

RĪGAS STRADIŅA UNIVERSITĀTE

**CILVĒKA PARVOVĪRUSA B19 NOZĪME
REIMATOĪDĀ ARTRĪTA ETIOPATOĢENĒZĒ UN
IESPĒJAMĀ KORELĀCIJA AR SLIMĪBAS
AKTIVITĀTI, STADIJU UN KLĪNISKO AINU**

Promocijas darba kopsavilkums

Darba autore Natalja Kakurina

Zinātniskā darba vadītājas:

Dr. med., profesore Helēna Mikažāne

Dr. med., vad. pētniece Modra Murovska

Rīga, 2010

Promocijas darbs veikts:

RSU A.Kirhenšteina Mikrobioloģijas un virusoloģijas institūta Onkovirusoloģijas laboratorijā
Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Rīgas Reimatoloģijas centrā

Promocijas darba vadītājas:

Dr. med., profesore Helēna Mikažāne

Dr. med., vad. pētniece Modra Murovska

Oficiālie recenzenti:

Dr. habil. med., profesore Maija Eglīte (RSU)

LU Medicīnas fakultātes dekāne, profesore, Dr.habil.med., LZA korespondētājlocekle
Ingrīda Rumba-Rozenfelde

Dr. Mykolas Mauricas, State Research Institute Centre for Innovative Medicine, Deputy Director
for Science, Head of the Department of Immunology, Senior Scientist, Viļņa, Lietuva

Ar promocijas darbu var iepazīties Rīgas Stradiņa Universitātes bibliotēkā un RSU mājas lapā:
www.rsu.lv

Internās medicīnas disciplīnu Promocijas padomes sēde notiks

2011.gada 10. jūnijā plkst. 15:00 Hipokrāta auditorijā, Rīgas Stradiņa universitātē, Dzirciema
ielā 16, Rīgā.

Promocijas padomes sekretārs

Zinātniskā darba aktualitāte

Reimatoīdais artrīts (RA) ir hroniska autoimūna slimība, kurai raksturīgs simetrisks, erozīvs poliartrīts un iekšējo orgānu sistēmisks bojājums. RA ir visbiežāk sastopamais iekaisuma artrīts. Ar to slimo aptuveni 0,5-1 % Eiropas un Ziemeļamerikas pieaugušo. Saskaņā ar Latvijas Reimatologu asociācijas aplēsēm ar RA slimo aptuveni 25 000 jeb 1% valsts iedzīvotāju. Sākotnēji RA skar skrimslī, mazo un vidējo locītavu kaulus, papildus procesā iekļaujas lielās locītavas, kā arī iekšējie orgāni un sistēmas, tādas kā plaušas, asinsvadi un hemopoētiskā sistēma. Lokāli iekaisuma šūnas invadē relatīvi acelulāro sinoviju, kas izraisa tā hiperplāziju un pannusa veidošanos, kas ir par iemeslu skrimšļa destrukcijai, kaulaudu erozijām un skarto locītavu funkciju samazināšanai. Paralēli sistēmas iekaisuma process skar iekšējos orgānus, palielina aterosklerozes un ļaundabīgo jaunveidojumu, tādu kā limfoma, attīstības risku. Daudzfaktoru nenovēršamais risks, ko rada ilgstošā antireimatisko preparātu lietošana, agrā invaliditāte, sociālā disadaptācija – tas viss padara RA par lielu sociāli ekonomisko problēmu un samazina mūža ilgumu caurmērā par 7 gadiem. No klīniskā viedokļa RA ir heterogēna saslimšana gan klīniskās ainas, gan slimības gaitas ziņā. Kaut arī pacientiem ar daudzus gadus ritošo RA ir klasiskā slimības aina, eksistē arī tā saucamais „overlap” ar citām reimatiskām saslimšanām, kā arī RA var asociēties ar cita veida autoimūnām slimībām, piemēram, Šegrēna sindromu un Hašimoto tireoidītu. Pēc pagaidām nenoskaidrotiem iemesliem RA gaita ir ļoti variabla un svārstās no vieglām neerozīvām formām ar spontānām remisijām līdz smagām, ātri progresējošām un destruktīvām formām. Ģenētisko riska faktoru un autoantivielu producēšanas analīze dod iespēju secināt, ka pastāv patoģenētiski dažādas RA subgrupas, kas prasa personalizētu ārstēšanas stratēģijas izmantošanu. Procesi, kurus dēvē par RA patoģenēzi, ietver: iekaisumu, autoimūnitāti, nocicepciju, angioģenēzi, matriksa destrukciju, audu remodelāciju un atjaunošanos. Kognitīvo funkciju izmaiņas, depresija, paaugstināta saslimstība un mirstība sirds-asinsvadu slimību dēļ, insulīnrezistence, osteoporoze, kaheksija un klasiskās RA ekstraartikulārās manifestācijas ir sistēmisko procesu izpausme RA gadījumā. Tie liecina par multigēno un eksogēno mijiedarbību, kas ietekmē pacienta stāvokli. Ārstēšana balstās uz savlaicīgu RA, kā arī blakusslimību, diagnostiku. Obligāta ir starpdisciplinārā pieeja. Zinātne, kas pēdējos 10 gados strauji attīstās, ievieša RA ārstēšanā tā saucamos bioloģiskos preparātus, kas iedarbojas uz dažādiem RA patoģenēzes posmiem, un kaut arī ir kādi labvēlīgi rezultāti, netiek veikti ilgtermiņa novērojumi un dara uzmanīgu liels skaits ļaundabīgo jaunveidojumu, tuberkuloze un citas smagas infekcijas, kas attīstās, ārstējoties ar šiem preparātiem. No imunoloģiskā viedokļa RA – autoimūna slimība, kuras pamatā ir imunoloģiskās tolerances

traucējumi noteiktā pacienta dzīves brīdī. RA attīstās autoimūno procesu rezultātā ģenētiski predisponētiem cilvēkiem, iedarbojoties veselai virknei eksogēno faktoru. Trigeris, kas iniciē imunoloģiskās tolerances traucējumus, līdz šim nav zināms. RA saslimstības biežums dažādās etniskās grupās, slimības gaitas daudzveidība, klīnisko, radioloģisko un laboratorijas datu variācijas pierāda daudzu gan eksogēnu, gan endogēnu faktoru esamību, kas ietekmē RA sākumu un turpmāko progresu. Ģenētiskās variācijas, producējamās autoantivielas, šūnu imunitāte, hormonālais fons un ģenētisko riska faktoru mijiedarbība ar ārvides faktoriem – svarīgākās un biežāk pētāmās ar RA saistītās jomas. Iegūtie dati ir pretrunīgi, kas rada nepieciešamību turpmāk padziļināti pētīt šo jautājumu. Par vienu no faktoriem, kas ierosina imunoloģiskās tolerances traucējumus, tiek uzskatīti infekcijas aģenti, tādi kā baktērijas (mikoplazma, mikobaktērijas), vīrusi (parvovīrusi, retrovīrusi, masaliņu vīruss, Epšteina–Barra un citi herpesvīrusi), tostarp cilvēka parvovīruss B19 (B19V). B19V atklāts 1975. gadā donoru asinīs. Tas ir bezapvalka vienpavediena DNS vīruss. B19V ir plaši izplatīts visā pasaulē. B19V ir patogēns tikai cilvēkam, vīrusa tropisms ir mērķēts uz dalošos eritrocītu priekštečiem. Infekcijas klīniskā aina atkarīga no slimnieka vecuma, imunoloģiskā un hematoloģiskā stāvokļa. Klīniskie sindromi bieži saistīti ar B19V infekciju ir šādi: īslaicīga aplastiskā krīze, infekciozā eritēma, poliartīts, *hydrops fetalis*, īstā sarkano šūnu aplāzija; daudz retāk ir ādas slimības, hematoloģiskas pārmaiņas, hepatīts, neiroloģiskās un reimatoloģiskās slimības, arī RA. Publikācijas, kas veltītas RA etiopatogēneses un B19V infekcijas saiknei, ir sastopamas gan pagājušā gadsimta beigās, gan arī pēdējās desmitgades laikā [White, 1985; Cohen, 1986; Klouda, 1986; Naides, 1990; Nikkari, 1994; Kerr, 1995, 1996; Lunardi, 1998; Takahashi, 1998; Altschuler, 1999; Murai, 1999; Ray, 1999; Kerr, 2000; Lehmann, 2002; Mehraein, 2003; Cakan, 2004; Carty, 2004; Chen, 2006; Munakata, 2006; Isa, 2007; Sasaki, 2007; Jorgensen, 2008; Lunardi, 2008; Colmegna, 2009; Tzang, 2009; Smith, 2010; u. c.]. Publicētie dati ir neviennozīmīgi un bieži vien pretrunīgi. Praktiski pieejamos literatūras avotos nav datu par B19V infekcijas aktivitātes ietekmi uz RA klīnisko ainu un gaitu. Kā zināms, lai pareizi ārstētu pacientu, ir jāzina faktori, kas izraisīja slimību un ietekmē tās gaitu. Promocijas darbā apkopoti RSU A. Kirhenšteina Mikrobioloģijas un virusoloģijas institūta Onkovirusoloģijas laboratorijā un Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Rīgas Reimatoloģijas centrā veiktie pētījumi laikā no 2001. līdz 2008. gadam. Neskatoties uz to, ka Latvijā ir samērā augsta saslimstība ar RA, šādi pētījumi līdz šim nav veikti. Iegūto rezultātu apkopojums, analīze un vispārinājums var papildināt jau zināmos datus par RA etiopatogēnēzi un par faktoriem, kuri ietekmē RA aktivitāti, formu un prognozi. Tādējādi pētījuma par RA etiopatogēnēzi un faktoriem, kas ietekmē reimatoīdā procesa aktivitāti, RA formu un prognozi, aktualitāti nosaka: RA ir pietiekami bieži sastopama autoimūna saslimstība, to var uzskatīt par autoimūnas slimības pētniecisko modeli; RA skar ne tikai locītavas, bet arī iekšējos orgānus un

sistēmas; palielina aterosklerozes, sirds un asinsvadu slimību, ļaundabīgu jaunveidojumu attīstības risku; saīsina mūža ilgumu caurmērā par 7 gadiem; RA ir smaga invalidizējoša saslimšana, kas rada lielas sociāli ekonomiskas problēmas; RA ir nepieciešama pastāvīga nepārtraukta ārstēšana, kas saistīts ar lieliem finansiāliem izdevumiem, kas ietver ne tikai medikamentozo preparātu vērtību, bet arī daudznozaru komandas speciālistu pieaicināšanu RA pacientu ārstēšanai, antireimatisko preparātu blakus efektu kontroli, profilaksi un savlaicīgu ārstēšanu; infekcijas aģenti, tostarp B19V, saskaņā ar literatūras datiem, ir potenciāli RA attīstības ierosinātājfaktori, kaut arī šie dati ir pretrunīgi. Tāpat ir svarīgi, ka pieejamos literatūras avotos praktiski nav ziņu par B19V infekcijas aktivitātes ietekmi uz RA, un tas nosaka jebkura pētījuma aktualitāti un novitāti šajā jomā.

Zinātniskā darba hipotēzes

1. B19V infekcija ir viens no RA trigerfaktoriem jeb palaidējfaktoriem.
2. B19V infekcija ietekmē RA klīnisko formu jeb ir saistīta RA aktivitāti, formu un prognozi.

Par nulles hipotēzi tiek pieņemts, ka B19V infekcija neietekmē RA etiopatogēni, reimatoīdā procesa aktivitāti, RA stadiju un klīnisko ainu.

Zinātniskā darba mērķis

Salīdzinot pacientus ar RA, potenciāli veselus asins donorus un pacientus ar citiem artrīta veidiem, apstiprināt vai noliegt B19V infekcijas dalību RA etiopatogēnēzē, kā arī, salīdzinot RA klīnisko ainu pacientiem ar dažādu B19V infekcijas aktivitātes formu, apstiprināt vai noliegt B19V infekcijas ietekmi uz reimatoīdā procesa aktivitāti, RA stadiju un klīnisko ainu.

Zinātniskā darba uzdevumi

1. Ievērojot atbilstošos standartus, izpētīt RA klīnisko ainu, procesa aktivitāti un noteikt stadiju.
2. Izmantojot molekulārās bioloģijas un seroloģijas metodes, iegūt datus par B19V infekcijas klātbūtni un aktivitāti katrai pētījumā iekļautai personai:
 - a) noteikt B19V secības klātbūtni DNS paraugos, kas izdalīti no PAL;
 - b) noteikt B19V secības klātbūtni DNS paraugos, kas izdalīti no seruma;
 - c) noteikt B19V secības klātbūtni DNS paraugos, kas izdalīti no sinoviālajām šūnām;
 - c) noteikt B19B specifisko IgG un IgM antivielu klātbūtni asins plazmā/serumā.
3. Izpētīt reimatoīdā procesa aktivitātes, RA stadijas un klīniskās ainas korelāciju ar B19V infekcijas aktivitātes formu.
4. Izpētīt atšķirības saslimstības ziņā abu dzimumu RA pacientiem dažādā vecumā, ņemot vērā B19V infekcijas marķieru klātbūtni.
5. Izpētīt atšķirību slimniekiem ar agrīno RA un slimniekiem ar RA ilgumu vairāk nekā divi gadi, ievērojot B19V infekcijas marķieru klātbūtni.
6. Pēc B19V infekcijas marķieru esamības noteikt atšķirību starp RA slimniekiem un slimniekiem ar citiem artrīta veidiem.
7. Datu statistiskās apstrādes gaitā apstiprināt vai noliegt nulles hipotēzi.
8. Uz iegūto datu bāzes izstrādāt ieteikumus klīniskai praksei.

Promocijas darba struktūra

Promocijas darbs uzrakstīts latviešu valodā. Tam ir klasiska uzbūve ar šādām sadaļām: saīsinājumi un atslēgvārdi, ievads, literatūras apskats, pacienti, materiāls un metodes, rezultāti un statistiskā analīze, rezultātu apspriešana, secinājumi, praktiskās rekomendācijas, literatūras saraksts, pielikumi, kopā 185 lappuses. Darbā iekļauti 29 attēli un 35 tabulas. Pielikumā sniegta materiāla statistiskā analīze *Microsoft Office Word* formātā (materiāla statistisko analīzi *SPSS* formātā var aplūkot atsevišķā disketē) un pacienta anketas paraugs. Izmantoto literatūras avotu saraksts ietver 176 norādes.

Sāsinājumi un atslēgvārdi

ANA – antinukleārās antivielas

Anti-CCP antivielas – antivielas pret ciklisko citrulinētu peptīdu

B19V – parvovīruss B19

B19V marķieri – IgG antivielas pret B19V strukturālo proteīnu VP-2, IgM antivielas pret B19V strukturālo proteīnu VP-2, B19V genoma secības klātbūtne DNS, kas izdalīta no perifēro asiņu leukocītiem un bezšūnu asins plazmas

CRO – C reaktīvais olbaltums

DNS – dezoksiribonukleīnskābe

EGĀ – eritrocītu grimšanas ātrums

HLA – cilvēka leukocītu antigēni

IgA – A imūnglobulīns

IgG – G imūnglobulīns

IgM – M imūnglobulīns

IL – interleikīns

Lim – limfocīti

Loc – iesaistītās locītavas

neRA – slimnieki ar citiem artrīta veidiem, kas nav iekļauti RA slimnieku grupā

PAL – perifēro asiņu leukocīti

PĶR – polimerāzes ķēdes reakcija

OA – osteoartrīts

RA – reimatoīdais artrīts

RF – reimatoīdais faktors

RS – rīta stīvums

TNF – audzēja nekrozes faktors

Tr – trombocīti

Vīrusnegatīvie pacienti – pacienti, kam nav noteikti B19V infekcijas marķieri

Vīruspozitīvie pacienti – pacienti, kam noteikti B19V infekcijas marķieri

Pacienti, materiāls un metodes

Tika izmeklēti 123 pacienti un 94 potenciāli veseli asins donori. Pētījumu apstiprināja RSU ētikas komiteja, un katrs apsekojamais deva rakstveida piekrišanu piedalīties tajā. Katram cilvēkam, kas piedalījās pētījumā, tika piešķirts pētījuma numurs; rezultātu apstrādāšanā tika izmantoti pacienta iniciāļi. Visi pacienti ārstējās Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas Reimatoloģijas centrā un Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Rīgas Reimatoloģijas centrā. No 123 pacientiem 100 bija RA slimnieki, kuru diagnoze atbilda RA diagnostiskiem kritērijiem, 73 baltās sievietes vecumā no 21 līdz 84 gadiem (vidējais vecums $55,01 \pm 1,55$ gadi) un 27 baltie vīrieši vecumā no 29 līdz 77 gadiem (vidējais vecums $51,85 \pm 2,50$ gadi). No 123 pacientiem 23 bija ar "neRA": 15 ar osteoartrītu, četri ar seronegatīvu spondiloartropātiju un četri ar akūtu nediferencētu artrītu, minētās diagnozes atbilda attiecīgajam kritērijam. Kontrolgrupā tika apsekoti 94 potenciāli veseli asins donori: 46 baltās sievietes un 48 baltie vīrieši vecumā no 19 līdz 58 gadiem (vidējais vecums 35 ± 15 gadi). Lai izslēgtu imūnsupresīvo terapiju kā vīrusa reaktivācijas kofaktoru, no 100 RA slimniekiem tika izdalīta atsevišķa grupa, kurā bija 31 slimnieks, kas nesaņēma ne dzīvnieku glikokortikosteroīdus, ne citus RA bāzes medikamentus. Divi RA slimnieki tika apsekoti divreiz – pēc 7 un 24 mēnešiem, lai noskaidrotu ar vīrusa infekciju saistīto dinamiku un klīnisko ainu, ievērojot medikamentozo ārstēšanu. Tā kā izmeklēšanas laikā šiem slimniekiem bija piešķirti Nr. 17 (Nr. 63); Nr. 120 (Nr. 144), pamata statistiskajā apstrādē lietoti rādītāji, kas apzīmēti Nr. 17 un Nr. 120. No RA slimnieku grupas tika izdalīti un vērtēti agrīnā RA slimnieki, kā arī RA slimnieces un RA slimnieki. Tika izdalīti un salīdzināti RA slimnieki ar B19V infekcijas marķieriem (turpmāk vīruspozitīvā RA grupa) un RA slimnieki bez B19V infekcijas marķieriem (turpmāk vīrusnegatīvā RA grupa). Atbilstoši B19V infekcijas marķieriem tika izveidotas un salīdzinātas šādas RA slimnieku grupas: 1. grupa (43 slimnieki) – IgG antivielu pozitīvie slimnieki bez IgM un B19V DNS kā grupa ar pārciestu infekciju, taču gadījumā, ja mērķa šūna nav PAL, nevar izslēgt arī latentas B19V infekcijas formas esamību (turpmāk IgG pozitīvie RA slimnieki); 2. grupa (23 slimnieki) – IgM antivielu pozitīvie slimnieki ar/bez IgG un/vai B19V DNS (B19V DNS plazmā un/vai PAL), turpmāk IgM pozitīvie RA slimnieki, kā aktīva B19V infekcija; 3. grupa (21 slimnieks) – B19V DNS (B19V DNS PAL) pozitīvie slimnieki ar/bez IgG antivielām kā latentā/persistenta B19V infekcijas forma (turpmāk DNS pozitīvie RA slimnieki); 4. grupa (13 slimnieku) – RA slimnieki bez vīrusa marķieriem (turpmāk vīrusnegatīvie slimnieki).

RA klīniskā aina tika vērtēta, balstoties uz spēkā esošiem šās slimības noteikšanas standartiem. Subjektīvi: locītavas sāpju sindroma pakāpe; rīta stīvuma un vājuma ilgums; funkciju ierobežojums; fizikālā izmeklēšana: iekaisušo locītavu skaits; locītavu mehāniskās pārmaiņas (kustību ierobežojums, deformācija, krepitācija); ekstraartikulārās manifestācijas; laboratoriskie dati: eritrocītu grimšanas ātrums, C-reaktīvais olbaltums, reimatoīdais faktors, pilna asinsaina, elektrolītu un kreatinīna līmenis, aknu fermenti un albumīns, urīna analīze, sinoviālā šķidrums analīze; locītavu rentgenizmeklējumi; funkcionālā stāvokļa un dzīves kvalitātes noteikšana; vispārējā izmeklēšana slimības aktivitātes noteikšanai. Katram RA slimniekam tika izveidota anketa, kurā atspoguļoti šādi dati: slimnieka numurs pētījumā, viņa iniciāļi, vecums, dzimums, izmeklēšanas datums, medikamentozā terapija izmeklēšanas brīdī, slimības ilgums, rīta stīvums, iesaistīto locītavu skaits, Riči sāpju indekss, locītavu bojājumu simetriskums, reimatoīdie mezgliņi, RF, CRO, EGĀ, trombocītu skaits, limfocītu skaits, hemoglobīna līmenis, ANA, citas hematoloģiskas pārmaiņas, locītavu šķidrums analīze, vīrusa noteikšanas rezultāti, rentgenstadija, ekstraartikulārās manifestācijas.

B19V antivielu analīze un B19V DNS noteikšana tika veikta RSU A. Kirhenšteina Mikrobioloģijas un virusoloģijas institūta Onkovirusoloģijas laboratorijā. IgG un IgM plazmas antivielas pret VP-2 (galveno strukturālo B19V proteīnu) tika noteiktas ar imūnfermentatīvo analīzi (ELISA - Biotrin, Īrija), atbilstoši ražotāja protokolam. B19V DNS noteikšana tika veikta, izmantojot polimerāzes ķēdes reakciju ar iekšējo praimēšanu un DNS, kas izdalīta no perifēro asiņu leukocītiem, bezšūnu plazmas un sinoviālā šķidruma šūnām, kā matricu (41 pacientam tika izmeklēti gan asins paraugi, gan sinoviālā šķidruma paraugi, 37 no tiem bija RA slimnieki un 4 pacienti ar neRA). Šūnas tika inkubētas ar proteīnāzi K un DNS izdalīta ar standarta fenola-hloroforma metodi. Izdalītās DNS kvalitāte pārbaudīta ar β -globīna PĶR un koncentrācija noteikta spektrofotometriski. Plazmas analīzes gadījumā arī tika lietota fenola-hloroforma DNS ekstrakcija un kā nesējs/izgulsnētājs – glikoigēns. Lai izslēgtu šūnu DNS fragmentu klātbūtni izdalītajos DNS paraugos, tika veikta β -globīna PĶR. B19V DNS tika noteikta ar PĶR ar iekšējo praimēšanu. Kā praimeru pirmajā amplifikācijas ciklā tika izmantoti oligonukleotīdi 5'-CTT TAG GTA TAG CCA ACTGG-3' ar nukleotīdu stāvokli 2905-2924 un 5'-ACA CTG AGT TTA CTA GTG GG-3', 4016-3997, iegūstot 1112 bp amplimēru. Otrajā amplifikācijas ciklā tika izmantoti praimeru 5'-CAA AAG CAT GTG GAG TGA GG-3' ar nukleotīdu stāvokli 3187-3206 un 5'-CCT TAT AAT GGT CTG GG-3', 3290-3271, kas dod 104 bp galaproduktu. Iegūtie amplifikācijas produkti tika analizēti elektroforētiski 2% agarozes gēlā ar etīdija bomīdu un rezultāti vizualizēti UV starojumā. Kā pozitīvā kontrole tika lietots B19V pozitīvs serums ar vīrusa slodzi 10^{11} virioni/ml.

Pilna asinsaina, asins bioķīmiskās analīzes, RF, CRO, EGĀ (Vestergrēna metode), ANA, urīna analīzes, sinoviālā šķidrums analīzes tika veiktas E. Gulbja laboratorijā Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas filiālē un Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas laboratorijā, izmantojot valsts sertificētās laboratorijas standartmetodes, attiecīgo aparāturu un reaktīvus.

Rentgendiagnostika tika veikta Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas un Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas radioloģijas nodaļā, izmantojot valsts sertificētās standartmetodes un attiecīgo aparāturu.

Statistiskā analīze veikta, izmantojot statistikas programmas SPSS 13.0. versiju (firmas SPSS Inc., *Statistical Package for the Social Sciences* ASV produkts). Pētījumā lietotas vispārpieņemtas aprakstošās un secinošās statistikas metodes, kas aplūkotas matemātiskās, bioloģiskās, medicīniskās un vispārējās statistikas literatūrā. Hipotēžu pārbaudei atbilstoši izvirzītiem uzdevumiem un datu veidam tika izmantotas šādas statistikas metodes: Hī kvadrāta tests, Fišera eksaktais tests, Kolmogorova–Smirnova tests, Stjudenta t-tests, Manna–Vitnija tests, viena faktora dispersiju analīze ANOVA (*Analysis Of Variance*), Pīrsona korelācijas koeficients, Spīrmana korelācijas koeficients, faktoranalīze. Hipotēžu pārbaudēs raksturlielumu atšķirības vērtētas ar ticamību 95%, kas atbilst būtiskuma līmenim $p=0,050$. Nulles hipotēze tika noraidīta, ja p vērtība bija mazāka par 0,050. Ja p vērtība bija lielāka par 0,050, bet mazāka par 0,100, vērtības tika pieņemtas par statistiskās atšķirības tendenci.

Rezultāti un statistiskā analīze

Cilvēka parvovīrusa B19 infekcijas marķieru pētījumu rezultāti veseliem donoriem, reimatoīdā artrīta slimniekiem un slimniekiem ar citiem artrīta veidiem

Asins paraugu pētījumos veseliem asins donoriem, nosakot B19V specifisko humorālo imūnreakciju un B19V DNS, tika iegūti šādi rezultāti: nebija noteiktas ne specifiskās antivielas pret B19V strukturālo proteīnu VP-2, ne B19V DNS 17 (18,1%) veseliem donoriem; pozitīvs rezultāts bija 77 (81,9%) veseliem donoriem; 73 no 94 (77,7%) potenciāli veseliem donoriem bija IgG antivielas pret B19 strukturālo proteīnu VP-2; 15 no 94 (16%) potenciāli veseliem donoriem bija VP-2 specifiskās IgM antivielas; no tiem četriem nebija IgG antivielu; 6 no 94 (6,4%) potenciāli veseliem donoriem bija noteikta B19V genoma secības klātbūtne DNS: 2 – kas izdalīta no plazmas un 4 – kas izdalīta no PAL. Asins paraugu pētījumos RA slimniekiem, nosakot B19V specifisko humorālo imūnreakciju un B19V DNS, tika iegūti šādi rezultāti: nebija noteiktas ne specifiskās antivielas pret B19 strukturālo proteīnu VP-2, ne B19V DNS 13 (13%) RA slimniekiem; pozitīvs rezultāts bija 87 (87%) RA slimniekiem; 79 no 100 (79%) RA slimniekiem bija IgG antivielas pret B19 strukturālo proteīnu VP-2; 23 no 100 (23%) RA slimniekiem bija VP-2 specifiskās IgM antivielas; no tiem trim nebija IgG antivielu; 32 no 100 (32%) RA slimniekiem bija noteikta B19V genoma secības klātbūtne DNS: 14 – kas izdalīta no plazmas, 17 – kas izdalīta no PAL, 1 – kas izdalīta gan no plazmas, gan no PAL. Asins paraugu pētījumos neRA pacientiem, nosakot B19V specifisko humorālo imūnreakciju un B19V DNS, tika iegūti šādi rezultāti: nebija noteiktas ne specifiskās antivielas pret B19 strukturālo proteīnu VP-2, ne B19V DNS 5 (21,7%) neRA pacientiem; pozitīvs rezultāts bija 18 (78,3%) neRA pacientiem; 16 no 23 (69,6%) neRA pacientiem bija IgG antivielas pret B19 strukturālo proteīnu VP-2; 3 no 23 (13%) neRA pacientiem bija VP-2 specifiskās IgM antivielas; no tiem vienam nebija IgG antivielu; 4 no 23 (17,4%) neRA pacientiem bija noteikta B19V genoma secības klātbūtne DNS: 3 – kas izdalīta no plazmas un 1 – kas izdalīta no PAL. Asins paraugu pētījumos OA slimniekiem (nozoloģiski viendabīga un statistiskai analīzei skaitliski pietiekama 15 pacientu grupa, kura izdalīta no neRA pacientu grupas), nosakot B19V specifisko humorālo imūnreakciju un B19V DNS, tika iegūti šādi rezultāti: nebija noteiktas ne specifiskās antivielas pret B19 strukturālo proteīnu VP-2, ne B19V DNS 5 (33%) OA slimniekiem; pozitīvs rezultāts bija 10 (67%) OA slimniekiem; 9 no 15 (60%) OA slimniekiem bija IgG antivielas pret B19 strukturālo proteīnu VP-2; 3 no 15 (20%) OA slimniekiem bija VP-2 specifiskās IgM antivielas;

no tiem vienam nebija IgG antivielu; 3 no 15 (20%) OA slimniekiem bija noteikta B19V genoma secības klātbūtne DNS: 2 – kas izdalīta no plazmas un 1 – kas izdalīta no PAL.

Sniegtie dati liecina, ka gan RA slimniekiem, gan potenciāli veselēm asins donoriem IgG antivielu sastopamības procents bija praktiski vienāds (attiecīgi 79% un 77,7%). RA slimniekiem, salīdzinot ar potenciāli veselēm asins donoriem, biežāk bija atrodamas B19V specifiskās IgM klases antivielas (attiecīgi 23% un 16%), kā arī B19V genoma secības klātbūtne no plazmas un PAL izdalītos DNS paraugos (attiecīgi 32% un 6,4%). RA slimniekiem, salīdzinot ar slimniekiem ar citiem artrīta veidiem, biežāk bija atrodamas B19V specifiskās IgG klases antivielas (attiecīgi 79% un 69,6%), IgM klases antivielas (attiecīgi 23% un 13%), kā arī B19V genoma secības klātbūtne no plazmas un PAL izdalītos DNS paraugos (attiecīgi 32% un 17,4%). RA slimniekiem, salīdzinot ar OA slimniekiem, biežāk bija atrodamas B19V specifiskās IgG klases antivielas (79% un 60% attiecīgi) un B19V genoma secības klātbūtne no plazmas un PAL izdalītos DNS paraugos (32% un 20% attiecīgi), bet gan RA slimniekiem, gan OA slimniekiem IgM antivielu sastopamības procents bija praktiski vienāds (attiecīgi 23% un 20%).

Hī kvadrāta tests parādīja statistiski ticamu atšķirību starp grupām donori/RAslimnieki, donori/RAslimnieki/neRAslimnieki, donori/RAslimnieki/OA slimnieki B19V DNS sastopamības biežuma ziņā. RA slimnieku grupā B19V genoma secība DNS paraugos, kas izdalīti no PAL un asins plazmas, noteikta statistiski ticami biežāk nekā veselēm donoriem ($p < 0,0001$, Fišera eksaktais tests; krusteniskā attiecība jeb *odds ratio* 1,93; 95% ticamības intervāls: 1,54–2,42). Statistiski ticama atšķirība B19V genoma secības klātbūtnes ziņā bija atrasta starp DNS paraugiem, kas izdalīti no PAL un asins plazmas RA slimniekiem, veselēm donoriem un neRA pacientiem ($p < 0,0001$, Hī kvadrāta tests). Turpmākie aprēķini netika uzskatīti par lietderīgiem, jo neRA pacientu skaits nebija pietiekams statistiskai apstrādei. Atrasta statistiski ticama atšķirība B19V genoma secības klātbūtnes ziņā starp DNS paraugiem, kas izdalīti no PAL un asins plazmas RA slimniekiem, veselēm donoriem un OA pacientiem ($p < 0,0001$, Hī kvadrāta tests). Turpmākie aprēķini netika uzskatīti par lietderīgiem, jo OA pacientu skaits nebija pietiekams statistiskai apstrādei. RA slimnieku grupā B19V IgG asinīs bija noteiktas biežāk nekā OA slimniekiem, saskaņā ar Fišera eksakto testu, $p = 0,115$, kas nav statistiski ticami, iespējams, OA pacientu skaits nebija pietiekams statistiskai apstrādei (krusteniskā attiecība jeb *odds ratio* 1,15; 95% ticamības intervāls: 0,93–1,43).

41 pacientam tika izmeklēti gan asins, gan sinoviālā šķidruma paraugi. No tiem 37 bija RA slimnieki un 4 neRA pacienti. B19V infekcijas marķieri tika atrasti 5 RA slimniekiem: 2 slimniekiem B19V genoma secība konstatēta DNS, kas izdalīta no sinoviālā šķidruma šūnām, 3 slimniekiem – gan no sinoviālā šķidruma šūnām, gan no PAL. Nevienam neRA pacientam B19V DNS sinoviālā šķidruma šūnu DNS paraugos netika atklāta.

Medikamentu ietekme uz analīžu rezultātiem

Lai izslēgtu imūnsupresīvo terapiju kā vīrusa reaktivācijas kofaktoru, no 100 RA slimniekiem tika izdalīta atsevišķa grupa, kurā bija 31 cilvēks (B grupa), kas nesaņēma nedz glikokortikoīdus, nedz RA bāzes terapiju (pacienti, kam pirmo reizi tika konstatēts RA, kas nepanesa preparātus, un citu faktoru dēļ). Pārējie 69 RA slimnieki (A grupa) laikā, kad tika ņemti paraugi, izmantoja šādus preparātus: 26 slimnieki metotreksātu un prednizolonu, 6 – sulfasalazīnu un prednizolonu, 14 – prednizolonu, 16 – metotreksātu, 2 – plakvenilu, 2 – metotreksātu, sulfasalazīnu un prednizolonu, 2 – sulfasalazīnu un 1 – azatiaprīnu un prednizolonu. Tika iegūti šādi dati: A grupā vīrusnegatīvie slimnieki veido 14,5%, B grupā – 9,7%; A grupā vīruspozitīvie slimnieki veido 85,5%, B grupā – 90,3%; A grupā IgG pozitīvie slimnieki veido 78,3%, B grupā – 80,6%; A grupā IgM pozitīvie slimnieki veido 21,7%, B grupā – 25,8%; A grupā DNS pozitīvie slimnieki veido 25,7%, B grupā – 41,9%. No A grupas 22 slimniekiem ņemti asins un sinoviālā šķidruma paraugi: 2 slimniekiem (9,1%) noteikta B19V genoma secība DNS, kas izdalīta no sinoviālā šķidruma šūnām; 20 slimniekiem (90,9%) – negatīvs rezultāts. No B grupas 15 slimniekiem ņemti asins un sinoviālā šķidruma paraugi: 3 slimniekiem (20%) noteikta B19V genoma secība DNS, kas izdalīta no sinoviālā šķidruma šūnām; 12 slimniekiem (80%) – negatīvs rezultāts. Hī kvadrāta tests parāda, ka pēc visiem šiem raksturlielumiem grupas statistiski ticami neatšķiras. Balstoties uz šiem datiem, var secināt, ka medikamentozā ārstēšana, ko saņēma RA slimnieki, kuri piedalījās pētījumā, nav uzskatāma par B19V reaktivācijas kofaktoru slimniekiem ar latentu/persistentu B19V infekciju. Tādēļ turpmākajā analīzē šīs slimnieku grupas netiks dalītas.

Slimnieku novērošana dinamikā

Tā kā tikai divi RA slimnieki tika apsekoti divreiz, viņu slimības gaita tiks analizēta, nepretendējot uz jebkādiem secinājumiem, jo skaitlis 2 nav pietiekams pierādījumu pamatojumam.

Slimniecei Nr. 17 (Nr. 63), izmeklēšanas laikā bija 56 gadi, viņa pastāvīgi saņēma metotreksātu; RA ilgst jau 12 gadu. Pētījumi tika veikti divas reizes ar 7 mēnešu intervālu. Pirmais rezultāts parādīja IgG un IgM antivielu klātbūtni bez B19V DNS secības klātbūtnes. Pēc septiņiem mēnešiem tika atrasta B19V specifiskā genoma sekvenca perifēro asiņu leikocītos bez IgM antivielu klātbūtnes plazmā. Saskaņā ar klīniski laboratoriskiem izmeklējumiem slimniecei rīta stīvums paildzinājās no 15 minūtēm līdz 3 stundām, bojāto locītavu skaits pieauga no 13 līdz

28, RF līmenis paaugstinājās no 166 līdz 269,2 U/ml, EGĀ palielinājās no 21 līdz 37 mm/h, bet CRO līmenis nedaudz pazeminājās – no 49,5 līdz 38,2 mg/l. Vīrusa stāvokļa pāreja no nesēn pārciestās B19V infekcijas formas B19V persistēšanas formā, kam raksturīga B19V genoma secības klātbūtne DNS PAL ar IgG un bez IgM, sakrita ar RA aktivitātes pastiprināšanos, neraugoties uz zināmu CRO līmeņa pazemināšanos.

Slimnieks Nr. 120 (Nr. 144). Izmeklēšana tika veikta divreiz ar 24 mēnešu intervālu. Pirmās apsekošanas laikā slimniekam bija 40, otrās – 42 gadi. Pirmā pētījuma laikā diagnoze atbilda agrīnai RA stadijai, bez prednizolona un bāzes terapijas. Otrā pētījuma laikā slimnieks regulāri lietoja sulfasalazīnu. Pirmais rezultāts parādīja IgG antivielu klātbūtni plazmā un B19V genoma secības klātbūtni DNS, kas izdalīta no PAL. Otrais rezultāts parādīja B19V specifiskās genoma sekvences esamību plazmā (virēmiju) un IgM antivielu klātbūtni plazmā, kas liecina par latentu/ persistēšu infekcijas reaktivāciju ar virēmijas un IgM antivielu parādīšanos. Tādējādi varēja novērot RA klīniskās izmaiņas šim slimniekam saistībā ar B19V infekcijas formas izmaiņu dinamiku – latentas formas pāreju aktīvā formā. Tā kā otrā pētījuma rezultāts bija konstatēta virēmija un IgM antivielas, varētu rasties jautājums vai tas nebija sulfasalazīna izmantošanas rezultāts. Mūsaprāt sulfasalazīna ietekme uz vīrusa reaktivāciju dotajā gadījumā ir apšaubāma. Slimniekam pēc divu pētījumu datiem rīta stīvums paildzinājās no 15 minūtēm līdz 3 stundām, bojāto locītavu skaits pieauga no 10 līdz 26, RF līmenis paaugstinājās no 103,6 līdz 162,6 U/ml, CRO un EGĀ mazinājās, Hb līmenis paaugstinājās no 10,2 līdz 11,5 g/l, rentgenstadija pārgāja no pirmās otrajā.

Analīžu rezultāti slimniekiem ar agrīno reimatoīdo artrītu

No RA slimnieku grupas saskaņā ar EULAR klasifikāciju tika izdalīta agrīnā RA slimnieku grupa (slimība ilgst no 12 nedēļām līdz diviem gadiem) – 23 pacienti. Procentuālā attiecībā starp slimniekiem ar agrīno RA bija lielāks vīrusu infekciju nesošo marķieru skaits (sk. 1. tab.). Statistiski ticamu atšķirību šie rezultāti neparādīja, iespējams, nepietiekamās izlases dēļ. Slimniekiem, kam slimības ilgums bija vairāk nekā divi gadi, novērota statistiski ticama sakarība starp B19V IgM un DNS marķieru klātbūtni ($p=0,006$, Fišera eksaktais tests). Slimniekiem ar agrīno RA šāda sakarība netika atklāta. IgM pozitīviem slimniekiem, kam RA ilgums bija vairāk nekā divi gadi, vīrusa genoma secības klātbūtne DNS, kas izdalīta no PAL un bezsūnu asins plazmas, atklāta statistiski ticami vairāk nekā IgM negatīviem slimniekiem.

B19V infekcijas marķieru pētījumi slimniekiem ar agrīno reimatoīdo artrītu un slimniekiem, kam slimība ilga vairāk nekā divus gadus

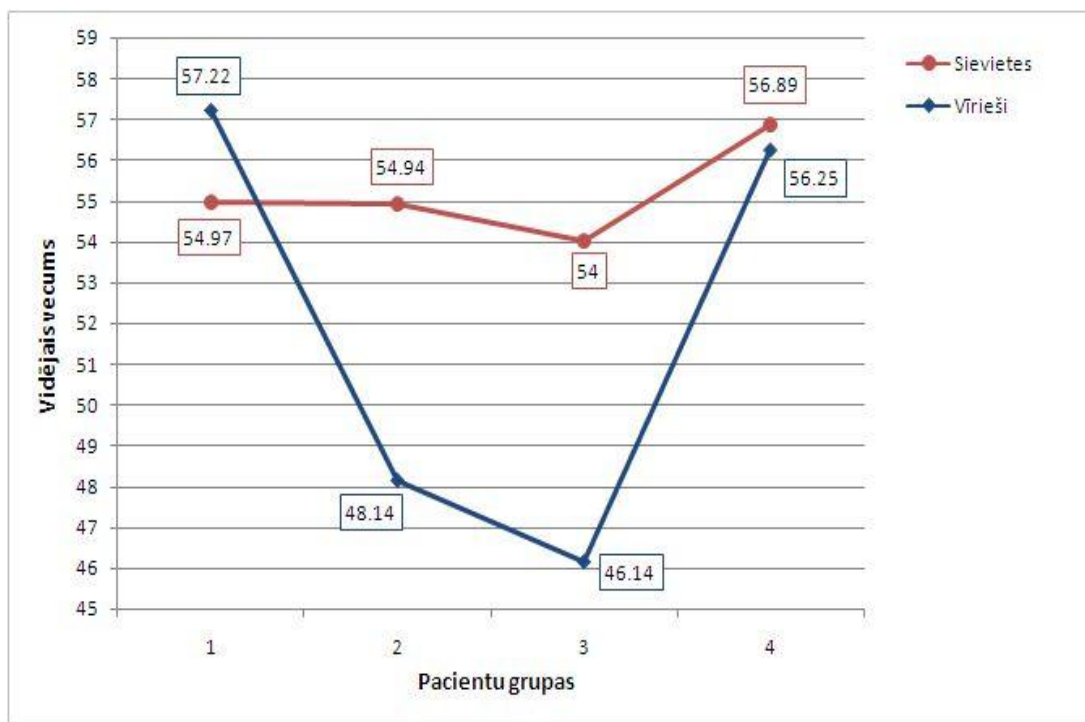
Analīžu rezultāti	Agrīns RA, slimības ilgums no 12 ned. līdz 2 gadiem 23 (100%)	RA pacienti, kam slimība ilga vairāk nekā divus gadus 77 (100%)
Negatīvi	2 (8,7%)	11 (14,3%)
Pozitīvi	21 (91,3%)	66 (85,7%)
IgG pozitīvi	18 (78,3%)	61 (79,2%)
IgM pozitīvi	6 (26,1%)	17 (22,1%)
DNS pozitīvi	9 (39,1%)	23 (29,9%)
Plazmas DNS	4	10
PAL DNS	5	12
Plazmas un PAL DNS	0	1
Sinoviālā šķidruma šūnu DNS paraugi	9 (100%)	28 (100%)
Pozitīvi rezultāti uz B19V genoma secības	2 (22,2%)	3 (10,7%)

Cilvēka parvovīrusa B19 infekcijas marķieru pētījumu rezultāti reimatoīdā artrīta slimniecēm un slimniekiem

No 100 RA slimniekiem 73 bija sievietes ar vidējo vecumu 55,01±1,55 gadi un 27 vīrieši ar vidējo vecumu 51,85±2,50 gadi. Asins paraugu pētījumos, lai RA slimniecēm noteiktu B19V specifisko humorālo imūnreakciju un B19V DNS, tika iegūti šādi rezultāti: nebija noteiktas ne specifiskās antivielas pret B19V strukturālo proteīnu VP-2, ne B19V DNS 9 (12,3%) slimniecēm; pozitīvs rezultāts bija 64 (87,7%) slimniecēm; 58 (79,5%) slimniecēm bija IgG antivielas pret B19V strukturālo proteīnu VP-2; 16 (21,9%) slimniecēm bija VP-2 specifiskās IgM antivielas; 23 (31,5%) slimniecēm bija noteikta B19V genoma secības klātbūtne DNS: 11 – kas izdalīta no plazmas, 12 – kas izdalīta no PAL. Asins paraugu pētījumos, lai RA slimniekiem noteiktu B19V specifisko humorālo imūnreakciju un B19V DNS, tika iegūti šādi rezultāti: nebija noteiktas ne specifiskās antivielas pret B19V strukturālo proteīnu VP-2, ne B19V DNS 4 (14,8%) slimniekiem; pozitīvs rezultāts bija 23 (85,2%) slimniekiem; 21 (77,8%) slimniekam bija IgG antivielas pret B19V strukturālo proteīnu VP-2; 7 (25,9%) slimniekiem bija VP-2 specifiskās IgM antivielas; 9 (33,3%) slimniekiem bija noteikta B19V genoma secības klātbūtne DNS: 3 – kas izdalīta no plazmas, 5 – kas izdalīta no PAL, 1 – kas izdalīta no plazmas un PAL. 23 RA slimniecēm tika ņemti asins un sinoviālā šķidruma paraugi: 3 pacientēm (13%) noteikta B19V genoma secības klātbūtne DNS, kas izdalīta no sinoviālā šķidruma šūnām; 20 pacientēm (87%) – negatīvs rezultāts. 14 RA slimniekiem tika ņemti asins un sinoviālā šķidruma paraugi: 2

slimniekiem (14,3 %) noteikta B19V genoma secības klātbūtne DNS, kas izdalīta no sinoviālā šķidrums šūnām; 12 slimniekiem (85,7%) – negatīvs rezultāts. Statistiski ticama atšķirība pēc B19V marķieru sastopamības biežuma starp RA slimniecēm un slimniekiem netika novērota. Slimnieki tika iedalīti grupās pēc vīrusa marķieriem un aprēķināts viņu vidējais vecums katrā grupā. Slimnieču/slimnieku vidējais vecums gados: 1. grupa – $54,97 \pm 2,15 / 57,22 \pm 4,28$; 2. grupa – $54,94 \pm 3,34 / 48,14 \pm 4,84$; 3. grupa – $54 \pm 4,52 / 46,14 \pm 5,35$; 4. grupa – $56,89 \pm 3,67 / 56,25 \pm 4,23$ (sk. 1. att.). Slimnieku grupā bez B19V marķieriem vidējais vecums sievietēm un vīriešiem būtiski neatšķīrās: $56,89 \pm 3,68$ un $56,25 \pm 4,23$. Neliela starpība novērota grupā ar pārciestu vai iespējamu latentu B19V infekciju: vidējais vecums RA slimniecēm $54,97 \pm 2,15$ pret $57,22 \pm 4,28$ RA slimniekiem. Būtiska starpība redzama 2. un 3. grupā: RA slimnieku grupā ar aktīvu B19V infekciju vidējais vecums sievietēm bija $54,94 \pm 3,34$ pret $48,14 \pm 4,84$ vīriešiem; RA slimnieku grupā ar latentu/persistentu B19V infekciju vidējais vecums sievietēm bija $54 \pm 4,52$ pret $46,14 \pm 5,35$ vīriešiem. Visās četrās grupās vidējais vecums RA slimniecēm bija gandrīz vienāds; RA slimniekiem novērota neliela atšķirība starp 1. un 4., 2. un 3. grupu un būtiska atšķirība starp 1. un 2., 1. un 3., 2. un 4., 3. un 4. grupu. Pēc aprēķinātā pacientu vidējā vecuma katrā grupā sievietēm/vīriešiem parādītas atšķirības starp 1. un 2. grupu, $p = 0,994 / 0,170$; 1. un 3. grupu, $p = 0,821 / 0,097$; 1. un 4. grupu, $p = 0,705 / 0,900$; 2. un 3. grupu, $p = 0,850 / 0,771$; 2. un 4. grupu, $p = 0,729 / 0,320$ un starp 3. un 4. grupu, $p = 0,618 / 0,218$. RA slimniecēm un slimniekiem vidējais vecums katrā grupā sniegts 3. attēlā.

Viena faktora dispersiju analīze liecina, ka vīriešiem bija atšķirības vecuma ziņā starp 1. un 3. grupu, $p = 0,097$ un starp 1. un 2. grupu, $p = 0,170$. Iepriekš minētās atšķirības var liecināt, ka jaunākiem vīriešiem ar anti-B19V IgM antivielu vai B19V genoma secības klātbūtni DNS, kas izdalīta no PAL un bezšūnu asins plazmas, vai, citiem vārdiem, ar aktīvu vai latentu/persistentu B19V infekcijas formu ir lielāka varbūtība saslimt ar RA. RA slimniecēm šādas sakarības netika atrastas.



1. attēls. RA slimnieču un slimnieku vidējais vecums 1., 2., 3. un 4. grupā

Reimatoīdā artrīta slimnieku klīniski laboratorisko raksturlielumu salīdzinājums

100 RA slimnieku vidū 13 pacientiem B19V marķieri netika konstatēti. Diviem no tiem bija agrīna RA forma. Pārējiem pacientiem slimības ilgums bija vairāk nekā divi gadi. Šo vīrusnegatīvo pacientu grupā vidējais rīta stīvums: $1,4 \pm 0,4$ h; iesaistīto locītavu vidējais skaits: 12 ± 1 ; vidējais CRO līmenis: $21,3 \pm 6,5$ mg/l; vidējais trombocītu skaits: $302 \pm 21 \times 10^9/l$; vidējais limfocītu skaits: $1,7 \pm 0,2 \times 10^9/l$; RA seronegatīvā forma novērota 3, RA seropozitīvā forma – 10 slimniekiem; vidējais RF līmenis seropozitīviem pacientiem: $174,3 \pm 66,2$ U/ml; vidējais EGĀ: 42 ± 5 mm/h; vidējais Hb līmenis: $12,5 \pm 0,3$ g/l; visiem slimniekiem konstatētas kaulu erozijas un II, III vai IV rentgenstadija; perifēro nervu bojājums konstatēts vienam pacientam.

100 RA slimnieku vidū 87 pacientiem tika konstatēti B19V marķieri. 21 no tiem bija agrīna RA forma. Pārējiem slimības ilgums bija vairāk nekā divi gadi. Šo vīruspozitīvo pacientu grupā vidējais rīta stīvums: $4,4 \pm 0,4$ h; iesaistīto locītavu vidējais skaits: 14 ± 1 ; vidējais CRO līmenis: $35,1 \pm 4,1$ mg/l; vidējais trombocītu skaits: $337 \pm 11 \times 10^9/l$; vidējais limfocītu skaits: $1,98 \pm 0,08 \times 10^9/l$; RA seronegatīvā forma novērota 15, RA seropozitīvā forma – 72 pacientiem; vidējais RF līmenis seropozitīviem pacientiem: $346,9 \pm 61,8$ U/ml; vidējais EGĀ: 44 ± 3 mm/h; vidējais Hb līmenis: $11,5 \pm 0,2$ g/l; 11 slimniekiem pēc rentgenoloģiskiem datiem kaulu erozijas netika konstatētas (I rentgenstadija), citiem konstatētas kaulu erozijas un II, III vai IV rentgenstadija; RA ar ekstraartikulārām izpausmēm konstatēts 29 slimniekiem: 7 slimniekiem –

perifēro nervu bojājums, 3 – muskuļu bojājumi, 4 – sekundārs Šēgrēna sindroms, 4 – nieru bojājums, 2 – plaušu bojājums, 1 – karpālā kanāla sindroms, 1 – reimatoīdie mezgliņi, 2 – aknu bojājums; 5 – kombinētas viscerālās izpausmes (Nr. 2 – perifēro nervu, muskuļu bojājums, sekundārs vaskulīts; Nr. 58 – perifēro nervu, muskuļu un nieru bojājums; Nr. 65 – perifēro nervu, nieru bojājums; Nr. 97 – perifēro nervu, nieru bojājums, reimatoīdie mezgliņi; Nr. 157 – perifēro nervu, muskuļu bojājums).

Vīruspozitīvie un vīrusnegatīvie RA slimnieki tika salīdzināti pēc šādiem raksturlielumiem: rīta stīvums, iesaistīto locītavu skaits, CRO līmenis, trombocītu un limfocītu skaits, RF līmenis seropozitīviem RA slimniekiem, EGĀ, hemoglobīna līmenis (sk. 2. tab.), ekstraartikulāras izpausmes, rentgenstadijas (sk. 3. tab.), RA pacientu ar anēmiju skaits katrā grupā.

2. tabula

Vīruspozitīvie un vīrusnegatīvie RA slimnieki

	RS	Loc	GRO	Tr	Lim	RF*	EGĀ	Hb
Vīrusnegatīvie	1,4±0,4	12±1	21,3±6,5	302±21	1,7±0,2	174,3±66,2	42±5	12,5±0,3
Vīruspozitīvie	4,4±0,4	14±1	35,1±4,1	337±11	1,98±0,008	346,9±61,8	44±3	11,5±0,2

*RF pozitīviem slimniekiem; RS – rīta stīvums, stundas; Loc – iesaistīto locītavu skaits; CRO – C reaktīvais olbaltums, mg/l; Tr – trombocīti, x 10⁹/l; EGĀ – eritrocītu grimšanas ātrums (Vestergreņa metode), mm/h; Hb – hemoglobīns, g/l; RF – reimatoīdais faktors, U/ml

Statistiski ticama atšķirība bija novērota pēc šādiem raksturlielumiem: RS, p=0,005, Manna–Vitnija tests, rīta stīvums bija statistiski ticami ilgāks vīruspozitīviem nekā vīrusnegatīviem RA slimniekiem; Hb, p=0,047, Stjudenta t-tests, hemoglobīna līmenis bija statistiski ticami zemāks vīruspozitīviem nekā vīrusnegatīviem RA slimniekiem. Statistiskās atšķirības tendence novērota RF līmenim, p=0,096, Manna–Vitnija tests, RF līmenis daudz augstāks bija vīruspozitīviem nekā vīrusnegatīviem RA slimniekiem.

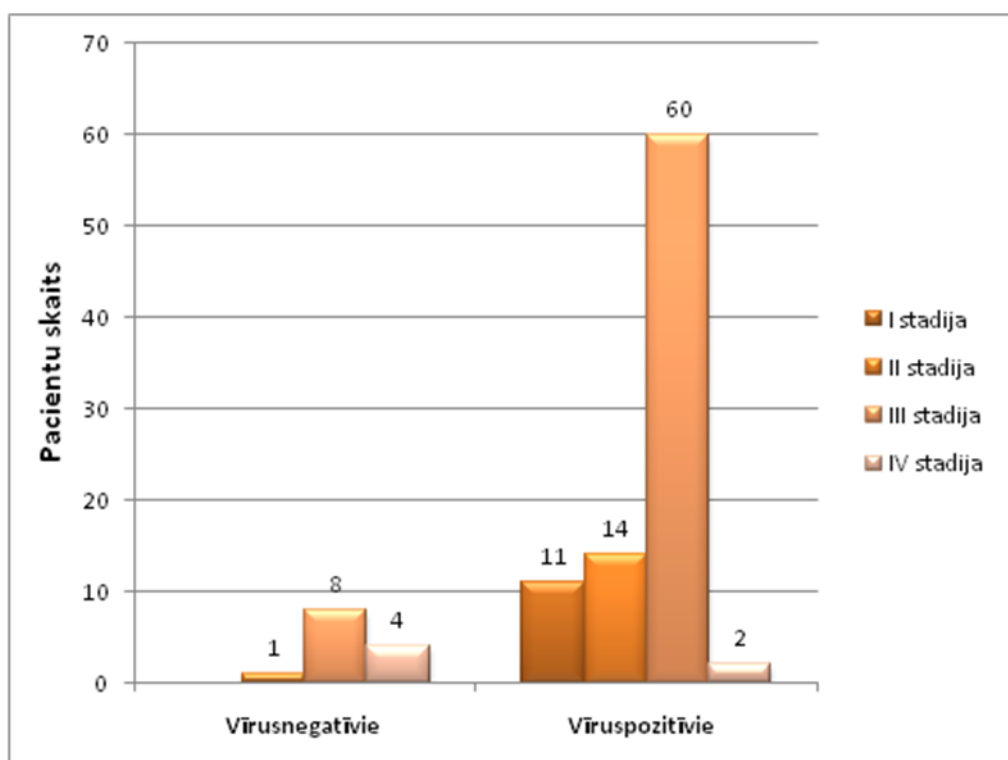
Tikai vienam vīrusnegatīvam RA slimniekam bija ekstraartikulāras izpausmes. 29 vīruspozitīviem RA pacientiem bija ekstraartikulāras izpausmes. Šo raksturlielumu grupās bija statistiski ticamas atšķirības tendence, p=0,101, Fišera eksaktais tests; krusteniskā attiecība jeb *odds ratio* 1,17; 95% ticamības intervāls: 1,03–1,32. Ekstraartikulāro izpausmju skaits daudz lielāks ir vīruspozitīviem nekā vīrusnegatīviem RA pacientiem.

Vīrusnegatīviem un vīruspozitīviem RA slimniekiem novērota starpība rentgenstadiju sadalē (sk. 3. tab.).

Rentgenstadiju sadale vīrusnegatīviem un vīruspozitīviem RA slimniekiem

	I stadija	II stadija	III stadija	IV stadija
Vīrusnegatīvie	0%	7,7% (1)	61,5% (8)	30,8% (4)
Vīruspozitīvie	12,6% (11)	16,1% (14)	69% (60)	2,3% (2)

Atrasta statistiski ticama rentgenstadiju sadale starp vīrusnegatīviem un vīruspozitīviem RA slimniekiem: $p=0,001$, Hī kvadrāta tests. Vīruspozitīviem RA slimniekiem novērota III rentgenstadijas prevalēšana (sk. 2. att.).



2. attēls. Rentgenstadiju sadale starp vīrusnegatīviem un vīruspozitīviem RA slimniekiem

9 vīrusnegatīviem RA slimniekiem (69,2%) anēmija netika konstatēta; anēmija novērota 4 (30,8%) vīrusnegatīviem RA slimniekiem. 36 vīruspozitīviem RA slimniekiem (41,4%) anēmija netika konstatēta; anēmija bija 51 (58,6%) vīruspozitīvam RA slimniekam. Vīruspozitīviem RA slimniekiem anēmija konstatēta daudz biežāk (novērota statistiskas atšķirības tendence) nekā vīrusnegatīviem RA slimniekiem ($p=0,076$, Fišera eksaktais tests; krusteniskā attiecība jeb *odds ratio* 1,16; 95% ticamības intervāls: 0,98–1,37).

Korelācijas analīze

Vīrusnegatīvo un vīruspozitīvo RA slimnieku grupām tika veikta korelācijas analīze pēc šādiem raksturlielumiem: RS, Loc, CRO, Tr, EGĀ, Hb. Iegūtie statistiski ticamie rezultāti sniegti 4. tabulā.

4. tabula

Korelācijas analīze vīrusnegatīvo un vīruspozitīvo RA slimnieku grupām

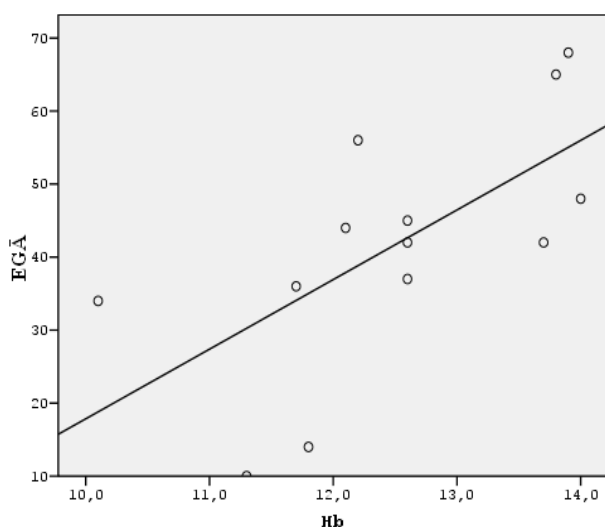
	RS		Loc		CRO		Tr		EGĀ		Hb	
	Vīrus-negatīvie	Vīrus-pozitīvie	Vīrus-negatīvie	Vīrus-pozitīvie	Vīrus-negatīvie	Vīrus-pozitīvie	Vīrus-negatīvie	Vīrus-pozitīvie	Vīrus-negatīvie	Vīrus-pozitīvie	Vīrus-negatīvie	Vīrus-pozitīvie
RS						+0,217* p=0,044				+0,292** p=0,006		
Loc						+0,221* p=0,040						
CRO		+0,217* p=0,044		+0,221* p=0,040				+0,325** p=0,002		+0,476** p=0,000		-0,223* p=0,038
Tr						+0,325** p=0,002				+0,387** p=0,000	-0,785** p=0,001	-0,352** p=0,001
EGĀ		+0,292** p=0,006				+0,476** p=0,000		+0,387** p=0,000			+0,780** p=0,002	-0,443** p=0,000
Hb						-0,223* p=0,038	-0,785** p=0,001	-0,352** p=0,001	+0,780** p=0,002	-0,443** p=0,000		

RS – rīta stīvums, stundas; Loc – iesaistīto locītavu skaits; CRO – C reaktīvais olbaltums, mg/l; Tr – trombocīti, $\times 10^9/l$; EGĀ – eritrocītu grimšanas ātrums (Vestergrēna metode), mm/h; Hb – hemoglobīns, g/l; ** – 1% līmeņa korelācija; * – 5% līmeņa korelācija; + pozitīva korelācija; - negatīva korelācija

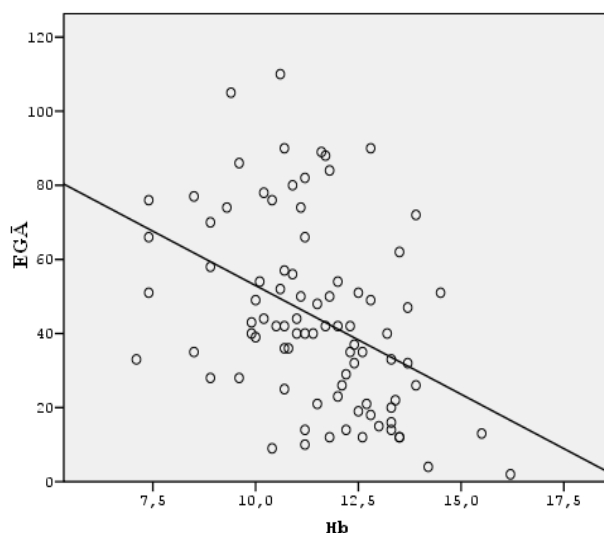
Vīruspozitīviem RA slimniekiem novērotas procesa aktivitātes raksturlielumu sakarības: starp CRO un RS, +0,217*: jo augstāks CRO līmenis, jo ilgāks rīta stīvums, p=0,044; starp CRO un Loc, +0,221*: jo augstāks CRO līmenis, jo vairāk iesaistīto locītavu, p=0,040; starp CRO un Tr, +0,325**: jo augstāks CRO līmenis, jo vairāk trombocītu, p=0,002; starp CRO un EGĀ, +0,476**: jo augstāks CRO līmenis, jo lielāks EGĀ, p<0,001; starp CRO un Hb, -0,223*: jo augstāks CRO līmenis, jo zemāks Hb līmenis, p=0,038; starp EGĀ un RS, +0,292**: jo lielāks EGĀ, jo ilgāks rīta stīvums, p=0,006; starp EGĀ un Tr, +0,387**: jo lielāks EGĀ, jo vairāk trombocītu, p<0,001; starp EGĀ un Hb, -0,443**: jo lielāks EGĀ, jo zemāks Hb līmenis, p<0,001; starp Tr un Hb, -0,352**: jo vairāk trombocītu, jo zemāks Hb līmenis, p=0,001. Vīrusnegatīviem RA slimniekiem novērotas procesa aktivitātes raksturlielumu sakarības: starp Tr un Hb, -0,785**: jo vairāk trombocītu, jo zemāks Hb līmenis, p=0,001; starp EGĀ un Hb, +0,780**: jo lielāks EGĀ, jo augstāks Hb līmenis, p=0,002.

RA slimniekiem ar B19V marķieriem novērots maksimāls korelāciju skaits; korelācijas atspoguļo slimības aktivitātes raksturlielumu sakarības. Vīrusnegatīviem RA slimniekiem

korelāciju ir daudz mazāk un neatspoguļo slimības aktivitātes raksturlielumu sakarības. Salīdzinot korelāciju Hb un Tr vīrusnegatīviem un vīruspozitīviem RA slimniekiem, iegūti līdzīgi rezultāti. Salīdzinot korelāciju Hb un EGĀ vīrusnegatīviem un vīruspozitīviem RA slimniekiem, iegūti pretēji rezultāti: RA slimniekiem ar B19V marķieriem zems Hb līmenis korelē ar lielāku EGĀ, bet RA slimniekiem bez B19V marķieriem zems Hb līmenis korelē ar mazāku EGĀ (sk. 3. un 4. att.).



3. attēls. Pozitīva korelācija starp Hb un EGĀ vīrusnegatīviem RA slimniekiem



4. attēls. Negatīva korelācija starp Hb un EGĀ vīruspozitīviem RA slimniekiem.

Analīžu rezultāti slimniekiem ar osteoartrītu, seronegatīvo spondiloartropātiju un akūtu nediferencēto artrītu

No 23 neRA slimniekiem B19V infekcijas marķieri tika noteikti 18 (78,3%) pacientiem, negatīvs rezultāts bija 5 (21,7%) pacientiem. 16 (69,6%) slimniekiem bija IgG pozitīvs rezultāts; 3 (13%) – IgM pozitīvs rezultāts; 4 (17,4%) bija noteikta B19V genoma secības klātbūtne DNS: 3 – kas izdalīta no plazmas un 1 – kas izdalīta no PAL. Četriem slimniekiem tika ņemti sinoviālā šķidruma paraugi, lai noteiktu B19V DNS: rezultāts bija negatīvs. Vidējais Hb līmenis: $12,9 \pm 0,3$ g/l. Vidējais trombocītu skaits: $277 \pm 19 \times 10^9/l$. Vidējais limfocītu skaits: $1,9 \pm 0,1 \times 10^9/l$.

Sadalot neRA grupu apakšgrupās pēc nozoloģijas, tika iegūti šādi rezultāti: no 15 OA slimniekiem 10 (67%) tika atrasti B19V infekcijas marķieri, 5 (33%) tie netika atrasti. 9 (60%) pacientiem bija IgG pozitīvs rezultāts; 3 (20%) – IgM pozitīvs rezultāts; 3 (20%) bija noteikta B19V genoma secības klātbūtne DNS: 2 – kas izdalīta no plazmas un 1 – kas izdalīta no PAL. Trim pacientiem tika ņemti sinoviālā šķidruma paraugi, lai noteiktu B19V DNS: rezultāts bija negatīvs. Vidējais Hb līmenis: $12,6 \pm 0,3$ g/l. Vidējais trombocītu skaits: $246 \pm 17 \times 10^9/l$. Vidējais limfocītu skaits: $1,9 \pm 0,1 \times 10^9/l$. Seronegatīvās spondilartropātijas gadījumā vīrusa marķieri tika konstatēti visiem 4 slimniekiem. No četriem slimniekiem trīs bija tikai IgG pozitīvi un vienam noteikta B19V genoma secības klātbūtne plazmas DNS bez antivielu klātbūtnes. Vienam pacientam tika ņemts un pārbaudīts sinoviālā šķidruma paraugs, lai noteiktu B19V DNS: rezultāts bija negatīvs. Hemoglobīna līmenis: Nr. 72-12,6 g/l; Nr. 82-11,8 g/l; Nr. 112-14,6 g/l; Nr. 152-11,6 g/l. Trombocītu skaits: Nr. 72-437 $\times 10^9/l$; Nr. 82-394 $\times 10^9/l$; Nr. 112-440 $\times 10^9/l$; Nr. 152-257 $\times 10^9/l$. Limfocītu skaits: Nr. 72-3,2 $\times 10^9/l$; Nr. 82-1,11 $\times 10^9/l$; Nr. 112-2,35 $\times 10^9/l$; Nr. 152-1,6 $\times 10^9/l$. Četriem slimniekiem ar akūtu nediferencētu artrītu tika konstatēts pozitīvs IgG, kas liecina par pārciestu vai iespējami latentu B19V infekciju. Hemoglobīna līmenis: Nr. 33-14,0 g/l; Nr. 45-13,1 g/l; Nr. 46-15,2 g/l; Nr. 54-12,2 g/l. Trombocītu skaits: Nr. 33-300 $\times 10^9/l$; Nr. 45-229 $\times 10^9/l$; Nr. 46-179 $\times 10^9/l$; Nr. 54-289 $\times 10^9/l$. Limfocītu skaits: Nr. 33-1,4 $\times 10^9/l$; Nr. 45-1,3 $\times 10^9/l$; Nr. 46-2,0 $\times 10^9/l$; Nr. 54-2,4 $\times 10^9/l$.

Anēmija reimatoīdā artrīta slimniekiem un slimniekiem ar citiem artrīta veidiem un parvovīrusa B19 infekcijas marķieriem

36 vīruspozitīviem RA slimniekiem (41,4%) anēmija netika konstatēta; anēmija bija 51 (58,6%) slimniekam; 13 vīruspozitīviem neRA slimniekiem (72,2%) anēmija netika konstatēta; anēmija bija 5 (27,8%) neRA slimniekiem (Hb līmeņa dati pieejami 18 no 23 neRA slimniekiem); 7 vīruspozitīviem OA slimniekiem (70%) anēmija netika konstatēta; anēmija bija 3 (30%) OA slimniekiem (Hb līmeņa dati pieejami 10 no 15 OA slimniekiem). Vīruspozitīviem RA slimniekiem anēmija bija statistiski ticami biežāk nekā vīruspozitīviem neRA slimniekiem ($p=0,021$, Fišera eksaktais tests; krusteniskā attiecība jeb *odds ratio* 1,24; 95% ticamības intervāls: 1,03–1,50). Vīruspozitīviem RA slimniekiem anēmija bija biežāk (novērota statistiskās atšķirības tendence) nekā vīruspozitīviem OA slimniekiem ($p=0,103$, Fišera eksaktais tests; krusteniskā attiecība jeb *odds ratio* 1,13; 95% ticamības intervāls: 0,97–1,31).

Reimatoīdā artrīta slimnieku grupas

RA slimnieku grupas tika salīdzinātas pēc šādiem raksturlielumiem: rīta stīvums, iesaistīto locītavu skaits, CRO līmenis, trombocītu un limfocītu skaits, RF līmenis seropozitīviem RA slimniekiem, EGĀ, hemoglobīna līmenis (sk. 5. tab.), ekstraartikulārās izpausmes, rentgenstadijas.

5. tabula

Vidējie raksturlielumi RA pacientu grupās

	1. grupa	2. grupa	3. grupa	4. grupa
EGĀ	43 ± 4	47 ± 6	45 ± 4	42 ± 5
Lim	1,8 ± 0,1	2 ± 0,2	2,2 ± 0,2	1,7 ± 0,2
CRO	33,7 ± 5,9	31,9 ± 6,3	41,5 ± 9,6	21,3 ± 6,5
Loc	13 ± 1	13 ± 2	17 ± 2	12 ± 1
Tr	335 ± 18	306 ± 15	375 ± 22	302 ± 21
RS	3,8 ± 0,6	5 ± 1	4,8 ± 0,7	1,4 ± 0,4
Hb	11,5 ± 0,3	11,6 ± 0,4	11,3 ± 0,6	12,5 ± 0,3
RF [▪]	355,3 ± 48,8	242,4 ± 64,2	576,2 ± 264,7	174,3 ± 66,2

▪ RF pozitīviem slimniekiem, RF – reimatoīdais faktors, U/ml; RS – vidējais rīta stīvums, stundas; Loc – iesaistīto locītavu vidējais skaits; CRO – vidējais C reaktīvā olbaltuma līmenis, mg/l; Tr – vidējais trombocītu skaits, $\times 10^9/l$; EGĀ – vidējais eritrocītu grimšanas ātrums (Vestergreņa metode), mm/h; Hb – vidējais hemoglobīna līmenis, g/l; Lim – vidējais limfocītu skaits, $\times 10^9/l$

Viena faktora dispersiju analīze parādīja statistisku atšķirību starp 1. un 3. grupu, starp 3. un 4. grupu pēc iesaistīto locītavu skaita. Iesaistīto locītavu skaits bija statistiski ticami lielāks

DNS pozitīviem RA slimniekiem (3. grupa) nekā IgG pozitīviem RA slimniekiem (1. grupa), $p=0,042$. Iesaistīto locītavu skaits bija lielāks (statistiskās atšķirības tendence) B19V DNS pozitīviem RA slimniekiem (3. grupa) nekā vīrusnegatīviem RA slimniekiem (4. grupa), $p=0,057$.

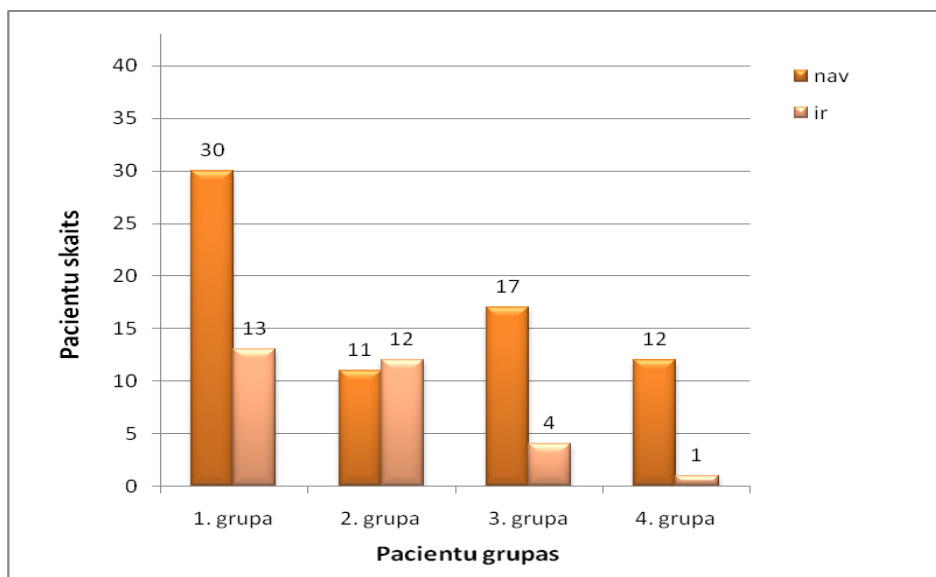
Viena faktora dispersiju analīze parādīja statistisku atšķirību starp 2. un 3. grupu, 3. un 4. grupu pēc trombocītu skaita. Vidējais trombocītu skaits bija statistiski ticami lielāks DNS pozitīviem RA slimniekiem (3. grupa) nekā IgM pozitīviem RA slimniekiem (2. grupa), $p=0,027$. Vidējais trombocītu skaits bija statistiski ticami lielāks DNS pozitīviem RA slimniekiem (3. grupa) nekā vīrusnegatīviem RA slimniekiem (4. grupa), $p=0,044$.

Viena faktora dispersiju analīze parādīja statistisku atšķirību visām grupām vidējā rīta stīvuma ziņā, $p=0,040$; starp 1. un 4. grupu, starp 2. un 4. grupu, starp 3. un 4. grupu rīta stīvuma ziņā, p attiecīgi ir 0,048, 0,008 un 0,013. Rīta stīvums bija statistiski ticami ilgāks katrā vīruspozitīvo RA slimnieku grupā nekā vīrusnegatīvo RA slimnieku grupā.

Viena faktora dispersiju analīze parādīja statistisku atšķirību starp 3. un 4. grupu; starp 1. un 4. grupu vidējā Hb līmeņa ziņā. DNS pozitīviem RA slimniekiem (3. grupa) bija zemāks (statistiskās atšķirības tendence) hemoglobīna līmenis nekā vīrusnegatīviem RA slimniekiem (4. grupa), $p=0,057$. IgG pozitīviem RA slimniekiem (1. grupa) bija zemāks (statistiskās atšķirības tendence) hemoglobīna līmenis nekā vīrusnegatīviem RA slimniekiem (4. grupa), $p=0,067$.

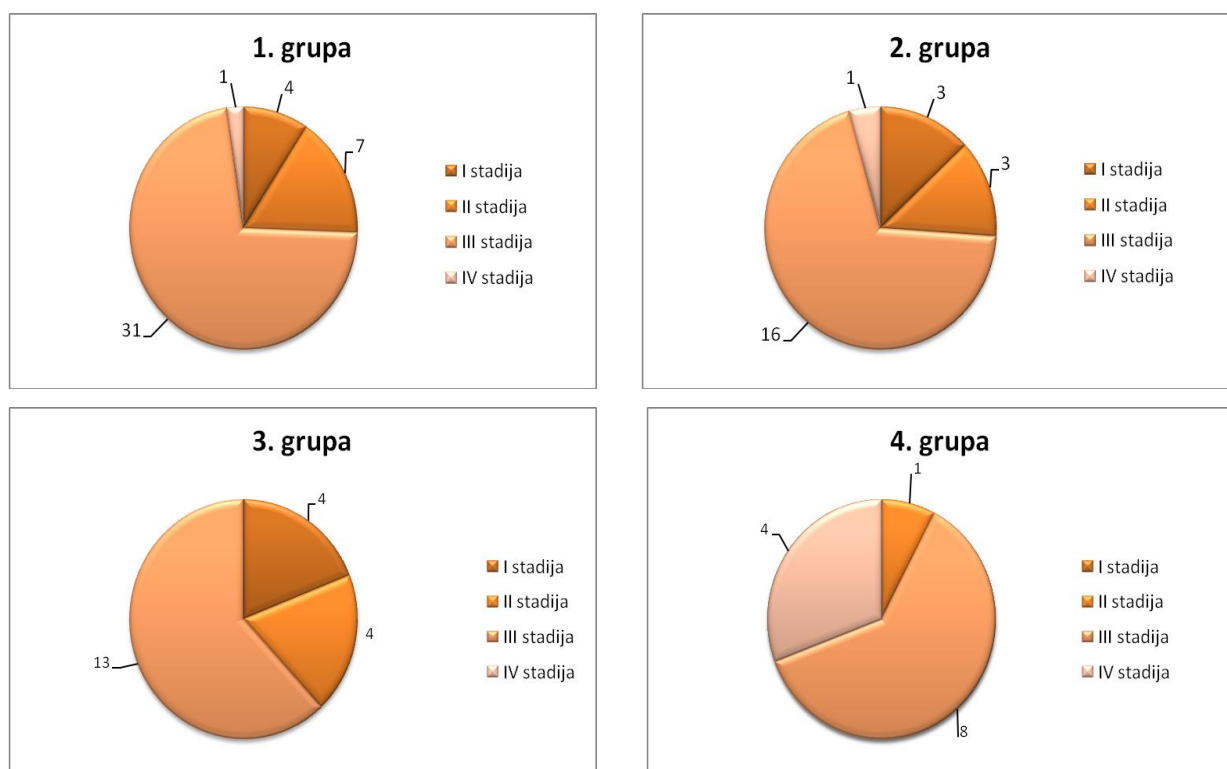
Viena faktora dispersiju analīze parādīja statistisku atšķirību starp 2. un 3. grupu, starp 3. un 4. grupu vidējā RF (RF pozitīviem RA slimniekiem) līmeņa ziņā. RF līmenis bija augstāks (statistiskās atšķirības tendence) DNS pozitīviem RA slimniekiem (3. grupa) nekā IgM pozitīviem (2. grupa) RA slimniekiem, $p=0,059$. RF līmenis bija augstāks (statistiskās atšķirības tendence) DNS pozitīviem RA slimniekiem (3. grupa) nekā vīrusnegatīviem RA slimniekiem (4. grupa), $p=0,055$.

Katrā RA slimnieku grupā aprēķināts ekstraartikulāro manifestāciju skaits (sk. 5. att.). Fišera eksaktais tests parādīja statistiski ticamu atšķirību pēc ekstraartikulārām manifestācijām tikai starp 2. un 4. grupu, $p=0,011$; krusteniskā attiecība jeb *odds ratio* 1,93; 95% ticamības intervāls: 1,23–3,04. IgM pozitīviem RA slimniekiem (2. grupa) bija statistiski ticami lielāks ekstraartikulāro izpausmju skaits nekā vīrusnegatīviem RA slimniekiem (4. grupa).



5. attēls. Ekstraartikulārās manifestācijas RA slimnieku grupās

Katrā RA slimnieku grupā aprēķināts rentgenstadiju sadalījums (sk. 6. att.). Statistiski ticama atšķirība novērota pēc rentgenstadiju sadales: starp 3. un 4. grupu, $p=0,022$, Hī kvadrāta tests; starp 1. un 4. grupu, $p=0,012$, Hī kvadrāta tests.



6. attēls. Rentgenstadiju sadalījums RA slimnieku grupās

Pētāmās RA slimnieku grupās tika veikta korelācijas analīze pēc šādiem raksturlielumiem: RS, Loc, CRO, Tr, EGĀ, Hb. Iegūtie statistiski ticamie rezultāti sniegti 6., 7., 8., 9. tabulā.

6. tabula

Korelācijas analīze 1. slimnieku grupā

	RS	Loc	CRO	Tr	EGĀ	Hb
RS						
Loc						
CRO				+0,482** p=0,001	+0,485** p=0,001	
Tr			+0,482** p=0,001		+0,435** p=0,004	-0,352* p=0,020
EGĀ			+0,485** p=0,001	+0,435** p=0,004		-0,403** p=0,007
Hb				-0,352* p=0,020	-0,403** p=0,007	

** – 1% līmeņa korelācija

* – 5% līmeņa korelācija

Pirmajā slimnieku grupā bija pozitīvas korelācijas starp Tr un CRO, +0,482** (p=0,001); EGĀ un CRO, +0,485** (p=0,001); EGĀ un Tr, +0,435** (p=0,004); negatīvas korelācijas starp Hb un TR, -0,352* (p=0,020); Hb un EGĀ, -0,403** (p=0,007).

7. tabula

Korelācijas analīze 2. slimnieku grupā

	RS	Loc	CRO	Tr	EGĀ	Hb
RS			+0,524* p=0,010		+0,605** p=0,002	
Loc			+0,469* p=0,024			
CRO	+0,524* p=0,010	+0,469* p=0,024			+0,430* p=0,040	
Tr						
EGĀ	+0,605** p=0,002		+0,430* p=0,040			-0,555** p=0,006
Hb					-0,555** p=0,006	

** – 1% līmeņa korelācija

* – 5% līmeņa korelācija

Otrajā slimnieku grupā bija pozitīvas korelācijas starp EGĀ un CRO, +0,430* (p=0,040); EGĀ un RS, +0,605** (p=0,002); CRO un RS, +0,524* (p=0,010); CRO un Loc, +0,469* (p=0,024); negatīvas korelācijas starp Hb un EGĀ, -0,555** (p=0,006).

Korelācijas analīze 3. slimnieku grupā

	RS	Loc	CRO	Tr	EGĀ	Hb
RS						
Loc						
CRO					+0,541* p=0,011	
Tr					+0,461* p=0,035	-0,494* p=0,023
EGĀ			+0,541* p=0,011	+0,461* p=0,035		-0,479* p=0,028
Hb				-0,494* p=0,023	-0,479* p=0,028	

** – 1% līmeņa korelācija

* – 5% līmeņa korelācija

Trešajā slimnieku grupā bija pozitīvas korelācijas starp EGĀ un CRO, +0,541* (p=0,011); EGĀ un Tr, +0,461* (p=0,035); negatīvas korelācijas starp Hb un TR, -0,494* (p=0,023); Hb un EGĀ, -0,479* (p=0,028).

Korelācijas analīze 4. slimnieku grupā

	RS	Loc	CRO	Tr	EGĀ	Hb
RS						
Loc						
CRO						
Tr						-0,785** p=0,001
EGĀ						+0,780** p=0,002
Hb				-0,785** p=0,001	+0,780** p=0,002	

** – 1% līmeņa korelācija

* – 5% līmeņa korelācija

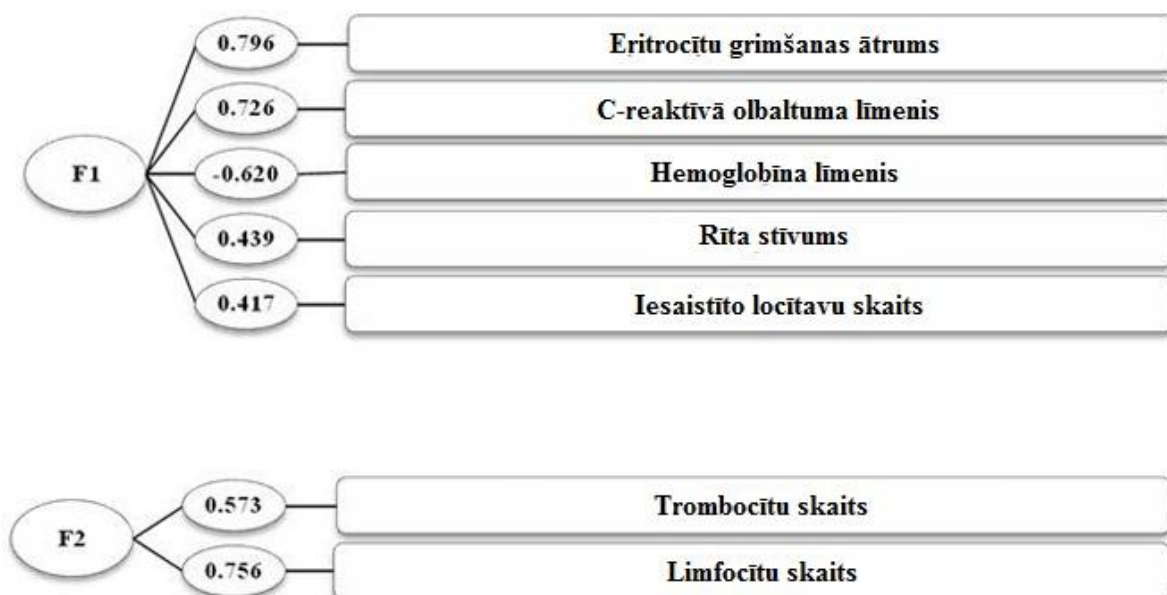
Ceturtajā slimnieku grupā bija pozitīvas korelācijas starp EGĀ un Hb, +0,780** (p=0,002); negatīvas korelācijas starp Tr un Hb, -0,785** (p=0,001).

Pozitīva korelācija starp Tr un CRO bija tikai 1. slimnieku grupai; pozitīva korelācija starp EGĀ un CRO bija 1., 2. un 3. slimnieku grupai; pozitīva korelācija starp EGĀ un trombocītiem bija 1. un 3. slimnieku grupai; negatīva korelācija starp Hb un trombocītiem bija 1., 3. un 4. slimnieku grupai; negatīva korelācija starp Hb un EGĀ bija 1., 2. un 3. slimnieku grupai; pozitīvas korelācijas starp CRO un RS, EGĀ un RS, CRO un Loc novērotas tikai 2. grupā; pozitīva korelācija starp Hb un EGĀ bija tikai 4. slimnieku grupai.

Maksimāli daudz korelāciju tika novērotas 1. (galvenokārt 1% līmeņi) un 2. (galvenokārt 5% līmeņi) grupas slimniekiem; korelācijas atspoguļoja slimības aktivitātes raksturlielumu sakarību. 3. slimnieku grupai korelāciju bija mazāk; korelācijas atspoguļoja slimības aktivitātes raksturlielumu sakarību. 4. slimnieku grupai (vīrusnegatīvie RA slimnieki) korelāciju bija mazāk nekā katrai vīruspozitīvai grupai, korelācijas neatspoguļoja slimības aktivitātes raksturlielumu sakarību.

Faktoranalīze

Datu statistiskās apstrādes laikā, izmantojot slimniekiem noteikto EGĀ, CRO, rīta stīvumu, iesaistīto locītavu skaitu, Hb līmeni, trombocītu un limfocītu skaitu, tika veikta eksploratora faktoranalīze. Eksploratorās faktoranalīzes izmantošanas pamatotību šajā pētījumā apliecina KMO (Kaiser-Meyer-Olkin) indekss, kas ir 0,661 (jābūt lielākam par 0,5). Par RA aktivitātes raksturlielumiem uzskatāmi EGĀ, CRO, rīta stīvums, iesaistīto locītavu skaits un Hb līmenis, ko apliecina veiktā faktoranalīze, kura aptvēra RA slimniekiem esošos kvantitatīvos raksturlielumus. Balstoties uz analīzes rezultātiem, izdalīts F1 faktors (sk. 7. att.), ko nosacīti var saukt par aktivitātes kopfaktoru. F1 ietver EGĀ, CRO, rīta stīvumu, iesaistīto locītavu skaitu un Hb līmeni. Veiktajā faktoranalīzē izdalītais F2 faktors, kas ietver trombocītu un limfocītu skaitu, nav uzskatāms par statistiski ticamu.



7.attēls. F1, F2 faktori, raksturlielumi un faktoru slodzes

Aktivitātes kopfaktors F1 vērtības ziņā iedalāms trīs līmeņos: zems, vidējs, augsts (sk. 10. tab.) un attiecīgi zema, vidēja un augsta reimatoīda procesa aktivitāte. Katra grupa savā nozīmē bija statistiski ticami atšķirīga pēc visiem raksturlielumiem, $p < 0,0001$.

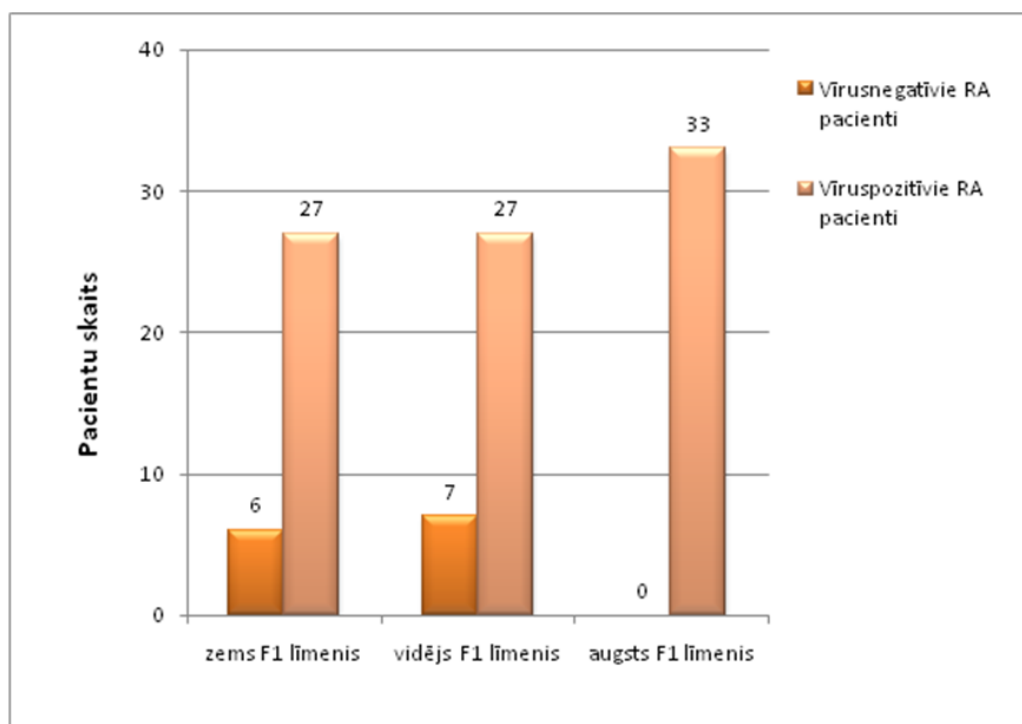
10. tabula

Aktivitātes kopfaktora F1 līmeņi

	Zems	Vidējs	Augsts
RS	$2,3 \pm 0,4$	$3,1 \pm 0,5$	$6,6 \pm 0,8$
Loc	12 ± 1	13 ± 1	17 ± 1
CRO	$14,8 \pm 2,4$	$20,8 \pm 3$	$64,7 \pm 8$
EGĀ	24 ± 3	42 ± 3	65 ± 4
Hb	$12,8 \pm 0,2$	$11,6 \pm 0,3$	$10,3 \pm 0,2$

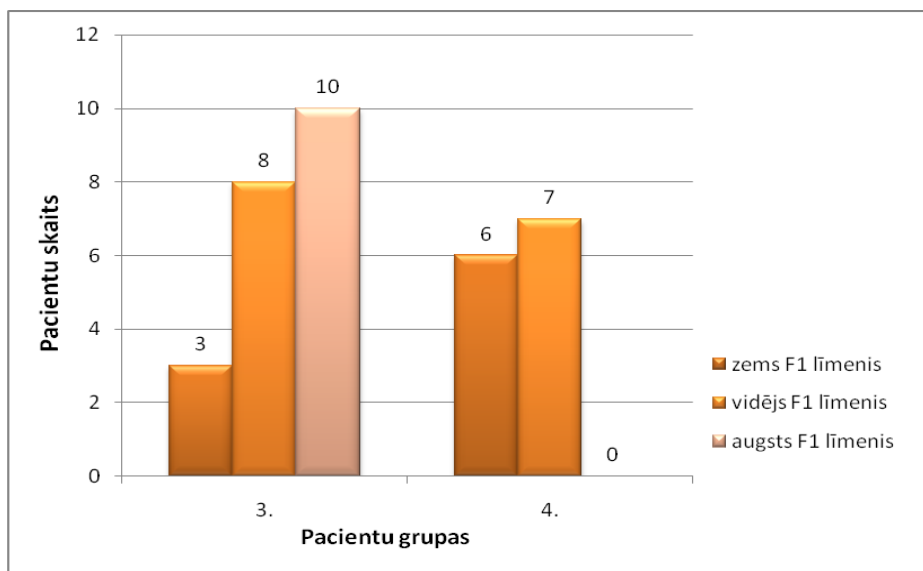
RS – rīta stīvums, stundas; Loc – iesaistīto locītavu skaits; CRO – C reaktīvais olbaltums, mg/l; EGĀ – eritrocītu grimšanas ātrums, mm/h; Hb – hemoglobīns, g/l

Salīdzinot RA slimniekus ar B19V marķieriem un vīrusnegatīvos RA slimniekus (sk. 8. att.), ievērojot F1 nozīmi, iegūti šādi dati: visiem slimniekiem ar augstu F1 faktora līmeni bija B19V infekcijas marķieri, kas bija statistiski ticami: $p=0,024$, Hī kvadrāta tests.



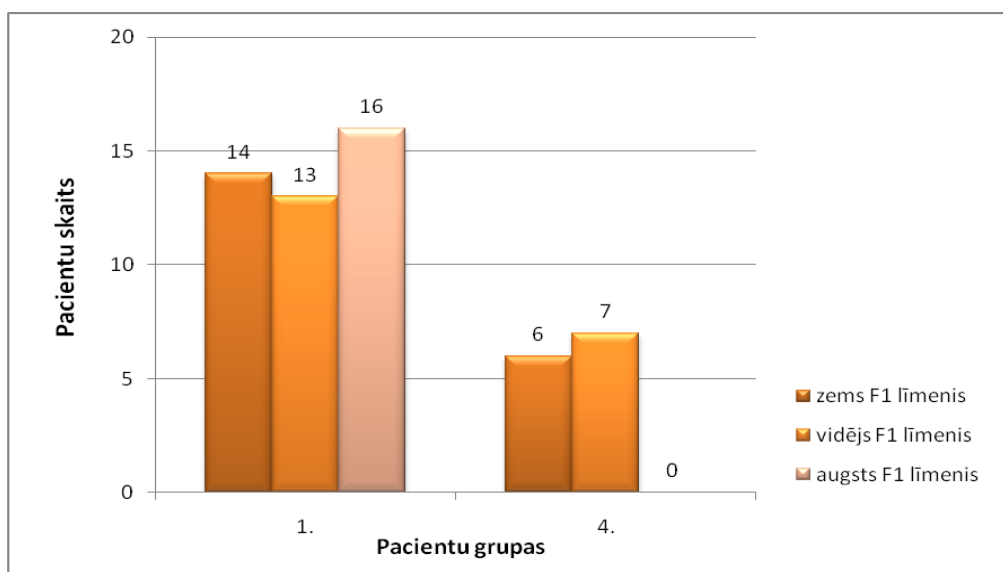
8. attēls. F1 līmenis un RA slimnieki ar/bez B19V infekcijas marķieriem

Analizējot F1 faktora un RA slimnieku grupu attiecības, tika iegūtas statistiski ticamas atšķirības: starp 3. un 4. grupu, $p=0,008$, Hī kvadrāta tests (sk. 9. att.); starp 1. un 4. grupu, $p=0,032$, Hī kvadrāta tests (sk. 10. att.).



9. attēls. F1 līmenis un RA slimnieku 3. un 4. grupa

3. grupā bija statistiski nozīmīgi vairāk pacientu ar augstu kopfaktora F1 aktivitātes līmeni nekā starp vīrusnegatīviem RA slimniekiem (4. grupa).



10. attēls. F1 līmenis un RA slimnieku 1. un 4. grupa

1. grupā bija statistiski nozīmīgi vairāk pacientu ar augstu kopfaktora F1 aktivitātes līmeni nekā starp vīrusnegatīviem RA slimniekiem (4. grupa).

Rezultātu apspriešana

RA ir hroniska saistaudu sistēmiska slimība ar progresējošu gaitu, kam galvenokārt raksturīgi locītavu bojājumi, kuri izpaužas ar hronisku aseptisku sinovītu un erozīvi

destruktīviem locītavu bojājumiem. Progresējošais locītavu bojājums, iekšējo orgānu iesaistīšanās procesā, pastāvīgā slimības aktivitāte – tas viss būtiski pazemina dzīves kvalitāti, rada ilgstošu darbnespēju un mazina mūža ilgumu. RA ir visbiežāk sastopamais iekaisuma artrīts. Slimības incidence palielinās līdz ar vecumu. Viss iepriekšminētais padara RA par lielu medicīnas un sociāli ekonomisko problēmu. Tas arī nosaka RA etiopatoģenēzes un faktoru, kas ietekmē šīs smagās, invalidizējošās slimības aktivitāti, formu un prognozi, pētījumu nozīmību, aktualitāti un nepieciešamību. Lai gan RA ir plaši pētīts, šīs slimības etiopatoģenēze joprojām nav pilnībā noskaidrota. Par vienu tās ierosinātājfaktoriem tiek uzskatītas vīrusinfekcijas, tai skaitā B19V infekcija. B19V iesaistīšana RA etiopatoģenēzē tiek apstiprināta ar šādiem datiem: klīniski hronisks B19V artrīts neatšķiras no klasiskā RA [Colmegna, 2009; Kerr, 2000; Khouqeer, 2009]; HLA-DR*4 pozitīviem slimniekiem biežāk attīstās artrīts pēc B19V infekcijas [Klouda, 1986]; B19V inficētiem cilvēkiem noteiktas RF un anti-CCP antivielas [Barzilai, 2007; Cohen, 1986; Kerr, 1996, 2000]; paaugstināts anti-B19V IgM antivielu un B19V DNS līmenis asinīs RA slimniekiem, salīdzinot ar kontrolgrupu [Murai, 1999]; B19V genoma secības konstatē sinoviālo audu DNS 100% slimnieku ar aktīviem sinoviāliem bojājumiem un B19V klātieni makrofāgos, T un B limfocītos RA slimniekiem [Colmegna, 2009; Kerr, 2000; Sasaki, 2007]; sinoviālo fibroblastu invazivitātes paaugstināšanās pēc inkubācijas B19V saturošā serumā [Ray, 1999]; krusteniska anti-B19V VP-I IgG reaktivitāte ar cilvēka II tipa kolagēnu keratīnu, citokeratīnu un kardioliipīnu [Lunardi, 1998, 2008; Sekine, 1999]; epidemioloģiskie dati par to, ka B19V infekcija un RA ir Jaunās pasaules slimības [Altschuler, 1999; Carty, 2004; Rothschild, 1988, 1992]; IL-6, IL-8 un TNF α produkcijas palielināšanās saistībā ar B19V NS-1 RA slimniekiem [Sasaki, 2007; Tzang, 2010]; locītavu procesa aktivitātes un B19V saturošo šūnu skaita mazināšanās kaulu smadzenēs RA slimniekiem pēc ārstēšanas ar intravenozo imūnglobulīnu [Maeda, 2001, Muscat, 1995] un daudz citu pētījumu. Taču literatūrā sastopamie dati nav viennozīmīgi. To neviennozīmību iespējams izskaidrot ar RA klīnisko formu daudzveidību. Iespējams, ka pētījumiem ņemtie paraugi var būt no slimniekiem, kam RA sācies pirms dažāda laika, organisma reakcijas atšķiras dažādu etnisko grupu pārstāvjiem. Līdz šim nav atrasts B19V rezervuārs, nav pilnīgi izpētīta B19V un tā proteīnu bioloģiskā darbība, citas infekcijas ietekme. Iespējams, RA etiopatoģenēzē nozīme ir specifiskam B19V genotipam un pozitīvu B19V rezultātu klīniskā nozīme ir atkarīga no analizējamā materiāla veida. Pieejamos literatūras avotos praktiski nav analīzes, kas atspoguļotu B19V infekcijas aktivitātes ietekmi uz RA klīnisko ainu un gaitu. Tā kā pētījumu šajā virzienā gan Latvijā, gan citur pasaulē nav īpaši daudz, turklāt iegūtie dati ir samērā pretrunīgi, acīmredzama ir veikta un aplūkojamā pētījuma teorētiskā un praktiskā novitāte. Darbā apkopti RSU A. Kirhenšteina Mikrobioloģijas un virusoloģijas institūta Onkovirusoloģijas laboratorijā, Paula Stradiņa klīniskās universitātes

slimnīcas Reimatoloģijas centrā un Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Rīgas Reimatoloģijas centrā veiktie pētījumi laikā no 2001. līdz 2008. gadam. Izmeklēti 123 pacienti un 94 potenciāli veseli asins donori. Atbilstoši B19V infekcijas marķieriem izveidotas un salīdzinātas šādas RA slimnieku grupas: 1. grupa – IgG antivielu pozitīvie slimnieki bez IgM un B19V DNS, kā grupa ar pārciestu infekciju, taču gadījumā, ja mērķa šūna nav PAL, nevar izslēgt arī latentas B19V infekcijas formas esamību; 2. grupa – RA slimnieki ar aktīvu B19V infekcijas formu; 3. grupa – RA slimnieki ar latentu/persistentu B19V infekcijas formu; 4. grupa – RA slimnieki bez vīrusa marķieriem. B19V antivielu analīze un B19V DNS noteikšana veikta RSU A. Kirhenšteina Mikrobioloģijas un virusoloģijas institūta Onkovirusoloģijas laboratorijā.

Pētījuma rezultāti un izdarītā materiālu analīze ļauj secināt, ka B19V infekcijai ir zināma nozīme RA etiopatogēnēzē; B19V infekcija ietekmē RA aktivitāti, stadiju un klīnisko ainu.

B19V nozīmes vērtējums RA etiopatogēnēzē balstīts uz šādiem datiem:

- 1) RA slimniekiem B19V genoma secības klātbūtne DNS paraugos, kas izdalīti no asins plazmas un PAL, ir noteikta statistiski ticami biežāk nekā veseliem donoriem, $p < 0,0001$. RA slimniekiem B19V genoma secības klātbūtne DNS paraugos, kas izdalīti no asins plazmas un PAL, ir iespējama 1,93 reizes biežāk nekā veseliem donoriem (krusteniskā attiecība jeb *odds ratio* 1,93; 95% ticamības intervāls: 1,54–2,42).
- 2) RA slimniekiem ir augstāks B19V IgG antivielu sastopamības līmenis nekā OA slimniekiem, $p = 0,115$, kas nav statistiski ticami, iespējams, OA slimnieku skaits nav pietiekams, taču RA slimniekiem 1,15 reizes biežāk ir varbūtība noteikt B19V IgG antivielas nekā OA slimniekiem (krusteniskā attiecība jeb *odds ratio* 1,15; 95% ticamības intervāls: 0,93–1,43).
- 3) B19V DNS konstatēta sinoviālā šķidrums šūnu DNS paraugos tikai RA slimniekiem.

Šis atradnes sakrīt ar agrāk literatūrā publicētajiem datiem [Cakan, 2004; Chen, 2006; Colmegna, 2009; Kerr, 1995, 2000; Sasaki, 2007; Takahashi, 1998], kaut gan nevienā no pētījumiem nav aprakstīta tik izteikta atšķirība starp RA slimniekiem un kontrolgrupu, nosakot B19V genoma secību klātbūtni DNS paraugos, kas izdalīti no PAL un asins plazmas. B19V DNS konstatēšanai sinoviālā šķidrums šūnu DNS paraugos tikai RA slimniekiem ir aprakstošs raksturs, jo pētāmā materiāla daudzums nav pietiekams statistiskai apstrādei.

- 4) RA slimniekiem salīdzinot ar praktiski veseliem asins donoriem biežāk atrod B19V specifiskās IgM klases antivielas (attiecīgi 23% un 16%). Virknē iepriekš publicēto darbu ir minēts, ka B19V specifisko IgM klases antivielu sastopamības biežums RA slimniekiem svārstās no 2 līdz 6% [Cohen, 1986; Nikkari, 1994; Harrison, 1998]. Tajā pašā laikā Murai un kolēģu publikācijā šis rādītājs sasniedz 18% [Murai, 1999], bet

Tzang un līdzautori rāda lielu B19V specifisko IgM klases antivielu sastopamības biežumu RA slimniekiem [Tzang, 2009].

- 5) RA slimniekiem, kuriem slimība ilgst vairāk nekā divus gadus, atrod statistiski ticamu saikni starp B19V IgM klases antivielām un B19V genoma secības klātbūtni PAL un asins plazmas DNS paraugos, $p=0,006$, jo IgM pozitīviem slimniekiem vīrusa genoma secības klātbūtne DNS, kas izdalīta no PAL un plazmas DNS, konstatē statistiski ticami biežāk nekā IgM negatīviem slimniekiem. Slimniekiem ar agrīno RA šāda sakarība nav atklāta. Te būtu minams slimnieks ar agrīnu RA, kuram pirmajā analīzē ir atrastas B19V IgG antivielas plazmā un B19V genoma secības klātbūtne DNS, kas izdalīta no PAL. Pēc diviem gadiem konstatētas B19V specifiskās genoma sekvences plazmas DNS un IgM antivielu parādīšanās, kas ļauj uzskatīt, ka vīrusa reaktivācija ietekmē turpmāko reimatoīdā procesa formas veidošanos. Atbildes uz šiem jautājumiem prasa turpmākus novērojumus un pētījumus.
- 6) No 100 pētījumā iekļautajiem RA slimniekiem 73 bija sievietes un 27 vīrieši, kas atspoguļo epidemioloģiskos datus par saslimstību ar RA – sievietēm 3 reizes biežāk nekā vīriešiem. Ar RA slimu vīriešu un sieviešu vidū nav konstatēta atšķirība pēc B19V marķieriem, kas saskan ar datiem par saslimstību ar B19V infekciju vīriešiem un sievietēm. Ar RA slimu sieviešu vidējais vecums ir $55.01 \pm 1,55$, kas sakrīt ar datiem par RA saslimstības maksimumu sievietēm menopauzes vecumā. Vidējais pētījuma iekļauto vīriešu ar RA vecums ir $51,85 \pm 2,50$, kas atbilst datiem par retu saslimstību ar RA vīriešiem, kas jaunāki par 45 gadiem. Ņemot vērā slimnieku sadalījumu grupās, atbilstoši B19V infekcijas aktivitātei, nedz sievietēm, nedz vīriešiem arī nenovēro novirzes no epidemioloģiskajiem datiem vecuma ziņā. Pētījumā iegūtie dati liecina, ka lielāka varbūtība saslimt ar RA ir jaunākiem vīriešiem, kuriem ir aktīva vai latentā/persistenta parvovīrusa infekcija (p attiecīgi ir 0,170 un 0,097). RA slimniekiem ar pārciestu B19V infekciju un RA slimniekiem bez vīrusa marķieriem un RA slimniecēm ar jebkuru B19V infekcijas formu šāda sakarība nav novērota. Tas ļauj uzskatīt B19V – aktīvo un latentā/persistento infekcijas formu – par RA ierosinātājfaktoru jaunāka vecuma vīriešiem. Statistiskā analīze to apstiprina kā statistiskās atšķirības tendenci, kas norāda uz turpmāku pētījumu nepieciešamību šajā jomā. Pieejamos literatūras avotos dati par RA saslimstības salīdzinājumu starp vīriešiem un sievietēm un tās atkarību no B19V infekcijas un slimnieka vecuma līdz šim nav atrodami. Veiktajā pētījumā nav ņemti vērā tādi RA riska faktori kā smēķēšana un ģenētiskā predispozīcija, kā arī nav analizēta atšķirība RA klīniskajā ainā un autoantivielu titros. Iepriekšminētais nosaka pētījumu nepieciešamību šajā jomā, ievērojot riska faktoros, klīnisko ainu un autoantivielu līmeni.

7) Vīruspozitīviem RA slimniekiem salīdzinājumā ar vīruspozitīviem neRA slimniekiem statistiski ticami biežāk novēro anēmiju, $p=0,021$. Vīruspozitīviem RA slimniekiem ir 1,24 reizes lielāka anēmijas varbūtība nekā vīruspozitīviem neRA slimniekiem (krusteniskā attiecība jeb *odds ratio* 1,24; 95% ticamības intervāls: 1,03–1,50). Statistiskās atšķirības tendence anēmijas biežuma ziņā pastāv arī starp vīruspozitīviem RA slimniekiem un vīruspozitīviem OA slimniekiem, $p=0,103$. Vīruspozitīviem RA slimniekiem ir 1,13 reizes lielāka anēmijas varbūtība nekā vīruspozitīviem OA slimniekiem (krusteniskā attiecība jeb *odds ratio* 1,13; 95% ticamības intervāls: 0,98–1,30). Literatūrā dati par šādu salīdzinājumu līdz šim nav publicēti.

Aprakstītie rezultāti par B19V infekcijas saistību ar RA etiopatogēnēzi dod iespēju uzlūkot B19V infekciju kā RA triggerfaktoru. Tiešie pierādījumi tam ir atspoguļoti 1., 2. un 3. punktā, netiešie – 4., 5. un 6. punktā.

Ikdienas klīniskajā praksē pastāv plaši pieņemts viedoklis, ka vīrusu infekcija, tostarp B19V infekcija, nerada nekādas īpašas problēmas un neprasa ne laboratorijas diagnostiku, ne īpašu vērību. Iegūtie rezultāti parāda B19V infekciju kā potenciālu faktoru, kas izraisa cilvēkam imunoloģiskās tolerances traucējumus ar turpmāko iespējamo RA attīstību. Sevišķa uzmanība ir pievēršama pacientiem ar poliartrītu, kas attīstās pēc B19V infekcijas un kas var būt gan RA sākums, gan ar laiku transformēties par RA. Šī darba izstrādes laikā klīniskajā praksē ir novērota klasiskā RA attīstība pacientei pēc laboratoriski pierādītas akūtas B19V infekcijas. Reimatoloģisko saslimšanu, arī poliartrīta, diagnostika ir samērā grūts uzdevums, īpaši, ja nav klasisko kritēriju. B19V genoma secības klātbūtnes konstatēšana pacientam ar nediferencēto poliartrītu, ļauj domāt par RA diagnozes varbūtību.

B19V infekcijas un RA aktivitātes, klīniskās ainas un stadijas savstarpējās korelācijas vērtējums ir balstīts uz šādiem datiem: RA slimniekiem, kuriem noteikti B19V infekcijas marķieri ir augstāka reimatoīdā procesa aktivitāte, ir sliktāka prognoze un smagāka RA forma salīdzinājumā ar slimniekiem bez vīrusa infekcijas marķieriem. Par augstāku procesa aktivitāti liecina:

- 1) ilgāks vidējais rīta stīvums katrā RA vīruspozitīvo slimnieku grupā nekā vīrusnegatīvo RA slimnieku grupā, $p=0,005$, kas ir statistiski ticami;
- 2) zemāks vidējais Hb līmenis RA slimniekiem ar B19V infekcijas marķieriem salīdzinājumā ar vīrusnegatīviem RA slimniekiem, $p=0,047$, kas ir statistiski ticami;
- 3) lielāks vidējais iesaistīto locītavu skaits RA slimniekiem ar latentu/persistentu B19V infekcijas formu nekā RA slimniekiem bez B19V infekcijas marķieriem, $p=0,057$, ko vērtē kā statistiskās atšķirības tendenci;

- 4) lielāks vidējais trombocītu skaits RA slimniekiem ar latentu/persistentu B19V infekcijas formu nekā RA slimniekiem bez B19V infekcijas marķieriem, $p=0,044$, kas ir statistiski ticami;
- 5) RA slimniekiem ar B19V infekcijas marķieriem anēmija ir daudz biežāk nekā vīrusnegatīviem RA slimniekiem, $p=0,076$, ko vērtē kā statistiskās atšķirības tendenci. RA slimniekiem ar B19V infekcijas marķieriem anēmijas varbūtība ir 1,16 reizes lielāka nekā vīrusnegatīviem RA slimniekiem (krusteniskā attiecība jeb *odds ratio* 1,16; 95% ticamības intervāls: 0,98–1,37);
- 6) RA slimniekiem ar aktīvu B19V infekciju ekstraartikulāro manifestāciju ir vairāk nekā vīrusnegatīviem RA slimniekiem, kas ir statistiski ticami, $p=0,011$. Ekstraartikulāro manifestāciju varbūtība RA slimniekiem ar aktīvu B19V infekciju ir 1,93 reizes lielāka nekā vīrusnegatīviem RA slimniekiem (krusteniskā attiecība jeb *odds ratio* 1,93; 95% ticamības intervāls: 1,23–3,04);
- 7) maksimāli daudz raksturlielumu korelāciju novēro RA slimniekiem ar pārciestu un aktīvu B19V infekciju; korelācijas atspoguļo slimības aktivitātes raksturlielumu sakarības; RA slimniekiem ar latentu/persistentu B19V infekcijas formu korelāciju skaits ir nenožīmīgi mazāks un arī atspoguļo slimības aktivitātes raksturlielumu sakarības. Vīrusnegatīviem RA slimniekiem korelāciju ir daudz mazāk nekā katrai vīruspozitīvo RA slimnieku grupai un neatspoguļo slimības aktivitātes raksturlielumu sakarības. Salīdzinot korelāciju Hb un EGĀ vīrusnegatīviem un vīruspozitīviem RA slimniekiem, iegūti pretēji rezultāti;
- 8) visiem slimniekiem ar augstu aktivitātes kopfaktora F1 līmeni ir B19V infekcijas marķieru klātbūtne, kas ir statistiski ticami, $p=0,024$.

Par sliktāku prognozi RA pacientiem ar B19V infekcijas marķieriem liecina augstāks vidējais RF līmenis salīdzinājumā ar vīrusnegatīviem RA slimniekiem, $p = 0,096$, ko vērtē kā statistiskās atšķirības tendenci. Par smagāku slimības formu RA pacientiem ar B19V infekcijas marķieriem liecina statistiski ticama starpība rentgenstadiju sadalē starp vīruspozitīviem un vīrusnegatīviem RA slimniekiem, $p=0,001$ un III rentgenstadijas prevalēšana RA slimniekiem ar B19V infekcijas marķieriem.

Pēc rezultātu analīzes var secināt, ka visvairāk RA formu ietekmē latentā/persistentā B19V infekcijas esamība. RA slimniekiem ar latentu/persistentu B19V infekciju ir augstāka reimatoīdā procesa aktivitāte, ir sliktāka prognoze un smagāka RA forma salīdzinājumā ar slimniekiem bez B19V infekcijas marķieriem vai ar citām B19V infekcijas formām. Par augstāku reimatoīdā procesa aktivitāti RA slimniekiem ar latentu/persistentu B19V infekcijas formu liecina:

- 1) lielāks vidējais iesaistīto locītavu skaits RA slimniekiem ar latentu/persistentu B19V infekcijas formu nekā RA slimniekiem bez B19V marķieriem, $p=0,057$, ko vērtē kā statistiskās atšķirības tendenci, vai ar pārciestu B19V infekciju, $p=0,042$, kas ir statistiski ticami;
- 2) statistiski ticami lielāks vidējais trombocītu skaits RA slimniekiem ar latentu/persistentu B19V infekcijas formu nekā RA slimniekiem bez B19V infekcijas marķieriem, $p=0,044$, un ar aktīvu B19V infekciju nekā RA slimniekiem bez B19V infekcijas marķieriem, $p=0,027$;
- 3) statistiski ticami ilgāks rīta stīvums RA slimniekiem ar latentu/persistentu B19V infekcijas formu nekā RA slimniekiem bez B19V marķieriem, $p=0,013$;
- 4) daudz zemāks hemoglobīna līmenis RA slimniekiem ar latentu/persistentu B19V infekciju nekā vīrusnegatīviem RA slimniekiem, $p=0,067$, ko vērtē kā statistiskās atšķirības tendenci;
- 5) starp RA slimniekiem ar latentu/persistentu un pārciestu (nav izslēgta latentā/persistentā infekcijas forma) B19V infekciju ir vairāk pacientu ar aktivitātes kopfaktora F1 augstu līmeni nekā starp vīrusnegatīviem, p attiecīgi ir $0,008$ un $0,032$, kas ir statistiski ticami.

Par sliktāku prognozi RA slimniekiem ar latentu/persistentu B19V infekcijas formu liecina daudz augstāks vidējais RF līmenis salīdzinājumā ar RA slimniekiem bez B19V infekcijas marķieriem vai ar aktīvu B19V infekciju, p attiecīgi ir $0,055$ un $0,059$, ko vērtē kā statistiskās atšķirības tendenci. Par smagāku RA formu slimniekiem ar latentu/persistentu B19V infekciju liecina statistiski ticama starpība rentgenstadiju sadalē salīdzinājumā ar vīrusnegatīviem RA slimniekiem, $p=0,022$; statistiski ticama starpība rentgenstadiju sadalē RA slimniekiem ar pārciestu (nav izslēgta latentā/persistentā infekcijas forma) B19V infekciju un vīrusnegatīviem RA slimniekiem, $p=0,012$.

Šai sakarā minams RA slimnieks, kuram process novērots septiņu mēnešu intervālā un kuram B19V infekcijas formas pāreja no nesēn pārciestas uz latentu/persistentu infekcijas formu sakrīt ar RA aktivitātes pastiprināšanos.

Tajā pašā laikā jāatzīmē, ka promocijas darbā kā latentas/persistentas infekcijas molekulāri bioloģiskais marķieris tika izmantota vīrusspecifisko secību klātbūtne DNS, kas izdalīta no pilnām perifērajām asinīm vai perifēro asiņu leikocītiem un kas neļauj atdiferencēt latentu no persistentas infekcijas formas. Kā latentas/persistentas infekcijas seroloģiskais marķieris tika izmantota vīrusspecifisko IgG klases antivielu klātbūtne asins serumā/plazmā, kas arī neļauj atdiferencēt latentu no persistentas infekcijas formas. Jāņem vērā, ka B19V infekcijas gadījumā IgG klases antivielas veidojas pret vairākiem antigēniem (VP-2p, VP-N, VP-1S, VP-2r, VPC un NS-1) un katrām no tām ir sava nozīme. Anti-B19 IgG VP-2p pēc inficēšanās

saglabājas cilvēka organismā visu mūžu, anti-B19 IgG VP-N, anti-B19 IgG VP-1S un anti-B19 IgG VP-2r – vairākus mēnešus un gadus. Anti-B19 IgG NS-1 antivielas veidojas gadījumos, kad organisms nespēj eliminēt vīrusu un attīstās virēmija vai vīrusu persistence dažādos orgānos, kā rezultātā rodas hroniskas slimības formas [Poblotzki, 1995]. Pēdējos gados ir pieejama jauna seroloģiskā testa sistēma *recomLine* Parvovirus, kas balstīta uz antivielu noteikšanu pret vairākiem rekombinantiem B19V antigēniem – VP-2p, VP-N, VP-1S, VP-2r, VPC, NS-1, kas ļauj labāk izprast B19V infekcijas patreizējo stāvokli – aktīva, latentā vai persistējoša. Promocijas darbā šāds pētījums nav iekļauts, bet pirmie rezultāti par salīdzinoši nelielu slimnieku skaitu ir apkopoti un iesniegti publicēšanai, pasvītrotot tieši persistentas infekcijas nozīmi paaugstinātā slimības agresivitātē un aktivitātē.

Virknē rakstu [Bateman, 1999; Ferri, 1999; Lewkonja, 1995; Sfriso, 2010] ir dati, kas rāda autoimūnā procesa aktivitātes mazinājumu uz B19V infekcijas fona. Pētījumos skatītas tādas saslimšanas kā juvenils idiopātiskais artrīts, sistēmiskā skleroze, juvenils dermatomiozīts un juvenilā sistēmiskā skleroze, kas nedod iespēju vispārinošam salīdzinājumam ar iegūtiem datiem. Chun un līdzautoru darbā [Chun, 2001] ir apskatīta RA aktivitātes asociācija ar B19V infekciju. Lai noteiktu reimatoīdā procesa aktivitāti, šajā darbā izmantoti divi rādītāji: CRO un EGĀ, kā arī noteiktas anti-B19V IgG un IgM antivielas. Pēc statistiskās analīzes veikšanas autori secina, ka nepastāv saikne starp RA aktivitāti un B19V infekciju. Šie dati ir pretrunā ar mūsu darba datiem, ko var izskaidrot gan ar lielāku klīnisko RA raksturlielumu izmantošanu, gan ar B19V genoma secības klātbūtnes noteikšanu mūsu darbā, gan arī ar iespējamām pētāmo pacientu grupu ģeogrāfiskajām un etniskajām atšķirībām. Tādējādi B19V infekcija, no vienas puses, var paasināt jau esošo reimatisko procesu, no otras puses, neskaidras klīniskās ainas gadījumā, B19V infekcija bieži vien ir iemesls pēkšņam, neprognozējamam RA gaitas paasinājumam.

Aplūkojot B19V infekcijas ietekmi uz RA klīnisko ainu, rodas pašsaprotams jautājums par praktiskā ārsta darbībām gadījumos, kad RA slimniekam vai arī pacientam ar akūtu nediferencētu artrītu, ir konstatēta B19V infekcija. B19V infekcijas gadījumā pacientiem ar īsto sarkano šūnu aplāziju un pacientiem, kas saņēmuši imūnsupresīvo terapiju, izmanto IVIG. Ir pētījumi, kas apliecina IVIG efektivitāti, ārstējot virkni autoimūno slimību, tostarp arī RA. Šajā darbā un arī darba autora klīniskajā praksē IVIG RA slimniekiem nav izmantots. Taču šis jautājums ir diskutabls un prasa papildpētījumus.

Veicot statistisko analīzi, tika izmantota tāda matemātiskās statistikas metode kā eksploratorā faktoranalīze. Faktoranalīzes izmantošanas pamatotību šajā pētījumā apliecina KMO (Kaiser-Meyer-Olkin) indekss, kas ir 0,661 (jābūt lielākam par 0,5). Pastāv tādi faktoranalīzes momenti, kuriem nepieciešams izskaidrojums, pirmkārt, aktivitātes kopfaktors F1 un DAS indekss. DAS (saīsināts no *Diseases Activity Score*) ir kombinēts indekss, kas tika

ieviests, lai noteiktu RA aktivitāti [Prevoo, 1995; van Gestel, 1996]. Pašlaik ir vairākas DAS modifikācijas: DAS28, DAS28-CRP u.c. Vairāk izmantojams ir DAS28, kas ietver sāpīgo locītavu skaitu (0-28), pietūkušo locītavu skaitu (0-28), EGĀ un vizuālo analoģu skalu (0-100mm), ko atzīmē pacients atbilstoši savam veselības stāvoklim. DAS tiek aprēķināts pēc noteiktām standartformulām. Eksploratorās faktoranalīzes dati (aktivitātes kopfaktors F1, F1 līmeņi un, attiecīgi, zema, vidēja un augsta reimatoīda procesa aktivitāte) ir iegūti šī pētījuma ietvaros. Otrkārt, fakts, ka ar matemātiskās statistikas metodi (faktoranalīzes metodi) ir izdalīts matemātiskais rādītājs F1, kas ietver RA aktivitātes galvenos raksturlielumus uz pētījumā sniegtā materiāla bāzes, apstiprina veiktā pētījuma korektumu. Treškārt, RA pacientu vidū ar pārciestu B19V infekcijas formu ir liels pacientu skaits ar augstu reimatoīdā procesa aktivitāti (augsts F1 faktora līmenis), ko var izskaidrot ar iespējamu latentas B19V infekcijas formas esamību gadījumos, kad latences vieta nav perifēro asiņu limfocīts. Tas attiecināms arī uz tādiem rezultātiem kā ilgāks rīta stīvums un zemāks Hb līmenis RA slimniekiem ar pārciestu vai latentu B19V infekciju salīdzinājumā ar virusnegatīviem RA slimniekiem; statistiski ticama atšķirība rentgenstadiju sadalē starp RA slimniekiem ar pārciestu vai latentu B19V infekciju un vīrusnegatīviem RA slimniekiem; maksimāli daudz korelāciju RA slimniekiem ar pārciestu vai latentu B19V infekciju. Vienīgā atšķirība starp latentu/persistentu un pārciestu vai latentu B19V infekciju ir iesaistīto locītavu skaits, kas latentas/persistentas infekcijas formas gadījumā ir statistiski ticami lielāks nekā pārciestas vai latentas infekcijas gadījumā. Ceturtkārt, pašlaik Latvijā un arī visā pasaulē RA aktivitātes noteikšanai gan klīniskajā praksē, gan zinātniskajos pētījumos izmanto DAS indeksu. Tādējādi rodas jautājums, kāpēc DAS netika izmantots šajā pētījumā. Darbs tika uzsākts 2001. gadā, kad DAS tik plaši vēl nebija izmantots. Līdz ar to šī indeksa ieviešana pētījuma gaitā nebija mērķtiecīga, jo prasītu pētāmā materiāla sadalījumu daļās.

Saskaņā ar esošiem datiem nav iespējams izdarīt vispārinātus secinājumus par B19V infekcijas saistību ar RA, jo, neskatoties uz to, ka liela iegūto datu daļa statistiski ticami par to liecina, daļa datu ir attiecināma uz tendencēm un tiem ir tikai aprakstošs raksturs. Lai efektīvi izmantotu šajā pētījumā iegūtos rezultātus, būtu jāveic vairāki plaši pētījumi, katrs ar noteiktu mērķi. Šādi mērķi varētu būt: veikt B19V infekcijas klātbūtnes izpēti lielākai slimnieku grupai ar OA; novērot RA slimniekiem klīnisko ainu un B19V infekcijas marķieru esamību dinamikā; izpētīt B19V infekcijas marķieru sastopamības biežuma atšķirību statistiski ticamām slimnieku grupām ar ļoti agrīnu un agrīnu RA; gūt apstiprinājumu iegūtajiem datiem, ka vīrieši ar aktīvu vai latentu/persistentu B19V infekcijas formu saslimst ar RA biežāk, būdami jaunāki; konkretizēt kaulu locītavu pārmaiņas RA slimniekiem ar B19V infekcijas marķieriem, izmantojot šim nolūkam Sharp/van der Heijde metodes [Landewe, 2005]; izsekot B19V

infekcijas marķieru sadali saistībā ar katru RA ekstraartikulāro manifestāciju atsevišķi; izpētīt sinoviālo šķidrumu šūnu DNS paraugus, kā arī sinoviju, kas būtu pietiekams RA pacientu un kontrolgrupas statistiskai analīzei; veikt B19V infekcijas latences vietas pētījumus gadījumos, kad pie augsta vīrusspecifisko IgG antivielu titra un dažreiz arī IgM antivielu klātbūtnes, ne PAL, ne plazmas DNS paraugos neatrod B19V genoma secību klātbūtni; izpētīt citu vīrusu, piemēram, herpes vīrusu, saistību ar RA; izmantojot standartizēto DAS reimatoīdā procesa aktivitātes novērtējumu, salīdzināt iegūtos rezultātus ar eksploratorās faktoranalīzes datiem.

Secinājumi

1. B19V infekcija ir saistīta ar RA un tai ir triggerfaktora loma RA etiopatogēnēzē.
2. RA slimniekiem B19V genoma secības klātbūtne DNS paraugos, kas izdalīti no asins plazmas un PAL, ir statistiski ticami biežāka nekā veseliem donoriem.
3. B19V DNS konstatēta sinoviālā šķidruma šūnu DNS paraugos tikai RA slimniekiem.
4. RA slimniekiem salīdzinot ar praktiski veseliem asins donoriem biežāk atrod B19V specifiskās IgM klases antivielas.
5. Lielāka varbūtība saslimt ar RA ir jaunākiem vīriešiem, kuriem ir aktīva vai latentā/persistenta parvovīrusa infekcija.
6. RA slimniekiem, kuriem slimība ilgst vairāk nekā divus gadus, atrod statistiski ticamu saikni starp B19V IgM klases antivielām un B19V genoma secības klātbūtni PAL un asins plazmas DNS paraugos, kas liecina par B19V persistentas infekcijas esamību.
7. RA slimniekiem ar B19V infekcijas marķieriem salīdzinājumā ar slimniekiem ar citiem artrīta veidiem un B19V infekcijas marķieriem statistiski ticami biežāk novēro anēmiju.
8. B19V infekcija ietekmē RA aktivitāti, stadiju un klīnisko ainu.
9. RA slimniekiem, kuriem noteikti B19V infekcijas marķieri, ir augstāka reimatoīdā procesa aktivitāte, sliktāka prognoze un smagāka RA forma salīdzinājumā ar slimniekiem bez B19V infekcijas marķieriem.
10. Lielākā ietekme uz reimatoīdā procesa aktivitāti, prognozi un formu pēc iegūtajiem datiem ir latentai/persistentai B19V infekcijai, bet, lai precizētu B19V infekcijas pašreizējo stāvokli – latentā vai persistējoša – un šo secinājumu vispārinātu, papildus jāveic anti-B19 NS1 antivielu noteikšana.

Praktiskās rekomendācijas

Praktizējošiem ārstiem, balstoties uz pētījumā iegūtajiem datiem, var ieteikt:

- 1) slimniekiem ar vīrusinfekciju, ko pavada anēmija un sūdzības par sāpēm un/vai pietūkumu locītavās, ieteicams nozīmēt virusoloģisko diagnostiku, lai precizētu ierosinātāju, jo vīrusinfekcija, tāda kā B19V, kas pēc primārās infekcijas var saglabāties latentā/persistentā formā, var būt autoimūna procesa ierosinātājfaktors;
- 2) ir jāparedz iespēja, ka uz B19V infekcijas fona radies artrīts var būt par RA sākumu. Līdz galīgās diagnozes noteikšanai šie pacienti ir pastāvīgi novērojami, izmantojot visu diagnostisko un ārstniecisko arsenālu;
- 3) slimniekiem ar nediferencētu poliartītu sarežģītos diagnosticēšanas gadījumos pārbaudīt B19V infekcijas marķieru klātbūtni. Konstatējot B19V genoma secības klātbūtni DNS paraugos, kas izdalīti no PAL un asins plazmas, palielinās varbūtība, ka diagnoze ir RA;
- 4) konstatējot slimniekam ar RA B19V infekciju, ir jāseko reimatoīdā procesa aktivitātei un jābūt gatavam savlaicīgi kupēt paasinājumu;
- 5) paasinoties RA gaitai bez jebkādiem acīmredzamiem iemesliem, ieteicams noteikt B19V infekcijas marķierus.

Literatūras saraksts

1. Altschuler E.L. Parvovirus B19 and the pathogenesis of rheumatoid arthritis: a case for historical reasoning// *Lancet*, 1999; 354:1026–1027.
2. Barzilai O., Ram M., Shoenfeld Y. Viral Infection Can Induce the Production of Autoantibodies//*Curr Opin Rheumatol*, 2007; 19(6):636–643.
3. Bateman H.E., Kirou K.A., Paget S.A., et al. Remission of juvenile rheumatoid arthritis after infection with parvovirus B19// *J Rheumatol*, 1999; 26:2482–2484.
4. Cakan H., Polat E., Kocazeybek B., et al. The relationship between arthritis and parvovirus B19 infection// *Rheumatol Int*, 2004; 5(2):86–89.
5. Carty S. M., Snowden N., Silman A. I. Should infection still be considered as the most likely triggering factor for rheumatoid arthritis?// *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2004; 63:46–49.

6. Chen Y.S., Chou P.H., Li S.N., et al. Parvovirus B19 infection in patients with rheumatoid arthritis in TaiWan// *J Rheumatol*, 2006; 33:887–891.
7. Cohen B.J., Buckley M.M., Clewley J.P., et al. Human parvovirus infection in an early rheumatoid and inflammatory arthritis// *Ann Rheum Dis*, 1986; 45:832–838.
8. Colmegna I., Alberts-Grill N. Parvovirus B19: its role in chronic arthritis// *Rheum Dis Clin N Am*, 2009; 35(1): 95–110.
9. Ferri C., Zakrzewska K., Longombardo G., et al. Parvovirus B19 infection of bone marrow in systemic sclerosis patients// *Clin Exp Rheumatol*, 1999; 17:718–720.
10. Harrison B., Silman A.J., Barrett E., et al. Low frequency of recent parvovirus infection in a populationbased cohort of patients with early inflammatory polyarthritis// *Ann Rheum Dis*, 1998; 57:375–377.
11. Isa A., Lundqvist A., Lindblom A., et al. Cytokine responses in acute and persistent human parvovirus B19 infection// *Clinical&Experimental Immunology*, 2007; 147(3): 419–425.
12. Jorgensen K. T., Wiik A., Pedersen M. et al. 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*, 2008; 67(6):860–866.
13. Kerr J. R. Pathogenesis of human parvovirus B19 in rheumatic diseases// *Ann Rheum Dis*, 2000; 59:672–683.
14. Kerr J.R., Boyd N. Autoantibodies following parvovirus B19 infection// *J Infect*, 1996; 32:41–47.
15. Kerr J.R., Bracewell J., Laing I., et al. Chronic fatigue syndrome and arthralgia following parvovirus B19 infection// *J Rheumatol*, 2002; 29(3):595–602.
16. Kerr J.R., Cartron J.P., Curran M.D., et al. A study of the role of parvovirus B19 in rheumatoid arthritis// *Br J Rheumatol*, 1995; 34:809–813.
17. Kerr J.R., Coyle P.V., DeLeys R.J., et al. Follow-up study of clinical and immunological findings in patients presenting with acute parvovirus B19 infection// *J Med Virol*, 1996; 48:68–75.
18. Kerr J.R., Cunniffe V.S. Antibodies to parvovirus B19 nonstructural protein are associated with chronic but not acute arthritis following B19 infection// *Rheumatology*, 2000; 39:903–908.
19. Kerr J.R., Curran M.D., Moore J.E., et al. Parvovirus B19 infection; persistence and genetic variation// *Scand J Infect Dis*, 1995; 27:551–557.

20. Kerr J.R., Ferguson W.P., McMillan S.A., et al. Parvovirus B19 and acute joint swelling in rheumatoid arthritis patients// *Ann Rheum Dis*, 1996; 55:648–650.
21. Khouqeer R.A. Viral Arthritis// emedicine.medscape.com/article/335692-overview (sk. 01.2009)
22. Klouda P.T., Corbin S.A., Bradley B.A., et al. HLA and acute arthritis following human parvovirus infection// *Tissue Antigens*, 1986; 28:318–319.
23. Landewe R., van der Heijde D. Radiographic progression in Rheumatoid Arthritis// *Clin Exp Rheum*, 2005; 23(39):63–68.
24. Lehmann H. Chronic human parvovirus B19 infection in rheumatic disease of childhood and adolescence// *J Clin Virol*, 2002; 25:135.
25. Lewkonja R.M., Horne D., Dawood M.R. Juvenile dermatomyositis in a child infected with human parvovirus B19// *Clin Infect Dis*, 1995; 21:430–432.
26. Lunardi C., Tinazzi E., Bason C., et al. Human parvovirus B19 infection and autoimmunity// *Autoimmun Rev*, 2008; 8(2):116–120.
27. Lunardi C., Tiso M., Borgato L., et al. Chronic parvovirus B19 infection induces the production of anti-virus antibodies with autoantigen binding properties// *Eur J Immunol*, 1998; 28:936–948.
28. Maeda H., Furonava O., Matsushima K., et al. Successful treatment of malignant rheumatoid arthritis in Japan with pooled intravenous immunoglobulin// *Rheumatology*, 2001; 40: 955–956.
29. Mehraein Y., Lennerz C., Ehlhardt S., et al. Detection of Parvovirus B19 Capsid Proteins in Lymphocytic Cells in Synovial Tissue of Autoimmune Chronic Arthritis// *Mod Pathol*, 2003; 16(8):811–817.
30. Munakata Y., Saito T. Human parvovirus B19V viraemia is associated with neither IgM positivity nor anaemia in patients with rheumatic diseases// *Ann Rheum Dis*, 2006; 65:272–273.
31. Murai C., Munakata Y., Takahashi Y., et al. Rheumatoid arthritis after human parvovirus B19 infection// *Ann Rheum Dis*, 1999; 58:130–132.
32. Muscat C., Brtotto A., Ercolani R., et al. Long term treatment of rheumatoid arthritis with high doses of intravenous immunoglobulins: effects on disease activity and serum cytokines// *Ann Rheum Dis*, 1995; 54:382–385.
33. Naides S.J., Scharosch L.L., Foto F., et al. Rheumatologic manifestations of human parvovirus B19 infection in adults. Initial two-year clinical experience// *Arthritis Rheum*, 1990; 33:1297–1309.

34. Nikkari S., Lukkainen R., Mottonen T., et al. Does parvovirus B19 have a role in rheumatoid arthritis?// *Ann Rheum Dis*, 1994; 53:106–111.
35. Poblitzki A., Gigler A., Lang B., et al. Antibodies to parvovirus B19 NS-1 protein in infected individuals// *J Gen Virol*, 1995;76:519–527.
36. Prevoo M.L., van Hof M.A., Kuper H.H., et al. 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*, 1995; 38:44–48.
37. Ray N.B., Nieva C.D.R., Seftor E.A., et al. Cartilage matrix invasion studies with primary human synovial cells and human parvovirus B19// *Arthritis Rheum*, 1999; 42:S339.
38. Rothschild B.M., Turner K.R., DeLuca M.A. Symmetrical erosive peripheral polyarthritis in the Late Archaic Period of Alabama// *Science*, 1988; 241:1498–1501.
39. Rothschild B.M., Woods R.J., Rothschild C., et al. Geographic distribution of rheumatoid arthritis in ancient North America: implications for pathogenesis// *Semin Arthritis Rheum*, 1992; 22:181–187.
40. Sasaki T. Human parvovirus B19 and Rheumatoid Arthritis// *Hirosaki Medical Journal*, 2007; 59:12–18.
41. Sekine T., Kato T., Masuko-Hongo K., et al. Type II collagen is a target antigen of clonally expanded T cells in the synovium of patients with rheumatoid arthritis// *Ann Rheum Dis*, 1999; 58:446–450.
42. Sfriso P., Ghirardello A., Botsios C., et al. Infections and autoimmunity: the multifaceted relationship// *Journal of Leukocyte Biology*, 2010; 87:385–395.
43. Smith T. C. Parvovirus and Rheumatoid arthritis – How are they related?// scienceblogs.com/aetiology/2010/02/student_guest_post_by_df.php (sk. 04.2010.).
44. Takahashi Y., Murai C., Shibata S., et al. Human parvovirus B19 as a causative agent for rheumatoid arthritis// *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998; 95: 8227–8232.
45. Tzang B.-S., Chen D.-Y., Tsai C.-C., et al. Human parvovirus B19 nonstructural protein NS1 enhanced the expression of cleavage of 70 kDa U1-snRNP autoantigen// *Journal of Biomedical Science*, 2010; 17:40.
46. Tzang B.-S., Tsai C.-C., Tsay G.J., et al. Anti-human parvovirus B19 nonstructural protein antibodies in patients with Rheumatoid Arthritis// *Clin Chim Acta*, 2009; 405:76–82.
47. van Gestel A.M., Prevoo M.L., van 't Hof M.A., et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis.

Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria// *Arthritis Rheum*, 1996; 39:34–40.

48. White D.G., Woolf A.D., Mortimer P.P., et al. Human parvovirus arthropathy// *Lancet*, 1985; i: 419–421.

Publikācijas par darba tēmu

Zinātniskie raksti

1. Kozireva S., Zestkova J., Mikazane H., Kadisa A., *Kakurina N.*, Lejnieks A., Danilane I., Murovska M. Incidence and Clinical Significance of Parvovirus B19 Infection in Patients with Rheumatoid Arthritis// *J Rheumatol*, 2008; 35 (7):1265–1270.
2. Kozireva S., Sultanova A., *Kakurina N.*, Mikazane H., Lejnieks A., Murovska M. Serum IL-6, TNF- α , IL-1 β and INF- γ Levels in Rheumatoid Arthritis Patients with Herpes Virus Type 6 (HHV-6) Infection// *Collection of Scientific Papers: Research articles in medicine & pharmacy*, 2008. Internal Medicine. Surgery. Medical Basic Sciences. Pharmacy. – Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte, 2009. – 110–113.
3. *Kakurina N.*, Kadiša A., Lejnieks A., Kozireva S., Mikažāne H., Murovska M. Cilvēka parvovīrusa B19 nozīme reimatoīdā artrīta etiopatogēnēzē un iespējamā korelācija ar slimības aktivitāti, stadiju un klīnisko ainu // *ZRaksti/RSU*, 2009. – 52–65.
4. Kadiša A., Bratslavskā O., *Kakurina N.*, Kozireva S., Lejnieks A., Mikažāne H., Murovska M. Parvovīrusa B19 infekcijas nozīme reimatoīdā artrīta etiopatogēnēzē un klīniskajā gaitā// *Raksts pieņemts publicēšanai RSU Zinātnisko rakstu krājumā 2010. gadā.*
5. *Kakurina N.*, Kadiša A., Lejnieks A., Kozireva S., Mikažāne H., Murovska M. Cilvēka parvovīrusa B19 infekcija sievietēm un vīriešiem ar reimatoīdo artrītu// *ZRaksti/RSU*, 2010. – 77–85.
6. *Kakurina N.*, Kadisa A., Lejnieks A., Mikazane H., Kozireva S., Murovska M. The Usage of Exploratory Factor Analysis for determination of the association between human parvovirus B19 infection activity and Rheumatoid arthritis clinical activity// *Raksts pieņemts publicēšanai “Medicina“ (Kaunas) Journal 2010. gadā.*

Populārzinātniskie raksti

1. Mikažāne H., Lejnieks A., *Kakurina N.* Reimatoīdais artrīts// Doctus, 2003. Nov:34–39.
2. Mikažāne H., Lejnieks A., *Kakurina N.* Reimatoīdais artrīts// Medicine, 2009. Feb:37–38.

Konferenču/kongresu tēzes

1. Murovska M., Kozireva S., Zestkova I., Mikazane H., *Kakurina N.*, Lejnieks A. Plasma levels of cytokines (IL-6, TNF-alpha, IL-1beta and IFN-gamma) in rheumatoid arthritis patients with different markers of B19 infection// XIV International Congress of Virology, 10 – 15 August 2008, Istanbul, Abstract book VP-291, p. 325.
2. Mihailova A., Nikitina-Zake L., *Kakurina N.*, Kadisa A., Mikazane H. Cytokine gene polymorphisms in Latvian patients with rheumatoid arthritis// Abstract book of EULAR, 2009. 67:737.
3. Mihailova A., *Kakurina N.*, Mikazane H., Klovins J., Nikitina-Zake L. Genetic polymorphisms in Latvian rheumatoid arthritis// Ann Rheum Dis, 2010. 69(Suppl3):160.

Ziņojumi par darba tēmu

1. *Kakurina N.* Vīrusu infekciju nozīme reimatoīdā artrīta etiopatogēnēzē// Mutiska prezentācija DRS ārstu konferencē 2008. gada 16. oktobrī.
2. *Kakurina N.* Cilvēka parvovīrusa B19 infekcija un reimatoīds artrīts// Mutiska prezentācija DRS ārstu konferencē 2009. gada 10. decembrī.
3. *Kakurina N.*, Kadiša A., Lejnieks A., Kozireva S., Mikažāne H., Murovska M. B19 Parvovīrusa nozīme reimatoīdā artrīta etiopatogēnēzē un iespējamā korelācija ar slimības aktivitāti, stadiju un klīnisko ainu // Zinātniskā konference Rīgā 2009. gada 2 - 4. aprīlī. Uzstāšanās ar mutisku ziņojumu.
4. *Kakurina N.*, Kadiša A., Lejnieks A., Kozireva S., Mikažāne H., Murovska M. Cilvēka parvovīrusa B19 infekcija sievietēm un vīriešiem ar reimatoīdo artrītu// Zinātniskā konference Rīgā 2010. gada 18-19. aprīlī. Ziņojums stenda referāta veidā.

5. Mihailova A., *Kakurina N.*, Mikazane H., Klovins J., Nikitina-Zake L. Genetic polymorphisms in Latvian rheumatoid arthritis// EULAR 2010. Ziņojums stenda referāta veidā.

Pateicības

Liels paldies zinātniskā darba vadītājām Dr. med., vad. pētniecei Modrai Murovscai, Dr. med., profesorei Helēnai Mikažānei par nesavtīgu palīdzību un atbalstu darba tapšanā un Dr. med, profesoram Aivaram Lejniekam par zinātniskiem ieteikumiem. Pateicos profesoram Uldim Teibem par ieteikumiem datu statistiskajā apstrādē. Paldies RSU zinātņu prorektorei Dr. med., profesorei Ivetai Ozolantai un zinātniskajai sekretārei Ingrīdai Kreilei par padomiem un atbalstu doktorantūras laikā. Paldies tagadējiem un bijušiem kolēģiem par sapratni un atbalstu.

Pētījums daļēji tika veikts ar LZP grantu 04.1155, 04.1157 un 09.1112 finansējumu.