

**RĪGAS STRADIŅA UNIVERSITĀTE**

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

**Promocijas darbs**

**Darba autore Natalja Kakurina**

**Zinātniskā darba vadītājas:**

**Dr. med., profesore Helēna Mikažāne**

**Dr. med., vad. pētniece Modra Murovska**

**Rīga, 2010**

## SATURS

|                                                                                                                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Saīsinājumi un atslēgvārdi.....                                                                                                                                   | 4  |
| 2. Ievads.....                                                                                                                                                       | 6  |
| 2.1. Zinātniskā darba aktualitāte.....                                                                                                                               | 6  |
| 2.2. Zinātniskā darba hipotēzes .....                                                                                                                                | 9  |
| 2.3. Zinātniskā darba mērķis.....                                                                                                                                    | 9  |
| 2.4. Zinātniskā darba uzdevumi.....                                                                                                                                  | 10 |
| 3. Literatūras apskats .....                                                                                                                                         | 11 |
| 3.1. Reimatoīdais artrīts – īss pārskats .....                                                                                                                       | 11 |
| 3.1.1. Etioloģija un patoģenēze .....                                                                                                                                | 12 |
| 3.1.2. Klīniskā aina un diagnostika.....                                                                                                                             | 13 |
| 3.1.3. Diferenciāldiagnostika.....                                                                                                                                   | 16 |
| 3.1.4. Ārstēšanas pamatprincipi.....                                                                                                                                 | 16 |
| 3.2. Vīrusu infekciju nozīme reimatoīdā artrīta etiopatogēnēzē.....                                                                                                  | 18 |
| 3.2.1. Epšteina-Barra vīruss.....                                                                                                                                    | 20 |
| 3.2.2. Retrovīrusi .....                                                                                                                                             | 21 |
| 3.2.3. Cilvēka imūndeficīta vīruss .....                                                                                                                             | 22 |
| 3.2.4. Citomegalovīruss .....                                                                                                                                        | 22 |
| 3.3. Cilvēka parvovīruss B19 – īss pārskats .....                                                                                                                    | 23 |
| 3.3.1. Epidemioloģija .....                                                                                                                                          | 23 |
| 3.3.2. Laboratoriskā diagnostika .....                                                                                                                               | 24 |
| 3.3.3. Patoģenēze.....                                                                                                                                               | 24 |
| 3.3.4. Klīniskā aina .....                                                                                                                                           | 26 |
| 3.3.5. Ārstēšanas pamatprincipi.....                                                                                                                                 | 29 |
| 3.4. Cilvēka parvovīrusa B19 nozīme reimatoīdā artrīta etiopatogēnēzē – līdz šim veiktie pētījumi .....                                                              | 31 |
| 4. Pacienti, materiāls un metodes .....                                                                                                                              | 35 |
| 4.1. Pacienti .....                                                                                                                                                  | 35 |
| 4.2. Materiāls un metodes.....                                                                                                                                       | 36 |
| 4.2.1. Klīnisko raksturlielumu noteikšana .....                                                                                                                      | 36 |
| 4.2.2. Laboratoriskā diagnostika .....                                                                                                                               | 37 |
| 4.2.3. Rezultātu statistiskās analīzes metodes .....                                                                                                                 | 38 |
| 5. Rezultāti un statistiskā analīze.....                                                                                                                             | 40 |
| 5.1. Cilvēka parvovīrusa B19 infekcijas marķieru pētījumu rezultāti veseliem donoriem, reimatoīdā artrīta slimniekiem un slimniekiem ar citiem artrīta veidiem ..... | 40 |
| 5.2. Cilvēka parvovīrusa B19 infekcijas marķieru pētījumu rezultāti sinoviālā šķidruma šūnu paraugos.....                                                            | 45 |
| 5.3. Medikamentu ietekme uz analīžu rezultātiem .....                                                                                                                | 46 |
| 5.4. Slimnieku novērošana dinamikā.....                                                                                                                              | 48 |
| 5.5. Analīžu rezultāti slimniekiem ar agrīno reimatoīdo artrītu .....                                                                                                | 51 |
| 5.6. Cilvēka parvovīrusa B19 infekcijas marķieru pētījumu rezultāti reimatoīdā artrīta slimniecēm un slimniekiem.....                                                | 53 |
| 5.7. Reimatoīdā artrīta slimnieku klīniski laboratoriskie raksturlielumi .....                                                                                       | 57 |
| 5.7.1. Reimatoīdā artrīta slimnieku bez parvovīrusa B19 infekcijas marķieriem klīniski laboratoriskie raksturlielumi.....                                            | 57 |

|                                                                                                                                    |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5.7.2. Reimatoīdā artrīta slimnieku ar parvovīrusa B19 infekcijas marķieriem klīniski laboratoriskie raksturlielumi.....           | 57  |
| 5.7.3. Reimatoīdā artrīta slimnieku klīniski laboratorisko raksturlielumu salīdzinājums.....                                       | 59  |
| 5.7.4. Korelācijas analīze.....                                                                                                    | 65  |
| 5.8. Analīžu rezultāti slimniekiem ar osteoartrītu, seronegatīvo spondiloartropātiju un akūtu nediferencēto artrītu.....           | 68  |
| 5.9. Anēmija reimatoīdā artrīta slimniekiem un slimniekiem ar citiem artrīta veidiem un parvovīrusa B19 infekcijas marķieriem..... | 70  |
| 5.10. Reimatoīdā artrīta slimnieku grupas.....                                                                                     | 71  |
| 5.11. Faktoranalīze .....                                                                                                          | 84  |
| 6. Rezultātu apspriešana .....                                                                                                     | 88  |
| 7. Secinājumi .....                                                                                                                | 99  |
| 8. Praktiskās rekomendācijas.....                                                                                                  | 100 |
| 9. Literatūras saraksts .....                                                                                                      | 101 |
| 10. Pielikumi.....                                                                                                                 | 116 |
| 10.1. Statistiska analīze .....                                                                                                    | 116 |
| 10.2. Pacienta anketes paraugs .....                                                                                               | 187 |

## 1. SAĪSINĀJUMI UN ATSLĒGVĀRDI

Arg-Arg-Arg-Aln-Aln – arginīns–arginīns–arginīns–alanīns–alanīns

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

Bāzes terapija – reimatoīdā artrīta terapija ar slimību modificējošiem antireimatiskiem medikamentiem

CD – limfocītu receptoru apzīmējums

CMV – citomegalovīruss

CRO – C reaktīvais olbaltums

DNS – dezoksiribonukleīnskābe

EBV – Epšteina – Barra vīruss

EGĀ – eritrocītu grimšanas ātrums

Gln-Arg-Arg-Ala-Ala – glutamīns–arginīns–arginīns–alanīns–alanīns

Gln-Lys-Arg-Ala-Ala – glutamīns–lizīns–arginīns–alanīns–alanīns

Hb – hemoglobīns

HHV-6 – cilvēka herpesvīruss-6

HHV-7– cilvēka herpesvīruss-7

HIV – cilvēka imūndeficīta vīruss

HIV-1 – cilvēka imūndeficīta vīruss-1

HLA – cilvēka leukocītu antigēni

HRV-5 – cilvēka retrovīruss-5

HTLV-I – cilvēka T šūnu leikozes vīruss-I

HTLV-II– cilvēka T šūnu leikozes vīruss-II

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  
NPL – nespecifiskie pretiekaisuma līdzekļi  
PAL – perifēro asiņu leukocīti  
PĶR – polimerāzes ķēdes reakcija  
OA – osteoartrīts  
RA – reimatoīdais artrīts  
RF – reimatoīdais faktors  
RNS – ribonukleīnskābe  
RS – rīta stīvums  
SMARM – slimību modificējošie antireimatisksie medikamenti  
SSV – sistēmiskā sarkanā vilkēde  
TNF – audzēja nekrozes faktors  
Tr – trombocīti  
Vīrusnegatīvie pacienti – pacienti, kam nav noteikti B19V infekcijas marķieri  
Vīruspozitīvie pacienti – pacienti, kam noteikti B19V infekcijas marķieri

## 2. IEVADS

### 2.1. Zinātniskā darba aktualitāte

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 skrimšļi, 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 antireimatisks 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, tādām kā jaukta tipa saistaudu slimība, 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. RA attīstās autoimūno procesu rezultātā ģenētiski predisponētiem cilvēkiem, iedarbojoties veselai virknei eksogēno faktoru, arī smēķēšana nesen tika atzīta par vienu no kritiskajiem eksogēniem faktoriem RA attīstībā. Tādējādi atteikšanās no smēķēšanas ir viens no svarīgākajiem uzdevumiem cīņā ar RA. Un kaut arī uzmanība, kas tiek veltīta smēķēšanas saistībai ar slimības sākumu, ir pārlieta, iespējamā smēķēšanas ietekme uz slimības gaitas smagumu, kā arī uz kopējo mirstības procentu, asinsvadu

un vēža slimību biežumu liecina par šādas pieejas pareizību. Autoimūnas reakcijas sākumposms RA gadījumā ir joprojām strīdīgs. Ar lielāku varbūtību par mērķi kļūst ne tikai locītavas, bet arī limfātiskie mezgli un kaulu smadzenes. Procesi, kurus dēvē par RA patoģenēzi, ietver: iekaisumu, autoimunitāti, 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. Trigeris, kas iniciē imunoloģiskās tolerances traucējumus, līdz šim nav zināms. Autoantivielas un lēns CRO pieaugums vairāku gadu laikā pirms klīnisko simptomu konstatēšanai parāda, ka iekaisuma process var noritēt ilgi pirms pacients pirmo reizi vēršas pie ārsta. 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 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, poliartrīts, *hydrops fetalis*, īstā sarkano šūnu aplāzija; daudz retāk ir ādas slimības, hematoloģiskas

pārmaiņas, hepatīts, neiroloģiskās un reimatoloģiskās slimības, arī RA. Publikācijas, kas veltītas RA etiopatogēzei 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.]. Praktiski pieejamos literatūras avotos nav datu par B19V infekcijas aktivitātes ietekmi uz RA klīnisko ainu un gaitu.

Promocijas darbā apkopoti 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. Neskatoties uz to, ka pēdējā laikā šajā virzienā ir samērā daudz pētījumu, publicētie dati ir neviennozīmīgi un bieži vien pretrunīgi. Minētais fakts un tas, ka Latvijā, neskatoties uz samērā augsto saslimstību ar RA, šādi pētījumi līdz šim nav veikti, nosaka šī darba aktualitāti. Kā jau ir zināms, lai pareizi ārstētu pacientu, ir jāzina faktori, kas izraisa slimību un ietekmē tās gaitu. Iegūto rezultātu apkopojums, analīze un vispārinājums var papildināt jau zināmos datus par RA etiopatogēzi un par faktoriem, kuri ietekmē RA aktivitāti, formu un prognozi.

Lai apstiprinātu infekcijas ierosinātāja nozīmi slimības attīstībā, nepieciešama Koha postulātu izpilde. Šie postulāti ir saistīti ar infekcijas slimībām, kurās ir skaidri saskatāma saikne starp slimības ierosinātāju un tās gaitu. Saistība starp infekciju, šajā gadījumā B19V, un RA ir slēptāka un kompleksāka, kas prasa plašāku pierādījumu bāzi, lai apstiprinātu sakarību starp RA un B19V infekciju. Pētot RA, tiek izmantota reformulēta šo postulātu versija [Carty, 2004]: iespējamais trigeris – nezināms vai jau izpētīts mikroorganisms; slimību izraisošais mikroorganisms ir bieži sastopams, taču slimību izraisa reti, vai mikroorganisms sastopams reti, taču slimību izraisa gandrīz vienmēr; infekcijas lokalizācija – locītavās vai ārpus tām, vai arī trigeris ir aktīvs sinovijā, sekmējot slimību, vai arī tas ierosina autoimūnos procesus; kāds intervāls starp inficēšanos un slimības sākumu; cik faktoru piedalās slimības attīstībā – viens vai vairāki trigeri. Šajā pētījumā pārlūkota arī reformulēto Koha postulātu izpildīšana.

Tādējādi pētījuma par RA etiopatogēzi un faktoriem, kas ietekmē reimatoīdā procesa aktivitāti, RA formu un prognozi, aktualitāti nosaka:

1. RA ir pietiekami bieži sastopama autoimūna saslimstība, to var uzskatīt par autoimūnas slimības pētniecisko modeli.
2. 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.
3. RA ir smaga invalidizējoša saslimšana, kas rada lielas sociāli ekonomiskas problēmas.
4. RA ir nepieciešama pastāvīga nepārtraukta ārstēšana, kas saistīts ar lieliem finansiāliem izdevumiem, kas ietver ne tikai medikamentozo preparātu vērtību, bet arī daudznazaru komandas speciālistu pieaicināšanu RA pacientu ārstēšanai, antireimatisko preparātu blakusefektu kontroli, profilaksi un savlaicīgu ārstēšanu.
5. 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.

## **2.2. 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 etiopatogēnēzi, reimatoīdā procesa aktivitāti, RA stadiju un klīnisko ainu.

## **2.3. 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.

## **2.4. 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.

### 3. LITERATŪRAS APSKATS

#### 3.1. Reimatoīdais artrīts – īss pārskats

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. Iekaisumam ir progresējoša gaita ar vairāk vai mazāk spilgtiem remisijas un uzliesmojuma periodiem, kas izraisa stipru locītavu deformāciju, kontraktūras un ankilozes. Progresējošais locītavu bojājums, iekšējo orgānu iesaistīšanās procesā, pastāvīgā slimības aktivitāte – tas viss būtiski pazemina dzīves kvalitāti, rada ilgstošu darba nespēju un mazina mūža ilgumu.

RA ir visbiežāk sastopamais iekaisuma artrīts. Ar RA slimo aptuveni 0,5-1% Eiropas un Ziemeļamerikas pieaugušo [Alamanos, 2006]. Slimības izplatība ir aptuveni vienāda visā pasaulē, taču ar dažiem izņēmumiem, piemēram, Ķīnā biežums ir aptuveni 0,3% [Zeng, 1997], Pīmu cilts indiāņiem Ziemeļamerikā – 5,3% [del Puente, 1989]. Pēc paleontologu atzinuma indiāņi Ziemeļamerikā ar RA slimojuši jau pirms vairāk nekā 3500 gadiem [Rothschild, 1988, 1992]. ASV ar RA saistīti vairāk nekā 9 mlj ārstu vizīšu un vairāk nekā 250 000 hospitalizāciju gadā [Alamanos, 2006]. Saskaņā ar Latvijas Reimatologu asociācijas aplēsēm, ar RA slimo aptuveni 25 000 jeb 1% valsts iedzīvotāju. Ar RA, kā arī ar citām autoimūnām slimībām, sievietes slimo trīsreiz biežāk nekā vīrieši. Vienīgais izņēmums – nodozais poliarterīts, kad biežāk slimo vīrieši. Lielāks saslimstības biežums sievietēm ar RA un citām autoimūnām slimībām ir saistīts ar dzimumhormonu un reproduktīvā vecuma ietekmi, kas iespaido arī RA gaitas smagumu. Saslimstība vīriešiem un sievietēm ar RA iespējama jebkurā vecumā. Tā, piemēram, sievietēm saslimšana ar RA pieaug, sākoties menstruācijām, un sasniedz maksimumu menopauzes laikā. Dānijas iedzīvotāju vidū, sievietēm, kurām menstruālais cikls sākas 15 gadu vecumā un vēlāk, saslimstība ar RA ir 2 reizes lielāka nekā sievietēm, kurām menstruācijas sākas 12 gados vai agrāk. Grūtniecība arī ir viens no RA riska faktoriem, un apmēram 12% sieviešu, kas slimo ar RA, slimība ir sākusies apmēram gadu pēc grūtniecības. Iznēsājot bērnu, daudzām ar RA slimām sievietēm novēro slimības procesa aktivitātes samazināšanās, bet gandrīz visām slimniececēm iestājas paasinājums apmēram pusgadu pēc dzemdībām. Daudzkārt dzemdējošām sievietēm (vairāk par 3 bērniem) novēro smagāku RA gaitu, taču lielāks grūtniecību skaits nepaaugstina

risku saslimt ar RA. Orālās kontracepcijas izmantošana, no vienas puses, samazina RA aktivitāti, taču, no otras puses, pētījumi par kontracepcijas līdzekļu ietekmi uz saslimstību ar RA neapstiprinās saslimstības vecuma analīzē [Kvien, 2009]. Virknē pētījumu vīriešiem, kas nāk no ģimenēm, kurās bieži sastopams RA, saslimstība apstiprināta lielākā vecumā [Jawaheer, 2006; Laivoranta-Nyman, 2001; Radstake, 2000]. Vīriešiem no ģimenēm ar sporādisko RA slimība konstatēta agrīnāk nekā sievietēm, taču literatūrā sastopamie dati ir neviennozīmīgi [Kvien, 2006; MacGregor, 1995; Meyer, 1996]. Sievietēm konstatēta smagāka RA simptomātika [Sokka, 2009] salīdzinājumā ar vīriešiem. Savukārt, vīriešiem RA raksturo augsts autoantivielu titrs, tostarp RF un anti-CCP antivielas, taču saslimstības risks ar RA ir zemāks nekā sievietēm, par ko liecina lielāks nepieciešamo riska faktoru (ģenētiskā predispozīcija: HLA-DRB1 vai citas HLA reģionu ģenētiskās variācijas; smēķēšana) un ierosinātajmehānismu (baktērijas, vīrusi, arī B19V, u.c.) skaits vīriešiem nekā sievietēm, lai slimība sāktos un progresētu [Jawaheer, 2006]. Kā parāda populāciju pētījumi, smēķēšanas biežums lielāks ir vīriešiem nekā sievietēm. Tāpat smēķēšana asociējas ar augstāku RF līmeni un anti-CCP antivielām [Heliovaara, 1993; Krishnan, 2003]. Novērots, ka sociālekonomiskais stāvoklis, izglītība un stress arī var būt predisponējošie faktori.

### ***3.1.1. Etioloģija un patoģenēze***

RA uzskatāms par iekaisuma un imūnas slimības pētījumu modeli – tā norise dod iespēju pētīt jaunus un unikālus imūnmehānismus. Slimības lielākais noslēpums – kāpēc sinovijs kļūst par pirmo imūnagresijas objektu. Šā fenomena atrisinājums meklējams antigēnu artrotropisma un iekaisumšūnu darbības mehānismu izpratnē. Dažādi pētījumi apstiprina ģenētisko (HLA-DRB1) un ārējās vides faktoru nozīmi. Visas RA asociētas HLA-DRB1 alēles 3. reģiona 70.–74. pozīcijā satur Gln-Lys-Arg-Ala-Ala aminoskābes (\*0401), Gln-Arg-Arg-Ala-Ala aminoskābes (\*0404,\*0405,\*0408,\*0101,\*0102) vai Arg-Arg-Arg-Aln-Aln aminoskābes (\*1001). Šādas, tā saucamās reimatoīdo antigēnu determinantes atrodamas 61% RA slimnieku [Senkpiehl, 2005]. DRB\*4 predisponē ACPA pozitīvai RA formai [Huizinga, 2005] (par ACPA pozitīvu RA formu sk. turpmāk). Ir dati par DRB\*3 un ACPA negatīvas RA formas saistību [van der Heim-van Mil, 2007] (par ACPA negatīvu RA formu sk. turpmāk). Iespējamie ārējās vides faktori, kas veicina RA attīstību ir vīrusu infekcijas (parvovīrusu, retrovīrusu, Epšteina–Barra un citu herpesvīrusi, masaliņu vīrusa), baktēriju infekcijas (mikoplazmu, mikobaktēriju) un smēķēšana (predisponē ACPA pozitīvai RA formai). Patoģenēzes šūnu aspekts ietver humorālo komponenti (autoantivielu veidošanos), šūnu komponenti (polimorfonukleārās šūnas, makrofāģus, limfocītus)

un histamīnu, kinīnu, prostaglandīnu darbību. Locītavu sinovijā RA gadījumā darbojas trīs svarīgākie šūnu tipi: T limfocīti, makrofāgiem līdzīgie A sinoviocīti un fibroblastiem līdzīgie B sinoviocīti. Mazāka nozīme ir dendrītšūnām, B limfocītiem, plazmatiskām šūnām (producē imūnglobulīnus un RF) un osteoklastiem (atbild par kaulu eroziju), taču arī tās ir svarīgas RA procesos. Makrofāgu, osteoklastu un fibroblastu mijiedarbībā tiek producēti citokīni, kas tieši ietekmē skriemeļa un kaula sabrukšanu [Firestein, 2005]. Citokīniem parasti ir lokāla darbība, taču iespējama arī to sistēmiska ietekme, piemēram, ja to ir daudz, attīstas kaheksija. Nīderlandes zinātnieki pierādījuši metilproteināzes matricas nozīmi RA patoģenēzē [Constantin, 2002]. Pēc mūsdienu datiem par RA patoģenēzi, nevar izslēgt, ka arī limfmezgli un kaulu smadzenes ir primāri iekļauti RA imūnprocesā [Kvien, 2009].

### ***3.1.2. Klīniskā aina un diagnostika***

Ziemeļu puslodē RA biežāk sākas ziemā. Slimības sākums var būt akūts (8–15%), pakāpenisks (55–65%) vai subakūts (15–20%). Iespējami arī netipiski varianti (piemēram, palindromais reimatisms). Saskaņā ar EULAR (Annual European Congress of Rheumatology) klasifikāciju, izšķir ļoti agrīno RA (<12 nedēļu no saslimšanas sākuma) un agrīno RA (>12 nedēļu, bet < 2 gadi no saslimšanas sākuma) [Mitchell, 2007].

RA slimnieki sūdzas par sāpēm un stīvumu dažādās locītavās; ir locītavu pietūkumu (šis jēdziens ietver gan sinoviālā šķidruma daudzumu, gan mīksto audu tūsku), paaugstinātu lokālo temperatūru (izņemot gūžas locītavas), mazinātu kustību apjomu. Piesārtuma parasti nav. Uz apakšdelma stiepējvirsmas bieži ir zemādas mezgliņi. Fizikāla izmeklēšana sākumā var būt bez patoloģijas atradnes, izņemot iespējamu temperatūras paaugstināšanos un sirdsdarbības frekvences paaugstināšanos. Dažreiz palpējot sataustāmi mīksti, nelieli epitrohleārie, aksilārie un kakla limfmezgli.

RA gaita var būt progresējoša (hroniska uzlabošanās un pasliktināšanās, saglabājot augstu procesa aktivitāti), intermitējoša (īsi uzliesmojuma periodi ar pastāvīgu remisiju bez procesa aktivitātes) vai ļaundabīga (smaga klīniskā aina ar ekstraartikulārām manifestācijām). RA var skart tikai locītavas, bet locītavu bojājumam var pievienoties arī ekstraartikulāras izpausmes. Pirmās tiek skartas metakarpofalangeālās, proksimālās starpfalangeālās un plaukstas pamata locītavas. Lielās locītavas procesā iekļaujas vēlāk (lielo locītavu sinovīts ilgāk paliek asimptomātisks). Var būt iesaistītas elkoņu, plecu, pēdas, ceļu, gūžas locītavas, kā arī mugurkaula

kakla daļa, kad novēro sāpes kustību laikā, galvas sāpes, neiroloģiskas pārmaiņas. Biežāk tiek skarts pirmais un otrais kakla skriemelis [Harris, 2005].

Reimatoīdā artrīta ekstraartikulāras manifestācijas ir:

- 1) sirds – perikardīts, miokardīts, sirds vārstuļu bojājums sakarā ar reimatoīdo mezgliņu veidošanās endokardā. Ekstraartikulārās manifestācijas paaugstina RA slimnieku risku saslimt ar miokarda infarktu [Naranjo, 2008].
- 2) plaušas – pleirīts, intersticiālas pārmaiņas, fibroze, obliterējošs bronhiolīts, reimatoīdie mezgliņi;
- 3) nervu sistēma – sekundārā cervikālā mielopātija, kompresīvā neiropātija, nekompresīvā neiropātija, mononeirīts, autonomā disfunkcija, amiloidoze ar neiropātiju, kraniālā neiropātija;
- 4) sekundārs Šēgrēna sindroms – sausās acs simptoms un sausums mutē;
- 5) acis – sklerīts, episklerīts, ulcerozā keratopātija;
- 6) nieres – amiloidoze, nefropātija;
- 7) muskuļu bojājums – muskuļu vājums un atrofija saistībā ar neiropātiju, glikokortikoidu lietošanu, locītavu bojājumiem;
- 8) vaskulīts – artēriju un arteriolu vaskulīts, kas izraisa ādas ulcerāciju, perifēro neiropātiju, iekšējo orgānu bojājumus;
- 9) gastrointestinālas manifestācijas, arī aknu bojājumi.

Analīžu dati: neliela leukocitoze, trombocitoze un normohroma normocitārā anēmija; palielināts EGĀ; paaugstināts CRO; paaugstināts  $\alpha_2$  un  $\alpha_1$  globulīnu līmenis; pozitīvs vai negatīvs RF (attiecīgi RF pozitīva un RF negatīva RA forma); pozitīvas vai negatīvas anti-CCP antivielas (attiecīgi ACPA pozitīva un ACPA negatīva RA forma); antinukleārās antivielas – parasti negatīvas, 25% pozitīvas – liecina par smagāku gaitu un sliktāku prognozi; komplementa līmenis – normāls vai paaugstināts. Par slimības aktivitāti liecina anēmija un trombocitoze, bet vissvarīgākie raksturlielumi ir EGĀ un CRO. Reimatoīdais faktors, anti-CCP antivielas un paaugstināts CRO līmenis var būt slimnieku asinīs dažus gadus pirms slimības sākuma [Kvien, 2009].

Rentgenoloģiskās pārmaiņas slimības sākumstadijā pierāda periartikulāru osteoporozi, kas ar laiku pastiprinās. Kaulu eroziju galvenokārt novēro sīko locītavu malās. Vēlāk attīstās locītavu spraugu sašaurinājums un deformācija. Divu gadu laikā rentgenoloģiskās pārmaiņas rodas 75%

RA slimnieku. Izmantojot magnētisko rezonansi, eroziju var pamanīt divu gadu agrāk nekā parastā rentgenogrammā [Ostergaard, 2003]. Tam ir liela klīniskā nozīme.

Saskaņā ar Steinbrockera rentgenoloģisko klasifikāciju, kas sniegta *Johns Hopkins Arthritis Center* mājas lapā [Steinbrocker, 1949], izšķir šādas RA stadijas:

#### I stadija

Rentgenaina – nav destruktīvu pārmaiņu; var būt osteoporozes pazīmes.

#### II stadija

Rentgenaina – osteoporoze ar subhondrālo kaulu destrukciju vai bez tās; var būt skrimšļa destrukcija. Nav locītavu deformāciju, bet var būt kustību ierobežojums. Blakusesošo muskuļu atrofija. Reimatoīdie mezgliņi ekstraartikulāros mīkstos audos un tendosinovīts.

#### III stadija

Rentgenaina – skrimšļu un kaulu destrukcija, osteoporoze. Locītavu deformācija (subluksācija, ulnārā deviācija, hiperekstensija) bez fibrozes un ankilozes. Paplašināta muskuļu atrofija. Reimatoīdie mezgliņi ekstraartikulāros mīkstos audos un tendosinovīts.

#### IV stadija

Rentgenaina – skrimšļu un kaulu destrukcija, osteoporoze. Locītavu deformācija (subluksācija, ulnārā deviācija, hiperekstensija) ar fibrozēm un ankilozēm. Paplašināta muskuļu atrofija. Reimatoīdie mezgliņi ekstraartikulāros mīkstos audos un tendosinovīts.

Par nelabvēlīgu prognozi liecina palielināti RF titri, slimības sākums agrā vecumā, ekstraartikulāras manifestācijas, slikts vispārējais stāvoklis pirmā apmeklējuma laikā, palielināts EGĀ, anti-CCP antivielas, vairāk nekā 20 locītavu bojājumi, kaulu erozija rentgenogrammā un pēcmenopauzes vecums.

RA diagnostika balstās uz ACR (American Collage of Rheumatology) 1987. gadā izstrādātiem diagnostiskiem kritērijiem [Arnett, 1988]:

- 1) rīta stīvums vismaz 1 stundu;
- 2) diagnosticēts un dokumentāli fiksēts locītavu bojājums vismaz 3 no 7 minēto locītavu reģioniem – proksimālā starpfalangu, metakarpofalangeālā, plaukstu pamatnes, elkoņu, ceļu, potīšu un metatarsofalangeālā;
- 3) pietūkums proksimālās starpfalangu vai metakarpofalangeālās locītavās vai plaukstu pamatnes locītavās;
- 4) simetrisks artrīts;

- 5) reimatoīdie mezgliņi;
- 6) pozitīvs RF (ja metodes jutība ir 95%);
- 7) rentgenoloģiskās izmaiņas (osteoporoze, erozijas).

Pirmajiem četriem kritērijiem jā saglabājas ne mazāk kā sešas nedēļas.

Diagnoze ir ticama, ja ir četri vai vairāk kritēriju.

Kritēriju jutīgums 92%; specifiskums 89%.

### ***3.1.3. Diferenciāldiagnostika***

RA ir jādiferencē no osteoartrīta, psoriātiskās artropātijas, spondilartropātijas, reaktīvā artrīta, reimatiskā polimialģijas ar perifērisko artrītu, podagras, vīrusinfekcijām, saistaudu sistēmiskām slimībām u. c.

### ***3.1.4. Ārstēšanas pamatprincipi***

Terapijas mērķis ir remisijas sasniegšana. Tai jātiecas uz slimības aktivitātes kontrolēšanu, sāpju atvieglošanu, dzīves kvalitātes uzturēšanu un zema locītavu bojājuma līmeņa saglabāšanu.

*Nefarmakoloģiskās metodes* ietver speciālu vingrošanu, atbilstošas pārdomātas aktivitātes, ierīču izmantošanu, sociālu, psiholoģisku un profesionāli orientētu palīdzību, silta, mitra mikroklimata izmantošanu, ķirurģisku ārstēšanu.

*Medikamentozā ārstēšana.* NPL, analgētikas un COX-2 selektīvie inhibitori (koksibi). NPL izmanto to analgētisko un pretiekaisuma īpašību dēļ, lai mērķtiecīgi kontrolētu sinovīta aktivitāti. Preparāta izvēles principi ir šādi: visi preparāti ir ekvivalenti iedarbībā, izvēle balstās uz agrāko NPL izmantošanas pieredzi, ņemot vērā individuālo efektivitāti, blakusslimības, izmaksas; NPL darbības efektivitāte vērojama pēc 4 – 6 nedēļām. Kombinējot ar bāzes preparātiem, NPL izmanto pēc vajadzības. Slimniekiem ar vidēju un augstu gastrointestinālā trakta bojājumu risku tos iesaka izmantot kopā ar protonu sūkņa inhibitoriem. Analgētiku pirmās kārtas preparāti, ko var kombinēt ar NPL ir paracetamols, kā arī tramadols. Koksibi izmantojami, ja ir augsts gastrointestinālā trakta bojājumu un zems kardiovaskulāro slimību risks.

Glikokortikoīdiem ir pretiekaisuma un imūnsupresīvas īpašības. Perorāla lietošana (biežāk prednizolona) tiek pielietota mazā devā ( $\leq 10$  mg dienā). Nesen veiktos pētījumos konstatēts, ka maza glikokortikoīdu deva palēnina kaulu destrukciju agrīnās RA fāzēs [Kirwan, 2007]. Glikokortikoīdus izmanto kombinācijā ar slimību modificējošiem antireimatiskiem

medikamentiem un to vidējā devā ir 10–30 mg dienā. Tos izmanto kombinācijā ar slimību modificējošiem antireimatiskiem medikamentiem līdz SMARM darbības sākumam. Īslaicīgi liela deva (30–60 mg dienā) izmantojama tikai izteikta uzliesmojuma gadījumā. Intraartikulāras injekcijas (triamcinolona acetonīds, triamcinolona heksacetonīds, hidrokortizons) izmanto slimības agrīnās stadijās, ārstējot dažādu locītavu procesa uzliesmojuma gadījumus, kā arī locītavu kustību uzlabošanai. Terapijas laikā nepieciešama savlaicīga blakņu diagnosticēšana.

Slimību modificējošie antireimatiskie medikamenti ir metotreksāts, sulfasalazīns, leflunomīds, hidroksihlorokvīns, zelta preparāti, D-penicilamīns, minociklīns, azatioprīns, ciklosporīns. Preparāta izvēlei nav stingru noteikumu, sākumā izmanto mazāk toksiskus preparātus.

Bioloģiskās vielas. Slimību modificējošo antireimatisko medikamentu vidū parādījušās jaunas, tā saucamās bioloģiskās vielas (anti-TNF antivielas – infliksimabs, adalimubabs; TNF receptoru blokatori – etanercepts; interleikīnu antagonisti – anakinra; monoklonālas antivielas, kas selektīvi iedarbojas uz B šūnām – rituksimabs; rekombinēts cilvēka proteīns, abatacepts, kas nomāc T šūnu aktivāciju), kas ir liels sasniegums RA ārstēšanā. Šo medikamentu lietošanas pamatmērķis ir locītavu bojājumu, funkciju traucējumu un sāpju novēršana. Veikts daudz randomizētu pētījumu, kuros pierādīta bioloģisko vielu efektivitāte. Diemžēl ilgstošu novērojumu pagaidām nav, bet klīniski panākta laba tolerance [Saag, 2008]. Sistemātiska metotreksāta, sulfasalazīna, leflunomīda, glikokortikoīdu un TNF receptoru blokatoru izmantošana asociējas ar kardiovaskulārās slimības rašanās riska mazināšanos [Naranjo, 2008].

Sistēmiskā enzīmterapija. Latvijā, Vācijā un Čehijā iegūta krietna pieredze sistēmiskās enzīmterapijas izmantošanā RA ārstēšanā [Mikažāne, 1999].

Balstoties uz RA ārstēšanas klīnisko pieredzi, var izdarīt šādu secinājumu: RA ārstēšanai jau agrīnās stadijās jābūt ļoti agresīvai [NICE clinical guideline, 2009; Saag, 2008] ar slimību modificējošiem antireimatiskiem medikamentiem, NPL, kortikosteroīdiem, iekļaujot bioloģiskās vielas un to kombinācijas, kā arī sistēmiskās enzīmterapijas preparātus.

### 3.2. Vīrusu infekciju nozīme reimatoīdā artrīta etiopatogēnēzē

Vīrusu (vai citu iespējamo infekcijas ierosinātāju) dalības netiešs apstiprinājums RA etiopatogēnēzē ir:

- 1) RA raksturīgās pārmaiņas ir konstatētas seno cilvēku fosīlijās Amerikā, taču Eiropas un Āzijas tā paša laika posma iedzīvotāju mirstīgajās atliekās šādu atradņu nav. Šāds fakts var liecināt gan par izolētu infekcijas ierosinātāja cirkulāciju, gan par dažādām gēnu, kas nosaka noslieci uz saslimšanu, kombinācijām, gan arī par iedzīvotāju inficēšanos veicinošu sakaru paplašināšanos. To apstiprina arī mūsdienu pētījumu dati par RA biežuma svārstībām dažādās etniskās grupās [Carty, 2004];
- 2) monozigotiskiem dvīņiem RA konkordantes pakāpe ir aptuveni 15%, kas liecina par eksogēno faktoru (tostarp vīrusu) ietekmi uz RA attīstību [MacGregor, 2000; Silman, 1993];
- 3) par vīrusu infekciju līdzdalību slimības etiopatogēnēzē var liecināt arī tas, ka saslimstība ar RA vīriešu un sieviešu starpā svārstās dažādā vecumā [Kvien, 2006];
- 4) esot virknei vīrusu infekciju, pacientiem var būt producēti RF un anti-CCP antivielas [Barzilai, 2007; Cohen, 1986; Costenbader, 2006; Kerr, 1996; Liu, 2008; Naides, 1990];
- 5) vīrusu infekcija, īpaši sievietēm, var izraisīt artrītu, nereti tas atgādina RA, kam ir nepieciešama diferencēta diagnostika, tāpat ir aprakstīti gadījumi, kad klasiskais RA ir attīstījies pēc pārciestās vīrusu infekcijas [Kerr, 2000; Khouqeer, 2009].

Turpmāk ir sniegta tabula ar artrītu raksturojumu pēc pārciestām dažāda veida vīrusu infekcijām [Perl, 1999] (sk. 1. tab.).

1. tabula

## Ar vīrusu infekcijām saistīto artrīta veidu raksturojums

| Vīrusi         | Artrīta biežums                                                 | Artrīta veids                                               | Ilgums                         | Erozijas   | Citas pārmaiņas                                                       |
|----------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------|
| B19V           | Bērni (5–10%)<br>Pieaugušie (50–70%)<br>Sievietes/vīrieši (2:1) | Simetriskais poliartrīts; skartas lielās un sīkās locītavas | 2–8 ned., reti hroniska gaita  | Nav vai ir | Anēmija, leukopēnija, trombopēnija, vaskulīts, autoantivielas         |
| Rubella        | 10–30%                                                          | Poliartirīts; skartas sīkās locītavas; ir autoantivielas    | 5–10 dienas                    | Nav        | RA27/3 tips ierosina artrītu                                          |
| VZV            | <1%                                                             | Monoartirīts                                                | 1–7 dienas                     | Nav        | Ilgstoši latentā gaita                                                |
| EBV            | 1–5%                                                            | Poli-vai monoartirīts                                       | 1–12 ned.                      | Nav        | Autoantivielas                                                        |
| HBV            | 10–25%                                                          | Simetriskais, migrējošais artrīts                           | 1–3 ned.                       | Nav        | Vaskulīts                                                             |
| HCV            | 10–50%                                                          | Simetriskais poliartrīts                                    | Hroniska                       | Nav        | Vaskulīts, Šēgrēna sindroms, autoantivielas                           |
| HTLV-I         | <1%                                                             | Oligoartirīts; skartas lielās locītavas                     | Hroniska                       | Ir         | Šēgrēna sindroms, autoantivielas, polimiozīts, CD4 šūnu proliferācija |
| HIV-1          | 10–50%                                                          | Reitera sindroms, psoriātiskā artropātija, artralģija       | 1–2 dienas                     | Nav vai ir | CD8 šūnu proliferācija                                                |
| Alfavīrusi     | >50%                                                            | Simetriskais artrīts; skartas sīkās locītavas               | No 1 ned. līdz dažiem mēnešiem | Nav        | Drudzis, mialģija, encefalīts                                         |
| Adenovīrusi    | Reti                                                            | Skartas lielās un sīkās locītavas                           | Pārejoša vai hroniska          | Nav        | Faringīts                                                             |
| Koksaki vīruss | Reti                                                            | Simetriskais artrīts; skartas lielās un sīkās locītavas     | Akūta vai hroniska             | Nav        | Miokardīts, serozīts, pleirodīnija                                    |

VZV – Varicella zoster vīruss; HBV– B hepatīta vīruss; HCV– C hepatīta vīruss; HTLV-I – cilvēka T šūnu leikozes vīruss-I; HIV-1 – cilvēka imūndeficīta vīruss-1; CD4 šūnas – T līdzētājšūnas; CD8 šūnas – T nomācējšūnas.

Iespējamie divu vīrusu infekciju iekļaušanas mehānismi RA patogēnēzē ir molekulārā mīmīkrija starp vīrusa proteīniem un autoantigēniem, T un B limfocītu disfunkcija, citokīnu aktivitātes modulācija, šūnu apoptozes dezorientācija. Zināma vesela vīrusu virkne, kuru infekcijas asociē ar RA un citām autoimūnām slimībām: herpesvīrusi (EBV, CMV, HHV-6, HHV-7), retrovīrusi (HTLV-I, HTLV-II, HRV-5), parvovīrusi un citi (Rubella, C hepatīta vīruss, nezināmie vīrusi). Turpinājumā aplūkoti publicētie dati par vīrusu nozīmi RA etiopatogēnēzē (sk. 2. – 5. tab.).

### 3.2.1. Epšteina-Barra vīruss

EBV ir potenciāls B šūnu proliferācijas stimulators, kas veicina to autoantivielu producēšanu (arī RF). RA slimniekiem autoantivielas krusteniski reaģē ar EBV nukleāro antigēnu. EBV glikoproteīns gp10, tāpat kā DRB\*0401, satur Gln-Lys-Arg-Ala-Ala. Ir zināma seroloģiskā un molekulārā saikne starp EBV un RA. Taču rezultāti ir grūti interpretējami vīrusa plašās izplatības dēļ.

2. tabula

Īss svarīgāko EBV pētījumu pārskats saistībā ar RA

| Autori                                              | Darbs                                                                                                                  | Avots                                         | Rezultāti                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Balandraud N.,<br>Meynard J. B.,<br>Auger I. et al. | EBV load in the peripheral blood of patients with RA accurate quantification using real-time polymerase chain reaction | Arthritis&Rheumatism.<br>2003.48(5):1223-8.   | Tika pētīta EBV slodze perifēro asiņu mononukleāros un tā korelācija ar HLA-DR. RA slimniekiem EBV DNS līmenis ir 10 reižu augstāks nekā kontrolgrupā. Līmenis ir stabils, nav acīmredzamas sakarības starp EBV DNS līmeni, HLA-DR un medikamentozu ārstēšanu.                                                                                                                                                                            |
| Blaschke S.,<br>Schwarz G.,<br>Moneke D. et al.     | EBV infection in peripheral blood mononuclear cells, synovial fluid cells and synovial membranes of patients with RA   | J Rheumatol.<br>2000. 27(4):866-73.           | RA slimniekiem ir divreiz lielāks IgG pret EBNA1 līmeni nekā kontrolgrupā. Nav atšķirību starp antivielu pret EBV-VCA līmeni abās grupās. 14 RA slimniekiem konstatēti EBV reaktivācijas seroloģiskie marķieri, kontrolgrupā – 0. 50,9% RA slimniekiem atrasta EBV DNS perifēro asiņu mononukleāros, kontrolgrupā – 30%. Sinoviālā šķidrumā – attiecīgi 30 un 16,6%. Sinoviālo audu paraugos EBV RNS tika atrastas diviem RA slimniekiem. |
| Niedobitek G.,<br>Lisner L.,<br>Swoboda B. et al.   | Lack of evidence for an involvement of EBV infection of synovial membranes in the pathogenesis of RA                   | Arthritis&Rheumatism.<br>2002. 43(1):151-4.   | Pētīti sinoviālo membrānu paraugi 37 RA slimniekiem un 51 slimniekiem ar citiem locītavu bojājumiem. 7 RA slimniekiem bija atrasti LMP1 un BZLF1, kontrolgrupā – 0.                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Saal I.G.,<br>Krimmel M.,<br>Steidle M. et al.      | Synovial EBV infection increases the risks of RA in individuals with the shared HLA-DR4 epitope                        | Arthritis&Rheumatism.<br>1999. 42(7):1485-96. | Izmeklēti 84 RA slimnieki un 81 cilvēks kontrolgrupā. Pētījumi veikti, lai pārbaudītu EBV DNS/RNS sinovijā un HLA genotipu. Pozitīvi rezultāti iegūti 29 RA slimniekiem, kontrolgrupā – 8. Apstiprināta HLA-DRB1 un vīrusu marķieru saistība ar RA.                                                                                                                                                                                       |
| Takeda T.,<br>Mizugaki Y.,<br>Matsubara L. et al.   | Lytic EBV infection in the synovial tissue of patients with RA                                                         | Arthritis&Rheumatism.<br>2000. 43(6):1218-25. | Pētīti 32 RA un 30 OA slimnieki. EBV DNS sinoviālās šūnās atrasta tikai 15 RA slimniekiem.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

EBNA1 – Epšteina–Barra vīrusa nukleārais antigēns; EBV-VCA–Epšteina–Barra vīrusa kapsīda antigēns; LMP1–Epšteina–Barra vīrusa membrānas latentais proteīns; BZLF1–Epšteina–Barra vīrusa agrīnas reakcijas proteīns.

### 3.2.2. Retrovīrusi

3. tabula

Īss svarīgāko HTLV-I/II un HRV-5 vīrusu pētījumu pārskats saistībā ar RA

| Autori                                                          | Darbs                                                                                                                                                | Avots                                  | Rezultāti                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bailer R.T.,<br>Lazo A.,<br>Harisdangkul V. et al.              | Lack of evidence for HTLV-I/II infection in patients with systemic lupus erythematosus or RA                                                         | J Rheumatol. 1994. 21(12):2217-24.     | Pētīta vīrusinfekcijas esamība (HTLV-I/II) RA un SSV slimniekiem. Izmeklēti perifērisko asiņu mononukleārie paraugi 115 slimniekiem. Visi paraugi HTLV-I/II negatīvi.                                                                                             |
| Griffiths D.J.,<br>Cooke S. P. ,<br>Herve C. et al.             | Detection of human retrovirus 5 in patients with arthritis and systemic lupus erythematosus                                                          | Arthritis Rheum. 1999. 42(3):448-54.   | RA slimniekiem 53% sinoviālo audu paraugos un 10% perifērisko asiņu šūnās atrastas HRV-5 DNS. Līdzīgā proporcijā antivielas atrastas SSV slimniekiem.                                                                                                             |
| Iwakura Y.,<br>Saijo S.,<br>Kioka Y. et al.                     | Autoimmunity induction by human T cell leukemia virus type I in transgenic mice that develop chronic inflammatory arthropathy resembling RA in human | J Immunology. 1995. 155(3):1588-1598.  | Eksperimentos ar dzīvniekiem atrasta augsta HTLV-I spēja izraisīt artrītu.                                                                                                                                                                                        |
| Sebastian D.,<br>Nayiager S.,<br>York D. Y. et al.              | Lack of association of HTLV-1 infection and RA in an endemic area                                                                                    | Clin Rheumatol. 2003. 22(1):30-32.     | Dienvidāfrika ir HTLV-I endēmiskā zona, turklāt pierādīta šā vīrusa saikne ar mielopātiju. Pētīta 110 RA slimnieku saistība ar HTLV-I marķieriem. Šāda saikne netika konstatēta.                                                                                  |
| Starkebaum G.,<br>Shasteen N. M.,<br>Fleming-Jones R. M. et al. | Sera of patients with RA contain antibodies to recombinant HTLV-I/II envelope glycoprotein p21                                                       | Clin Immunol. 1996. 79(2):182-188.     | 25% RA slimnieku, 28% slimnieku ar Feltija sindromu un 8% veselo cilvēku serumā tika atrastas IgG antivielas pret HTLV-I glikoproteīnu p21.                                                                                                                       |
| Zucker-Franklin D.                                              | Non-HIV retroviral associations with rheumatic diseases                                                                                              | Curr Rheumatol Rep. 2000. 2(2):156-62. | Tur, kur nav HTLV-I endēmijas, piemēram, ASV, cilvēki parasti ir negatīvi pret aplūkojamā vīrusa proteīniem. Taču šī pētījuma rezultāti pierāda, ka RA slimnieki trīsreiz biežāk ir HTLV-I onkoproteīna nēsātāji perifēro asiņu mononukleāros, nekā kontrolgrupā. |
| Zucker-Franklin D.,<br>Pancake B. A.,<br>Brown W. H.            | Prevalence of HTLV-1 Tax in a subset of patients with RA                                                                                             | Clin Exp Rheumatol. 2002. 20(2):161-9. | Tur, kur ir HTLV-I endēmija, atrasta šī vīrusa asociācija ar autoimūnām slimībām. RA slimniekiem HTLV-I onkoproteīna līmenis ir trīsreiz lielāks nekā veseliem donoriem.                                                                                          |

HTLV-1 ir saistīts ar hronisko artrītu, īpaši bieži tas ir konstatēts Japānā. Šajā gadījumā par mērķi kļūst fibroblasts, kas sāk līdzināties audzējam. Virkne pētījumu apstiprina, ka HTLV-1 nav saistāms ar RA. Tas bija par iemeslu citu, RA patoģenēzē nozīmīgu, retrovīrusu meklējumiem. Piemēram, retrovīrusam līdzīgas daļiņas tika atrastas reimatoīdā sinovija pētījumu

laikā. HRV-5 provīrusu DNS bija konstatēta 53% RA slimnieku sinovijā, 10% - perifēro asinīs. Līdzīga attiecība atrasta arī SSV slimniekiem.

### 3.2.3. Cilvēka imūndeficīta vīruss

4. tabula

HIV pētījuma pārskats saistībā ar RA

| Autori                                            | Nosaukums                         | Avots                             | Rezultāti                                                                              |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Wegrzyn J., Livrozet J. M., Touraine J. L. et al. | RA after 9 years of HIV infection | J Rheumatol. 2002. 29(10):2232-4. | Pierādīts, ka RA attīstās slimniekiem ar HLA-DR1 deviņus gadus pēc inficēšanās ar HIV. |

### 3.2.4. Citomegalovīruss

CMV nozīme RA attīstībā nav līdz galam noskaidrota. Iespējamo CMV darbības shēmu RA patoģenēzē varētu attēlot šādi: cilvēks jau iepriekš ir inficēts ar CMV. Infekcijai attīstoties, CMV saturošie leukocīti iekļūst locītavās, kur sabrūk, bet vīrusu fagocītē sinoviocīti, persistējot tajos, kā rezultātā sākas iekaisums. Ir dati par paaugstinātu Fc receptoru ekspresiju CMV inficēto šūnu virspusē, kas var būt par RF izstrādes ierosinātāju.

5. tabula

Īss svarīgāko CM vīrusu pētījumu pārskats saistībā ar RA

| Autori                                          | Nosaukums                                                                                       | Avots                                     | Rezultāti                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Musiani M., Zerbini M., Ferri S. et al.         | Comparison of the immune response to EBV and CMV in sera and synovial fluid of patients with RA | Ann Rheum Dis. 1987. 46:837-842.          | Antivielu pret CMV līmeņa nepaaugstināšanās sinoviālā šķidrumā RA slimniekiem, salīdzinot ar to līmeni plazmā, liecina par CMV imūnsupresīvu darbību.    |
| Rider J. R., OLLIER W. E. R., LOCK R. J. et al. | Human CMV infection and systemic lupus erythematosus                                            | Clin& Exp Rheumatol. 1997. 15(4):405-409. | RA slimniekiem antivielu līmenis pret CMV ir 1,5 reizes augstāks nekā veseliem.                                                                          |
| Шахгильдян В. И.                                | Цитомегаловирусная инфекция                                                                     | Новый мед журн. 1997. 2:26-29.            | Specifisko antivielu (IgG un IgM) pret CMV esamība nav pietiekama, lai pierādītu saistību starp CMV un RA. Svarīgāka ir vīrusspecifiskās DNS noteikšana. |

### 3.3. Cilvēka parvovīruss B19 – īss pārskats

B19V atklāts 1975. gadā donoru asinīs [Cossart, 1975]. Tas ir bezapvalka vīruss ar ikosaedrisku simetriju, apmēram 22 nm diametrā. Saskaņā ar Starptautiskās vīrusu taksonomijas komitejas (ICTV) klasifikāciju B19V pieder pie *Parvoviridae* dzimtas Parvovīrusu ģintij. Tas ir DNS vīruss ar vienpavediena nukleīnskābi. Virioni ir ikosaedriski (diametrs 18–26 nm), satur 32 kapsomērus (diametrs 3–4 nm). Virioni satur vienu nestrukturālo proteīnu NS-1 un divus strukturālos proteīnus: VP-1 un VP-2. B19V kapsīdā ir 4% VP-1, pārējo daļu aizņem VP-2. NS-1 proteīns nosaka vīrusu replikāciju, citotoksisku darbību, ierosina IL-6, IL-6 un TNF $\alpha$  produkcijas palielināšanos, inducē šūnu apoptozi [Tzang, 2010], savukārt VP-1 proteīns ierosina autoantivielu producēšanu [Heegaard, 2002; Kerr, 2000]. Parvovīrusi ir ļoti stabili, tie ir rezistenti pret lipīdu šķīdinātājiem, jo vīrusam nav ārējā apvalka.

B19V ir patogēns tikai cilvēkam, vīrusa tropisms ir mērķēts uz dalošos eritrocītu priekštečiem (īpaši pronormoblastiem un normoblastiem). B19V iekļūst šūnās caur t. s. P receptoru (Gb4). Gb4 atrodams eritrocītos, trombocītos, granulocītos, plaušās, sirdī, sinovijā, aknās, nierēs, endotēlijā un asinsvadu gludajā muskulatūrā, kas nosaka B19V tropismu un attiecīgas klīniskās izpausmes. Infekcijas klīniskā aina atkarīga no slimnieka vecuma, imunoloģiskā un hematoloģiskā stāvokļa. Potenciāli veselam cilvēkam B19V infekcijai ir relatīvi vienkārša patoģenēze un pēc akūtās fāzes vīruss tiek eliminēts ar humorālās imūnreakcijas palīdzību. Dažreiz B19V infekcija varētu būt saistīta ar noteiktiem netipiskām un neprognozējamām atradnēm. Piemēram, B19V persistēšana dažādos audos pēc akūtās infekcijas potenciāli veselam cilvēkam, B19V infekcijas asociācija ar autoimūnām slimībām un kolaģenozēm [Tolfvenstam, 2009].

#### 3.3.1. Epidemioloģija

B19V ir plaši izplatīts visā pasaulē. IgG antivielas noteiktas 2–15% bērnu 1–5 gadu vecumā, 15–60% gadījumu 6–19 gadu vecumā, 30–60% pieaugušo un vairāk nekā 85% vecāku cilvēku [Cohen, 1988; Kelly, 2000; Tsujimura, 1995]. 1,5% sievietēm reproduktīvā vecumā novēro ikgadēju serokonversiju [Koch, 1989]. Virēmija jeb vīrusa DNS klātbūtne no šūnām brīvā serumā/plazmā sastopama ļoti reti: piemēram, virēmija veseliem donoriem vienā pētījumā

noteikta proporcijā 1:167, citā 1:35000 [Jordan, 1998; Shade, 1986; Tsujimura, 1995; Wakamatsu, 1999; Yoto, 1995]. Sievietes un vīrieši saslimst vienādi bieži, bet skolēnu vidū biežāk slimo sievietes, cēlonis nav skaidrs [Koch, 1989]. Saslimšana var būt jebkurā vecumā, bet biežāk saslimst bērni. Nav rasu atšķirību. Infekcija biežāk uzliesmo vēlā ziemā un agrā pavasarī. Saslimšanas maksimums novērots katrus 3–4 gadus. B19V infekcija galvenokārt izplatās pa gaisu pilienveidā. Zināmi atsevišķi inficēšanās gadījumi asins pārliešanas, kā arī orgānu transplantācijas laikā.

### ***3.3.2. Laboratoriskā diagnostika***

*Antivielu noteikšana.* IgM un IgG antivielas nosaka ar komerciālām imūnfermentatīvām sistēmām.

*Nukleīnskābes noteikšana.* B19V DNS tiešai noteikšanai klīniskā materiālā izmanto DNS hibridizāciju un PĶR.

*Antigēna noteikšana.* B19V antigēnus nosaka ar imūnfermentatīvo metodi. B19V antigēna noteikšana serumā ir svarīga galvenokārt tikai tad, ja slimības klīniskās pazīmes sakrīt ar virēmiju, bet ir bezjēdzīga infekciozās eritēmas un artrīta, kā arī pastāvīgas B19 vīrusinfekcijas gadījumā, kad cirkulējošā vīrusa titri ir ļoti zemi vai to esamība tiek maskēta ar B19 vīrusspecifiskām antivielām.

### ***3.3.3. Patoģenēze***

Infekcijas inkubācijas periods ilgst 13–18 dienas. Pēc primārās augšējo elpceļu inficēšanās (septītajā dienā pēc vīrusa intranazālās inokulācijas) sākas virēmija, kura ilgst aptuveni nedēļu un kuras laikā vīrusu var noteikt asinīs. Asins atbrīvošanās no vīrusa sakrīt ar IgM antivielu parādīšanos, kam seko IgG līmeņa pieaugums. Var būt atrodamas IgA antivielas, kam ir noteikta nozīme nazofaringeālās inficēšanās gadījumā. IgM antivielu daudzums mazinās ļoti ātri - divu mēnešu laikā pēc slimības sākuma, bet daži cilvēki var saglabāties 3–4 mēnešus. IgG antivielas saglabājas visu mūžu. Antivielas pret NS-1 proteīnu novērotas 30% gadījumu, un to esamība asociējas ar B19V ierosinātu artrītu un B19V persistēšanu [Heegaard, 2002].

B19V infekcijas patogēnēzei ir kompleksa struktūra, īpaši retu klīnisku manifestāciju gadījumā. Katrs posms apskatāms atsevišķi, ievērojot to mijiedarbību. 6. tabulā parādīta klīnisko sindromu patogēnētisko mehānismu saistību ar B19V infekciju [Kerr, 2000].

6. tabula

Patogēnētiskie mehānismi, kas apvieno B19V infekciju un klīnisko sindromu virkni

|                               | VLR* | NSC | ID | EA | AP** | CD*** | VP |
|-------------------------------|------|-----|----|----|------|-------|----|
| Īslaicīga aplastiskā krīze    | +    |     |    | +  |      |       |    |
| Infekciozā eritēma            | +    | +   | +  | +  |      |       |    |
| <i>Hydrops fetalis</i>        | +    |     |    | +  |      |       |    |
| Artrīts                       |      | ?   | +  |    |      | ?     | ?  |
| Īstā sarkano šūnu aplāzija    | +    |     |    | +  |      |       | +  |
| Ādas izsitumi                 | +    |     | +  |    | ?    | ?     | +  |
| Aplastiska anēmija/citopēnija | +    | +   |    | +  |      | +     | +  |
| Hepatīts                      | +    |     |    |    |      |       |    |
| Encefālīts                    | +    |     |    |    |      |       |    |
| Neiropātija                   |      |     | +  |    |      |       |    |
| Fibromialģija                 |      |     |    |    |      | ?     | +  |
| RA                            | +    |     |    |    | +    | +     | +  |
| SSV                           | +    |     |    |    | +    | ?     | +  |
| Vaskulīts                     | +    |     | ?  |    | ?    | ?     | +  |

VLR – vīrusa lokālā replikācija; NSC – NS-1 citotoksiskums; ID – imūnkompleksu depoziiti; EA – eritroblastu apoptoze; AP – autoantivielu producēšana; CD – citokīnu disregulācija; VP – vīrusu persistēšana.

•Lokālā B19V replikācija sākumā rodas eritroblastos, pēc tam makrofāgos, mieloīdšūnās, limfocītos, hepatocītos, endotēlijšūnās, epidermālās dendrītiskās šūnās.

••Anti-B19 VP-1 IgG piemīt krusteniska reakcija ar II tipa kolagēnu un keratīnu, kam ir noteikta nozīme B19Vartrīta/RA attīstībā.

••• NS-1 proteīns nosaka IL-6 producēšanas palielināšanos, kas saistīta ar RA/B19V artrīta attīstību.

+ pierādītie dati.

? pretrunīgie dati.

Tukšais laukums - datu nav.

Vēres. Īslaicīga aplastiskā krīze [Moffatt, 1998; Young, 1984; 2004]. Infekciozā eritēma [Moffatt, 1998; Anderson, 1985; Potter, 1987; Schwarz, 1994]. *Hydrops fetalis* [Kinney, 1988; Morey, 1993]. Artrīts [Moffatt, 1996; Anderson, 1985; Young, 2004; Wagner, 1995]. Īstā sarkano šūnu aplāzija [Moffatt, 1998; Kerr, 1997]. Ādas izsitumi [Moffatt, 1996; Anderson, 1985; Schwarz, 1994; Young, 2004; Lunardi, 1998; Nikkari, 1999]. Aplastiska anēmija/citopēnijas [Moffatt, 1996, 1998; Watanabe, 1994; Osaki, 1999; Pont, 1992]. Hepatīts [Karetnyi, 1999]. Encefālīts [Yoto, 1994; Watanabe, 1994; Okumura, 1993]. Neiropātija [Denning, 1987; Walsh, 1988]. Fibromialģija [Moffatt, 1996; Kerr, 1996; Fukuda, 1994]. RA [Moffatt, 1996; Takahashi, 1998; Lunardi, 1998, 2008; Kerr, 1995; Smith, 2010; Jorgensen, 2008; Takeshi, 2007; Sasaki, 2007]; SSV [Loizou, 1997; Gran, 1995; Cope, 1992; Aslanidis, 2008; Severin, 2003]. Vaskulīts [Andres, 1997; Corman, 1992, 1995; Soldo-Juresa, 2010; Sakalli, 2010].

Pēc dažādu pētījumu rezultātiem B19V iekļauts RA patogēnēzē pēc vīrusa lokālās replikācijas [Cooling, 1995; Miki, 1992; Takahashi, 1998], autoantivielu producēšanas [Cohen, 1986; Kerr, 1996; Lunardi, 1998, 2008; Reid, 1985; Sekine, 1999], citokīnu disregulācijas [Isa, 2007; Kerr,

2000; Lunardi, 2008; Moffatt, 1996] un vīrusa persistēšanas [Kerr, 2000; Saal, 1992; Soderlund, 1997; Takahashi, 1998].

*Vīrusa lokālā replikācija.* Inkubācijas periodā B19V replicējas elpceļos, sestajā dienā sākas virēmija ar kaulu smadzeņu eritroblastu (kam ir Gb4 receptori) inficēšanu. RA slimniekiem novērota B19 proteīna ekspresija makrofāgos, folikulārās dendrītiskās šūnās, T un B limfocītos. Lai gan sinoviocītos atrodami Gb4 receptori, datu par B19 ekspresiju sinoviocītos nav.

*Autoantivielu producēšana.* Dažas klīniskās izpausmes B19V infekcijas gadījumā ir līdzīgas autoimūnām slimībām. B19V infekcijas laikā var tikt producēts RF, antinukleārās, antimitohondriālās, gludās muskulatūras un kuņģa parietālo šūnu antivielas. Lunardi u. c. darbā norādīta B19V anti-VP1 IgG specifiskā reakcija pret keratīnu, citokeratīnu, II tipa kolagēnu un kardiolipīnu RA slimniekiem [Lunardi, 1998, 2008]. Maksimāla reaktivitāte konstatēta pret II tipa kolagēnu. Tā kā II tipa kolagēns RA slimniekiem sinovijā ir mērķantigēns autoantivielām un T šūnām, iepriekš minētās atradnes liecina par RA un B19V saikni.

*Citokīnu disregulācija.* Pilnībā nav izpētīta citokīnu atbilde uz B19V infekciju. Dažos pētījumos norādīta saistība starp B19V NS-1 ierosināšanu un IL-6 producēšanas palielināšanos, kas ļauj domāt par iespējamo B19V infekcijas un B šūnu aktivācijas asociāciju RA slimniekiem, IL-6 veicina iekaisuma reakciju, kā arī B limfocītu diferenciāciju [Jorgensen, 2008; Tzang, 2009].

*Vīrusu persistēšana.* Divi veidi: latentā, kuras pamatā ir vīrusa DNS persistence saimniek-organisma šūnās, un hroniskā, kuras laikā atšķirībā no latentās nepārtraukti tiek producēts vīruss. Otrais visbiežāk rodas, ja ir imūnsistēmas defekti. B19V DNS persistēšana parādīta kaulu smadzenēs, sinovijā, olšūnās un ādā.

#### **3.3.4. Klīniskā aina**

Pēc B19V iekļūšanas organismā seko inkubācijas periods (apmēram vienu nedēļu). Sestajā dienā rodas virēmija ar paaugstinātu temperatūru, mialģiju, ādas niezi. Virēmijas laikā novēro nelielu hemoglobīna daudzuma mazināšanos un retikulocītu trūkumu asinīs. Ir viegla limfopēnija, neitropēnija un trombocitopēnija. Pārmaiņas ātri izzūd. Otrajā nedēļā mazinās virēmijas titri un rodas IgM, kas var persistēt dažus mēnešus. Trešajā nedēļā rodas IgG, dažreiz kopā ar izsitumiem un artralģijām. Atveseļošanās laikā var būt netipiski simptomi. Piemēram, analizētiem 53 slimniekiem ar akūtu B19V infekciju. 79% bija artrīts un 62% – ādas izsitumi. 9 no 53 (17%) slimnieki sūdzējās par hroniskām sāpēm locītavās vidēji 4,75 gadus pēc akūtās infekcijas [Kerr, 1996]. Turpretī analogiskā pētījumā ar līdzīgiem sākumdatiem hroniskas sāpes

locītavās netika konstatētas [Speyer, 1998]. 20% gadījumu B19V infekcija var būt asimptomātiska; dažreiz neatšķirama no citām vīrusinfekcijām [Servey, 2007].

B19V infekcija bieži saistīta ar infekciozo eritēmu, īslaicīgu aplastisku krīzi, poliartrītu, īstu sarkano šūnu aplāziju un *hydrops fetalis*, daudz retāk ar ādas slimībām, hematoloģiskām pārmaiņām, hepatītu, neiroloģiskām un reimatiskām slimībām, arī ar RA [Broliden, 2006; Jorgensen, 2008; Lunardi, 2008; Servey, 2007; Sasaki, 2007; Smith, 2010; Sasaki, 2007].

Klīniskie sindromi bieži saistīti ar B19V infekciju (sk. 7. tab.): īslaicīga aplastiskā krīze, infekciozā eritēma, poliartrīts, *hydrops fetalis*, īstā sarkano šūnu aplāzija.

7. tabula

Ar B19V infekciju bieži saistīti klīniskie sindromi

| Slimība                                    | Akūta vai hroniska gaita | Mērķa populācija                    |
|--------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|
| Īslaicīga aplastiskā krīze                 | Akūta                    | Slimnieki ar paātrinātu eritropoēzi |
| Infekciozā eritēma                         | Akūta                    | Veseli bērni                        |
| Poliartirīts                               | Akūta vai hroniska       | Veseli pieaugušie                   |
| <i>Hydrops fetalis</i> un iedzimta anēmija | Akūta vai hroniska       | Auglis                              |
| Īstā sarkano šūnu aplāzija                 | Hroniska                 | Pacienti ar imūndeficītu            |

Ar B19V infekciju reti saistītie klīniskie sindromi ir: ādas manifestācijas, hematoloģiskās pārmaiņas, hepatobiliārās slimības, neiroloģiskās slimības, fibromialģija, vaskulīts, sistēmiskā sarkanā vilkēde, sistēmiskā skleroze, uveīts, miozīts, juvenils idiopātiskais artrīts.

*Īslaicīga aplastiskā krīze.* Par to, ka parvovīrusa replikācijai vajadzīgas aktīvi dalošās šūnas, liecina to lītiskā iedarbība uz eritrocītu priekštečiem (vīruss replicējas un noārda ātri dalošās šūnas). Veseliem cilvēkiem tas klīniski neizpaužas, bet hroniskas hemolītiskās anēmijas un hemoglobīnopātijas slimniekiem parvovīrusu infekcija var izraisīt aplastisko krīzi..

*Infekciozā eritēma.* Infekciozo eritēmu dažreiz sauc par “piekto slimību”, kā arī par “ieplaukāto vaigu sindromu”, jo slimības galvenā pazīme ir makulopapulozi izsitumi vaigu kaulu apvidū [Fretzayas, 2009]. Pēc ceturtās dienas izsitumi parādās uz ķermeņa un ekstremitātēm un saglabājas 2–3 nedēļas. Slimības inkubācijas periods ir 13 – 18 dienas. Agrīnā stadijā var būt drudzis un nogurums, bet parasti ir viegla febrila slimība bez izsitumiem. Izsitumu rašanās sakrīt ar IgG noteikšanu asinīs, kas liecina par imūnkompleksa depozītu nozīmi patogēnēzē.

*Poliiartrīts* sastopams 8% bērnu un 80% pieaugušo, galvenokārt sievietēm (aptuveni 60%). Apmēram 15% jaunizveidojušos artrītu var uzlūkot par B19V infekcijas artrītu. Visbiežāk cieš plaukstas un roku pirkstu locītavas. Bojājums ir simetrisks, skartās locītavas sāpīgas, pietūkušas, stīvas. Artrīts var ilgt dažas nedēļas, bet apmēram 20% sieviešu – mēnešiem un gadiem.

*Hydrops fetalis*. B19V infekcija grūtniecības laikā var beigties ar augļa bojāeju: ir ziņojumi par spontāna aborta risku, kā arī *hydrops fetalis* gadījumiem pēc inficēšanās vēlīnā grūtniecības periodā.

*Īstā sarkano šūnu aplāzija*. Pacienti ar imūndeficītu (jebkuras izcelsmes) novērota B19V persistēšana un hroniskās anēmijas attīstīšanās. B19V persistēšana imūnkompromitētiem pacientiem attīstās sakarā ar humorālās imunitātes defektu. Anēmija saglabājas līdz imūnfunkcijas atjaunošanai (ja tas iespējams). B19V persistēšanas ārstēšana ar imūnglobulīniem mazina vīrusa titrus un paaugstina hemoglobīna līmeni [Cennimo, 2010].

*Ādas manifestācijas*. Dažādi izsitumi, kas raksturīgi B19V infekcijai, atšķiras no klasiskās infekciozās eritēmas, piemēram, petehiālie izsitumi, arī Šēnleina–Hēnoha purpura ar/bez trombocitopēnijas, papulāri izsitumi, arī “cimdu-zeķu” sindroms u. c.

*Hematoloģiskās pārmaiņas*. B19V var izraisīt neitropēniju, hemofagocītisko sindromu, hipersplenismu, idiopātisko trombocitopēnisko purpuru, limfadenopātiju un citas retas hematoloģiskas slimības.

*Hepatobiliārās slimības*. B19V infekcija var izraisīt nelielu aknu enzīmu daudzuma palielināšanos asinīs, akūtu aknu mazspēju, akūtu juvenilu hepatītu [Yoto, 1994; Sokal, 1998; Tsuda, 1993].

*Neiroloģiskās slimības*. Centrālās nervu sistēmas slimības, kas saistītas ar B19V infekciju, var būt šādas: encefalopātija, meningīts, akūta cerebrālā ataksija u. c. Perifērās nervu sistēmas slimības var būt neiropātija, parestēzija, karpālā kanāla sindroms u. c. [Douvoyannis, 2009].

*Fibromialģija*. Pētījumu dati ir pretrunīgi, taču tiek uzskatīts, ka B19V ir fibromialģijas un hroniskā noguruma sindroma triger mehānisma pamatā [Ilaria, 1995; Kerr, 2002, 2008; Seishima, 2008].

*Vaskulīts*. Ir dati par B19V iesaistīšanos milzu šūnu arterīta patogēnēzē, bet nav datu par B19V nozīmi mezglainā poliarterīta un Vēgenera granulomatozes attīstībā [Corman 1992, 1995; Durst, 2002; Gabriel, 1999; Sachetto, 2006; Sakalli, 2010; Soldo-Juresa, 2010].

*Sistēmiskā sarkanā vilkēde.* SSV ir multisistēmiska iekaisuma slimība ar neprecizētu cēloni, kura saistīta ar autoantivielu producēšanos. B19V infekcijai un SSV ir kopīgi klīniskie simptomi: drudzis, izsitumi, artralģija, citopēnija, hepatīts, antinukleārās antivielas [Nesher, 1995]. Akūta B19V infekcija var atgādināt SSV uzliesmojumu [Hemauer, 1999]. Antifosfolipīdu antivielas, kas var rasties B19V infekcijas gadījumā, pēc savas specifikas ir līdzīgas antifosfolipīdu antivielām SSV gadījumā [Loizou, 1997]. Dati par B19V saistību ar SSV ir pretrunīgi [Aslanidis, 2008; Bengtsson, 2000; Severin, 2003].

*Sistēmiskā skleroze.* Sistēmiskā skleroze ir multisistēmiska slimība, kuras gadījumā tiek bojāta āda un iekšējie orgāni. B19V DNS atrasta 12 no 21 slimnieka kaulu smadzenēs, turpretī 15 veselu cilvēku kontrolgrupā visi bija B19V negatīvi, NS-1 antivielas tika konstatētas 33% pacientu serumā, salīdzinot ar 13% kontrolgrupā [Ferri, 1999]. Pēdējos gados turpinās B19V infekcijas un sistēmiskās sklerozes saistības aktīvi pētījumi [Ferri, 2005; Zakrzewskaa, 2009 un u.c.].

*Uveīts.* Aprakstīti divi B19V izraisīta uveīta gadījumi [Corridan, 1991; Maini, 1999].

*Miozīts.* Dažreiz akūtas B19V infekcijas gadījumā novēro mioenzīmu daudzuma palielināšanos [Kalish, 1992]. Aprakstīts gadījums par juvenila dermatomiozīta sākuma saistību ar akūtu B19V infekciju [Lewkonja, 1995]. Dažos pētījumos atklāta B19V infekcijas un miozīta sakarība [Bousvaros, 1998; Mamyrova, 2005].

*Juvenils idiopātiskais artrīts.* Zināmi šādi dati par B19V nozīmi juvenilā idiopātiskā artrīta (JIA) attīstībā: JIA konstatēts cilvēkiem ar akūtu B19V infekciju [Schwarz, 1987], pēc viena pētījuma datiem 6 no 22 pacientiem B19V infekcijas izraisīta artropātija atbilst JIA kritērijiem [Nocton, 1992]; citā pētījumā 5 no 11 pacientiem ar B19V infekcijas izraisītu artropātiju bija IgG pozitīvi, salīdzinot ar 5 no 60 veseliem bērniem kontrolgrupā [Mimori, 1994]; Indijā veiktā pētījumā iegūti šādi dati: 28 no 69 JIA slimniekiem bija B19V IgM pozitīvi, salīdzinot ar 1 no 12 veseliem bērniem kontrolgrupā [Kishore, 1998]; tika novērota akūtas B19V infekcijas sakarība ar JIA sistēmiskām izpausmēm. Pētījumu nav daudz, dati ir diezgan pretrunīgi, taču korelācijas iespēja pastāv [Ellis, 2010; Reed, 2009; Weissbrich, 2007].

### **3.3.5. Ārstēšanas pamatprincipi**

- 1) drudža ārstēšanai pacientiem ar B19V infekciju izmanto acetaminofēnu un ibuprofēnu. Ārstēšana ar antipirētiķiem ir ieteicama tikai gadījumā, ja slimnieks slikti iztur augstu temperatūru;

- 2) IVIG (intravenozais imūnglobulīns) izmantošana uzrāda labus rezultātus tikai pacientiem ar īsto sarkano šūnu aplāziju;
- 3) pacientiem ar aplastisko krīzi ir ieteicama eritrocītu masas pārļiešana, IVIG nav ieteicams;
- 4) pacientiem, kas saņēmuši imūnsupresīvo terapiju, jāpazemina atbilstošo preparātu devas un jāievada augstas IVIG devas;
- 5) strīdīgs ir jautājums par iekšdzemdes asins pārļiešanu *hydrops fetalis* gadījumā [Cennimo, 2010].

Indikācijas pret IVIG kā pretvīrusu preparāta nozīmēšanu pēdējā desmitgadē ir manāmi paplašinājušās. Pēdējo gadu pētījumi parāda IVIG efektivitāti virknes autoimūnu slimību gadījumā, un tās būtu: Kavasaki slimība, antifosfolipīdu sindroms, sistēmiskā sarkanā vilkēde, dermatomiozīts [Shoenfeld, 2004; Wiland, 2003]. Runājot tieši par B19 infekciju slimniekiem ar reimatiskām saslimšanām, virkne darbu demonstrē IVIG efektivitāti juvenilā idiopātiskā artrīta gadījumā [Lehman, 2004], nediferencētā mono- un oligoartrīta [Stahl, 2000], hroniskā noguruma sindroma [Kerr, 2003] un RA [Maeda, 2001, Muscat, 1995] gadījumā.

### **3.4. Cilvēka parvovīrusa B19 nozīme reimatoīdā artrīta etiopatogēnēzē – līdz šim veiktie pētījumi**

Pagājušā gadsimta beigās un pēdējo 10 gadu laikā pasaulē veiktie pētījumi par B19V infekcijas nozīmi RA attīstībā sniedz šādus datus:

1. B19V infekcijas izraisītais artrīts bieži vien atbilst RA kritērijiem [Colmegna, 2009; Kerr, 2000; Khouqeer, 2009].
2. B19V infekcijas izraisītais artrīts var būt erozīvs [Gran 1995; Kerr, 2000; Taylor, 1992; Tyndall, 1994].
3. B19V infekcijas izraisītajam artrītam bieži vien pievienojas RF [Barzilai, 2007; Cohen, 1986; Kerr, 1996, 2000].
4. RA slimniekiem B19V DNS var būt sinoviālā šķidruma šūnās un skarto locītavu audos [Colmegna, 2009; Dijkmans, 1988; Kerr, 2000; Saal, 1992, Sasaki, 2007].
5. Ar RA saistītais HLA-DR\*4 noteikts 2/3 slimnieku ar B19V infekcijas ierosinātu artrītu [Klouda, 1986].
6. HLA-DR\*4 saistīts ar B19V infekcijas izraisītā artrīta hronisku gaitu (ilgums vairāk nekā viens gads) [Colmegna, 2009; Gendi, 1996].
7. RA sākumstadijā, nosakot anti-B19V IgM, 2 – 6% gadījumu iegūti pozitīvi rezultāti [Cohen, 1986; Harrison, 1998; Nikkari, 1994], bet vīrusa DNS un anti-B19V IgM tika konstatēti 12 no 67 pirmreizējiem akūta iekaisuma artrīta pacientiem (18%) [Murai, 1999].
8. Dati par B19V anti-IgG esamību RA slimniekiem ir pretrunīgi: daudz IgG pozitīvu gadījumu RA slimniekiem var skaidrot ar agrāku inficēšanos ar vīrusu, kas atbilst epidemioloģiskiem datiem populācijā un procentuālai atšķirībai vecumgrupās [Cassinotti, 1995; Chen, 2006; Jorgensen, 2008; Kerr 1995, 2000; Mimori, 1994; Takahashi, 1998; Tzang, 2009].
9. B19V DNS RA slimniekiem netika atrasta nedz serumā, nedz sinoviālā šķidrumā [Kerr, 1996; Nikkari, 1994]. Taču, pētot B19 DNS sinoviālos biopsijas materiālus RA slimniekiem, iegūts šāds rezultāts: 75% RA slimnieku (15 no 20) rezultāti bija pozitīvi, salīdzinot ar 17% slimnieku (4 no 24) ar citiem artrīta veidiem [Saal, 1992].
10. B19V DNS sinovijā tika konstatēta 38% RA slimnieku (10 no 26), salīdzinot ar 35% (9 no 26) osteoartrīta slimnieku [Kerr, 1995].

11. B19V DNS sinovijā tika atrasta 30 no 39 RA slimniekiem, 4 no 26 osteoartrīta slimniekiem un 5 no 31 slimniekiem ar traumatiskiem locītavu bojājumiem; B19V VP-1 atrasts visiem 27 RA slimniekiem ar aktīvu sinovija bojājumu, taču nevienam slimniekiem ar osteoartrītu. Vīruss tika atrasts T un B limfocītos, makrofāgos un folikulārās dendrītiskās šūnās; dažādu šūnu inficēšanās ar B19V izraisa IL-6 un TNF $\alpha$  produkcijas palielināšanos [Takahasi, 1998].
12. RA pacientiem ir noteikts HLA DR4 un B19V genoma secības klātbūtnes plazmas DNS paraugos sinerģisms [Chen, 2006].
13. B19V genoma secības klātbūtne DNS paraugos no iekaisušo locītavu sinoviālajiem audiem nedod iespēju bez ierunām konstatēt vīrusa artrītu [Schmid, 2007].
14. Konstatēti trīs RA attīstības gadījumi pēc pārciestas akūtas B19V infekcijas. 2 – 4 mēnešus pēc infekcijas sākuma serumā bija nosakāms RF. Pēc 2 – 3 gadiem bija reimatiskie mezgliņi un erozīvas pārmaiņas locītavās. Pēc 6 gadiem B19 DNS un kapsīda antigēns noteikts kaulu smadzenēs, mandeļu audos un sinovijā, taču ne asinīs. Tāpat pierādīta B19 DNS un VP-1 proteīna esamība eritroblastos, limfocītos, stromas šūnās un sinovija audu šūnās. Citu B19V infekcijas izraisītu sindromu gadījumā, šādu pazīmju nav [Murai, 1999].
15. Viens no RA patoģenēzes posmiem ir locītavu skrimšļa degradācija, ko izraisa aktivētie sinoviālie fibroblasti. Pierādīta sinoviālo fibroblastu invazīvo īpašību pastiprināšanās pēc to inkubācijas B19V saturošā serumā [Ray, 1999].
16. RA ir samērā jauna slimība Eiropā. Pirmie RA apraksti sniegti 15. gadsimta beigās. Turpretī Ziemeļamerikā RA pastāvēja jau tūkstošiem gadu. Arī B19V ir relatīvi jauns vīruss Eiropā atbilstoši fosiliju pētījumiem Vecajā un Jaunajā pasaulē. Šie fakti netieši apstiprina B19V infekcijas nozīmi RA patoģenēzē [Altschuler, 1999; Carty, 2004; Rothschild, 1988, 1992; Short, 1974].
17. Pētīti IgM, IgG serumā un noteikta B19 DNS sinoviālā šķidrums šādām slimnieku grupām: 20 slimnieki ar agrīno sinovītu, 31 slimnieks ar RA, kontrolgrupā bija 25 osteoartrīta slimnieki un 50 veselu donoru. Trim agrīna sinovīta slimniekiem tika konstatēti IgG, IgM un B19V DNS. Vēlāk diviem no viņiem tika diagnosticēts RA, vienam – sistēmiskā sarkanā vilkēde. B19V DNS tika atrasta sinoviālā šķidrums astoņiem

RA slimniekiem, pusei bija IgM un IgG, pusei tikai IgG, abās kontrolgrupās IgM netika atrasti [Cakan, 2004].

18. Pētīta B19V DNS esamības klīniskā nozīme RA slimnieku kaulu smadzenēs; noteikta plaša B19V DNS sastopamība kaulu smadzenēs RA slimniekiem, bet RF nekorelē ar B19V DNS kaulu smadzenēs (RF bija pozitīvs visiem 15 B19V DNS pozitīviem slimniekiem), arī locītavu erozijas biežāk bija B19V DNS pozitīvās grupās [Lundqvist, 2005].
19. Pētīta sakarība starp anēmijas smaguma pakāpi un B19V DNS esamību kaulu smadzenēs RA un B19V virēmijas slimniekiem. Tika izdarīti secinājumi: B19V DNS kaulu smadzenēs nekorelē ar RA slimnieku anēmijas smaguma pakāpi. Acīmredzot RA slimniekiem šūnas, kas pieder eritrocitārai rindai, nav B19V mērķis. No otras puses, zināmi trīs B19V genotipi un, iespējams, ir B19V specifiskais genotips, kas nosaka B19V infekcijas persistēšanu RA slimniekiem [Munakata, 2006].
20. Nav noteikta saistība starp RA un B19V VP un NS-1 sinovijā [Peterlana, 2003].
21. Pētot B19V kapsīda proteīnu esamību sinoviālo audu limfocītos, iegūti šādi rezultāti: B19V VP-1/VP-2 sinoviālo audu paraugos atklāts 90% gadījumu no 29 RA slimniekiem, 66% gadījumu no sešiem psoriātiskās artropātijas slimniekiem un 38 % gadījumu no 26 nespecifiska artrīta slimniekiem [Mehraein, 2003].
22. Taivanas zinātnieku pētījumos tika noteikti B19V IgM, IgG plazmā, B19V DNS plazmā, sinoviālā šķidrumā un membrānā, kā arī HLA 78 RA slimniekiem un 55 slimniekiem, kas veidoja kontrolgrupu (51 slimnieks ar traumatiskiem locītavu bojājumiem un četri ar osteoartrītu). B19V marķieri prevalēja RA slimniekiem, tāpat kā HLA-DR\*4 RA slimniekiem ar B19V infekciju [Chen, 2006].
23. Noteikta krusteniska anti-B19 VP-I IgG reaktivitāte ar cilvēka II tipa kolagēnu, keratīnu, citokeratīnu un kardiopolipīnu RA slimniekiem [Lunardi, 1998, 2008; Sekine, 1999].
24. Ir konstatēta IL-6, IL-8 un TNF $\alpha$  produkcijas palielināšanās saistībā ar B19V NS-1 RA slimniekiem ar turpmāku B šūnu aktivāciju, kam ir svarīga nozīme RA patogēnēzē [Moffatt, 1996; Miyazawa, 1999; Sasaki, 2007; Tzang, 2010].

Kas var ietekmēt pētījumu datus? Kas jāievēro, pētot B19V infekcijas saistību ar RA?

1. RA klīnisko formu daudzveidība: pēc ģenētisko riska faktoru un autoantivielu atbildes analīzes, kā arī terapeitiskiem pētījumiem RA patoģenētiski var iedalīt dažādās klīniskajās apakšgrupās.
2. Pētījumiem ņemtie paraugi var būt no slimniekiem, kam RA sācies pirms dažāda laika.
3. Iespējamās organisma reakcijas atšķirības dažādu etnisko grupu pārstāvjiem.
4. Līdz šim nav atrasts B19V infekcijas rezervuārs.
5. Nav pilnīgi izpētīta B19V un tā proteīnu bioloģiskā darbība.
6. Līdz ar B19V infekciju RA attīstībā ir iespējama arī citu mikroorganismu dalība.
7. Zināmi trīs B19V genotipi, iespējams, ka RA etiopatoģenēzē ir nozīmīgs vēl kāds specifisks šī vīrusa genotips, kura izpēte ir nepieciešama turpmāk.
8. Pozitīvu B19V rezultātu klīniska nozīme ir atkarīga no analizējamā materiāla veida; ir varbūtība, ka RA slimnieku eritrocitārai rindai piederošās šūnas, nav B19V mērķis.
9. Salīdzinoši maz pētījumu, kas būtu veltīti B19V nozīmei RA etiopatoģenēzē, tāpat nav datu par B19V infekcijas ietekmi uz RA klīnisko ainu.

## 4. PACIENTI, MATERIĀLS UN METODES

### 4.1. Pacienti

Tika izmeklēti 123 pacienti un 94 potenciāli veseli asins donori. Pētījums tika veikts ar daļēju LZP grantu 04.1155, 04.1157 un 09.1112 finansiālo atbalstu. 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 [Arnett, 1988], 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 seronegatīvo spondiloartropātiju un četri ar akūtu nediferencētu artrītu, minētās diagnozes atbilda attiecīgajam kritērijam [Sellam, 2008; Dougados, 2007; Combe, 2009].

Kontrolgrupā tika apsekoti 94 potenciāli veseli asins donori: 46 baltās sievietes un 48 baltie vīrieši vecumā no 19 līdz 58 gadiem (vidējais vecums  $35 \pm 15$  gadi).

Lai izslēgtu imūnsupresīvo terapiju kā vīrusa reaktivācijas kofaktoru, no 100 RA slimniekiem tika izdalīta atsevišķa grupa, kurā bija 31 slimnieks, kas nesaņēma nedz glikokortikoidus, nedz citus RA bāzes medikamentus.

Divi RA grupas 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).

## **4.2. Materiāls un metodes**

### ***4.2.1. Klīnisko raksturlielumu noteikšana***

RA klīniskā aina tika vērtēta, balstoties uz spēkā esošiem šās slimības noteikšanas standartiem [ACR Subcommittee, 2002]:

- 1) subjektīvi: locītavas sāpju sindroma pakāpe; rīta stīvuma un vājuma ilgums; funkciju ierobežojums;
- 2) fizikālā izmeklēšana: iekaisušo locītavu skaits; locītavu mehāniskās pārmaiņas (kustību ierobežojums, deformācija, krepitācija); ekstraartikulārās manifestācijas;
- 3) laboratoriskie dati: eritrocītu grimšanas ātrums, C-reaktīvais olbaltums, reimatoīdais faktors, pilna asinsaina, elektrolītu un kreatinīna līmenis, aknu fermenti un albumīns, urīna analīze, sinoviālā šķidruma analīze;
- 4) locītavu rentgenizmeklējumi;
- 5) funkcionālā stāvokļa un dzīves kvalitātes noteikšana;
- 6) 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 šķidruma analīze, vīrusa noteikšanas rezultāti, rentgenstadija, ekstraartikulārās manifestācijas.

#### ***4.2.2. Laboratoriskā diagnostika***

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 leikocītiem, 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 proteināzi K un DNS izdalīta ar standarta fenola-hloroforma metodi. Izdalītās DNS kvalitāte pārbaudīta ar  $\beta$ -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  $\beta$ -globīna PĶR. B19V DNS tika noteikta ar PĶR ar iekšējo praimēšanu. Kā praimeri 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 praimeri 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 šķidruma 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 aparatūru un reaktīvus.

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

#### ***4.2.3. Rezultātu statistiskās analīzes metodes***

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:

- 1) Hī kvadrāta tests, neparametriskais tests, kas ļauj vērtēt divu kvalitatīvu pazīmju sakarību;
- 2) Fišera eksaktais tests, pēc tā vērtē divu izlašu procentu daļu atšķirības ticamību;
- 3) Kolmogorova–Smirnova tests, neparametriskais tests, ar ko tiek pierādīts, vai aplūkojamais sadalījums ticami atšķiras no normālā;
- 4) Stjūdenta t-tests, parametriskais kritērijs, ko izmanto, lai salīdzinātu divu neatkarīgu izlašu kvantitatīvi noteikto pazīmju vidējo lielumu;
- 5) Manna–Vitnija tests, neparametriskais kritērijs, ko izmanto, lai noteiktu raksturnieluma kvantitatīvo vērtību mazajās izlasēs;
- 6) viena faktora dispersiju analīze ANOVA (*Analysis Of Variance*), ko izmanto kvantitatīvi noteiktas pazīmes vidējo vērtību salīdzināšanai vairāk nekā divās neatkarīgās izlasēs;
- 7) Pīrsona korelācijas koeficients, kas dod iespēju vērtēt divu kvantitatīvi noteikto pazīmju saiknes spēku un nozīmi, kad šo pazīmju sadalījums manāmi neatšķiras no normālā;
- 8) Spīrmana korelācijas koeficients, kas dod iespēju vērtēt divu kvantitatīvi noteikto pazīmju saiknes spēku un nozīmi, kad mainīgie lielumi nav vienā kārtas skalā vai nepakļaujas normālam sadalījumam;
- 9) Faktoranalīze, procedūra, ar ko minimizē neatkarīgos ietekmējošos lielumus, ko sauc par faktoriem un kas ir piederīgi esošam novērojumam. Turklāt vienā faktorā apvieno mainīgos, kas savstarpēji krasi korelē. Dažādu faktoru mainīgie vāji korelē savā starpā. Faktoranalīzes mērķis ir atrast tādus kompleksos raksturnielumus, kas iespējami pilnīgi

izskaidro vērojamās mērāmo pazīmju, kuras ir slēpto (latento) faktoru indikatori, sakarības.

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.

## 5. REZULTĀTI UN STATISTISKĀ ANALĪZE

### 5.1. 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:

- 1) nebija noteiktas ne specifiskās antivielas pret B19V strukturālo proteīnu VP-2, ne B19V DNS 17 (18,1%) veseliem donoriem;
- 2) pozitīvs rezultāts bija 77 (81,9%) veseliem donoriem;
- 3) 73 no 94 (77,7%) potenciāli veseliem donoriem bija IgG antivielas pret B19 strukturālo proteīnu VP-2;
- 4) 15 no 94 (16%) potenciāli veseliem donoriem bija VP-2 specifiskās IgM antivielas; no tiem četriem nebija IgG antivielu;
- 5) 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:

- 1) nebija noteiktas ne specifiskās antivielas pret B19 strukturālo proteīnu VP-2, ne B19V DNS 13 (13%) RA slimniekiem;
- 2) pozitīvs rezultāts bija 87 (87%) RA slimniekiem;
- 3) 79 no 100 (79%) RA slimniekiem bija IgG antivielas pret B19 strukturālo proteīnu VP-2;
- 4) 23 no 100 (23%) RA slimniekiem bija VP-2 specifiskās IgM antivielas; no tiem trim nebija IgG antivielu;
- 5) 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:

- 1) nebija noteiktas ne specifiskās antivielas pret B19 strukturālo proteīnu VP-2, ne B19V DNS 5 (21,7%) neRA pacientiem;
- 2) pozitīvs rezultāts bija 18 (78,3%) neRA pacientiem;

- 3) 16 no 23 (69,6%) neRA pacientiem bija IgG antivielas pret B19 strukturālo proteīnu VP-2;
- 4) 3 no 23 (13%) neRA pacientiem bija VP-2 specifiskās IgM antivielas; no tiem vienam nebija IgG antivielu;
- 5) 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:

- 1) nebija noteiktas ne specifiskās antivielas pret B19 strukturālo proteīnu VP-2, ne B19V DNS 5 (33%) OA slimniekiem;
- 2) pozitīvs rezultāts bija 10 (67%) OA slimniekiem;
- 3) 9 no 15 (60%) OA slimniekiem bija IgG antivielas pret B19 strukturālo proteīnu VP-2;
- 4) 3 no 15 (20%) OA slimniekiem bija VP-2 specifiskās IgM antivielas; no tiem vienam nebija IgG antivielu;
- 5) 3 no 15 (20%) OA slimniekiem bija noteikta B19V genoma secības klātbūtne DNS: 2 – kas izdalīta no plazmas un 1 – kas izdalīta no PAL.

Rezultāti atspoguļoti 1. tabulā.

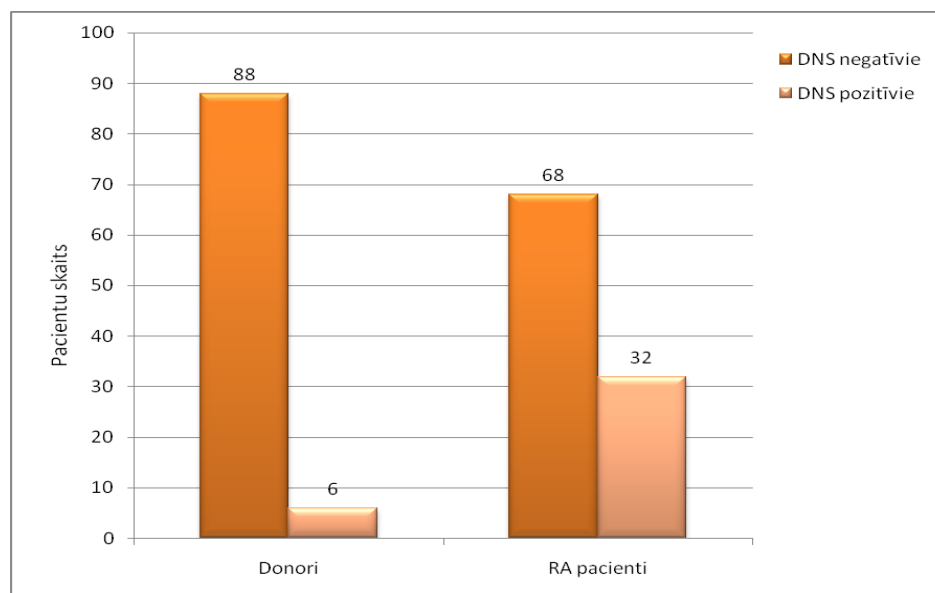
1. tabula

B19V infekcijas marķieru pētījumu rezultāti veseliem donoriem, RA slimniekiem, neRA pacientiem, OA slimniekiem

| Analīžu rezultāti   | Vesēlie donori<br>94 (100%) | RA slimnieki<br>100 (100%) | neRA pacienti<br>(kopā)<br>23 (100%) | OA slimnieki<br>(no neRA<br>pacientu grupas)<br>15 (100%) |
|---------------------|-----------------------------|----------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Negatīvs            | 17 (18,1%)                  | 13 (13%)                   | 5 (21,7%)                            | 5 (33%)                                                   |
| Pozitīvs            | 77 (81,9%)                  | 87 (87%)                   | 18 (78,3%)                           | 10 (67%)                                                  |
| IgG pozitīvs        | 73 (77,7%)                  | 79 (79%)                   | 16 (69,6%)                           | 9 (60%)                                                   |
| IgM pozitīvs        | 15 (16%)                    | 23 (23%)                   | 3 (13%)                              | 3 (20%)                                                   |
| DNS pozitīvs        | 6 (6,4%)                    | 32 (32%)                   | 4 (17,4%)                            | 3 (20%)                                                   |
| Plazmas DNS         | 2                           | 14                         | 3                                    | 2                                                         |
| PAL DNS             | 4                           | 17                         | 1                                    | 1                                                         |
| Plazmas, PAL<br>DNS |                             | 1                          |                                      |                                                           |

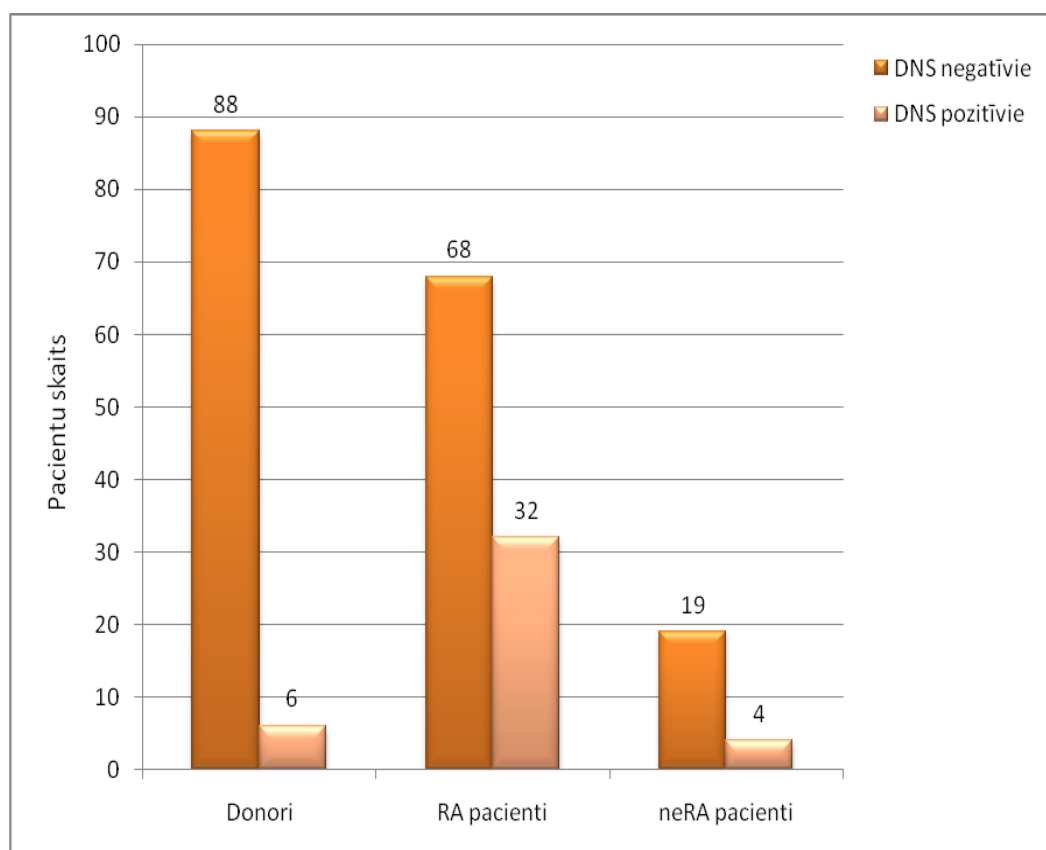
Tabulā sniegtie dati liecina, ka gan RA slimniekiem, gan potenciāli veseliem asins donoriem IgG antivielu sastopamības procents bija praktiski vienāds (attiecīgi 79% un 77,7%). RA slimniekiem, salīdzinot ar potenciāli veseliem asins donoriem, biežāk bija atrodamas B19V specifiskās IgM klases antivielas (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 veseliem donoriem,  $p < 0,0001$ , Fišera eksaktais tests; krusteniskā attiecība jeb *odds ratio* 1,93; 95% ticamības intervāls: 1,54–2,42 (sk. 1. att. un 1.1. pielikumu).



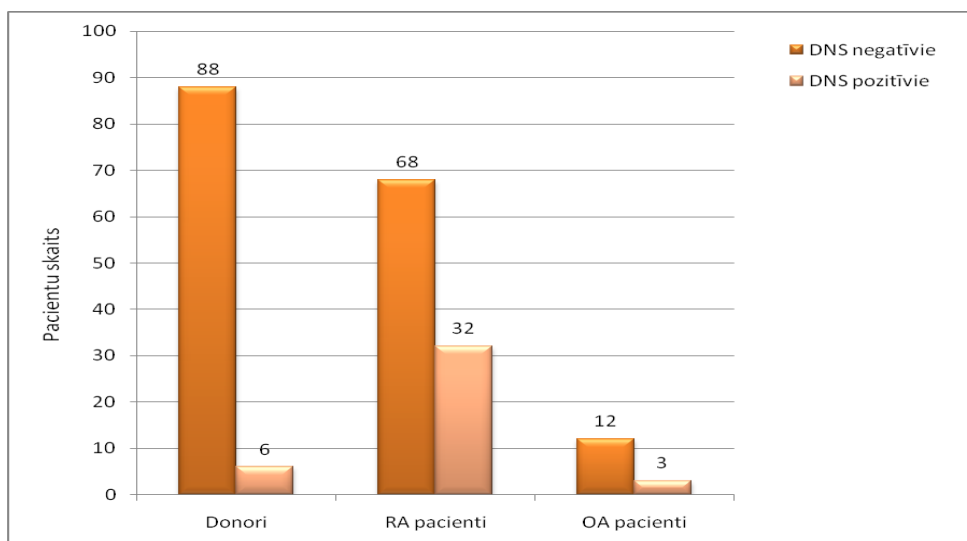
1. attēls. B19V genoma secības klātbūtne DNS, kas izdalīta no PAL un bezšūnu asins plazmas, donoru/ RA slimnieku grupā

Statistiski ticama atšķirība B19V genoma secības klātbūtnes ziņā bija atrasta starp DNS paraugiem, kas izdalīti no PAL un asins plazmas RA slimniekiem, veseliem donoriem un neRA pacientiem,  $p < 0,0001$ , Hī kvadrāta tests (sk. 2. att. un 1.2. pielikumu). Turpmākie aprēķini netika uzskatīti par lietderīgiem, jo neRA pacientu skaits nebija pietiekams statistiskai apstrādei.



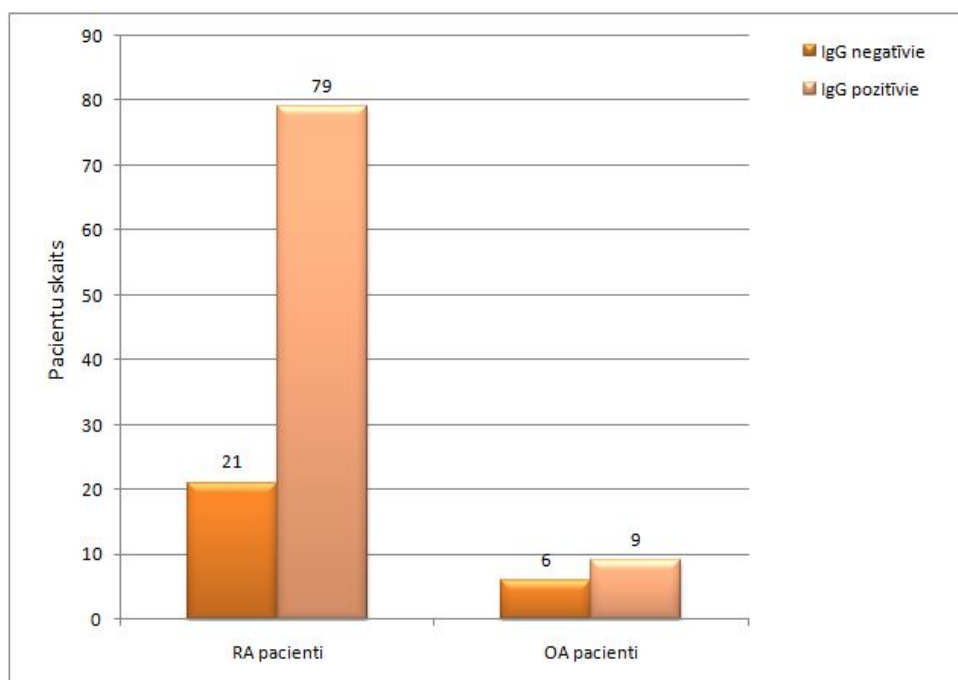
2. attēls. B19V genoma secības klātbūtne DNS, kas izdalīta no PAL un bezšūnu asins plazmas, donoru/ RA slimnieku/neRA slimnieku grupā

Atrasta statistiski ticama atšķirība B19V genoma secības klātbūtnes ziņā starp DNS paraugiem, kas izdalīti no PAL un asins plazmas RA slimniekiem, veseliem donoriem un OA pacientiem,  $p < 0,0001$ , Hī kvadrāta tests (sk. 3. att. un 1.3. pielikumu). Turpmākie aprēķini netika uzskatīti par lietderīgiem, jo OA pacientu skaits nebija pietiekams statistiskai apstrādei.



3. attēls. B19V genoma secības klātbūtne DNS, kas izdalīta no PAL un bezšūnu asins plazmas, donoru/ RA slimnieku /OA slimnieku grupā

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 (sk. 4. att. un 2.3. pielikumu).



4. attēls. B19V IgG asinīs RA slimnieku /OA slimnieku grupā

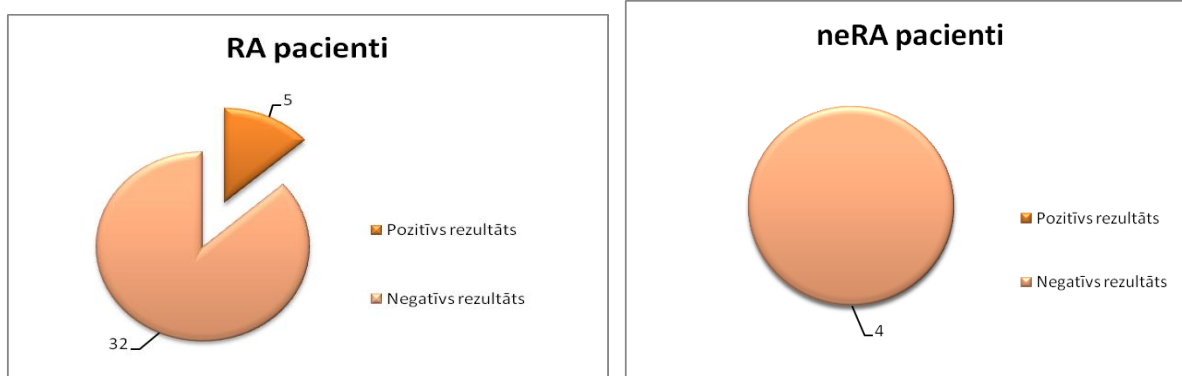
## 5.2. Cilvēka parvovīrusa B19 infekcijas marķieru pētījumu rezultāti sinoviālā šķidruma šūnu paraugos

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 (Nr. 75, Nr. 80) B19V genoma secība konstatēta DNS, kas izdalīta no sinoviālā šķidruma šūnām, 3 slimniekiem (Nr. 93, Nr. 115, Nr. 117) – gan no sinoviālā šķidruma šūnām, gan no PAL. Nevienam neRA pacientam B19V DNS sinoviālā šķidruma šūnu DNS paraugos netika atklāta (sk. 2. tab.un 5. att.).

2. tabula

B19V infekcijas marķieru pētījumi sinoviālā šķidruma šūnu DNS paraugos

|                    | RA pacienti | neRA pacienti |
|--------------------|-------------|---------------|
| Pacienti           | 37 (100%)   | 4 (100%)      |
| Pozitīvs rezultāts | 5 (14%)     | 0 (0%)        |
| Negatīvs rezultāts | 32 (86%)    | 4 (100%)      |



5. attēls. B19V marķieru pētījumi sinoviālā šķidruma šūnu DNS paraugos

### 5.3. 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 glikokortikosteroīdus, 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 (sk. 3. tab.).

3. tabula

B19V infekcijas marķieru pētījumu rezultāti A un B grupas slimniekiem

| Analīžu rezultāti                  | A grupa<br>69 (100%) | B grupa<br>31 (100%) |
|------------------------------------|----------------------|----------------------|
| Negatīvs                           | 10 (14,5%)           | 3 (9,7%)             |
| Pozitīvs                           | 59 (85,5%)           | 28 (90,3%)           |
| IgG pozitīvs                       | 54 (78,3%)           | 25 (80,6%)           |
| IgM pozitīvs                       | 15 (21,7%)           | 8 (25,8%)            |
| DNS pozitīvs<br>(plazmas, PAL DNS) | 19 (27,5%)           | 13 (41,9%)           |

Tika iegūti šādi dati:

- 1) A grupā vīrusnegatīvie slimnieki veido 14,5%, B grupā – 9,7%;
- 2) A grupā vīruspozitīvie slimnieki veido 85,5%, B grupā – 90,3%;
- 3) A grupā IgG pozitīvie slimnieki veido 78,3%, B grupā – 80,6%;
- 4) A grupā IgM pozitīvie slimnieki veido 21,7%, B grupā – 25,8%;
- 5) A grupā DNS pozitīvie slimnieki veido 27,5%, B grupā – 41,9%.

No A grupas 22 slimniekiem ņemti asins un sinoviālā šķidruma paraugi (sk. 4. tab.):

- 1) 2 slimniekiem (9,1%) noteikta B19V genoma secība DNS, kas izdalīta no sinoviālā šķidruma šūnām;
- 2) 20 slimniekiem (90,9%) – negatīvs rezultāts.

No B grupas 15 slimniekiem ņemti asins un sinoviālā šķidruma paraugi (sk. 4. tab.):

- 1) 3 slimniekiem (20%) noteikta B19V genoma secība DNS, kas izdalīta no sinoviālā šķidruma šūnām;
- 2) 12 slimniekiem (80%) – negatīvs rezultāts.

4. tabula

B19V infekcijas marķieru pētījumi sinoviālā šķidruma šūnu paraugos A un B grupas slimniekiem

|                    | A grupa    | B grupa   |
|--------------------|------------|-----------|
| Slimnieki          | 22 (100%)  | 15 (100%) |
| Pozitīvs rezultāts | 2 (9,1%)   | 3 (20%)   |
| Negatīvs rezultāts | 20 (90,9%) | 12 (80%)  |

Hī kvadrāta tests (sk. 3.1., 3.2., 3.3. pielikumu) 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.

#### 5.4. 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. Iegūtie rezultāti sniegti 5. tabulā.

5. tabula

Slimnieku novērošana dinamikā: slimniece Nr. 17 (Nr. 63)

| Raksturlielumi              | Rezultāti                                    | Intervāls (mēneši) | Rezultāti                                                     |
|-----------------------------|----------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------|
| Vīrusi                      | IgG pozitīvs<br>IgM pozitīvs<br>DNS negatīvs | 7                  | IgG pozitīvs<br>IgM negatīvs<br>B19V genoma secība DNS no PAL |
| RS                          | 15 min                                       | 7                  | 3 st                                                          |
| Loc                         | 13                                           | 7                  | 28                                                            |
| RF                          | 160,6 U/ml                                   | 7                  | 269,2 U/ml                                                    |
| CRO                         | 49,5 mg/l                                    | 7                  | 38,2 mg/l                                                     |
| EGĀ                         | 21 mm/st                                     | 7                  | 37 mm/st                                                      |
| Trombocīti                  | 164 x 10 <sup>9</sup> /l                     | 7                  | 188 x 10 <sup>9</sup> /l                                      |
| Limfocīti                   | 2,0 x 10 <sup>9</sup> /l                     | 7                  | 2,4 x 10 <sup>9</sup> /l                                      |
| Hemoglobīns                 | 12,7 g/l                                     | 7                  | 14,1 g/l                                                      |
| Rentgenstadija              | III                                          | 7                  | III                                                           |
| Ekstraartikulāras izpausmes | Neiropātija                                  | 7                  | Neiropātija                                                   |

Pirmais rezultāts parādīja IgG un IgM antivielu klātbūtni bez B19V DNS secības klātbūtnes. Pēc septiņiem mēnešiem tika atrasta B19V specifiskā genoma sekvenca perifēro asiņu leukocītos 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 nesen 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. Pētījuma rezultāti sniegti 6. tabulā.

6. tabula

Slimnieku novērošana dinamikā: slimnieks Nr. 120 (Nr. 144)

| Raksturlielumi             | Rezultāti                                                     | Intervāls (mēneši) | Rezultāti                                                         |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Vīrusi                     | IgG pozitīvs<br>IgM negatīvs<br>B19V genoma secība DNS no PAL | 24                 | IgG pozitīvs<br>IgM pozitīvs<br>B19V genoma secība DNS no plazmas |
| RS                         | 15 min                                                        | 24                 | 3 st                                                              |
| Loc                        | 10                                                            | 24                 | 26                                                                |
| RF                         | 103,6 U/ml                                                    | 24                 | 162,6 U/ml                                                        |
| CRO                        | 57,4 mg/l                                                     | 24                 | 16,2 mg/l                                                         |
| EGĀ                        | 78 mm/st                                                      | 24                 | 31 mm/st                                                          |
| Trombocīti                 | $484 \times 10^9/l$                                           | 24                 | $428 \times 10^9/l$                                               |
| Limfocīti                  | $2,3 \times 10^9/l$                                           | 24                 | $2,87 \times 10^9/l$                                              |
| Hemoglobīns                | 10,2 g/l                                                      | 24                 | 11,5 g/l                                                          |
| Rentgenstadija             | I                                                             | 24                 | II                                                                |
| Ekstraarikulāras izpausmes | Nav                                                           | 24                 | Nav                                                               |

Pirmais rezultāts parādīja IgG antivielu klātbūtni plazmā un B19V genoma secības klātbūtni DNS, kas izdalīta no PAL. Otrais rezultāts parādīja B19V specifiskās genoma sekvenču esamību plazmā (virēmiju) un IgM antivielu klātbūtni plazmā, kas liecina par latentu/persistentu infekcijas reaktivāciju ar virēmijas un IgM antivielu parādīšanos. Tādējādi varēja novērot RA klīniskās izmaiņas šim slimniekam saistībā ar B19V infekcijas formas izmaiņu dinamikā – 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. Mūsuprāt 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.

Pēc šiem datiem grūti bija konstatēt kādas likumsakarības. Vai vīrusa persistēšana un reaktivācija sekmē reimatoīdā procesa aktivitātes un RA formas veidošanos? Atbildes uz šiem jautājumiem prasa turpmākus novērojumus un pētījumus.

### 5.5. 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 [Combe, 2009; Mitchell, 2007]) – 23 pacienti. Slimnieku ar ļoti agrīnu RA stadiju (slimība ilgst līdz 12 nedēļām) šai pētījumā nebija.

No 23 slimniekiem ar agrīno RA (sk. 7. tab.):

- 1) 21 (91,3%) slimniekam bija B19V marķieri, 2 (8,7%) – nebija;
- 2) IgG pozitīvi bija 18 slimnieki (78,3%);
- 3) IgM pozitīvi bija 6 slimnieki (26,1%);
- 4) B19V DNS tika noteikta 4 slimniekiem plazmās DNS paraugos un 5 slimniekiem PAL DNS paraugos, kopā 9 slimniekiem (39,1%);
- 5) 9 slimniekiem tika ņemti sinoviālā šķidruma paraugi: 2 slimniekiem (22,2%) noteikta B19V genoma secība DNS, kas izdalīta no sinoviālā šķidruma šūnām.

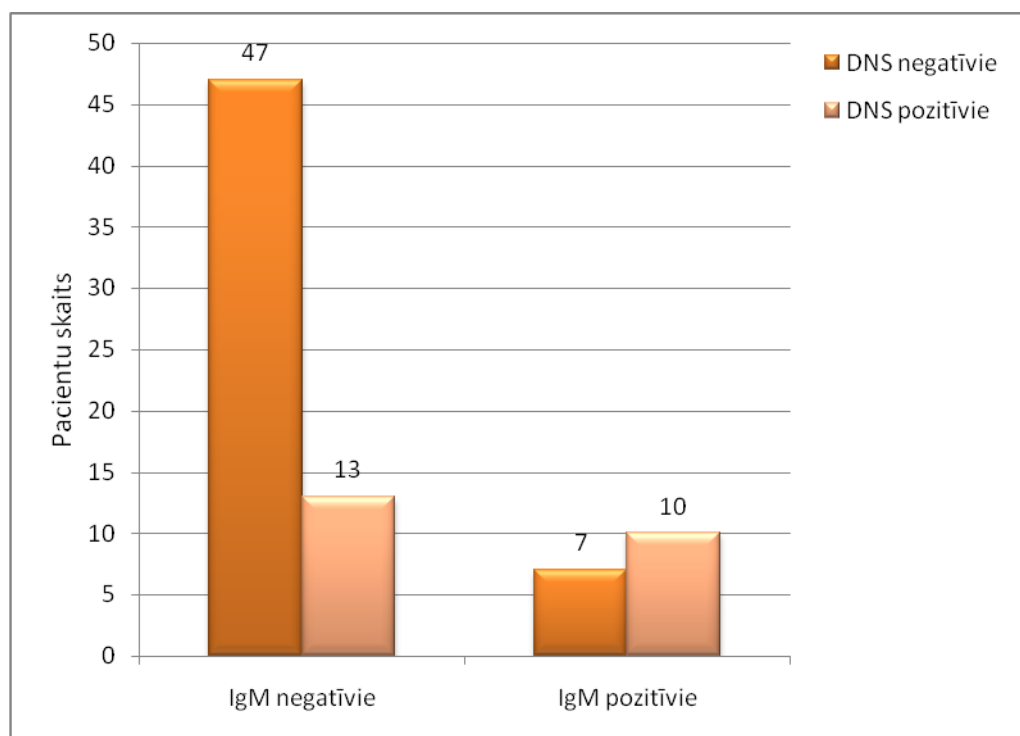
7. tabula

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<br>23 (100%) | RA pacienti, kam slimība ilga vairāk nekā divus gadus<br>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%)                                                          |

Procentuālā attiecībā starp slimniekiem ar agrīno RA bija lielāks vīrusu infekciju nesošo marķieru skaits. Statistiski ticamu atšķirību šie rezultāti neparādīja, iespējams, nepietiekamās izlases dēļ.

Slimniekiem, kam slimības ilgums bija vairāk nekā divi gadi (sk. 6. att.), novērota statistiski ticama sakarība starp B19V IgM un DNS marķieru klātbūtni,  $p=0,006$ , Fišera eksaktais tests (sk. 4.1. pielikumu). 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 bezšūnu asins plazmas, atklāta statistiski ticami vairāk nekā IgM negatīviem slimniekiem.



6. attēls. B19V IgM un B19V genoma secības klātbūtne PAL un plazmas DNS, kas izdalīta no slimniekiem, kam slimības ilgums bija vairāk nekā divi gadi

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

No 100 RA slimniekiem 73 bija sievietes ar vidējo vecumu  $55,01 \pm 1,55$  gadi un 27 vīrieši ar vidējo vecumu  $51,85 \pm 2,50$  gadi (sk. 5.0. pielikumu), kas atspoguļo epidemioloģiskos datus par saslimstību ar RA (sievietes ar RA slimo apmēram trīsreiz biežāk nekā vīrieši). 8. tabulā redzami iegūtie rezultāti.

8. tabula  
B19V infekcijas marķieru pētījumu rezultāti RA slimniecēm un RA slimniekiem

| Analīžu rezultāti  | Sievietes<br>73 (100%) | Vīrieši<br>27 (100%) |
|--------------------|------------------------|----------------------|
| Negatīvs           | 9 (12,3%)              | 4 (14,8%)            |
| Pozitīvs           | 64 (87,7%)             | 23 (85,2%)           |
| IgG pozitīvs       | 58 (79,5%)             | 21 (77,8%)           |
| IgM pozitīvs       | 16 (21,9%)             | 7 (25,9%)            |
| DNS pozitīvs       | 23 (31,5%)             | 9 (33,3%)            |
| Plazmas DNS        | 11                     | 3                    |
| PAL DNS            | 12                     | 5                    |
| Plazmas un PAL DNS |                        | 1                    |

Asins paraugu pētījumos, lai RA slimniecēm noteiktu B19V specifisko humorālo imūnreakciju un B19V DNS, tika iegūti šādi rezultāti:

- 1) nebija noteiktas ne specifiskās antivielas pret B19V strukturālo proteīnu VP-2, ne B19V DNS 9 (12,3%) slimniecēm;
- 2) pozitīvs rezultāts bija 64 (87,7%) slimniecēm;
- 3) 58 (79,5%) slimniecēm bija IgG antivielas pret B19V strukturālo proteīnu VP-2;
- 4) 16 (21,9%) slimniecēm bija VP-2 specifiskās IgM antivielas;
- 5) 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:

- 1) nebija noteiktas ne specifiskās antivielas pret B19V strukturālo proteīnu VP-2, ne B19V DNS 4 (14,8%) slimniekiem;
- 2) pozitīvs rezultāts bija 23 (85,2%) slimniekiem;

- 3) 21 (77,8%) slimniekam bija IgG antivielas pret B19V strukturālo proteīnu VP-2;
- 4) 7 (25,9%) slimniekiem bija VP-2 specifiskās IgM antivielas;
- 5) 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:

- 1) 3 pacientēm (13%) noteikta B19V genoma secības klātbūtne DNS, kas izdalīta no sinoviālā šķidruma šūnām;
- 2) 20 pacientēm (87%) – negatīvs rezultāts.

14 RA slimniekiem tika ņemti asins un sinoviālā šķidruma paraugi:

- 1) 2 slimniekiem (14,3 %) noteikta B19V genoma secības klātbūtne DNS, kas izdalīta no sinoviālā šķidruma šūnām;
- 2) 12 slimniekiem (85,7%) – negatīvs rezultāts.

9. tabulā sniegti iegūtie rezultāti.

9. tabula

B19V infekcijas marķieru pētījumi sinoviālā šķidruma šūnu paraugos  
RA slimniecēm un RA slimniekiem

|                    | Sievietes | Vīrieši    |
|--------------------|-----------|------------|
| Slimnieki          | 23 (100%) | 14 (100%)  |
| Negatīvs rezultāts | 20 (87%)  | 12 (85,7%) |
| Pozitīvs rezultāts | 3 (13%)   | 2 (14,3%)  |

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 (sk. 5.1. pielikumu). Iegūtie rezultāti apkopoti 10. un 11. tabulā.

10. tabula

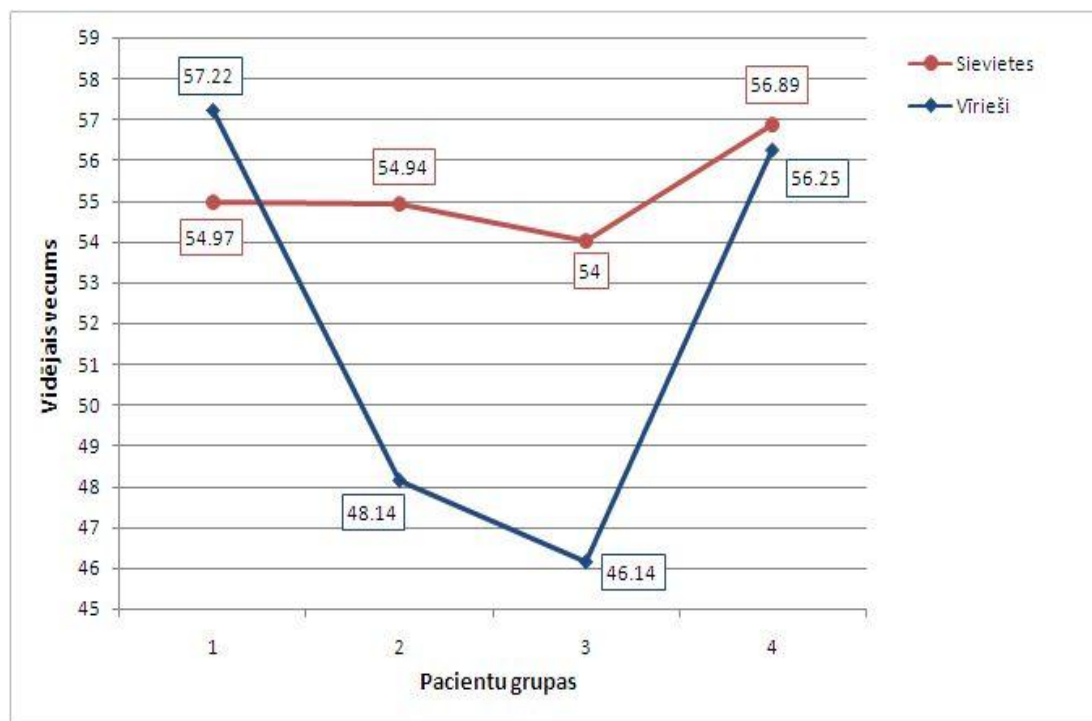
RA slimnieces

| Grupa | Slimnieču skaits | Vecums (gadi) |
|-------|------------------|---------------|
| 1.    | 34               | 54,97 ± 2,15  |
| 2.    | 16               | 54,94 ± 3,34  |
| 3.    | 14               | 54 ± 4,52     |
| 4.    | 9                | 56,89 ± 3,68  |

## RA slimnieki

| Grupa | Slimnieku skaits | Vecums(gadi) |
|-------|------------------|--------------|
| 1.    | 9                | 57,22 ± 4,28 |
| 2.    | 7                | 48,14 ± 4,84 |
| 3.    | 7                | 46,14 ± 5,35 |
| 4.    | 4                | 56,25 ± 4,23 |

Slimnieku grupā bez B19V marķieriem vidējais vecums sievietēm un vīriešiem būtiski neatšķīrās: 56,89±3,68 un 56,25±4,23. Neliela starpība novērota grupā ar pārciestu vai iespējamu latentu B19V infekciju: vidējais vecums RA slimniecēm 54,97±2,15 pret 57,22±4,28 RA slimniekiem. Būtiska starpība redzama 2. un 3. grupā: RA slimnieku grupā ar aktīvu B19V infekciju vidējais vecums sievietēm bija 54,94±3,34 pret 48,14±4,84 vīriešiem; RA slimnieku grupā ar latentu/persistentu B19V infekciju vidējais vecums sievietēm bija 54±4,52 pret 46,14±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 (sk. 7. attēlu). 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,  $p=0,618/0,218$  (sk. 5.1. pielikumu). RA slimniecēm un slimniekiem vidējais vecums katrā grupā sniegts 7. attēlā.



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

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.

## **5.7. Reimatoīdā artrīta slimnieku klīniski laboratoriskie raksturlielumi**

### ***5.7.1. Reimatoīdā artrīta slimnieku bez parvovīrusa B19 infekcijas marķieriem klīniski laboratoriskie raksturlielumi***

100 RA slimnieku vidū 13 pacientiem B19V marķieri netika konstatēti. Diviem slimniekiem pēc klasifikācijas bija agrīna RA forma. Citiem pacientiem slimības ilgums bija vairāk nekā divi gadi.

Vidējo skaitļu aprēķināšana piedāvāta pielikumos (skt. 9.1., 9.2., 9.3., 9.4., 9.7., 9.9., 9.10. pielikumu):

- 1) vidējais rīta stīvums:  $1,4 \pm 0,4$  h;
- 2) iesaistīto locītavu vidējais skaits:  $12 \pm 1$ ;
- 3) vidējais CRO līmenis:  $21,3 \pm 6,5$  mg/l;
- 4) vidējais trombocītu skaits:  $302 \pm 21 \times 10^9/l$ ;
- 5) vidējais limfocītu skaits:  $1,7 \pm 0,2 \times 10^9/l$ ;
- 6) RA seronegatīvā forma novērota 3, RA seropozitīvā forma – 10 slimniekiem;
- 7) vidējais RF līmenis seropozitīviem pacientiem:  $174,3 \pm 66,2$  U/ml;
- 8) vidējais EGĀ:  $42 \pm 5$  mm/h;
- 9) vidējais Hb līmenis:  $12,5 \pm 0,3$  g/l;
- 10) visiem slimniekiem konstatētas kaulu erozijas un II, III vai IV rentgenstadija;
- 11) perifēro nervu bojājums konstatēts vienam pacientam.

### ***5.7.2. Reimatoīdā artrīta slimnieku ar parvovīrusa B19 infekcijas marķieriem klīniski laboratoriskie raksturlielumi***

100 RA slimnieku vidū 87 pacientiem tika konstatēti B19V marķieri. 21 pacientam pēc klasifikācijas bija agrīna RA forma. Citiem slimības ilgums bija vairāk nekā divi gadi.

Vidējo skaitļu aprēķināšana piedāvāta pielikumos (sk. 9.1., 9.2., 9.3., 9.4., 9.7., 9.9., 9.10. pielikumu):

- 1) vidējais rīta stīvums:  $4,4 \pm 0,4$  h;

- 2) iesaistīto locītavu vidējais skaits:  $14 \pm 1$ ;
- 3) vidējais CRO līmenis:  $35,1 \pm 4,1$  mg/l;
- 4) vidējais trombocītu skaits:  $337 \pm 11 \times 10^9/l$ ;
- 5) vidējais limfocītu skaits:  $1,98 \pm 0,08 \times 10^9/l$ ;
- 6) RA seronegatīvā forma novērota 15, RA seropozitīvā forma – 72 pacientiem;
- 7) vidējais RF līmenis seropozitīviem pacientiem:  $346,9 \pm 61,8$  U/ml;
- 8) vidējais EGĀ:  $44 \pm 3$  mm/h;
- 9) vidējais Hb līmenis:  $11,5 \pm 0,2$  g/l;
- 10) 11 slimniekiem pēc rentgenoloģiskiem datiem kaulu erozijas netika konstatētas (I rentgenstadija), citiem konstatētas kaulu erozijas un II, III vai IV rentgenstadija;
- 11) 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).

### 5.7.3. Reimatoīdā artrīta slimnieku klīniski laboratorisko raksturlielumu salīdzinājums

Šai sadaļā salīdzināti vīruspozitīvie un vīrusnegatīvie RA slimnieki pēc šādiem raksturlielumiem: rīta stīvums, iesaistīto locītavu skaits, CRO līmenis, trombocītu un limfocītu skaits, RF līmenis seropozitīviem RA slimniekiem, EGĀ, hemoglobīna līmenis (sk. 12. tab.), ekstraartikulāras izpausmes (sk. 13. tab.), rentgenstadijas (sk. 14. tab.), seropozitīvo pacientu skaits katrā grupā (sk. 15. tab.), RA pacientu ar anēmiju skaits katrā grupā.

12. 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 10<sup>9</sup>/l

EGĀ – eritrocītu grimšanas ātrums (Vestergreņa metode), mm/h

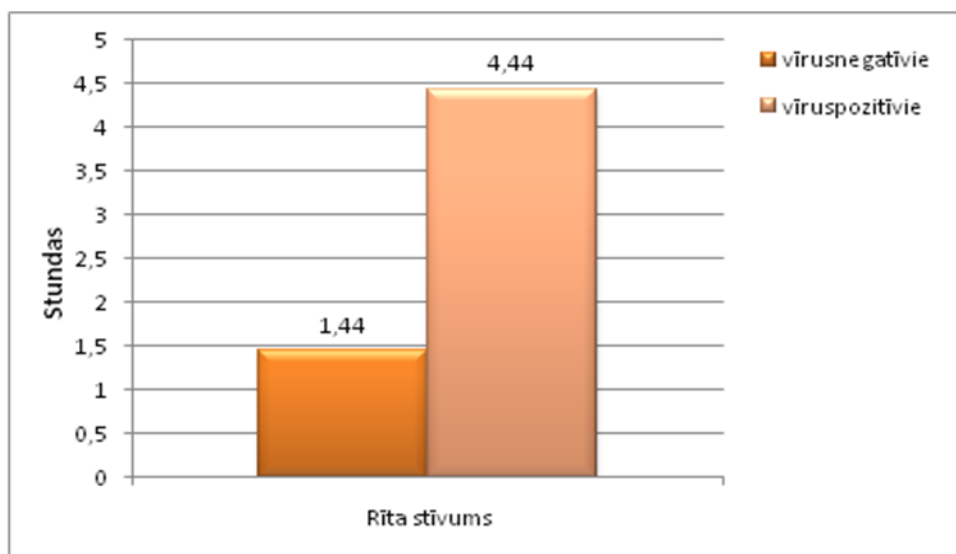
Hb – hemoglobīns, g/l

RF – reimatoīdais faktors, U/ml

Statistiski ticama atšķirība bija novērota pēc šādiem raksturlielumiem:

- 1) RS, p=0,005, Manna–Vitnija tests (sk. 8. att. un 9.2. pielikumu).

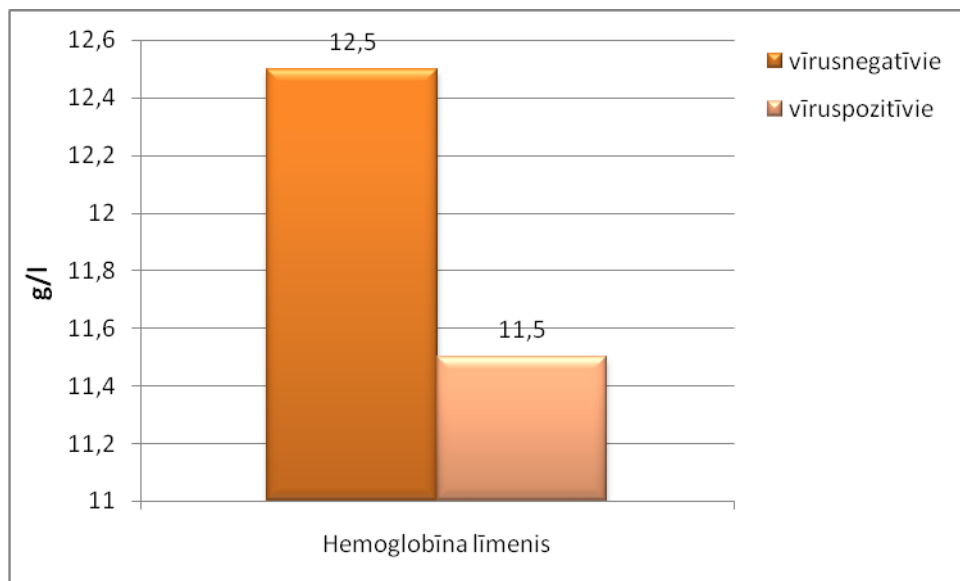
Rīta stīvums bija statistiski ticami ilgāks vīruspozitīviem nekā vīrusnegatīviem RA slimniekiem.



8. attēls. Vidējais rīta stīvums vīruspozitīviem un vīrusnegatīviem RA slimniekiem

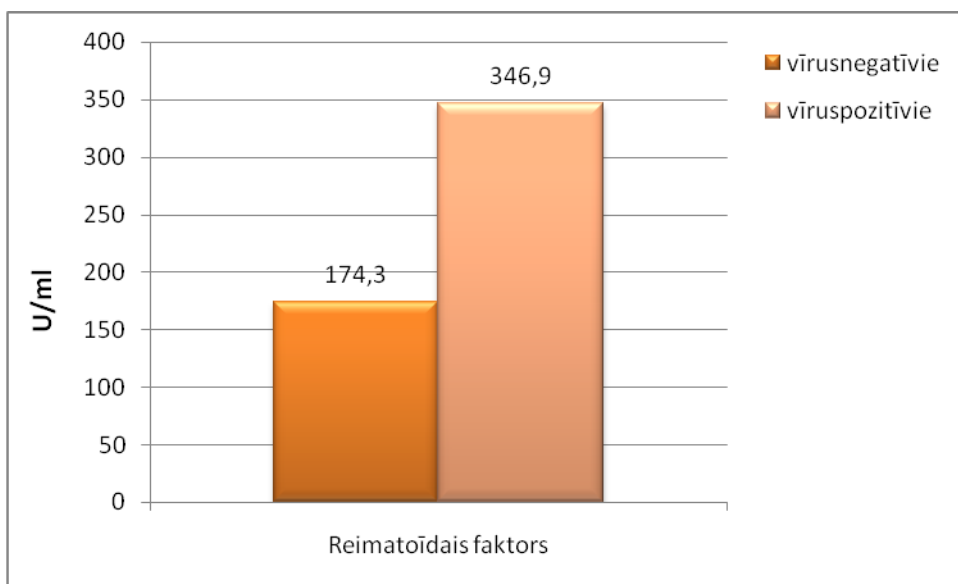
2) Hb,  $p=0,047$ , Stjūdenta t-tests (sk. 9. att. un 9.3. pielikumu).

Hemoglobīna līmenis bija statistiski ticami zemāks vīruspozitīviem nekā vīrusnegatīviem RA slimniekiem.



9. attēls. Vidējais hemoglobīna līmenis vīruspozitīviem un vīrusnegatīviem RA slimniekiem

Statistiskās atšķirības tendence novērota RF līmenim,  $p=0,096$ , Manna–Vitnija tests (sk. 10. att. un 9.4. pielikumu). RF līmenis daudz augstāks bija vīruspozitīviem nekā vīrusnegatīviem RA slimniekiem.



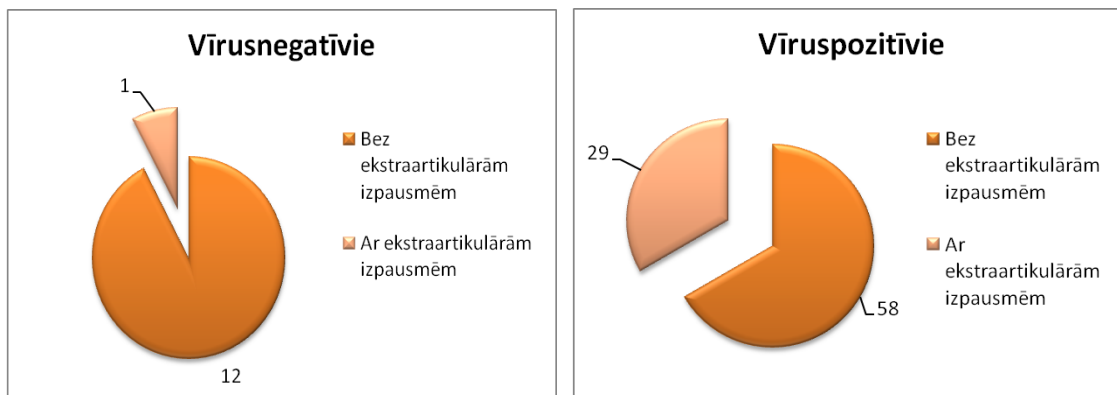
10. attēls. Vidējais reimatoīdā faktora līmenis vīruspozitīviem un vīrusnegatīviem RA slimniekiem

Tikai vienam vīrusnegatīvam RA slimniekam bija ekstraartikulāras izpausmes. 29 vīruspozitīviem RA pacientiem bija ekstraartikulāras izpausmes. Rezultāti atspoguļoti 13. tabulā un 11. attēlā.

13. tabula

RA slimnieki ar/bez ekstraartikulārām izpausmēm

|                                 | Vīrusnegatīvie | Vīruspozitīvie |
|---------------------------------|----------------|----------------|
| Bez ekstraartikulārām izpausmēm | 92,3% (12)     | 66,7% (58)     |
| Ar ekstraartikulārām izpausmēm  | 7,7% (1)       | 33,3% (29)     |



11. attēls. Ekstraartikulāro manifestāciju skaits vīruspozitīviem un vīrusnegatīviem RA slimniekiem

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 (sk. 9.7. pielikumu). Ekstraartikulāro izpausmju skaits daudz lielāks ir vīruspozitīviem nekā vīrusnegatīviem RA pacientiem.

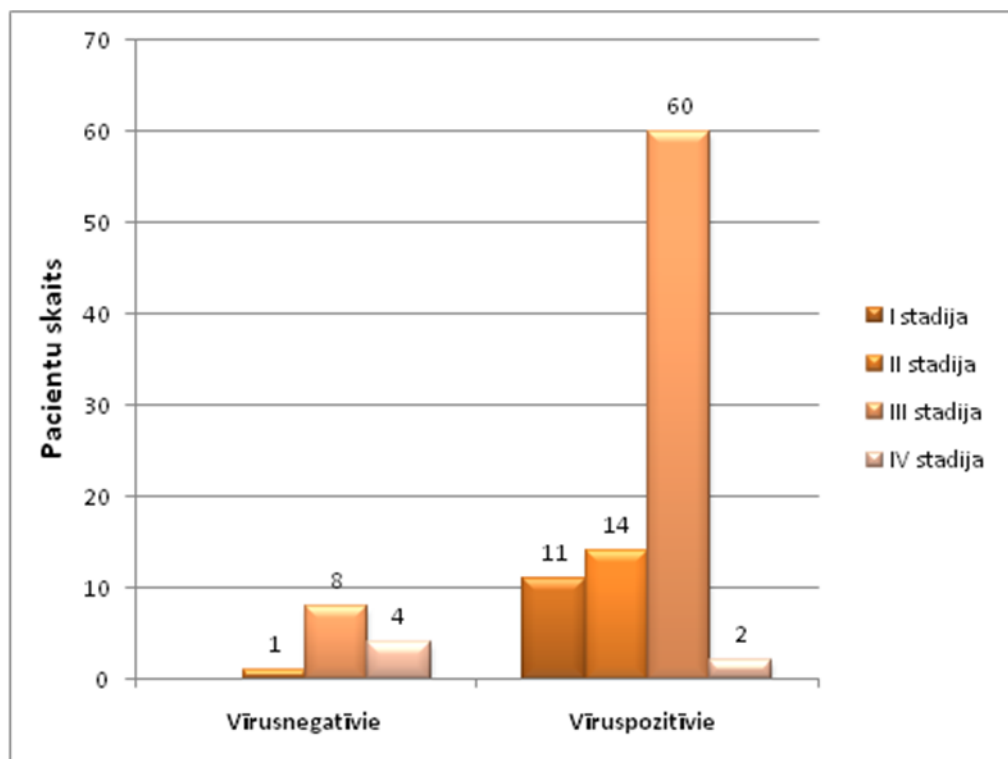
Vīrusnegatīviem un vīruspozitīviem RA slimniekiem novērota starpība rentgenstadiju sadalē (sk. 14. tab.).

14. tabula

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 (sk. 9.9. pielikumu). Vīruspozitīviem RA slimniekiem novērota III rentgenstadijas prevalēšana (sk. 12. att.).



12. attēls. Rentgenstadiju sadale starp vīrusnegatīviem un vīruspozīviem RA slimniekiem

Vīrusnegatīviem un vīruspozīviem RA slimniekiem novērota RF starpība (sk. 15. tab.):

15. tabula

RF starpība vīrusnegatīviem un vīruspozīviem RA slimniekiem

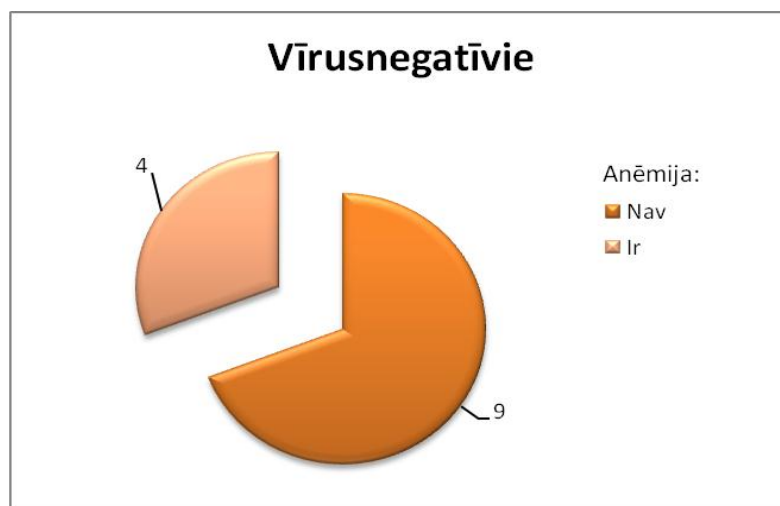
|              | Vīrusnegatīvie | Vīruspozīvie |
|--------------|----------------|--------------|
| RF negatīvie | 23,1% (3)      | 17,2% (15)   |
| RF pozitīvie | 76,9% (10)     | 82,8% (72)   |

Statistiski ticama atšķirība netika novērota (sk. 9.10. pielikumu).

Visi RA slimnieki tika iedalīti divās grupās:

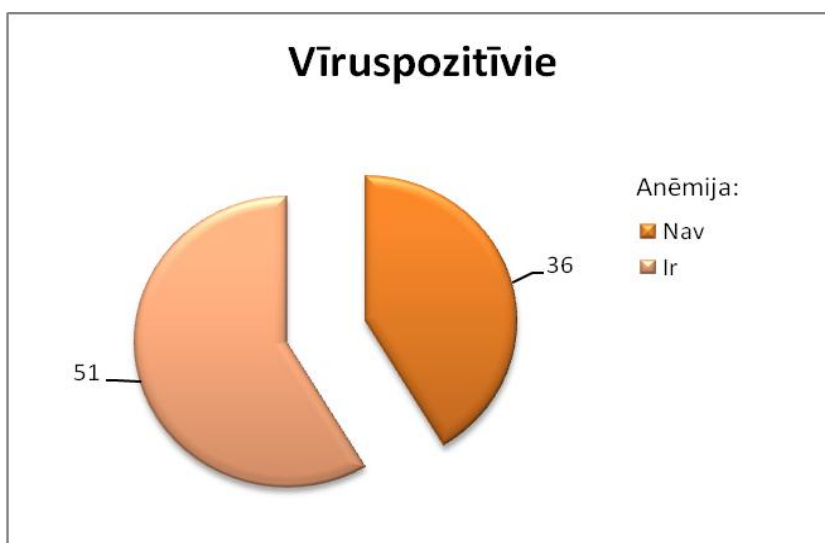
- 1) Bez anēmijas: Hb līmenis  $\geq 12.0$  g/l
- 2) Ar anēmiju: Hb līmenis  $< 12,0$  g/l.

9 vīrusnegatīviem RA slimniekiem (69,2%) anēmija netika konstatēta; anēmija novērota 4 (30,8%) vīrusnegatīviem RA slimniekiem (sk. 13. att.).



13. attēls. Anēmija vīrusnegatīviem RA slimniekiem

36 vīruspozitīviem RA slimniekiem (41,4%) anēmija netika konstatēta; anēmija bija 51 (58,6%) vīruspozitīvam RA slimniekam (sk. 14. att.).



14. attēls. Anēmija vīruspozitīviem RA slimniekiem

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 (sk. 10.1. pielikumu).

#### 5.7.4. Korelācijas analīze

Vīrusnegatīvo un vīruspozitīvo RA slimnieku grupām tika veikta korelācijas analīze pēc šādiem raksturlielumiem: RS, Loc, CRO, Tr, EGĀ, Hb (sk. 11.1., 11. 2. pielikumu).

Iegūtie statistiski ticamie rezultāti sniegti 16. tabulā.

16. 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*<br>p=0,044  |                     |                     |                     | +0,292**<br>p=0,006 |                     |                     |
| Loc |                 |                     |                 |                    |                 | +0,221*<br>p=0,040  |                     |                     |                     |                     |                     |                     |
| CRO |                 | +0,217*<br>p=0,044  |                 | +0,221*<br>p=0,040 |                 |                     |                     | +0,325**<br>p=0,002 |                     | +0,476**<br>p=0,000 |                     | -0,223*<br>p=0,038  |
| Tr  |                 |                     |                 |                    |                 | +0,325**<br>p=0,002 |                     |                     |                     | +0,387**<br>p=0,000 | -0,785**<br>p=0,001 | -0,352**<br>p=0,001 |
| EGĀ |                 | +0,292**<br>p=0,006 |                 |                    |                 | +0,476**<br>p=0,000 |                     | +0,387**<br>p=0,000 |                     |                     | +0,780**<br>p=0,002 | -0,443**<br>p=0,000 |
| Hb  |                 |                     |                 |                    |                 | -0,223*<br>p=0,038  | -0,785**<br>p=0,001 | -0,352**<br>p=0,001 | +0,780**<br>p=0,002 | -0,443**<br>p=0,000 |                     |                     |

RS – rīta stīvums, stundas; Loc – iesaistīto locītavu skaits; CRO – C reaktīvais olbaltums, mg/l; Tr – trombocīti, x 10<sup>9</sup>/l; EGĀ – eritrocītu grimšanas ātrums (Vestergreņa 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:

- 1) starp CRO un RS, +0,217\*: jo augstāks CRO līmenis, jo ilgāks rīta stīvums, p=0,044;
- 2) starp CRO un Loc, +0,221\*: jo augstāks CRO līmenis, jo vairāk iesaistīto locītavu, p=0,040;
- 3) starp CRO un Tr, +0,325\*\*: jo augstāks CRO līmenis, jo vairāk trombocītu, p=0,002;
- 4) starp CRO un EGĀ, +0,476\*\*: jo augstāks CRO līmenis, jo lielāks EGĀ, p<0,001;
- 5) starp CRO un Hb, -0,223\*: jo augstāks CRO līmenis, jo zemāks Hb līmenis, p=0,038;
- 6) starp EGĀ un RS, +0,292\*\*: jo lielāks EGĀ, jo ilgāks rīta stīvums, p=0,006;
- 7) starp EGĀ un Tr, +0,387\*\*: jo lielāks EGĀ, jo vairāk trombocītu, p<0,001;
- 8) starp EGĀ un Hb, -0,443\*\*: jo lielāks EGĀ, jo zemāks Hb līmenis, p<0,001;

9) starp Tr un Hb,  $-0,352^{**}$ : jo vairāk trombocītu, jo zemāks Hb līmenis,  $p=0,001$ .

Vīrusnegatīviem RA slimniekiem novērotas procesa aktivitātes raksturlielumu sakarības:

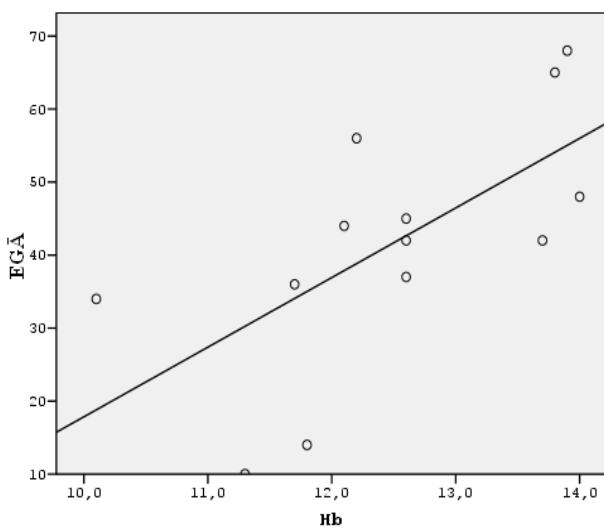
- 1) starp Tr un Hb,  $-0,785^{**}$ : jo vairāk trombocītu, jo zemāks Hb līmenis,  $p=0,001$ ;
- 2) starp EGĀ un Hb,  $+0,780^{**}$ : jo lielāks EGĀ, jo augstāks Hb līmenis,  $p=0,002$ .

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

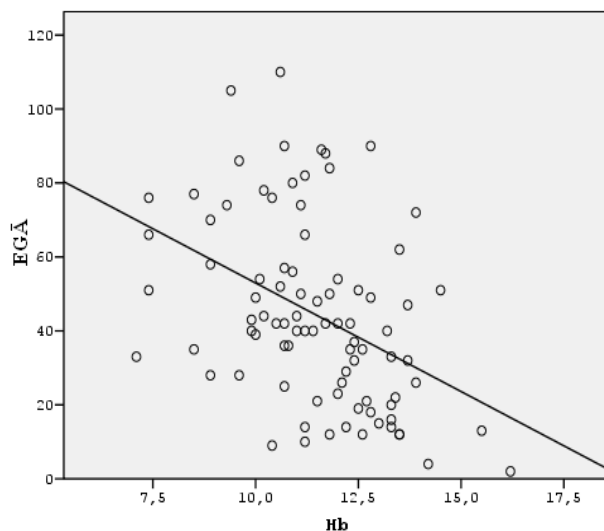
Vīrusnegatīviem RA slimniekiem korelāciju ir daudz mazāk un neatspoguļo slimības aktivitātes raksturlielumu sakarības.

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. 15. un 16. att.).



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



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

Salīdzinot RA slimniekus ar B19V infekcijas marķieriem un RA slimniekus, kam šo marķieru nav, var secināt:

- 1) Augstāka reimatoīda procesa aktivitāte novērota RA slimniekiem ar B19V marķieriem, par ko liecina:
  - a) ilgāks vidējais rīta stīvums vīruspozitīviem RA slimniekiem nekā vīrusnegatīviem RA slimniekiem ( $p=0,005$ );
  - b) zemāks vidējais HB līmenis vīruspozitīviem RA slimniekiem, salīdzinot ar vīrusnegatīviem RA slimniekiem ( $p=0,047$ );
  - c) vairāk RA aktivitātes raksturlielumu statistiski nozīmīgu korelāciju vīruspozitīviem RA slimniekiem;
  - d) anēmija biežāk sastopama vīruspozitīviem RA slimniekiem nekā vīrusnegatīviem RA slimniekiem ( $p=0,076$ ; krusteniskā attiecība jeb *odds ratio* 1,16; 95% ticamības intervāls: 0,98–1,37);
  - e) ekstraartikulāro manifestāciju manāmi vairāk bija vīruspozitīviem RA slimniekiem nekā vīrusnegatīviem RA slimniekiem ( $p=0,101$ ; krusteniskā attiecība jeb *odds ratio* 1,17; 95% ticamības intervāls: 1,03–1,32).
- 2) Par sliktāku prognozi RA slimniekiem ar B19V infekcijas marķieriem liecina augstāks vidējais RF līmenis vīruspozitīviem RA slimniekiem nekā vīrusnegatīviem RA slimniekiem ( $p=0,096$ ).
- 3) Par smagāku RA formu slimniekiem ar B19V marķieriem liecina statistiski nozīmīga starpība rentgenstadiju sadalē starp vīruspozitīviem un vīrusnegatīviem RA slimniekiem ( $p=0,001$ ) un III rentgenstadijas prevalēšana vīruspozitīviem RA slimniekiem.

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

No 23 neRA slimniekiem (sk. 17. tab.) 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:  $1,9 \pm 0,1 \times 10^9/l$ .

Vidējo skaitļu aprēķināšana piedāvāta pielikumā (sk. 6.1. pielikumu).

17. tabula

Analīžu rezultāti neRA pacientiem

| Analīžu rezultāti | neRA pacienti<br>23 (100%) |
|-------------------|----------------------------|
| Negatīvs          | 5 (21,7%)                  |
| Pozitīvs          | 18 (78,3%)                 |
| IgG pozitīvs      | 16 (69,6%)                 |
| IgM pozitīvs      | 3 (13%)                    |
| DNS pozitīvi      | 4 (17,4%)                  |
| Plazmas DNS       | 3                          |
| PAL DNS           | 1                          |
| Plazmas, PAL DNS  |                            |

Sadalot neRA grupu apakšgrupās pēc nozoloģijas, tika iegūti šādi rezultāti. No 15 OA slimniekiem (sk. 18. tab.) 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:  $246 \pm 17 \times 10^9/l$ .

$10^9/l$ . Vidējais limfocītu skaits:  $1,9 \pm 0,1 \times 10^9/l$ . Vidējo skaitļu aprēķināšana piedāvāta pielikumā (sk. 7.1. pielikumu).

18. tabula

Analīžu rezultāti OA pacientiem

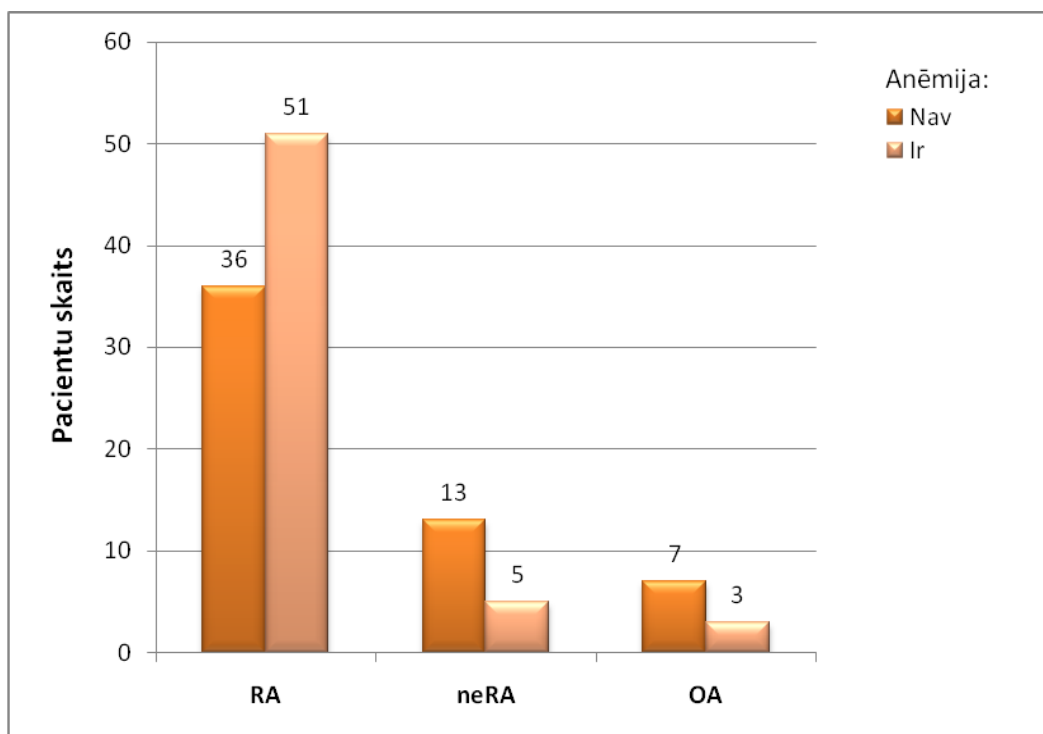
| Analīžu rezultāti | OA pacienti<br>15 (100%) |
|-------------------|--------------------------|
| Negatīvs          | 5 (33%)                  |
| Pozitīvs          | 10 (67%)                 |
| IgG pozitīvs      | 9 (60%)                  |
| IgM pozitīvs      | 3 (20%)                  |
| DNS pozitīvs      | 3 (20%)                  |
| Plazmas DNS       | 2                        |
| PAL DNS           | 1                        |
| Plazmas, PAL DNS  | 0                        |

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  $\times 10^9/l$ .

### 5.9. 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), sk. 17. attēlu.



17. attēls. Anēmija RA slimniekiem ar B19V infekcijas marķieriem, neRA slimniekiem ar B19V infekcijas marķieriem un OA slimniekiem ar B19V infekcijas marķieriem

- 1) 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 (sk. 8.1. pielikumu).
- 2) 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 (sk. 8.2 pielikumu).

### 5.10. Reimatoīdā artrīta slimnieku grupas

Pēc B19V infekcijas marķieriem tika izveidotas 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 (turpmāk IgG pozitīvie RA slimnieki);
2. grupa – 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 – B19V DNS (B19V DNS PAL) pozitīvie slimnieki ar/bez IgG antivielām kā latentā/persistenta B19V infekcijas forma (turpmāk DNS pozitīvie RA slimnieki);
4. grupa – RA slimnieki bez vīrusa marķieriem (turpmāk vīrusnegatīvie slimnieki).

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. 19. tab.), seropozitīvo slimnieku skaits (sk. 20. tab.), ekstraartikulārās izpausmes (sk. 21. tab.), rentgenstadijas (sk. 22. tab.), RA slimnieku ar anēmiju skaits katrā grupā (sk. 23. tab.).

Vidējo skaitļu aprēķināšana piedāvāta pielikumos (sk. 18., 18.1., 18.2. pielikumu).

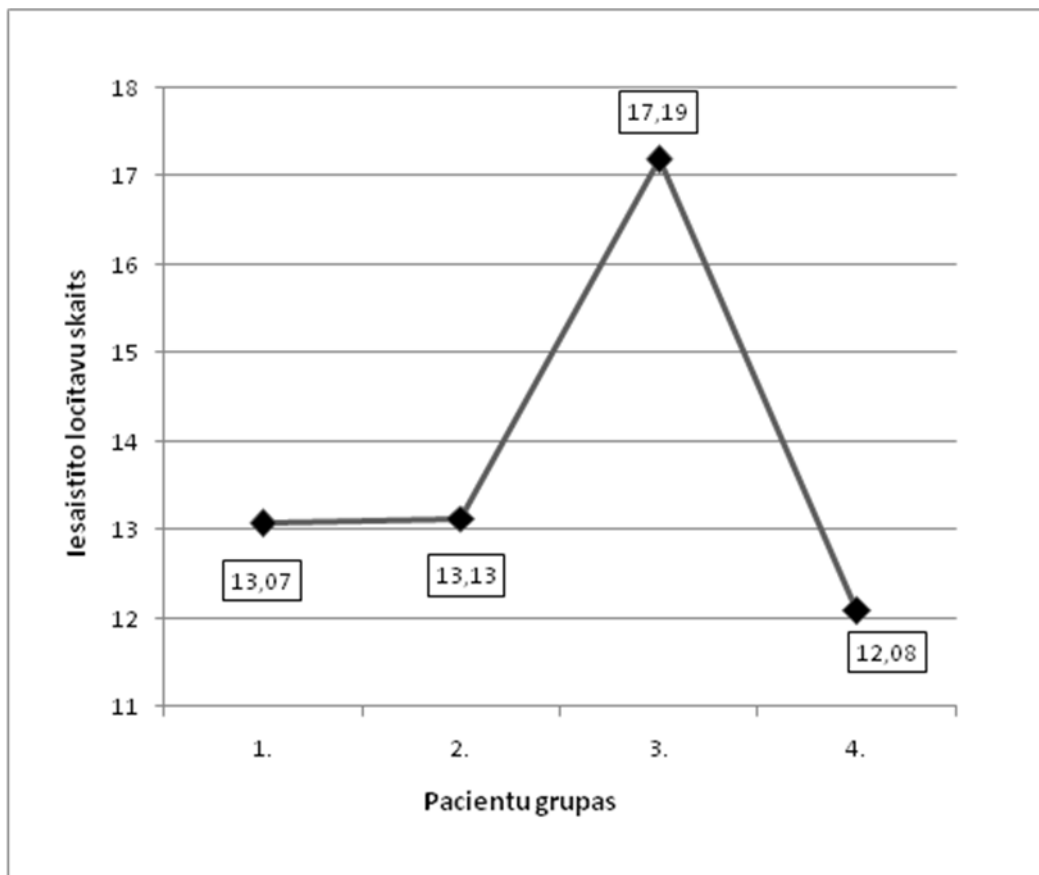
19. tabula

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, x 10<sup>9</sup>/l  
EGĀ – vidējais eritrocītu grimšanas ātrums (Vestergrēna metode), mm/h; Hb – vidējais hemoglobīna līmenis, g/l  
Lim – vidējais limfocītu skaits, x 10<sup>9</sup>/l

Viena faktora dispersiju analīze parādīja statistisku atšķirību (sk. 18., 18.1., 18.2. pielikumu) starp 1. un 3. grupu, starp 3. un 4. grupu pēc iesaistīto locītavu skaita (sk. 18. att.).

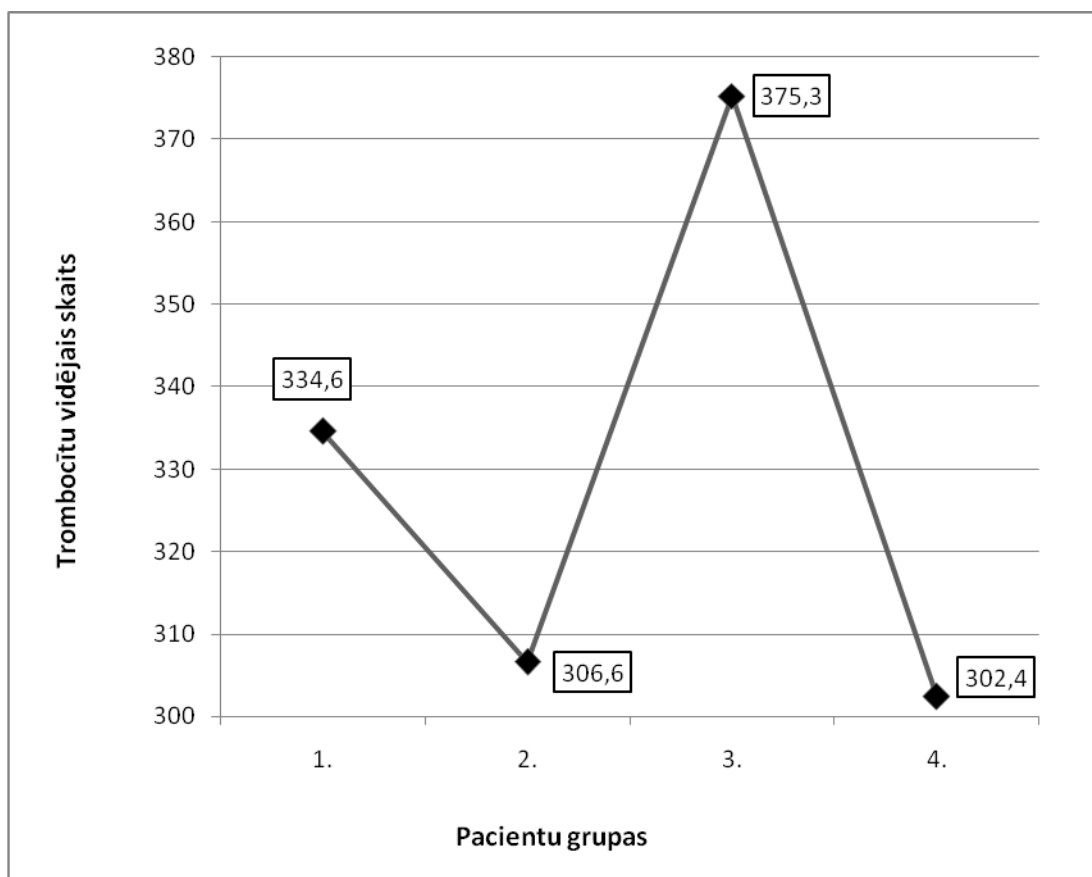


18. attēls. Iesaistīto locītavu skaits

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 (sk. 18., 18.1., 18.2. pielikumu) starp 2. un 3. grupu, 3. un 4. grupu pēc trombocītu skaita (sk. 19. att.).

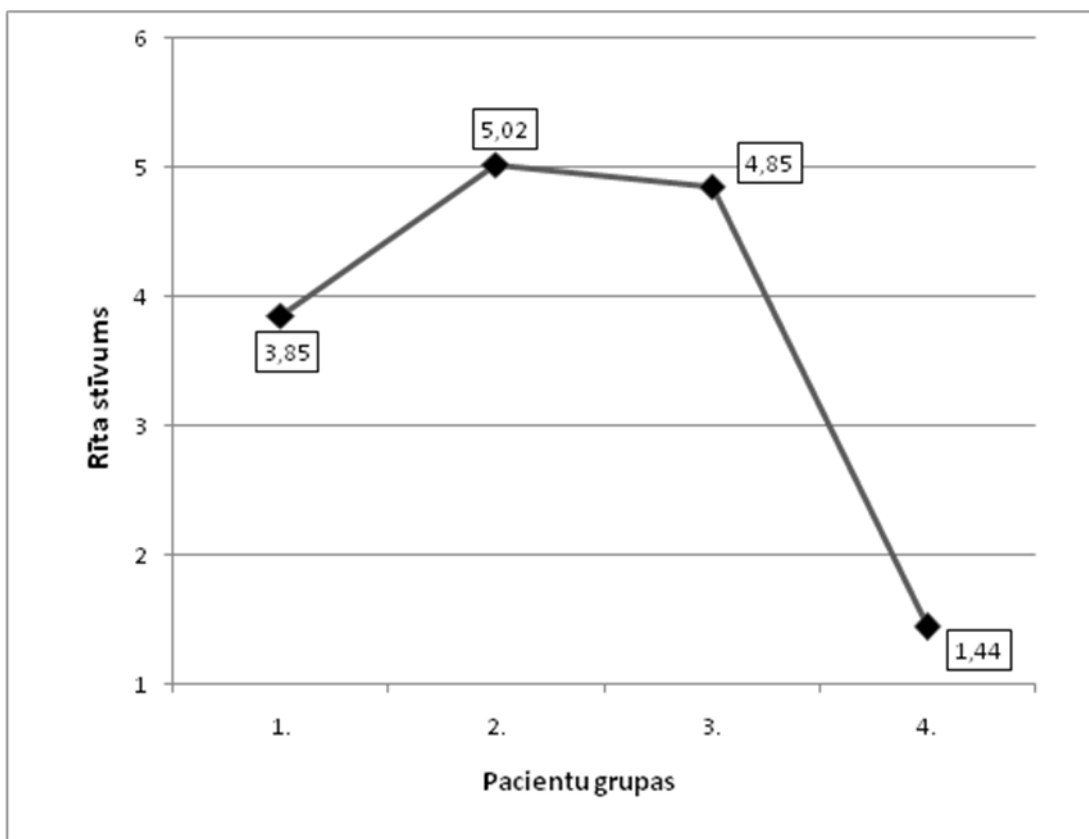


19. attēls. Trombocītu skaits

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 (sk. 18., 18.1., 18.2. pielikumu) 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 (sk. 20. att.). Rīta stīvums bija statistiski ticami ilgāks katrā vīruspozitīvo RA slimnieku grupā nekā vīrusnegatīvo RA slimnieku grupā.

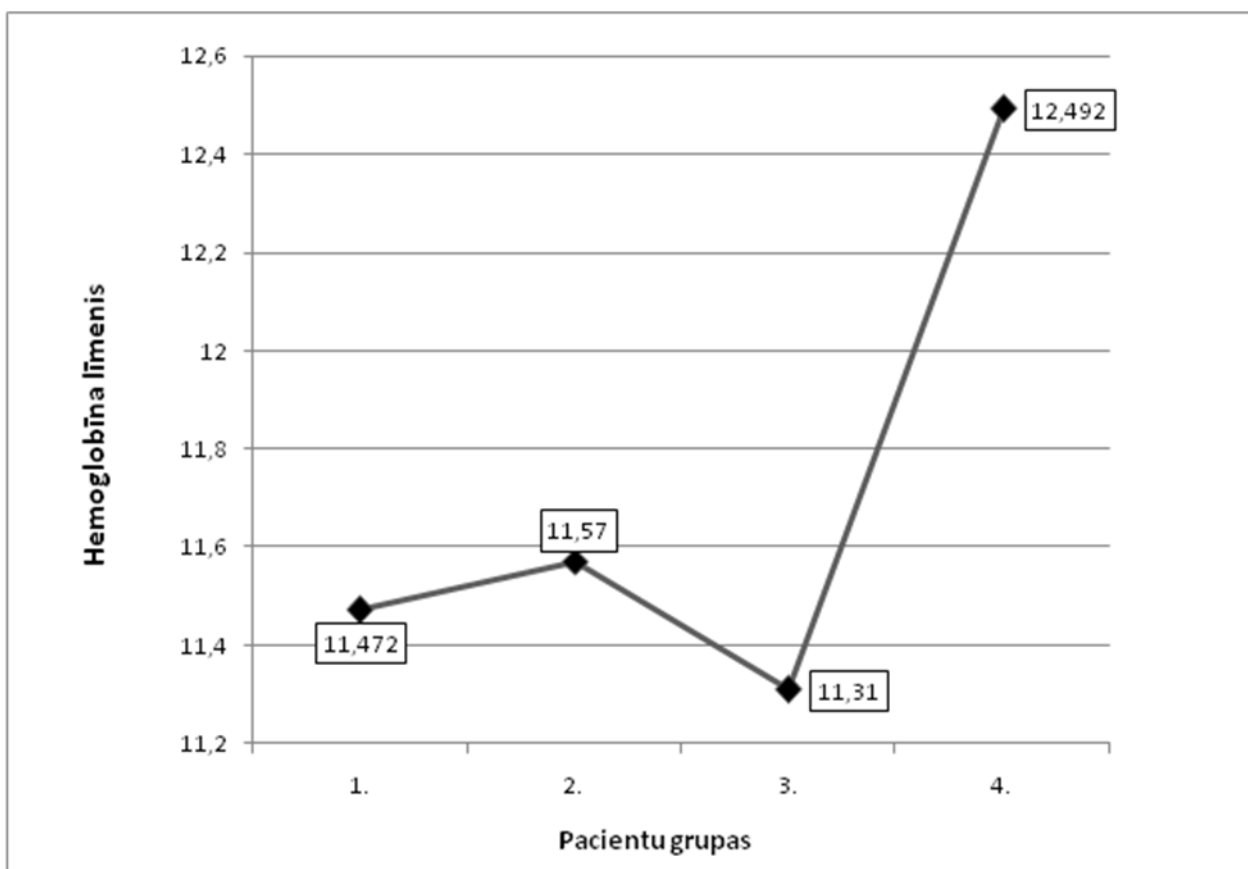


20. attēls. Vidējais rīta stīvums

Viena faktora dispersiju analīze parādīja statistisku atšķirību (sk. 18., 18.1., 18.2. pielikumu) starp 3. un 4. grupu; starp 1. un 4. grupu vidējā Hb līmeņa ziņā (sk. 21. att.).

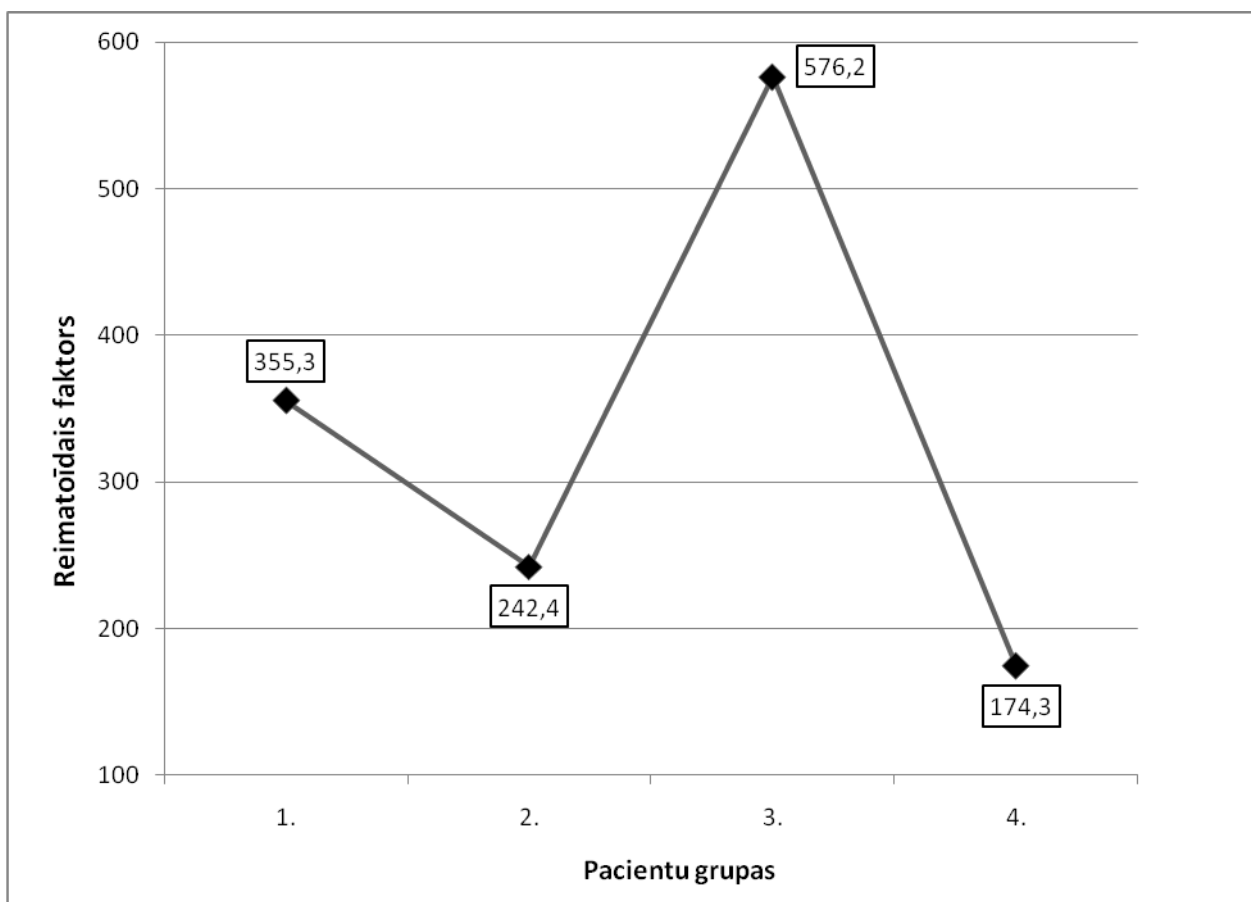
DNS pozitīviem RA slimniekiem (3. grupa) bija zemāks (statistiskās atšķirības tendence) hemoglobīna līmenis nekā vīrusnegatīviem RA slimniekiem (4. grupa),  $p=0,057$ .

IgG pozitīviem RA slimniekiem (1. grupa) bija zemāks (statistiskās atšķirības tendence) hemoglobīna līmenis nekā vīrusnegatīviem RA slimniekiem (4. grupa),  $p=0,067$ .



21. attēls. Vidējais hemoglobīna līmenis

Viena faktora dispersiju analīze parādīja statistisku atšķirību (sk. 18., 18.1., 18.2. pielikumu) starp 2. un 3. grupu, starp 3. un 4. grupu vidējā RF (RF pozitīviem RA slimniekiem) līmeņa ziņā (sk. 22. att.). 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),  $p=0,055$ .



22. attēls. Vidējais reimatoīdā faktora līmenis

Katrā RA slimnieku grupā aprēķināts RF pozitīvo un RF negatīvo slimnieku skaits (sk. 20. tab.).

20. tabula

RF pozitīvie un RF negatīvie RA slimnieki

|              | 1. grupa (43) | 2. grupa (23) | 3. grupa (21) | 4. grupa (13) |
|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| RF negatīvie | 11,6% (5)     | 17,4% (4)     | 28,6% (6)     | 23,1% (3)     |
| RF pozitīvie | 88,4% (38)    | 82,6% (19)    | 71,4% (15)    | 76,9% (10)    |

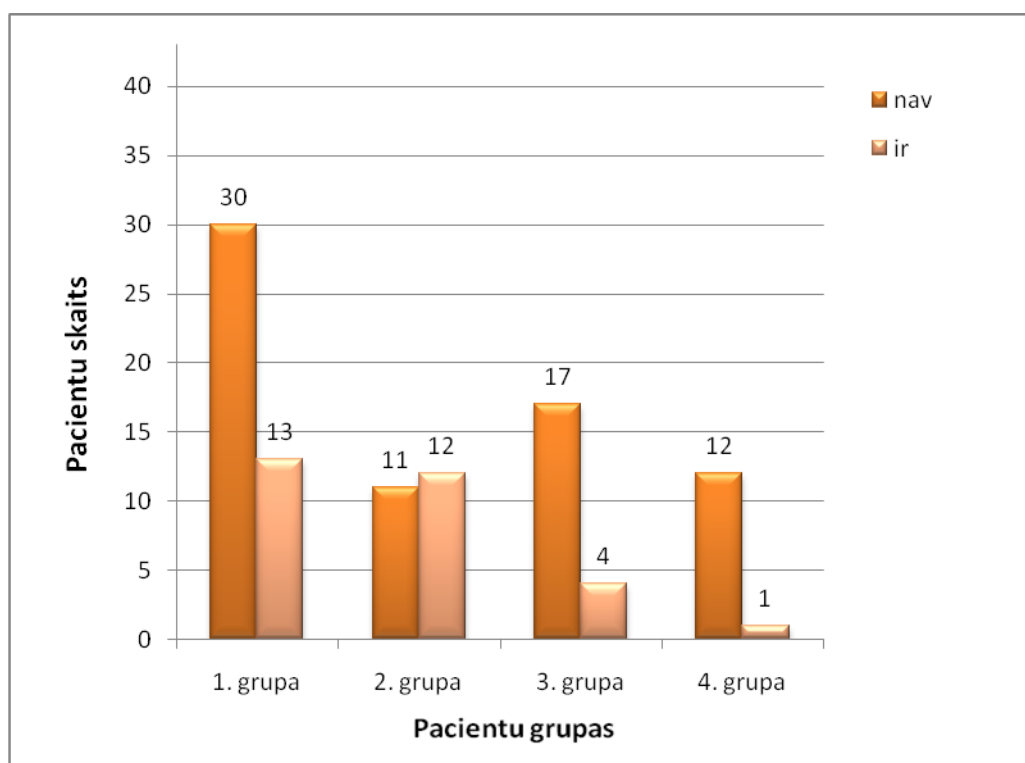
Statistiski ticamas atšķirības netika novērotas ( sk.19.3., 19.4., 19.5. pielikumu).

Katrā RA slimnieku grupā aprēķināts ekstraartikulāro manifestāciju skaits (sk. 21. tab. un 23. att.).

21. tabula

Ekstraartikulārās manifestācijas RA slimnieku grupās

|     | 1. grupa   | 2. grupa   | 3. grupa   | 4. grupa   |
|-----|------------|------------|------------|------------|
| Nav | 69,8% (30) | 47,8% (11) | 81,0% (17) | 92,3% (12) |
| Ir  | 30,2% (13) | 52,2% (12) | 19,0% (4)  | 7,7% (1)   |



23. attēls. Ekstraartikulārās manifestācijas RA slimnieku grupās

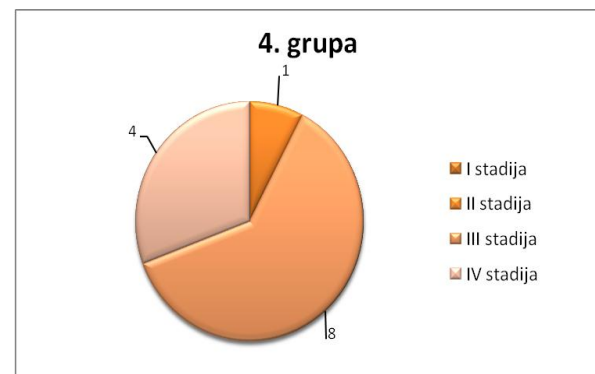
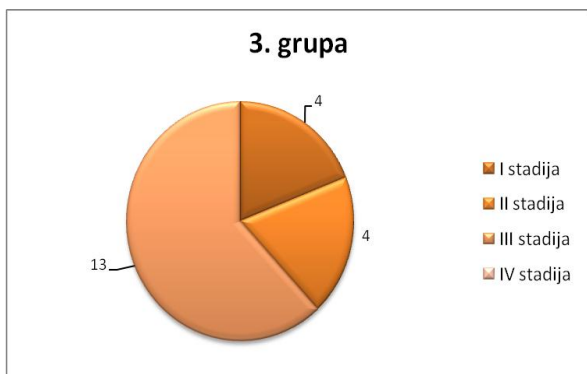
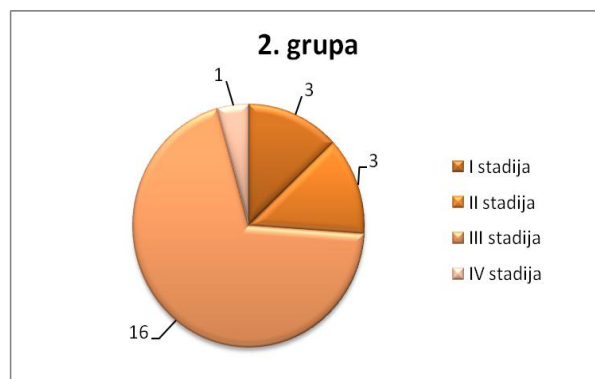
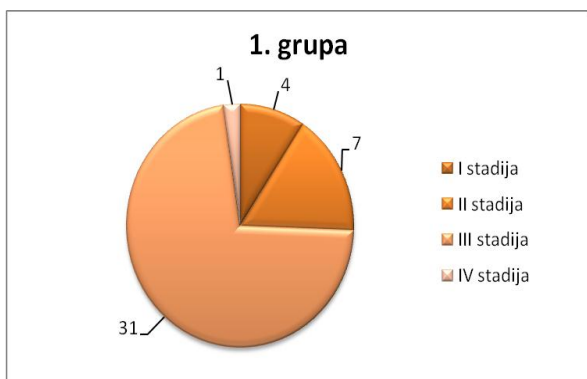
Fišera eksaktais tests parādīja statistiski ticamu atšķirību pēc ekstraartikulārām manifestācijām tikai starp 2. un 4. grupu,  $p=0,011$ ; krusteniskā attiecība jeb *odds ratio* 1,93; 95% ticamības intervāls: 1,23–3,04 (sk. 20.1., 20.2., 20.3. pielikumu). IgM pozitīviem RA slimniekiem (2. grupa) bija statistiski ticami lielāks ekstraartikulāro izpausmju skaits nekā vīrusnegatīviem RA slimniekiem (4. grupa).

Katrā RA slimnieku grupā aprēķināts rentgenstadiju sadalījums (sk. 22. tab. un 24. att.).

22. tabula

Rentgenstadiju sadalījums RA slimnieku grupās

|             | 1. grupa   | 2. grupa   | 3. grupa   | 4. grupa  |
|-------------|------------|------------|------------|-----------|
| I stadija   | 9,3% (4)   | 13% (3)    | 19% (4)    | 0% (0)    |
| II stadija  | 16,3% (7)  | 13% (3)    | 19% (4)    | 7,7% (1)  |
| III stadija | 72,1% (31) | 69,6% (16) | 61,9% (13) | 61,5% (8) |
| IV stadija  | 2,3% (1)   | 4,3% (1)   | 0% (0)     | 30,8% (4) |



24. attēls. Rentgenstadiju sadalījums RA slimnieku grupās

Statistiski ticama atšķirība novērota pēc rentgenstadiju sadales (sk. 21.1., 21.2., 21.3. pielikumu):

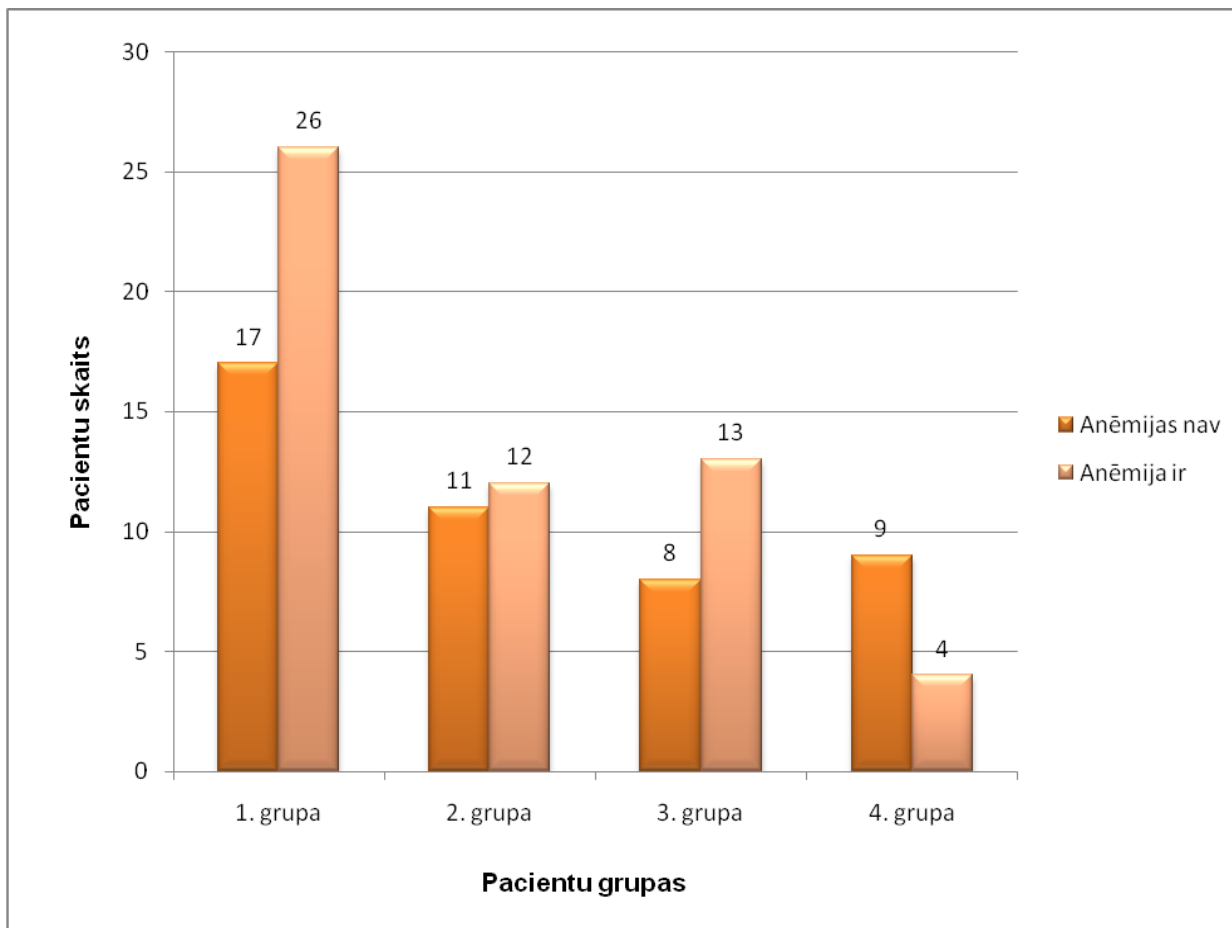
- 1) starp 3. un 4. grupu,  $p=0,022$ , Hī kvadrāta tests;
- 2) starp 1. un 4. grupu,  $p=0,012$ , Hī kvadrāta tests.

Katrā RA slimnieku grupā izdalīti cilvēki ar anēmiju un bez tās (sk. 23. tab. un 25. att.).

23. tabula

RA slimnieki ar anēmiju un bez tās

|              | 1. grupa   | 2. grupa   | 3. grupa   | 4. grupa  |
|--------------|------------|------------|------------|-----------|
| Anēmijas nav | 39,5% (17) | 47,8% (11) | 38,1% (8)  | 69,2% (9) |
| Anēmija ir   | 60,5% (26) | 52,2% (12) | 61,9% (13) | 30,8% (4) |



25. attēls. RA slimnieki ar anēmiju un bez tās

Statistiski ticama atšķirība netika novērota (sk. 22.1., 22.2., 22.3., 22.4. pielikumu).

Pētāmās RA slimnieku grupās tika veikta korelācijas analīze pēc šādiem raksturlielumiem: RS, Loc, CRO, Tr, EGĀ, Hb (sk. 23.1., 23.2. pielikumu). Iegūtie statistiski ticamie rezultāti sniegti 24., 25., 26., 27. tabulā.

24. tabula

## Korelācijas analīze 1. slimnieku grupā

|     | RS | Loc | CRO                 | Tr                  | EGĀ                 | Hb                  |
|-----|----|-----|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| RS  |    |     |                     |                     |                     |                     |
| Loc |    |     |                     |                     |                     |                     |
| CRO |    |     |                     | +0,482**<br>p=0,001 | +0,485**<br>p=0,001 |                     |
| Tr  |    |     | +0,482**<br>p=0,001 |                     | +0,435**<br>p=0,004 | -0,352*<br>p=0,020  |
| EGĀ |    |     | +0,485**<br>p=0,001 | +0,435**<br>p=0,004 |                     | -0,403**<br>p=0,007 |
| Hb  |    |     |                     | -0,352*<br>p=0,020  | -0,403**<br>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).

25. tabula

## Korelācijas analīze 2. slimnieku grupā

|     | RS                  | Loc                | CRO                | Tr | EGĀ                 | Hb                  |
|-----|---------------------|--------------------|--------------------|----|---------------------|---------------------|
| RS  |                     |                    | +0,524*<br>p=0,010 |    | +0,605**<br>p=0,002 |                     |
| Loc |                     |                    | +0,469*<br>p=0,024 |    |                     |                     |
| CRO | +0,524*<br>p=0,010  | +0,469*<br>p=0,024 |                    |    | +0,430*<br>p=0,040  |                     |
| Tr  |                     |                    |                    |    |                     |                     |
| EGĀ | +0,605**<br>p=0,002 |                    | +0,430*<br>p=0,040 |    |                     | -0,555**<br>p=0,006 |
| Hb  |                     |                    |                    |    | -0,555**<br>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).

26. tabula

Korelācijas analīze 3. slimnieku grupā

|     | RS | Loc | CRO                | Tr                 | EGĀ                | Hb                 |
|-----|----|-----|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| RS  |    |     |                    |                    |                    |                    |
| Loc |    |     |                    |                    |                    |                    |
| CRO |    |     |                    |                    | +0,541*<br>p=0,011 |                    |
| Tr  |    |     |                    |                    | +0,461*<br>p=0,035 | -0,494*<br>p=0,023 |
| EGĀ |    |     | +0,541*<br>p=0,011 | +0,461*<br>p=0,035 |                    | -0,479*<br>p=0,028 |
| Hb  |    |     |                    | -0,494*<br>p=0,023 | -0,479*<br>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).

27. tabula

Korelācijas analīze 4. slimnieku grupā

|     | RS | Loc | CRO | Tr                  | EGĀ                 | Hb                  |
|-----|----|-----|-----|---------------------|---------------------|---------------------|
| RS  |    |     |     |                     |                     |                     |
| Loc |    |     |     |                     |                     |                     |
| CRO |    |     |     |                     |                     |                     |
| Tr  |    |     |     |                     |                     | -0,785**<br>p=0,001 |
| EGĀ |    |     |     |                     |                     | +0,780**<br>p=0,002 |
| Hb  |    |     |     | -0,785**<br>p=0,001 | +0,780**<br>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.

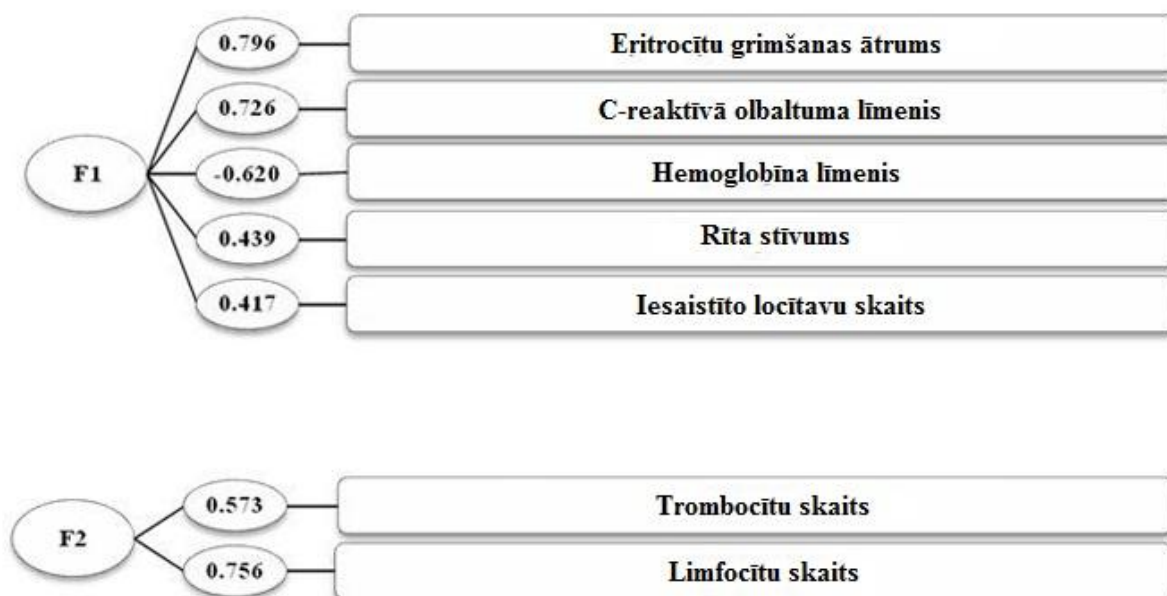
Apkopojot RA slimnieku grupu salīdzinājumu, var secināt:

- 1) RA slimnieki, kam noteiktas B19V genoma secības klātbūtne PAL DNS, pēc slimības raksturlielumiem statistiski atšķiras no vīrusnegatīviem RA slimniekiem, par ko liecina:
  - a) lielāks vidējais iesaistīto locītavu skaits B19V DNS pozitīviem slimniekiem ( $p=0,057$ );
  - b) lielāks vidējais trombocītu skaits B19V DNS pozitīviem slimniekiem ( $p=0,044$ );
  - c) ilgāks vidējais rīta stīvums B19V DNS pozitīviem slimniekiem ( $p=0,013$ );
  - d) zemāks vidējais Hb līmenis B19V DNS pozitīviem slimniekiem ( $p=0,057$ );
  - e) augstāks vidējais RF līmenis B19V DNS pozitīviem slimniekiem ( $p=0,055$ ).
- 2) Vīruspozitīvo RA slimnieku grupām novērots:
  - a) lielāks vidējais iesaistīto locītavu skaits DNS pozitīviem slimniekiem nekā IgG pozitīviem slimniekiem ( $p=0,042$ );
  - b) lielāks vidējais trombocītu skaits DNS pozitīviem slimniekiem nekā IgM pozitīviem slimniekiem ( $p=0,027$ );
  - c) augstāks vidējais RF līmenis DNS pozitīviem slimniekiem nekā IgM pozitīviem slimniekiem ( $p=0,059$ );

- d) IgG pozitīviem RA slimniekiem ir daudz zemāks hemoglobīna līmenis nekā vīrusnegatīviem RA slimniekiem ( $p=0,067$ );
  - e) katra vīruspozitīvā RA slimnieku grupa statistiski ticami atšķiras no vīrusnegatīvo RA slimnieku grupas rīta stīvuma vidējā ilguma ziņā;
  - f) ekstraartikulāro manifestāciju ir statistiski ticami vairāk IgM pozitīviem RA slimniekiem nekā vīrusnegatīviem RA slimniekiem ( $p=0,011$ ; krusteniskā attiecība jeb *odds ratio* 1,93; 95% ticamības intervāls: 1,23–3,04);
  - g) maksimāli daudz korelāciju novērots RA slimniekiem ar B19V IgG un B19V IgM; korelācijas atspoguļo slimības aktivitātes raksturlielumu sakarību; slimniekiem ar B19V DNS korelāciju skaits ir nenozīmīgi mazāks; korelācijas atspoguļo slimības aktivitātes raksturlielumu sakarības. Vīrusnegatīviem RA slimniekiem korelāciju ir daudz mazāk nekā katrai vīruspozitīvo RA slimnieku grupai un neatspoguļo slimības aktivitātes raksturlielumu sakarības.
- 3) Novērota statistiski ticama starpība rentgenstadiju sadalē
- a) RA slimniekiem, kam noteiktas B19V genoma secības klātbūtne PAL DNS, un vīrusnegatīviem RA slimniekiem ( $p=0,022$ );
  - b) RA slimniekiem, kam noteiktas B19V IgG, un vīrusnegatīviem RA slimniekiem ( $p=0,012$ ).

### 5.11. 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. 24.0. pielikumu un 26. 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.



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

Aktivitātes kopfaktors F1 vērtības ziņā iedalāms trīs līmeņos: zems, vidējs, augsts (sk. 28. tab.) un attiecīgi zema, vidēja un augsta reimatoīda procesa aktivitāte..

28. tabula

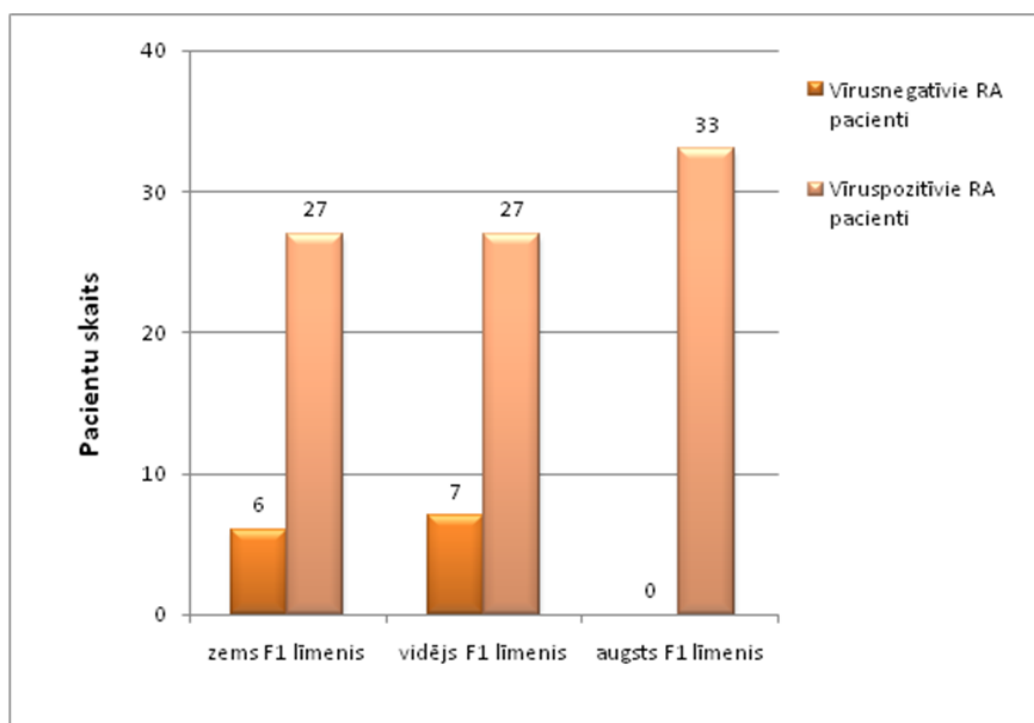
Aktivitātes kopfaktora F1 līmeņi

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

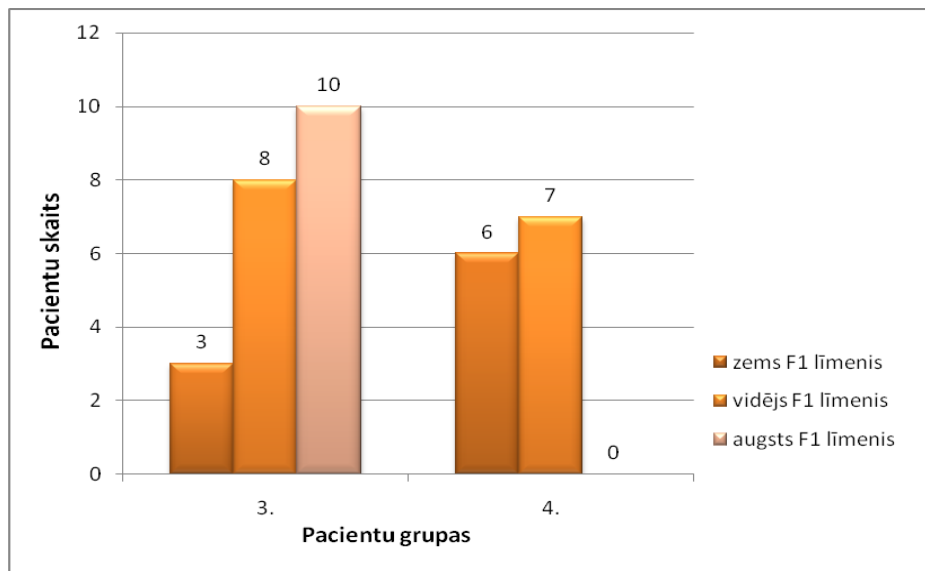
Katra grupa savā nozīmē bija statistiski ticami atšķirīga pēc visiem raksturlielumiem,  $p < 0,0001$  (sk. 24. pielikumu).

Salīdzinot RA slimniekus ar B19V marķieriem un vīrusnegatīvos RA slimniekus (sk. 27. 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 (sk. 25. pielikumu).



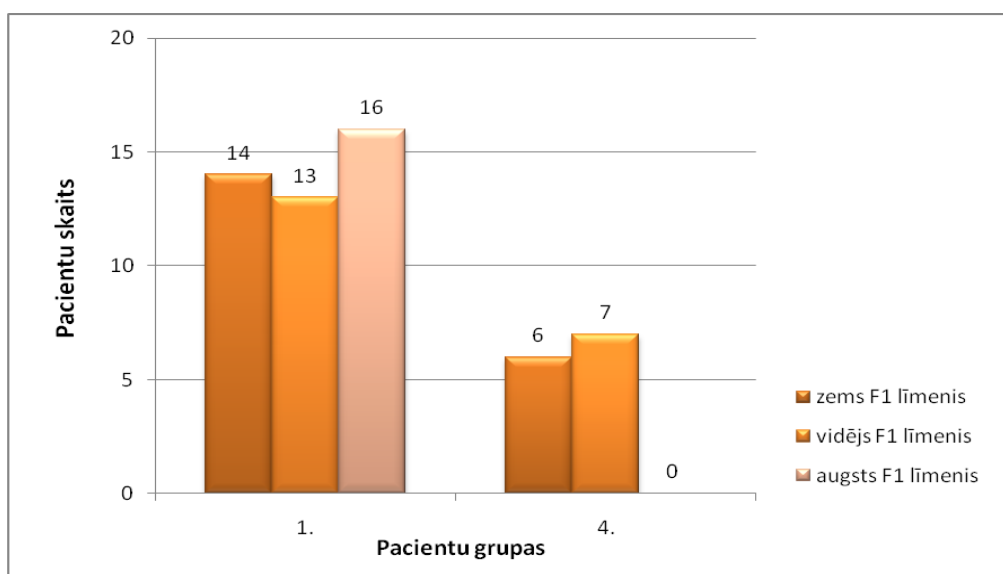
27. attēls. F1 līmenis un RA slimnieki ar/bez B19V infekcijas marķieriem

Analizējot F1 faktora un RA slimnieku grupu attiecības (sk. 26.1. pielikumu), tika iegūtas statistiski ticamas atšķirības: starp 3. un 4. grupu,  $p=0,008$ , Hī kvadrāta tests (sk. 28. att. un 26.2. pielikumu); starp 1. un 4. grupu,  $p=0,032$ , Hī kvadrāta tests (sk. 29. att. un 26.3. pielikumu).



28. 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).



29. 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).

Apkopojot analīzes rezultātus, var secināt:

1. Fakts, ka ar matemātiskās statistikas metodi (faktoranalīzes metodi) tiek izdalīts matemātiskais rādītājs F1, kas ietver RA aktivitātes galvenos raksturlielumus uz pētījumā pārstāvētā materiāla bāzes, apstiprina veiktā pētījuma korektumu.
2. Visiem slimniekiem ar augstu F1 faktora līmeni ir B19V marķieri, kas ir statistiski ticami ( $p=0,024$ ).
3. Starp RA slimniekiem, kam noteikta B19V DNS PAL DNS paraugos, ir statistiski ticami vairāk pacientu ar aktivitātes kopfaktora F1 augstu līmeni nekā starp vīrusnegatīviem RA slimniekiem ( $p=0,008$ ).
4. Starp RA slimniekiem, kam noteiktas B19V IgG antivielas, ir statistiski ticami vairāk pacientu ar aktivitātes kopfaktora F1 augstu līmeni nekā starp vīrusnegatīviem RA slimniekiem ( $p=0,032$ ).

## 6. 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; HLA-DR\*4 pozitīviem slimniekiem biežāk attīstās artrīts pēc B19V infekcijas; B19V inficētiem cilvēkiem noteiktas RF un anti-CCP antivielas; paaugstināts anti-B19V IgM antivielu un B19V DNS līmenis asinīs RA slimniekiem, salīdzinot ar kontrolgrupu; B19V genoma secības konstatē sinoviālo audu DNS 100% slimnieku ar aktīviem sinoviāliem bojājumiem un B19V klātieni makrofāgos, T un B limfocītos RA slimniekiem; klasiskā RA attīstība pēc akūtas B19V infekcijas; sinoviālo fibroblastu invazivitātes paaugstināšanās pēc inkubācijas B19V saturošā serumā; krusteniska anti-B19V VP-I IgG reaktivitāte ar cilvēka II tipa kolagēnu keratīnu, citokeratīnu un kardioliipīnu; epidemioloģiskie dati par to, ka B19V infekcija un RA ir Jaunās pasaules slimības; IL-6, IL-8 un TNF $\alpha$  produkcijas palielināšanās saistībā ar B19V NS-1 RA slimniekiem; locītavu procesa aktivitātes un B19V saturošo šūnu skaita mazināšanās kaulu smadzenēs RA slimniekiem pēc ārstēšanas ar intravenozo imūnglobulīnu 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 veiktā 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.

Šīs 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 veselīgiem 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 sekvenses 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 atrodam. 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 trigerfaktoru. 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 nenoīmīgi 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 latentu/persistentu 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 nesen 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 leukocītiem 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 piejama 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; Lewkonis, 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.

Analizējot šā darba rezultātus, vērtēsim arī reformulētu Koha postulātu izpildi:

- 1) iespējamais triggeris – nezināms vai jau izpētīts mikroorganisms. B19V ir zināms, izpētīts vīruss, bet līdz šim nav atrasts B19V rezervuārs jeb latences vieta; nav līdz galam izpētīta B19V proteīnu bioloģiskā darbība; ir zināmi B19V trīs genotipi, iespējams, RA etiopatoģenēzē nozīme ir specifiskam B19V genotipam, tāpēc izpēti nepieciešams turpināt; pozitīvu B19V rezultātu klīniskā nozīme atkarīga no analizējamā materiāla veida, piemēram, var pieņemt, ka atsevišķos gadījumos RA slimnieku perifēro asiņu mononukleārās šūnas nav B19V latences vieta latentas/persistentas infekcijas gadījumā;

- 2) slimību izraisošais mikroorganisms ir bieži sastopams, taču saslimšanu izraisa reti, vai arī mikroorganisms sastopams reti, taču saslimšanu izraisa praktiski vienmēr. B19V ir bieži sastopams, taču B19V kā RA trigerfaktora loma vēl līdz galam nav pierādīta;
- 3) kur lokalizēta infekcija – locītavās vai ārpus tām; vai trigeris aktīvi pastāv sinovijā, tādējādi sekmējot slimību, vai tas ierosina autoimūno procesus. Šajā pētījumā B19V DNS sinoviālā šķidruma šūnās konstatēta tikai RA slimniekiem, bet materiāls nav pietiekams, lai izdarītu statistiski ticamus secinājumus. Pēc literatūras datiem, kas atrodami saistībā ar RA patogēnēzi, iespējams, ka arī limfmezgli un kaulu smadzenes ir primāri iekļauti RA imūnprocesā;
- 4) kāds ir intervāls starp inficēšanos un RA attīstību – nav zināms;
- 5) cik faktoru piedalās slimības attīstībā – viens vai vairāki trigeri. Ar lielāku varbūtību vairāki, jo RA klīnisko formu daudzveidību nevar skaidrot tikai ar B19V ietekmi. RA ir uzskatāms par multifaktoriālu slimību, tāpēc iespējams, ka B19V vai nu ietekmē tikai noteiktas RA apakšgrupas vai arī ir šīs multifaktoru ķēdes viens posms.

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.

## 7. 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 šķidrums 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 persistētas 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/persistētai B19V infekcijai, bet, lai precizētu B19V infekcijas pašreizējo stāvokli – latentā vai persistējoša – un šo secinājumu vispārinātu, papildus jāveic anti-B19 NS1 antivielu noteikšana.

## 8. 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 poliartrītu 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.

## 9. LITERATŪRAS SARAKSTS

1. ACR Subcommittee. Guidelines for the Management of RA// *Arthritis & Rheum*, 2002; 46(2):328.
2. Alamanos Y., Voulgari P.V., Drosos A.A. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review// *SeminArthritis Rheum*, 2006; 36: 182–188.
3. Altschuler E.L. Parvovirus B19 and the pathogenesis of rheumatoid arthritis: a case for historical reasoning// *Lancet*, 1999; 354:1026–1027.
4. Anderson M.J., Higgins P.G., Davis L.R., et al. Experimental parvoviral infection in humans// *J Infect Di*, 1985; 152:257–265.
5. Andres E., Grunenberger F., Schlienger J.L., et al. Cutaneous vasculitis disclosing parvovirus B19 infection// *Ann Med Interne*, 1997; 148:107–108.
6. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A , et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid Arthritis// *Arthritis Rheum*, 1988; 31: 315–324.
7. Aslanidis S., Pырpasopoulou A., Kontotasios K., et al. Parvovirus B19 infection and systemic lupus erythematosus: Activation of an aberrant pathway?// *J Intern Med*, 2008; 19(5):314–318.
8. Barzilai O., Ram M., Shoenfeld Y. Viral Infection Can Induce the Production of Autoantibodies//*Curr Opin Rheumatol*, 2007; 19(6):636–643.
9. 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.
10. Bengtsson A., Widell A., Elmstahl S., et al. No serological indications that systemic lupus erythematosus is linked with exposure to human parvovirus B19// *Ann Rheum Dis*, 2000; 59:64–66.
11. Bousvaros A., Sundel R., Thorne G.M., et al. Parvovirus B19-associated interstitial lung disease, hepatitis and myositis// *Pediatr Pulmonol*, 1998; 26:365–369.
12. Broliden K., Tolfvenstam T., Norbeck O. Clinical aspects of parvovirus B19 infection// *Journal of Internal Medicine*, 2006; 260(4):285–304.

13. Cakan H., Polat E., Kocazeybek B., et al. The relationship between arthritis and parvovirus B19 infection// *Rheumatol Int*, 2004; 5(2):86–89.
14. 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.
15. Cassinotti P., Bas S., Siegl G., Vischer T.L. Association between human parvovirus B19 infection and Arthritis// *Ann Rheum Dis*, 1995; 54:498–500.
16. Cennimo D. J., Dieudonne A. Parvovirus B19 Infection// <http://emedicine.medscape.com/article/961063-overview> (sk.19.03.2010.).
17. 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.
18. Chun L.H., Kim T.Y. Does Human parvovirus B19 have a Role un the Formation of the Anemia and the Disease Activity in Rheumatoid Arthritis?// *Korean J Clin Pathol*, 2001; 21(4):287–291.
19. Cohen B. J., Buckley M. M. The prevalence of antibody to human parvovirus B19 in England and Wales// *J Med Microbiol*, 1988; 25:151–153.
20. 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.
21. Colmegna I., Alberts-Grill N. Parvovirus B19: its role in chronic arthritis// *Rheum Dis Clin N Am*, 2009; 35(1): 95–110.
22. Combe B., Nam J., Emery P. Early arthritis: diagnosis and management. Eular On-line Course on Rheumatic Diseases (2007-2009) – module n°13//[www.eular-onlinecourse.org](http://www.eular-onlinecourse.org) (sk 02.05.2009).
23. Cooling L.L.W., Koerner T.A.W., Naides S.J. Multiple glycosphingolipids determine the tissue tropism of parvovirus B19// *J Infect Dis*, 1995; 172:1198–1205.
24. Cope A.P., Jones A., Brozovic M., et al. Possible induction of systemic lupus erythematosus by human parvovirus// *Ann Rheum Dis*, 1992; 51:803–804.
25. Corman L.C., Dolson D.J. Polyarteritis nodosa and parvovirus B19 infection// *Lancet*, 1992; 339:491.

26. Corman L.C., Staud R. Association of Wegener's granulomatosis with parvovirus B19 infection: comment on the concise communication by Nikkari et al// *Arthritis Rheum*, 1995; 38:1174–1175.
27. Corridan P.G.J., Laws D.E., Morrell A.J., et al. Tonic pupils and human parvovirus B19 infection// *J Clin Neurophthalmol*, 1991; 11:109–110.
28. Cossart Y.E., Field A.M., Cant B. Parvovirus-like particles in human sera// *Lancet*, 1975; i:72–73.
29. Costenbader K. H., Karlson E.W. Epstein–Barr virus and rheumatoid arthritis: is there a link?// *ArthRes&Ther*, 2006; 8:204.
30. del Puente A., Knowler W.C., Pettit D.J., et al. High incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Pima Indians// *Am J Epidemiol*, 1989; 129:1170–1178.
31. Denning D.W., Amos A., Rudge P., et al. Neuralgic amyotrophy due to parvovirus infection// *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1987; 50:641–642.
32. Dijkmans B.A., van Elsacker-Niele A.M., Salimans M.M.M., et al. Human parvovirus B19 DNA in synovial fluid// *Arthritis Rheum*, 1988; 31:279–281.
33. Dougados M., Landewj R. Seronegative spondylarthropathies: pathogenesis, clinical aspects and diagnosis. Eular On-line Course on Rheumatic Diseases (2007-2009) – module n°7// [www.eular-onlinecourse.org](http://www.eular-onlinecourse.org) (sk 07.12.2007).
34. Douvoyiannis M., Litman N., Goldman D.L. Neurologic manifestations associated with parvovirus B19 infection// *Clin Infect Dis*, 2009; 48(12):1713–1723.
35. Durst R., Goldschmidt N., Yehuda A.B. Parvovirus B19 infection associated with myelosuppression and cutaneous polyarteritis nodosa// *Rheumatology*, 2002; 41: 1210–1212.
36. Ellis J.A., Munro J.E., Ponsonby A.-L. Possible Environmental Determinants of Juvenile Idiopathic Arthritis// *Rheumatology*, 2010; 49(3):411–425.
37. Ferri C., Azzi A., Margo C.M. Parvovirus B19 and systemic sclerosis// *BrJ Dermatol*, 2005; 152(4):819–820.
38. 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.

39. Firestein G.S. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis// Kelley's Textbook of Rheumatology/ Ed. by Harris E.D. – 7th ed. – Philadelphia: W.B. Saunders, 2005. – chap 65.
40. Fretzayas A., Douros K., Moustaki M., et al. Papular-purpuric gloves and socks syndrome in children and adolescents// *Pediatr Infect Dis J*, 2009; 28(3):250–252.
41. Fukuda K., Straus S.E., Hickie I., et al. The chronic fatigue syndrome. A comprehensive approach to its definition and study// *Ann Intern Med*, 1994; 121:953–959.
42. Gendi N.S.T., Gibson K., Wordsworth B.P. Effect of HLA type and hypocomplementaemia on the expression of parvovirus arthritis: one year follow up of an outbreak// *Ann Rheum Dis*, 1996; 55:63–65.
43. Gran J.T., Johnsen V., Myklebust G., et al. The variable clinical picture of arthritis induced by human parvovirus B19. Report of seven adult cases and review of the literature// *Scand J Rheumatol*, 1995; 24:174–179.
44. Harris E.D. Clinical features of rheumatoid arthritis// Kelley's Textbook of Rheumatology/ Ed. by Harris E.D. – 7th ed. – Philadelphia: W.B. Saunders, 2005. – chap 66.
45. 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.
46. Heegaard E.D., Brown K.E. Human Parvovirus B19//*ClinMicrobiolRev*, 2002; 15:485–505.
47. Heliovaara M., Aho K., Aromaa A., et al. Smoking and risk of Rheumatoid Arthritis// *J Rheumatol*, 1993; 20: 1830–1835.
48. Hemauer A., Bechenlehner K., Wolf H., et al. Acute parvovirus B19 infection in connection with a flare of systemic lupus erythematosus in a female patient// *J Clin Virol*, 1999; 14:73–77.
49. Huizinga T.W., Amos C.I., van der Helm-van Mil A.H., et al. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins// *Arthritis Rheum*, 2005; 52:3433–3438.
50. Ilaria R.L., Komaroff A.L., Fagioli L.R., et al. Absence of parvovirus B19 infection in chronic fatigue syndrome// *ArthritisRheum*, 1995; 38(5):638–641.

51. 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.
52. Jawaheer D., Lum R.F., Gregersen P.K., et al. Influence of Male Sex on Disease Phenotype in Familial Rheumatoid Arthritis// *Arthritis & Rheumatisms*, 2006; 10: 3087–3094.
53. Johns Hopkins Arthritis Center. ACR Classification Criteria for Determining Progression of Rheumatoid Arthritis// [www.hopkins-arthritis.org/physician-corner/education/acr/acr.html](http://www.hopkins-arthritis.org/physician-corner/education/acr/acr.html) (sk. 03.2008).
54. Jordan J., Tiangco B., Kiss J., et al. Human parvovirus B19: prevalence of viral DNA in volunteer blood donors and clinical outcomes of transfusion recipients// *Vox Sang*, 1998; 75:97–102.
55. 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.
56. Kalish R.A., Knopf A.N., Gary G.W., et al. Lupus-like presentation of human parvovirus B19 infection// *J Rheumatol*, 1992; 19:169–171.
57. Karetnyi Y.V., Beck P.R., Markin R.S., et al. Human parvovirus B19 infection in acute fulminant liver failure// *Arch Virol*; 1999; 144:1713–1724.
58. Kelly H. A., Siebert D., Hammond R., et al. The age-specific prevalence of human parvovirus immunity in Victoria, Australia compared with other parts of the world// *Epidemiol Infect*, 2000; 124:449–457.
59. Kerr J. R. Pathogenesis of human parvovirus B19 in rheumatic diseases// *Ann Rheum Dis*, 2000; 59:672–683.
60. Kerr J.R., Boyd N. Autoantibodies following parvovirus B19 infection// *J Infect*, 1996; 32:41–47.
61. 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.
62. 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.

63. 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.
64. Kerr J.R., Cunniffe V.S. Antibodies to parvovirus B19 nonstructural protein are associated with chronic but not acute arthritis following B19 infection// *Rheumatology (Oxford)*, 2000; 39:903–908.
65. Kerr J.R., Cunniffe V.S., Kelleher P., et al. Successful intravenous immunoglobulin therapy in 3 cases of parvovirus B19-associated chronic fatigue syndrome// *Clin Infect Dis*, 2003; 36: 100–106.
66. 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.
67. 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.
68. Kerr J.R., Matthey D.L. Preexisting psychological stress predicts acute and chronic fatigue and arthritis following symptomatic parvovirus B19 infection// *Clin Infect Dis*, 2008; 46(9):83–87.
69. Khouqeer R.A. Viral Arthritis// [emedicine.medscape.com/article/335692-overview](http://emedicine.medscape.com/article/335692-overview) (sk. 01.2009)
70. Kinney J.S., Anderson L.J., Farrar J., et al. Risk of adverse outcomes of pregnancy after human parvovirus B19 infection// *J Infect Dis*, 1988; 157:663–667.
71. Kirwan J. R., Bijlma J.W.J., Boers M., et al. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis (review)// *Cochrane Database Syst Rev*, 2007; 1:CD006356.
72. Kishore J., Misra R., Gupta D., et al. Raised IgM antibodies to parvovirus B19 in juvenile Rheumatoid Arthritis// *Indian J Med Res*, 1998; 107:15–18.
73. 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.
74. Koch W.C., Adler S.P. Human parvovirus B19 infections in women of childbearing age and within families// *Pediatr Infect Dis*, 1989; 8:83–87.
75. Krishnan E., Sokka T., Hannonen P. Smoking-gender interaction and risk for rheumatoid arthritis// *Arthritis Res Ther*, 2003; 5: 158–162.

76. Kvien T. K., Scherer H. U., Burmester G.-R. Rheumatoid arthritis: pathogenesis, clinical aspects and diagnosis. Eular On-line Course on Rheumatic Diseases (2007-2009) – module n°5// [www.eular-onlinecourse.org](http://www.eular-onlinecourse.org) (sk 02.02.2009).
77. Kvien T.K., Uhlig T., Odegard S., et al. Epidemiological Aspects of Rheumatoid Arthritis. The Sex Ratio// *Ann N Y Acad Sci*, 2006; 1069:212–222.
78. Laivoranta-Nyman S., Luukkainen R., Hakala M., et al. Differences between female and male patients with familial rheumatoid arthritis// *Ann Rheum Dis*, 2001; 60: 413–415.
79. Landewe R., van der Heijde D. Radiographic progression in Rheumatoid Arthritis// *Clin Exp Rheum*, 2005; 23(39):63–68.
80. Lehman H.W., Pleutz A., Landenberg P., et al. Intravenous immunoglobulin treatment of four patients with juvenile polyarticular arthritis associated with persistent parvovirus B19 infection and antiphospholipid antibodies// *Arthritis Res Ther*, 2004; 6:R1-R6:10.1186/1011.
81. Lehmann H. Chronic human parvovirus B19 infection in rheumatic disease of childhood and adolescence// *J Clin Virol*, 2002; 25:135.
82. 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.
83. Liu F.C., Chao Y.C., Hou T.Y., et al. Usefulness of anti-CCP antibodies in patients with hepatitis C virus infection with or without arthritis, rheumatoid factor, or cryoglobulinemia// *Clin Rheum*, 2008; 27: 463–467.
84. Loizou S., Cazabon J.K., Walport M.J., et al. Similarities of specificity and cofactor dependence in serum antiphospholipid antibodies from patients with human parvovirus B19 infection and from those with systemic lupus erythematosus// *Arthritis Rheum*, 1997; 40:103–108.
85. Lunardi C., Tinazzi E., Bason C., et al. Human parvovirus B19 infection and autoimmunity// *Autoimmun Rev*, 2008; 8(2):116–120.
86. 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.

87. Lundqvist A, Isa A., Tolfvenstam T., et al. High frequency of parvovirus B19 DNA in bone marrow samples from rheumatic patients// *J Clin Virol*, 2005; 33(1):71–74.
88. MacGregor A., Ollier W., Thomson W., et al. HLA-DRB1\*0401/0404 genotype and rheumatoid arthritis: increased association in men, young age at onset, and disease severity// *J Rheumatol*, 1995; 22: 1032–1036.
89. MacGregor A.J., Snieder H., Rigby A.S., et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins// *Arthritis Rheum*, 2000; 43(1):30–37.
90. 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.
91. Maini R.N., Edelstein C. Uveitis associated with parvovirus infection// *Br J Ophthalmol*, 1999; 83:1403–1404.
92. Mamirova G., Rider L.G., Haagensohn L., et al. Parvovirus B19 and Onset of Juvenile Dermatomyositis// *JAMA*, 2005; 294(17):2170–2171.
93. 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.
94. Meyer J.M., Han J., Singh R., et al. Sex influences on the penetrance of HLA shared-epitope genotypes for Rheumatoid Arthritis// *Am J Hum Genet*, 1996; 58:371–383.
95. Mikažāne H. Jauni aspekti reimatoīdā artrīta ārstēšanā. Promociju darba kopsavilkums// Rīga, 1999.
96. Miki N.P., Chantler J.K. Non-permissiveness of synovial membrane cells to human parvovirusB19 in vitro//*JGenvirol*, 1992; 73:1559–1562.
97. Mimori A., Misaki Y., Hachiya T., et al. Prevalence of antihuman parvovirus B19 IgG antibodies in patients with refractory rheumatoid arthritis and polyarticular juvenile rheumatoid arthritis// *Rheumatol Int*, 1994; 14:87–90.
98. Mitchell K.L., Pisetsky D.S. Early Rheumatoid Arthritis: Definition of Early Rheumatoid Arthritis// *Curr Opin Rheumatol*, 2007;19(3):278–283.

99. Miyazawa K., Mori A., Okudaira H. IL-6 synthesis by rheumatoid synoviocytes is autonomously upregulated at the transcriptional level// *J Allergy Clin Immunol*, 1999; 103: 437–444.
100. Moffatt S., Tanaka N., Tada K., et al. A cytotoxic nonstructural protein, NS1, of human parvovirus B19 induces activation of interleukin-6 gene expression// *J Virol*, 1996; 70:8485–8491.
101. Moffatt S., Yaegashi N., Tada K., et al. Human parvovirus B19 nonstructural protein (NS1) induces apoptosis in erythroid lineage cells// *J Virol*, 1998; 72:3018–3028.
102. Morey A.L., Ferguson D.J., Fleming K.A. Ultrastructural features of fetal erythroid precursors infected with parvovirus B19 in vitro: evidence of cell death by apoptosis// *J Pathol*, 1993; 169:213–220.
103. 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.
104. Murai C., Munakata Y., Takahashi Y., et al. Rheumatoid arthritis after human parvovirus B19 infection// *Ann Rheum Dis*, 1999; 58:130–132.
105. 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.
106. 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.
107. Naranjo A., Sokka T., Descalzo M. A., et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study// *Arth Res&Ther*, 2008; 10:R30.
108. Nesher G., Osborn T.G., Moore T.L. Parvovirus infection mimicking systemic lupus erythematosus// *Semin Arthritis Rheum*, 1995; 24:297–303.
109. NICE clinical guideline 79. Rheumatoid arthritis: The management of rheumatoid arthritis in adults// [guidance.nice.org.uk/CG79/NICEGuidance/pdf/English](http://guidance.nice.org.uk/CG79/NICEGuidance/pdf/English) (sk. 02.09.2009).

110. Nikkari S., Lukkainen R., Mottonen T., et al. Does parvovirus B19 have a role in rheumatoid arthritis?// *Ann Rheum Dis*, 1994; 53:106–111.
111. Nikkari S., Vuorinen T., Kotilainen P., et al. Presence of parvovirus B19 DNA in the skin of healthy individuals// *Arthritis Rheum*, 1999; 42:S338.
112. Nocton J.J., Miller L.C., Tucker L.B., et al. Human parvovirus B19-associated arthritis in children// *J Pediatr*, 1992; 122:186–190.
113. Okumura A., Ichikawa T. Aseptic meningitis caused by human parvovirus B19// *Arch Dis Child*, 1993; 68:784–785.
114. Osaki M., Matsubara K., Iwasaki T., et al. Severe aplastic anemia associated with human parvovirus B19 infection in a patient without underlying disease// *Ann Hematol*, 1999; 78:83–86.
115. Ostergaard M., Hansen M., Jensen K.E., et al. New radiographic bone erosions in the wrists of patients with rheumatoid arthritis are detectable with magnetic resonance imaging a median of two years earlier// *Arthritis Rheum*, 2003; 48(8):2128–2131.
116. Perl A. Mechanisms of viral pathogenesis in rheumatic disease// *Ann Rheum Dis*, 1999; 58:454–461.
117. Peterlana D., Puccetti A., Beri R., et al. The presence of parvovirus B19 VP and NS1 genes in the synovium is not correlated with Rheumatoid Arthritis// *J Rheumatol*, 2003; 30:1907–1910.
118. 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.
119. Pont J., Puchhammer-Stockl E., Chott A., et al. Recurrent granulocytic aplasia as clinical presentation of a persistent parvovirus B19 infection// *Br J Haematol*, 1992; 80:160–165.
120. Potter C.G., Potter A.C., Hatton C.S.R., et al. Variation of erythroid and myeloid precursors in the marrow and peripheral blood of volunteer subjects infected with human parvovirus B19// *J Clin Invest*, 1987; 79:1486–1492.
121. 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.

122. Radstake T., Barrera P., Albers J., et al. Familial vs sporadic rheumatoid arthritis (RA). A prospective study in an early RA inception cohort// *Rheumatology*, 2000; 39: 267–273.
123. 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.
124. Reed M.R., Gilliam B.E., Syed R.H., Moore T.L. Rheumatic manifestations of parvovirus B19 in children// *Journal of Pediatric Infectious Diseases*, 2009; 4:333–342.
125. Reid D.M., Reid T.M.S., Brown T., et al. Human parvovirus B19 infection associated with arthritis// *Lancet*, 1985; i:422–425.
126. 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.
127. 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.
128. Saag K.G., Teng G. G., Patkar N. M., et al. American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis// *Arthritis & Rheumatism*, 2008; 59(6):762–784.
129. Saal J.G., Stendle M., Einsele H., et al. Persistence of B19 parvovirus in synovial membranes of patients with rheumatoid arthritis// *Rheumatology*, 1992; 12:147–151.
130. Sachetto Z., Costa S.C.B., Andrado P.D., et al. No evidence of parvovirus B19 in tissue samples from patients with polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis as assessed by the polymerase chain reaction// *Ann Rheum Dis*, 2006; 65:418–420.
131. Sakalli H., Baskin E., Bayrakci U.S., et al. Parvovirus B19-induced multisystemic vasculitis and acute endocapillary proliferative glomerulonephritis in a child// *Renal Failure*, 2010; 32:506–509.
132. Sasaki T. Human parvovirus B19 and Rheumatoid Arthritis// *Hirosaki Medical Journal*, 2007; 59:12–18.

133. Schmid S., Bossart W., Michel B.A., Brühlmann P. Outcome of patients with arthritis and parvovirus B19 DNA in synovial membranes// *Rheumatol Int*, 2007; 27(8): 747–751.
134. Schwarz T.F., Roggendorf M., Suschke H., et al. Human parvovirus B19 infection and juvenile chronic polyarthritis// *Infection*, 1987; 15:264–265.
135. Seishima M., Mizutani Y., Shibuya Y., Arakawa C. Chronic Fatigue Syndrome after Human Parvovirus B19 Infection without Persistent Viremia// *Dermatology*, 2008; 216:341–346.
136. 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.
137. Sellam J., Herrero-Beaumont G., Berenbaum F. Osteoarthritis: pathogenesis, clinical aspects and diagnosis. Eular On-line Course on Rheumatic Diseases (2007-2009) – module n°30// [www.eular-onlinecourse.org](http://www.eular-onlinecourse.org) (sk 11.10.2008).
138. Senkpiehl I., Marget M., Wedler M., et al. HLA-DRB1 and anti-cyclic citrullinated peptide antibody production in Rheumatoid Arthritis// *Int Arch Allergy Immunol*, 2005; 137(4):315–318.
139. Servey J.T., Reamy B.V., Hodge J. Clinical presentations of parvovirus B19 infection// *Am Fam Physician*, 2007; 75(3):373–376.
140. Severin M.C., Levy Y., Shoenfeld Y. Systemic lupus erythematosus and parvovirus B-19// *Clin Rev in Allerg&Im*, 2003; 25:41–48.
141. Sfriso P., Ghirardello A., Botsios C., et al. Infections and autoimmunity: the multifaceted relationship// *Journal of Leukocyte Biolog*, 2010; 87:385–395.
142. Shade R. O., Blundell M. C., Cotmore S. F., et al. Nucleotide sequence and genome organization of human parvovirus B19 isolated from the serum of a child during aplastic crisis// *J Virol*, 1986; 58:921–936.
143. Shoenfeld Y., Krause I. IVIG for autoimmune, fibrosis and malignant conditions: our experience with 200 patients// *J Clin Immunol*, 2004; 24:107–114.
144. Short C.L. The antiquity of rheumatoid arthritis// *Arthritis Rheum*, 1974; 17:193–205.

145. Silman A.J., MacGregor A.J., Thomson W., et al. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study// *Br J Rheumatol*, 1993; 32:903–907.
146. Smith T. C. Parvovirus and Rheumatoid arthritis – How are they related?// [scienceblogs.com/aetiology/2010/02/student\\_guest\\_post\\_by\\_df.php](http://scienceblogs.com/aetiology/2010/02/student_guest_post_by_df.php) (sk. 04.2010.).
147. Soderlund M., von Essen R., Haapasaari J., et al. Persistence of parvovirus B19 DNA in synovial membranes of young patients with and without chronic arthropathy// *Lancet*, 1997; 349:1063–1065.
148. Sokal E.M., Melchoir M., Cornu C., et al. Acute parvovirus B19 infection associated with fulminant hepatitis of favourable prognosis in young children// *Lancet*, 1998; 352:1739–1741.
149. Sokka T., Toloza S., Cutolo M., et al. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA Study// *Arth Res&Ter*, 2009; 11:R7.
150. Soldo-Juresa D., Radman M., Pejisa V., Bozikov V. Reactive macrophage activation syndrome in a patient with parvovirus B19 infection, lymphocytic lichenoid vasculitis, urticaria and angioedema// *Ann Saudi Med*, 2010; 30:88–89.
151. Speyer I., Breedveld F.C., Dijkmans B.A.C. Human parvovirus B19 infection is not followed by inflammatory joint disease during long-term follow-up// *Clin Exp Rheumatol*, 1998; 16: 576–578.
152. Stahl H.D., Pfeiffer R., Emmrich F. Intravenous treatment with immunoglobulins may improve chronic undifferentiated mono- and oligoarthritis// *Clin Exp Rheumatol*, 2000; 8:515–517.
153. Steinbrocker O., Traeger C.H., Batterman R.C. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis// *JAMA*; 1949, 140:659.
154. 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.
155. Taylor H.G., Borg A.A., Dawes P.T. Human parvovirus B19 and rheumatoid arthritis// *Clin Rheumatol*, 1992; 11:548–550.
156. Tolfvenstam T., Broliden K. Parvovirus B19 infection// *Semin Fetal Neonatal Med*, 2009;14(4):218–221.

157. Tsuda H. Liver dysfunction caused by parvovirus B19// *Am J Gastroenterol*, 1993; 88:1463.
158. Tsujimura M., Matsushita K., Shiraki H., et al. Human parvovirus B19 infection in blood donors// *Vox Sang*, 1995; 69:206–212.
159. Tyndall A., Jelk W., Hirsch H.H. Parvovirus B19 and erosive polyarthritis// *Lancet*, 1994; 343:480–481.
160. 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.
161. 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.
162. van der Heim-van Mil A. H., Huizinga T.W., de Vries R. R., et al. Emerging patterns of risk factors make-up enable subclassification of rheumatoid arthritis// *Arthritis Rheum*, 2007; 56:1728–1735.
163. van Elsacker-Niele A.M., Weiland H.T., Kroes A.C., et al. Parvovirus B19 infection and idiopathic thrombocytopenic purpura// *Ann Hematol*, 1996; 72:141–144.
164. 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.
165. Wagner A.D., Goronzy J.J., Matteson E.L., et al. Systemic monocyte and T cell activation in a patient with human parvovirus B19 infection// *Mayo Clin Proc*, 1995;70: 261–265.
166. Wakamatsu C., Takakura F., Kojima E., et al. Screening of blood donors for human parvovirus B19 and characterization of the results// *Vox Sang*, 1999; 76:14–21.
167. Walsh K.J., Armstrong R.D., Turner A.M. Brachial plexus neuropathy associated with human parvovirus infection// *BMJ*, 1988; 296:896.
168. Weissbrich B., Sub-Frohlich Y., Girschick H.J. Seroprevalence of parvovirus B19 IgG in children affected by juvenile idiopathic arthritis// *Arthritis Res Ther*, 2007; 9(4): R82.

169. White D.G., Woolf A.D., Mortimer P.P., et al. Human parvovirus arthropathy// *Lancet*, 1985; i: 419–421.
170. Wiland P. Role of intravenous immunoglobulin preparations (IVIG) in therapy of autoimmune diseases// *Centr Eur J Immunol*, 2003; 28: 41–45.
171. Yoto Y., Kudoh T., Asanuma H., et al. Transient disturbance of consciousness and hepatic dysfunction associated with human parvovirus B19 infection// *Lancet*, 1994; 344:624–625.
172. Yoto Y., Kudoh T., Haseyama K., et al. Incidence of human parvovirus B19 DNA detection in blood donors// *Br J Haematol*, 1995; 91:1017–1018.
173. Young N.S., Brown K.E. Parvovirus B19// *The new England journal of Medicine*, 2004; 350: 586–597.
174. Young N.S., Mortimer P.P., Moore J.G., et al. Characterisation of a virus that causes transient aplastic crisis// *J Clin Invest*, 1984; 73:224–230.
175. Zakrzewskaa K., Corciolia F., Carlsend K.M., et al. Human Parvovirus B19 (B19V) Infection in Systemic Sclerosis Patients// *Intervirolgy*, 2009; 52:279–282.
176. Zeng Q., Huang S., Chen R. 10-year epidemiological study on rheumatic diseases in Shantou area// *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 1997; 36:193–197.

## 10. PIELIKUMI

### 10.1. Statistiska analīze

#### 1.1.pielikums

#### B19V DNS Donoru/RA pacientu grupā

##### PCR \* Diagnosis Crosstabulation

|       |                    |                    | Diagnosis |        | Total  |
|-------|--------------------|--------------------|-----------|--------|--------|
|       |                    |                    | RA        | D      |        |
| PCR   | Positive           | Count              | 32        | 6      | 38     |
|       |                    | % within PCR       | 84,2%     | 15,8%  | 100,0% |
|       |                    | % within Diagnosis | 32,0%     | 6,4%   | 19,6%  |
|       |                    | % of Total         | 16,5%     | 3,1%   | 19,6%  |
|       | Negative           | Count              | 68        | 88     | 156    |
|       |                    | % within PCR       | 43,6%     | 56,4%  | 100,0% |
|       |                    | % within Diagnosis | 68,0%     | 93,6%  | 80,4%  |
|       |                    | % of Total         | 35,1%     | 45,4%  | 80,4%  |
| Total | Count              | 100                | 94        | 194    |        |
|       | % within PCR       | 51,5%              | 48,5%     | 100,0% |        |
|       | % within Diagnosis | 100,0%             | 100,0%    | 100,0% |        |
|       | % of Total         | 51,5%              | 48,5%     | 100,0% |        |

##### Chi-Square Tests

|                                    | Value               | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------------|---------------------|----|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square                 | 20,187 <sup>b</sup> | 1  | ,000                  |                      |                      |
| Continuity Correction <sup>a</sup> | 18,594              | 1  | ,000                  |                      |                      |
| Likelihood Ratio                   | 21,916              | 1  | ,000                  |                      |                      |
| Fisher's Exact Test                |                     |    |                       | ,000                 | ,000                 |
| Linear-by-Linear Association       | 20,083              | 1  | ,000                  |                      |                      |
| N of Valid Cases                   | 194                 |    |                       |                      |                      |

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 18,41.

##### Risk Estimate

|                                          | Value | 95% Confidence Interval |        |
|------------------------------------------|-------|-------------------------|--------|
|                                          |       | Lower                   | Upper  |
| Odds Ratio for PCR (Positive / Negative) | 6,902 | 2,730                   | 17,451 |
| For cohort Diagnosis = RA                | 1,932 | 1,542                   | 2,420  |
| For cohort Diagnosis = D                 | ,280  | ,133                    | ,591   |
| N of Valid Cases                         | 194   |                         |        |

## B19V DNS Donoru/RA pacientu/neRA pacientu grupā

Diag\_1 \* PCR\_1 Crosstabulation

|        |                 |                 | PCR_1    |          | Total  |
|--------|-----------------|-----------------|----------|----------|--------|
|        |                 |                 | Negative | Positive |        |
| Diag_1 | D               | Count           | 88       | 6        | 94     |
|        |                 | % within Diag_1 | 93,6%    | 6,4%     | 100,0% |
|        |                 | % within PCR_1  | 50,3%    | 14,3%    | 43,3%  |
|        | RA              | Count           | 68       | 32       | 100    |
|        |                 | % within Diag_1 | 68,0%    | 32,0%    | 100,0% |
|        |                 | % within PCR_1  | 38,9%    | 76,2%    | 46,1%  |
|        | NRA             | Count           | 19       | 4        | 23     |
|        |                 | % within Diag_1 | 82,6%    | 17,4%    | 100,0% |
|        |                 | % within PCR_1  | 10,9%    | 9,5%     | 10,6%  |
| Total  | Count           |                 | 175      | 42       | 217    |
|        | % within Diag_1 |                 | 80,6%    | 19,4%    | 100,0% |
|        | % within PCR_1  |                 | 100,0%   | 100,0%   | 100,0% |

Chi-Square Tests

|                                 | Value  | df | Asymp. Sig.<br>(2-sided) |
|---------------------------------|--------|----|--------------------------|
| Pearson Chi-Square              | 20,435 | 2  | ,000                     |
| Likelihood Ratio                | 21,981 | 2  | ,000                     |
| Linear-by-Linear<br>Association | 9,377  | 1  | ,002                     |

## B19V DNS Donoru/RA pacientu/OA pacientu grupā

Diag\_2 \* PCR\_1 Crosstabulation

|        |                 |                 | PCR_1    |          | Total  |
|--------|-----------------|-----------------|----------|----------|--------|
|        |                 |                 | Negative | Positive |        |
| Diag_2 | D               | Count           | 88       | 6        | 94     |
|        |                 | % within Diag_2 | 93,6%    | 6,4%     | 100,0% |
|        |                 | % within PCR_1  | 52,4%    | 14,6%    | 45,0%  |
|        | RA              | Count           | 68       | 32       | 100    |
|        |                 | % within Diag_2 | 68,0%    | 32,0%    | 100,0% |
|        |                 | % within PCR_1  | 40,5%    | 78,0%    | 47,8%  |
|        | OA              | Count           | 12       | 3        | 15     |
|        |                 | % within Diag_2 | 80,0%    | 20,0%    | 100,0% |
|        |                 | % within PCR_1  | 7,1%     | 7,3%     | 7,2%   |
| Total  | Count           |                 | 168      | 41       | 209    |
|        | % within Diag_2 |                 | 80,4%    | 19,6%    | 100,0% |
|        | % within PCR_1  |                 | 100,0%   | 100,0%   | 100,0% |

Chi-Square Tests

|                                 | Value  | df | Asymp. Sig.<br>(2-sided) |
|---------------------------------|--------|----|--------------------------|
| Pearson Chi-Square              | 20,166 | 2  | ,000                     |
| Likelihood Ratio                | 21,918 | 2  | ,000                     |
| Linear-by-Linear<br>Association | 12,456 | 1  | ,000                     |

## B19V IgG RA pacientu/OA pacientu grupā

IgG \* Diag\_2 Crosstabulation

|       |                 |                 | Diag_2 |        | Total  |
|-------|-----------------|-----------------|--------|--------|--------|
|       |                 |                 | RA     | OA     |        |
| IgG   | 1               | Count           | 79     | 9      | 88     |
|       |                 | % within IgG    | 89,8%  | 10,2%  | 100,0% |
|       |                 | % within Diag_2 | 79,0%  | 60,0%  | 76,5%  |
|       |                 | % of Total      | 68,7%  | 7,8%   | 76,5%  |
|       | 0               | Count           | 21     | 6      | 27     |
|       |                 | % within IgG    | 77,8%  | 22,2%  | 100,0% |
|       |                 | % within Diag_2 | 21,0%  | 40,0%  | 23,5%  |
|       |                 | % of Total      | 18,3%  | 5,2%   | 23,5%  |
| Total | Count           |                 | 100    | 15     | 115    |
|       | % within IgG    |                 | 87,0%  | 13,0%  | 100,0% |
|       | % within Diag_2 |                 | 100,0% | 100,0% | 100,0% |
|       | % of Total      |                 | 87,0%  | 13,0%  | 100,0% |

Chi-Square Tests

|                                    | Value              | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------------|--------------------|----|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square                 | 2,621 <sup>a</sup> | 1  | ,105                  | ,115                 | ,101                 |
| Continuity Correction <sup>b</sup> | 1,670              | 1  | ,196                  |                      |                      |
| Likelihood Ratio                   | 2,366              | 1  | ,124                  |                      |                      |
| Fisher's Exact Test                |                    |    |                       |                      |                      |
| Linear-by-Linear Association       | 2,598              | 1  | ,107                  |                      |                      |
| N of Valid Cases                   | 115                |    |                       |                      |                      |

a. Computed only for a 2x2 table

b. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,52.

Risk Estimate

|                            | Value | 95% Confidence Interval |       |
|----------------------------|-------|-------------------------|-------|
|                            |       | Lower                   | Upper |
| Odds Ratio for IgG (1 / 0) | 2,508 | ,802                    | 7,838 |
| For cohort Diag_2 = RA     | 1,154 | ,932                    | 1,429 |
| For cohort Diag_2 = OA     | ,460  | ,180                    | 1,177 |
| N of Valid Cases           | 115   |                         |       |

## B19V IgG A un B pacientu grupā

| ter_1 * IgG Crosstabulation |   |                |        |        |        |
|-----------------------------|---|----------------|--------|--------|--------|
|                             |   |                | IgG    |        | Total  |
|                             |   |                | 0      | 1      |        |
| ter_1                       | 0 | Count          | 6      | 25     | 31     |
|                             |   | % within ter_1 | 19,4%  | 80,6%  | 100,0% |
|                             |   | % within IgG   | 28,6%  | 31,6%  | 31,0%  |
|                             | 1 | Count          | 15     | 54     | 69     |
|                             |   | % within ter_1 | 21,7%  | 78,3%  | 100,0% |
|                             |   | % within IgG   | 71,4%  | 68,4%  | 69,0%  |
| Total                       |   | Count          | 21     | 79     | 100    |
|                             |   | % within ter_1 | 21,0%  | 79,0%  | 100,0% |
|                             |   | % within IgG   | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

| Chi-Square Tests             |         |    |                       |                      |                      |
|------------------------------|---------|----|-----------------------|----------------------|----------------------|
|                              | Value   | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
| Pearson Chi-Square           | ,073(b) | 1  | ,787                  | 1,000                | ,506                 |
| Continuity Correction(a)     | ,000    | 1  | ,996                  |                      |                      |
| Likelihood Ratio             | ,074    | 1  | ,785                  |                      |                      |
| Fisher's Exact Test          |         |    |                       |                      |                      |
| Linear-by-Linear Association | ,073    | 1  | ,788                  |                      |                      |
| N of Valid Cases             | 100     |    |                       |                      |                      |

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6,51.

## B19V IgM A un B pacientu grupā

ter\_1 \* IgM Crosstabulation

|       |   |                | IgM    |        | Total  |
|-------|---|----------------|--------|--------|--------|
|       |   |                | 0      | 1      |        |
| ter_1 | 0 | Count          | 23     | 8      | 31     |
|       |   | % within ter_1 | 74,2%  | 25,8%  | 100,0% |
|       |   | % within IgM   | 29,9%  | 34,8%  | 31,0%  |
|       | 1 | Count          | 54     | 15     | 69     |
|       |   | % within ter_1 | 78,3%  | 21,7%  | 100,0% |
|       |   | % within IgM   | 70,1%  | 65,2%  | 69,0%  |
| Total |   | Count          | 77     | 23     | 100    |
|       |   | % within ter_1 | 77,0%  | 23,0%  | 100,0% |
|       |   | % within IgM   | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

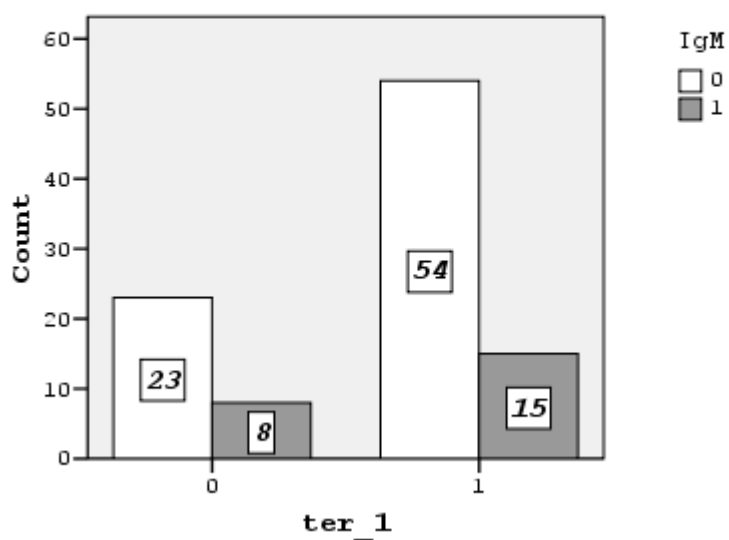
Chi-Square Tests

|                              | Value   | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------|---------|----|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square           | ,200(b) | 1  | ,655                  |                      |                      |
| Continuity Correction(a)     | ,036    | 1  | ,849                  |                      |                      |
| Likelihood Ratio             | ,197    | 1  | ,657                  |                      |                      |
| Fisher's Exact Test          |         |    |                       | ,798                 | ,418                 |
| Linear-by-Linear Association | ,198    | 1  | ,656                  |                      |                      |
| N of Valid Cases             | 100     |    |                       |                      |                      |

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7,13.

Bar Chart



## B19V DNS A un B pacientu grupā

ter\_1 \* PCR Crosstabulation

|         |                |  | PCR      |          | Total  |
|---------|----------------|--|----------|----------|--------|
|         |                |  | Negative | Positive |        |
| ter_1 0 | Count          |  | 18       | 13       | 31     |
|         | % within ter_1 |  | 58,1%    | 41,9%    | 100,0% |
|         | % within PCR   |  | 26,5%    | 40,6%    | 31,0%  |
| 1       | Count          |  | 50       | 19       | 69     |
|         | % within ter_1 |  | 72,5%    | 27,5%    | 100,0% |
|         | % within PCR   |  | 73,5%    | 59,4%    | 69,0%  |
| Total   | Count          |  | 68       | 32       | 100    |
|         | % within ter_1 |  | 68,0%    | 32,0%    | 100,0% |
|         | % within PCR   |  | 100,0%   | 100,0%   | 100,0% |

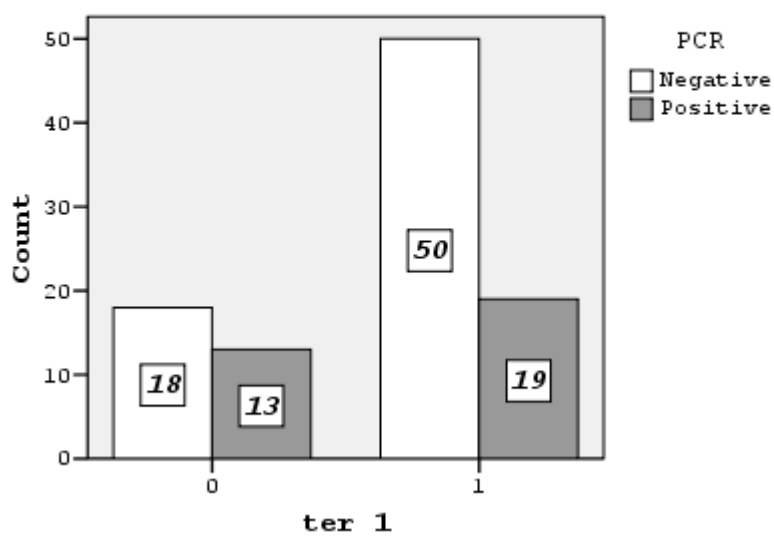
Chi-Square Tests

|                              | Value    | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------|----------|----|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square           | 2,038(b) | 1  | ,153                  |                      |                      |
| Continuity Correction(a)     | 1,430    | 1  | ,232                  |                      |                      |
| Likelihood Ratio             | 1,993    | 1  | ,158                  |                      |                      |
| Fisher's Exact Test          |          |    |                       | ,171                 | ,117                 |
| Linear-by-Linear Association | 2,018    | 1  | ,155                  |                      |                      |
| N of Valid Cases             | 100      |    |                       |                      |                      |

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 9,92.

Bar Chart



## 4.1. pielikums

B19V IgM un DNS pacientiem, kam slimības ilgums bija vairāk nekā divi gadi

IgM \* PCR Crosstabulation

| SI 2 |       |              |  | PCR      |          | Total  |
|------|-------|--------------|--|----------|----------|--------|
|      |       |              |  | Negative | Positive |        |
| 1    | IgM 0 | Count        |  | 11       | 6        | 17     |
|      |       | % within IgM |  | 64,7%    | 35,3%    | 100,0% |
|      |       | % within PCR |  | 78,6%    | 66,7%    | 73,9%  |
|      | 1     | Count        |  | 3        | 3        | 6      |
|      |       | % within IgM |  | 50,0%    | 50,0%    | 100,0% |
|      |       | % within PCR |  | 21,4%    | 33,3%    | 26,1%  |
|      | Total | Count        |  | 14       | 9        | 23     |
|      |       | % within IgM |  | 60,9%    | 39,1%    | 100,0% |
|      |       | % within PCR |  | 100,0%   | 100,0%   | 100,0% |
| 2    | IgM 0 | Count        |  | 47       | 13       | 60     |
|      |       | % within IgM |  | 78,3%    | 21,7%    | 100,0% |
|      |       | % within PCR |  | 87,0%    | 56,5%    | 77,9%  |
|      | 1     | Count        |  | 7        | 10       | 17     |
|      |       | % within IgM |  | 41,2%    | 58,8%    | 100,0% |
|      |       | % within PCR |  | 13,0%    | 43,5%    | 22,1%  |
|      | Total | Count        |  | 54       | 23       | 77     |
|      |       | % within IgM |  | 70,1%    | 29,9%    | 100,0% |
|      |       | % within PCR |  | 100,0%   | 100,0%   | 100,0% |

Chi-Square Tests

| SI 2 |                              | Value    | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------|------------------------------|----------|----|-----------------------|----------------------|----------------------|
| 1    | Pearson Chi-Square           | ,403(b)  | 1  | ,526                  |                      |                      |
|      | Continuity Correction(a)     | ,022     | 1  | ,882                  |                      |                      |
|      | Likelihood Ratio             | ,397     | 1  | ,529                  |                      |                      |
|      | Fisher's Exact Test          |          |    |                       | ,643                 | ,435                 |
|      | Linear-by-Linear Association | ,385     | 1  | ,535                  |                      |                      |
|      | N of Valid Cases             | 23       |    |                       |                      |                      |
| 2    | Pearson Chi-Square           | 8,731(c) | 1  | ,003                  |                      |                      |
|      | Continuity Correction(a)     | 7,047    | 1  | ,008                  |                      |                      |
|      | Likelihood Ratio             | 8,149    | 1  | ,004                  |                      |                      |
|      | Fisher's Exact Test          |          |    |                       | ,006                 | ,005                 |
|      | Linear-by-Linear Association | 8,617    | 1  | ,003                  |                      |                      |
|      | N of Valid Cases             | 77       |    |                       |                      |                      |

a Computed only for a 2x2 table

b 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,35.

c 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,08.

## Vidēja vecuma aprēķināšana

## Statistics

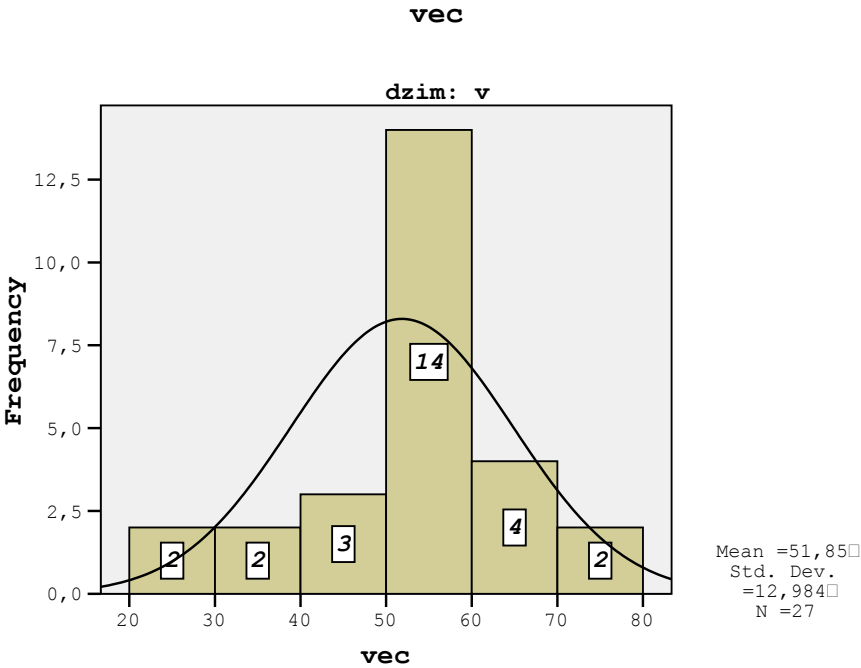
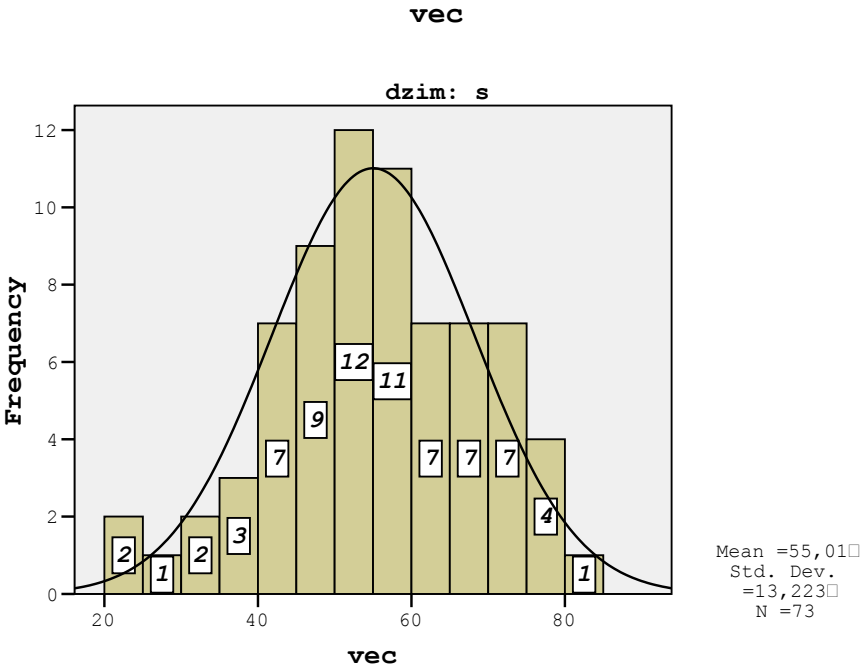
|                        |         | dzim    |         |
|------------------------|---------|---------|---------|
|                        |         | s       | v       |
| N                      | Valid   | 73      | 27      |
|                        | Missing | 0       | 0       |
| Mean                   |         | 55,01   | 51,85   |
| Std. Error of Mean     |         | 1,548   | 2,499   |
| Median                 |         | 55,00   | 50,00   |
| Mode                   |         | 43(a)   | 50      |
| Std. Deviation         |         | 13,223  | 12,984  |
| Variance               |         | 174,847 | 168,593 |
| Skewness               |         | -,302   | -,238   |
| Std. Error of Skewness |         | ,281    | ,448    |
| Kurtosis               |         | -,068   | ,507    |
| Std. Error of Kurtosis |         | ,555    | ,872    |
| Range                  |         | 60      | 56      |
| Minimum                |         | 21      | 22      |
| Maximum                |         | 81      | 78      |

a Multiple modes exist. The smallest value is shown

## One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

|                          |                | dzim   |        |
|--------------------------|----------------|--------|--------|
|                          |                | s      | v      |
| N                        |                | 73     | 27     |
| Normal Parameters(a,b)   | Mean           | 55,01  | 51,85  |
|                          | Std. Deviation | 13,223 | 12,984 |
| Most Extreme Differences | Absolute       | ,059   | ,191   |
|                          | Positive       | ,046   | ,106   |
|                          | Negative       | -,059  | -,191  |
| Kolmogorov-Smirnov Z     |                | ,500   | ,992   |
| Asymp. Sig. (2-tailed)   |                | ,964   | ,279   |

5.0. pielikuma turpinājums



## 5.1. pielikums

## Vecums un dzimums RA pacientu grupās

## Descriptives

| vec  |       |    |       |                |            |                                  |             |         |         |
|------|-------|----|-------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|
| dzim |       | N  | Mean  | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean |             | Minimum | Maximum |
|      |       |    |       |                |            | Lower Bound                      | Upper Bound |         |         |
| s    | 1     | 34 | 54,97 | 12,520         | 2,147      | 50,60                            | 59,34       | 29      | 81      |
|      | 2     | 16 | 54,94 | 13,364         | 3,341      | 47,82                            | 62,06       | 31      | 76      |
|      | 3     | 14 | 54,00 | 16,912         | 4,520      | 44,24                            | 63,76       | 21      | 77      |
|      | 4     | 9  | 56,89 | 11,028         | 3,676      | 48,41                            | 65,37       | 38      | 72      |
|      | Total | 73 | 55,01 | 13,223         | 1,548      | 51,93                            | 58,10       | 21      | 81      |
| v    | 1     | 9  | 57,22 | 12,853         | 4,284      | 47,34                            | 67,10       | 40      | 78      |
|      | 2     | 7  | 48,14 | 12,799         | 4,837      | 36,31                            | 59,98       | 29      | 62      |
|      | 3     | 7  | 46,14 | 14,159         | 5,352      | 33,05                            | 59,24       | 22      | 61      |
|      | 4     | 4  | 56,25 | 8,461          | 4,230      | 42,79                            | 69,71       | 49      | 67      |
|      | Total | 27 | 51,85 | 12,984         | 2,499      | 46,72                            | 56,99       | 22      | 78      |

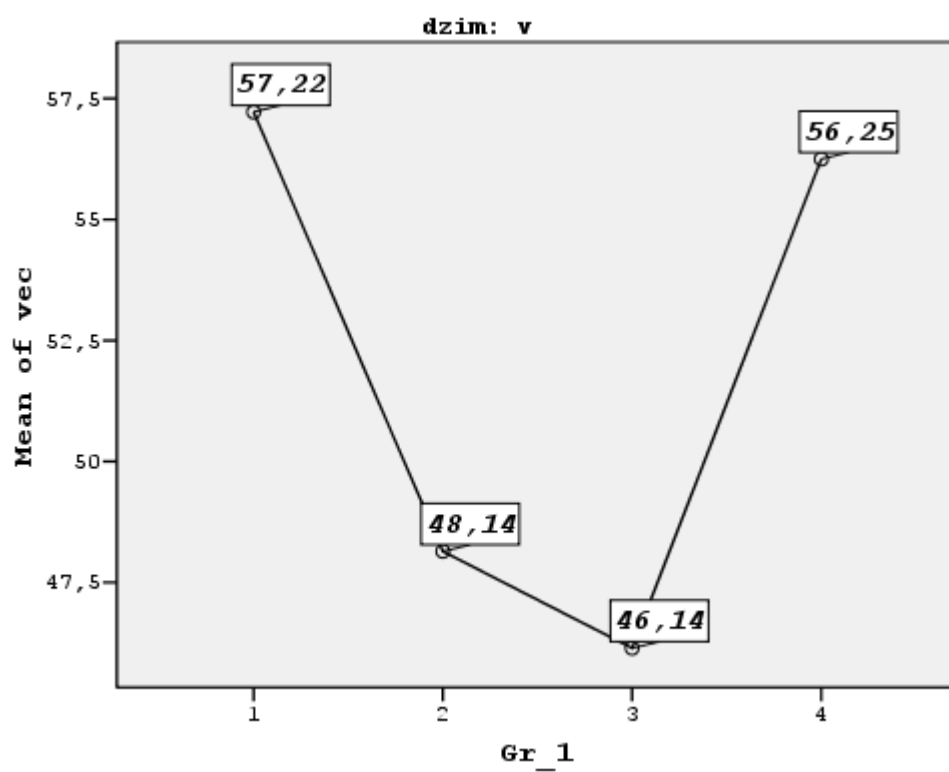
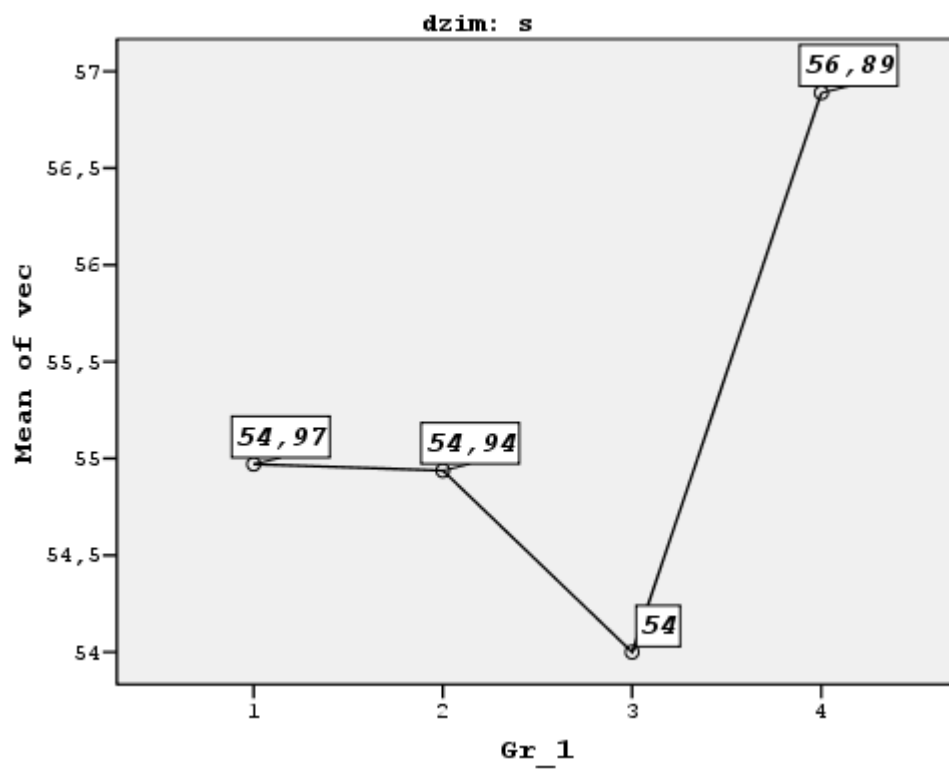
## ANOVA

| vec  |                |                |    |             |       |      |
|------|----------------|----------------|----|-------------|-------|------|
| dzim |                | Sum of Squares | df | Mean Square | F     | Sig. |
| s    | Between Groups | 46,189         | 3  | 15,396      | ,085  | ,968 |
|      | Within Groups  | 12542,797      | 69 | 181,780     |       |      |
|      | Total          | 12588,986      | 72 |             |       |      |
| v    | Between Groups | 661,388        | 3  | 220,463     | 1,362 | ,279 |
|      | Within Groups  | 3722,020       | 23 | 161,827     |       |      |
|      | Total          | 4383,407       | 26 |             |       |      |

## Multiple Comparisons

|      |   |          |   |          |   | Mean Difference (I-J) | Std. Error  | Sig.        | 95% Confidence Interval |             |
|------|---|----------|---|----------|---|-----------------------|-------------|-------------|-------------------------|-------------|
|      |   |          |   |          |   | Lower Bound           | Upper Bound | Lower Bound | Upper Bound             | Lower Bound |
| dzim | s | (I) Gr_1 | 1 | (J) Gr_1 | 1 |                       |             |             |                         |             |
|      |   |          |   |          | 2 | ,033                  | 4,088       | ,994        | -8,12                   | 8,19        |
|      |   |          |   |          | 3 | ,971                  | 4,281       | ,821        | -7,57                   | 9,51        |
|      |   |          |   |          | 4 | -1,918                | 5,054       | ,705        | -12,00                  | 8,16        |
|      |   |          | 2 | (J) Gr_1 | 1 | -,033                 | 4,088       | ,994        | -8,19                   | 8,12        |
|      |   |          |   |          | 2 |                       |             |             |                         |             |
|      |   |          |   |          | 3 | ,938                  | 4,934       | ,850        | -8,91                   | 10,78       |
|      |   |          |   |          | 4 | -1,951                | 5,618       | ,729        | -13,16                  | 9,26        |
|      |   |          | 3 | (J) Gr_1 | 1 | -,971                 | 4,281       | ,821        | -9,51                   | 7,57        |
|      |   |          |   |          | 2 | -,938                 | 4,934       | ,850        | -10,78                  | 8,91        |
|      |   |          |   |          | 3 |                       |             |             |                         |             |
|      |   |          |   |          | 4 | -2,889                | 5,760       | ,618        | -14,38                  | 8,60        |
|      |   |          | 4 | (J) Gr_1 | 1 | 1,918                 | 5,054       | ,705        | -8,16                   | 12,00       |
|      |   |          |   |          | 2 | 1,951                 | 5,618       | ,729        | -9,26                   | 13,16       |
|      |   |          |   |          | 3 | 2,889                 | 5,760       | ,618        | -8,60                   | 14,38       |
|      |   |          |   |          | 4 |                       |             |             |                         |             |
|      | v | (I) Gr_1 | 1 | (J) Gr_1 | 1 |                       |             |             |                         |             |
|      |   |          |   |          | 2 | 9,079                 | 6,411       | <u>,170</u> | -4,18                   | 22,34       |
|      |   |          |   |          | 3 | 11,079                | 6,411       | <u>,097</u> | -2,18                   | 24,34       |
|      |   |          |   |          | 4 | ,972                  | 7,644       | ,900        | -14,84                  | 16,79       |
|      |   |          | 2 | (J) Gr_1 | 1 | -9,079                | 6,411       | <u>,170</u> | -22,34                  | 4,18        |
|      |   |          |   |          | 2 |                       |             |             |                         |             |
|      |   |          |   |          | 3 | 2,000                 | 6,800       | ,771        | -12,07                  | 16,07       |
|      |   |          |   |          | 4 | -8,107                | 7,973       | ,320        | -24,60                  | 8,39        |
|      |   |          | 3 | (J) Gr_1 | 1 | -11,079               | 6,411       | <u>,097</u> | -24,34                  | 2,18        |
|      |   |          |   |          | 2 | -2,000                | 6,800       | ,771        | -16,07                  | 12,07       |
|      |   |          |   |          | 3 |                       |             |             |                         |             |
|      |   |          |   |          | 4 | -10,107               | 7,973       | ,218        | -26,60                  | 6,39        |
|      |   |          | 4 | (J) Gr_1 | 1 | -,972                 | 7,644       | ,900        | -16,79                  | 14,84       |
|      |   |          |   |          | 2 | 8,107                 | 7,973       | ,320        | -8,39                   | 24,60       |
|      |   |          |   |          | 3 | 10,107                | 7,973       | ,218        | -6,39                   | 26,60       |
|      |   |          |   |          | 4 |                       |             |             |                         |             |

## 5.1. pielikuma turpinājums



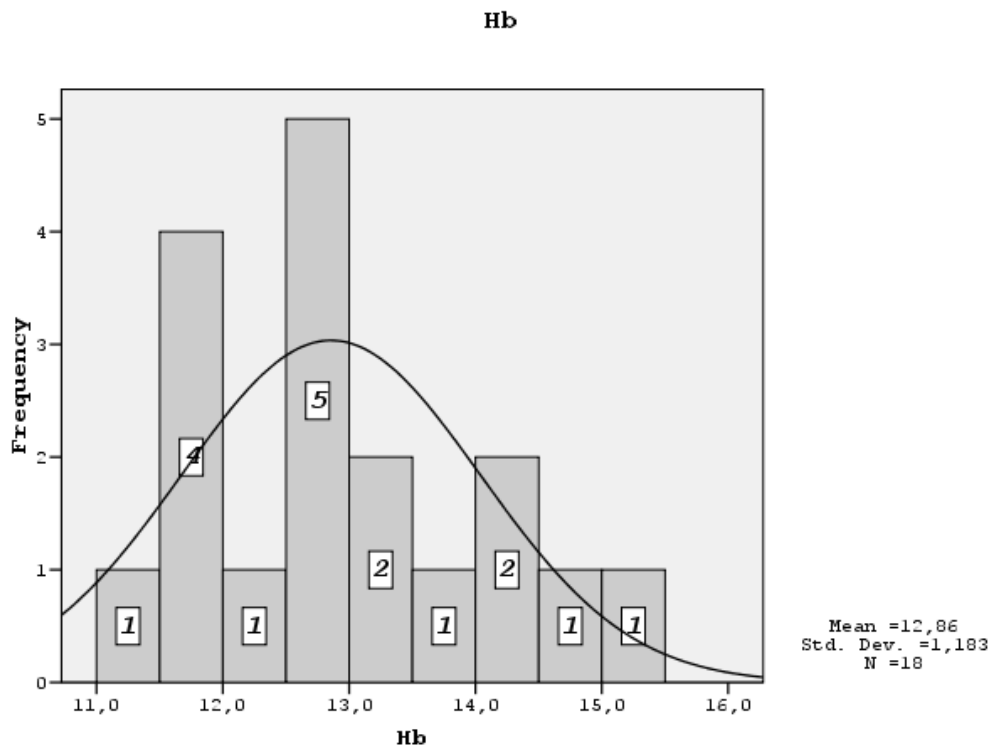
## Vidējo skaitļu aprēķināšana neRA pacientiem

## Statistics

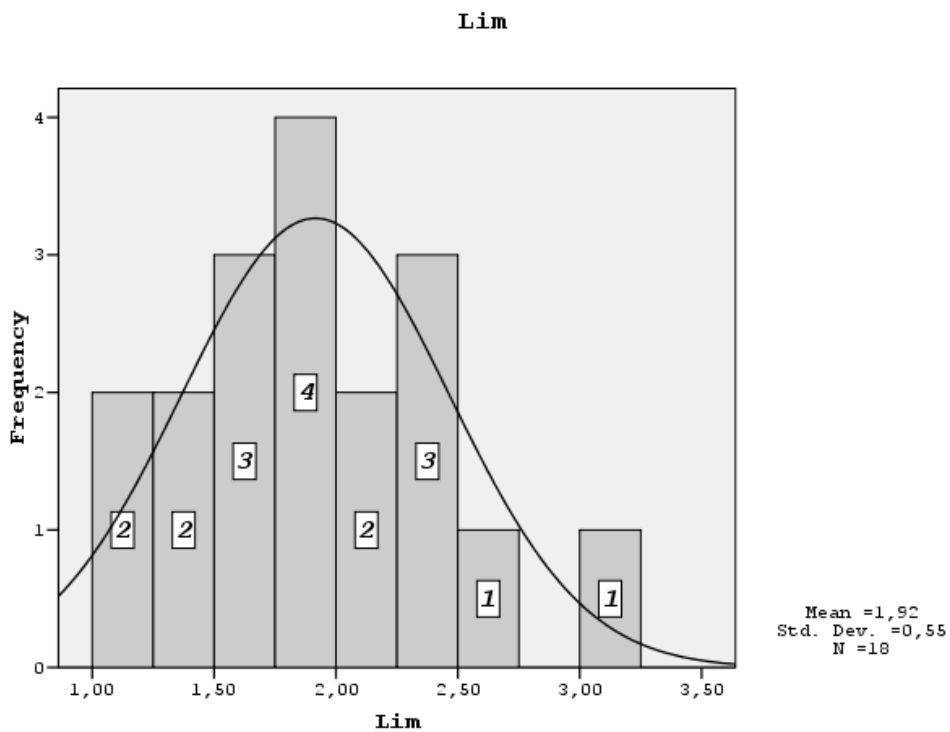
|                        |         | Hb      | Lim    | TR       |
|------------------------|---------|---------|--------|----------|
| N                      | Valid   | 18      | 18     | 18       |
|                        | Missing | 0       | 0      | 0        |
| Mean                   |         | 12,856  | 1,9156 | 277,00   |
| Std. Error of Mean     |         | ,2788   | ,12953 | 19,368   |
| Median                 |         | 12,700  | 1,9000 | 274,50   |
| Mode                   |         | 11,5(a) | 1,90   | 277      |
| Std. Deviation         |         | 1,1828  | ,54954 | 82,173   |
| Variance               |         | 1,399   | ,302   | 6752,471 |
| Skewness               |         | ,362    | ,578   | ,748     |
| Std. Error of Skewness |         | ,536    | ,536   | ,536     |
| Kurtosis               |         | -,644   | ,251   | ,008     |
| Std. Error of Kurtosis |         | 1,038   | 1,038  | 1,038    |
| Range                  |         | 4,2     | 2,10   | 278      |
| Minimum                |         | 11,0    | 1,10   | 162      |
| Maximum                |         | 15,2    | 3,20   | 440      |

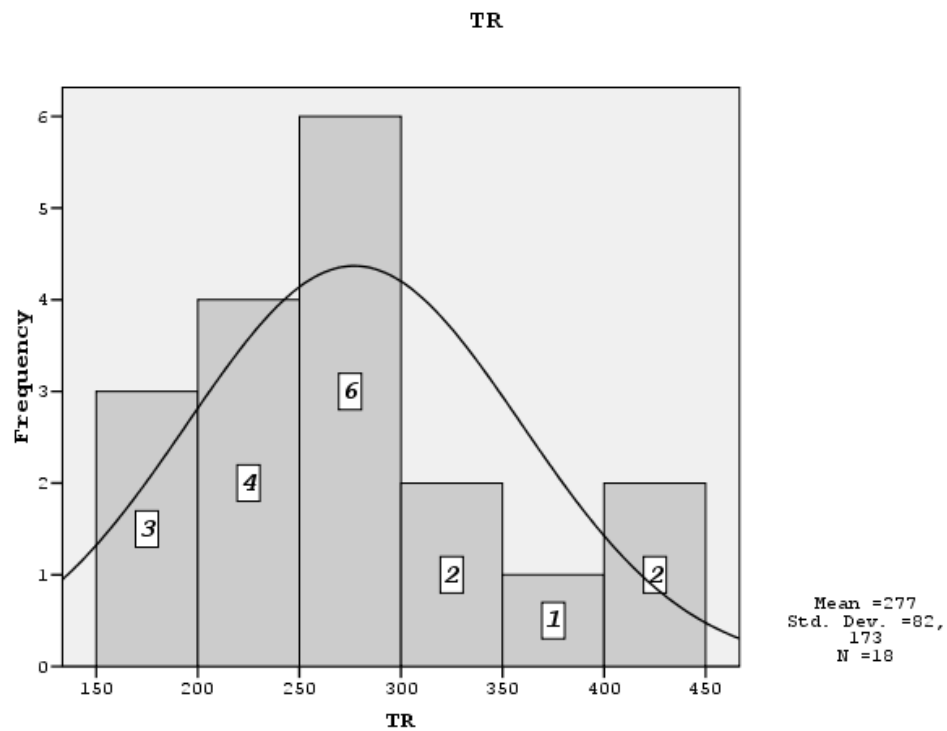
a Multiple modes exist. The smallest value is shown

## Histogram



6.1. pielikuma turpinājums





## NPar Tests

## One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

|                          |                | Hb     | TR     | Lim    |
|--------------------------|----------------|--------|--------|--------|
| N                        |                | 18     | 18     | 18     |
| Normal Parameters(a,b)   | Mean           | 12,856 | 277,00 | 1,9156 |
|                          | Std. Deviation | 1,1828 | 82,173 | ,54954 |
| Most Extreme Differences | Absolute       | ,096   | ,168   | ,106   |
|                          | Positive       | ,096   | ,168   | ,106   |
|                          | Negative       | -,089  | -,089  | -,100  |
| Kolmogorov-Smirnov Z     |                | ,408   | ,711   | ,450   |
| Asymp. Sig. (2-tailed)   |                | ,996   | ,693   | ,988   |

a Test distribution is Normal.

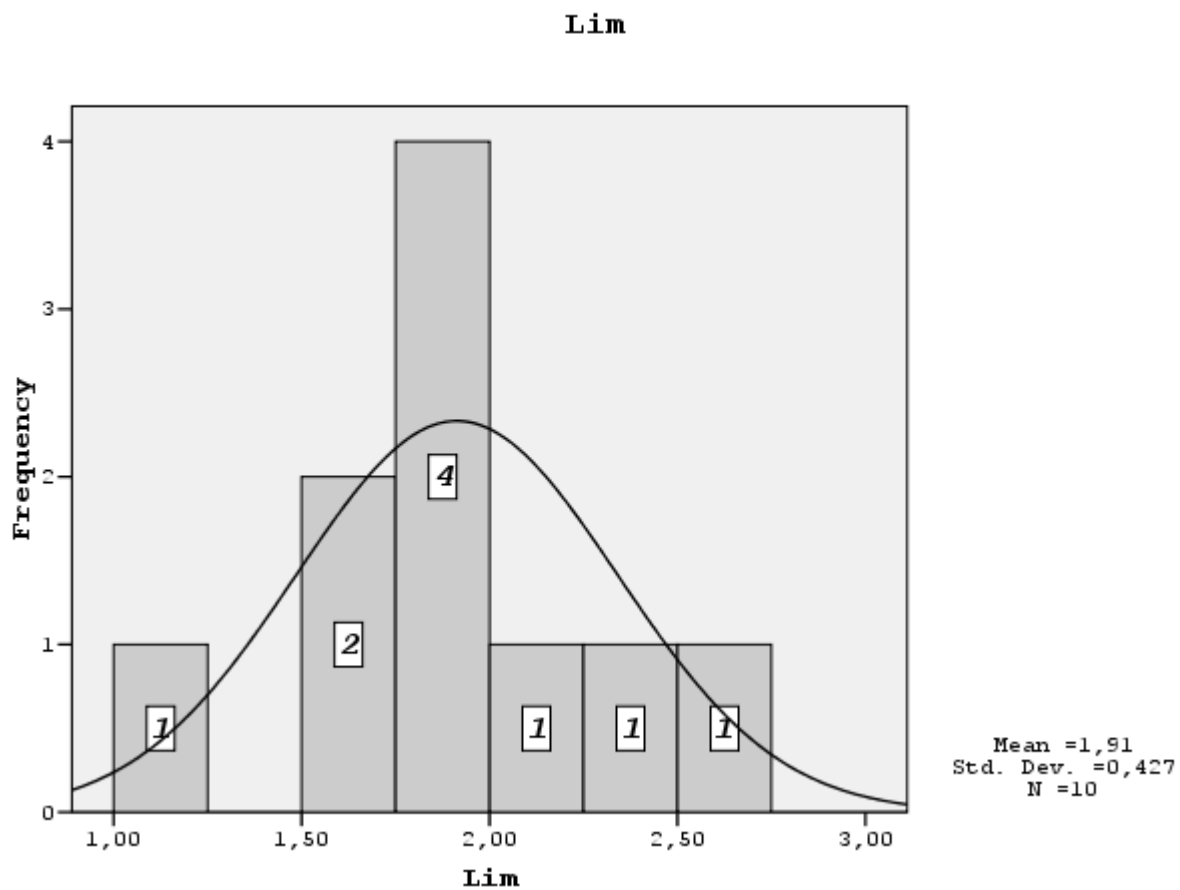
b Calculated from data.

## Vidējo skaitļu aprēķināšana OA pacientiem

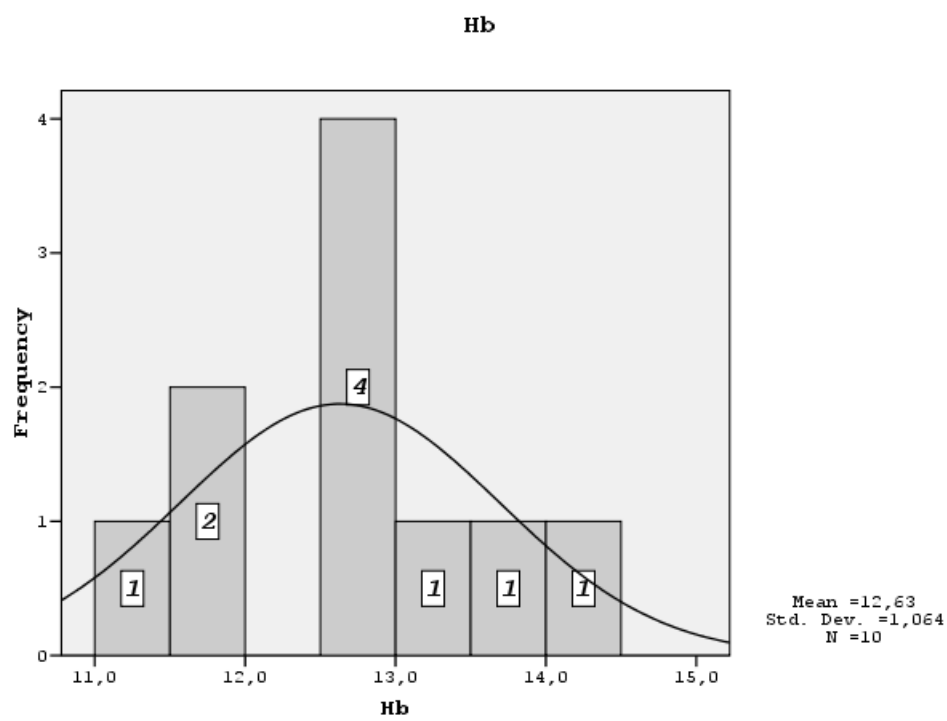
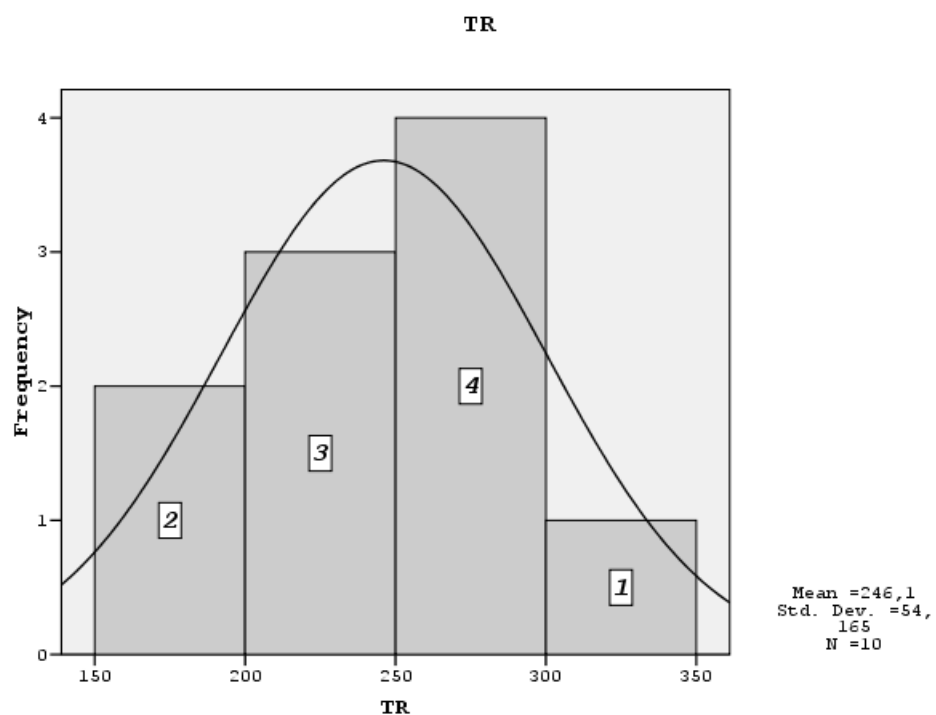
Statistics

|                    |         | Lim    | TR       | Hb     |
|--------------------|---------|--------|----------|--------|
| N                  | Valid   | 10     | 10       | 10     |
|                    | Missing | 0      | 0        | 0      |
| Mean               |         | 1,9130 | 246,10   | 12,630 |
| Std. Error of Mean |         | ,13515 | 17,129   | ,3363  |
| Median             |         | 1,9000 | 256,00   | 12,700 |
| Mode               |         | 1,90   | 277      | 11,5   |
| Std. Deviation     |         | ,42740 | 54,165   | 1,0636 |
| Variance           |         | ,183   | 2933,878 | 1,131  |
| Range              |         | 1,51   | 181      | 3,3    |
| Minimum            |         | 1,19   | 162      | 11,0   |
| Maximum            |         | 2,70   | 343      | 14,3   |

## Histogram



## 7.1. pielikuma turpinājums



## One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

|                          |                | Lim    | TR     | Hb     |
|--------------------------|----------------|--------|--------|--------|
| N                        |                | 10     | 10     | 10     |
| Normal Parameters(a,b)   | Mean           | 1,9130 | 246,10 | 12,630 |
|                          | Std. Deviation | ,42740 | 54,165 | 1,0636 |
| Most Extreme Differences | Absolute       | ,188   | ,197   | ,156   |
|                          | Positive       | ,175   | ,184   | ,156   |
|                          | Negative       | -,188  | -,197  | -,151  |
| Kolmogorov-Smirnov Z     |                | ,594   | ,622   | ,493   |
| Asymp. Sig. (2-tailed)   |                | ,872   | ,834   | ,968   |

a Test distribution is Normal.

b Calculated from data.

## 8.1. pielikums

## Anēmija vīruspozitīviem RA un neRA pacientiem

**Hb\_1 \* Diagnosis Crosstabulation**

|       |       |                    | Diagnosis |        | Total  |
|-------|-------|--------------------|-----------|--------|--------|
|       |       |                    | RA        | NRA    |        |
| Hb_1  | 1     | Count              | 51        | 5      | 56     |
|       |       | % within Hb_1      | 91,1%     | 8,9%   | 100,0% |
|       |       | % within Diagnosis | 58,6%     | 27,8%  | 53,3%  |
|       |       | % of Total         | 48,6%     | 4,8%   | 53,3%  |
|       | 2     | Count              | 36        | 13     | 49     |
|       |       | % within Hb_1      | 73,5%     | 26,5%  | 100,0% |
|       |       | % within Diagnosis | 41,4%     | 72,2%  | 46,7%  |
|       |       | % of Total         | 34,3%     | 12,4%  | 46,7%  |
| Total | Count |                    | 87        | 18     | 105    |
|       |       | % within Hb_1      | 82,9%     | 17,1%  | 100,0% |
|       |       | % within Diagnosis | 100,0%    | 100,0% | 100,0% |
|       |       | % of Total         | 82,9%     | 17,1%  | 100,0% |

**Chi-Square Tests**

|                                    | Value              | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------------|--------------------|----|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square                 | 5,700 <sup>b</sup> | 1  | ,017                  | ,021                 | ,016                 |
| Continuity Correction <sup>a</sup> | 4,529              | 1  | ,033                  |                      |                      |
| Likelihood Ratio                   | 5,815              | 1  | ,016                  |                      |                      |
| Fisher's Exact Test                |                    |    |                       |                      |                      |
| Linear-by-Linear Association       | 5,646              | 1  | ,017                  |                      |                      |
| N of Valid Cases                   | 105                |    |                       |                      |                      |

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 8,40.

**Risk Estimate**

|                             | Value | 95% Confidence Interval |        |
|-----------------------------|-------|-------------------------|--------|
|                             |       | Lower                   | Upper  |
| Odds Ratio for Hb_1 (1 / 2) | 3,683 | 1,206                   | 11,246 |
| For cohort Diagnosis = RA   | 1,240 | 1,028                   | 1,495  |
| For cohort Diagnosis = NRA  | ,337  | ,129                    | ,877   |
| N of Valid Cases            | 105   |                         |        |

## Anēmija vīruspozitīviem RA un OA pacientiem

**Hb\_1 \* Diag\_2 Crosstabulation**

|        |                 | Diag_2 |        | Total  |
|--------|-----------------|--------|--------|--------|
|        |                 | RA     | OA     |        |
| Hb_1 1 | Count           | 51     | 3      | 54     |
|        | % within Hb_1   | 94,4%  | 5,6%   | 100,0% |
|        | % within Diag_2 | 58,6%  | 30,0%  | 55,7%  |
|        | % of Total      | 52,6%  | 3,1%   | 55,7%  |
| 2      | Count           | 36     | 7      | 43     |
|        | % within Hb_1   | 83,7%  | 16,3%  | 100,0% |
|        | % within Diag_2 | 41,4%  | 70,0%  | 44,3%  |
|        | % of Total      | 37,1%  | 7,2%   | 44,3%  |
| Total  | Count           | 87     | 10     | 97     |
|        | % within Hb_1   | 89,7%  | 10,3%  | 100,0% |
|        | % within Diag_2 | 100,0% | 100,0% | 100,0% |
|        | % of Total      | 89,7%  | 10,3%  | 100,0% |

**Chi-Square Tests**

|                                    | Value              | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------------|--------------------|----|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square                 | 2,977 <sup>b</sup> | 1  | ,084                  | ,103                 | ,083                 |
| Continuity Correction <sup>a</sup> | 1,930              | 1  | ,165                  |                      |                      |
| Likelihood Ratio                   | 2,995              | 1  | ,084                  |                      |                      |
| Fisher's Exact Test                |                    |    |                       |                      |                      |
| Linear-by-Linear Association       | 2,946              | 1  | ,086                  |                      |                      |
| N of Valid Cases                   | 97                 |    |                       |                      |                      |

a. Computed only for a 2x2 table

b. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4,43.

**Risk Estimate**

|                             | Value | 95% Confidence Interval |        |
|-----------------------------|-------|-------------------------|--------|
|                             |       | Lower                   | Upper  |
| Odds Ratio for Hb_1 (1 / 2) | 3,306 | ,800                    | 13,651 |
| For cohort Diag_2 = RA      | 1,128 | ,974                    | 1,306  |
| For cohort Diag_2 = OA      | ,341  | ,094                    | 1,242  |
| N of Valid Cases            | 97    |                         |        |

## 9.1. pielikums

## Vidējo skaitļu aprēķināšana vīruspozitīviem un vīrusnegatīviem RA pacientiem

|         |   |                    | Statistics |        |          |           |         |         |         |
|---------|---|--------------------|------------|--------|----------|-----------|---------|---------|---------|
| Vir_neg |   |                    | RS         | Loc    | CRO      | TR        | EGA     | Lim     | Hb      |
| 0       | N | Valid              | 13         | 13     | 13       | 13        | 13      | 13      | 13      |
|         |   | Missing            | 0          | 0      | 0        | 0         | 0       | 0       | 0       |
|         |   | Mean               | 1,4423     | 12,08  | 21,308   | 302,38    | 41,62   | 1,7023  | 12,492  |
|         |   | Std. Error of Mean | ,36924     | 1,452  | 6,5253   | 20,998    | 4,655   | ,22208  | ,3197   |
|         |   | Median             | 1,0000     | 12,00  | 15,100   | 310,00    | 42,00   | 1,5000  | 12,600  |
|         |   | Mode               | 1,00       | 10(a)  | ,0(a)    | 189(a)    | 42      | 1,40(a) | 12,6    |
|         |   | Std. Deviation     | 1,33133    | 5,235  | 23,5273  | 75,708    | 16,786  | ,80072  | 1,1529  |
|         |   | Variance           | 1,772      | 27,410 | 553,536  | 5731,756  | 281,756 | ,641    | 1,329   |
|         |   | Range              | 5,00       | 22     | 87,8     | 225       | 58      | 2,33    | 3,9     |
|         |   | Minimum            | ,00        | 2      | ,0       | 189       | 10      | ,67     | 10,1    |
|         |   | Maximum            | 5,00       | 24     | 87,8     | 414       | 68      | 3,00    | 14,0    |
|         | 1 | Valid              | 87         | 87     | 87       | 87        | 87      | 87      | 87      |
|         |   | Missing            | 0          | 0      | 0        | 0         | 0       | 0       | 0       |
|         |   | Mean               | 4,3994     | 14,08  | 35,115   | 337,01    | 44,38   | 1,9786  | 11,459  |
|         |   | Std. Error of Mean | ,43142     | ,847   | 4,0562   | 11,388    | 2,689   | ,08344  | ,1919   |
|         |   | Median             | 3,0000     | 13,00  | 27,600   | 313,00    | 42,00   | 1,9700  | 11,500  |
|         |   | Mode               | 1,00(a)    | 16     | 35,0     | 265(a)    | 40(a)   | 2,00    | 10,7(a) |
|         |   | Std. Deviation     | 4,02399    | 7,898  | 37,8335  | 106,216   | 25,077  | ,77831  | 1,7903  |
|         |   | Variance           | 16,193     | 62,377 | 1431,375 | 11281,868 | 628,866 | ,606    | 3,205   |
|         |   | Range              | 12,00      | 26     | 201,2    | 611       | 108     | 4,46    | 9,1     |
|         |   | Minimum            | ,00        | 2      | ,0       | 51        | 2       | ,59     | 7,1     |
|         |   | Maximum            | 12,00      | 28     | 201,2    | 662       | 110     | 5,05    | 16,2    |

a Multiple modes exist. The smallest value is shown

## One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

| Vir_neg |                          |                        | RS      | Loc   | CRO     | TR      | EGA    | Lim    | Hb     |
|---------|--------------------------|------------------------|---------|-------|---------|---------|--------|--------|--------|
| 0       | N                        |                        | 13      | 13    | 13      | 13      | 13     | 13     | 13     |
|         |                          | Normal Parameters(a,b) |         |       |         |         |        |        |        |
|         |                          | Mean                   | 1,4423  | 12,08 | 21,308  | 302,38  | 41,62  | 1,7023 | 12,492 |
|         |                          | Std. Deviation         | 1,33133 | 5,235 | 23,5273 | 75,708  | 16,786 | ,80072 | 1,1529 |
|         | Most Extreme Differences | Absolute               | ,322    | ,150  | ,230    | ,160    | ,171   | ,193   | ,160   |
|         |                          | Positive               | ,322    | ,150  | ,230    | ,160    | ,121   | ,193   | ,155   |
|         |                          | Negative               | -,139   | -,115 | -,183   | -,099   | -,171  | -,116  | -,160  |
|         | Kolmogorov-Smirnov Z     |                        | 1,163   | ,540  | ,831    | ,578    | ,617   | ,698   | ,578   |
|         | Asymp. Sig. (2-tailed)   |                        | ,134    | ,932  | ,495    | ,892    | ,841   | ,715   | ,892   |
|         | 1                        |                        | 87      | 87    | 87      | 87      | 87     | 87     | 87     |
|         |                          | Normal Parameters(a,b) |         |       |         |         |        |        |        |
|         |                          | Mean                   | 4,3994  | 14,08 | 35,115  | 337,01  | 44,38  | 1,9786 | 11,459 |
|         |                          | Std. Deviation         | 4,02399 | 7,898 | 37,8335 | 106,216 | 25,077 | ,77831 | 1,7903 |
|         | Most Extreme Differences | Absolute               | ,206    | ,095  | ,248    | ,108    | ,092   | ,056   | ,051   |
|         |                          | Positive               | ,206    | ,090  | ,248    | ,108    | ,092   | ,056   | ,040   |
|         |                          | Negative               | -,143   | -,095 | -,177   | -,058   | -,065  | -,054  | -,051  |
|         | Kolmogorov-Smirnov Z     |                        | 1,923   | ,885  | 2,316   | 1,009   | ,860   | ,522   | ,479   |
|         | Asymp. Sig. (2-tailed)   |                        | ,001    | ,414  | ,000    | ,260    | ,450   | ,948   | ,976   |

a Test distribution is Normal.

b Calculated from data.

## 9.2. pielikums

RS un CRO vīruspozitīviem RA pacientiem un vīrusnegatīviem RA pacientiem

### Mann-Whitney Test

#### Ranks

|     | Vir_neg | N   | Mean Rank | Sum of Ranks |
|-----|---------|-----|-----------|--------------|
| RS  | 0       | 13  | 29,81     | 387,50       |
|     | 1       | 87  | 53,59     | 4662,50      |
|     | Total   | 100 |           |              |
| CRO | 0       | 13  | 39,00     | 507,00       |
|     | 1       | 87  | 52,22     | 4543,00      |
|     | Total   | 100 |           |              |

#### Test Statistics(a)

|                        | RS          | CRO     |
|------------------------|-------------|---------|
| Mann-Whitney U         | 296,500     | 416,000 |
| Wilcoxon W             | 387,500     | 507,000 |
| Z                      | -2,783      | -1,534  |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | <b>,005</b> | ,125    |

a Grouping Variable: Vir\_neg

### 9.3. pielikums

Hemoglobīna līmenis vīruspozitīviem RA pacientiem un vīrusnegatīviem RA pacientiem

#### T-Test

##### Group Statistics

|     | Vir_neg | N  | Mean   | Std. Deviation | Std. Error Mean |
|-----|---------|----|--------|----------------|-----------------|
| Loc | 0       | 13 | 12,08  | 5,235          | 1,452           |
|     | 1       | 87 | 14,08  | 7,898          | ,847            |
| TR  | 0       | 13 | 302,38 | 75,708         | 20,998          |
|     | 1       | 87 | 337,01 | 106,216        | 11,388          |
| EGA | 0       | 13 | 41,62  | 16,786         | 4,655           |
|     | 1       | 87 | 44,38  | 25,077         | 2,689           |
| Lim | 0       | 13 | 1,7023 | ,80072         | ,22208          |
|     | 1       | 87 | 1,9786 | ,77831         | ,08344          |
| Hb  | 0       | 13 | 12,492 | 1,1529         | ,3197           |
|     | 1       | 87 | 11,459 | 1,7903         | ,1919           |

##### Independent Samples Test

|     |                             | Levene's Test for Equality of Variances |       | t-test for Equality of Means |        |                 |                 |                       |                                           |        |
|-----|-----------------------------|-----------------------------------------|-------|------------------------------|--------|-----------------|-----------------|-----------------------|-------------------------------------------|--------|
|     |                             | F                                       | Sig.  | t                            | df     | Sig. (2-tailed) | Mean Difference | Std. Error Difference | 95% Confidence Interval of the Difference |        |
|     |                             | Lower                                   | Upper | Lower                        | Upper  | Lower           | Upper           | Lower                 | Upper                                     | Lower  |
| Loc | Equal variances assumed     | 7,205                                   | ,009  | -,884                        | 98     | ,379            | -2,004          | 2,266                 | -6,501                                    | 2,494  |
|     | Equal variances not assumed |                                         |       | -1,192                       | 21,206 | ,246            | -2,004          | 1,681                 | -5,497                                    | 1,490  |
| TR  | Equal variances assumed     | 1,169                                   | ,282  | -1,131                       | 98     | ,261            | -34,622         | 30,617                | -95,381                                   | 26,137 |
|     | Equal variances not assumed |                                         |       | -1,449                       | 19,857 | ,163            | -34,622         | 23,887                | -84,472                                   | 15,228 |
| EGA | Equal variances assumed     | 3,675                                   | ,058  | -,384                        | 98     | ,702            | -2,764          | 7,200                 | -17,053                                   | 11,525 |
|     | Equal variances not assumed |                                         |       | -,514                        | 21,013 | ,613            | -2,764          | 5,376                 | -13,944                                   | 8,416  |
| Lim | Equal variances assumed     | ,079                                    | ,780  | -1,190                       | 98     | ,237            | -,27631         | ,23226                | -,73722                                   | ,18459 |
|     | Equal variances not assumed |                                         |       | -1,165                       | 15,584 | ,262            | -,27631         | ,23724                | -,78033                                   | ,22770 |
| Hb  | Equal variances assumed     | 2,809                                   | ,097  | 2,015                        | 98     | ,047            | 1,0337          | ,5129                 | ,0158                                     | 2,0516 |
|     | Equal variances not assumed |                                         |       | 2,772                        | 21,811 | ,011            | 1,0337          | ,3729                 | ,2599                                     | 1,8075 |

#### 9.4. pielikums

Reimatoīdā faktora līmenis vīruspozitīviem RA pacientiem un vīrusnegatīviem RA pacientiem

#### Statistics

RF

|                    |         | Vir_neg   |            |
|--------------------|---------|-----------|------------|
|                    |         | 0         | 1          |
| N                  | Valid   | 10        | 72         |
|                    | Missing | 0         | 0          |
| Mean               |         | 174,300   | 371,525    |
| Std. Error of Mean |         | 66,1616   | 63,2189    |
| Median             |         | 90,350    | 256,000    |
| Mode               |         | 8,3(a)    | 256,0      |
| Std. Deviation     |         | 209,2214  | 536,4302   |
| Variance           |         | 43773,593 | 287757,404 |
| Range              |         | 647,7     | 4090,8     |
| Minimum            |         | 8,3       | 3,2        |
| Maximum            |         | 656,0     | 4094,0     |

a Multiple modes exist. The smallest value is shown

#### One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

|                          |                | RF       |          |
|--------------------------|----------------|----------|----------|
|                          |                | Vir_neg  |          |
|                          |                | 0        | 1        |
| N                        |                | 10       | 72       |
| Normal Parameters(a,b)   | Mean           | 174,300  | 371,525  |
|                          | Std. Deviation | 209,2214 | 536,4302 |
| Most Extreme Differences | Absolute       | ,219     | ,246     |
|                          | Positive       | ,219     | ,216     |
|                          | Negative       | -,214    | -,246    |
| Kolmogorov-Smirnov Z     |                | ,694     | 2,089    |
| Asymp. Sig. (2-tailed)   |                | ,721     | ,000     |

a Test distribution is Normal.

b Calculated from data.

#### Mann-Whitney Test

#### Ranks

|    | Vir_neg | N  | Mean Rank | Sum of Ranks |
|----|---------|----|-----------|--------------|
| RF | 0       | 10 | 29,75     | 297,50       |
|    | 1       | 72 | 43,13     | 3105,50      |
|    | Total   | 82 |           |              |

#### Test Statistics(a)

a Grouping Variable: Vir\_neg

|                        | RF      |
|------------------------|---------|
| Mann-Whitney U         | 242,500 |
| Wilcoxon W             | 297,500 |
| Z                      | -1,666  |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | ,096    |

#### 9.7. pielikums

## 9.7. pielikums

Ekstraaktikulāras manifestācijas vīruspozitīviem un vīrusnegatīviem RA pacientiem

**visc\_1 \* Vir\_neg Crosstabulation**

|        |   |                  | Vir_neg |        | Total  |
|--------|---|------------------|---------|--------|--------|
|        |   |                  | 1       | 2      |        |
| visc_1 | 1 | Count            | 29      | 1      | 30     |
|        |   | % within visc_1  | 96,7%   | 3,3%   | 100,0% |
|        |   | % within Vir_neg | 33,3%   | 7,7%   | 30,0%  |
|        |   | % of Total       | 29,0%   | 1,0%   | 30,0%  |
|        | 2 | Count            | 58      | 12     | 70     |
|        |   | % within visc_1  | 82,9%   | 17,1%  | 100,0% |
|        |   | % within Vir_neg | 66,7%   | 92,3%  | 70,0%  |
|        |   | % of Total       | 58,0%   | 12,0%  | 70,0%  |
| Total  |   | Count            | 87      | 13     | 100    |
|        |   | % within visc_1  | 87,0%   | 13,0%  | 100,0% |
|        |   | % within Vir_neg | 100,0%  | 100,0% | 100,0% |
|        |   | % of Total       | 87,0%   | 13,0%  | 100,0% |

**Chi-Square Tests**

|                                    | Value              | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------------|--------------------|----|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square                 | 3,541 <sup>b</sup> | 1  | ,060                  | ,101                 | ,052                 |
| Continuity Correction <sup>a</sup> | 2,425              | 1  | ,119                  |                      |                      |
| Likelihood Ratio                   | 4,368              | 1  | ,037                  |                      |                      |
| Fisher's Exact Test                |                    |    |                       |                      |                      |
| Linear-by-Linear Association       | 3,505              | 1  | ,061                  |                      |                      |
| N of Valid Cases                   | 100                |    |                       |                      |                      |

a. Computed only for a 2x2 table

b. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,90.

**Risk Estimate**

|                               | Value | 95% Confidence Interval |        |
|-------------------------------|-------|-------------------------|--------|
|                               |       | Lower                   | Upper  |
| Odds Ratio for visc_1 (1 / 2) | 6,000 | ,744                    | 48,419 |
| For cohort Vir_neg = 1        | 1,167 | 1,029                   | 1,323  |
| For cohort Vir_neg = 2        | ,194  | ,026                    | 1,429  |
| N of Valid Cases              | 100   |                         |        |

## 9.9. pielikums

## Rentgenstadiju sadale vīrusnegatīviem un vīruspozitīviem RA pacientiem

Vir\_neg \* Rtg Crosstabulation

|         |   |                  | Rtg    |        |        |        | Total  |
|---------|---|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
|         |   |                  | 1      | 2      | 3      | 4      |        |
| Vir_neg | 0 | Count            | 0      | 1      | 8      | 4      | 13     |
|         |   | % within Vir_neg | ,0%    | 7,7%   | 61,5%  | 30,8%  | 100,0% |
|         |   | % within Rtg     | ,0%    | 6,7%   | 11,8%  | 66,7%  | 13,0%  |
|         |   | % of Total       | ,0%    | 1,0%   | 8,0%   | 4,0%   | 13,0%  |
|         | 1 | Count            | 11     | 14     | 60     | 2      | 87     |
|         |   | % within Vir_neg | 12,6%  | 16,1%  | 69,0%  | 2,3%   | 100,0% |
|         |   | % within Rtg     | 100,0% | 93,3%  | 88,2%  | 33,3%  | 87,0%  |
|         |   | % of Total       | 11,0%  | 14,0%  | 60,0%  | 2,0%   | 87,0%  |
| Total   |   | Count            | 11     | 15     | 68     | 6      | 100    |
|         |   | % within Vir_neg | 11,0%  | 15,0%  | 68,0%  | 6,0%   | 100,0% |
|         |   | % within Rtg     | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% |
|         |   | % of Total       | 11,0%  | 15,0%  | 68,0%  | 6,0%   | 100,0% |

Chi-Square Tests

|                              | Value     | df | Asymp. Sig. (2-sided) |
|------------------------------|-----------|----|-----------------------|
| Pearson Chi-Square           | 17,547(a) | 3  | <b>,001</b>           |
| Likelihood Ratio             | 13,031    | 3  | ,005                  |
| Linear-by-Linear Association | 7,810     | 1  | ,005                  |
| N of Valid Cases             | 100       |    |                       |

a. 3 cells (37,5%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,78.

# 9.10. pielikums

## Reimatoīdā faktora starpība vīrusnegatīviem un vīruspozitīviem RA pacientiem

RF\_gr \* Vir\_neg Crosstabulation

|       |   | Vir_neg          |        |        |
|-------|---|------------------|--------|--------|
|       |   | 0                | 1      | Total  |
| RF_gr | 0 | Count            | 3      | 15     |
|       |   | % within RF_gr   | 16,7%  | 83,3%  |
|       |   | % within Vir_neg | 23,1%  | 17,2%  |
|       |   | % of Total       | 3,0%   | 15,0%  |
|       | 1 | Count            | 10     | 72     |
|       |   | % within RF_gr   | 12,2%  | 87,8%  |
| Total |   | % within Vir_neg | 76,9%  | 82,8%  |
|       |   | % of Total       | 10,0%  | 72,0%  |
|       |   | Count            | 13     | 87     |
|       |   | % within RF_gr   | 13,0%  | 87,0%  |
|       |   | % within Vir_neg | 100,0% | 100,0% |
|       |   | % of Total       | 13,0%  | 87,0%  |

Chi-Square Tests

|                              | Value   | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------|---------|----|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square           | ,261(b) | 1  | ,609                  |                      |                      |
| Continuity Correction(a)     | ,015    | 1  | ,901                  |                      |                      |
| Likelihood Ratio             | ,247    | 1  | ,619                  |                      |                      |
| Fisher's Exact Test          |         |    |                       | ,699                 | ,426                 |
| Linear-by-Linear Association | ,258    | 1  | ,611                  |                      |                      |
| N of Valid Cases             | 100     |    |                       |                      |                      |

a. Computed only for a 2x2 table

b. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,34.

## 10.1. pielikums

### Anēmija vīruspozitīviem un vīrusnegatīviem RA pacientiem

**Hb\_1 \* Vir\_neg Crosstabulation**

|       |   |                  | Vir_neg |        | Total  |
|-------|---|------------------|---------|--------|--------|
|       |   |                  | 1       | 2      |        |
| Hb_1  | 1 | Count            | 51      | 4      | 55     |
|       |   | % within Hb_1    | 92,7%   | 7,3%   | 100,0% |
|       |   | % within Vir_neg | 58,6%   | 30,8%  | 55,0%  |
|       |   | % of Total       | 51,0%   | 4,0%   | 55,0%  |
|       | 2 | Count            | 36      | 9      | 45     |
|       |   | % within Hb_1    | 80,0%   | 20,0%  | 100,0% |
|       |   | % within Vir_neg | 41,4%   | 69,2%  | 45,0%  |
|       |   | % of Total       | 36,0%   | 9,0%   | 45,0%  |
| Total |   | Count            | 87      | 13     | 100    |
|       |   | % within Hb_1    | 87,0%   | 13,0%  | 100,0% |
|       |   | % within Vir_neg | 100,0%  | 100,0% | 100,0% |
|       |   | % of Total       | 87,0%   | 13,0%  | 100,0% |

**Chi-Square Tests**

|                                    | Value              | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------------|--------------------|----|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square                 | 3,545 <sup>b</sup> | 1  | ,060                  |                      |                      |
| Continuity Correction <sup>a</sup> | 2,509              | 1  | ,113                  |                      |                      |
| Likelihood Ratio                   | 3,571              | 1  | ,059                  |                      |                      |
| Fisher's Exact Test                |                    |    |                       | ,076                 | ,057                 |
| Linear-by-Linear Association       | 3,509              | 1  | ,061                  |                      |                      |
| N of Valid Cases                   | 100                |    |                       |                      |                      |

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,85.

**Risk Estimate**

|                             | Value | 95% Confidence Interval |        |
|-----------------------------|-------|-------------------------|--------|
|                             |       | Lower                   | Upper  |
| Odds Ratio for Hb_1 (1 / 2) | 3,188 | ,911                    | 11,155 |
| For cohort Vir_neg = 1      | 1,159 | ,984                    | 1,365  |
| For cohort Vir_neg = 2      | ,364  | ,120                    | 1,103  |
| N of Valid Cases            | 100   |                         |        |

## 11.1. pielikums

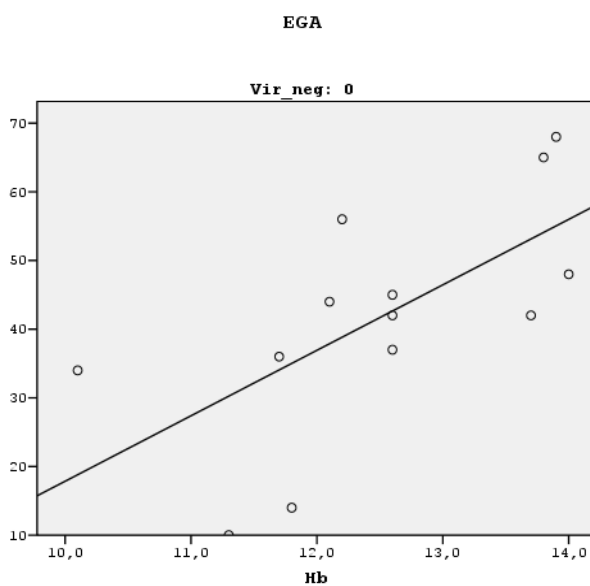
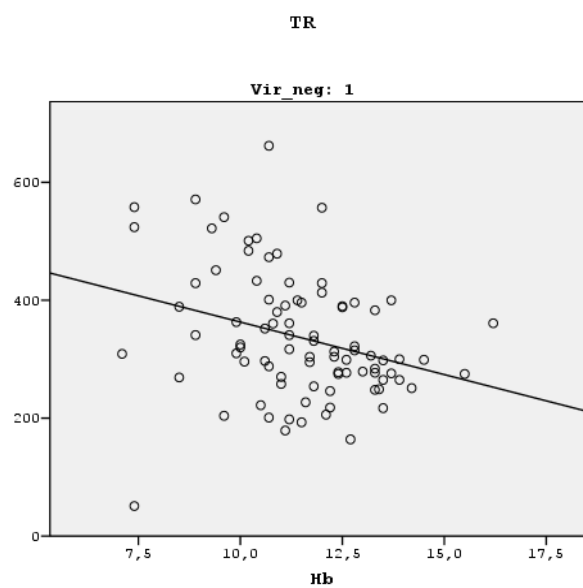
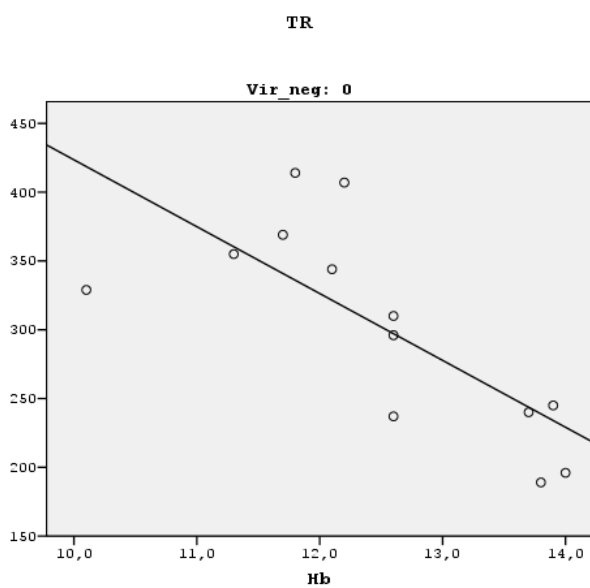
## Korelācijas analīze vīrusnegatīvo un vīruspozitīvo RA pacientu grupām

| Correlations   |     |                         |         |        |         |       |         |        |         |        |         |       |         |        |         |        |         |        |
|----------------|-----|-------------------------|---------|--------|---------|-------|---------|--------|---------|--------|---------|-------|---------|--------|---------|--------|---------|--------|
|                |     |                         | RS      |        | Loc     |       | CRO     |        | TR      |        | Lim     |       | RF      |        | EGA     |        | Hb      |        |
|                |     |                         | Vir neg |        | Vir neg |       | Vir neg |        | Vir neg |        | Vir neg |       | Vir neg |        | Vir neg |        | Vir neg |        |
|                |     |                         | 0       | 1      | 0       | 1     | 0       | 1      | 0       | 1      | 0       | 1     | 0       | 1      | 0       | 1      | 0       | 1      |
| Spearman's rho | RS  | Correlation Coefficient | ,000    | 1,000  | ,415    | ,027  | ,324    | ,217*  | ,301    | ,024   | ,502    | ,081  | ,384    | ,023   | ,016    | ,292** | ,343    | ,163   |
|                |     | Sig. (2-tailed)         | .       | .      | ,159    | ,806  | ,281    | ,044   | ,318    | ,823   | ,080    | ,456  | ,195    | ,836   | ,959    | ,006   | ,251    | ,132   |
|                |     | N                       | 13      | 87     | 13      | 87    | 13      | 87     | 13      | 87     | 13      | 87    | 13      | 87     | 13      | 87     | 13      | 87     |
|                | Loc | Correlation Coefficient | ,415    | ,027   | 1,000   | 1,000 | ,022    | ,221*  | ,398    | ,143   | ,609*   | ,045  | ,203    | ,016   | ,418    | ,197   | ,364    | ,134   |
|                |     | Sig. (2-tailed)         | ,159    | ,806   | .       | .     | ,943    | ,040   | ,178    | ,185   | ,027    | ,678  | ,506    | ,886   | ,156    | ,068   | ,222    | ,216   |
|                |     | N                       | 13      | 87     | 13      | 87    | 13      | 87     | 13      | 87     | 13      | 87    | 13      | 87     | 13      | 87     | 13      | 87     |
|                | CRO | Correlation Coefficient | ,324    | ,217*  | ,022    | ,221* | 1,000   | 1,000  | ,369    | ,325** | ,148    | ,103  | ,022    | ,354** | ,226    | ,476** | ,440    | ,223*  |
|                |     | Sig. (2-tailed)         | ,281    | ,217   | ,943    | ,040  | .       | .      | ,214    | ,002   | ,630    | ,345  | ,943    | ,001   | ,457    | ,000   | ,132    | ,038   |
|                |     | N                       | 13      | 87     | 13      | 87    | 13      | 87     | 13      | 87     | 13      | 87    | 13      | 87     | 13      | 87     | 13      | 87     |
|                | TR  | Correlation Coefficient | ,301    | ,024   | ,398    | ,143  | ,369    | ,325** | 1,000   | 1,000  | ,452    | ,034  | ,122    | ,091   | ,503    | ,387** | ,785**  | ,352** |
|                |     | Sig. (2-tailed)         | ,318    | ,823   | ,178    | ,185  | ,214    | ,002   | .       | .      | ,121    | ,755  | ,692    | ,399   | ,079    | ,000   | ,001    | ,001   |
|                |     | N                       | 13      | 87     | 13      | 87    | 13      | 87     | 13      | 87     | 13      | 87    | 13      | 87     | 13      | 87     | 13      | 87     |
|                | Lim | Correlation Coefficient | ,502    | ,081   | ,609*   | ,045  | ,148    | ,103   | ,452    | ,034   | 1,000   | 1,000 | ,501    | ,085   | ,007    | ,211*  | ,108    | ,113   |
|                |     | Sig. (2-tailed)         | ,080    | ,456   | ,027    | ,678  | ,630    | ,345   | ,121    | ,755   | .       | .     | ,081    | ,435   | ,982    | ,050   | ,725    | ,297   |
|                |     | N                       | 13      | 87     | 13      | 87    | 13      | 87     | 13      | 87     | 13      | 87    | 13      | 87     | 13      | 87     | 13      | 87     |
|                | RF  | Correlation Coefficient | ,384    | ,023   | ,203    | ,016  | ,022    | ,354** | ,122    | ,091   | ,501    | ,085  | 1,000   | 1,000  | ,420    | ,312** | ,211    | ,120   |
|                |     | Sig. (2-tailed)         | ,195    | ,836   | ,506    | ,886  | ,943    | ,001   | ,692    | ,399   | ,081    | ,435  | .       | .      | ,153    | ,003   | ,489    | ,268   |
|                |     | N                       | 13      | 87     | 13      | 87    | 13      | 87     | 13      | 87     | 13      | 87    | 13      | 87     | 13      | 87     | 13      | 87     |
|                | EGA | Correlation Coefficient | ,016    | ,292** | ,418    | ,197  | ,226    | ,476** | ,503    | ,387** | ,007    | ,211* | ,420    | ,312** | ,000    | 1,000  | ,780**  | ,443** |
|                |     | Sig. (2-tailed)         | ,959    | ,006   | ,156    | ,068  | ,457    | ,000   | ,079    | ,000   | ,982    | ,050  | ,153    | ,003   | .       | .      | ,002    | ,000   |
|                |     | N                       | 13      | 87     | 13      | 87    | 13      | 87     | 13      | 87     | 13      | 87    | 13      | 87     | 13      | 87     | 13      | 87     |
|                | Hb  | Correlation Coefficient | ,343    | ,163   | ,364    | ,134  | ,440    | ,223*  | ,785**  | ,352** | ,108    | ,113  | ,211    | ,120   | ,780**  | ,443** | ,000    | 1,000  |
|                |     | Sig. (2-tailed)         | ,251    | ,132   | ,222    | ,216  | ,132    | ,038   | ,001    | ,001   | ,725    | ,297  | ,489    | ,268   | ,002    | ,000   | .       | .      |
|                |     | N                       | 13      | 87     | 13      | 87    | 13      | 87     | 13      | 87     | 13      | 87    | 13      | 87     | 13      | 87     | 13      | 87     |

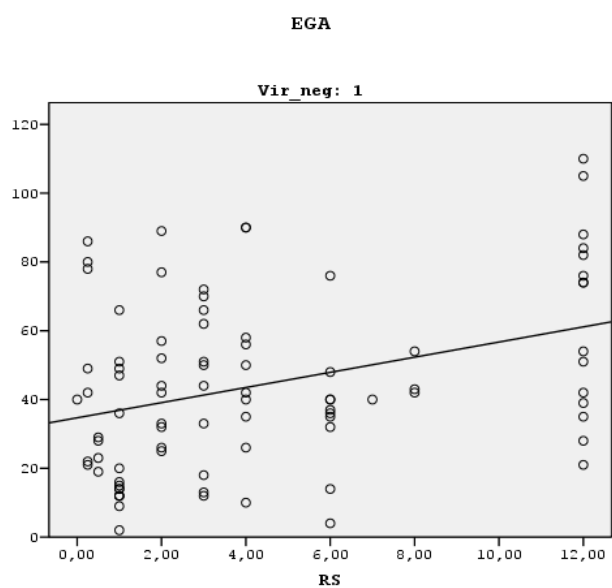
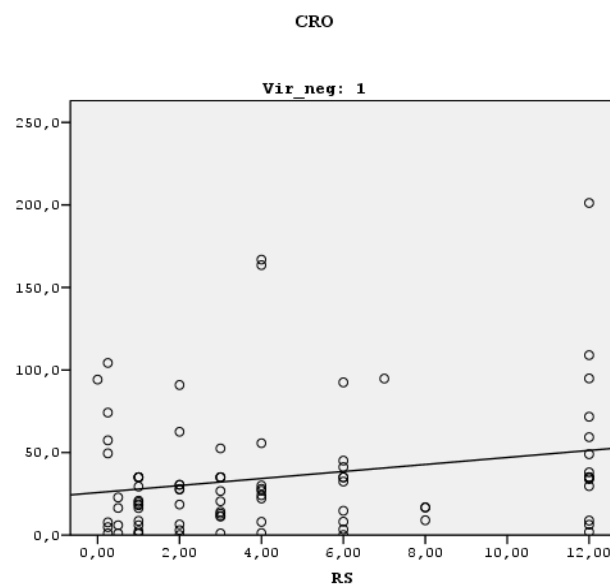
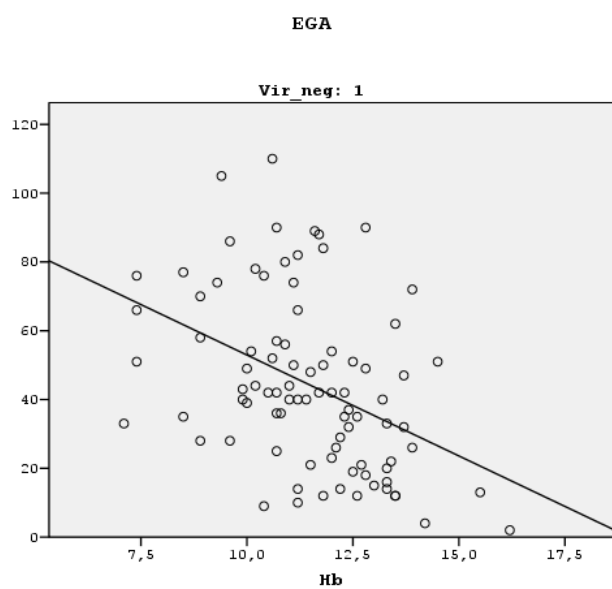
\* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

\*\* Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

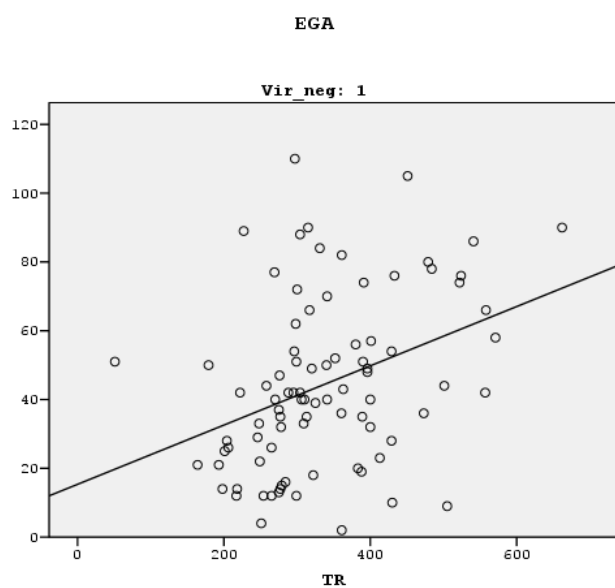
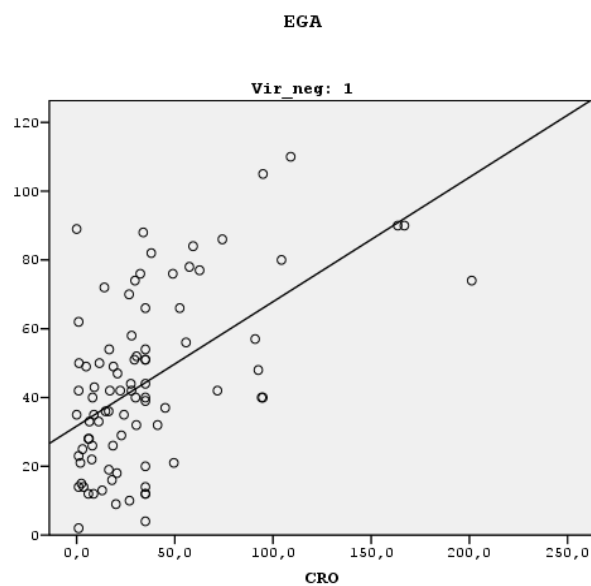
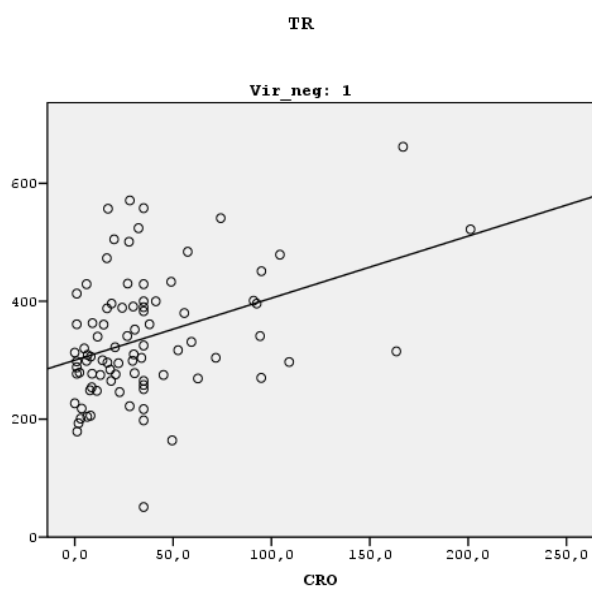
## Korelācijas grafiskie attēli



## 11.2. pielikuma turpinājums



## 11.2. pielikuma turpinājums



## Vidējo skaitļu aprēķināšana un viena faktora dispersiju analīze RA pacientu grupās

## Descriptives

|     |       |     |        |                |            | 95% Confidence Interval for Mean |             |         |         |
|-----|-------|-----|--------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|
|     |       | N   | Mean   | Std. Deviation | Std. Error | Lower Bound                      | Upper Bound | Minimum | Maximum |
| EGA | 1     | 43  | 42,98  | 24,484         | 3,734      | 35,44                            | 50,51       | 9       | 90      |
|     | 2     | 23  | 46,65  | 30,570         | 6,374      | 33,43                            | 59,87       | 2       | 110     |
|     | 3     | 21  | 44,76  | 20,174         | 4,402      | 35,58                            | 53,95       | 10      | 78      |
|     | 4     | 13  | 41,62  | 16,786         | 4,655      | 31,47                            | 51,76       | 10      | 68      |
|     | Total | 100 | 44,02  | 24,110         | 2,411      | 39,24                            | 48,80       | 2       | 110     |
| Lim | 1     | 43  | 1,8372 | ,69559         | ,10608     | 1,6231                           | 2,0513      | ,87     | 4,00    |
|     | 2     | 23  | 2,0735 | ,83964         | ,17508     | 1,7104                           | 2,4366      | ,59     | 4,00    |
|     | 3     | 21  | 2,1643 | ,85070         | ,18564     | 1,7771                           | 2,5515      | ,99     | 5,05    |
|     | 4     | 13  | 1,7023 | ,80072         | ,22208     | 1,2184                           | 2,1862      | ,67     | 3,00    |
|     | Total | 100 | 1,9427 | ,78272         | ,07827     | 1,7874                           | 2,0980      | ,59     | 5,05    |
| CRO | 1     | 43  | 33,705 | 38,6771        | 5,8982     | 21,802                           | 45,608      | ,0      | 166,9   |
|     | 2     | 23  | 31,922 | 30,1806        | 6,2931     | 18,871                           | 44,973      | ,0      | 109,0   |
|     | 3     | 21  | 41,500 | 44,1895        | 9,6429     | 21,385                           | 61,615      | 1,0     | 201,2   |
|     | 4     | 13  | 21,308 | 23,5273        | 6,5253     | 7,090                            | 35,525      | ,0      | 87,8    |
|     | Total | 100 | 33,320 | 36,5006        | 3,6501     | 26,077                           | 40,563      | ,0      | 201,2   |
| Loc | 1     | 43  | 13,07  | 7,564          | 1,153      | 10,74                            | 15,40       | 2       | 28      |
|     | 2     | 23  | 13,13  | 8,330          | 1,737      | 9,53                             | 16,73       | 2       | 28      |
|     | 3     | 21  | 17,19  | 7,639          | 1,667      | 13,71                            | 20,67       | 3       | 28      |
|     | 4     | 13  | 12,08  | 5,235          | 1,452      | 8,91                             | 15,24       | 2       | 24      |
|     | Total | 100 | 13,82  | 7,614          | ,761       | 12,31                            | 15,33       | 2       | 28      |
| TR  | 1     | 43  | 334,58 | 120,322        | 18,349     | 297,55                           | 371,61      | 51      | 662     |
|     | 2     | 23  | 306,61 | 70,072         | 14,611     | 276,31                           | 336,91      | 164     | 451     |
|     | 3     | 21  | 375,26 | 100,483        | 21,927     | 329,52                           | 421,00      | 206     | 557     |
|     | 4     | 13  | 302,38 | 75,708         | 20,998     | 256,63                           | 348,13      | 189     | 414     |
|     | Total | 100 | 332,51 | 103,112        | 10,311     | 312,05                           | 352,97      | 51      | 662     |
| RS  | 1     | 43  | 3,8488 | 4,01639        | ,61249     | 2,6128                           | 5,0849      | ,00     | 12,00   |
|     | 2     | 23  | 5,0217 | 4,65449        | ,97053     | 3,0090                           | 7,0345      | ,25     | 12,00   |
|     | 3     | 21  | 4,8452 | 3,25814        | ,71098     | 3,3622                           | 6,3283      | ,25     | 12,00   |
|     | 4     | 13  | 1,4423 | 1,33133        | ,36924     | ,6378                            | 2,2468      | ,00     | 5,00    |

|           |              |            |               |                |               |               |               |             |              |
|-----------|--------------|------------|---------------|----------------|---------------|---------------|---------------|-------------|--------------|
|           | <b>Total</b> | <b>100</b> | <b>4,0150</b> | <b>3,90897</b> | <b>,39090</b> | <b>3,2394</b> | <b>4,7906</b> | <b>,00</b>  | <b>12,00</b> |
| <b>Hb</b> | <b>1</b>     | <b>43</b>  | <b>11,472</b> | <b>1,7789</b>  | <b>,2713</b>  | <b>10,925</b> | <b>12,020</b> | <b>7,4</b>  | <b>15,5</b>  |
|           | <b>2</b>     | <b>23</b>  | <b>11,570</b> | <b>2,0069</b>  | <b>,4185</b>  | <b>10,702</b> | <b>12,437</b> | <b>7,1</b>  | <b>16,2</b>  |
|           | <b>3</b>     | <b>21</b>  | <b>11,310</b> | <b>1,6337</b>  | <b>,3565</b>  | <b>10,566</b> | <b>12,053</b> | <b>7,4</b>  | <b>13,9</b>  |
|           | <b>4</b>     | <b>13</b>  | <b>12,492</b> | <b>1,1529</b>  | <b>,3197</b>  | <b>11,796</b> | <b>13,189</b> | <b>10,1</b> | <b>14,0</b>  |
|           | <b>Total</b> | <b>100</b> | <b>11,593</b> | <b>1,7514</b>  | <b>,1751</b>  | <b>11,245</b> | <b>11,941</b> | <b>7,1</b>  | <b>16,2</b>  |

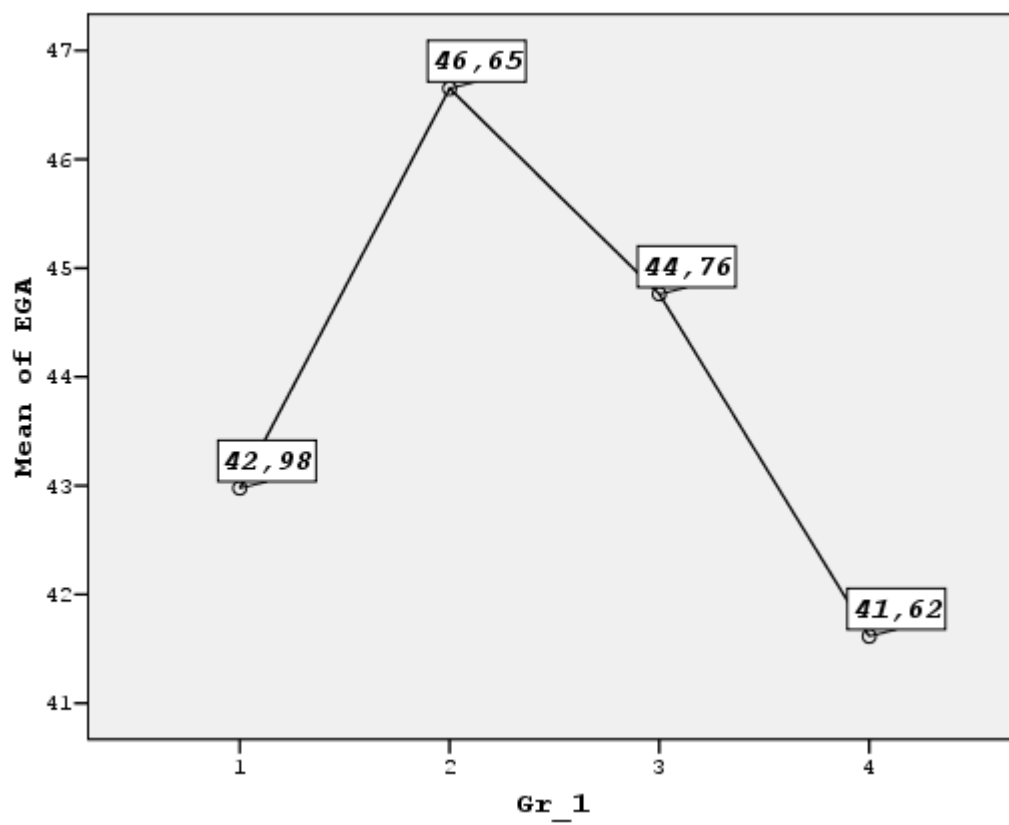
## ANOVA

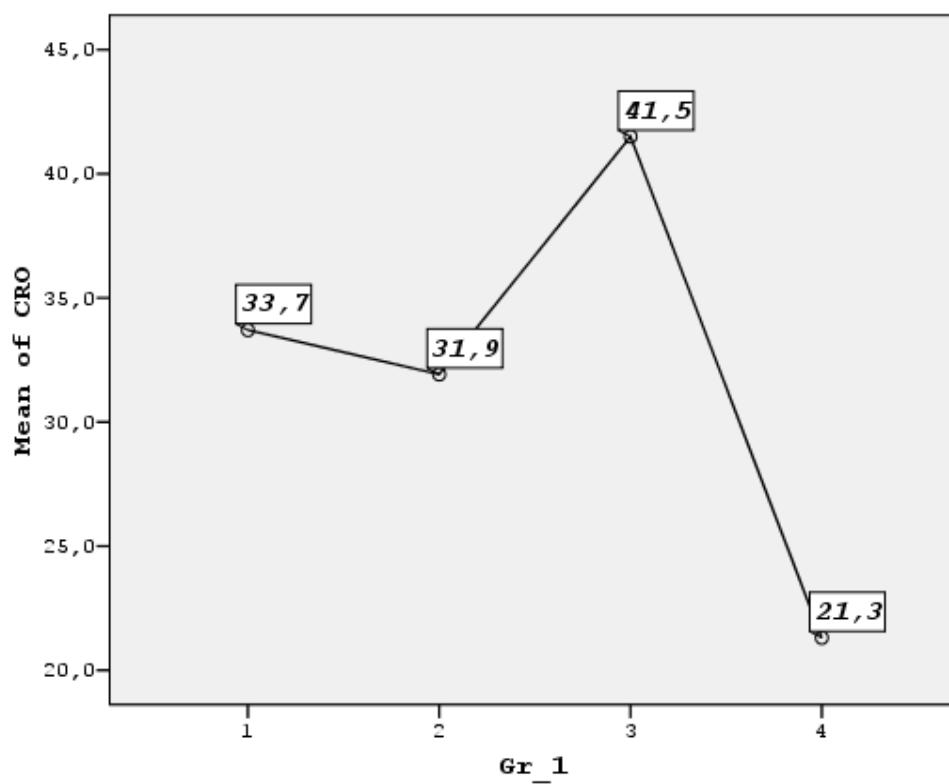
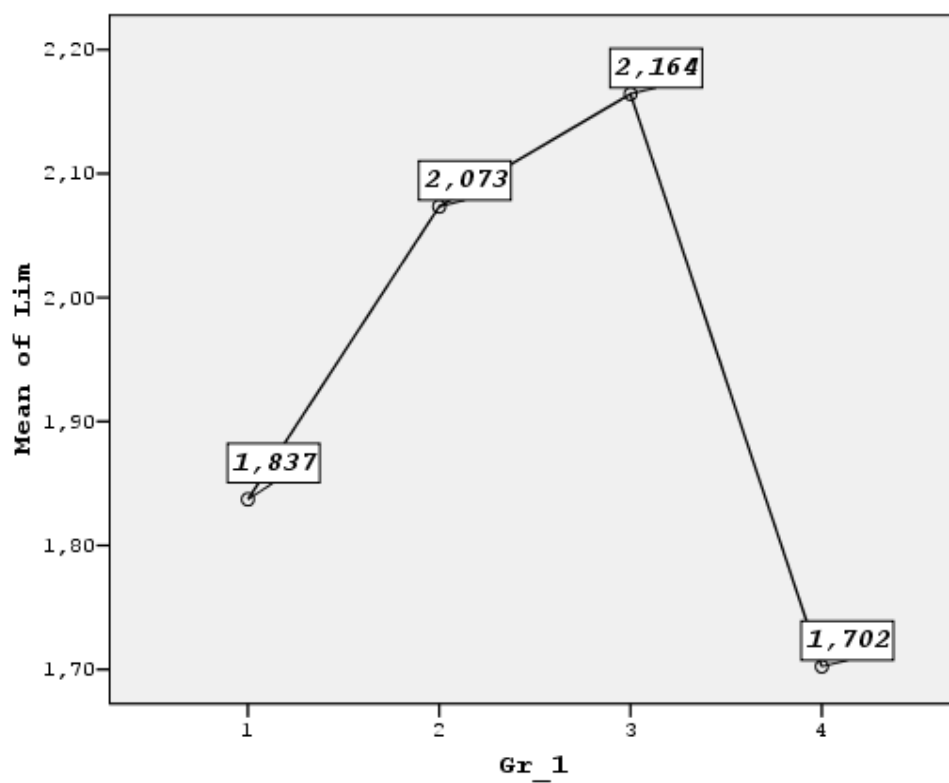
|            |                       | Sum of Squares | df | Mean Square | F     | Sig. |
|------------|-----------------------|----------------|----|-------------|-------|------|
| <b>EGA</b> | <b>Between Groups</b> | 292,879        | 3  | 97,626      | ,164  | ,921 |
|            | <b>Within Groups</b>  | 57257,081      | 96 | 596,428     |       |      |
|            | <b>Total</b>          | 57549,960      | 99 |             |       |      |
| <b>Lim</b> | <b>Between Groups</b> | 2,654          | 3  | ,885        | 1,464 | ,229 |
|            | <b>Within Groups</b>  | 57,999         | 96 | ,604        |       |      |
|            | <b>Total</b>          | 60,653         | 99 |             |       |      |
| <b>CRO</b> | <b>Between Groups</b> | 3332,333       | 3  | 1110,778    | ,829  | ,481 |
|            | <b>Within Groups</b>  | 128564,487     | 96 | 1339,213    |       |      |
|            | <b>Total</b>          | 131896,820     | 99 |             |       |      |
| <b>Loc</b> | <b>Between Groups</b> | 313,199        | 3  | 104,400     | 1,847 | ,144 |
|            | <b>Within Groups</b>  | 5425,561       | 96 | 56,516      |       |      |
|            | <b>Total</b>          | 5738,760       | 99 |             |       |      |
| <b>TR</b>  | <b>Between Groups</b> | 65789,739      | 3  | 21929,913   | 2,133 | ,101 |
|            | <b>Within Groups</b>  | 986789,318     | 96 | 10279,055   |       |      |
|            | <b>Total</b>          | 1052579,056    | 99 |             |       |      |
| <b>RS</b>  | <b>Between Groups</b> | 125,017        | 3  | 41,672      | 2,883 | ,040 |
|            | <b>Within Groups</b>  | 1387,710       | 96 | 14,455      |       |      |
|            | <b>Total</b>          | 1512,728       | 99 |             |       |      |
| <b>Hb</b>  | <b>Between Groups</b> | 12,843         | 3  | 4,281       | 1,413 | ,244 |
|            | <b>Within Groups</b>  | 290,843        | 96 | 3,030       |       |      |
|            | <b>Total</b>          | 303,685        | 99 |             |       |      |

### Multiple Comparisons

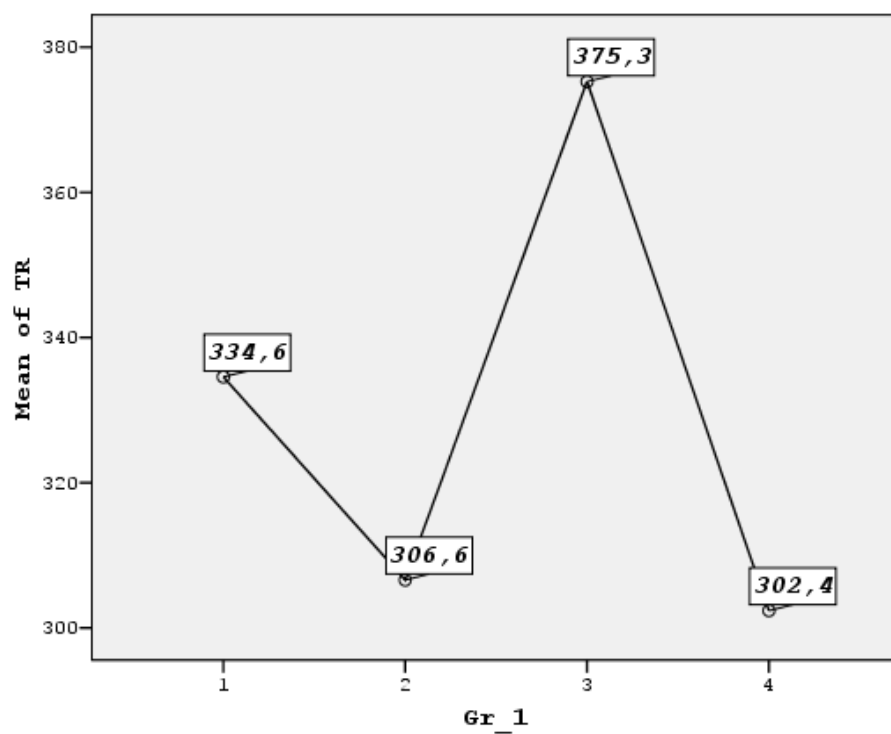
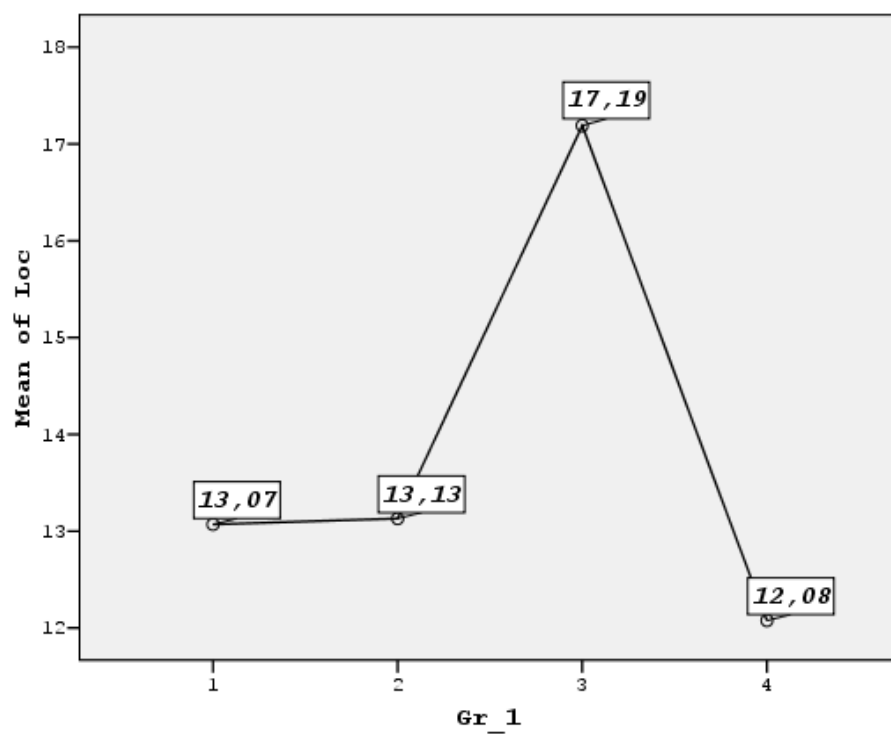
|                    |     |             |   |          |   | Mean<br>Difference<br>(I-J) | Std.<br>Error | Sig. | 95% Confidence Interval |                |
|--------------------|-----|-------------|---|----------|---|-----------------------------|---------------|------|-------------------------|----------------|
|                    |     |             |   |          |   |                             |               |      | Upper<br>Bound          | Lower<br>Bound |
| Dependent Variable | Loc | (I)<br>Gr_1 | 1 | (J) Gr_1 | 2 | -,061                       | 1,942         | ,975 | -3,92                   | 3,79           |
|                    |     |             |   |          | 3 | -4,121(*)                   | 2,001         | ,042 | -8,09                   | -,15           |
|                    |     |             |   |          | 4 | ,993                        | 2,379         | ,677 | -3,73                   | 5,72           |
|                    |     |             | 2 | (J) Gr_1 | 1 | ,061                        | 1,942         | ,975 | -3,79                   | 3,92           |
|                    |     |             |   |          | 3 | -4,060                      | 2,269         | ,077 | -8,56                   | ,44            |
|                    |     |             |   |          | 4 | 1,054                       | 2,609         | ,687 | -4,12                   | 6,23           |
|                    |     |             | 3 | (J) Gr_1 | 1 | 4,121(*)                    | 2,001         | ,042 | ,15                     | 8,09           |
|                    |     |             |   |          | 2 | 4,060                       | 2,269         | ,077 | -,44                    | 8,56           |
|                    |     |             |   |          | 4 | 5,114                       | 2,653         | ,057 | -,15                    | 10,38          |
|                    |     |             | 4 | (J) Gr_1 | 1 | -,993                       | 2,379         | ,677 | -5,72                   | 3,73           |
|                    |     |             |   |          | 2 | -1,054                      | 2,609         | ,687 | -6,23                   | 4,12           |
|                    |     |             |   |          | 3 | -5,114                      | 2,653         | ,057 | -10,38                  | ,15            |
|                    | TR  | (I)<br>Gr_1 | 1 | (J) Gr_1 | 2 | 27,968                      | 26,191        | ,288 | -24,02                  | 79,96          |
|                    |     |             |   |          | 3 | -40,681                     | 26,991        | ,135 | -94,26                  | 12,90          |
|                    |     |             |   |          | 4 | 32,197                      | 32,090        | ,318 | -31,50                  | 95,89          |
|                    |     |             | 2 | (J) Gr_1 | 1 | -27,968                     | 26,191        | ,288 | -79,96                  | 24,02          |
|                    |     |             |   |          | 3 | -68,649(*)                  | 30,601        | ,027 | -129,39                 | -7,91          |
|                    |     |             |   |          | 4 | 4,228                       | 35,180        | ,905 | -65,60                  | 74,06          |
|                    |     |             | 3 | (J) Gr_1 | 1 | 40,681                      | 26,991        | ,135 | -12,90                  | 94,26          |
|                    |     |             |   |          | 2 | 68,649(*)                   | 30,601        | ,027 | 7,91                    | 129,39         |
|                    |     |             |   |          | 4 | 72,877(*)                   | 35,780        | ,044 | 1,86                    | 143,90         |
|                    |     |             | 4 | (J) Gr_1 | 1 | -32,197                     | 32,090        | ,318 | -95,89                  | 31,50          |
|                    |     |             |   |          | 2 | -4,228                      | 35,180        | ,905 | -74,06                  | 65,60          |
|                    |     |             |   |          | 3 | -72,877(*)                  | 35,780        | ,044 | -143,90                 | -1,86          |
|                    | RS  | (I)<br>Gr_1 | 1 | (J) Gr_1 | 2 | -1,17290                    | ,98217        | ,235 | -3,1225                 | ,7767          |
|                    |     |             |   |          | 3 | -,99640                     | 1,01219       | ,327 | -3,0056                 | 1,0128         |
|                    |     |             |   |          | 4 | 2,40653(*)                  | 1,20338       | ,048 | ,0178                   | 4,7952         |
|                    |     |             | 2 | (J) Gr_1 | 1 | 1,17290                     | ,98217        | ,235 | -,7767                  | 3,1225         |
|                    |     |             |   |          | 3 | ,17650                      | 1,14754       | ,878 | -2,1013                 | 2,4543         |
|                    |     |             |   |          | 4 | 3,57943(*)                  | 1,31926       | ,008 | ,9607                   | 6,1981         |
|                    |     |             | 3 | (J) Gr_1 | 1 | ,99640                      | 1,01219       | ,327 | -1,0128                 | 3,0056         |
|                    |     |             |   |          | 2 | -,17650                     | 1,14754       | ,878 | -2,4543                 | 2,1013         |
|                    |     |             |   |          | 4 | 3,40293(*)                  | 1,34175       | ,013 | ,7396                   | 6,0663         |
|                    |     |             | 4 | (J) Gr_1 | 1 | -2,40653(*)                 | 1,20338       | ,048 | -4,7952                 | -,0178         |
|                    |     |             |   |          | 2 | -3,57943(*)                 | 1,31926       | ,008 | -6,1981                 | -,9607         |
|                    |     |             |   |          | 3 | -3,40293(*)                 | 1,34175       | ,013 | -6,0663                 | -,7396         |
|                    | Hb  | (I)<br>Gr_1 | 1 | (J) Gr_1 | 2 | -,0975                      | ,4496         | ,829 | -,990                   | ,795           |
|                    |     |             |   |          | 3 | ,1626                       | ,4634         | ,726 | -,757                   | 1,082          |
|                    |     |             |   |          | 4 | -1,0202                     | ,5509         | ,067 | -2,114                  | ,073           |
|                    |     |             | 2 | (J) Gr_1 | 1 | ,0975                       | ,4496         | ,829 | -,795                   | ,990           |
|                    |     |             |   |          | 3 | ,2600                       | ,5253         | ,622 | -,783                   | 1,303          |
|                    |     |             |   |          | 4 | -,9227                      | ,6040         | ,130 | -2,122                  | ,276           |
|                    |     |             | 3 | (J) Gr_1 | 1 | -,1626                      | ,4634         | ,726 | -1,082                  | ,757           |
|                    |     |             |   |          | 2 | -,2600                      | ,5253         | ,622 | -1,303                  | ,783           |
|                    |     |             |   |          | 4 | -1,1828                     | ,6143         | ,057 | -2,402                  | ,037           |
|                    |     |             | 4 | (J) Gr_1 | 1 | 1,0202                      | ,5509         | ,067 | -,073                   | 2,114          |
|                    |     |             |   |          | 2 | ,9227                       | ,6040         | ,130 | -,276                   | 2,122          |
|                    |     |             |   |          | 3 | 1,1828                      | ,6143         | ,057 | -,037                   | 2,402          |

## RA pacientu grupas raksturlielumu grafiskie attēli

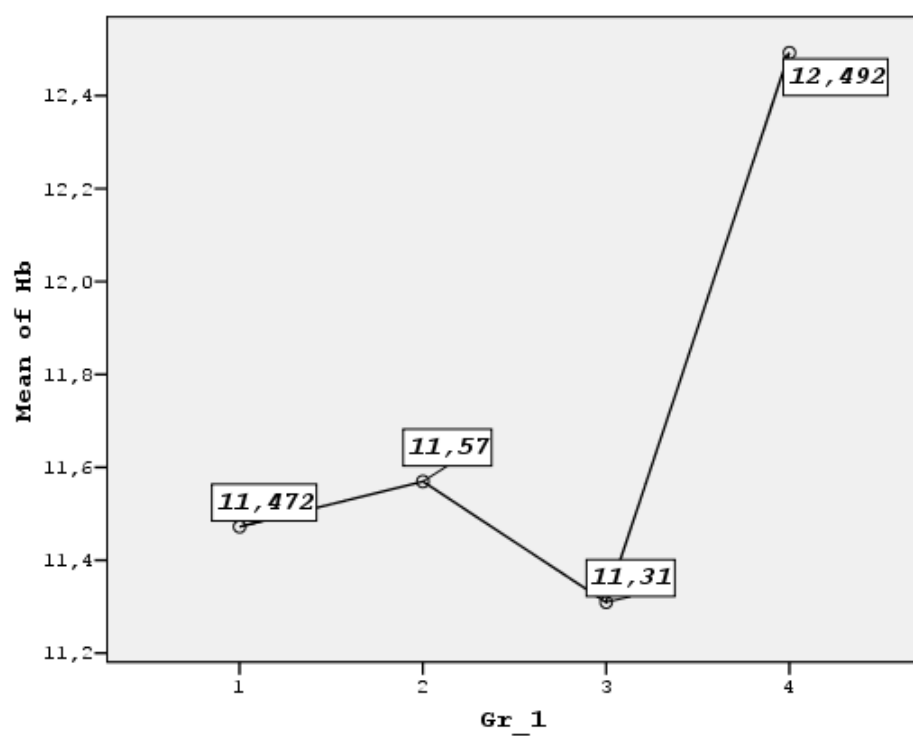
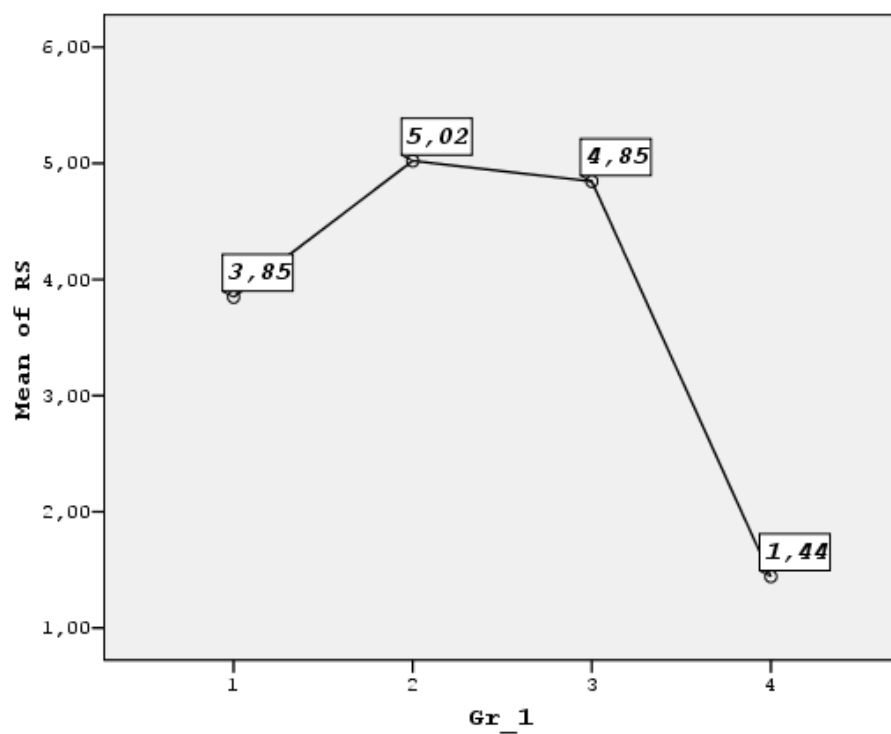




18.1. pielikuma turpinājums



18.1. pielikuma turpinājums



Vidējā RF līmeņa aprēķināšana un viena faktora dispersiju analīze RA pacientu grupās

**Descriptives***RF*

|       | N  | Mean    | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean |             | Minimum | Maximum |
|-------|----|---------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|
|       |    |         |                |            | Lower Bound                      | Upper Bound |         |         |
| 1     | 38 | 355,279 | 301,0870       | 48,8428    | 256,314                          | 454,244     | 13,8    | 1024,0  |
| 2     | 19 | 242,442 | 279,6829       | 64,1636    | 107,639                          | 377,245     | 9,8     | 1024,0  |
| 3     | 15 | 576,187 | 1025,1719      | 264,6983   | 8,465                            | 1143,908    | 3,2     | 4094,0  |
| 4     | 10 | 174,300 | 209,2214       | 66,1616    | 24,632                           | 323,968     | 8,3     | 656,0   |
| Total | 82 | 347,473 | 511,1869       | 56,4512    | 235,153                          | 459,793     | 3,2     | 4094,0  |

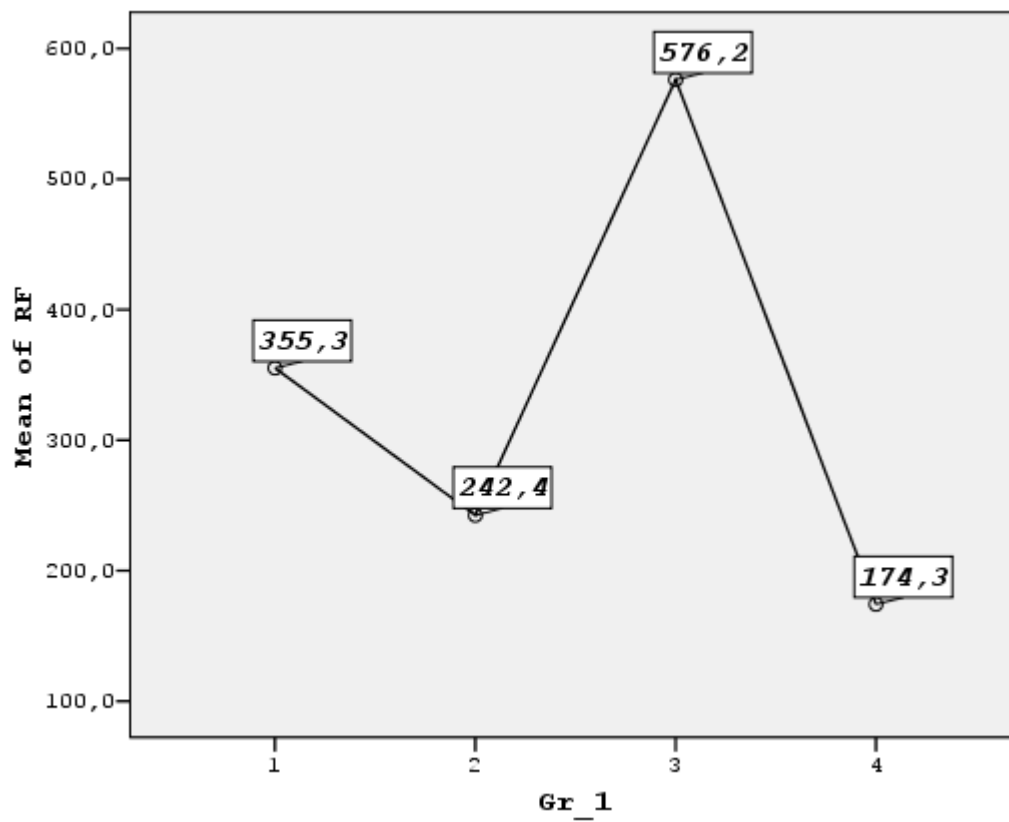
**ANOVA***RF*

|                | Sum of Squares | df | Mean Square | F     | Sig. |
|----------------|----------------|----|-------------|-------|------|
| Between Groups | 1296451,734    | 3  | 432150,578  | 1,696 | ,175 |
| Within Groups  | 19869827,067   | 78 | 254741,373  |       |      |
| Total          | 21166278,801   | 81 |             |       |      |

**Multiple Comparisons***Dependent Variable: RF**LSD*

|          |   |          |   | Mean Difference (I-J) | Std. Error  | Sig.        | 95% Confidence Interval |             |
|----------|---|----------|---|-----------------------|-------------|-------------|-------------------------|-------------|
|          |   |          |   | Lower Bound           | Upper Bound | Lower Bound | Upper Bound             | Lower Bound |
| (I) Gr_1 | 1 | (J) Gr_1 | 2 | 112,8368              | 141,8138    | ,429        | -169,493                | 395,166     |
|          |   |          | 3 | -220,9077             | 153,9041    | ,155        | -527,307                | 85,492      |
|          |   |          | 4 | 180,9789              | 179,3819    | ,316        | -176,143                | 538,101     |
|          | 2 | (J) Gr_1 | 1 | -112,8368             | 141,8138    | ,429        | -395,166                | 169,493     |
|          |   |          | 3 | -333,7446             | 174,3278    | ,059        | -680,805                | 13,316      |
|          |   |          | 4 | 68,1421               | 197,1841    | ,731        | -324,421                | 460,706     |
|          | 3 | (J) Gr_1 | 1 | 220,9077              | 153,9041    | ,155        | -85,492                 | 527,307     |

|  |   |          |   |           |          |      |          |         |
|--|---|----------|---|-----------|----------|------|----------|---------|
|  |   |          | 2 | 333,7446  | 174,3278 | ,059 | -13,316  | 680,805 |
|  |   |          | 4 | 401,8867  | 206,0507 | ,055 | -8,329   | 812,102 |
|  | 4 | (J) Gr_1 | 1 | -180,9789 | 179,3819 | ,316 | -538,101 | 176,143 |
|  |   |          | 2 | -68,1421  | 197,1841 | ,731 | -460,706 | 324,421 |
|  |   |          | 3 | -401,8867 | 206,0507 | ,055 | -812,102 | 8,329   |



RF pozitīvie un RF negatīvie RA pacienti (1. un 4. grupa)

RF\_gr \* Gr\_1 Crosstabulation

|         |                |  | Gr_1   |        | Total  |
|---------|----------------|--|--------|--------|--------|
|         |                |  | 1      | 4      |        |
| RF_gr 0 | Count          |  | 5      | 3      | 8      |
|         | % within RF_gr |  | 62,5%  | 37,5%  | 100,0% |
|         | % within Gr_1  |  | 11,6%  | 23,1%  | 14,3%  |
| 1       | Count          |  | 38     | 10     | 48     |
|         | % within RF_gr |  | 79,2%  | 20,8%  | 100,0% |
|         | % within Gr_1  |  | 88,4%  | 76,9%  | 85,7%  |
| Total   | Count          |  | 43     | 13     | 56     |
|         | % within RF_gr |  | 76,8%  | 23,2%  | 100,0% |
|         | % within Gr_1  |  | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Chi-Square Tests

|                                 | Value | df | Asymp. Sig.<br>(2-sided) | Exact Sig.<br>(2-sided) | Exact Sig.<br>(1-sided) |
|---------------------------------|-------|----|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Pearson Chi-Square              | 1,069 | 1  | ,301                     |                         |                         |
| Continuity Correction           | ,338  | 1  | ,561                     |                         |                         |
| Likelihood Ratio                | ,975  | 1  | ,323                     |                         |                         |
| Fisher's Exact Test             |       |    |                          | ,370                    | ,268                    |
| Linear-by-Linear<br>Association | 1,049 | 1  | ,306                     |                         |                         |
| N of Valid Cases                | 56    |    |                          |                         |                         |

## RF pozitīvie un RF negatīvie RA pacienti (2. un 4. grupa)

RF\_gr \* Gr\_1 Crosstabulation

|         |                |  | Gr_1   |        | Total  |
|---------|----------------|--|--------|--------|--------|
|         |                |  | 2      | 4      |        |
| RF_gr 0 | Count          |  | 4      | 3      | 7      |
|         | % within RF_gr |  | 57,1%  | 42,9%  | 100,0% |
|         | % within Gr_1  |  | 17,4%  | 23,1%  | 19,4%  |
| 1       | Count          |  | 19     | 10     | 29     |
|         | % within RF_gr |  | 65,5%  | 34,5%  | 100,0% |
|         | % within Gr_1  |  | 82,6%  | 76,9%  | 80,6%  |
| Total   | Count          |  | 23     | 13     | 36     |
|         | % within RF_gr |  | 63,9%  | 36,1%  | 100,0% |
|         | % within Gr_1  |  | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Chi-Square Tests

|                                 | Value | df | Asymp. Sig.<br>(2-sided) | Exact Sig.<br>(2-sided) | Exact Sig.<br>(1-sided) |
|---------------------------------|-------|----|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Pearson Chi-Square              | ,171  | 1  | ,679                     |                         |                         |
| Continuity Correction           | ,000  | 1  | 1,000                    |                         |                         |
| Likelihood Ratio                | ,168  | 1  | ,681                     |                         |                         |
| Fisher's Exact Test             |       |    |                          | ,686                    | ,499                    |
| Linear-by-Linear<br>Association | ,167  | 1  | ,683                     |                         |                         |
| N of Valid Cases                | 36    |    |                          |                         |                         |

## RF pozitīvie un RF negatīvie RA pacienti (3. un 4. grupa)

RF\_gr \* Gr\_1 Crosstabulation

|         |                |  | Gr_1   |        | Total  |
|---------|----------------|--|--------|--------|--------|
|         |                |  | 3      | 4      |        |
| RF_gr 0 | Count          |  | 6      | 3      | 9      |
|         | % within RF_gr |  | 66,7%  | 33,3%  | 100,0% |
|         | % within Gr_1  |  | 28,6%  | 23,1%  | 26,5%  |
| 1       | Count          |  | 15     | 10     | 25     |
|         | % within RF_gr |  | 60,0%  | 40,0%  | 100,0% |
|         | % within Gr_1  |  | 71,4%  | 76,9%  | 73,5%  |
| Total   | Count          |  | 21     | 13     | 34     |
|         | % within RF_gr |  | 61,8%  | 38,2%  | 100,0% |
|         | % within Gr_1  |  | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Chi-Square Tests

|                                 | Value | df | Asymp. Sig.<br>(2-sided) | Exact Sig.<br>(2-sided) | Exact Sig.<br>(1-sided) |
|---------------------------------|-------|----|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Pearson Chi-Square              | ,125  | 1  | ,724                     | 1,000                   | ,525                    |
| Continuity Correction           | ,000  | 1  | 1,000                    |                         |                         |
| Likelihood Ratio                | ,126  | 1  | ,723                     |                         |                         |
| Fisher's Exact Test             |       |    |                          |                         |                         |
| Linear-by-Linear<br>Association | ,121  | 1  | ,728                     |                         |                         |
| N of Valid Cases                | 34    |    |                          |                         |                         |

## Ekstraartikulārās manifestācijas 1. un 4. RA pacientu grupā

visc\_1 \* Gr\_1 Crosstabulation

|        |                 |                 | Gr_1   |        | Total  |
|--------|-----------------|-----------------|--------|--------|--------|
|        |                 |                 | 1      | 4      |        |
| visc_1 | 0               | Count           | 30     | 12     | 42     |
|        |                 | % within visc_1 | 71,4%  | 28,6%  | 100,0% |
|        |                 | % within Gr_1   | 69,8%  | 92,3%  | 75,0%  |
|        | 1               | Count           | 13     | 1      | 14     |
|        |                 | % within visc_1 | 92,9%  | 7,1%   | 100,0% |
|        |                 | % within Gr_1   | 30,2%  | 7,7%   | 25,0%  |
| Total  | Count           | 43              | 13     | 56     |        |
|        | % within visc_1 | 76,8%           | 23,2%  | 100,0% |        |
|        | % within Gr_1   | 100,0%          | 100,0% | 100,0% |        |

Chi-Square Tests

|                                 | Value | df | Asymp. Sig.<br>(2-sided) | Exact Sig.<br>(2-sided) | Exact Sig.<br>(1-sided) |
|---------------------------------|-------|----|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Pearson Chi-Square              | 2,705 | 1  | ,100                     | ,149                    | ,095                    |
| Continuity Correction           | 1,636 | 1  | ,201                     |                         |                         |
| Likelihood Ratio                | 3,228 | 1  | ,072                     |                         |                         |
| Fisher's Exact Test             |       |    |                          |                         |                         |
| Linear-by-Linear<br>Association | 2,657 | 1  | ,103                     |                         |                         |
| N of Valid Cases                | 56    |    |                          |                         |                         |

## Ekstraartikulārās manifestācijas 3. un 4. RA pacientu grupā

visc\_1 \* Gr\_1 Crosstabulation

|        |                 |                 | Gr_1   |        | Total  |
|--------|-----------------|-----------------|--------|--------|--------|
|        |                 |                 | 3      | 4      |        |
| visc_1 | 0               | Count           | 17     | 12     | 29     |
|        |                 | % within visc_1 | 58,6%  | 41,4%  | 100,0% |
|        |                 | % within Gr_1   | 81,0%  | 92,3%  | 85,3%  |
|        | 1               | Count           | 4      | 1      | 5      |
|        |                 | % within visc_1 | 80,0%  | 20,0%  | 100,0% |
|        |                 | % within Gr_1   | 19,0%  | 7,7%   | 14,7%  |
| Total  | Count           | 21              | 13     | 34     |        |
|        | % within visc_1 | 61,8%           | 38,2%  | 100,0% |        |
|        | % within Gr_1   | 100,0%          | 100,0% | 100,0% |        |

Chi-Square Tests

|                                 | Value | df | Asymp. Sig.<br>(2-sided) | Exact Sig.<br>(2-sided) | Exact Sig.<br>(1-sided) |
|---------------------------------|-------|----|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Pearson Chi-Square              | ,825  | 1  | ,364                     | ,627                    | ,353                    |
| Continuity Correction           | ,168  | 1  | ,682                     |                         |                         |
| Likelihood Ratio                | ,894  | 1  | ,344                     |                         |                         |
| Fisher's Exact Test             |       |    |                          |                         |                         |
| Linear-by-Linear<br>Association | ,801  | 1  | ,371                     |                         |                         |
| N of Valid Cases                | 34    |    |                          |                         |                         |

## Ekstraartikulārās manifestācijas 2. un 4. RA pacientu grupā

visc\_1 \* Gr\_1 Crosstabulation

|          |                 | Gr_1   |        | Total  |
|----------|-----------------|--------|--------|--------|
|          |                 | 2      | 4      |        |
| visc_1 1 | Count           | 12     | 1      | 13     |
|          | % within visc_1 | 92,3%  | 7,7%   | 100,0% |
|          | % within Gr_1   | 52,2%  | 7,7%   | 36,1%  |
|          | % of Total      | 33,3%  | 2,8%   | 36,1%  |
| 2        | Count           | 11     | 12     | 23     |
|          | % within visc_1 | 47,8%  | 52,2%  | 100,0% |
|          | % within Gr_1   | 47,8%  | 92,3%  | 63,9%  |
|          | % of Total      | 30,6%  | 33,3%  | 63,9%  |
| Total    | Count           | 23     | 13     | 36     |
|          | % within visc_1 | 63,9%  | 36,1%  | 100,0% |
|          | % within Gr_1   | 100,0% | 100,0% | 100,0% |
|          | % of Total      | 63,9%  | 36,1%  | 100,0% |

Chi-Square Tests

|                                    | Value              | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------------|--------------------|----|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square                 | 7,123 <sup>b</sup> | 1  | ,008                  | ,011                 | ,008                 |
| Continuity Correction <sup>a</sup> | 5,325              | 1  | ,021                  |                      |                      |
| Likelihood Ratio                   | 8,200              | 1  | ,004                  |                      |                      |
| Fisher's Exact Test                |                    |    |                       |                      |                      |
| Linear-by-Linear Association       | 6,925              | 1  | ,008                  |                      |                      |
| N of Valid Cases                   | 36                 |    |                       |                      |                      |

a. Computed only for a 2x2 table

b. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4,69.

Risk Estimate

|                               | Value  | 95% Confidence Interval |         |
|-------------------------------|--------|-------------------------|---------|
|                               |        | Lower                   | Upper   |
| Odds Ratio for visc_1 (1 / 2) | 13,091 | 1,454                   | 117,902 |
| For cohort Gr_1 = 2           | 1,930  | 1,225                   | 3,041   |
| For cohort Gr_1 = 4           | ,147   | ,022                    | 1,009   |
| N of Valid Cases              | 36     |                         |         |

## Rentgenstadiju sadalījums 2. un 4. RA pacientu grupā

Rtg \* Gr\_1 Crosstabulation

|       |               |               | Gr_1   |        | Total  |
|-------|---------------|---------------|--------|--------|--------|
|       |               |               | 2      | 4      |        |
| Rtg   | 1             | Count         | 3      | 0      | 3      |
|       |               | % within Rtg  | 100,0% | ,0%    | 100,0% |
|       |               | % within Gr_1 | 13,0%  | ,0%    | 8,3%   |
|       | 2             | Count         | 3      | 1      | 4      |
|       |               | % within Rtg  | 75,0%  | 25,0%  | 100,0% |
|       |               | % within Gr_1 | 13,0%  | 7,7%   | 11,1%  |
|       | 3             | Count         | 16     | 8      | 24     |
|       |               | % within Rtg  | 66,7%  | 33,3%  | 100,0% |
|       |               | % within Gr_1 | 69,6%  | 61,5%  | 66,7%  |
|       | 4             | Count         | 1      | 4      | 5      |
|       |               | % within Rtg  | 20,0%  | 80,0%  | 100,0% |
|       |               | % within Gr_1 | 4,3%   | 30,8%  | 13,9%  |
| Total | Count         |               | 23     | 13     | 36     |
|       | % within Rtg  |               | 63,9%  | 36,1%  | 100,0% |
|       | % within Gr_1 |               | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Chi-Square Tests

|                                 | Value | df | Asymp. Sig.<br>(2-sided) |
|---------------------------------|-------|----|--------------------------|
| Pearson Chi-Square              | 6,165 | 3  | ,104                     |
| Likelihood Ratio                | 7,037 | 3  | ,071                     |
| Linear-by-Linear<br>Association | 4,793 | 1  | ,029                     |

## Rentgenstadiju sadalījums 3. un 4. RA pacientu grupā

Rtg \* Gr\_1 Crosstabulation

|       |               |               | Gr_1   |        | Total  |
|-------|---------------|---------------|--------|--------|--------|
|       |               |               | 3      | 4      |        |
| Rtg   | 1             | Count         | 4      | 0      | 4      |
|       |               | % within Rtg  | 100,0% | ,0%    | 100,0% |
|       |               | % within Gr_1 | 19,0%  | ,0%    | 11,8%  |
|       | 2             | Count         | 4      | 1      | 5      |
|       |               | % within Rtg  | 80,0%  | 20,0%  | 100,0% |
|       |               | % within Gr_1 | 19,0%  | 7,7%   | 14,7%  |
|       | 3             | Count         | 13     | 8      | 21     |
|       |               | % within Rtg  | 61,9%  | 38,1%  | 100,0% |
|       |               | % within Gr_1 | 61,9%  | 61,5%  | 61,8%  |
|       | 4             | Count         | 0      | 4      | 4      |
|       |               | % within Rtg  | ,0%    | 100,0% | 100,0% |
|       |               | % within Gr_1 | ,0%    | 30,8%  | 11,8%  |
| Total | Count         |               | 21     | 13     | 34     |
|       | % within Rtg  |               | 61,8%  | 38,2%  | 100,0% |
|       | % within Gr_1 |               | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Chi-Square Tests

|                                 | Value  | df | Asymp. Sig.<br>(2-sided) |
|---------------------------------|--------|----|--------------------------|
| Pearson Chi-Square              | 9,642  | 3  | ,022                     |
| Likelihood Ratio                | 12,320 | 3  | ,006                     |
| Linear-by-Linear<br>Association | 7,539  | 1  | ,006                     |

## Rentgenstadiju sadalījums 1. un 4. RA pacientu grupā

Rtg \* Gr\_1 Crosstabulation

|       |               |               | Gr_1   |        | Total  |
|-------|---------------|---------------|--------|--------|--------|
|       |               |               | 1      | 4      |        |
| Rtg   | 1             | Count         | 4      | 0      | 4      |
|       |               | % within Rtg  | 100,0% | ,0%    | 100,0% |
|       |               | % within Gr_1 | 9,3%   | ,0%    | 7,1%   |
|       | 2             | Count         | 7      | 1      | 8      |
|       |               | % within Rtg  | 87,5%  | 12,5%  | 100,0% |
|       |               | % within Gr_1 | 16,3%  | 7,7%   | 14,3%  |
|       | 3             | Count         | 31     | 8      | 39     |
|       |               | % within Rtg  | 79,5%  | 20,5%  | 100,0% |
|       |               | % within Gr_1 | 72,1%  | 61,5%  | 69,6%  |
|       | 4             | Count         | 1      | 4      | 5      |
|       |               | % within Rtg  | 20,0%  | 80,0%  | 100,0% |
|       |               | % within Gr_1 | 2,3%   | 30,8%  | 8,9%   |
| Total | Count         |               | 43     | 13     | 56     |
|       | % within Rtg  |               | 76,8%  | 23,2%  | 100,0% |
|       | % within Gr_1 |               | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Chi-Square Tests

|                                 | Value  | df | Asymp. Sig.<br>(2-sided) |
|---------------------------------|--------|----|--------------------------|
| Pearson Chi-Square              | 10,929 | 3  | ,012                     |
| Likelihood Ratio                | 10,076 | 3  | ,018                     |
| Linear-by-Linear<br>Association | 6,332  | 1  | ,012                     |

## RA pacientu grupas un anēmija

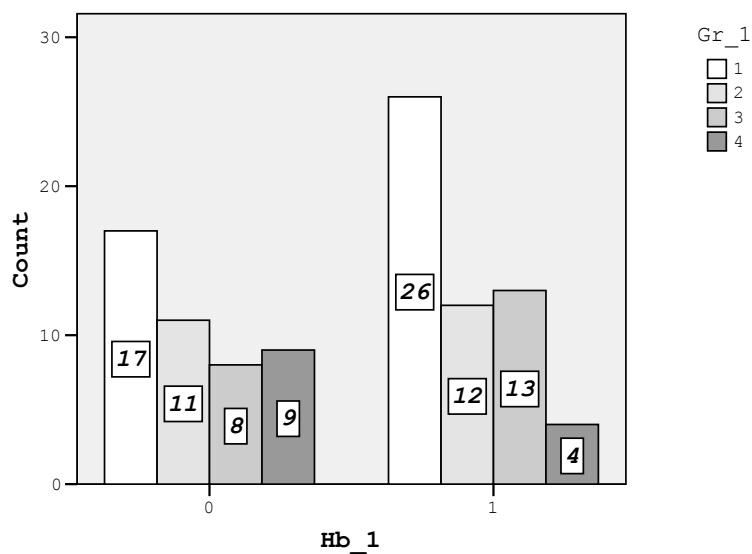
Hb\_1 \* Gr\_1 Crosstabulation

|       |               |               | Gr_1   |        |        |        | Total  |
|-------|---------------|---------------|--------|--------|--------|--------|--------|
|       |               |               | 1      | 2      | 3      | 4      |        |
| Hb_1  | 0             | Count         | 17     | 11     | 8      | 9      | 45     |
|       |               | % within Hb_1 | 37,8%  | 24,4%  | 17,8%  | 20,0%  | 100,0% |
|       |               | % within Gr_1 | 39,5%  | 47,8%  | 38,1%  | 69,2%  | 45,0%  |
|       | 1             | Count         | 26     | 12     | 13     | 4      | 55     |
|       |               | % within Hb_1 | 47,3%  | 21,8%  | 23,6%  | 7,3%   | 100,0% |
|       |               | % within Gr_1 | 60,5%  | 52,2%  | 61,9%  | 30,8%  | 55,0%  |
| Total | Count         |               | 43     | 23     | 21     | 13     | 100    |
|       | % within Hb_1 |               | 43,0%  | 23,0%  | 21,0%  | 13,0%  | 100,0% |
|       | % within Gr_1 |               | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Chi-Square Tests

|                              | Value | df | Asymp. Sig. (2-sided) |
|------------------------------|-------|----|-----------------------|
| Pearson Chi-Square           | 4,082 | 3  | ,253                  |
| Likelihood Ratio             | 4,115 | 3  | ,249                  |
| Linear-by-Linear Association | 1,790 | 1  | ,181                  |

Bar Chart



## 1. un 4. RA pacientu grupa un anēmija

**Hb\_1 \* Gr\_1 Crosstabulation**

|        |               |  | Gr_1   |        | Total  |
|--------|---------------|--|--------|--------|--------|
|        |               |  | 1      | 4      |        |
| Hb_1 0 | Count         |  | 17     | 9      | 26     |
|        | % within Hb_1 |  | 65,4%  | 34,6%  | 100,0% |
|        | % within Gr_1 |  | 39,5%  | 69,2%  | 46,4%  |
| 1      | Count         |  | 26     | 4      | 30     |
|        | % within Hb_1 |  | 86,7%  | 13,3%  | 100,0% |
|        | % within Gr_1 |  | 60,5%  | 30,8%  | 53,6%  |
| Total  | Count         |  | 43     | 13     | 56     |
|        | % within Hb_1 |  | 76,8%  | 23,2%  | 100,0% |
|        | % within Gr_1 |  | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

**Chi-Square Tests**

|                              | Value | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------|-------|----|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square           | 3,539 | 1  | ,060                  |                      |                      |
| Continuity Correction        | 2,446 | 1  | ,118                  |                      |                      |
| Likelihood Ratio             | 3,585 | 1  | ,058                  |                      |                      |
| Fisher's Exact Test          |       |    |                       | ,111                 | ,059                 |
| Linear-by-Linear Association | 3,476 | 1  | ,062                  |                      |                      |

## 2. un 4. RA pacientu grupa un anēmija

**Hb\_1 \* Gr\_1 Crosstabulation**

|       |   |               | Gr_1   |        | Total  |
|-------|---|---------------|--------|--------|--------|
|       |   |               | 2      | 4      |        |
| Hb_1  | 0 | Count         | 11     | 9      | 20     |
|       |   | % within Hb_1 | 55,0%  | 45,0%  | 100,0% |
|       |   | % within Gr_1 | 47,8%  | 69,2%  | 55,6%  |
|       | 1 | Count         | 12     | 4      | 16     |
|       |   | % within Hb_1 | 75,0%  | 25,0%  | 100,0% |
|       |   | % within Gr_1 | 52,2%  | 30,8%  | 44,4%  |
| Total |   | Count         | 23     | 13     | 36     |
|       |   | % within Hb_1 | 63,9%  | 36,1%  | 100,0% |
|       |   | % within Gr_1 | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

**Chi-Square Tests**

|                                 | Value | df | Asymp. Sig.<br>(2-sided) | Exact Sig.<br>(2-sided) | Exact Sig.<br>(1-sided) |
|---------------------------------|-------|----|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Pearson Chi-Square              | 1,541 | 1  | ,214                     | ,301                    | ,187                    |
| Continuity Correction           | ,796  | 1  | ,372                     |                         |                         |
| Likelihood Ratio                | 1,572 | 1  | ,210                     |                         |                         |
| Fisher's Exact Test             |       |    |                          |                         |                         |
| Linear-by-Linear<br>Association | 1,498 | 1  | ,221                     |                         |                         |
| N of Valid Cases                | 36    |    |                          |                         |                         |

## 3. un 4. RA pacientu grupa un anēmija

**Hb\_1 \* Gr\_1 Crosstabulation**

|        |               |  | Gr_1   |        | Total  |
|--------|---------------|--|--------|--------|--------|
|        |               |  | 3      | 4      |        |
| Hb_1 0 | Count         |  | 8      | 9      | 17     |
|        | % within Hb_1 |  | 47,1%  | 52,9%  | 100,0% |
|        | % within Gr_1 |  | 38,1%  | 69,2%  | 50,0%  |
| 1      | Count         |  | 13     | 4      | 17     |
|        | % within Hb_1 |  | 76,5%  | 23,5%  | 100,0% |
|        | % within Gr_1 |  | 61,9%  | 30,8%  | 50,0%  |
| Total  | Count         |  | 21     | 13     | 34     |
|        | % within Hb_1 |  | 61,8%  | 38,2%  | 100,0% |
|        | % within Gr_1 |  | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

**Chi-Square Tests**

|                                 | Value | df | Asymp. Sig.<br>(2-sided) | Exact Sig.<br>(2-sided) | Exact Sig.<br>(1-sided) |
|---------------------------------|-------|----|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Pearson Chi-Square              | 3,114 | 1  | ,078                     | ,157                    | ,079                    |
| Continuity Correction           | 1,993 | 1  | ,158                     |                         |                         |
| Likelihood Ratio                | 3,176 | 1  | ,075                     |                         |                         |
| Fisher's Exact Test             |       |    |                          |                         |                         |
| Linear-by-Linear<br>Association | 3,022 | 1  | ,082                     |                         |                         |
| N of Valid Cases                | 34    |    |                          |                         |                         |

## Korelācijas analīze RA pacientu grupās

## Correlations

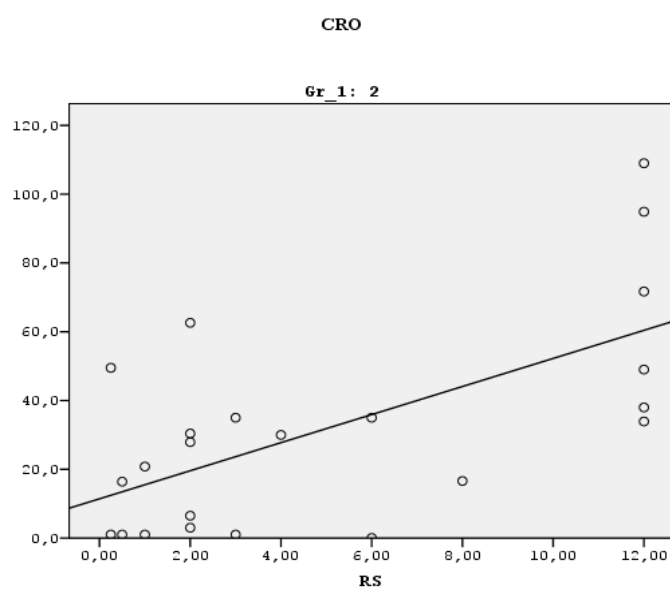
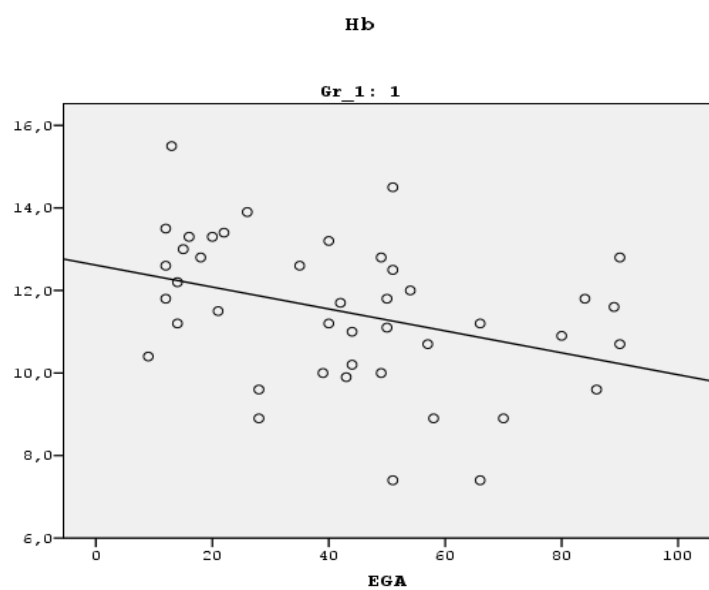
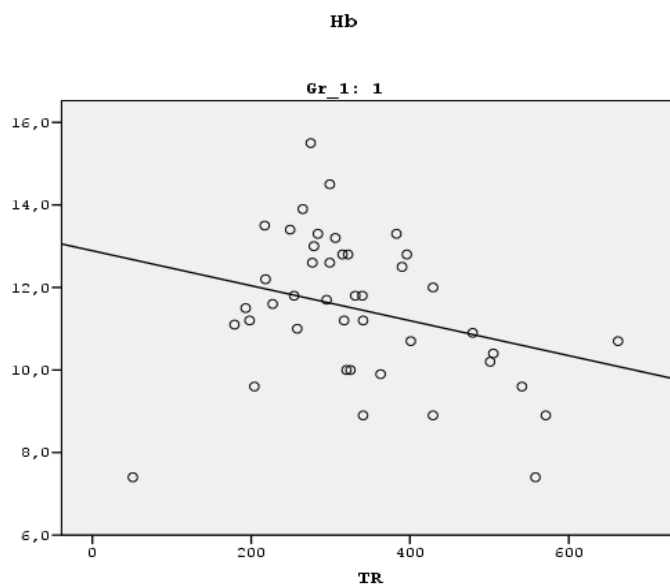
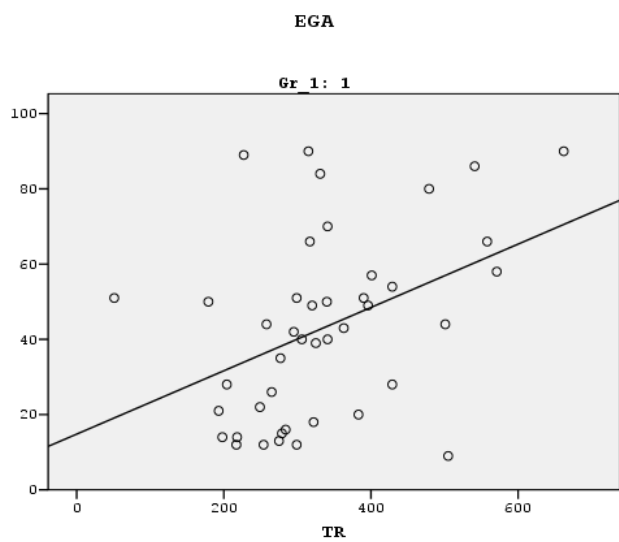
|      |   |  |     |                         | RS       | Loc     | CRO      | TR       | Lim   | EGA       | Hb        |
|------|---|--|-----|-------------------------|----------|---------|----------|----------|-------|-----------|-----------|
| Gr_1 | 1 |  | RS  | Correlation Coefficient | 1,000    | -,115   | -,047    | -,216    | -,169 | ,175      | -,107     |
|      |   |  |     | Sig. (2-tailed)         | .        | ,463    | ,764     | ,165     | ,278  | ,261      | ,496      |
|      |   |  | Loc | Correlation Coefficient | -,115    | 1,000   | ,158     | ,026     | -,003 | ,214      | -,144     |
|      |   |  |     | Sig. (2-tailed)         | ,463     | .       | ,313     | ,867     | ,983  | ,167      | ,357      |
|      |   |  | CRO | Correlation Coefficient | -,047    | ,158    | 1,000    | ,482(**) | -,247 | ,485(**)  | -,160     |
|      |   |  |     | Sig. (2-tailed)         | ,764     | ,313    | .        | ,001     | ,111  | ,001      | ,304      |
|      |   |  | TR  | Correlation Coefficient | -,216    | ,026    | ,482(**) | 1,000    | -,011 | ,435(**)  | -,352(*)  |
|      |   |  |     | Sig. (2-tailed)         | ,165     | ,867    | ,001     | .        | ,944  | ,004      | ,020      |
|      |   |  |     |                         | 43       | 43      | 43       | 43       | 43    | 43        | 43        |
|      |   |  | Lim | Correlation Coefficient | -,169    | -,003   | -,247    | -,011    | 1,000 | -,280     | ,232      |
|      |   |  |     | Sig. (2-tailed)         | ,278     | ,983    | ,111     | ,944     | .     | ,069      | ,135      |
|      |   |  | EGA | Correlation Coefficient | ,175     | ,214    | ,485(**) | ,435(**) | -,280 | 1,000     | -,403(**) |
|      |   |  |     | Sig. (2-tailed)         | ,261     | ,167    | ,001     | ,004     | ,069  | .         | ,007      |
|      |   |  | Hb  | Correlation Coefficient | -,107    | -,144   | -,160    | -,352(*) | ,232  | -,403(**) | 1,000     |
|      |   |  |     | Sig. (2-tailed)         | ,496     | ,357    | ,304     | ,020     | ,135  | ,007      | .         |
|      | 2 |  | RS  | Correlation Coefficient | 1,000    | ,099    | ,524(*)  | ,307     | ,014  | ,605(**)  | -,294     |
|      |   |  |     | Sig. (2-tailed)         | .        | ,655    | ,010     | ,155     | ,949  | ,002      | ,173      |
|      |   |  | Loc | Correlation Coefficient | ,099     | 1,000   | ,469(*)  | ,184     | -,214 | ,170      | -,171     |
|      |   |  |     | Sig. (2-tailed)         | ,655     | .       | ,024     | ,401     | ,327  | ,439      | ,435      |
|      |   |  | CRO | Correlation Coefficient | ,524(*)  | ,469(*) | 1,000    | -,092    | ,033  | ,430(*)   | -,237     |
|      |   |  |     | Sig. (2-tailed)         | ,010     | ,024    | .        | ,675     | ,880  | ,040      | ,276      |
|      |   |  | TR  | Correlation Coefficient | ,307     | ,184    | -,092    | 1,000    | ,085  | ,216      | -,194     |
|      |   |  |     | Sig. (2-tailed)         | ,155     | ,401    | ,675     | .        | ,701  | ,322      | ,374      |
|      |   |  | Lim | Correlation Coefficient | ,014     | -,214   | ,033     | ,085     | 1,000 | -,179     | ,100      |
|      |   |  |     | Sig. (2-tailed)         | ,949     | ,327    | ,880     | ,701     | .     | ,414      | ,650      |
|      |   |  | EGA | Correlation Coefficient | ,605(**) | ,170    | ,430(*)  | ,216     | -,179 | 1,000     | -,555(**) |
|      |   |  |     | Sig. (2-tailed)         | ,002     | ,439    | ,040     | ,322     | ,414  | .         | ,006      |
|      |   |  | Hb  | Correlation Coefficient | -,294    | -,171   | -,237    | -,194    | ,100  | -,555(**) | 1,000     |
|      |   |  |     | Sig. (2-tailed)         | ,173     | ,435    | ,276     | ,374     | ,650  | ,006      | .         |
|      | 3 |  | RS  | Correlation Coefficient | 1,000    | ,173    | ,425     | ,311     | -,152 | ,289      | -,114     |
|      |   |  |     | Sig. (2-tailed)         | .        | ,454    | ,055     | ,169     | ,510  | ,204      | ,624      |
|      |   |  | Loc | Correlation Coefficient | ,173     | 1,000   | ,018     | ,095     | -,001 | ,194      | -,046     |

|   |  |     |                         |       |          |         |           |          |          |           |
|---|--|-----|-------------------------|-------|----------|---------|-----------|----------|----------|-----------|
|   |  |     | Sig. (2-tailed)         | ,454  | .        | ,940    | ,681      | ,997     | ,401     | ,842      |
|   |  | CRO | Correlation Coefficient | ,425  | ,018     | 1,000   | ,366      | -,068    | ,541(*)  | -,399     |
|   |  |     | Sig. (2-tailed)         | ,055  | ,940     | .       | ,103      | ,769     | ,011     | ,073      |
|   |  | TR  | Correlation Coefficient | ,311  | ,095     | ,366    | 1,000     | -,048    | ,461(*)  | -,494(*)  |
|   |  |     | Sig. (2-tailed)         | ,169  | ,681     | ,103    | .         | ,836     | ,035     | ,023      |
|   |  | Lim | Correlation Coefficient | -,152 | -,001    | -,068   | -,048     | 1,000    | -,242    | -,161     |
|   |  |     | Sig. (2-tailed)         | ,510  | ,997     | ,769    | ,836      | .        | ,291     | ,487      |
|   |  | EGA | Correlation Coefficient | ,289  | ,194     | ,541(*) | ,461(*)   | -,242    | 1,000    | -,479(*)  |
|   |  |     | Sig. (2-tailed)         | ,204  | ,401     | ,011    | ,035      | ,291     | .        | ,028      |
|   |  | Hb  | Correlation Coefficient | -,114 | -,046    | -,399   | -,494(*)  | -,161    | -,479(*) | 1,000     |
|   |  |     | Sig. (2-tailed)         | ,624  | ,842     | ,073    | ,023      | ,487     | ,028     | .         |
| 4 |  | RS  | Correlation Coefficient | 1,000 | -,415    | ,324    | -,301     | ,502     | ,016     | ,343      |
|   |  |     | Sig. (2-tailed)         | .     | ,159     | ,281    | ,318      | ,080     | ,959     | ,251      |
|   |  | Loc | Correlation Coefficient | -,415 | 1,000    | ,022    | -,398     | -,609(*) | ,418     | ,364      |
|   |  |     | Sig. (2-tailed)         | ,159  | .        | ,943    | ,178      | ,027     | ,156     | ,222      |
|   |  | CRO | Correlation Coefficient | ,324  | ,022     | 1,000   | -,369     | ,148     | ,226     | ,440      |
|   |  |     | Sig. (2-tailed)         | ,281  | ,943     | .       | ,214      | ,630     | ,457     | ,132      |
|   |  | TR  | Correlation Coefficient | -,301 | -,398    | -,369   | 1,000     | ,452     | -,503    | -,785(**) |
|   |  |     | Sig. (2-tailed)         | ,318  | ,178     | ,214    | .         | ,121     | ,079     | ,001      |
|   |  | Lim | Correlation Coefficient | ,502  | -,609(*) | ,148    | ,452      | 1,000    | -,007    | -,108     |
|   |  |     | Sig. (2-tailed)         | ,080  | ,027     | ,630    | ,121      | .        | ,982     | ,725      |
|   |  | EGA | Correlation Coefficient | ,016  | ,418     | ,226    | -,503     | -,007    | 1,000    | -,780(**) |
|   |  |     | Sig. (2-tailed)         | ,959  | ,156     | ,457    | ,079      | ,982     | .        | ,002      |
|   |  | Hb  | Correlation Coefficient | ,343  | ,364     | ,440    | -,785(**) | -,108    | ,780(**) | 1,000     |
|   |  |     | Sig. (2-tailed)         | ,251  | ,222     | ,132    | ,001      | ,725     | ,002     | .         |

\*\*\* Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

\* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

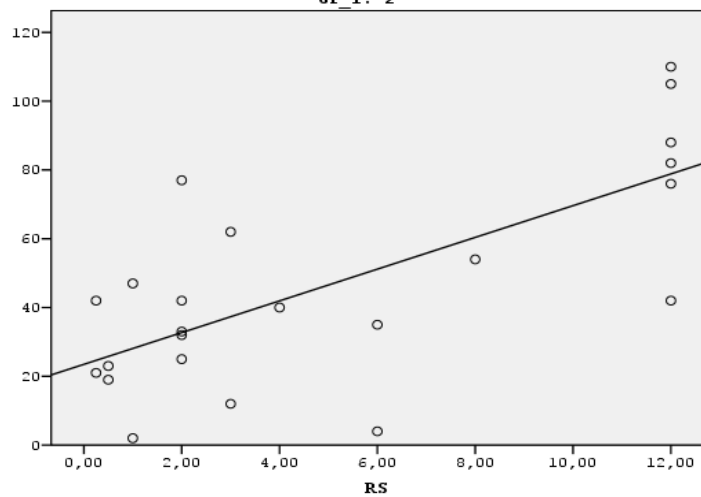
## Korelācijas analīzes grafiskie attēli



## 23.2. pielikuma turpinājums

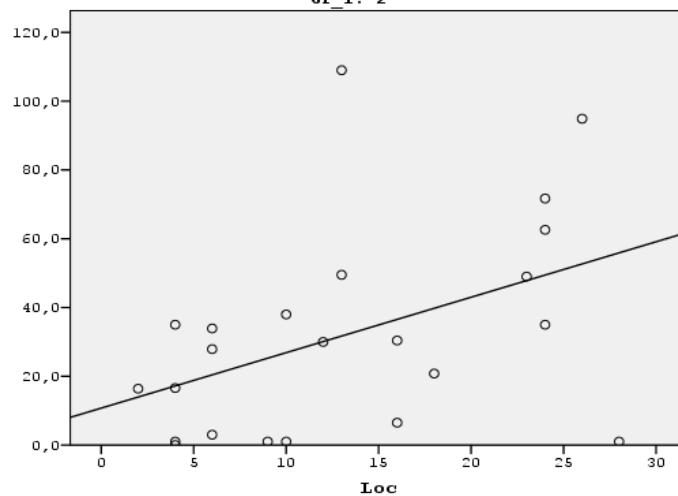
EGA

Gr\_1: 2



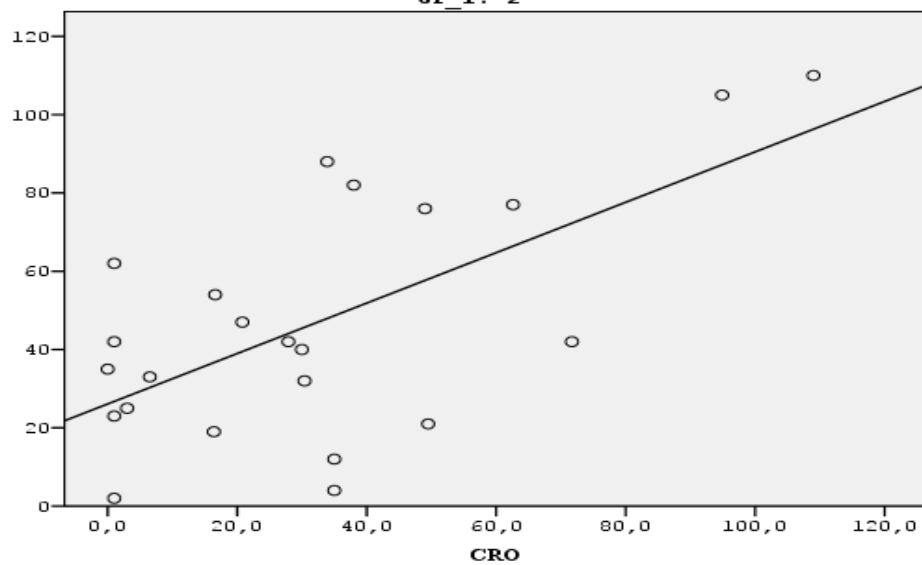
CRO

Gr\_1: 2



EGA

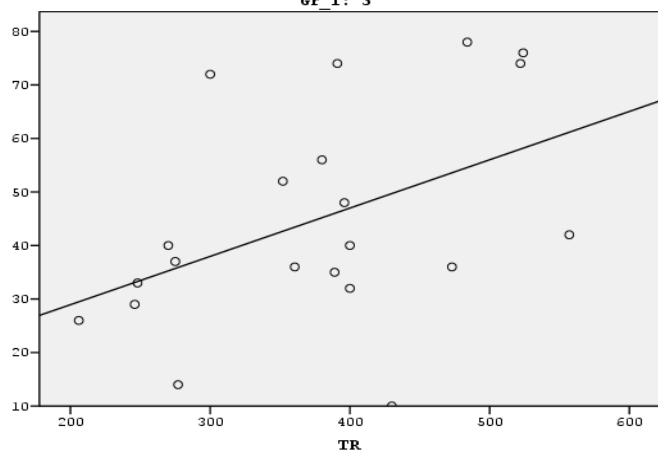
Gr\_1: 2



## 23.2. pielikuma turpinājums

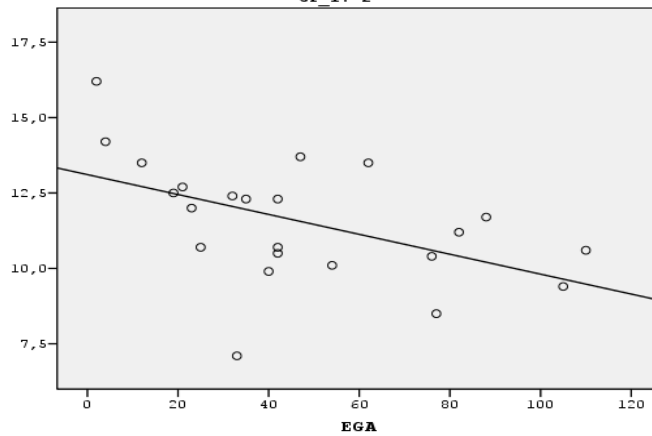
EGA

Gr\_1: 3



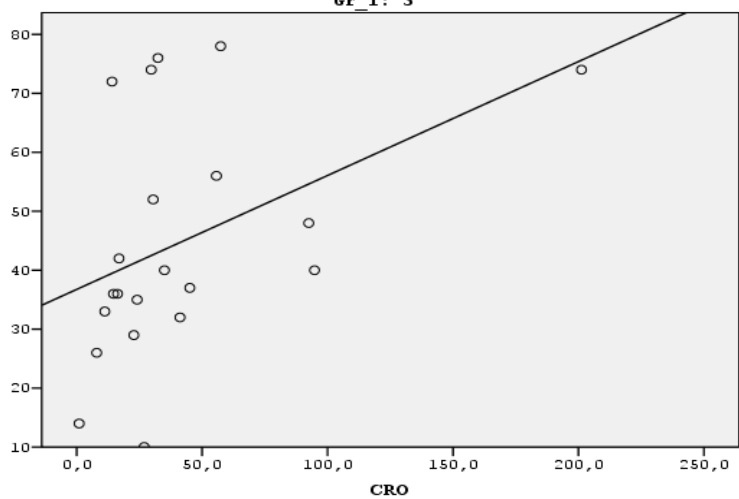
Hb

Gr\_1: 2



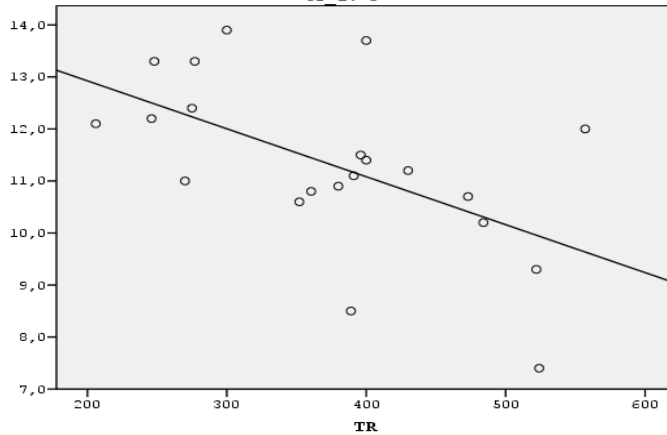
EGA

Gr\_1: 3



Hb

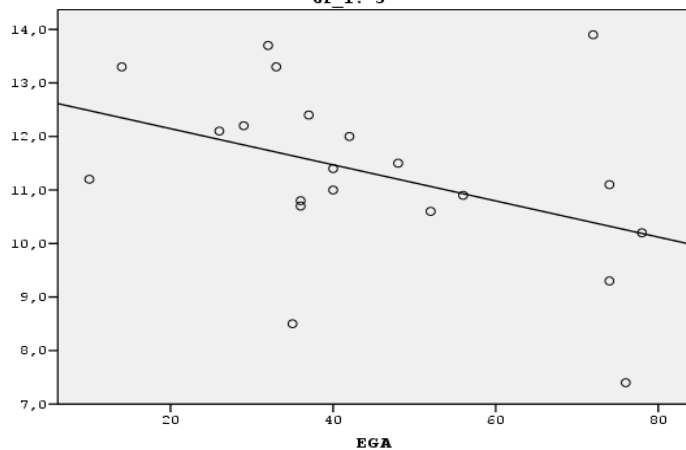
Gr\_1: 3



## 23.2. pielikuma turpinājums

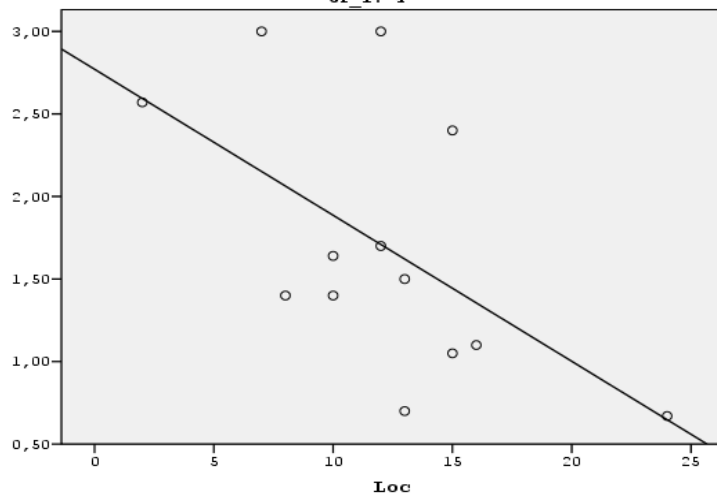
**Hb**

**Gr\_1: 3**



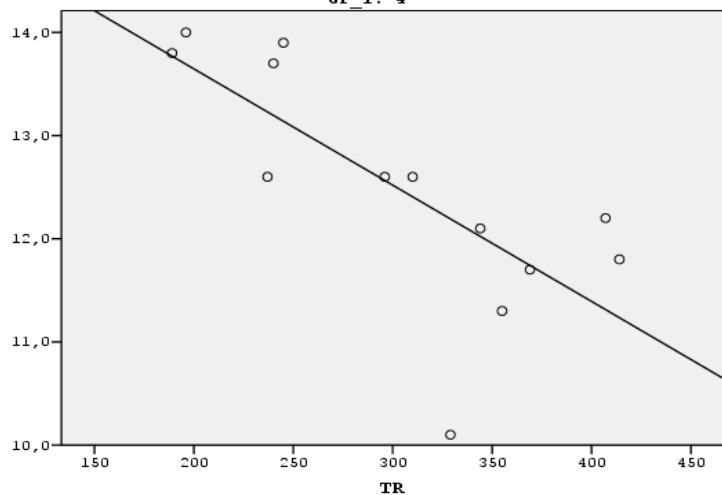
**Lim**

**Gr\_1: 4**



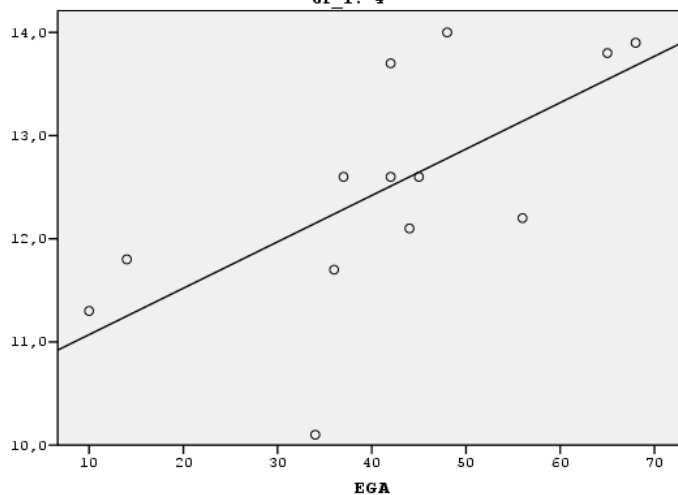
**Hb**

**Gr\_1: 4**



**Hb**

**Gr\_1: 4**



## Faktoranalīze

## Factor Analysis

## KMO and Bartlett's Test

|                                                  |                    |        |
|--------------------------------------------------|--------------------|--------|
| Kaiser-Meyer-Olkin Measure of Sampling Adequacy. |                    | ,661   |
| Bartlett's Test of Sphericity                    | Approx. Chi-Square | 97,909 |
|                                                  | df                 | 21     |
|                                                  | Sig.               | ,000   |

## Communalities

|     | Initial | Extraction |
|-----|---------|------------|
| RS  | 1,000   | ,350       |
| Loc | 1,000   | ,181       |
| CRO | 1,000   | ,548       |
| EGA | 1,000   | ,669       |
| TR  | 1,000   | ,713       |
| Lim | 1,000   | ,587       |
| Hb  | 1,000   | ,401       |

Extraction Method: Principal Component Analysis.

## Total Variance Explained

| Component | Initial Eigenvalues |               |              | Extraction Sums of Squared Loadings |               |              | Rotation Sums of Squared Loadings |               |              |
|-----------|---------------------|---------------|--------------|-------------------------------------|---------------|--------------|-----------------------------------|---------------|--------------|
|           | Total               | % of Variance | Cumulative % | Total                               | % of Variance | Cumulative % | Total                             | % of Variance | Cumulative % |
| 1         | 2,325               | 33,212        | 33,212       | 2,325                               | 33,212        | 33,212       | 2,313                             | 33,043        | 33,043       |
| 2         | 1,123               | 16,038        | 49,250       | 1,123                               | 16,038        | 49,250       | 1,135                             | 16,207        | 49,250       |
| 3         | ,967                | 13,817        | 63,067       |                                     |               |              |                                   |               |              |
| 4         | ,872                | 12,457        | 75,524       |                                     |               |              |                                   |               |              |
| 5         | ,813                | 11,612        | 87,136       |                                     |               |              |                                   |               |              |
| 6         | ,489                | 6,989         | 94,125       |                                     |               |              |                                   |               |              |
| 7         | ,411                | 5,875         | 100,000      |                                     |               |              |                                   |               |              |

Extraction Method: Principal Component Analysis.

## Rotated Component Matrix(a)

|     | Component |      |
|-----|-----------|------|
|     | 1         | 2    |
| EGA | ,796      |      |
| CRO | ,726      |      |
| Hb  | -,620     |      |
| TR  | ,620      | ,573 |
| RS  | ,439      |      |
| Loc | ,417      |      |
| Lim |           | ,756 |

Extraction Method: Principal Component Analysis.

## Aktivitātes kopfaktora F1 līmeņi

## Descriptives

|     |       | N   | Mean   | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean |             | Minimum | Maximum |
|-----|-------|-----|--------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|
|     |       |     |        |                |            | Lower Bound                      | Upper Bound |         |         |
| RS  | 1     | 33  | 2,2955 | 2,40317        | ,41834     | 1,4433                           | 3,1476      | ,25     | 12,00   |
|     | 2     | 34  | 3,1471 | 3,04083        | ,52150     | 2,0861                           | 4,2081      | ,00     | 12,00   |
|     | 3     | 33  | 6,6288 | 4,58987        | ,79899     | 5,0013                           | 8,2563      | ,00     | 12,00   |
|     | Total | 100 | 4,0150 | 3,90897        | ,39090     | 3,2394                           | 4,7906      | ,00     | 12,00   |
| Loc | 1     | 33  | 11,55  | 7,155          | 1,246      | 9,01                             | 14,08       | 2       | 24      |
|     | 2     | 34  | 12,68  | 6,451          | 1,106      | 10,43                            | 14,93       | 2       | 28      |
|     | 3     | 33  | 17,27  | 8,137          | 1,416      | 14,39                            | 20,16       | 3       | 28      |
|     | Total | 100 | 13,82  | 7,614          | ,761       | 12,31                            | 15,33       | 2       | 28      |
| CRO | 1     | 33  | 14,785 | 13,7605        | 2,3954     | 9,906                            | 19,664      | ,0      | 49,5    |
|     | 2     | 34  | 20,829 | 17,3100        | 2,9686     | 14,790                           | 26,869      | ,0      | 87,8    |
|     | 3     | 33  | 64,724 | 45,6763        | 7,9512     | 48,528                           | 80,920      | 9,0     | 201,2   |
|     | Total | 100 | 33,320 | 36,5006        | 3,6501     | 26,077                           | 40,563      | ,0      | 201,2   |
| EGA | 1     | 33  | 24,33  | 14,907         | 2,595      | 19,05                            | 29,62       | 2       | 62      |
|     | 2     | 34  | 42,29  | 16,193         | 2,777      | 36,64                            | 47,94       | 9       | 89      |
|     | 3     | 33  | 65,48  | 20,684         | 3,601      | 58,15                            | 72,82       | 35      | 110     |
|     | Total | 100 | 44,02  | 24,110         | 2,411      | 39,24                            | 48,80       | 2       | 110     |
| Hb  | 1     | 33  | 12,842 | 1,2427         | ,2163      | 12,402                           | 13,283      | 10,7    | 16,2    |
|     | 2     | 34  | 11,603 | 1,6014         | ,2746      | 11,044                           | 12,162      | 7,1     | 14,5    |
|     | 3     | 33  | 10,333 | 1,4335         | ,2495      | 9,825                            | 10,842      | 7,4     | 12,8    |
|     | Total | 100 | 11,593 | 1,7514         | ,1751      | 11,245                           | 11,941      | 7,1     | 16,2    |

## ANOVA

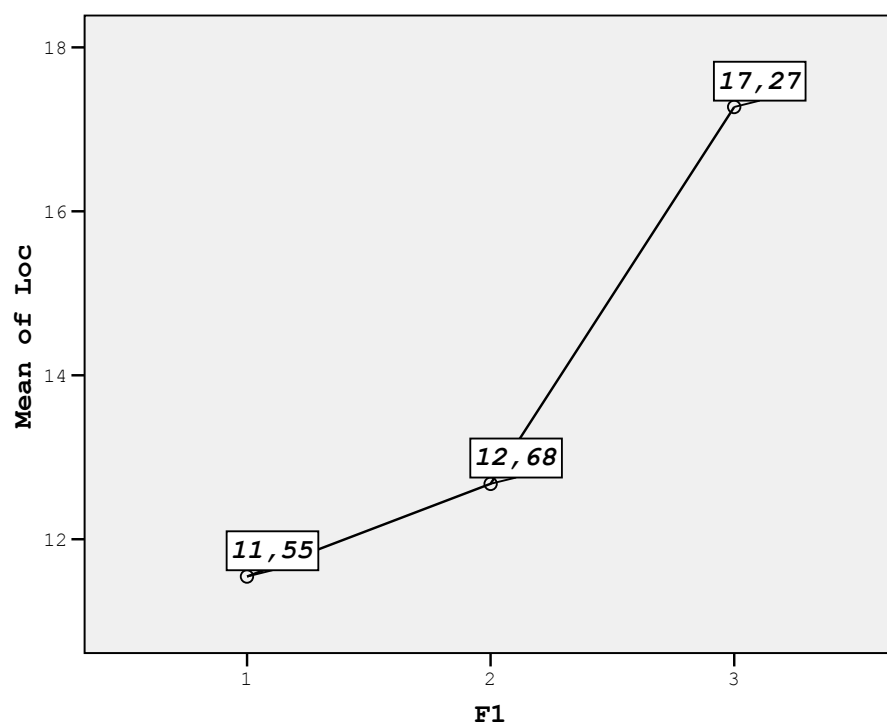
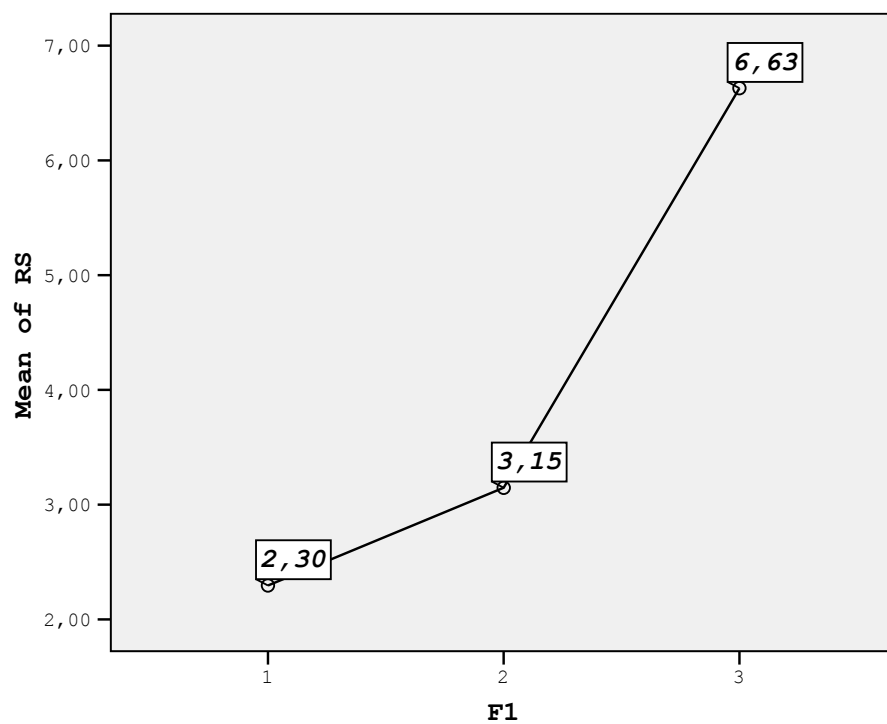
|     |                | Sum of Squares | df | Mean Square | F      | Sig. |
|-----|----------------|----------------|----|-------------|--------|------|
| RS  | Between Groups | 348,641        | 2  | 174,320     | 14,526 | ,000 |
|     | Within Groups  | 1164,087       | 97 | 12,001      |        |      |
|     | Total          | 1512,728       | 99 |             |        |      |
| Loc | Between Groups | 608,592        | 2  | 304,296     | 5,754  | ,004 |
|     | Within Groups  | 5130,168       | 97 | 52,888      |        |      |
|     | Total          | 5738,760       | 99 |             |        |      |
| CRO | Between Groups | 49187,186      | 2  | 24593,593   | 28,843 | ,000 |
|     | Within Groups  | 82709,634      | 97 | 852,677     |        |      |
|     | Total          | 131896,820     | 99 |             |        |      |
| EGA | Between Groups | 28095,325      | 2  | 14047,663   | 46,262 | ,000 |
|     | Within Groups  | 29454,635      | 97 | 303,656     |        |      |
|     | Total          | 57549,960      | 99 |             |        |      |
| Hb  | Between Groups | 103,881        | 2  | 51,941      | 25,216 | ,000 |
|     | Within Groups  | 199,804        | 97 | 2,060       |        |      |
|     | Total          | 303,685        | 99 |             |        |      |

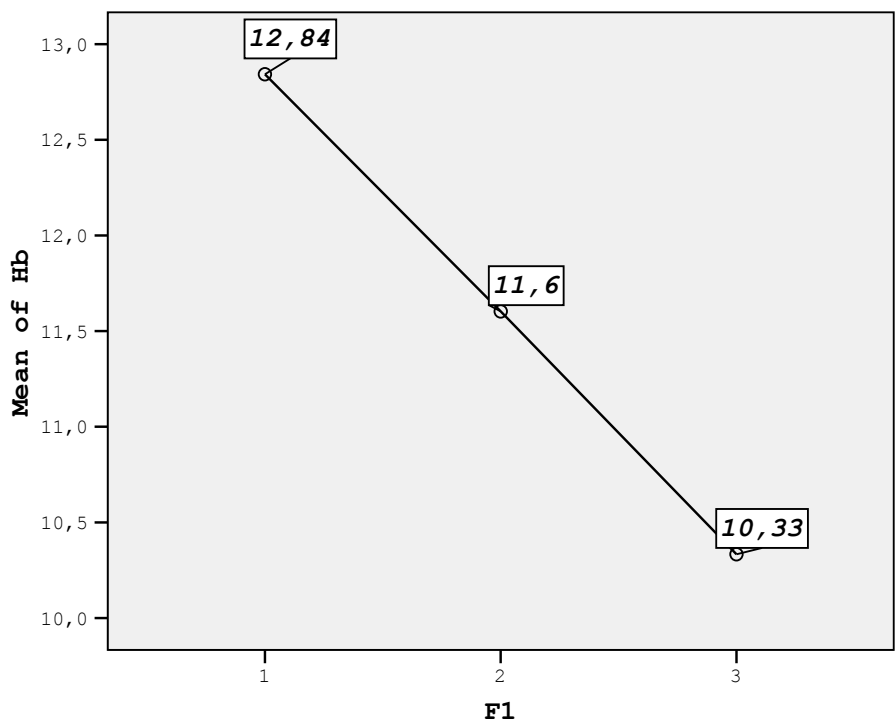
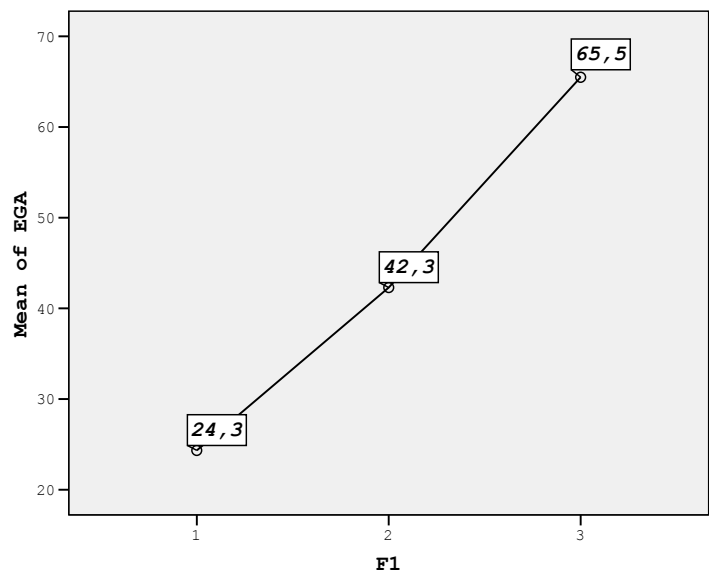
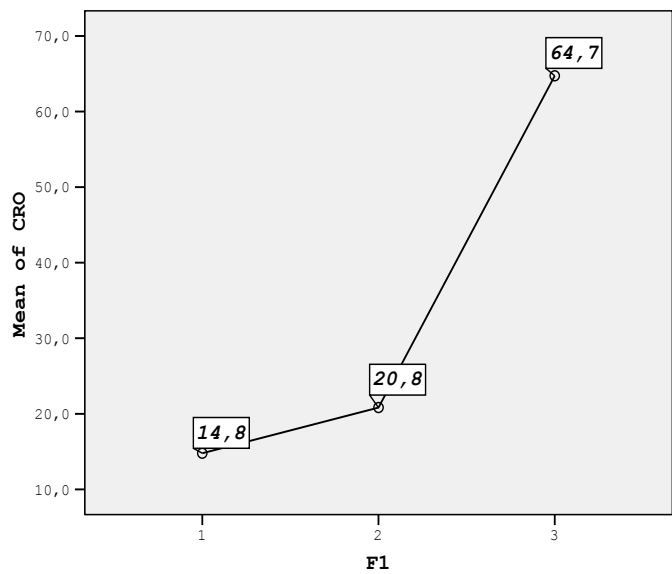
## Multiple Comparisons

LSD

| Dependent Variable | (I) F1 | (J) F1 | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 95% Confidence Interval |             |
|--------------------|--------|--------|-----------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
|                    |        |        |                       |            |      | Upper Bound             | Lower Bound |
| RS                 | 1      | 2      | -,85160               | ,84654     | ,317 | -2,5318                 | ,8285       |
|                    |        | 3      | -4,33333(*)           | ,85283     | ,000 | -6,0260                 | -2,6407     |
|                    | 2      | 1      | ,85160                | ,84654     | ,317 | -,8285                  | 2,5318      |
|                    |        | 3      | -3,48173(*)           | ,84654     | ,000 | -5,1619                 | -1,8016     |
|                    | 3      | 1      | 4,33333(*)            | ,85283     | ,000 | 2,6407                  | 6,0260      |
|                    |        | 2      | 3,48173(*)            | ,84654     | ,000 | 1,8016                  | 5,1619      |
| Loc                | 1      | 2      | -1,131                | 1,777      | ,526 | -4,66                   | 2,40        |
|                    |        | 3      | -5,727(*)             | 1,790      | ,002 | -9,28                   | -2,17       |
|                    | 2      | 1      | 1,131                 | 1,777      | ,526 | -2,40                   | 4,66        |
|                    |        | 3      | -4,596(*)             | 1,777      | ,011 | -8,12                   | -1,07       |
|                    | 3      | 1      | 5,727(*)              | 1,790      | ,002 | 2,17                    | 9,28        |
|                    |        | 2      | 4,596(*)              | 1,777      | ,011 | 1,07                    | 8,12        |
| CRO                | 1      | 2      | -6,0446               | 7,1356     | ,399 | -20,207                 | 8,118       |
|                    |        | 3      | -49,9394(*)           | 7,1887     | ,000 | -64,207                 | -35,672     |
|                    | 2      | 1      | 6,0446                | 7,1356     | ,399 | -8,118                  | 20,207      |
|                    |        | 3      | -43,8948(*)           | 7,1356     | ,000 | -58,057                 | -29,733     |
|                    | 3      | 1      | 49,9394(*)            | 7,1887     | ,000 | 35,672                  | 64,207      |
|                    |        | 2      | 43,8948(*)            | 7,1356     | ,000 | 29,733                  | 58,057      |
| EGA                | 1      | 2      | -17,961(*)            | 4,258      | ,000 | -26,41                  | -9,51       |
|                    |        | 3      | -41,152(*)            | 4,290      | ,000 | -49,67                  | -32,64      |
|                    | 2      | 1      | 17,961(*)             | 4,258      | ,000 | 9,51                    | 26,41       |
|                    |        | 3      | -23,191(*)            | 4,258      | ,000 | -31,64                  | -14,74      |
|                    | 3      | 1      | 41,152(*)             | 4,290      | ,000 | 32,64                   | 49,67       |
|                    |        | 2      | 23,191(*)             | 4,258      | ,000 | 14,74                   | 31,64       |
| Hb                 | 1      | 2      | 1,2395(*)             | ,3507      | ,001 | ,543                    | 1,936       |
|                    |        | 3      | 2,5091(*)             | ,3533      | ,000 | 1,808                   | 3,210       |
|                    | 2      | 1      | -1,2395(*)            | ,3507      | ,001 | -1,936                  | -,543       |
|                    |        | 3      | 1,2696(*)             | ,3507      | ,000 | ,574                    | 1,966       |
|                    | 3      | 1      | -2,5091(*)            | ,3533      | ,000 | -3,210                  | -1,808      |
|                    |        | 2      | -1,2696(*)            | ,3507      | ,000 | -1,966                  | -,574       |

\* The mean difference is significant at the .05 level.





## F1 līmenis un RA pacienti ar/bez B19V marķieriem

F1 \* Vir\_neg Crosstabulation

|       |                  |                  | Vir_neg |        | Total  |
|-------|------------------|------------------|---------|--------|--------|
|       |                  |                  | 0       | 1      |        |
| F1    | 1                | Count            | 6       | 27     | 33     |
|       |                  | % within F1      | 18,2%   | 81,8%  | 100,0% |
|       |                  | % within Vir_neg | 46,2%   | 31,0%  | 33,0%  |
|       | 2                | Count            | 7       | 27     | 34     |
|       |                  | % within F1      | 20,6%   | 79,4%  | 100,0% |
|       |                  | % within Vir_neg | 53,8%   | 31,0%  | 34,0%  |
|       | 3                | Count            | 0       | 33     | 33     |
|       |                  | % within F1      | ,0%     | 100,0% | 100,0% |
|       |                  | % within Vir_neg | ,0%     | 37,9%  | 33,0%  |
| Total | Count            |                  | 13      | 87     | 100    |
|       | % within F1      |                  | 13,0%   | 87,0%  | 100,0% |
|       | % within Vir_neg |                  | 100,0%  | 100,0% | 100,0% |
|       |                  |                  |         |        |        |

Chi-Square Tests

|                                 | Value  | df | Asymp. Sig.<br>(2-sided) |
|---------------------------------|--------|----|--------------------------|
| Pearson Chi-Square              | 7,445  | 2  | ,024                     |
| Likelihood Ratio                | 11,410 | 2  | ,003                     |
| Linear-by-Linear<br>Association | 4,775  | 1  | ,029                     |

## F1 faktors un RA pacientu grupas

Gr\_1 \* F1 Crosstabulation

|       |               |               | F1     |        |        | Total  |
|-------|---------------|---------------|--------|--------|--------|--------|
|       |               |               | 1      | 2      | 3      |        |
| Gr_1  | 1             | Count         | 14     | 13     | 16     | 43     |
|       |               | % within Gr_1 | 32,6%  | 30,2%  | 37,2%  | 100,0% |
|       |               | % within F1   | 42,4%  | 38,2%  | 48,5%  | 43,0%  |
|       | 2             | Count         | 10     | 6      | 7      | 23     |
|       |               | % within Gr_1 | 43,5%  | 26,1%  | 30,4%  | 100,0% |
|       |               | % within F1   | 30,3%  | 17,6%  | 21,2%  | 23,0%  |
|       | 3             | Count         | 3      | 8      | 10     | 21     |
|       |               | % within Gr_1 | 14,3%  | 38,1%  | 47,6%  | 100,0% |
|       |               | % within F1   | 9,1%   | 23,5%  | 30,3%  | 21,0%  |
|       | 4             | Count         | 6      | 7      | 0      | 13     |
|       |               | % within Gr_1 | 46,2%  | 53,8%  | ,0%    | 100,0% |
|       |               | % within F1   | 18,2%  | 20,6%  | ,0%    | 13,0%  |
| Total | Count         | 33            | 34     | 33     | 100    |        |
|       | % within Gr_1 | 33,0%         | 34,0%  | 33,0%  | 100,0% |        |
|       | % within F1   | 100,0%        | 100,0% | 100,0% | 100,0% |        |

Chi-Square Tests

|                                 | Value  | df | Asymp. Sig.<br>(2-sided) |
|---------------------------------|--------|----|--------------------------|
| Pearson Chi-Square              | 11,817 | 6  | ,066                     |
| Likelihood Ratio                | 16,207 | 6  | ,013                     |
| Linear-by-Linear<br>Association | ,634   | 1  | ,426                     |

F1 līmenis un RA pacienti (3. un 4. grupa)

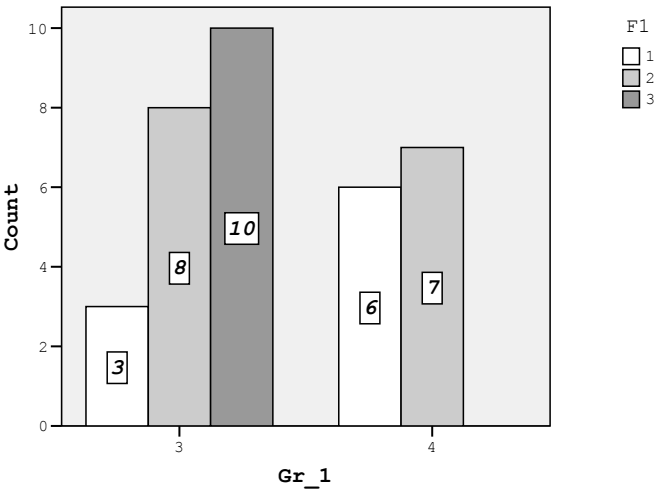
Gr\_1 \* F1 Crosstabulation

|       |               |               | F1     |        |        | Total  |
|-------|---------------|---------------|--------|--------|--------|--------|
|       |               |               | 1      | 2      | 3      |        |
| Gr_1  | 3             | Count         | 3      | 8      | 10     | 21     |
|       |               | % within Gr_1 | 14,3%  | 38,1%  | 47,6%  | 100,0% |
|       |               | % within F1   | 33,3%  | 53,3%  | 100,0% | 61,8%  |
|       | 4             | Count         | 6      | 7      | 0      | 13     |
|       |               | % within Gr_1 | 46,2%  | 53,8%  | ,0%    | 100,0% |
|       |               | % within F1   | 66,7%  | 46,7%  | ,0%    | 38,2%  |
| Total | Count         |               | 9      | 15     | 10     | 34     |
|       | % within Gr_1 |               | 26,5%  | 44,1%  | 29,4%  | 100,0% |
|       | % within F1   |               | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Chi-Square Tests

|                              | Value  | df | Asymp. Sig. (2-sided) |
|------------------------------|--------|----|-----------------------|
| Pearson Chi-Square           | 9,723  | 2  | ,008                  |
| Likelihood Ratio             | 13,049 | 2  | ,001                  |
| Linear-by-Linear Association | 8,825  | 1  | ,003                  |

Bar Chart



## F1 līmenis un RA pacienti (1. un 4. grupa)

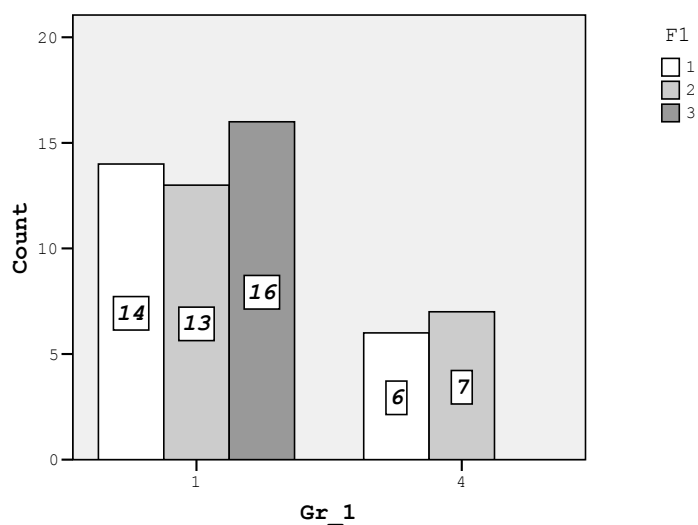
Gr\_1 \* F1 Crosstabulation

|       |               |               | F1     |        |        | Total  |
|-------|---------------|---------------|--------|--------|--------|--------|
|       |               |               | 1      | 2      | 3      |        |
| Gr_1  | 1             | Count         | 14     | 13     | 16     | 43     |
|       |               | % within Gr_1 | 32,6%  | 30,2%  | 37,2%  | 100,0% |
|       |               | % within F1   | 70,0%  | 65,0%  | 100,0% | 76,8%  |
|       | 4             | Count         | 6      | 7      | 0      | 13     |
|       |               | % within Gr_1 | 46,2%  | 53,8%  | ,0%    | 100,0% |
|       |               | % within F1   | 30,0%  | 35,0%  | ,0%    | 23,2%  |
| Total | Count         |               | 20     | 20     | 16     | 56     |
|       | % within Gr_1 |               | 35,7%  | 35,7%  | 28,6%  | 100,0% |
|       | % within F1   |               | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Chi-Square Tests

|                              | Value  | df | Asymp. Sig. (2-sided) |
|------------------------------|--------|----|-----------------------|
| Pearson Chi-Square           | 6,912  | 2  | ,032                  |
| Likelihood Ratio             | 10,355 | 2  | ,006                  |
| Linear-by-Linear Association | 3,968  | 1  | ,046                  |

Bar Chart



## 10.2. Pacienta anketes paraugs

### R A P A C I E N T U R A K S T U R O J U M S

Pacienta identifikācijas numurs:

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|--|--|--|

Ārsts, kurš aizpilda tabulu: \_\_\_\_\_

| Nosacījums |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Novērojuma laiks (datums) |  |  |  |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--|--|--|
| 1          | Slimības ilgums (mēn./gad.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                           |  |  |  |
| 2          | Iesaistīto aktīvo locītavu skaits (3 vai vairāk)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                           |  |  |  |
| 3          | Richi sāpju indekss                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                           |  |  |  |
| 4          | Locītavu bojājumu simetriskums (jā, nē)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                           |  |  |  |
| 5          | Reimatisks mezgliņi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                           |  |  |  |
| 6          | Seruma reimatoidais faktors (U/ml)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                           |  |  |  |
| 7          | C reaktīvais proteīns (norma, <5 mg/ml   5 mg/l)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                           |  |  |  |
| 8          | EGA-W (mm/h)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                           |  |  |  |
| 9          | Trombocitopēnija ( $10^9/L$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                           |  |  |  |
| 10         | Līmfocitopēnija/līmfocitoze ( $10^9/L$ )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                           |  |  |  |
| 11         | Hemoglobīns (g/L)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                           |  |  |  |
| 12         | ANA (U/ml)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                           |  |  |  |
| 13         | Citas hematoloģiskās izmaiņas (norādīt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                           |  |  |  |
| 14         | Locītavu šķidruma analīze (īss apraksts)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                           |  |  |  |
|            | Vīruss infekcija (norādīt vīrusu)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                           |  |  |  |
| 9          | RTG stadija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                           |  |  |  |
| 10         | Magnētiskā rezonanse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                           |  |  |  |
| 11         | <b>Komplikācija:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Perifēro nervu bojājums (sensori motorā polineuropātija)</li> <li>Muskuļu bojājuma simptomātika (miopātiskais sindroms)</li> <li>Nieru bojājums</li> <li>Plaušu bojājums</li> <li>Miokarda bojājums</li> <li>Aknu bojājums</li> <li>Limfadenopātija</li> <li>Sekundārs hemorāģisks vaskulīts</li> <li>Acu bojājuma simptomātika</li> </ul>      |                           |  |  |  |
| 12         | <b>Terapija</b><br><b>A. Bāzes preparāti:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Metatreksāts (deva)</li> <li>Sulfosalazīns (deva)</li> <li>Plakvenils (deva)</li> <li>Ciklofosfāns (deva)</li> <li>Azotiaprīns (deva)</li> <li>Zelta preparāti (deva)</li> </ul> <b>B. Glikortikoidi (deva)/lietošanas ilgums</b><br><b>C. Nesteroīdie pretiekaisuma preparāti</b><br><b>D. Simptomātiska terapija</b> |                           |  |  |  |
| 13         | <b>Piezīmes</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                           |  |  |  |