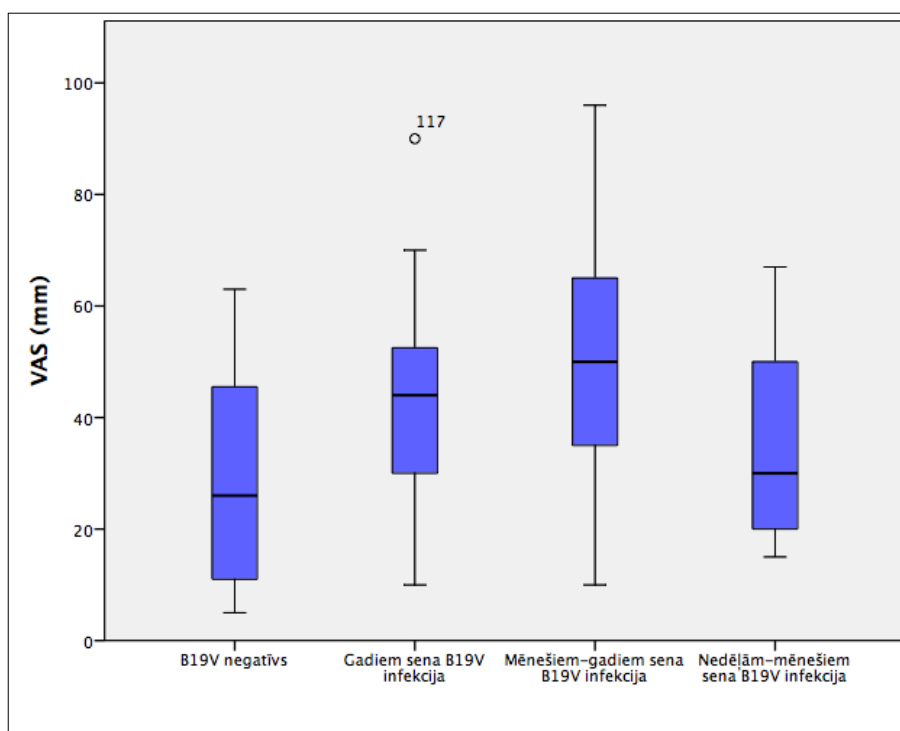
3.16. attēls. TNF-α līmenis OA pacientiem ar atšķirīgām B19V infekcijas stadijām, kas noteiktas pēc *recomWell* un PQR

B19V antivielu noteikšana pēc *recomLine* testa tika veikta 77 OA pacientiem. Pamatojoties uz *recomLine* rezultātiem OA pacienti tika sadalīti četrās grupās: (1) 19 OA pacienti ar gadiem ilgu B19V infekciju, (2) 31 OA pacienti ar mēnešiem līdz gadiem ilgu B19V infekciju, (3) 9 OA pacienti ar nedēļām līdz mēnešiem ilgu B19V infekciju un (4) 11

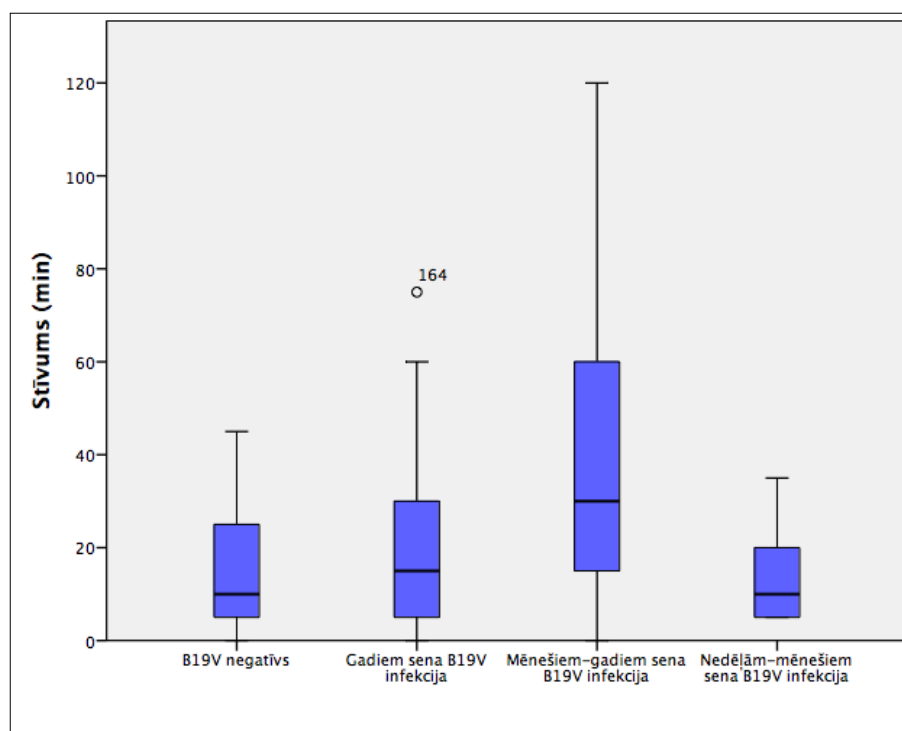
OA pacienti bez B19V infekcijas. OA pacientu grupā septiņiem indivīdiem B19V infekcijas ilgums bija neskaidrs, tādēļ to dati tālākā apstrādē netika izmantoti.

OA pacientiem ar atšķirīgiem B19V inficēšanās periodiem pirms iekļaušanas pētījumā, kas noteikti pēc *recomLine* testa, netika konstatētas būtiskas atšķirības slimības klīniskajos parametros: slimības ilgums, SLS un PLS. OA pacientiem ar mēnešiem līdz gadiem ilgu B19V infekciju VAS rādījumam noteikta tendence būt augstākam nekā OA pacientiem ar nedēļām-mēnešiem ilgu B19V infekciju ($p = 0,095$; sk. 3.17. att.), bet rīta stīvuma ilgums konstatēts būtiski ilgāks pacientiem ar mēnešiem līdz gadiem ilgu B19V infekciju nekā pacientiem ar nedēļām līdz mēnešiem ilgu B19V infekciju ($p = 0,037$; sk. 3.18. att.).

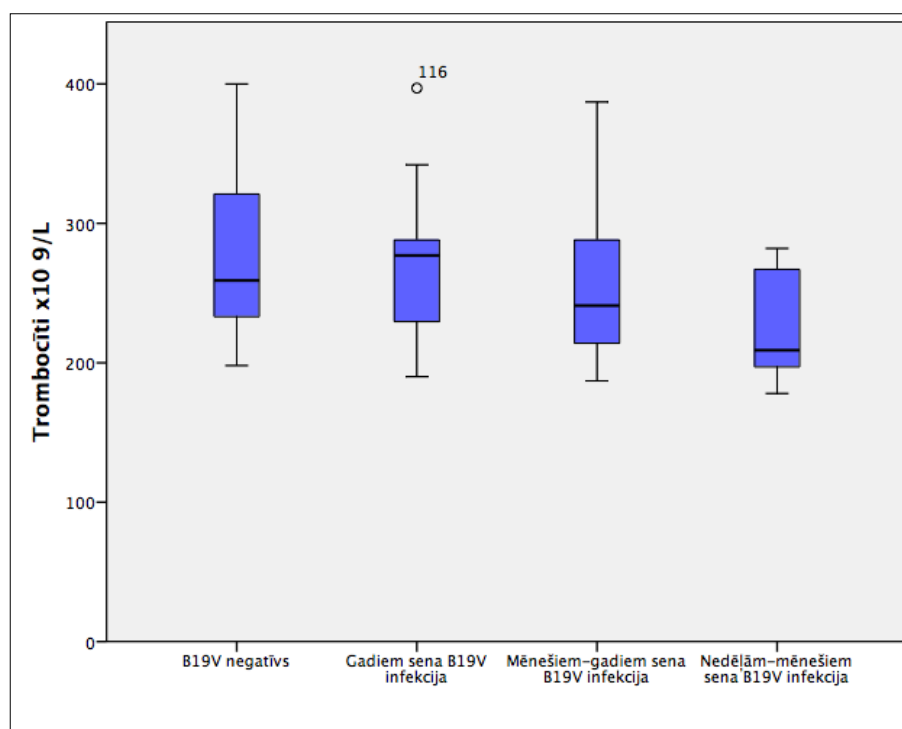
OA laboratoriskajos parametros: CRO, EGĀ, RF, anti-CCP, hemoglobīns un limfocītu skaits, ņemot vērā inficēšanās ar B19V perioda garumu pirms iekļaušanas pētījumā, nav konstatētas būtiskas atšķirības. Būtiski augstāks trombocītu vidējais līmenis konstatēts OA pacientiem bez B19V infekcijas, kā arī OA pacientiem ar gadiem ilgu B19V infekciju nekā pacientiem ar nedēļām līdz mēnešiem ilgu B19V infekciju (attiecīgi, $p = 0,027$ un $p = 0,018$). Tāpat trombocītu skaits bija augstāks (tendence) OA pacientiem ar mēnešiem līdz gadiem ilgu B19V infekciju, salīdzinot ar pacientiem ar nedēļām līdz mēnešiem ilgu B19V infekciju ($p = 0,08$; sk. 3.19. att.).



3.17. attēls. VAS rezultāti OA pacientiem ar dažādiem B19V inficēšanās perioda garumiem pirms iekļaušanas pētījumā (noteiktiem pēc *recomLine* testa)



3.18. attēls. Stīvuma ilgums OA pacientiem ar atšķirīgiem B19V inficēšanās perioda garumiem pirms iekļaušanas pētījumā (noteiktiem pēc *recomLine* testa)

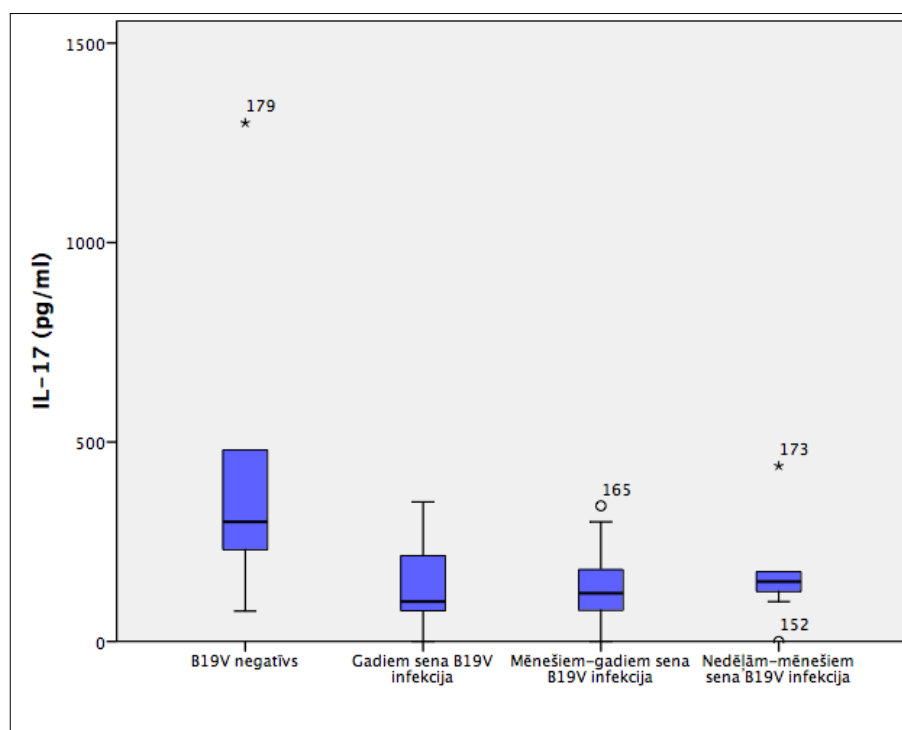


3.19. attēls. Trombocītu skaits OA pacientiem ar dažādiem B19V inficēšanās perioda garumiem pirms iekļaušanas pētījumā (noteiktiem pēc *recomLine* testa)

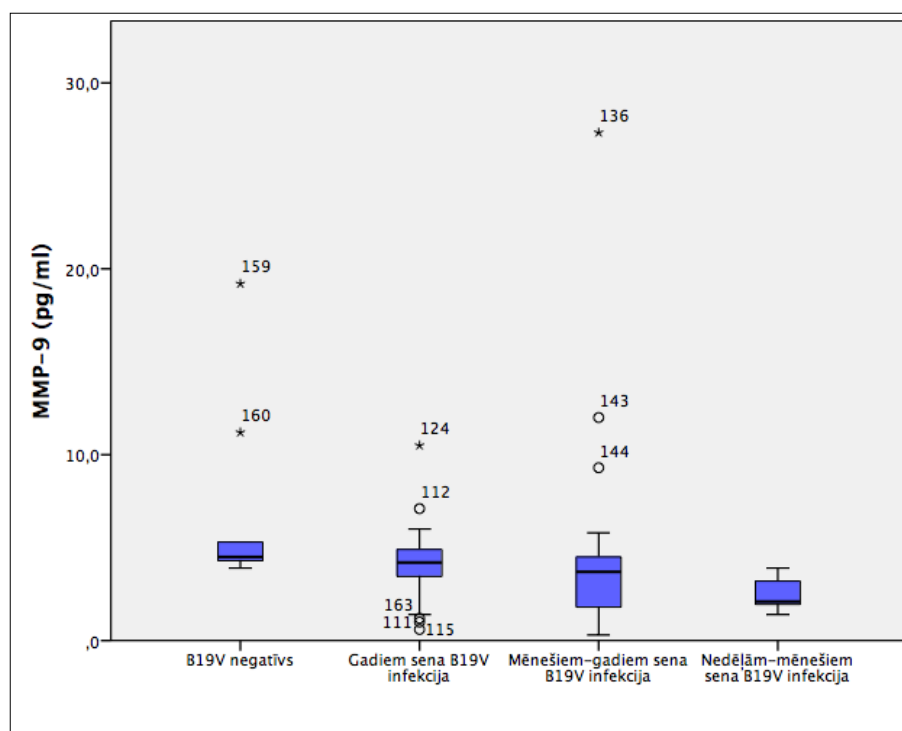
Statistiski ticami augstāks IL-17 vidējais līmenis noteikts OA pacientu grupā bez B19V infekcijas, salīdzinot ar OA pacientiem ar gadiem ilgu B19V infekciju ($p = 0,01$) un salīdzinot ar OA pacientiem ar nedēļām līdz mēnešiem ilgu B19V infekciju ($p = 0,05$; sk. 3.20. att.) pirms iekļaušanas pētījumā. Savukārt ievērojami zemāks MMP-9 vidējais līmenis

konstatēts OA pacientiem ar nedēļām-mēnešiem ilgu B19V infekciju salīdzinot ar pacientiem bez B19V infekcijas ($p = 0,001$) un ar tendenci būt zemākam nekā OA pacientiem ar gadiem ilgu B19V infekciju ($p = 0,056$; sk. 3.21. att.) pirms pacientu iekļaušanas pētījumā. Pārējo citokīnu TNF- α , IL-2, IL-6, IL-10 un IL-12 līmenis OA pacientiem ar dažādiem inficēšanās ar B19V perioda garumiem pirms iekļaušanas pētījumā (noteiktiem pēc *recomLine* testa) būtiski neatšķīrās.

IgG klases antivielu pret B19V NS-1 sastopamības būtiskas atšķirības atkarībā no inficēšanās ar B19V perioda garuma pirms slimības iestāšanās (noteikta pēc *recomLine* testa), netika konstatētas.



3.20. attēls. IL-17 līmenis OA pacientiem ar dažādiem B19 inficēšanās perioda garumiem pirms iekļaušanas pētījumā (noteiktiem pēc *recomLine* testa)



3.21. attēls. MMP-9 līmenis OA pacientiem ar dažādiem B19V inficēšanās perioda garumiem pirms iekļaušanas pētījumā (noteiktiem pēc *recomLine* testa)

3.3.2. HHV-6 un HHV-7 infekcijas marķieru atrade OA pacientiem

Persistenta HHV-6 un/vai persistenta HHV-7 infekcija noteikta 63/78 (80,8%) OA pacientiem. Starp OA pacientiem ar persistentu HHV-6 un/vai -7 infekciju 1/63 (1,6%) konstatēta tikai HHV-6 infekcija, 41/63 (65,1%) – tikai HHV-7 infekcija, bet vienlaicīgi HHV-6 un -7 infekcija 21/63 (33,3%) pacientiem (sk. 3.5. tab.).

HHV-6 reaktivācija tika noteikta 16/63 (25,4%) OA pacientiem vai, ja rēķina uz visu grupu – 16/78 (20,5%) OA pacientiem. Tikai HHV-6 infekcijas reaktivācija konstatēta 9/22 (40,9%) OA pacientiem [1/1 tikai ar HHV-6 infekciju, 8/21 (38,1%) ar vienlaicīgu HHV-6 un HHV-7 persistentu infekciju]. Savukārt HHV-7 reaktivācija noteikta 14/63 (22,2%) OA pacientiem vai, ja rēķina uz visu grupu – 14/78 (17,9%) OA pacientiem. HHV-7 infekcijas reaktivācija noteikta 7/62 (11,3%) OA pacientiem [7/41 (17,1%) tikai ar HHV-7 infekciju un nevienam no 21 pacienta ar vienlaicīgu HHV-6 un HHV-7 infekciju]. Vienlaicīga abu vīrusu reaktivācija tika konstatēta 7/21 (33,3%) OA pacientiem ar persistentu HHV-6 un HHV-7 infekciju (sk. 3.5. tab.).

Netika konstatēts neviens OA patients ar persistentu HHV-6 monoinfekciju latentā stadijā. Persistenta HHV-7 infekcija latentā stadijā tika noteikta 34/41 (82,9%) OA pacientiem un vienlaicīga persistenta HHV-6 un HHV-7 infekcija latentā stadijā – 6/21 (28,6%) OA pacientiem.

3.3.3. B19V, HHV-6 un HHV-7 infekcijas marķieru atrade OA pacientu sinoviālajā šķidrumā un audos

B19V genoma secības konstatētas 6/33 (18,2%) OA pacientu sinoviālā šķidruma DNS un 3/57 (5,3%) OA pacientu sinoviālo audu DNS paraugos (sk. 3.9. tab.).

HHV-6 un/vai HHV-7 genoma secības konstatētas 13/34 (8,8%) OA pacientu sinoviālā šķidruma DNS. Tikai HHV-6 genoma secības netika noteiktas nevienam no OA pacientiem. Savukārt tikai HHV-7 genoma secības konstatētas 10/34 (29,4%) OA pacientu sinoviālā šķidruma paraugos. Vienlaicīgi abu vīrusu genoma secības sinoviālā šķidruma DNS paraugos noteiktas 3/34 (8,8%) OA pacientiem (sk. 3.9. tab.).

HHV-6 un/vai HHV-7 genoma secības atrastas arī sinoviālo audu DNS paraugos 20/54 (37,0%) OA pacientiem. Tikai HHV-6 genoma secības netika noteiktas nevienā no OA pacientu sinoviālo audu DNS paraugiem, bet tikai HHV-7 genoma secības konstatētas 17/54 (31,5%) OA pacientu sinoviālo audu DNS paraugos. Statistiski ticami biežāk vienlaicīgi HHV-6 un HHV-7 genoma secības sinoviālo audu DNS paraugos atrastas 3/7 (42,9%) RA, salīdzinot ar 3/54 (5,6%) OA pacientiem ($p = 0,0166$). Savukārt 34/54 (63,0%) OA pacientu sinoviālo audu DNS paraugos vīrusu secības netika konstatētas (sk. 3.9. tab.).

Atsevišķiem OA pacientiem konstatēta HHV-6 imūnopozitivitāte. Vienam OA pacientam izteikta HHV-6 ekspresija noteikta asinsvadu sienas lielās putainajās šūnās (sk. 3.13.B att.).

B19V DNS secības sastopamības biežums sinoviālajā šķidrumā un sinoviālajos audos OA pacientiem ar dažādiem B19V inficēšanās perioda garumiem pirms iekļaušanas pētījumā, kas noteikti pēc *recomLine* testa, būtiski neatšķīrās.

3.3.4. Vīrusu infekcijas marķieru atrades saistība ar OA klīnisko gaitu un laboratoriskajiem rādītājiem

OA pacientu klīniskie parametri dažādās persistētas HHV-6 un HHV-7 infekcijas aktivitātes stadijās neatšķīrās.

CRO vidējais līmenis bija ticami augstāks OA pacientiem ar latentu HHV-7 infekciju nekā pacientiem bez HHV-6 un HHV-7 infekcijas ($p = 0,0488$), bet EGĀ vidējais līmenis OA pacientiem ar dažādām persistētas infekciju aktivitātes stadijām neatšķīrās. Atšķirības starp OA un RA pacientu grupām apskatītas 3.2.5. sadaļā.

OA pacientiem ar dažādām persistētas HHV-6 un HHV-7 infekcijas aktivitātes stadijām visu noteikto citokīnu vidējie līmeņi būtiski neatšķīrās.

3.4. Vīrusu infekcijas marķieru atrade veseliem kontroles grupas indivīdiem

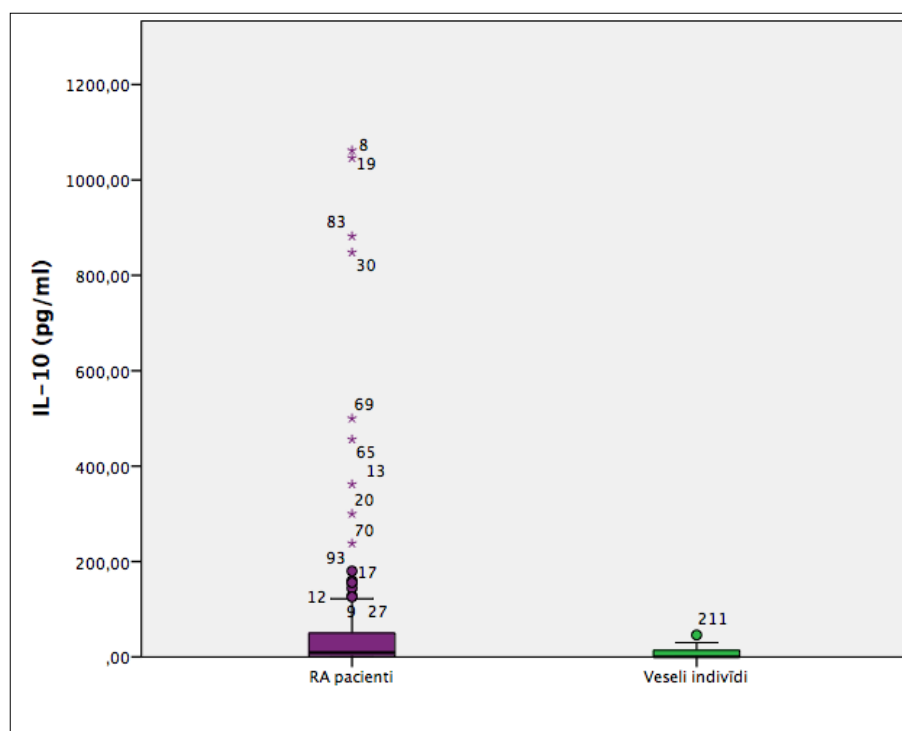
3.4.1. B19V infekcijas marķieru atrade veseliem indivīdiem

B19V antivielu noteikšana pēc *recomWell* testa un PQR veikta 19 kontroles grupas indivīdiem. Pamatojoties uz *recomWell* un PQR rezultātiem veseli indivīdi tika sadalīti piecās grupās: (1) 12 kontroles grupas indivīdi ar pārciestu B19V infekciju, (2) viens ar aktīvu persistentu B19V infekciju, (3) viens ar latentu persistentu B19V infekciju, (4) viens ar akūtu B19V infekciju un (5) 4 kontroles grupas veseli indivīdi bez B19V infekcijas.

Veselu kontroles grupas indivīdu serumā tika konstatētas antivielas pret ne vairāk kā četriem dažādiem B19V antigēniem. Starp kontroles grupas indivīdiem ar dažādām B19V infekcijas aktivitātes stadijām, kas noteiktas pēc *recomWell* testa un PQR, netika noteikta būtiska atšķirība ne T limfocītu proliferatīvā atbildē trešajā un sestajā dienā, ne MMP-9, IL-2, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17 un TNF- α līmeņos. Arī B19V secību klātbūtnes biežums DNS, kas izdalīta no pilnām asinīm, šūnām brīvas asins plazmas, un sinoviālajiem audiem, kā arī IgG klases antivielu pret B19V NS-1 sastopamība šajās grupās būtiski neatšķīrās.

Salīdzinot veselus kontroles grupas indivīdus ar pārciestu B19V infekciju un RA pacientu grupu ar pārciestu B19V infekciju, būtiskas atšķirības MMP-9, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17 un TNF- α līmeņos netika konstatētas. Savukārt augstāks IL-10 līmenis noteikts RA pacientu grupā ar pārciestu B19V infekciju nekā veselu indivīdu grupā ar pārciestu B19V infekciju (sk. 3.22. att.). B19V genomu sastopamība sinoviālajos audos un sinoviālajā šķidrumā šajās grupās nozīmīgi neatšķīrās.

Netika noteiktas būtiskas atšķirības MMP-9 un citokīnu līmeņos, kā arī B19V genoma sastopamības biežumā sinoviālajos audos un sinoviālajā šķidrumā, salīdzinot OA pacientu grupu un veselus kontroles grupas indivīdus ar pārciestu B19V infekciju abās pētāmajās grupās.



3.22. attēls. IL-10 līmenis RA pacientiem un veseliem indivīdiem ar pārciestu B19V infekciju abās pētāmajās grupās

TNF- α līmenim tika noteikta tendence būt augstākam RA pacientiem bez B19V infekcijas nekā veseliem indivīdiem bez B19V infekcijas ($p = 0,06$). MMP-9, citu citokīnu un B19V genoma sastopamības biežums sinoviālajos audos un sinoviālajā šķidrumā šajās grupās neatšķīrās.

Salīdzinot MMP-9 un citokīnu līmeņi un B19V genoma sastopamības biežumu sinoviālajos audos un sinoviālajā šķidrumā OA pacientu grupā bez B19V infekcijas un veselu indivīdu grupā bez B19V infekcijas, būtiskas atšķirības netika konstatētas.

B19V antivielu noteikšana pēc *recomLine* testa tika veikta 37 veseliem kontroles grupas indivīdiem. Pamatojoties uz *recomLine* rezultātiem veseli indivīdi tika sadalīti četrās grupās: (1) 8 kontroles grupas indivīdi ar gadiem ilgu B19V infekciju, (2) 12 veseli indivīdi ar mēnešiem līdz gadiem ilgu B19V infekciju, (3) četri kontroles grupas indivīdi ar nedēļām-mēnešiem ilgu B19V infekciju un (4) 13 veseli indivīdi bez B19V infekcijas.

Veselu indivīdu grupā indivīdiem ar dažādiem B19V inficēšanās periodiem pirms slimības iestāšanās, noteiktiem pēc *recomLine* testa, T limfocītu proliferatīvā atbilde ne trešajā, ne sestajā dienā, kā arī IgG klases antivielu pret B19V NS-1 sastopamība un B19V genoma secību sastopamība DNS, kas izdalīta no pilnām asinīm, šūnām brīvas asins plazmas statistiski ticami neatšķīrās. MMP-9, IL-2, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17 un TNF- α līmeņi veseliem indivīdiem ar dažādiem B19V inficēšanās periodiem pirms slimības iestāšanās, noteiktiem pēc *recomLine* testa, būtiski neatšķīrās.

3.4.2. HHV-6 un HHV-7 infekcijas marķieru atrade veseliem kontroles grupas indivīdiem

Persistenta HHV-6 un/vai persistenta HHV-7 infekcija konstatēta 15/19 (78,9%) veseliem kontroles grupas indivīdiem. Veselu kontroles indivīdu grupā tikai HHV-6 infekcija netika noteikta nevienai no 15 personām (0%), tikai HHV-7 infekcija – 10/15 (66,7%) indivīdiem un vienlaicīga HHV-6 un -7 infekcija 5/15 (33,3%) personām (sk. 3.5. tab.).

HHV-6 reaktivācija tika atrasta 4/15 (26,7%) veselām personām vai, ja rēķina uz visu grupu – 4/19 (21,1%) veseliem indivīdiem. Tikai HHV-6 infekcijas reaktivācija konstatēta 3/5 (60,0%) veseliem kontroles grupas indivīdiem ar vienlaicīgu HHV-6 un HHV-7 infekciju. Savukārt HHV-7 reaktivācija noteikta 3/15 (20,0%) veselām personām vai, ja rēķina uz visu grupu – 3/19 (15,8%) veseliem indivīdiem. HHV-7 infekcijas reaktivācija noteikta 2/15 (13,3%) veseliem kontroles grupas indivīdiem ar persistentu HHV-7 infekciju [2/10 (20,0%) tikai ar HHV-7 infekciju un nevienam no 5 personām ar vienlaicīgu HHV-6 un HHV-7 infekciju]. Vienlaicīga abu vīrusu reaktivācija tika konstatēta 1/5 (20,0%) veseliem indivīdiem ar persistentu HHV-6 un HHV-7 infekciju (sk. 3.5. tab.).

Netika konstatēta neviena kontroles grupas persona ar persistentu HHV-6 monoinfekciju latentā stadijā. Persistenta HHV-7 infekcija latentā stadijā tika atrasta 8/10 (80,0%) veseliem kontroles grupas indivīdiem. Vienlaicīga persistenta HHV-6 un HHV-7 infekcija latentā stadijā noteikta 1/5 (20,0%) kontroles grupas personām.

4. REZULTĀTU APSPRIEŠANA

RA ir hroniska progresējoša sistēmiska slimība, kas raksturojas galvenokārt ar hronisku aseptisku sinovītu un erozīviem, destruktīviem locītavu bojājumiem. Daļai pacientu slimības gaitā var attīstīties iekšējo orgānu bojājums (*Gibofsky, 2012*). Gan progresējošā slimības gaita ar nopietnu deformāciju attīstību, gan ārpuslocītavu bojājuma attīstība rada pacienta funkcionālu mazspēju, darba spēju zudumu, invalidizāciju un samazina dzīvildzi. RA ir visbiežāk sastopamais iekaisuma artrīts un tā sastopamība līdz ar vecumu pieaug, kas rada nopietnu sociālekonomisku slogu. Neskatoties uz daudzajiem veiktajiem pētījumiem, precīza RA etiopatogēnēze joprojām nav skaidra. Ir būtiski turpināt pētījumus, kas, iespējams, atklātu un precizētu slimību izraisošus un tās gaitu ietekmējošus faktorus. Vīrusi un vīrusu infekcijas ir nozīmīgs riska faktors autoimūnu slimību attīstībai, jo īpaši ģenētiski predisponētiem cilvēkiem. Divām trešdaļām RA pacientu ir konstatēta saistība ar HLA-DR*4, kas pēc literatūras datiem norāda uz hronisku slimības gaitu (*Colmegna, Alberts-Grill, 2009*). Konstatēta vairāku autoimūnu slimību, to skaitā saistaudu slimību, multiplās sklerozes un Hašimoto tireoidīta attīstības saistība ar HHV-6 A/B infekciju (*Chapenko et al., 2003; Nora-Krukle et al., 2011; Caselli et al., 2012; Hayem, Hayem, 2012; Broccolo et al., 2013*). Ir parādīts, ka vairākas vīrusu infekcijas, to skaitā B19V, HHV-6 un HHV-7, var ietekmēt artrīta attīstību un gaitu. B19V infekcijas izraisīts artrīts nereti atbilst RA kritērijiem (*Colmegna, Alberts-Grill, 2009; Kerr, 2000; Khoqueer, 2009*) un ilgstoša B19V virēmija var veicināt izteikta un ilgstoša artrīta attīstību (*Ogawa et al., 2008*). 33% pacientu ar RA un 45% ar aksiālu spondiloartrītu sinoviālā šķidruma DNS atrastas *Varicella zoster* genoma secības, bet tās nav atrastas DNS, kas izdalīta no OA pacientu sinoviālā šķidruma un RA pacientu mononukleārām šūnām. Arī *herpes simplex* 1 un 2 vīrusa genoma secības konstatētas 33% RA pacientu DNS, kas izdalīta gan no asinīm, gan sinoviālā šķidruma (*Burgos et al., 2015*). Pastāv uzskats, ka cilvēka B19V kā etioloģiskais vai slimību veicinošais faktors var ietekmēt RA, sistēmiskās sarkanās vilkēdes, sklerodermijas, vaskulīta un antifosfolipīdu sindroma attīstību. B19V izraisīts artrīts atgādina RA gaitu ar simetrisku sīko locītavu bojājumu (*Franssila, Hedman, 2006; Kerr, 2000; Takasawa et al., 2004*).

Tomēr dažos pētījumos tiek noliegta B19V saistība ar RA attīstību. Iespējams, tas saistīts ar atšķirīgu RA gaitu, ar citu faktoru iesaisti RA attīstībā. Dažkārt pētījumu dati ir grūti interpretējami, jo ir sarežģīti atlasīt RA pacientus ar līdzīgu RA ilgumu, gaitu un saņemto ārstēšanu. Tiek veikti dažādi pētījumi, lai precizētu šūnu atbildi uz B19V antigēniem un iespējamo B19V genoma ekspresiju pacienta organismā (*Kozireva et al., 2008; Murai et al., 1999; Stahl et al., 2000; Takahashi et al., 1998*). Kaut gan B19V specifiskā šūnu imūnā

atbilde ir pētīta, veikts samērā maz pētījumu par atbildes reakcijas attīstību akūtas un persistēntas B19V infekcijas gadījumā. Par B19V persistēntas infekcijas lomu RA attīstībā liecina B19V infekcijas augstā sastopamība RA pacientu vidū, anti-B19 IgM klases antivielu iztrūkums lielākai daļai RA pacientu ar virēmiju un anti-B19 IgG klases antivielu klātbūtne šiem pacientiem, anti-B19 NS-1 IgG klases antivielu biežā konstatācija RA pacientiem salīdzinājumā ar veseliem indivīdiem un relatīvi zemā vīrusu slodze RA pacientiem ar virēmiju (*von Poblitzki et al.*, 1995; *Hemauer et al.*, 2000; *Kerr, Cunniffe*, 2000; *Lee et al.*, 2011). Šajā pētījumā noteikta B19V, HHV-6 un HHV-7 infekciju iespējamā saistība ar RA un OA etiopatogēnēzi.

Darbā apkopoti Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīcā klīnikā “Linezers” un klīnikā “Gaiļezers”, Traumatoloģijas un ortopēdijas slimnīcā un RSU A. Kirhenšteina Mikrobioloģijas un virusoloģijas institūtā, kā arī RSU Anatomijas un antropoloģijas institūtā veiktie pētījumi laikā no 2008. līdz 2016. gadam. Pētījumā iekļauti 103 RA un 78 OA pacienti, kā arī 43 veseli kontroles grupas indivīdi. Pacientu grupās un veseliem indivīdiem noteikta B19V, HHV-6 un HHV-7 infekcijas stadija un pētīta šo infekciju loma RA attīstībā. B19V antivielu analīze un B19V, HHV-6 un HHV-7 DNS noteikšana veikta RSU A. Kirhenšteina Mikrobioloģijas un virusoloģijas institūtā. Sinoviālo audu histoloģiskā un imūnhistoķīmiskā analīze veikta RSU Anatomijas un antropoloģijas institūtā.

No pētījumā iekļautiem 103 pacientiem tikai 20 nav saņēmuši imunosupresantus (GK, SMARM), jo šiem pacientiem slimība sākusies nesen un tie pētījumā iekļauti pirms ārstēšanas uzsākšanas. Pētāmā RA pacientu grupā lielākā pacientu daļa 39,8% ārstēšanā saņem MTX monoterapijā vai kombinācijā ar citiem bāzes medikamentiem. Kopumā 80,4% RA pacientu ārstēšanā lieto dažādus imunosupresantus monoterapijā vai kombinācijā. Pēc EULAR (*European League Against Rheumatism*) rekomendācijām RA ārstēšanas pamatā ir sintētiskie un bioloģiskie SMARM. Pirmās izvēles medikaments aktīva RA gadījumā ir MTX monoterapijā vai kombinācijā ar citiem bāzes medikamentiem (*Smolen et al.*, 2014).

Pēc slimības aktivitātes vidējiem rādītājiem (SLS, PLS, VAS rādījums, rīta stīvuma ilgums, DAS28 rādījums) lielākā daļa RA ir ar vidēji augstu un augstu slimības aktivitāti. RA pacientu grupā remisija pēc DAS28 noteikta 7,1% pacientu, zema slimības aktivitāte 6,1%, vidēji augsta RA aktivitāte 49,5% un augsta slimības aktivitāte 37,4% RA pacientiem. Pētījumā iekļauti pacienti, kuri ārstējās slimnīcā galvenokārt ar slimības gaitas pasliktināšanos, tādēļ slimības aktivitātes rādītāji lielākajai daļai RA pacientu ir paaugstināti.

Pēc radioloģiskajiem izmeklējumiem lielākā daļa (46,6%) RA pacientu atbilst trešajai radioloģiskajai stadijai, kas liecina par agresīvu slimības gaitu ar eroziju attīstību pētāmajā grupā (*Schett, Gravallese*, 2012). RA grupā komplikācijas konstatētas 46,9% pacientu, kas ir

tuvu literatūras datos norādītajam komplikāciju biežumam 40% (*Cojocar et al.*, 2010). Visbiežāk RA pacientu grupā konstatēta miopātija jeb muskuļu atrofija, PNS bojājums un osteoporoze. Muskuļu atrofijas veidošanos galvenokārt veicina slimības radītās sāpes, pietūkums, stīvums un locītavu deformācijas, kas liedz tās normāli kustināt. Osteoporozes attīstību veicina osteoklastu disfunkcija, citokīnu sistēmiska darbība, pacienta vecums, GK lietošana, slimības aktivitātes un progresijas radītais mazkustīgums, nepietiekama kalcija un D vitamīna uzņemšana un seropozitivitāte (*Mobini et al.*, 2012).

Lai izvairītos no gadalaiku un vecuma izraisītām B19V atšķirībām cirkulācijā, vienlaicīgi vākti asins paraugi RA un OA pacientiem un veseliem indivīdiem. Kopējā RA agresivitāte gan pēc RF, gan pēc anti-CCP ir vērtēta kā augsta. Vērtējot atsevišķi pēc RF un anti-CCP līmeņa, to paaugstinājums biežāk ir zems (attiecīgi, 50,3% un 53,8%) vai augsts (attiecīgi, 34,4% un 35,6%). Augstāka slimības agresivitāte nosaka agrīnākas erozīvas izmaiņas, straujāku slimības gaitu ar deformāciju un ārpuslocītavu bojājuma attīstību (*Heidari et al.*, 2009), nepieciešamību ārstēšanā pielietot SMARM kombinācijas un ilgstošāku ārstēšanas laiku remisijas sasniegšanai.

RA pacientu grupā trombocītu un hemoglobīna vidējais līmenis atbilst atbilstošajām references robežām, bet limfocītu vidējais skaits atbilst limfopēnijai. Limfopēnijas attīstība jādomā saistīta ar SMARM pielietošanu RA ārstēšanā (*Crowson et al.*, 2012).

Klīniskais grupas raksturojums atbilst vidēji aktīvam OA. Kā jau deģeneratīvam artrītam vidējais SLS un vidējais PLS noteikts mazāks kā RA pacientu grupā. VAS vidējais rādījums ir $43,0 \pm 23,2$ mm un vidējais rīta stīvuma ilgums $28,5 \pm 27,1$ minūtes.

Līdzīgi kā RA pacientu grupā arī OA pacientu trombocītu un hemoglobīna līmeņi atbilst atbilstošajām references robežām, bet limfocītu skaits atbilst limfopēnijai. Ne tikai SMARM, bet arī NSPL var izraisīt limfopēniju (*Mikaeloff et al.*, 2008). Vidējie laboratoriskie iekaisuma rādītāji CRO un EGĀ šajā grupā ir salīdzinoši zemi, attiecīgi $11,5 \pm 11,4$ mg/L un $14,5 \pm 8,1$ mm/st. OA pacientiem RF un anti-CCP vidējais līmenis atbilst references intervālam, kaut gan 1% veselas kontroles grupas indivīdiem (*Nam et al.*, 2016; *Zendman et al.*, 2006) un līdz pat 8% OA pacientiem var konstatēt pozitīvas anti-CCP antivielas (*Sauerland et al.*, 2005).

Pamatojoties uz *recomWell* un PQR rezultātiem RA pacienti sadalīti piecās grupās: (1) 37 RA pacienti ar pārciestu B19V infekciju (tikai B19 IgG klases antivielu klātbūtne), (2) 15 RA pacienti ar akūtu B19V infekciju (B19 IgM klases antivielu klātbūtne un/vai virēmija), (3) 14 RA pacienti ar latentu persistentu B19V infekciju (B19 IgG klases antivielu klātbūtne un B19V DNS asinīs), (4) 19 RA pacienti ar aktīvu persistentu B19V infekciju (B19V IgG klases antivielu klātbūtne un virēmija) un (5) 11 RA bez B19V infekcijas. Pie

akūtas infekcijas grupas pieskaitīti arī RA pacienti ar B19V IgM un IgG klases antivielām, bet bez vīrusa genoma secību klātbūtnes asins paraugu DNS un bez NS-1 IgG klases antivielām. Pilnu asiņu DNS PĶR ir negatīva, jo, acīmredzot, paraugs ir paņemts akūtās infekcijas stadijā, kad jau ir parādījušās B19V IgG klases antivielas un vīrusu slodze ir zema. Pie persistentas aktīvas infekcijas pieskaitīti arī tie RA pacienti, kuriem noteiktas B19V IgM un IgG klases antivielas, kā arī NS-1 IgG klases antivielas, bet vīrusspecifisko genoma secību klātbūtne nav konstatēta. Vīrusa genoma secības, iespējams, nav noteiktas zemās vīrusa slodzes dēļ.

Naciute ar kolēģiem noteikusi, ka B19V genomu biežāk konstatē RA pacientu seruma DNS salīdzinājumā ar veseliem indivīdiem (Naciute et al., 2016), savukārt Aktas ar kolēģiem konstatējis anti-B19 IgG klases antivielas pacientiem ar dažādām slimībām, tomēr visbiežāk RA pacientu grupā – 72,2% (Aktas et al., 2016). Tāpat noteikts, ka RA pacientu plazmas un/vai PAL un sinoviālā šķidruma DNS paraugos B19V genoma secības atrodamas biežāk (Kozireva et al., 2008). Tikai anti-B19 IgG klases antivielu klātbūtne var norādīt arī uz iepriekšēju inficēšanos ar B19V, pie kam šie dati saskan ar publicētajiem epidemioloģiskajiem datiem (Chen et al., 2006; Jorgensen et al., 2008; Kerr, 2000; Tzang et al., 2009).

Akūtas B19V infekcijas grupā ir 46,7% RA pacientu ar agrīnu RA – ar slimības ilgumu mazāku par vienu gadu. Arī iepriekš noteikts, ka RA pacientiem biežāk nekā kontroles grupas indivīdiem atrodami B19V marķieri (Chen et al., 2006) un akūta artrīta pacientiem ar pozitīviem B19V marķieriem biežāk attīstās progresējošs artrīts (Oğuz et al., 2002). Minētais liecina, ka pacientiem ar agrīnu RA ir augsta B19V infekcijas sastopamība. Akūta B19V infekcija ir konstatēta 15,3% RA pacientu, salīdzinājumā ar 5,3% kontroles grupas indivīdu, kas liek domāt par B19V nozīmi RA attīstībā. Anti-B19 IgG klases antivielas noteiktas visiem RA pacientiem ar virēmiju, kas liecina par persistentas B19V infekcijas aktivācijas/reaktivācijas nozīmi RA attīstībā. Ilgstoša B19V virēmija var veicināt arī izteikta un ilgstoša artrīta attīstību (Ogawa et al., 2008).

No visiem klīniskajiem parametriem tikai PLS ir konstatēta statistiski ticama atšķirība – tas lielāks RA pacientu grupā ar aktīvu persistentu B19V infekciju nekā ar pārciestu B19V infekciju, kas liecina, ka B19V infekcija var ietekmēt slimības aktivitāti. SLS un VAS vidējam rādījumam ir tendence atšķirties RA pacientu grupās ar dažādām B19V infekcijas aktivitātes stadijām, bet pārējie klīniskie parametri un slimības ilgums būtiski neatšķiras. Literatūrā pieejami atšķirīgi dati par B19V infekcijas saistību ar SLS un PLS (Oiwa et al., 2011). Arī kopējais komplikāciju biežums un atsevišķi katras komplikācijas biežums pētāmajās RA pacientu grupās būtiski neatšķiras.

Iegūtie dati liecina, ka B19V infekcijas aktivitāte pacientiem ar dažādu RA ārstēšanas stratēģiju būtiski neatšķiras.

B19V infekcija var izraisīt erozīvu artrītu (*Kerr, 2000; Mayer, 2003; Lungquist, 2005*), kaut gan mēs nekonstatējām radioloģisko stadiju būtisku atšķirību pacientiem ar dažādām B19V infekcijas aktivitātes stadijām.

Mūsu iepriekšējā pētījumā parādīts, ka augstāka RA slimības aktivitāte noteikta pacientiem ar konstatētiem B19V marķieriem (*Kakurina et al., 2015*). Šajā darbā laboratorisko rādītāju CRO, EGĀ un anti-CCP, kā arī kombinētā RA aktivitātes rādītāja DAS28 vidējais līmenis RA pacientu grupās ar dažādām B19V aktivitātes stadijām būtiski neatšķiras. Toties agresivitātes rādītāja RF vidējais līmenis ir augstāks RA pacientu grupā ar akūtu B19V infekciju salīdzinot ar pacientiem bez B19V infekcijas, kā arī ar RA pacientiem ar pārciestu B19V infekciju un latentu persistentu B19V infekciju. Vērtējot kopējo slimības agresivitāti pēc RF un anti-CCP paaugstinājuma pakāpes summāri, to konstatē augstāku RA pacientiem ar akūtu B19V infekciju nekā pacientiem bez B19V infekcijas un pacientiem ar pārciestu B19V infekciju. Arī iepriekš vairāki autori konstatējuši, ka B19V veicina dažādu antivielu, tai skaitā RF produkciju (*Kerr, 2000; Kerr, 2016; Meyer, 2003; Page et al., 2015*) un ka pēc akūtas B19V infekcijas paaugstinās RF līmenis (*Kerr, 2016; Murai et al., 1999*) un trīs gadus vēlāk attīstās erozīvs artrīts (*Murai et al., 1999*). Nācīte ar kolēģiem noteikusi, ka RA pacientiem ar B19V genoma secībām DNS, kas izdalīta no šūnām brīva seruma, ir augstāka slimības aktivitāte un agresivitāte, kā arī zemāks hemoglobīna līmenis. Konstatēta arī paaugstināta IL-6 līmeņa saistība ar augstāku slimības aktivitāti pēc DAS28 un CRO (*Nācīte et al., 2016*). Arī mūsu dati liecina, ka B19V var pasliktināt RA gaitu un veicināt tā progresiju.

Hemoglobīna, limfocītu un trombocītu vidējais līmenis RA pacientu grupās ar dažādām B19V infekcijas aktivitātes stadijām būtiski neatšķiras, tomēr trombocītu vidējam līmenim ir tendence būt augstākam RA pacientiem bez B19V infekcijas nekā pacientiem ar pārciestu B19V infekciju un RA pacientiem ar latentu persistentu infekciju. Tas saskan ar iepriekš publicētiem literatūras datiem, kuros norādīta B19V saistība ar imūnu trombocitopēniju (*Heegaard et al., 1999; Murray et al., 1994*).

RA attīstībā un gaitā būtiska loma ir iekaisuma citokīniem, jo īpaši TNF- α . B19V veicina dažādu hemokīnu un citokīnu produkciju (*Kerr et al., 2004*). Pacientiem ar akūtu B19V infekciju un ar aktīvu persistentu B19V infekciju TNF- α līmenis noteikts būtiski augstāks nekā pacientiem ar pārciestu B19V infekciju. Tāpat RA pacientiem ar akūtu B19V infekciju TNF- α līmenis ir statistiski ticami augstāks nekā pacientiem bez B19V infekcijas. Gan Kerr, gan Barash ar kolēģiem konstatējuši, ka B19V infekcija akūtā stadijā un pēc tās var

paaugstināt TNF- α līmeni (*Barash et al.*, 2003; *Kerr et al.*, 2001), tādā veidā veicinot RA attīstību pēc akūtas B19V infekcijas vai persistentas B19V infekcijas reaktivācijas. Visaugstākais IL-17 līmenis noteikts RA pacientu grupā bez B19V infekcijas. Tas gan ir pretrunā ar nesen publicētiem datiem, ka B19V specifiskas CD4⁺ T šūnas sekretē IL-17 (*Kumar et al.*, 2015). Iespējams, ka IL-17 līmeni šajā pētījumā ietekmējusi saņemtā RA ārstēšana attiecīgajās grupās. MMP-9 līmenis konstatēts ticami zemāks RA pacientiem ar aktīvu persistentu B19V infekciju nekā pacieniem ar pārciestu B19V infekciju un nekā pacientiem bez B19V infekcijas, kaut gan Tzang ar kolēģiem konstatējuši MMP-9 aktivitātes pieaugumu B19-VP1u ietekmē (*Tzang et al.*, 2009). Literatūrā ir pieejami dati, ka B19V infekcija paaugstina IL-6 līmeni (*Kerr*, 2016; *Naciute et al.*, 2016; *Tzang et al.*, 2009). Isa ar kolēģiem noteicis, ka agrīni pēc akūtas B19V infekcijas paaugstinās IL-12, tad IL-2, kamēr IL-10 ir zems (*Isa et al.*, 2007). Šajā pētījumā IL-2, IL-6, IL-10 un IL-12 vidējais līmenis pacientiem ar dažādām B19V infekcijas aktivitātes stadijām būtiski neatšķiras. Iespējams tas saistīts ar atšķirīgu asins paraugu ņemšanas laiku pēc akūtas B19V infekcijas.

B19V genoma ekspresija ir konstatēta gan RA pacientu sinoviālajos audos, gan sinoviālajā šķidrumā (*Takahashi et al.*, 1998; *Kerr*, 2000; *Mehraein et al.*, 2003; *Sasaki*, 2007; *Colmegna, Alberts-Grill*, 2009; *Khoqueer*, 2009), tomēr biežāk to konstatē agrīna RA sinoviālajos audos nekā sinoviālajā šķidrumā (*Stahl et al.*, 2000). Mūsu pētījumā B19V genomu secību sastopamības biežums RA sinoviālo audu un sinoviālā šķidruma paraugos neatšķiras. Jādomā, ka tas saistīts ar nelielo paraugu skaitu pētāmajās grupās.

Pamatojoties uz *recomLine* rezultātiem RA pacienti ir sadalīti četrās grupās: (1) 29 RA pacienti ar gadiem ilgu B19V infekciju, (2) 34 RA pacienti ar mēnešiem līdz gadiem ilgu B19V infekciju, (3) 14 RA pacienti ar nedēļas līdz mēnešiem ilgu B19V infekciju un (4) 19 RA pacienti bez B19V infekcijas. Septiņiem RA pacientiem B19V inficēšanās periods ir neskaidrs, tādēļ to dati tālākā apstrādē netika izmantoti. Grupas raksturo laika periodu kopš inficēšanās brīža ar B19V līdz pacienta iekļaušanai pētījumā.

Antivielas pret vismaz 5–6 dažādiem B19V antigēniem ir noteiktas 34,0% RA pacientu serumā un tikai 21,0% veselu kontroles indivīdu grupā. Anti-B19 NS-1 IgG klases antivielas, kas ir viens no B19V persistentas infekcijas rādītājiem (*Poblotzki et al.*, 1995; *Kerr et al.*, 2000; *Hemauer et al.*, 2000), konstatētas 32,0% RA pacientu un tikai 10,5% veselo kontroles indivīdu. Savukārt 59,8% OA pacientu konstatētas antivielas pret 4-5 dažādiem B19V antigēniem, IgG klases antivielas pret B19V NS-1 atrastas 22,1% OA pacientu. Dati liecina, ka RA pacientiem biežāk un vairāk attīstās antivielas pret dažādiem B19V antigēniem.

Hemauers ar kolēģiem konstatējis anti-B19 NS-1 antivielas 22% veselu indivīdu ar iepriekšēju infekciju un 80% indivīdu ar persistējošu vai ilgstošu infekciju (*Hemauer et al.*, 2000). Iespējams, šajā darbā izmantotais *recomLine* tests ir mazāk jutīgs nekā Hemauera izmantotā Westernblota metode. B19V veicina autoimūnas reakcijas inficētā saimnieka organismā. VP-1/VP-2 kapsīda proteīnu sekvenses ir līdzīgas saimnieka antigēniem. Anti-B19 VP-1/VP-2 IgG klases antivielām ir krusteniskā reakcija ar cilvēka II tipa kolagēnu, kardiopolipīnu, keratīnu un dsDNS (*Lunardi et al.*, 1998). Dažādas autoantivielas, to skaitā RF, anti-nukleārās, anti-dsDNS un antifosfolipīdu antivielas var tikt producētas akūtas B19V infekcijas laikā (*Kerr*, 2000; *Landenberg et al.*, 2007; *Lunardi et al.*, 2008). VP1 kapsīda proteīnam piemīt fosfolipāzes A₂ aktivitāte, kas var veicināt iekaisuma procesu caur arahidonskābes mediatoru noteiktu ceļu šūnās. B19V stimulē fosfolipāzes A₂ enzīmu producēt COX-2, MMP-9 un prostaglandīnu E2 (*Lu et al.*, 2006; *Tzang et al.*, 2009). B19V veicina normālo cilvēku sinoviālo fibroblastu invazivitāti un palielina to spēju degradēt skrimšļa matrici (*Ray et al.*, 2001). B19V spēj ietekmēt citokīnu sintēzi: ir pierādīts, ka B19V nestrukturālais NS-1 proteīns aktivē pro-inflamatoro citokīnu (IL-6 un TNF- α) ekspresiju šūnā (*Moffatt et al.*, 1996; *Fu et al.*, 2002; *Hsu et al.*, 2006) un rekombinantais B19V VP-1u proteīns palielina IL-6 un IL-1 β mRNS ekspresiju makrofāgos (*Tzang et al.*, 2009). Iespējams, ka šīs B19V īpašības ģenētiski predisponētiem indivīdiem persistentas B19V infekcijas gadījumā ietekmē RA attīstību. Ir ziņots, ka anti-B19-NS-1 IgM klases antivielu klātbūtne norāda uz RA diagnozi (*Tzang et al.*, 2009), un antivielas pret B19V NS-1 proteīnu saistītas ar hronisku, bet ne akūtu artrītu (*Kerr, Cunniffe*, 2000).

RA pacientiem nav konstatētas būtiskas atšķirības slimības klīniskajos parametros (SLS, PLS, VAS, rīta stīvums) un radioloģiskajā stadijā, DAS28, laboratoriskajos - slimības aktivitātes (EGĀ, CRO), agresivitātes (RF un anti-CCP) un citos klīniskajos (Hb, trombocīti, limfocīti) rādītājos, kā arī MMP-9 un citokīnu IL-2, IL-6, IL-10, IL-12 un TNF- α līmeņos, ņemot vērā inficēšanās ar B19V periodu pirms iekļaušanas pētījumā, kas noteikts pēc *recomLine* testa rezultātiem. Savukārt, ja vērtē slimības agresivitāti pēc RF vērtības, tad RA pacientiem ar mēnešiem līdz gadiem ilgu B19V infekciju biežāk nekā RA pacientiem ar nedēļām līdz mēnešiem ilgu B19V infekciju ir noteikts augsts RF līmenis, bet vidēji augsts RF līmenis biežāk ir konstatēts RA pacientiem ar nedēļām līdz mēnešiem ilgu B19V infekciju salīdzinājumā ar mēnešiem līdz gadiem ilgu B19V infekciju. Tas norāda uz iespējamu ilgstošas B19V infekcijas ietekmi slimības agresijas un progresijas veicināšanā. Komplikāciju biežums RA pacientu grupās ar dažādu B19V infekcijas laika posmu pirms iekļaušanas pētījumā statistiski ticami neatšķiras.

No noteiktajiem citokīniem tikai IL-17 vēro būtiskas atšķirības RA pacientu grupās ar dažādu B19V infekcijas laika posmu pirms iekļaušanas pētījumā. Citokīna IL-17 vidējais līmenis RA pacientiem ar mēnešiem līdz gadiem ilgu B19V infekciju ir zemāks nekā pacientiem bez B19V infekcijas un ar tendenci būt zemākam nekā pacientiem ar gadiem ilgu infekciju, bet pacientiem ar nedēļām-mēnešiem senu B19V infekciju IL-17 vidējais līmenis noteikts augstāks nekā RA pacientiem ar gadiem ilgu B19V infekciju un nekā pacientiem ar mēnešiem līdz gadiem ilgu infekciju. Atšķirīgie dati liedz spriest par B19V infekcijas ilguma ietekmi uz IL-17 līmeni. Iepriekš Kumars ar līdzautoriem parādījis, ka B19V CD4⁺ T šūnas veicina IL-17 produkciju (*Kumar et al.*, 2015).

Vairākos pētījumos pierādīta B19V infekcijas saistība ar RA attīstību, bet specifiska šūnu imūnā atbilde RA pacientiem joprojām ir neskaidra (*Takahashi et al.*, 1998; *Murai et al.*, 1999; *Stahl et al.*, 2000; *Kozireva et al.*, 2008; *Kakurina et al.*, 2015). Nozīmīgi panākumi šūnu imūnās atbildes noteikšanā pret B19V ļāvuši atklāt metodes, lai konstatētu pret B19V antigēniem vērstu šūnu imūno atbildi un B19V genoma ekspresiju pacienta organismā. Agrāk parādīts, ka pacientu, kuri iepriekš pārcietuši B19V infekciju, T limfocīti proliferē rekombinanta B19V VP-1/VP-2 proteīna ietekmē (*von Poblitzki et al.*, 1996; *Corcoran et al.*, 2000). Von Poblitzki ir noteicis, ka šie limfocīti ir CD4⁺ T šūnas. Tālākie pētījumi ir pierādījuši, ka imūnā atbilde ir vērsta pret vīrusa nestukturālo NS-1 proteīnu un pret VP1/VP2 B19V proteīniem (*Corcoran et al.*, 2000; *Mitchell*, 2001; *Tolfvenstam et al.*, 2001). Lielākā daļa CD4⁺ T šūnu atbilde vērsta pret strukturāliem proteīniem (*Isa et al.*, 2006), bet CD8⁺ T šūnu atbilde galvenokārt pret NS-1 proteīnu. CD8⁺ T šūnu atbilde attīstās akūtas infekcijas laikā un saglabājas mēnešiem ilgi vai pat pastiprinās pēc akūtas infekcijas likvidēšanas. Tas liecina, ka CD8⁺ T šūnām var būt būtiska nozīme B19V infekcijas kontrolēšanā (*Norbeck et al.*, 2005). Visi indivīdi ar akūtu, nesenu vai persistentu B19V infekciju, bet ne pacienti ar pārciestu infekciju, atbild uz VP-1 proteīna unikālo apvidu (*Franssila et al.*, 2005; *Linder et al.*, 2005). Indivīdiem ar persistentu B19V infekciju, salīdzinot ar anti-B19 seropozitīviem veseliem indivīdiem, biežāk novēro atbildes reakciju pret strukturālo proteīnu (*Isa et al.*, 2006). Kasprovicz ar kolēģiem B19V kapsīda proteīnos ir konstatējis imūndominanto peptīdu (LASEESAFYLEHSSFQLLG), kas ir gan nesen, gan sen inficētu indivīdu limfocītu subpopulāciju mērķis (*Kasprovicz et al.*, 2006). Limfocītu atbildes reakciju akūti inficētiem indivīdiem var noteikt *ex vivo*, bet sen inficētiem tikai kultivējot limfocītus. Domājams, ka persistentas B19V infekcijas gadījumā cilvēka organismā cirkulē vīrusa specifiski T limfocīti, ko nodrošina ilgstoša periodiska B19V proteīnu ekspresija. Tādos gadījumos T limfocītu proliferatīvo atbildi var konstatēt daudz agrāk nekā sen inficētiem indivīdiem. Šajā pētījumā ir izmantots VP-1/VP-2 peptīds, lai noteiktu T limfocītu

proliferācijas atbildes biežumu un ātrumu RA pacientiem un veseliem kontroles grupas indivīdiem ar akūtu un senu B19V infekciju abās grupās. Ir novērtēta arī terapijas ietekme uz T limfocītu proliferācijas atbildi pret B19V antigēniem, kas iepriekš nebija pētīta.

Nozīmīgi, ka B19V infekcijas marķieri un T limfocītu proliferatīvā atbilde pret B19V antigēniem biežāk konstatēta agrīna RA pacientiem. Tas liek domāt, ka B19V infekcijas biežums nav saistīts ar slimības ilgumu vai ilgstošu imunosupresīvu terapiju.

Lielākā RA pacientu daļa (64.2%) un visi veseli indivīdi ar akūtu B19V infekciju, kā arī 41.4% RA pacientu un 35.2% kontroles personas ar ilgāku B19V infekciju reaģē uz B19V peptīdu. Šie dati saskan ar Kasporovics un kolēģu konstatētajiem rezultātiem (*Kasprowicz et al.*, 2006). Tiesa, proliferatīvās atbildes ātrums starp senāk inficētiem RA pacientiem un senāk inficētiem kontroles grupas indivīdiem noteikts atšķirīgs. Daļa no ilgāk inficētiem RA pacientiem reaģē uz B19V antigēniem trešajā dienā, bet neviens no veselu personu grupas ar senāku B19V infekciju trešajā dienā nereaģē. Pētījuma rezultāti parāda, ka nesen inficētu RA pacientu T limfocīti reaģē uz VP-1/VP-2 ātrāk nekā senāk inficētu kontroles grupas indivīdu T limfocīti. T limfocītu proliferatīvā atbilde liecina par to augstu jutību uz vīrusa antigēniem (sensibilizāciju) un iespējamu B19V persistētas infekcijas iesaisti RA attīstībā. Analizējot T limfocītu proliferatīvās reakcijas datus RA pacientu grupā, ir konstatētas būtiskas atšķirības atkarībā no MTX lietošanas. Spēcīga T limfocītu proliferatīvā atbilde pret B19V antigēniem trešajā un sestajā dienā biežāk noteikta RA pacientiem, kuri nesaņem MTX terapiju salīdzinājumā ar pacientiem, kuri terapijā ir lietojuši MTX monoterapijā vai kombinācijā ar citiem medikamentiem. Pacientiem, kuri saņem SMARM terapiju, un jo īpaši MTX monoterapijā vai kombinācijā ar citiem SMARM, T limfocītu proliferatīvā atbilde ir kavēta. Iespējams, ka MTX kavē RA pacientu T šūnu proliferatīvo atbildi pret B19V antigēniem. Tajā pašā laikā RA pacientu, kuri saņem MTX, skaits ar spēcīgu proliferatīvo atbildi trešajā dienā ir izteikti lielāks nekā kontroles grupas personu skaits, bet sestajā dienā šī atšķirība izzūd. Tas neļauj izteikt gala secinājumus par MTX terapijas nomācošo ietekmi uz B19V specifisko šūnu atbildi.

Šis ir pirmais pētījums, kur RA pacientiem ar akūtu un pārciestu B19V infekciju tiek noteikts T limfocītu proliferatīvās atbildes biežums un ātrums pret B19V antigēniem, tai skaitā VP-1/VP-2 peptīdu un izvērtēta RA terapijas ietekme uz to. Konstatēts, ka RA pacienti ar B19V infekcijas marķieriem atbild uz B19V antigēniem ātrāk nekā veselas kontroles personas. Savukārt MTX lietotāju skaits ar izteiktu proliferatīvo atbildi pret B19V antigēniem ir izteikti mazāks nekā MTX nelietotāju skaits ar izteiktu proliferācijas atbildi.

Ir vērtēta RA terapijas ietekme uz B19V marķieriem un laboratoriskajiem testiem. Salīdzinot RA pacientus, kuri ir saņēmuši tikai NSPL, ar RA pacientiem, kuri ir saņēmuši

kādu no imūnsupresīviem medikamentiem (sSMARM, bSMARM, GK), nav konstatētas būtiskas atšķirības ne pēc B19V infekcijas aktivitātes stadijas (pēc *recomWell* testa), ne arī pēc inficēšanās perioda ar B19V pirms iekļaušanas pētījumā (pēc *recomLine* testa). T limfocītu proliferatīvā atbilde trešajā dienā ir ar tendenci būt zemākai, sestajā dienā ticami zemāka SMARM lietotāju grupā nekā nelietotāju grupā. Tas liecina, ka gan GK, gan SMARM kavē B19V specifisko T limfocītu proliferatīvo atbildi. B19V NS-1 specifisko IgM un IgG klases antivielu sastopamība neatšķiras imūnsupresantu lietotāju un nelietotāju grupās. Imūnsupresantu lietotājiem B19V DNS secību sastopamība DNS paraugos, kas izdalīti no šūnām brīvas plazmas, ir zemāka nekā to nelietotāju vidū. Citokīnu un MMP-9 līmenis imūnsupresantu lietotāju un to nelietotāju vidū neatšķiras.

RA pacientiem, kuri terapijā ir saņēmuši sSMARM, biežāk konstatētas IgG klases antivielas pret B19V NS-1 salīdzinājumā ar tiem, kas šo terapiju nav saņēmuši ($p = 0,08$). Jādomā, ka tas saistīts ar lielāku slimības ilgumu SMARM lietotāju grupā. B19V DNS secību sastopamība asinīs, plazmā, sinoviālajā šķidrumā vai sinoviālajos audos sSMARM lietojošiem un nelietojošiem RA pacientiem neatšķiras. RA pacientiem, kuri lieto tikai vienu sSMARM ne pēc viena parametra statistiski ticamas atšķirības nav konstatētas. Savukārt, ja RA pacients lieto divus vai vairāk sSMARM, T limfocītu proliferatīvā atbilde uz B19V antigēniem gan trešajā, gan sestajā dienā ir ticami zemāka nekā sSMARM nelietotāju grupā. B19V infekcijas marķieru sastopamība pēc *recomWell* un pēc *recomLine* testa, un B19 DNS secību sastopamības asinīs, plazmā, sinoviālajos audos un sinoviālajā šķidrumā RA pacientu grupās, kuri lieto vai nelieto vismaz divus sSMARM, neatšķiras. Tas ļauj secināt, ka pielietojot kombinētu sSMARM terapiju, samazinās T limfocītu proliferatīvā atbilde pret B19V antigēniem, bet citus B19V marķierus tā būtiski neietekmē.

Nav konstatēta atšķirība B19V infekcijas dažādu stadiju sastopamībā pēc *recomWell*, B19V infekcijas atšķirīgu inficēšanās periodu pirms iekļaušanas pētījumā pēc *recomLine*, salīdzinot GK lietotāju un nelietotāju grupas. GK lietošana būtiski neietekmē T limfocītu proliferatīvo atbildi pret B19V antigēniem ne trešajā, ne sestajā dienā, IgG un IgM klases antivielu pret B19V NS-1 sastopamību. GK lietotājiem retāk nekā to nelietotājiem ir konstatētas B19V DNS secības asinīs, kamēr B19V DNS sastopamība plazmā, sinoviālajā šķidrumā un audos statistiski neatšķiras. Kopumā GK būtiski neietekmē B19V marķierus.

B19V infekcijas dažādu stadiju, kas noteiktas pēc *recomWell* testa, B19V infekcijas atšķirīgo inficēšanās periodu pirms pacienta iekļaušanas pētījumā (pēc *recomLine* testa) sastopamības biežums MTX lietotāju un nelietotāju vidū būtiski neatšķiras. IgG un IgM klases antivielu pret B19V NS-1 sastopamība, B19V genoma secību sastopamība DNS, kas izdalīta no asinīm, šūnām brīvas asins plazmas, sinoviālā šķidruma un audiem MTX lietotāju

un nelietotāju vidū statistiski ticami neatšķiras. Abās ārstēšanas grupās (ar un bez MTX) sestajā dienā T limfocītu proliferatīvā aktivitāte ir ievērojami augstāka nekā trešajā dienā. RA pacientiem, kuri nav saņēmuši MTX terapiju, ir ievērojami augstāka vidējā T limfocītu proliferatīvā aktivitāte gan trešajā, gan sestajā dienā, salīdzinot ar kontroles grupas indivīdiem noteikto vidējo T limfocītu proliferatīvo aktivitāti kā trešajā, tā sestajā dienā. Nav konstatētas T limfocītu proliferatīvās atbildes aktivitātes būtiskas atšķirības starp RA pacientiem ar un bez MTX terapijas, kā arī starp RA pacientiem ar MTX terapiju un veseliem indivīdiem. Pētījuma dati parāda, ka lielāks RA pacientu skaits ar augstu T limfocītu proliferatīvo atbildi ir pacientu grupā, kuri nesaņem ārstēšanu ar MTX.

To RA pacientu grupā, kuri lieto sSMARM bez MTX, kā arī RA pacientu grupā, kuri lieto bSMARM, B19V infekcijas aktivitātes stadijas pēc *recomWell*, kā arī B19V infekcijas periods pēc *recomLine* testa un T limfocītu proliferatīvā atbilde uz B19V antigēniem trešajā un sestajā kultivācijas dienā, kā arī IgM un IgG klases antivielu pret B19V NS-1 sastopamība statistiski neatšķiras no RA pacientiem, kuri nelieta sSMARM bez MTX. B19V specifiskās DNS sastopamība DNS paraugos, kas izdalīti no asinīm, šūnām brīvas asins plazmas, sinoviālā šķidruma un audiem būtiski neatšķiras. Dati liecina, ka būtiskāk B19V infekcijas marķierus ietekmē MTX nevis citi sSMARM.

Pamatojoties uz *recomWell* un PQR rezultātiem OA pacienti ir iedalīti piecās grupās: (1) 44 OA pacienti ar pārciestu B19V infekciju, (2) 9 OA pacienti ar aktīvu persistentu B19V infekciju, (3) 9 OA pacienti ar latentu persistentu B19V infekciju, (4) 5 OA pacienti ar akūtu B19V infekciju (5) 11 OA pacienti bez B19V infekcijas.

OA pacientiem nav konstatētas statistiski ticamas atšķirības slimības ilgumā, slimības klīniskajos parametros (SLS, PLS, rīta stīvums), kā arī laboratoriskajos parametros (EGĀ, CRO, RF un anti-CCP, hemoglobīns, trombocīti, limfocīti) atkarībā no B19V infekcijas aktivitātes stadijas, kas noteiktas pēc *recomWell* testa. Tas liecina, ka B19V infekcijas aktivitāte būtiski neietekmē OA gaitu. Vienīgās izmaiņas noteiktas MMP-9, IL-17 un TNF- α vidējos līmeņos. Pie kam būtiski augstāks MMP-9 un IL-17 vidējais līmenis konstatēts OA pacientu grupās bez B19V infekcijas. Tikai augstāks TNF- α līmenis ir noteikts OA pacientiem ar aktīvu persistentu B19V infekciju salīdzinājumā ar OA pacientiem ar latentu persistentu B19V infekciju, pārciestu B19V infekciju un bez B19V infekcijas. Savukārt citokīnu IL-2, IL-6, IL-10 un IL-12 līmenis OA pacientu grupās atkarībā no B19V infekcijas aktivitātes stadijas ticami neatšķiras. OA pacientu grupās ar dažādām B19V infekcijas aktivitātes stadijām atšķiras B19V genoma secību sastopamības biežums sinoviālajos audos ($p = 0,045$). Tās biežāk konstatētas pacientiem ar latentu persistentu B19V infekciju. Dati liecina, ka B19V infekcijas dažādas aktivitātes stadijas OA gaitu ietekmē tikai nedaudz.

Pamatojoties uz *recomLine* rezultātiem, OA pacienti ir iedalīti četrās grupās: (1) 19 OA pacienti ar gadiem senu B19V infekciju, (2) 31 OA pacienti ar mēnešiem līdz gadiem senu B19V infekciju, (3) 9 OA pacienti ar nedēļām-mēnešiem senu B19V infekciju un (4) 3 veseli indivīdi bez B19V infekcijas. OA pacientu grupā septiņiem indivīdiem B19V infekcijas stadija bija neskaidra, tādēļ to dati tālākā apstrādē netika izmantoti.

OA pacientiem ar atšķirīgiem B19V inficēšanās periodiem pirms iekļaušanas pētījumā, kas noteikti pēc *recomLine* testa, nav konstatētas būtiskas atšķirības ne slimības klīniskajos, ne laboratoriskajos parametros. No klīniskajiem parametriem vienīgi rīta stīvuma ilgums ir būtiski ilgāks pacientiem ar mēnešiem līdz gadiem ilgu B19V infekciju nekā pacientiem ar nedēļām-mēnešiem ilgu B19V infekciju. Bet no laboratoriskajiem parametriem tikai trombocītu vidējais līmenis ir būtiski augstāks OA pacientiem bez B19V infekcijas, kā arī OA pacientiem ar gadiem ilgu B19V infekciju nekā pacientiem ar nedēļām-mēnešiem ilgu B19V infekciju. Minētais liecina par salīdzinoši nelielu B19V infekcijas ietekmi uz OA klīnisko un laboratorisko gaitu.

Statistiski ticami augstāks IL-17 vidējais līmenis noteikts OA pacientu grupā bez B19V infekcijas, salīdzinot ar OA pacientiem ar gadiem ilgu B19V infekciju ($p = 0,01$) un salīdzinot ar OA pacientiem ar nedēļām-mēnešiem ilgu B19V infekciju ($p = 0,05$) pirms iekļaušanas pētījumā. Pārējo citokīnu TNF- α , IL-2, IL-6, IL-10 un IL-12 līmenis OA pacientiem ar dažādiem inficēšanās ar B19V perioda garumiem pirms iekļaušanas pētījumā (noteiktiem pēc *recomLine* testa) būtiski neatšķiras. Savukārt ievērojami zemāks MMP-9 vidējais līmenis konstatēts OA pacientiem ar nedēļām-mēnešiem senu B19V infekciju salīdzinot ar pacientiem bez B19V infekcijas ($p = 0,001$). Pētījuma dati liecina, ka B19V infekcijas ilgums būtiski neietekmē citokīnu produkciju OA pacientiem. Aslan ar kolēģiem ir noteicis augstāku IL-6 līmeni OA pacientiem, bet tā paaugstinājums ir atkarīgs no OA bojājuma pakāpes locītavā. Iespējams mēs būtu guvuši citādus datus, ja iedalītu OA pacientus grupās atkarībā no skartās locītavas bojājuma pakāpes (Aslan et al., 2008).

Pamatojoties uz *recomWell* un PQR rezultātiem veseli indivīdi ir sadalīti piecās grupās: (1) 12 kontroles grupas indivīdi ar pārciestu B19V infekciju, (2) viens vesels indivīds ar aktīvu persistentu B19V infekciju, (3) viens kontroles grupas indivīds ar latentu persistentu B19V infekciju, (4) viens kontroles grupas indivīds ar akūtu B19V infekciju un (5) 4 veseli indivīdi bez B19V infekcijas. Veseliem indivīdiem retāk kā RA un OA pacientiem konstatē akūtu un aktīvu persistentu B19V infekciju.

Veselu kontroles grupas indivīdu serumā ir konstatētas antivielas pret ne vairāk kā četriem dažādiem B19V antigēniem. Veseliem kontroles grupas indivīdiem ar dažādām B19V infekcijas stadijām, kas noteiktas pēc *recomWell* testa, nav būtiska atšķirība ne T limfocītu

proliferatīvā atbildē trešajā un sestajā dienā, ne MMP-9, ne citokīnu līmeņos. Arī B19V secību klātbūtne DNS, kas izdalīta no pilnām asinīm, šūnām brīvas asins plazmas, un sinoviālajiem audiem, kā arī IgG klases antivielu pret B19V NS-1sastopamība šajās grupās būtiski neatšķīrās.

B19V var izmainīt citokīnu līmeni plazmā RA pacientiem un veseliem indivīdiem (*Naciute et al.*, 2016; *Naciute et al.*, 2017). Mūsu darbā, salīdzinot veselus kontroles grupas indivīdus ar pārciestu B19V infekciju un RA pacientu grupu ar pārciestu B19V infekciju, būtiskas atšķirības MMP-9, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17 un TNF- α līmenī netika konstatētas. Savukārt augstāks IL-10 līmenis noteikts RA pacientu grupā ar pārciestu B19V infekciju nekā veselu indivīdu grupā ar pārciestu B19V infekciju. Minētais liecina, ka tikai IL-10 līmeni ietekmē citi faktori, nevis B19V infekcija. B19V genomu sastopamība sinoviālajos audos un sinoviālajā šķidrumā šajās grupās nozīmīgi neatšķīrās.

Netika noteiktas būtiskas atšķirības MMP-9 un citokīnu līmeņos, kā arī B19V genoma sastopamības biežumā sinoviālajos audos un sinoviālajā šķidrumā, salīdzinot OA pacientu grupu un veselus kontroles grupas indivīdus ar pārciestu B19V infekciju abās pētāmajās grupās.

RA pacientiem statistiski ticami biežāk kā veseliem kontroles indivīdiem var konstatēt HHV-6 genoma klātbūtni un paaugstinātu vīrusa slodzi (*Alvarez-Lafuente et al.*, 2005). Arī Brokolo ar kolēģiem HHV-6 genoma secības no šūnām brīvā serumā (virēmija) un anti-HHV-6 IgG klases antivielas ievērojami biežāk atradis saistaudu slimību, to skaitā RA, pacientiem, salīdzinot ar veseliem kontroles grupas indivīdiem (*Broccolo et al.*, 2013). Mēs neatrodam būtisku persistentas HHV-6 un HHV-7 infekcijas, kā arī HHV-6 un HHV-7 reaktivācijas atšķirību RA un OA pacientu un veselu indivīdu grupās. Hroniska iekaisuma procesā locītavā konstatē limfocītus, kas satur HHV-6 un HHV-7 genoma secības, kas liecina par to iespējamo lomu slimības attīstībā. Paliek neskaidrs, kamdēļ OA pacientu sinoviālajos audos tik lielā daudzumā konstatē HHV-7. Neskatoties uz līdzīgu persistentas HHV-6 un HHV-7 infekcijas sastopamību RA un OA pacientu grupās, RA pacientu sinoviālajā šķidrumā ar tiešo PQR HHV-6 DNS noteikts ievērojami biežāk kā OA pacientu grupā ($p = 0.02$). RA un OA pacientu sinoviālajos audos nav konstatēta HHV-6 monoinfekcija, kā arī HHV-7 DNS sastopamība abu pacientu grupu sinoviālajos audos ir līdzīga. Savukārt RA pacientu sinoviālajos audos vienlaicīgas HHV-6 un HHV-7 infekcijas sastopamības biežums ir ievērojami lielāks nekā OA pacientu audos ($p = 0.02$). HHV-6 reaktivitāte visos PQR pozitīvos RA gadījumos tika apstiprināta ar imūnhistokīmiju, bet tas neizslēdz vienlaicīgu HHV-7 infekcijas klātbūtni un iespējamo vīrusu antigēnu noteikšanu. HHV-6 un/vai HHV-7 DNS konstatēšana locītavas dobumā var liecināt par iespējamību, ka vīrusu replikācija saistīta

vai ar primāriem RA imūniem traucējumiem vai ar imunosupresīvo medikamentu radītu imūno depresiju.

Ir novērota atšķirīga HHV-6 un/vai HHV-7 ietekme uz RA klīniskajiem parametriem. SLS un PLS, kā arī VAS RA pacientiem ar dažādām HHV-6 un/vai HHV-7 infekcijas aktivitātes stadijām būtiski neatšķīrās. Rīta stīvuma ilgums noteikts ievērojami mazāks pacientiem ar aktīvu HHV-6 infekciju nekā ar latentu HHV-6 infekciju. Šāds novērojums skaidrojams ar pielietotās ārstēšanas stratēģiju – seši RA pacienti ar aktīvu HHV-6 infekciju ir saņēmuši spēcīgu imunosupresantu glikokortikoīdu ar vai bez sSMARM un tikai divi pacienti no šīs grupas ir saņēmuši nespecifisku terapiju ar NSPL. OA pacientu grupās ar dažādām HHV-6 un HHV-7 infekcijas aktivitātes stadijām nav noteiktas slimības klīnisko parametru būtiskas atšķirības.

Iepriekš gan Vassilopoulos, gan Nards ar kolēģiem konstatējuši, ka hroniskas vīrusa infekcijas reaktivāciju var izraisīt ārstēšana ar imunosupresīvajiem medikamentiem (Vassilopoulos, Calabrese, 2007; Nard *et al.*, 2015). Komars ar kolēģiem noteicis, ka pacientiem ar juvenilu reimatoīdo artrītu, Krona slimību un čūlaino kolītu, kuri ārstēšanā lieto bioloģisko medikamentu abataceptu, HHV-6 vīrusa genoms nav konstatēts biežāk kā veseliem kontroles indivīdiem (Comar *et al.*, 2013). Šajā pētījumā nav konstatēta imunosupresīvās terpijas ietekme uz HHV-6 un HHV-7 infekcijas sastopamību. Tajā pašā laikā ne MTX, ne bioloģisko medikamentu monoterapijas grupās netika konstatēta infekcijas reaktivācija. Šie medikamenti ir spēcīgi imunosupresanti un, iespējams, tie kavē HHV-6 un HHV-7 infekcijas reaktivāciju. Alvarez-Lafuente ar līdzautoriem novērojuši ievērojami augstu HHV-6 DNS sastopamību RA pacientiem salīdzinājumā ar veselām kontroles grupas personām (Alvarez-Lafuente *et al.*, 2009), un Rollins ar kolēģiem konstatējuši, ka OA gadījumā var būt Epšteina-Barra vīrusa transmisija vai reaktivācija (Rollin *et al.*, 2009). Davis ar kolēģiem nav atradis būtisku saistību starp citomegalovīrusa un Epšteina-Barra vīrusa specifisko antivielu klātbūtni ar pacientu dzimumu, vecumu, slimības ilgumu (no simptomu sākuma), RF, ACPA un DAS28 līmeni, nespēku, sāpju izteiktību, HAQ [health assessment questionnaire (veselības aptaujas)] rezultātiem un SF-36 fiziskā vai mentālā stāvokļa rādītājiem, kā arī ar MTX, bSMARM vai prednizolona ietekmi (Davis *et al.*, 2012). Citi autori uzskata, ka vīrusa infekcijai ir otršķirīga loma – tā attīstoties cirkulējošu ACPA klātbūtnē un veicina RA pirmsiekaisuma fāzes pāreju hroniskā sinovītā (van de Sande *et al.*, 2011).

Pētījumā neesam konstatējuši būtisku HHV-6 un HHV-7 infekcijas saistību ar RA komplikāciju attīstību. Mugurkaula kakla daļas bojājumu un sklerītu novēro tikai RA pacientu grupā ar latentu HHV-6 un/vai HHV-7 infekciju. Vienu no vēlīnajām RA komplikācijām –

miopātisko sindromu, konstatē ievērojami biežāk RA pacientiem ar latentu HHV-7 infekciju nekā ar aktīvu HHV-7 infekciju. Tas ļauj spriest, ka ne tikai aktīva, bet arī latentā infekcija var veicināt slimības progresiju. Komplikāciju biežums ir augstāks RA pacientu grupā ar aktīvu HHV-6 monoinfekciju.

Vairākos pētījumos noteikts, ka anti-CMV (citomegalovīruss) pozitīviem RA pacientiem attīstas izteiktākas locītavu destruktīvās izmaiņas (*Davis et al.*, 2012; *Pierer et al.*, 2012). Savukārt šajā darbā konstatējam smagāku rentgenoloģisko stadiju RA pacientiem ar vienlaicīgu aktīvu HHV-6 un HHV-7 infekciju.

Iekaisuma marķiera CRO vidējais līmenis ir ievērojami augstāks RA pacientiem ar latentu HHV-7 infekciju nekā pacientiem ar aktīvu HHV-7 infekciju. Gandrīz visi RA pacienti ar aktīvu HHV-7 ir saņēmuši terapiju ar glikokortikoidiem un/vai sSMARM, kas var ievērojami mazināt slimības aktivitāti. Arī Broccolo ar kolēģiem nav konstatējis saistību starp HHV-6 infekcijas reaktivāciju un RA aktivitāti (*Broccolo et al.*, 2013).

RA agresivitātes rādītāju RF un anti-CCP vidējais līmenis būtiski neatšķiras RA pacientu grupās ar dažādiem HHV-6 un/vai HHV-7 infekcijas marķieriem.

OA pacientu grupā slimības aktivitātes rādītāja CRO vidējais līmenis konstatēts ievērojami augstāks pacientiem ar latentu HHV-7 infekciju nekā pacientiem bez HHV-6 un HHV-7 infekcijas. Savukārt EGĀ vidējais līmenis OA pacientu grupās ar dažādām HHV-6 un HHV-7 aktivitātes fāzēm būtiski neatšķiras, kas var liecināt, ka HHV-6 un HHV-7 infekcija maz ietekmē OA aktivitāti.

Neskatoties uz to, ka nav konstatētas būtiskas persistētas tikai HHV-6 un tikai HHV-7 un vienlaicīgas HHV-6 un HHV-7 infekcijas un reaktivācijas sastopamības atšķirības starp RA un OA pacientu grupām un kontroles grupas personām, ir noteikts, ka abas – gan aktīva, gan latentā HHV-6 un/vai HHV-7 infekcija palielina RA aktivitāti un progresiju pēc vairākiem klīniskiem un laboratoriskiem parametriem. Tas var liecināt, ka HHV-6 un/vai HHV-7 infekcija ietekmē slimības aktivitāti un agresiju, bet šo vīrusu reaktivācija var attīstīties uz imunosupresīvās terapijas fona. 80.9% RA pacientu ar HHV-6 un/vai HHV-7 reaktivāciju saņem glikokortikoidus, MTX un leflunomīdu, kas ir izteikti imunosupresanti, dažādās kombinācijās vai atsevišķi. Tajā pašā laikā Kavada ar kolēģiem noteicis, ka MTX un tofacitiniba terapija netietekmē HHV-6 vīrusa slodzi juvenila idiopātiskā artrīta pacientiem (*Kawada et al.*, 2012). Par ietekmi uz RA gaitas smagumu liecina augstā RA komplikāciju sastopamība pacientiem ar aktīvu tikai HHV-6 infekciju, kā arī smagāka radioloģiskā RA stadija pacientiem ar vienlaicīgu aktīvu HHV-6 un HHV-7 infekciju. HHV-6 un HHV-7 ietekme uz slimības aktivitāti un agresiju ir izteiktāka RA pacientu nekā OA pacientu grupā.

5. SECINĀJUMI

1. Gan RA un OA pacientiem, gan veseliem indivīdiem atrod B19V, HHV-6 un -7 infekcijas marķieru klātbūtni, taču to biežums un aktivitātes stadija ir atšķirīgi:
 - a. Akūtu un aktīvu persistentu B19V infekciju biežāk konstatē RA pacientiem, salīdzinot ar citām pētāmajām grupām. Turklāt 46,7% RA pacientiem ar akūtu B19V infekciju ir agrīna slimības stadija, kas norāda uz iespējamu vīrusa nozīmi RA attīstībā. Anti-B19 NS-1 IgG klases antivielas, kas ir viens no B19V peristentas infekcijas rādītājiem, arī biežāk konstatē RA pacientiem nekā pārējās pētāmajās grupās.
 - b. Vienīgi RA pacientu sinoviālā šķidruma DNS paraugos atrastas tikai HHV-6 genoma secības, bet, salīdzinot ar OA pacientiem, RA pacientu sinoviālo audu DNS paraugos ticami biežāk vienlaicīgi noteiktas HHV-6 un -7 genomu secības, kas liecina par būtiskāku HHV-6 un -7 infekcijas iesaisti RA attīstībā.
2. B19V, HHV-6 un -7 infekcijas aktivitātes stadijas būtiski neatšķiras RA pacientiem ar dažādu RA ārstēšanu. Jāpiezīmē, ka MTX monoterapijas un bSMARMs lietotāju grupās netika konstatēta ne HHV-6, ne HHV-7 infekcijas reaktivācija, bet B19V infekcijas aktivitātes stadijas neatšķiras.
3. RA pacientu T limfocītu proliferatīvā atbilde uz B19V antigēniem ir biežāka un ātrāka, salīdzinot ar veseliem indivīdiem, kas norāda uz persistentas B19V infekcijas esamību RA pacientiem. Ārstēšana ar MTX nomāc T limfocītu proliferatīvo atbildi pret B19V antigēniem.
4. RA pacientiem ar aktīvu B19V infekciju ir visaugstākais TNF- α līmenis, kas var veicināt RA attīstību pēc akūtas B19V infekcijas vai pēc persistentas B19V infekcijas reaktivācijas. OA gadījumā TNF- α līmenis ir augstāks pacientiem ar aktīvu persistentu B19V infekciju, kas liecina, ka B19V reaktivācija ietekmē arī OA gaitu. Veseliem indivīdiem noteikto iekaisuma citokīnu līmenis grupās ar dažādām B19V, HHV-6 un -7 infekcijas aktivitātes stadijām ir līdzīgs. B19V infekcijas ilgums pirms indivīda iekļaušanas pētījumā neietekmē citokīnu produkcijas izmaiņas nevienā no pētāmajām grupām.
5. Vērtējot pēc klīniskajiem parametriem, pietūkušo locītavu skaits ir lielāks RA pacientu grupā ar aktīvu persistentu B19V infekciju, kas liecina, ka B19V infekcija ietekmē slimības aktivitāti, un B19V infekcija būtiski neietekmē RA komplikāciju biežumu. Savukārt RA pacientu grupā ar latentu persistentu HHV-6 infekciju ir ilgāks rīta stīvums, bet grupā ar latentu persistentu HHV-6 un HHV-7 infekciju attīstās smagākas komplikācijas. Vērtējot pēc laboratoriskajiem parametriem, RA pacientiem ar B19V

virēmiju biežāk konstatē paaugstinātu RF, kā arī kopējo slimības agresivitāti, kas noteikta pēc RF un anti-CCP paaugstināšanās pakāpes un kas liecina par B19V lomu RA gaitas pasliktināšanā. RA slimības laboratorisko aktivitāti un agresivitāti persistenta HHV-6 un -7 infekcija būtiski neietekmē. B19V, HHV-6 un -7 infekcija neietekmē RA radioloģisko stadiju un OA gaitu.

6. B19V, HHV-6 un -7 infekcija ietekmē RA attīstību un gaitu – galvenokārt akūta un aktīva persistenta B19V infekcija un latentā/persistenta HHV-6 un -7 infekcija, tādējādi nulles hipotēze neapstiprinās.

6. PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS

Balstoties uz pētījumā iegūtajiem datiem, ieteikumi klīniskajai praksei ir:

1. Ja pacientam ar vīrusa infekciju attīstās artrīta aina, izraisītāja precizēšanai jāveic virusoloģiskā testēšana, jo B19V, HHV-6 un HHV-7 var saglabāties latentā formā, tad reaktivēties un veicināt RA attīstību.
2. Vīrusu veicināts artrīts var būt arī agrīns RA.
3. Ja RA pacientam attīstās akūta un/vai aktīva persistenta B19V infekcija, izvēles medikaments ir MTX. Nepieciešamības gadījumā pielietot kombinētu terapiju, bet vienam no SMARM ir jābūt MTX.
4. Pasliktinoties RA gaitai, var būt nepieciešams noteikt vīrusu infekcijas marķierus, lai savlaicīgi uzsāktu atbilstošu artrīta ārstēšanu.

LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Agut, H. 2011. Deciphering the clinical impact of acute human herpesvirus 6 (HHV-6) infections. *J. Clin. Virol.* 52(3), 164-171.
2. Agut, H., Bonnafous, P., Gautheret-Dejean, A. 2017. Update on infections with human herpesviruses 6A, 6B, and 7. *Med. Mal. Infect.* 47(2), 83-91.
3. Ahrem, M. J., Smith M. D. 1997. Rheumatoid arthritis. *Med. J. Austral.* 166, 156-161.
4. Akhtar, N., Haqqi T. M. 2012. MicroRNA-199a* regulates the expression of cyclooxygenase-2 in human chondrocytes. *Ann. Rheum. Dis.* 71, 1073-1080.
5. Aktaş, O., Aydın, H., Uslu, H. 2016. Serological prevalence of human parvovirus B19 in diseases or disorders related to different human body systems. *Turk. J. Med. Sci.* 46(2), 368-373.
6. Albert, L. J., Inman, R. D. 1999. Molecular mimicry and autoimmunity. *N. Engl. J. Med.* 341, 2068-2074.
7. Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A., Funovits, J., Felson, D., et al. 2010. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum.* 62, 2569-2581.
8. Alfadley, A., Aljubran, A., Hainau, B., Alhokail, A. 2003. Papularpurpuric "gloves and socks" syndrome in a mother and daughter. *J. Am. Acad. Dermatol.* 48, 941-944.
9. Altman, R., Asch, E., Bloch, D., Bole, G., Borenstein, D., Brandt, K., et al. 1986. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.* 29, 1039-1049.
10. Altman, R., Alarcón, G., Appelrouth, D., Bloch, D., Borenstein, D., Brandt, K., et al. 1990. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum.* 33, 1601-1610.
11. Altman, R., Alarcón, G., Appelrouth, D., Bloch, D., Borenstein, D., Brandt, K., et al. 1991. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum.* 34, 505-514.
12. Alvarez-Lafuente, R., Fernández-Gutiérrez, B., de Miguel, S., Jover, J. A., Rollin, R., Loza, E., Clemente, D., Lamas, J. R. 2005. Potential relationship between herpes viruses and rheumatoid arthritis: analysis with quantitative real time polymerase chain reaction. *Ann. Rheum. Dis.* 64(9), 1357-1359.
13. Anderson, J., Caplan, L., Yazdany, J., Robbins, M. L., Neogi, T., Michaud, K., Saag, K. G., O'dell, J. R. and Kazi S. 2012. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res.* 64, 640-647.
14. Andersone, D. 2011. Muskuloskeletālās sistēmas slimību pacientu aprūpe Latvijā. *Latvijas Ārsts.* 7/8, 10-17.
15. Arnett, F., Edworthy, S., Bloch, D., et al. 1988. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 31, 315-324.
16. Aslan, B., Serin, M. S., Aslan, G., Kalaci, A., Yanat, A. N., Tezcan, S., Emekdas, G. 1988. Detection of parvovirus B19 in synovial fluids of patients with osteoarthritis. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 60(4), 381-385.
17. Bailer, R., Lazo, A., Harisdangkul, V., Ehrlich, G., Gray, L., Whisler, R., Blakeslee, J. 1994. Lack of evidence for human T cell lymphotropic virus type I or II infection in patients with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 21(12), 2217-2224.
18. Barah, F., Vallely, P., Chiswick, M., Cleator, M., Kerr, J. 2001. Association of human parvovirus B19 infection with acute meningoencephalitis. *Lancet.* 358, 729-730.
19. Barash, J., Dushnitski, D., Barak, Y., et al. 2003. Tumor necrosis factor (TNF) alpha and its soluble receptor (sTNFR) p75 during acute human parvovirus B19 infection in children. *Immunol. Lett.* 88, 109-112.
20. Beaten, D., Demetter, P., Cuvelier, C., Van den Bosch, F., Kruithof, E., Van Damme, N., Verbruggen, G., Mielants, H., Veys, E., De Keyser, F. 2000. Comparative study of the

- synovial histology in rheumatoid arthritis, spondyloarthropathy, and osteoarthritis: influence of disease duration and activity. *Ann. Rheum. Dis.* 59, 945-953.
21. Berneman, Z. N., Gartenhaus, R. B., Reitz, M. S. Jr, Klotman, M. E., Gallo, R. C. 1992. cDNA sequencing confirms HTLV-I expression in adult T-cell leukemia/lymphoma and different sequence variations in vivo and in vitro. *Leukemia.* 6(3), 67S-71S.
 22. van Bezooijen, R. L., van der Wee-Pals, L., Papapoulos, S. E., et al. 2002. Interleukin 17 synergizes with tumor necrosis factor α to induce cartilage destruction in vitro. *Ann. Rheum. Dis.* 61, 870-876.
 23. De Bolle, L., Van Loon, J., De Clercq, E., Naesens, L. 2005. Quantitative analysis of human herpesvirus 6 cell tropism. *Journal of Medical Virology.* 75(1), 76–85.
 24. De Bolle, L., Naesens, L., De Clercq, E. 2005. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. *Clin. Microbiol. Rev.* 18(1), 217-245.
 25. van den Broek, M., Dirven, L., Klarenbeek, N. B., et al. 2012. The association of treatment response and joint damage with ACPA-status in recent onset RA: a subanalysis of the 8-year follow-up of the BeSt study. *Ann. Rheum. Dis.* 71, 245-248.
 26. Bonneville, M., Scotet, E., Peyrat, M. A., et al. 1998. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis. *Rev. Rhum. Engl. Ed.* 65, 365–368.
 27. Brandt, K. 2006. Osteoarthritis. In: Fauci, A., Langford, Carol, A. *Harrison's Rheumatology 16th edition*. New York, McGraw-Hill Education Medical, chap 17.
 28. Braun, D. K., Dominguez, G., Pellett, P. E. 1997. Human herpesvirus 6. *Clinical Microbiology Reviews.* 10(3), 521–567.
 29. Broccolo, F., Drago, F., Cassina, G., Fava, A., Fusetti, L., Matteoli, B., Ceccherini-Nelli, L., Sabbadini, M. G., Lusso, P., Parodi, A., Malna, M. S. 2013. Selective reactivation of human herpesvirus 6 in patients with autoimmune connective tissue diseases. *J. Med. Virol.* 85, 1925–1934.
 30. Broccolo, F., Fusetti, L., Ceccherini-Nelli, L. 2013. Possible role of human herpesvirus 6 as a trigger of autoimmune disease. *Scientific World Journal.* 24, Article ID 867389.
 31. Broliden, K., Tolfvenstam, T., Norbeck, O. 2006. Clinical aspects of parvovirus B19 infection. *J. Int. Med.* 260, 285-304.
 32. Burgos, R., Ordoñez, G., Vázquez-Mellado, J., Pineda, B., Sotelo, J. 2015. Occasional presence of herpes viruses in synovial fluid and blood from patients with rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis. *Clin. Rheumatol.* 34(10), 1681-1686.
 33. Caliskan, R., Masatlioglu, S., Aslan, M., Altun, S., Saribas, S., Ergin, S., Uckan, E., Koksai, V., Oz, V., Altas, K., Fresko, I., Kocazeybek, B. 2005. The relationship between arthritis and human parvovirus B19 infection. *Rheumatol. Int.* 26, 7-11.
 34. Campadelli-Fiume, G., Mirandola, P., Menotti, L. 1999. Human herpesvirus 6: an emerging pathogen. *Emerg. Infect. Dis.*, 5, 353-366.
 35. Carty, S. M., Snowden, N., Silman A. J. 2003. Should infection still be considered as the most likely triggering factor for rheumatoid arthritis? *J. Rheumatol.* 30, 425–429.
 36. Caselli, E., Di Luca, D. 2007. Molecular biology and clinical associations of Roseoloviruses human herpesvirus 6 and human herpesvirus 7. *New Microbiol.* 30, 173-187.
 37. Caselli, E., Zatelli, M. C., Rizzo, R., Benedetti, S., Martorelli, D., Trasforini, G., Cassai, E., degli Uberti, E. C., Di Luca, D., Dolcetti, R. 2012. Virologic and immunologic evidence supporting an association between HHV-6 and Hashimoto's thyroiditis. *P.Lo.S. Patho.* 8(10), e1002951.
 38. Caserta, M. T., Hall, C. B., Schnabel, K., et al. 1994. Neuroinvasion and persistence of human herpesvirus 6 in children. *J. Infect. Dis.* 170, 1586-1589.
 39. Caserta, M. T., Mock, D. J., Dewhurst, S. 2001. Human herpesvirus 6. *Clin. Infect. Dis.* 33(6), 829-33.
 40. Cassinotti, P., Siegl, G., Michel, B. A., et al. 1998. Presence and significance of human parvovirus B19 DNA in synovial membranes and bone marrow from patients with arthritis of unknown origin. *J. Med. Virol.* 56(3), 199-204.
 41. Challoner, P. B., Smith, K. T., Parker, J. D., MacLeod, D. L., Coulter, S. N., et al. 1995. Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 92(16), 7440-7444.

42. Chapenko, S., Millers, A., Nora, Z., Logina, I., Kukaine, R., Murovska, M. 2003. Correlation between HHV-6 reactivation and multiple sclerosis disease activity. *J. Med. Virol.* 69(1), 111-7.
43. Chen, Y., Chou, P. H., Li, S. N., Tsai, W. C., Lin, K. H., Tsai, K. B., Yen, J. H., Liu, H. W. 2006. Parvovirus B19 infection in patients with rheumatoid arthritis in Taiwan. *J. Rheumatol.* 33, 887-891.
44. Cherry, J. D., Schulte, D. J. 2009. Human Parvovirus B19. In: Feigin, R. D., Cherry, J. D., Demmler-Harrison, G. J., Kaplan, S. L., eds. *Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Vol 2. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 1902-1920.
45. Choy, E. H., Panayi, G. S. 2001. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 344, 907-916.
46. Cipriani, P., Ruscitti, P., Carubbi, F., et al. 2014. Methotrexate: an old new drug in autoimmune disease. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 10(11), 1519-1530.
47. Clark, D. A., Freeland, M. L., MacKie, L. K., Jarrett, R. F., Onions, D. E. 1993. Prevalence of antibody to human herpesvirus 7 by age. *The Journal of Infectious Diseases. University of Chicago Press.* 168 (1), p.251-252.
48. Cojocaru, M., Cojocaru, I. M., Silosi, I., Vrabie, C. D., Tanasescu, R. 2010. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Mædica*, 5(4), 286-291.
49. Colmegna, I., Alberts-Grill, N. 2009. Parvovirus B19: its role in chronic arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 35(1), 95-110.
50. Comar, M., Delbue, S., Lepore, L., Martellosi, S., Radillo, O., Ronfani, L., D'Agaro, P., Ferrante, P. 2013. Latent viral infections in young patients with inflammatory diseases treated with biological agents: prevalence of JC virus genotype 2. *J. Med. Virol.* 85(4), 716-722.
51. Cone, R. W., Huang, M. L., Corey, L., et al. 1999. Human herpes virus 6 infections after bone marrow transplantation: clinical and virologic manifestations. *J. Infect. Dis.* 179, 311-318.
52. Cooke, S. P., Rigby, S. P., Griffiths, D. J., et al. 1998. Viral studies in rheumatic disease. *Ann. Med. Interne.* 149, 30-33.
53. Corcoran, A., Doyle, S., Waldron, D., Nicholson, A., Mahon, B. P. 2000. Impaired gamma interferon responses against parvovirus B19 by recently infected children. *J. Virol.* 74, 9903-9910.
54. Costenbader, K. H., Prescott, J., Zee, R. Y., et al. 2011. Immunosenescence and Rheumatoid Arthritis: Does Telomere Shortening Predict Impending Disease? *Autoimmun. Rev.* 10(9), 569-573.
55. Costenbader, K. H., Karlson, E. W. 2006. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis: is there a link? *Arthritis Res. Ther.* 8(1), 204.
56. Crowson, C. S., Hoganson, D. D., Fitz-Gibbon, P. D., Matteson, E. L. 2012. Development and Validation of a Risk Score for Serious Infections in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and rheumatism.* 64(9), 2847-2855.
57. McCullers, J. A., Lakeman, F. D., Whitley, R. J. 1995. Human herpesvirus 6 is associated with focal encephalitis. *Clin. Infect. Dis.* 21, 571-576.
58. Daibata, M., Taguchi, T., Kamioka, M., Kubonishi, I., Taguchi, H., Miyoshi, I. 1998. Identification of integrated human herpesvirus 6 DNA in early pre-B cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 12, 1002-1004.
59. Davis, J. 3rd, Knutson, K., Skinner, J., Strausbauch, M., Crowson, C., Thorneau, T., Wettstein, P., Matteson, E., Gabriel, S. 2012. A profile of immune response to herpesvirus is associated with radiographic joint damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 14(1), R24.
60. Diaz-Gallo, L-M., Martin, J. 2012. PTPN22 splice forms: a new role in rheumatoid arthritis. *Genome Medicine.* 4(2):13.
61. Doherty, M., Yazdani, R., Punzi, L. 2009. Management of osteoarthritis. In: Bijlsma J, Burmester G, da Silva J, Faarvang K, Hachulla E, Mariette X, eds. *EULAR compendium on rheumatic diseases*. 1st ed. Italy, BMG Publishing group, 464-477.
62. Doyle, S., Kerr, S., O'Keeffe, G., O'Carroll, D., Daly, P., Kilty, C. 2000. Detection of parvovirus B19 IgM by antibody capture enzyme immunoassay: receiver operating characteristic analysis. *J. Virol. Methods.* 90, 143-152.

63. Emery, P. 1994. The Roche Rheumatology Prize Lecture. The optimal management of early rheumatoid disease: the key to preventing disability. *Br. J. Rheumatol.* 33(8), 765-768.
64. Epstein, L. G., Shinnar, S., Hesdorffer, D. C., Nordli, D. R., Hamidullah, A., et al. 2012. Human herpesvirus 6 and 7 in febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Epilepsia.* 53(9), 1481-1488.
65. Feldmann, M., Brennan, F., Maini, R. 1996. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann. Rev. Immunol.* 14, 397-440.
66. Felson, D., Zhang, Y. 1998. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. *Arthritis Rheum.* 41, 1343-1355.
67. Fernandes, J. C., Martel-Pelletier, J., Pelletier, J. P. 2002. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology.* 39(1-2), p.237-46.
68. Firestein, G. S. 2009a. Osteoarthritis. In: Harris, E. D., Budd, R. C., Genovese, M. C., Firestein, G. S., Sargent, J. S., Sledge, C. B., eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology.* 8th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; chap 89, 90.
69. Firestein, G. S. 2009b. Rheumatoid arthritis. In: Harris, E. D., Budd, R. C., Genovese, M. C., Firestein, G. S., Sargent, J. S., Sledge, C. B., eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology.* 8th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; chap 9.
70. Flamand, L., Komaroff, A. L., Arbuckle, J. H., et al. 2010. Review, part 1: Human herpesvirus-6-basic biology, diagnostic testing, and antiviral efficacy. *Journal of Medical Virology.* 82(9), 1560-1568.
71. Franssila, R., Auramo, J., Modrow, S., et al. 2005. T helper cell-mediate interferon-gamma expression after human parvovirus B19 infection: persisting VP2-specific and transient VP1u-specific activity. *Clin. Exp. Immunol.* 142, 53-61.
72. Franssila, R., Hedman, K. 2004. T-helper cell-mediated interferon-gamma, interleukin-10 and proliferation responses to a candidate recombinant vaccine for human parvovirus B19. *Vaccine.* 22(27-28), 3809-3815.
73. Franssila, R., Hedman, K. 2006. Infection and musculoskeletal conditions: Viral causes of arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 20(6), p.1139-1157.
74. Franssila, R., Hokynar, K., Hedman, K. 2001. T helper cell-mediated in vitro responses of recently and remotely infected subjects to a candidate recombinant vaccine for human parvovirus B19. *J. Infect. Dis.* 183(5), p.805-809.
75. Fu, Y., Ishii, K. K., Munakata, Y., et al. 2002. Regulation of tumor necrosis factor alpha promoter by human parvovirus B 19 NS1 through activation of AP-1 and AP-2. *J. Virology.* 76, 5395-5400.
76. Galarraaga, M. C., Gomez, E., de Oña, M., Rodriguez, A., Laures, A., Boga, J. A., et al. 2005. Influence of ganciclovir prophylaxis on 111on-structural111, human herpesvirus 6, and human herpesvirus 7 viremia in renal transplant recipients. *Transplant. Proc.* 37(5), 2124-2126.
77. Gertel, S., Amital, H. 2014. Putative Approaches to Bypass the Citrulline-Specific Autoimmune Response in Rheumatoid Arthritis. *Israel Medical Association Journal.* 16(9), 587-590.
78. Gibofsky, A. 2012. Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Am. J. Manag. Care.* 18(13), S295-302.
79. González-Alvaro, I., Ortiz, A.M., Domínguez-Jiménez, C., et al. 2009. Inhibition of tumour necrosis factor and IL-17 production by leflunomide involves the JAK/STAT pathway. *Ann. Rheum. Dis.* 68(10), 1644-1650.
80. Gottenberg, J. E., Dayer, J. M., Lukas, C., Ducot, B., Chiocchia, G., Cantagrel, A., Saraux, A., Roux-Lombard, P., Mariette, X. 2012. Serum IL-6 and IL-21 are associated with markers of B cell activation and structural progression in early rheumatoid arthritis: result from the ESPOIR cohort. *Ann. Rheum. Dis.* 71(7), 1243-1248.
81. Grabarczyk, P., Korzeniowska, J., Liszewski, G., Kalinska, A., Sulkowska, E., Krug-Janiak, M. et al. 2012. Parvovirus B19 DNA testing in Polish blood donors, 2004-2010. *Przegl. Epidemiol.* 66, 7-12.
82. Gran, J. T., Johnsen, V., Myklebust, G., et al. 1995. The variable clinical picture of arthritis induced by human parvovirus B19. Report of seven adult cases and review of literature. *Scand. J. Rheumatol.* 24, 174-179.
83. Griffiths, D. J. 2000. Rheumatoid arthritis: a viral aetiology? *Hosp. Med.* 61, 378-379.

84. Griffiths, P. D., Clark, D. A., Emery, V. C. 2000. Betaherpesviruses in transplant recipients. *J. Antimicrob. Chemother.* 45, 29-34.
85. Hall, C. B., Caserta, M. T., Schnabel, K. C., McDermott, M. P., Lofthus, G. K., Carnahan, J. A., Gilbert, L. M., Dewhurst, S. 2006. Characteristics and Acquisition of Human Herpesvirus (HHV)-7 Infections in Relation to Infection with HHV-6. *J. Infect. Dis.*, 193(8), 1063-1069.
86. Hall, C. B., Long, C. E., Schnabel, K. C., et al. 1994. Human herpesvirus-6 infection in children: a prospective study of complications and reactivation. *N. Engl. J. Med.* 331, 432-438.
87. Hasegawa, A., Yasukawa, M., Sakai, I., Fujita, S. 2001. Transcriptional down-regulation of CXC chemokine receptor 4 induced by impaired association of transcription regulator YY1 with c-Myc in human herpesvirus 6-infected cells. *J. Immunol.* 166(2), 1125-1131.
88. Hayem, F., Hayem, G. 2012. Still's disease and the mitochondrion: the other face of an old friend? *Med. Hypotheses.* 79(2), 136-137.
89. Heegard, E., Brown, K. 2002. Human parvovirus B19. *Clin. Microbiol. Rev.* 15, 485-505.
90. Heegaard, E. D., Rosthøj, S., Petersen, B. L., et al. 1999. Role of parvovirus B19 infection in childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr.* 88, 614-617.
91. Heidari, B., Firouzbaji, A., Heidari, P., Hajian, K. 2009. The prevalence and diagnostic performance of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis: the predictive and discriminative ability of serum antibody level in recognizing rheumatoid arthritis. *Annals of Saudi Medicine.* 29(6), 467-470.
92. van der Helm-van Mil, A. H., Huizinga, T. W. 2012. The 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis: do they affect the classification or diagnosis of rheumatoid arthritis? *Ann. Rheum. Dis.* 71, 1596-1598.
93. Hemauer, A., Gigler, A., Searle, K., Raab, U., Broliden, K., Wolf, H., et al. 2000. Seroprevalence of parvovirus B19-infected and uninfected individuals, and in infected pregnant women. *J. Med. Virol.* 60, 48-55.
94. Heo, Y. J., Joo, Y. B., Oh, H. J., Park, M. K., Heo, Y. M., Cho, M. L., Kwok, S. K., Ju, J. H., Park, K. S., Cho, S. G., Park, S. H., Kim, H. Y., Min, J. K. 2010. IL-10 suppresses Th17 cells and promotes regulatory T cells in the CD4⁺ T cell population of rheumatoid arthritis patients. *Immunol. Lett.* 127(2), 150-6.
95. Hokynar, K., Brunstein, J., Söderlund-Venermo, M., Kiviluoto, O., Partio, E. K., Kontinen, Y., Hedman, K. 2000. Integrity and full coding sequence of B19 virus DNA persisting in human synovial tissue. *J. Gen. Virol.* 81(Pt 4), 1017-25.
96. Hsu, T. C., Tzang, B. S., Huang, C. N., Lee, G. J., Lin, G. Y., Chen, M. C., et al. 2006. Increased expression and secretion of interleukin-6 in human parvovirus B19 non-structural protein (NS1) transfected COS -7 epithelial cells. *Clin. Exp. Immunol.* 144, 152-7.
97. Isa, A., Kasprovicz, V., Norbeck, O., Loughry, A., Jeffery Broliden, K., Klenerman, P., Tolfvenstam, T., Bowness, P. 2005. Prolonged activation of virus-specific CD8⁺T cells after acute B19 infection. *P.Lo.S. Med.* 2, e343.
98. Isa, A., Lundqvist, A., Lindblom, A., Tolfvenstam, T., Broliden, K. 2007. Cytokine responses in acute and persistent human parvovirus B19 infection. *Clin. Exp. Immunol.* 147, 419-425.
99. Isa, A., Norbec, O., Hirbod, T., Lundquist, A., Kasprovicz, P., Bowness, P., Broliden, K., et al. 2006. Aberrant cellular immune responses in humans infected persistently with parvovirus B19. *J. Med. Virol.* 78, 129-133.
100. Isegawa, Y., Matsumoto, C., Nishinaka, K., et al. 2010. PCR with quenching probes enables the rapid detection and identification of ganciclovir-resistance-causing U69 gene mutations in human herpesvirus 6. *Molecular and Cellular Probes.* 24(4), 167-177.
101. Jilani, A. A., Mackworth-Young, C. G. 2015. The Role of Citrullinated Protein Antibodies in Predicting Erosive Disease in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *International Journal of Rheumatology*, 728610.
102. Joosten, L. A., Helsen, M. M., Saxne, T., et al. 1999. IL-1 α/β blockade prevents cartilage and bone destruction in murine type II collagen-induced arthritis whereas TNF- α blockade only ameliorates joint inflammation. *J. Immunol.* 163, 5049-5055.

103. Jorgensen, K. T., Wiik, A., Pedersen, M. et al. 2008. Cytokines, autoantibodies and viral antibodies in premorbid and postdiagnostic sera from patients with rheumatoid arthritis: case-control study nested in a cohort of Norwegian blood donors. *Ann. Rheum. Dis.* 67(6), 860–866.
104. Kakurina, N., Kadisa, A., Lejnieks, A., Mikazane, H., Kozireva, S., Murovska, M. 2015. Use of exploratory factor analysis to ascertain the correlation between the activities of rheumatoid arthritis and infection by human parvovirus B19. *Medicina (Kaunas)*. 51(1), 18-24.
105. Kasprawicz, V., Isa, A., Tolfvenstam, T., Jeffery, K., Bowness, P., Klenerman, P. 2006. Tracking of peptid-specific CD4+ T-cell responses after an acute resolving viral infection: a study of parvovirus B19. *J. Virol.* 80, 11209-11217.
106. Kasprawicz, V., Isa, A., Jeffery, K., Broliden, K., Tolfvenstam, T., Klenerman, P., Bowness, P. 2006. A highly restricted T-cell receptor dominates the CD8+ T-cell response to parvovirus B19 infection in HLA-A*2402-positive individuals. *J. Virol.* 80, 6697-6701.
107. Kawada, J., Iwata, N., Kitagawa, Y., Kimura, H., Ito, Y. 2012. Prospective monitoring of Epstein-Barr virus and other herpesviruses in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and tocilizumab. *Mod. Rheumatol.* 22(4), 565-570.
108. Kempf, W. 2002. Human herpesvirus 7 in dermatology: what role does it play? *Am. J. Clin. Dermatol.* 3(5), 309-315.
109. Kerola, A. M., Kauppi, M. J., Kerola, T., et al. 2012. How early in the course of rheumatoid arthritis does the excess cardiovascular risk appear. *Ann. Rheum. Dis.* 71, 1606-1615.
110. Kerr, J. R. 2000. Pathogenesis of human parvovirus B19 in rheumatic disease. *Ann. Rheum. Dis.* 59, 672-683.
111. Kerr, J. R. 2016. The role of parvovirus B19 in the pathogenesis of autoimmunity and autoimmune disease. *J. Clin. Pathol.* 69(4), 279-91.
112. Kerr, J. R., Cartron, J. P., Curran, M. D., Moore, J. E., Elliott, J. R., Mollan, R. A. 1995. A study of the role of parvovirus B19 in rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.* 34(9), 809-813.
113. Kerr, J. R., Coyle, P. V., DeLeys, R. J., et al. 1996. Follow-up study of clinical and immunological findings in patients presenting with acute parvovirus B19 infection. *J. Med. Virol.* 48, 68–75.
114. Kerr, J. R., Cunniffe, V. S. 2000. Antibodies to parvovirus B 19 non-structural protein are associated with chronic but not acute arthritis following B19 infection. *Rheumatology*. 39, 903-908.
115. Kerr, J. R., Cunniffe, V. S., Kelleher, P., Coats, A. J., Matthey, D. L. 2004. Circulating cytokines and chemokines in acute symptomatic parvovirus B19 infection: negative association between levels of pro-inflammatory cytokines and development of B19-associated arthritis. *J. Med. Virol.* 74(1), 147-55.
116. Kerr, J. R., Barah, F., Matthey, D. L., Laing, I., Hopkins, S. J., Hutchinson, I., et al. 2001. Circulating tumour necrosis factor- α and interferon- γ are detectable during acute and convalescent parvovirus B19 infection and are associated with prolonged and chronic fatigue. *J. Gen. Virol.* 82, 3011-3019.
117. Kerr, S., O'Keeffe, G., Kilty, C., Doyle, S. 1999. Undenatured parvovirus B19 antigens are essential for the accurate detection of parvovirus B19 IgG. *J. Med. Virol.* 57(2), 179-85.
118. Khouqeer, R. A. 2017. Viral Arthritis. [skatīts 04.2017] Pieejams: emedicine.medscape.com/article/335692-overview
119. Kirkham, B. W., Lassere, M. N., Edmonds, J. P., et al. 2006. Synovial membrane cytokine expression is predictive of joint damage progression in rheumatoid arthritis: a two-year prospective study (the DAMAGE study cohort). *Arthritis Rheum.* 54, 1122-1131.
120. Knox, K. K., Carrigan, D. R. 1995. Active human herpesvirus (HHV-6) infection of the central nervous system in patients with AIDS. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* 9, 69-73.
121. Koch, W., Adler, S. 1989. Human parvovirus B19 infections in women of childbearing age and within families. *Pediatr. Infect. Dis.* 8, 83–87.

122. Kozireva, S., Zestkova, J., Mikazane, H., Kadisa, A., Kakurina, N., Lejnieks, A., et al. 2008. Incidence and clinical significance of parvovirus B19 infection in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 35, 1265-70.
123. Krishnan, E., Sokka, T., Hannonen, P. 2003. Smoking-gender interaction and risk for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 5, 158-162.
124. Kruithof, E., Baeten, D., De Rycke, L., Vandooren, B., Foell, D., Roth, J., Canete, J. D., Boots, A. M., Veys, E. M., De Keyser, F. 2005. Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy.* 7, R569-R580.
125. Kumagai, T., Yoshikawa, T., Yoshida, M., Okui, T., Ihira, M., Nagata, N., et al. 2006. Time course characteristics of human herpesvirus 6 specific cellular immune response and natural killer cell activity in patients with exanthema subitum. *J. Med. Virol.* 78(6), 792-799.
126. Kumar, A., Perdomo, M. F., Kantele, A., Hedman, L., Hedman, K., Franssila, R. 2015. Granzyme B mediated function of Parvovirus B19-specific CD4+ T cells. *Clinical & Translational Immunology.* 4(7), e39.
127. Kvien, T., Scherer, H., Burmester, G. 2009. Rheumatoid arthritis. In: Bijlsma, J., Burmester, G., da Silva, J., Faarvang, K., Hachulla, E., Mariette, X., eds. *EULAR compendium on rheumatic diseases*. 1st ed. Italy, BMG Publishing group. 61-81.
128. von Landenberg, P., Lehmann, H. W., Modrow, S. 2007. Human parvovirus B19 infection and antiphospholipid antibodies. *Autoimmun. Rev.* 6, 278-285.
129. Lee, T. H., Kleinman, S. H., Wen, L., Montalvo, L., Todd, D. S., Wright, D. J. et al. 2011. Distribution of parvovirus B19 DNA in blood compartments and persistence of virus in blood donors. *Transfusion.* 51, 1896-1908.
130. Lefrere, J. J., Servant-Delmas, A., Candotti, D., Mariotti, M., Thomas, J., Brossard, Y., et al. 2005. Persistent B19 infections in immunocompetent individuals: implications for transfusion safety. *Blood.* 106, 2890-2895.
131. Lehmann, H. W., Kuhner, L., Beckenlehner, K., Muller-Godeffroy, E., Heide, K. G., Kuster, R., et al. 2002. Chronic human parvovirus B19 infection in rheumatic disease of children and adolescence. *J. Clin. Virol.* 25, 135-143.
132. Lehmann, H. W., von Landenberg, P., Modrow, S. 2003. Parvovirus B19 infection and autoimmune disease. *Autoimmunity Reviews.* 2, 218-223.
133. Lennerz, C., Madry, H., Ehlhardt, S., Venzke, T., Zang, K. D., Mehraein, Y. 2004. Parvovirus B19-related chronic monoarthritis: Immunohistochemical detection of virus-positive lymphocytes within the synovial tissue compartment: Two reported cases. *Clin. Rheumatol.* 23, 59-62.
134. Lindblom, A., Isa, A., Norbeck, O., Wolf, S., Johansson, B., Broliden, K., et al. 2005. Slow clearance of human parvovirus B19 viremia following acute infection. *Clin Infect. Dis.* 41, 1201-1203.
135. Lindner, J., Barabas, S., Saar, K., Altmann, D., Pfister, A., Fleck, M., Deml, L., Modrow, S. 2005. CD4(+) T-cell responses against the VP1-unique region in individuals with recent and persistent parvovirus B19 infection. *J. Vet. Med. B Infect. Dis. Vet. Public Health.* 52, 356-361.
136. Lipsky, P. 2006. Rheumatoid arthritis. In: Fauci, A., Langford, Carol, A. *Harrison's Rheumatology*. 16th edition. New York: McGraw-Hill Education Medical, chap 5.
137. Ljungman, P., Dahl, H., Xu, Y. H., Larsson, K., Brytting, M., Linde, A. 2007. Effectiveness of ganciclovir against human herpesvirus-6 excreted in saliva in stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 39(8), 497-499.
138. Lu, J., Zhi, N., Wong, S., Brown, K. E. 2006. Activation of synoviocytes by the secreted phospholipase A2 motif in the VP1-unique region of parvovirus B19 minor capsid protein. *J. Infect. Dis.* 193, 582-590.
139. Lubberts, E., Koenders, M. I., Oppers-Walgreen, B., et al. 2004. Treatment With a Neutralizing Anti-Murine Interleukin-17 Antibody After the Onset of Collagen-Induced Arthritis Reduces Joint Inflammation, Cartilage Destruction, and Bone Erosion. *Arthritis Rheum.* 50(2), 650-659.

140. Lunardi, C., Tiso, M., Borgato, L., Nanni, L., Millo, R., De Sandre, G., et al. 1998. Chronic parvovirus B19 infection induces the production of anti – virus antibodies with autoantigen binding properties. *Eur. J. Immunol.* 28, 936-948.
141. Lunardi, C., Tinazzi, E., Bason, C., Dolcino, M., Corrocher, R., Puccetti, A. 2008. Human parvovirus B19 infection and autoimmunity. *Autoimmunity Rev.* 8, 116-120.
142. Lundqvist, A., Isa, A., Tolfvenstam, T., et al. 2005. High frequency of parvovirus B19 DNA in bone marrow samples from rheumatic patients. *J. Clin. Virol.* 33(1), 71-74.
143. Luppi, M., Barozzi, P., Morris, C. M., Merelli, E., Torelli, G. 1998. Integration of human herpesvirus 6 genome in human chromosomes. *Lancet.* 352, 1707–1708.
144. Lusso, P. 2006. HHV-6 and the immune system: mechanisms of immunomodulation and viral escape. *J. Clin. Virol.* 1, S4-10.
145. Mackie, S. L., Taylor, J. C., Twigg, S., et al. 2012. Relationship between area-level socio-economic deprivation and autoantibody status in patients with rheumatoid arthritis: multicentre cross-sectional study. *Ann. Rheum. Dis.* 71, 1640-1645.
146. Märker-Hermann, E., Schütz, N., Bauer, H. 2010. Viral arthritides. *J. Rheumatol.* 69(10), p.871-878.
147. Marks, M., Marks J. L. .2016. Viral arthritis. *Clin. Med. (Lond).* 16(2), 129-134.
148. Masuko-Hongo, K., Kato, T., Nishioka, K. 2003. Virus-associated arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 17, 309–318.
149. Matsui, T., Kuga, Y., Kaneko, A., Nishino, J., Eto, Y., Chiba, N., ... Tohma, S. 2007. Disease Activity Score 28 (DAS28) using C-reactive protein underestimates disease activity and overestimates EULAR response criteria compared with DAS28 using erythrocyte sedimentation rate in a large observational cohort of rheumatoid arthritis patients in Japan. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 66(9), 1221–1226.
150. Mauermann, M., Hochauf-Stange, K., Kleymann, A., Conrad, K., Aringer, M. 2016. Parvovirusinfection in early arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 34(2), 207-213.
151. McInnes, I., Jacobs, J., Woodburn, J., van Laar, J. 2009. Treatment of rheumatoid arthritis. In: Bijlsma J, Burmester G, da Silva J, Faarvang K, Hachulla E, Mariette X, eds. *EULAR compendium on rheumatic diseases*. 1st ed. Italy, BMG Publishing group, 81-92.
152. Mehraein, Y., Lennerz, C., Ehlhardt, S. 2003. Detection of parvovirus B19 capsid lytic proteins in lymphocytic cells in synovial tissue of autoimmune chronic arthritis. *Mod. Pathol.* 16, 811-881.
153. Mendez, J. C., Dockrell, D. H., Espy, M. J., Smith, T. F., Wilson, J. A., Harmsen, W. S., et al. 2001. Human beta-herpesvirus interactions in solid organ transplant recipients. *J. Infect. Dis.* 183(2), 179-184.
154. Metry, D., Katta, R. 2003. New and emerging pediatric infections. *Dermatol Clin.* 21, 269–276.
155. Meyer, O. 2003. Parvovirus B19 and autoimmune diseases. *Joint Bone Spine.* 70, 6–11.
156. Mikaeloff, Y., Kezouh, A., Suissa, S. 2008. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of severe skin and soft tissue complications in patients with varicella or zoster disease. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 65(2), 203-209.
157. Mikažāne, H., Kadiša, A. 2012. Muskuļu un skeleta sistēma un ar to saistītās slimības. No: A. Lejnieks. *Klīniskā medicīna* 3. Rīga: SIA Medicīnas apgāds, 177-224.
158. Mitchell, L. A. 2002. Parvovirus B19 nonstructural (NS1) protein as a transactivator of interleukin-6 synthesis: common pathway in inflammatory sequelae of human parvovirus infections? *J. Med. Virol.* 67(2), 267-274.
159. Mobini, M., Kashi, Z., Ghobadifar, A. 2012. Prevalence and associated factors of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis. *Caspian Journal of Internal Medicine.* 3(3), 447-450.
160. Mock, D. J., Powers, J. M., Goodman, A. D., et al. 1999. Association of human herpesvirus 6 with the demyelinating lesions of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J. Neurovirol.* 5, 363-373.
161. Modrow, S., Dorsch, S. 2002. Antibody responses in parvovirus B19 infected patients. *Pathol. Biol. (Paris).* 50(5), 326-331.
162. Moffatt, S., Tanaka, N., Tada, K., Nose, M., Nakamura, M., Muraoka, O., et al. 1996. A cytotoxic 115on-structural protein, NS1, of human parvovirus B19 induces activation of interleukin – 6 gene expression. *J. Virol.* 70, 8485-8491.

163. Moore, T. L. 2000. Parvovirus – associated arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 12(4), 289-294.
164. Munakata, Y., Saito, T. 2006. Human parvovirus B19 viraemia is associated with neither IgM positivity nor anemia in patients with rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 65, 272-273.
165. Murai, C., Munakata, Y., Takahashi, Y., Ishii, T., Shibata, S., Murryoi, T., Funato, T., Nakamura, M., Sugamure, K., Sasaki, T. 1999. Rheumatoid arthritis after parvovirus B 19 infection. *Ann. Rheum. Dis.* 58, 130-132.
166. Murakami, Y., Tanimoto, K., Fujiwara, H., An, J., Suemori, K., Ochi, T., Yasukawa, M. 2010. Human herpesvirus 6 infection impairs Toll-like receptor signaling. *Virology Journal.* 7, 91.
167. Murray, J. C., Kelley, P. K., Hogrefe, W. R., et al. 1994. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura: association with human parvovirus B19 infection. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 16, 314–319.
168. Naciute, M., Mieliauskaite, D., Rugiene, R., Maciunaite, G., Mauricas, M., Murovska, M., Girkontaite, I. 2017. Parvovirus B19 infection modulates the levels of cytokines in the plasma of rheumatoid arthritis patients. *Cytokine.* 96, 41-48.
169. Naciute, M., Mieliauskaite, D., Rugiene, R., Nikitenkiene, R., Jancoriene, L., Mauricas, M., Nora-Krukke, Z., Murovska, M., Girkontaite, I. 2016. Frequency and significance of parvovirus B19 infection in patients with rheumatoid arthritis. *J. Gen. Virol.* 97(12), 3302-3312.
170. Naides, S. J., Scharosch, L. L., Foto, F., et al. 1990. Rheumatologic manifestations of human parvovirus B19 infection in adults. Initial two-year clinical experience. *Arthritis Rheum.* 33, p.1297-1309.
171. Naides, S. J. 1998. Rheumatic manifestations of parvovirus B19 infection. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 24, 375-401.
172. Nam, J. L., Hunt, L., Hensor, E. M. A., et al. 2016. Enriching case selection for imminent RA: the use of anti-CCP antibodies in individuals with new non-specific musculoskeletal symptoms – a cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* 75, 1452-1456.
173. Nard, F. D., Todoerti, M., Grosso, V., Monti, S., Breda, S., Rossi, S., Montecucco, C., Caporali, R. 2015. Risk of hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis patients undergoing biologic treatment: Extending perspective from old to newer drugs. *World J. Hepatol.* 7(3), 344-361.
174. Nikkari, S., Lukkainen, R., Mottonen, T., et al. 1994. Does parvovirus B19 have a role in rheumatoid arthritis? *Ann. Rheum. Dis.* 53, 106-111.
175. Niu, X., Chen, G. 2014. Clinical Biomarkers and Pathogenic-Related Cytokines in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Immunology Research* 2014, 698192.
176. Nora-Krukke, Z., Chapenko, S., Logina, I., Millers, A., Platkajis, A., Murovska, M. 2011. Human herpesvirus 6 and 7 reactivation and disease activity in multiple sclerosis. *Medicina (Kaunas).* 47(10), 527-531.
177. Norbeck, O., Isa, A., Pöhlmann, C., Broliden, K., Kasprowicz, V., Bowness, P., Klenerman, P., Tolfvenstam, T. 2005. Sustained CD8+ T-cel responses induced after acute parvovirus B19 infection in humans. *J. Virol.* 79, 1211-1212.
178. Ogawa, E., Otaguro, S., Murata, M., Kainuma, M., Sawayama, Y., Furusyo, N., Hayashi, J. 2008. Intravenous immunoglobulin therapy for severe arthritis associated with human parvovirus B19 infection. *J. Infect. Chemother.* 14(5), 377-382.
179. Oguz, F., Akdeniz, C., Ünüvar, E., Küçükbasmaci, O., Sidal, M. 2002. Parvovirus B19 in the acute arthropathies and juvenile rheumatoid arthritis. *J. Paediatr. Child. Health.* 38, 358-362.
180. Oiwa, H., Shimada, T., Hashimoto, M., Kawaguchi, A., Ueda, T., Sugiyama, E., Kamiya, T. 2011. Clinical findings in parvovirus B19 infection in 30 adult patients in Kyoto. *Mod. Rheumatol.* 21(1), 24-31.
181. Page, C., François, C., Goëb, V., Duverlie, G. 2015. Human parvovirus B19 and autoimmune diseases. Review of the literature and pathophysiological hypotheses. *J. Clin. Virol.* 72, 69-74.

182. Pellett, P. E., Ablashi, D. V., Ambros, P. F., Agut, H., Caserta, M. T., et al. 2012. Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers. *Rev Med Virol.* 22(3), 144-155.
183. Perl, A. 1999. Mechanisms of viral pathogenesis in rheumatic disease. *Ann. Rheum. Dis.* 58, 454-461.
184. Peterlana, D., Puccetti, A., Beri, R., Ricci, M., Simeoni, S., Borgato, L., et al. 2003. The presence of parvovirus B19 VP and NS1 genes in the synovium is not correlated with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 30, 1907-1910.
185. Petrovic-Rackov, L., Pejnovic, N. 2006. Clinical significance of IL-18, IL-15, IL-12 and TNF- α measurement in rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology.* 25(4), 448-452.
186. Pierer, M., Rothe, K., Quandt, D., Schulz, A., Rossol, M., Scholz, R., Baerwald, C., Wagner, U. 2012. Association of anticytomegalovirus seropositivity with more severe joint destruction and more frequent joint surgery in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 64(6), p.1740-1749.
187. Von Poblitzki, A., Gerdes, C., Reischl, U., Wolf, H., Modrow, S. 1996. Lymphoproliferative responses after infection with human parvovirus B19. *J. Virol.* 70, 7327-7330.
188. Von Poblitzki, A., Gigler, A., Lang, B., Wolf, H., Modrow, S. 1995. Antibodies to parvovirus B19 NS1 protein in infected individuals. *Gen. Virol.* 76, 19-27.
189. Von Poblitzki, A., Hemauer, A., Gigler, A., Puchhammer-Stöckl, E., Heinz, F. X., Pont, J., Laczika, K., Wolf, H., Modrow, S. 1995. Antibodies to the 117on-structural protein of parvovirus B19 in persistently infected patients: implication for pathogenesis. *J. Infect. Dis.* 172, 1356-1359.
190. Posfay-Barbe, K. M., Michaels, M. G. 2003. Parvovirus B19 in organ transplant recipients. *Curr. Opin. Organ. Transpl.* 8, 283-287.
191. Prevoo, M. L., van't Hof, M. A., Kuper, H. H., et al. 1995. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 38, 44-48.
192. Prober, C.G. 2011. Human herpesvirus 6. *Adv. Exp. Med. Biol.* 697, 87-90.
193. Rantala, H., Mannonen, L., Ahtiluoto, S., Linnavuori, K., Herva, R., Vaheri, A., et al. 2000. Human herpesvirus-6 associated encephalitis with subsequent infantile spasms and cerebellar astrocytoma. *Dev. Med. Child. Neurol.* 42(6), 418-421.
194. Ray, N. B., Nieva, D. R., Seftor, E. A., Khalkhali-Ellis, Z., Naides, S. J. 2001. Induction of an invasive phenotype by human parvovirus B 19 in normal human synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum.* 7, 1582-1586.
195. Reid, D. M., Reid, T. M. S., Brown, T., et al. 1985. Human parvovirus-associated arthritis: a clinical and laboratory description. *Lancet.* I, 422-425.
196. Rollín, R., Alvarez-Lafuente, R., Marco, F., López-Durán, L., Hoyas, J. A., Jover, J. A., Fernández-Gutiérrez, B. 2009. The ubiquitin-proteasome pathway and viral infections in articular cartilage of patients with osteoarthritis. *Rheumatol. Int.*, 29(8), 969-972.
197. Rogo, L. D., Mokhtari-Azad, T., Kabir, M. H., Rezaei F. 2014. Human parvovirus B19. *Acta. Virol.* 58(3), 199-213.
198. de Rooy, D. P., van der Linden, M. P., Kenevel, R., et al. 2011. Predicting arthritis outcomes – what can be learned from the Leiden Early arthritis Clinic? *Rheumatology (Oxford).* 50, 93-100.
199. Rosenfeld, S. J., Yoshimoto, K., Kajigaya, S., Anderson, S., Young, N.S., Field, A., Warrenner, P., Bansal, G., Collett, M. S. 1992. Unique region of the minor capsid protein of human parvovirus B19 is exposed on the virion surface. *J. Clin. Invest.* 89(6), 2023-2029.
200. de Rycke, L., Peene, I., Hoffman, I. E., et al. 2004. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. *Ann. Rheum. Dis.* 63, 1587-1593.
201. Saikawa, T., Anderson, S., Momoeda, M., Kajigaya, S., Young, N.S. 1993. Neutralizing linear epitopes of B19 parvovirus cluster in the VP1 unique and VP1-VP2 junction regions. *J. Virol.* 67(6), 3004-3009.
202. Sasaki, T. 2007. Human parvovirus B19 and Rheumatoid Arthritis. *Hirosaki Medical Journal.* 59, 12-18.
203. Saito, Y., Sharer, L. R., Dewhurst, S., et al. 1995. Cellular localization of human

- herpesvirus-6 in the brains of children with AIDS encephalopathy. *J. Neurovirol.* 1, 30-39.
204. Sauerland, U., Becker, H., Seidel, M., et al. 2005. Clinical utility of the anti-CCP assay: experiences with 700 patients. *Ann. N Y. Acad. Sci.* 1050, 314-318.
 205. Schennach, H., Lanthaler, A. J., Mayersbach, P., Ulmer, H., Muell, K., Schoenitzer, D., et al. 2002. Human parvovirus B19 detection in asymptomatic blood donors: Association with increased neopterin concentrations. *J. Infect. Dis.* 186, 1494-1497.
 206. Schett, G., Gravalles, E. 2012. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nature Reviews. Rheumatology*, 8(11), 656–664.
 207. Schneider, M., Manabile, E., Tikly, M. 2008. Social aspects of living with rheumatoid arthritis: a qualitative descriptive study in Soweto, South Africa – a low resource context. *Health and Quality of Life Outcomes*, 6, 54.
 208. Schmid, S., Bossart, W., Michel, B. A., Brühlmann, P. 2007. Outcome of patients with arthritis and parvovirus B19 DNA in synovial membranes. *Rheumatol. Int.* 27(8), 747-751.
 209. Scott, D. L., Wolfe, F., Huizinga, T. W. 2010. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 376, 1094-1108.
 210. Secchiero, P., Zella, D., Crowley, R. W., Gallo, R. C., Lusso, P. 1995. Quantitative PCR for human herpesviruses 6 and 7. *Journal of Clinical Microbiology.* 33(8), 2124-2130.
 211. Sellam, J., Herrero-Beaumont, G., Berenbaum, F. 2009. Osteoarthritis pathogenesis, clinical aspects and diagnosis. In: Bijlsma J., Burmester G., da Silva J., Faarvang K., Hachulla E., Mariette X., eds. *EULAR compendium on rheumatic diseases*. 1st ed. Italy, BMG Publishing group, 444-464.
 212. Servant-Delmas, A., Lefrère, J., Morinet, F., Pillet, S. 2010. Advances in human B19 erythrovirus biology. *J. Virol.* 84(19), 9658-9665.
 213. Servey, J. T., Reamy, B. V., Hodge, J. 2007. Clinical presentations of parvovirus B19 infection. *Am. Fam. Physician.* 75(3), 373–376.
 214. Sfriso, P., Ghirardello, A., Botsios, C., et al. 2010. Infections and autoimmunity: the multifaceted relationship. *J. Leukoc. Biolog.* 87, 385–395.
 215. Sharma, L., Song, J., Felson, D., Cahue, S., Shamiyeh, E., Dunlop, D. 2001. The role of knee alignment in disease progression and functional decline in knee osteoarthritis. *J.A.M.A.* 286(2), 188-195.
 216. Singh, N., Paterson, D. L. 2000. Encephalitis caused by human herpesvirus-6 in transplant recipients: relevance of a novel neurotropic virus. *Transplantation*, 69, 2474-2479.
 217. Sixdorf, U., Märker-Hermann, E. 2016. Viral arthritis and vasculitis. *Z. Rheumatol.* Nov; 75(9), 878-884.
 218. Smith-Whitley, K., Zhao, H., Hodinka, R. L., Kwiatkowski, J., Cecil, R., Cecil, T., et al. 2004. Epidemiology of human parvovirus B19 in children with sickle cell disease. *Blood.* 103, 422–427.
 219. Smolen, J., Landewe, R., Breedveld, F., et al. 2014. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann. Rheum. Dis.* 73, 492–509.
 220. Söderlund, M., von Essen, R., Haapasaari, J., Kiistala, U., Kiviluoto, O., Hedman, K. 1997. Persistence of parvovirus B 19 DNA in synovial membranes of young patients with and without chronic arthropathy. *Lancet.* 349, p.1038-1039.
 221. Speyer, I., Breedveld, F. C., Dijkmans, B. A. C. 1998. Human parvovirus B19 infection is not followed by inflammatory joint disease during long-term follow-up. *Clin. Exp. Rheumatol.* 16, 576–578.
 222. Stahl, H. D., Hubner, B., Seidl, B., Liebert, U. G., van der Heijden, I. M., Wilbrink, B., Kraan, M. C., Emmrich, F., Tak, P. P. 2000. Detection of multiple viral DNA species in synovial tissue and fluid of patients with early arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 59(5), 342-346.
 223. Stahl, H. D., Pfeiffer, R., von Salis-Soglio, G., Emmrich, F. 2000. Parvovirus B19 associated mono-and oligoarticular arthritis may evolve into a chronic inflammatory arthropathy fulfilling criteria for rheumatoid arthritis or spondylarthropathy. *Clin. Rheumatol.* 19, 510-511.
 224. Stanberry, L. R. 2008. Herpes Viruses. *International Encyclopedia of Public Health*, Volume null, Issue null, 382-389.

225. Strong, M. J., O'Grady, T., Lin, Z., Xu, G., Baddoo, M., Parsons, C., Flemington, E. K. 2013. Epstein-Barr Virus and Human Herpesvirus 6 Detection in a Non-Hodgkin's Diffuse Large B-Cell Lymphoma Cohort by Using RNA Sequencing. *Journal of Virology*. 87(23), 13059–13062.
226. Struyk, L., Hawes, G. E., Dolhain, R. J., van Scherpenzeel, A., Godthelp, B., Breedveld, F. C. 1994. Evidence for selective in vivo expansion of synovial tissue-infiltrating CD4⁺ CD45RO⁺ T lymphocytes on the basis of CDR3 diversity. *Int. Immunol.* 6, 897-907.
227. Szkudlarek, M., Klarlund, M., Narvestad, E., Court-Payen, M., Strandberg, C., Jensen, K. E., Thomsen, H. S., Østergaard, M. 2006. Ultrasonography of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis: a comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination. *Arthritis Res. Ther.* 8, R52.
228. Takahashi, Y., Murai, C., Shibata, S, et al. 1998. Human parvovirus B19 as a causative agent for rheumatoid arthritis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 95, 8227–8232.
229. Takasawa, N., Munakata, Y., Ishii, K. K., Takahashi, Y., Takahashi, M., Fu, Y., Ishii, T., Fujii, H., Saito, T., Takano, H., Noda, T., Suzuki, M., Nose, M., Zolla-Patzner, S., Sasaki, T. 2004. Human parvovirus B19 transgenic mice become susceptible to polyarthritis. *J. Immunol.* 173(7), 4675-4683.
230. Tchertverikov, I., Lard, L. R., De Groot, J., et al. 2003. Matrix metalloproteinases-3, -8, -9 as markers of disease activity and joint damage progression in early rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 62, 1094-1099.
231. Tolfvenstam, T., Oxenius, A., Price, D. A., Shacklett, B.L., Spiegel, H. M., Hedman, K., Norbeck, O. et al. 2001. Direct ex vivo measurement of CD8⁺ T-lymphocyte responses to human parvovirus B19. *J. Virol.* 75, 540-543.
232. Tomas, I., Di Giambattista, M., Gerard, C., Mathys, E., Hougardy, V., Latour, B. et al. 2003. Prevalence of human erythrovirus B19 DNA in healthy Belgian blood donors and correlation with specific antibodies against structural and non-structural viral proteins. *Vox. Sang.* 84, 300-307.
233. Trembleau, S., Hoffmann, M., Meyer, B., Nell, V., Radner, H., Zauner, W., Hammer, J., Aichinger, G., Fischer, G., Smolen, J., Steiner, G. 2010. Immunodominant T-cell epitopes of hnRNP-A2 associated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Eur. J. Immunol.* 40(6), 1795-1808.
234. Tzang, B. S., Chen, D. Y., Tsai, C. C., et al. 2010. Human parvovirus B19 nonstructural protein NS1 enhanced the expression of cleavage of 70 kDa U1-snRNP autoantigen. *Journal of Biomedical Science*. 17, 40.
235. Tzang, B., Chiu, C., Tsai, C., Lee, Y., Lu, I., Shi, J., et al. 2009. Effects of human parvovirus B19 VP1 unique region protein on macrophage responses. *J. Biomed. Sci.* 16, 13.
236. van de Sande, M. G. H., de Hair, M. J. H., van der Leij, C., Klarenbeek, P. L., Bos, W. H., Smith, M. D., Maas, M., de Vries, N., van Schaardenburg, D., Dijkmans, B. A. C., Gerlag, D. M., Tak, P. P. 2011. Different stages of rheumatoid arthritis: features of the synovium in the preclinical phase. *Ann. Rheum. Dis.* 70, 772-777.
237. Vassilopoulos, D., Calabrese, L. H. 2007. Risks of immunosuppressive therapies including biologic agents in patients with rheumatic diseases and co-existing chronic viral infections. *Curr. Opin. Rheumatol.* 19(6), 619-625.
238. Venables, P. J. W., Maini, R. N. 2013. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: O'Dell JR, Romain PR, eds. *UptoDate*. Wolters Kluwer Health. Accessed at: www.uptodate.com/skatits 04.2017.]
239. Wakefield, R. J., Green, M. J., Marzo-Ortega, H., Conaghan, P. G., Gibbon, W. W., McGonagle, D., Proudman, S., Emery, P. 2004. Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical disease. *Ann. Rheum. Dis.* 63, 382–385.
240. Wang, F. Z., Pellet, P. E. 2007. HHV-6A, 6B and 7: immunobiology and host response. In: Arvin A., Campadelli-Fiume G., Mocarski E. eds. *Human Herpesviruses Biology*. Cambridge: Cambridge University Press.
241. Wheelless, C. R. 2012. Rheumatoid arthritis. In: Wheelless CR, Nunley JA, Urbaniak JR, eds. *Wheelless' Text of Orthopaedics*. Data Trace Internet Publishing, LLC; Available at: www.wheellessonline.com/skatits 03.2017.]

242. White, D. G., Woolf, A. D., Mortimer, P. P., Cohen, B. J., Blake, D. R., Bacon, P. A. 1985. Human parvovirus arthropathy. *Lancet.* 1, 419-421.
243. Woolf, A. D., Campion, G. V., Chiswick, A., Wise, S., Cohen, B. J., Klouda, P. T., et al. 1989. Clinical manifestations of human parvovirus B19 in adults. *Arch. Intern. Med.* 149, 1153-1156.
244. Yamanishi, K., Okuno, T., Shiraki, K., Takahashi, M., Kondo, T., Asano, Y., et al. 1988. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet.* 1(8594), 1065-1067.
245. Yamaoka, K. 2016. Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis. *Curr Opin. Chem. Biol.* 32, 29-33.
246. Young, N., Brown, K. 2004. Parvovirus B19. *N. Engl. J. Med.* 350, 586-597.
247. Zendman, A. J. W., van Venrooij, W. J., Pruijn, G. J. M. 2006. Use and significance of anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 45, 20-25.
248. Zerr, D. M., Meier, A. S., Selke, S. S., Frenkel, L. M., Huang, M. L., Wald, A., et al. 2005. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. *N. Engl. J. Med.* 352(8), 768-776.
249. Zrioual, S., Ecochard, R., Tournadre, A., Lenief, V., Cazalis, M. A., Miossec, P. 2009. Genome-wide comparison between IL-17A- and IL-17F-induced effects in human rheumatoid arthritis synoviocytes. *J. Immunol.*, 182(5), 3112-3120.

PATEICĪBAS

Mans pētnieciskais darbs ļauj spert vēl vienu soli uz priekšu smagas neizārstējamas slimības gaitas izpratnē. Tā izpilde nebūtu iespējama bez daudzu cilvēku līdzdarbības. Tamdēļ vēlos pateikties ikvienam, kurš palīdzēja veikt šo darbu. Vēlos izteikt visdziļāko pateicību saviem darba vadītājiem: asociētajai profesorei Modrai Murovskai un profesoram Aivaram Lejniekam par promocijas darba vadīšanu, neizsīkstošajiem vērtīgajiem padomiem, augstu prasīgumu darba izpildē un atbalstu sarežģītās situācijās. Vēlos pateikties asociētajai profesorei Valērijai Gromai un asociētajam profesoram Pēterim Studeram, kuri nodrošināja darba morfoloģiskās daļas izpildi. Tāpat izsaku pateicību asociētajam profesoram Ardim Platkājim par pacientu magnētiskās rezonanses izmeklējumu interpretēšanu. Liels paldies visiem RSU A. Kirhenšteina Mikrobioloģijas un virusoloģijas institūta darbiniekiem par vīrusu marķieru un citu laboratorisko testu noteikšanu pacientu paraugos. Īpašs paldies Olgai Bracslavskai par iedrošinājumu darba sākumā un direktora palīdzībai Gunitai Kučerei par palīdzību birokrātiskos procesos. Pateicība Maria Isagulians par praktiskiem padomiem promocijas darba rakstīšanā. Izsaku lielu pateicību Unai Kojalo un Šimonam Svirskim par palīdzību statistisko datu apstrādē. Liels paldies arī nodaļu māsiņām par pacientu asins paraugu ņemšanu un protams arī pacientiem par piekrišanu piedalīties šajā pētnieciskajā darbā. Izsaku pateicību arī visiem saviem kolēģiem par morālu atbalstu.

Liels paldies RSU zinātnes prorektorei profesorei Ivetai Ozolantai un profesorei Sandrai Lejniecei par padomiem un atbalstu doktorantūras studiju gados.

Visbeidzot vissirsnīgākā pateicība maniem mīļajiem bērniem, kuri izturēja ilgstošu manis fizisku un garīgu trūkumu, maniem vecākiem un tuviniekiem par neizsīkstošu ticību maniem spēkiem un atbalstu grūtos brīžos.

PIELIKUMI

Pacienta aptaujas anketa

Anketa
Slimības vēstures Nr.

Vecums			
Dzimums	sieviete	vīrietis	
Diagnoze, komplikācijas	Reimatoīdais artrīts, Laboratorās izmaiņas anēmija trombocitopēnija leikopēnija Polineirropātija: rokās, kājās Miopātisks sindroms Plaušu bojājums: pleirīts pleiopulmonāli mezgliņi pneimonīts Atlantoaksiāla subluksācija bez muguras smadzeņu bojājuma ar muguras smadzeņu bojājumu Reimatoīdie mezgliņi Acu bojājums: sklerīts episklerīts Šegrēna sindroms Osteoporoze: bez kaulu lūzumiem ar kaulu lūzumiem (precizēt) Felti (Felt's) sindroms Cits (precizēt) Osteoartrīts Traumatisks locītavas bojājums		
Slimības ilgums (no kura gada)			
Saņemtā terapija (norādot medikamentu grupas)		agrāk	patreiz
	Nekāda		
	NSPL		
	Kortikosteroīdi		
	Sulfasalazīns		
	Plakvenils		
	Metotreksāts		

	Leflonamīds (Arava)			
	Mabthera			
	Roaktemra			
	Citi (precizēt)			

Sāpīgo un pietūkušo locītavu skaits
 0 – nav sāpes/pietūkuma locītavā
 1 – ir sāpes/pietūkums locītavā
 NV – nav veikta izmeklēšana vai protezēta locītava

Kreisā			Labā	
Pietūkums	Sāpes		Pietūkums	Sāpes
		Plecs		
		Elkonis		
		Plauksta		
		MKF I		
		MKF II		
		MKF III		
		MKF IV		
		MKF V		
		PIP I		
		PIP II		
		PIP III		
		PIP IV		
		PIP V		
		Celis		
		Summa		
Pietūkušās		Kopā	Sāpīgās	

Locītavu funkcionālā nepietiekamība	I	II	III	IV
Pilna asins analīze, EGĀ	Eritrocīti10x12/L Hemoglobīnsg/L Hematokrīts.....% MCV – vid. Er. Tilpums.....fL MCH – vid. Hb konc.....pg MCHC – vid. Hb konc. Er.....g/L Trombocīti.....10x9/L Leikocīti.....10x9/L <i>Leikocītu diferencēts skaits</i> Neitrofilie %.....% Neitrofilie abs.....10x9/L Eozinofilie %.....% Eozinofilie abs.....10x9/L Bazofilie %.....% Bazofilie abs.....10x9/L Limfocīti %.....% Limfocīti abs.....10x9/L Monocīti %.....% Monocīti abs.....10x9/L EGĀ.....mm/h			

CRO, mg/L				
RF, U/ml				
Anti CCP (anti citrulinētais cikliskais peptīds), RU/ml				
Rentgenoloģiskā stadija	I	II	III	IV
VAS (mm) Aizpilda pacients!!!				
DAS28-CRO (disease activity score)				

Marķējums uz vakutaineriem:

- Slimības vēstures Nr.
- Analīzes ņemšanas datums
- OA (osteoartrīts) vai RA (reimatoīdais artrīts) vai TA (traumatisks locītavas bojājums)

Ētikas komitejas atļaujas

RSU ĒTIKAS KOMITEJAS LĒMUMS

Rīga, Dzirciema iela 16, LV-1007
Tel.7409137

Komitejas sastāvs	Kvalifikācija	Nodarbošanās
1. Asoc. prof. Olafs Brūvers	Dr.miss.	teologs
2. Profesore Vija Sīle	Dr.phil.	filozofs
3. Asoc. prof. Voldemārs Arnis	Dr.biol.	rēhabilitologs
4. Asoc. prof. Guntars Pupelis	Dr.med.	ķirurgs
5. Docente Santa Purviņa	Dr.med.	farmakologs
6. Asoc.prof. Regīna Kleina	Dr.med.	patanatoms

Pieteikuma iesniedzējs: Dr.med. Modra Murovska
RSU A.Kirhenšteina Mikrobioloģijas un virusoloģijas institūts

Pētījuma nosaukums: Imūnmodulējošie vīrusi, to infekciju diagnostikas stratēģija un terapijas korekcijas iespējas.

Iesniegšanas datums: 28.05.2007.

Izskatītie dokumenti:

(X) Pētījuma protokols

(X) Pētījuma populācija: cilmes šūnu transplantāta recipienti, nieru transplantāta recipienti, slimnieki ar kuņģa un zarnu trakta audzējiem.

(X) Informācija par pētījumu

(X) Piekrišana dalībai pētījumā

Citi dokumenti:

Lēmums: piekrist biomedicīniskajam pētījumam.

Vārds, uzvārds: Olafs Brūvers

Tituls: Dr.miss., asoc.prof.

priekšsēdētājs

Paraksts




Ētikas komitejas sēdes datums: 07.06.2007.

RSU ĒTIKAS KOMITEJAS LĒMUMS

Rīga, Dzirciema iela 16, LV-1007
Tel. 67409089

Komitejas sastāvs	Kvalifikācija	Nodarbošanās
1. Asoc. prof. Olafs Brūvers	Dr.theo.	teologs
2. Professore Vija Sīle	Dr.phil.	filozofs
3. Docente Santa Purviņa	Dr.med.	farmakologs
4. Asoc. prof. Voldemārs Arnis	Dr.biol.	rehabilitologs
5. Professore Regīna Kleina	Dr.med.	patalogs
6. Asoc. prof. Guntars Pupelis	Dr.med.	ķirurgs
7. Asoc. prof. Viesturs Liguts	Dr.med.	toksikologs

Pieteikuma iesniedzējs: Dr. med. Modra Murovska
Mikrobioloģijas un virusoloģijas institūts

Pētījuma nosaukums: „Ietvara izveidošana parvovīrusu molekulārās epidemioloģijas izsekošanai un genomu secību izmaiņu korelēšanai ar dažādām klīniskām izpausmēm”.

Iesniegšanas datums: 24.09.2012.

Pētījuma protokols: Izskatot augstāk minētā pētījuma pieteikuma materiālus (protokolu) ir redzams, ka pētījuma mērķis tiek sasniegts veicot r pacientiem (bez kāda apdraudējuma veselībai) klīniski-analītisku darbu, iegūto datu apstrādi un analīzi, kā arī izsakot priekšlikumus. Pētījumu, kas notiek sadarbībā ar Ķīnas Republiku (Taivānu), Latvijas Republiku un Lietuvas Republiku, plānots veikt līdz 2015. gada decembrim Personu (pacientu, dalībnieku) datu aizsardzība, brīvprātīga informēta piekrišana piedalīties pētījumā un konfidencialitāte tiek nodrošināta. Gadījumos, ja pētījumā tiek iesaistīti bērni (nepilngadīgas personas) – visas tiesības ievērotas. Līdz ar to pieteikums atbilst biomedicīniskā pētījuma ētikas prasībām.

Pētījuma populācija: ne vairāk par 300 pacientiem

Komitejas lēmums: piekrist pētījumam

Komitejas priekšsēdētājs Olafs Brūvers

Tituls: Dr. miss., asoc. prof.

Paraksts _____



Ētikas komitejas sēdes datums: 27.09.2012.

PUBLICĒTIE RAKSTI

1. Kozireva S., Zestkova J., Mikazane H., Kadisa A., Kakurina N., Lejnieks A., et al. 2008. *Incidence and clinical significance of parvovirus B19 infection in patients with rheumatoid arthritis*. J. Rheumatol., 35, p.1265-70.
2. Kakurina N., Kadisa A., Lejnieks A., Mikazane H., Kozireva S., Murovska M. 2015. *Use of exploratory factor analysis to ascertain the correlation between the activities of rheumatoid arthritis and infection by human parvovirus B19*. Medicina (Kaunas), 51(1), p.18-24.
3. Kadisa A., Nora-Krukle Z., Kozireva S., Svirskis S., Studers P., Groma V., Lejnieks A., Murovska M. 2016. *Effect of Human Herpesviruses 6 and 7 Infection on the Clinical Course of Rheumatoid Arthritis*. Proceedings of the Latvian Academy of Sciences, Section B: Natural, Exact, and Applied Sciences. Volume 70, Issue 4, 1 August 2016, Pages 165-174.
4. Bratslavskā O., Kozireva S., Kadisa A., Svirskis S., Lejnieks A., Murovska M. 2016. *Peripheral Blood Mononuclear Cells' Proliferative Response to Human Parvovirus B19 Antigens in Patients with Rheumatoid Arthritis*. Proceedings of the Latvian Academy of Sciences, Section B: Natural, Exact, and Applied Sciences. Volume 70, Issue 4, 1 August 2016, Pages 175-181.
5. A.Kadiša, O.Bracslovskā, S.Kozireva, P.Studers, A.Lejnieks, M.Murovska. 2012. *Parvovīrusa B19 infekcija osteoartrīta slimniekiem*. Zinātniskie raksti: 2011.g. medicīnas nozares pētnieciskā darba publikācijas / Rīgas Stradiņa universitāte. - Rīga. - 1.sēj., 249.-254.lpp.
6. A.Kadiša, O.Bracslovskā, S.Kozireva, A.Lejnieks, M.Murovska u.c. 2011. *Parvovīrusa B19 infekcijas nozīme reimatoīdā artrīta etiopatoģenēzē un klīniskajā gaitā*. Zinātniskie raksti: 2010.g. medicīnas nozares pētnieciskā darba publikācijas / Rīgas Stradiņa universitāte. - Rīga. - 2.sēj., 126.-133.lpp.

TĒZES UN DALĪBA VIETĒJAJĀS KONFERENCĒS UN KONGRESOS

1. A.Kadiša, Z.Nora-Krūkle, S.Kozireva, A.Lejnieks, M.Murovska. 2017. *Reimatoīdā artrīta gaita atkarībā no perioda kopš inficēšanās brīža ar parvovīrusu B19*. 2017.gada Zinātniskās konferences tēzes (Rīga, 2017.g. 6.-7.aprīlī) / Rīgas Stradiņa universitāte. - Rīga. - 20.lpp.
2. A.Kadiša, Z.Nora-Krūkle, S.Grāvelsiņa, Š.Svirskis, A.Lejnieks, M.Murovska. 2016. *Cilvēka herpes vīruss 6 un 7 – reimatoīdā artrīta gaitu sekmējoši aģenti*. 2016.gada Zinātniskās konferences tēzes (Rīga, 2016.g. 17.-18.martā) / Rīgas Stradiņa universitāte. - Rīga. - 140.lpp.
3. M.Tarasovs, V.Groma, S.Skuja, A.Kadiša, P.Studers, S.Kozireva, J.Pavlova, M.Murovska. 2014. *Parvovīrusa B19 VP1/VP2 ekspresijas morfoloģisks novērtējums reimatoīdā artrīta un osteoartrīta gadījumā*. 2014.gada Zinātniskās konferences tēzes (Rīga, 2014.g. 10.-11.aprīlī) / Rīgas Stradiņa universitāte. - Rīga. - 144.lpp.
4. A.Kadiša, O.Bracslavska, S.Kozireva, E.Pavlova, P.Studers, A.Lejnieks, M.Murovska. 2013. *Parvovīrusa B19 iespējamā loma reimatoīdā artrīta attīstībā*. Latvijas Ārstu kongress (Rīga, 2013.g. 19.-21.sept.) / Latvijas Ārstu biedrība [Elektroniskais resurss]. - Rīga. - 1 p.
5. A.Kadiša, V.Groma, P.Studers, M.Murovska, A.Lejnieks. 2012. *Reimatoīdā artrīta un osteoartrīta morfoloģiskās īpatnības*. 2012.gada Zinātniskās konferences tēzes (Rīga, 2012.g. 29.-30.martā) / Rīgas Stradiņa universitāte. - Rīga. - 177.lpp.
6. A.Kadisa, O.Bratslavskā, S.Kozireva, P.Studers, M.Murovska, A.Lejnieks. 2011. *Parvovirus B19 infection in osteoarthritis patients*. 2011.gada Zinātniskās konferences tēzes (Rīga, 2011.g. 14.-15.aprīlī) / Rīgas Stradiņa universitāte. - Rīga. - 222.lpp.
7. A.Kadiša, O.Bracslavska, S.Kozireva, P.Studers, A.Lejnieks, M.Murovska. 2011. *Parvovīrusa B19 infekcijas nozīme reimatoīdā artrīta un osteoartrīta etiopatogēnēzē*. Apvienotā Pasaules latviešu zinātnieku 3. kongresa un Letonikas 4. kongresa Medicīnas sekcija "Medicīnas zinātne un Latvijas sabiedrības veselība XXI gadsimtā" (Rīga, 2011.g. 24.-27.okt.).
8. O.Bracslavska, S.Kozireva, A.Kadisa, A.Lejnieks, M.Murovska, H.Mikazane. 2010. *Humoral responses against different parvovirus B19 antigens in patients with rheumatoid arthritis*. 2010.gada Zinātniskās konferences tēzes (Rīga, 2010.g. 18.-19.martā) / Rīgas Stradiņa universitāte. - Rīga. - 191.lpp.

TĒZES UN DALĪBA STARPTAUTISKAJĀS KONFERENCĒS UN KONGRESOS

1. V.Groma, S.Skuja, M.Tarasovs, P.Studers, O.Teteris, A.Kadisa, S.Chapenko, M.Murovska. 2016. *Active human parvovirus B19 infection and phenotypic peculiarities of arthritis synovial fibroblasts*. XVI International Parvovirus Workshop (Ajaccio, France, June 19-23, 2016): [Abstract Book]. - Ajaccio, - P.46.
2. A.Kadisa, S.Kozireva, O.Bratslavskā, V.Groma, P.Studers, A.Lejnieks, M.Murovska. 2016. *Demonstration of parvovirus B19 infection in rheumatoid arthritis*. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) (London, United Kingdom, June 8-11, 2016): [Abstracts]. - Annals of the Rheumatic Diseases. - Vol.75, Suppl.2, p.923-924.
3. M.Isaguliantis, A.Kadisa, S.Svirskis, Z.Nora-Krukļe, S.Gravelsina, I.Kholodnuk, A.Lejnieks, M.Murovska. 2016. *Effects of disease modifying drugs on humoral immunity in patients with rheumatoid arthritis*. 10th International Congress on Autoimmunity (Leipzig, Germany, Apr.6-10, 2016): Program Book. - Leipzig, - Abstr. No.879.
4. V.Groma, S.Skuja, M.Tarasovs, V.Cauce, A.Kadisa, S.Chapenko, M.Murovska. 2016. *Human parvovirus B19 infection and behavioral changes in arthritis synovial cellular environments*. 10th European Workshop on Immune Mediated Inflammatory Diseases (Toulouse, France, Oct.19-21, 2016): [Abstracts]. - Toulouse, - Abstr. No.SD4-5.
5. Z.Nora-Krukļe, A.Kadisa, P.Studers, S.Skuja, V.Groma, A.Lejnieks, M.Murovska. 2016. *Possible involvement of HHV-6 and HHV-7 infection in rheumatoid arthritis and osteoarthritis development*. 6th European Congress of Virology (Hamburg, Germany, Oct.19-22, 2016): Final Programme. - Hamburg, - P.110-111.
6. Z.Nora-Krukļe, A.Kadisa, M.Tarasovs, S.Skuja, V.Groma, A.Lejnieks, M.Murovska. 2016. *Presence of HHV-6, HHV-7 and parvovirus B19 infection markers in synovial fluid and synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis*. 10th International Congress on Autoimmunity (Leipzig, Germany, Apr.6-10, 2016): Program Book. - Leipzig, - Abstr. No.905.
7. M.Murovska, A.Kadisa, S.Kozireva, E.Pavlova, S.Gravelsina, A.Lejnieks, M.Isaguliantis. 2015. *Detection of parvovirus B19 infection markers in rheumatoid arthritis reflects application of immunosuppressive treatment regimens*. 3rd International Congress on Controversies in Rheumatology & Autoimmunity (CORA 2015) (Sorrento, Italy, March 12-14, 2015): Scientific Program - Sorrento, - Abstr. No.259
8. A.Kadisa, S.Kozireva, Z.Nora-Krukļe, A.Lejnieks, M.Murovska. 2015. *Do herpesvirus-6 and -7 parvovirus B19 infections have similar effect on cytokines production in rheumatoid arthritis patients*. TOLL 2015 Targeting Innate Immunity (Marbella, Spain, Sept.30 -Oct.3, 2015): Abstracts Book. - Marbella, - P.350.
9. A.Kadisa, S.Kozireva, E.Pavlova, O.Bratslavskā, A.Lejnieks, S.Svirskis, M.Murovska. 2015. *Influence of methotrexate on T-lymphocytes' proliferative response to human parvovirus B19 antigens in patients with rheumatoid arthritis*. 3rd International Congress on Controversies in Rheumatology & Autoimmunity (CORA 2015) (Sorrento, Italy, March 12-14, 2015): Scientific Program - Sorrento, - Abstr. No.091.
10. A.Kadisa, A.Vilkaitė, M.Čistjakovs, J.Pavlova, N.Kakurina, S.Kozireva, A.Lejnieks, M.Murovska. 2014. *Association of human parvovirus B19 infection with rheumatoid arthritis and osteoarthritis development*. 15th Biennial International Parvovirus Workshop (Bordeaux, France, June 22-26, 2014): Abstract Book. - Bordeaux, - Abstr. No.P-13.

11. A.Kadisa, S.Kozireva, Z.Nora-Krukle, E.Pavlova, A.Lejnieks, M.Murovska. 2014. *Do herpesvirus-6 and -7 and parvovirus B19 infection have a similar effect on the course of rheumatoid arthritis?* Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) (Paris, France, June 11-14, 2014): [Abstracts]. - Annals of the Rheumatic Diseases. - Vol.73, Suppl.2, p.840.
12. S.Kozireva, A.Kadisa, Z.Nora-Krukle, M.Murovska et al. 2014. *Human parvovirus B19 infection and rheumatoid arthritis clinical course.* International Union of Microbiological Societies (IUMS) Congresses (Montreal, Canada, July 27-Aug.1, 2014): Abstracts - Montreal, - P.206.
13. A.Kadisa, M.Tarasovs, P.Studers, A.Lejnieks, M.Murovska, V.Groma. 2014. *Morphological evolution of joint destruction in rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients with various viral infection markers.* Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) (Paris, France, June 11-14, 2014): [Abstracts]. - Annals of the Rheumatic Diseases. - Vol.73, Suppl.2, p.840.
14. V.Groma, A.Kadiša, M.Tarasovs, P.Studers, M.Murovska. 2013. *Morphologic evaluation of joint destruction in rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA) and its correlations with virus antigen expression.* Baltic Morphology Scientific Conference. Morphological sciences in the experimental and clinical medicine: Baltic Morphology VII Scientific Conference "Morphological sciences in the experimental and clinical medicine" (Rīga, Latvia, Nov.7-9, 2013): Abstract Book / Rīga Stradiņš University. - 8 p.
15. A.Kadisa, V.Groma, S.Skuja, O.Bratslavskā, S.Kozireva, P.Studers, A.Lejnieks, M.Murovska. 2013. *Virologic and morphologic evidences of human parvovirus B19 infection in osteoarthritis.* Annual European Congress of Rheumatology (Madrid, Spain, June 12-15, 2013): Abstracts. - Annals of the Rheumatic Diseases. - Vol.72, Suppl.3, p.697-698.
16. O.Bratslavskā, A.Kadisa, S.Kozireva, E.Pavlova, N.Kakurina, A.Lejnieks, M.Murovska. 2012. *Dependence of rheumatoid arthritis disease aggressivity and activity on the presence of parvovirus B19 infection markers.* 13th Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) (Berlin, Germany, June 6-9, 2012): [Abstracts]. - Annals of the Rheumatic Diseases. - Vol.71, Suppl.3, p.494.
17. O.Bratslavskā, A.Kadisa, S.Kozireva, E.Pavlova, P.Studers, A.Lejnieks, M.Murovska. 2012. *The influence of methotrexate on adaptive immunity against parvovirus B19 in patients with rheumatoid arthritis.* 13th Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) (Berlin, Germany, June 6-9, 2012): Abstracts. - Annals of the Rheumatic Diseases. - Vol.71, Suppl.3, p.493.
18. A.Kadisa, Z.Nora-Krukle, S.Kozireva, P.Studers, A.Lejnieks, M.Murovska. 2011. *Frequency of HHV-6 and HHV-7 infection markers in rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients.* Workshop "Immunomodulating human herpesviruses and their role in human pathologies" (Rīga, Oct.13-14, 2011): agenda, presentations summaries / Rīga Stradiņš University. A.Kirchenstein Institut.
19. M.Murovska, O.Bratslavskā, A.Kadisa, S.Kozireva, P.Studers, A.Lejnieks. 2011. *Parvovirus B19 infection in osteoarthritis and rheumatoid arthritis patients.* XV International Congress of Virology (Sapporo, Japan, Sept.11-16, 2011): Final Program – Sapporo. - Poster VI-PO9-7, on CD-ROM.
20. O.Bratslavskā, S.Kozireva, A.Kadisa, H.Mikazane, A.Lejnieks, M.Murovska. 2010. *Lymphocytes proliferative response to human parvovirus B19 antigens in rheumatoid arthritis patients.* 4th European Congress of Virology (Como Lake, Italy, Apr.7-11, 2010): [Abstracts]. - Como Lake. - P.237.