



<https://doi.org/10.34883/Pl.2025.14.3.033>
УДК 578.825.13+616.72-002



Строгая Н.В. ✉, Тарасова Е.С.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Герпесвирусная инфекция и ювенильный идиопатический артрит: есть ли взаимосвязь?

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли равный вклад в создание статьи.

Подана: 25.06.2025

Принята: 08.09.2025

Контакты: nata931994@gmail.com

Резюме

Введение. Обсуждается роль герпесвирусной инфекции в клинике проявления ревматоидного артрита у детей. Сегодня ведутся дискуссии о том, являются ли вирусы пассивными «свидетелями» аутоиммунных нарушений или поддерживают антигенную стимуляцию клеток иммунной защиты макроорганизма. Представляет особый интерес уточнение роли данной инфекции в развитии заболевания, наличие клинических параллелей у детей.

Цель. Оценить инфицированность лимфотропными вирусами у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) с позиции клинико-лабораторной характеристики и установить влияние на эффективность проведения базисной терапии заболевания.

Материалы и методы. Клинико-лабораторное исследование было проведено среди 125 детей с диагнозом «ювенильный идиопатический артрит». Всем пациентам проводился иммуноферментный анализ (ИФА) для выявления антител к вирусам семейства *Herpesviridae*: вирусу Эпштейна – Барр (ВЭБ) и цитомегаловирусу (ЦМВ).

Результаты. У пациентов с ЮИА обнаружено наличие антител к ВЭБ/ЦМВ у 50 (40,0±4,38%) человек ($p=0,003$). Антитела только к ВЭБ обнаружены среди 16 (32,0±6,6%), к ЦМВ – среди 34 (68,0±6,6%) человек. Наличие антител к ВЭБ/ЦМВ имели 37 (74,0%) пациентов с суставной формой и 13 (26,0%) пациентов с системной формой заболевания. Установлено достоверное влияние на ряд клинических проявлений суставного синдрома у пациентов с ЮИА в виде более агрессивного течения заболевания в условиях инфицирования ВЭБ/ЦМВ. Эффективность проводимой базисной терапии в группе пациентов с сопутствующей ВЭБ/ЦМВ-инфекцией выявлялась на 1,5 месяца позже ($p=0,001$).

Заключение. Определение антител к ВЭБ/ЦМВ у пациентов с ЮИА, возможно, будет способствовать пониманию патогенеза развития клинических симптомов заболевания, а также более эффективному лечению.

Ключевые слова: дети, ювенильный идиопатический артрит, вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, метотрексат, иммуноферментный анализ

Strohaya N. ✉, Tarasova E.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Herpes Virus Infection and Juvenile Idiopathic Arthritis: is There a Relationship?

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors contributed equally to the creation of the article.

Submitted: 25.06.2025

Accepted: 08.09.2025

Contacts: nata931994@gmail.com

Abstract

Introduction. The role of herpesvirus infection in the clinical manifestation of rheumatoid arthritis in children is discussed. Today, the following is a debatable position: are viruses passive "witnesses" of autoimmune disorders or do they support antigen stimulation of the cells of the immune defense of the macroorganism? Of particular interest is the clarification of the role of this infection in the development of the disease, the presence of clinical parallels in children.

Purpose. To assess the infection with lymphotropic viruses in patients with juvenile idiopathic arthritis from the standpoint of clinical and laboratory characteristics and to establish the impact on the effectiveness of basic therapy for the disease.

Materials and methods. A clinical and laboratory study was conducted among 125 children diagnosed with juvenile idiopathic arthritis. All patients underwent enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to detect antibodies to viruses of the Herpesviridae family: Epstein – Barr virus (EBV) and cytomegalovirus (CMV).

Results. In patients with JIA, antibodies to EBV/CMV were detected in 50 (40.0±4.38%) people ($p=0.003$). Antibodies only to EBV were detected among 16 (32.0±6.6%), to CMV among 34 (68.0±6.6%). Antibodies to EBV/CMV were present in 37 (74.0%) patients with the articular form and 13 (26.0%) patients with the systemic form of the disease. A reliable effect on a number of clinical manifestations of the articular syndrome in patients with JIA, caused by a more aggressive course of the disease under infection conditions, was established. The effectiveness of the basic therapy in the group of patients with concomitant EBV/CMV infection occurred 1.5 months later ($p=0.001$).

Conclusion. Determination of antibodies to EBV/CMV in patients with JIA may contribute to understanding the pathogenesis of the development of clinical symptoms of the disease, as well as more effective treatment.

Keywords: children, juvenile idiopathic arthritis, Epstein – Barr virus, Cytomegalovirus, methotrexate, enzyme immunoassay

■ ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе понимания патогенеза иммуновоспалительных ревматических заболеваний появляется все больше данных о роли вирусных инфекций в данной патологии. Прежде всего это касается представителей семейства герпесвирусов.

Установлено их участие в развитии ревматоидного артрита, системной красной волчанки и других нозологических форм [9]. Сегодня ведутся дискуссии о том, являются ли вирусы пассивными «свидетелями» аутоиммунных нарушений при данной патологии или поддерживают антигенную стимуляцию клеток иммунной защиты макроорганизма. Сходство аминокислотных последовательностей в структуре вируса и хозяина может привести к продукции антител не только к вирусному антигену, но и к клеткам хозяина, провоцируя развитие аутоиммунных реакций. Встраиваясь в геном хозяина, вирус изменяет ответ иммунных клеток на свое – чужое и приводит к активации иммунной защиты.

Особый интерес вызывает роль подсемейства β -герпесвирусов, в частности цитомегаловируса (ЦМВ), и подсемейства γ -герпесвирусов, представителем которого является вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ). Известно, что после инфицирования вирусные частицы сохраняются в организме пожизненно в виде латентной инфекции и под влиянием ослабляющих факторов могут реактивироваться с образованием новых вирусов. При этом их резервуаром являются клетки иммунного ответа: моноциты, лимфоциты, а также эпителиальные клетки. При нормальном функционировании иммунной системы вирусы клинически незначимы и не влияют на прогноз болезни, а в случае иммунологических поломок они способствуют развитию вторичной иммунологической недостаточности, выступают в роли триггера аутоиммунных реакций и как коморбидная инфекция. При этом полиорганность клинических проявлений герпесвирусной инфекции часто затрудняет интерпретацию симптомокомплекса и терапию при многих заболеваниях [3].

Сегодня установлена роль ВЭБ в развитии онкологических заболеваний и паранеопластических процессов: лимфомы Беркита, назофарингеальной карциномы, лимфогранулематоза, опухолей желудка, кишечника, слюнных желез, матки, лейкоплакии языка и слизистой ротовой полости, а также ряда аутоиммунных заболеваний – системной красной волчанки, ревматоидного артрита, синдрома Шегрена, лимфоидного интерстициального пневмонита, хронического гепатита, увеита у взрослых. ВЭБ, наряду с вирусами герпеса человека 6 и 7 типов, является этиологическим фактором синдрома хронической усталости и наиболее частой причиной (в 15% случаев) развития длительной лихорадки неясного генеза [4].

Выступая в роли триггера аутоиммунных реакций, данные вирусы могут запустить или поддерживать аутоиммунные реакции посредством механизмов молекулярной мимикрии и активации в присутствии свидетеля (bystander activation). Молекулярной основой этого механизма является наличие в составе вируса антигенных детерминант (эпитопов), гомологичных эпитопам тканей человека; установлена возможность вызывать пролиферацию В-клеток и способствовать выработке аутоантител путем взаимодействия с Toll-подобными рецепторами в плазмацитоидных дендритных клетках. Выступая в роли коморбидной инфекции системных заболеваний, данные вирусы приводят к иммунопатологическим расстройствам, связанным как с самим заболеванием, так и с применением препаратов с иммуносупрессивным действием, что и обуславливает достаточно высокую распространенность активных форм герпесвирусной инфекции у данного контингента.

Установлено, что при ревматических заболеваниях у взрослых коморбидные инфекции встречаются в 14–45% случаев, что существенно чаще, чем в популяции [6]. Так, заболеваемость ЦМВ у пациентов данной группы в целом составила

25,37 на 100 тыс. пациенто-лет, при ревматоидном артрите – 7,27. Суточная доза преднизолона $\geq 0,45$ мг/кг также значительно повышала риск развития ЦМВ-антигенемии у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани ИВРЗ (отношение шансов (ОШ) 16,25; 95% ДИ 5,36–49,3) [6].

Герпесвирусы сохраняются в организме на протяжении всей жизни в виде латентной инфекции и могут реактивироваться под влиянием ослабляющих иммунитет факторов, способствуя развитию вторичной иммунологической недостаточности (Kosminsky S. et al., 2016). Перенесенное инфекционное вирусное заболевание в детском возрасте может служить триггером развития иммуновоспалительных ревматических заболеваний, к которым и относится ювенильный идиопатический артрит (ЮИА). Он представляет собой артрит неустановленной этиологии длительностью более 6 недель, развивающийся у детей в возрасте до 16 лет при исключении другой патологии суставов. ЮИА является одним из наиболее частых и самых инвалидизирующих заболеваний соединительной ткани, встречающихся у детей. Ведущим в его патогенезе становится хроническое аутоиммунное воспаление, протекающее с прогрессирующей деструкцией суставов и поражением внутренних органов, обусловленное множеством разнообразных патофизиологических механизмов, которые охватывают систему врожденного и приобретенного иммунитета.

Вследствие широкой распространенности герпесвирусной инфекции, неопределенной роли рассматриваемых вирусов в патогенезе ЮИА, представляет особый интерес уточнение роли данной инфекции в развитии заболевания, наличие клинических параллелей.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить инфицированность лимфотропными вирусами у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом с позиции клинико-лабораторной характеристики и установить его влияние на эффективность проведения базисной терапии заболевания. Задачи исследования:

- выявить частоту встречаемости инфицированности лимфотропными вирусами среди пациентов с ювенильным идиопатическим артритом;
- установить клинические параллели между инфицированностью данными вирусами и клиническими проявлениями заболевания;
- оценить эффективность применения метотрексата у лиц с ювенильным артритом, инфицированных данными вирусами.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено среди 125 детей с диагнозом «ювенильный идиопатический артрит». Диагностика и лечение пациентов с ЮИА проводились согласно утвержденному клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов (детское население) с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями» (2024 г.).

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ЮИА представлена в табл. 1.

У пациентов преобладало поражение коленных суставов (установлено у 75% человек), реже отмечалось поражение плечевого и локтевого суставов, преимущественно при системной форме заболевания. Клиническая характеристика состояния пораженного сустава включала в себя выявление ограничения подвижности сустава и определение активности заболевания с использованием шкалы



Таблица 1
Общая характеристика пациентов с ЮИА
Table 1
General characteristics of patients with JIA

Показатели	Значение, % (абс.)
Пол (мужской/женский), % (абс.)	33,6 (42) / 66,4 (83)
Возраст, лет, М±m	10,1±0,4
Возраст дебюта ЮИА, лет, М±m	5,4±0,3
Длительность анамнеза ЮИА, лет, М±m	4,7±0,4
Диагноз согласно МКБ-10: – M06.0 Серонегативный ревматоидный артрит – M08.0 Юношеский ревматоидный артрит – M08.2 Юношеский артрит с системным началом – M08.3 Юношеский полиартрит (серонегативный) – M08.4 Пауциартикулярный юношеский артрит	2,4 (3) 54,4 (68) 16,8 (21) 8 (10) 18,4 (23)
Диагноз согласно классификации ILAR (2007 г.): – олигоартикулярный (пауциартикулярный) персистирующий артрит – олигоартикулярный (пауциартикулярный) распространившийся артрит – полиартикулярный (РФ-негативный) артрит – полиартикулярный (РФ-позитивный) артрит – псориатический артрит – артрит, ассоциированный с энтезитом – недифференцированный артрит – системный ЮИА	52,8 (66) 15,2 (19) 14,4 (18) – – 0,8 (1) – 16,8 (21)
Степени активности ЮИА по ACR (2011 г.): – 0 – ремиссия – 1 – низкая – 2 – средняя – 3 – высокая	12,0 (15) 47,2 (59) 23,2 (29) 17,6 (22)
Сопутствующий увеит	11,2 (14)
РФ-позитивность	1,6 (2)
АНФ+	7,2 (9)

активности JADAS-27, оценки функциональной активности по CHAQ. Индекс JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) используется для оценки степени активности заболевания и, в зависимости от числа оцениваемых суставов, существует в 3 версиях: 10, 27 и 71 (Consolaro A. et al., 2014). Во всех 3 версиях индекса определяется число активных суставов, СОЭ, общая оценка заболевания по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Оценка функциональной недостаточности пораженных суставов проводилась с использованием специального опросника CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire), в котором минимальное значение – 0, максимальное – 3. Лимфаденопатию (ЛАП) шейных и/или поднижнечелюстных лимфатических узлов имели 4 пациента с системной формой заболевания и наличием антител к ВЭБ. Среди 37 пациентов с суставной формой у 8 детей отмечена ЛАП шейных и/или поднижнечелюстных лимфоузлов. Гипертрофия небных миндалин (ГНМ), по данным осмотра врачом-оториноларингологом, была выявлена у 38 пациентов, среди них 22 пациента с суставной формой. У всех пациентов с ГНМ в анамнестических данных отсутствуют указания на перенесенный стрептококковый тонзиллит, не отмечено увеличения титра антистрептолизина О, получен отрицательный экспресс-тест на антигены стрептококка. Данные результаты указывают на вероятную вирусную этиологию,

в частности ВЭБ и ЦМВ, развившуюся ЛАП и ГНМ у пациентов с различными формами ювенильного артрита.

Всем пациентам проводился иммуноферментный анализ (ИФА) выявления антител к вирусам семейства *Herpesviridae*: ВЭБ и ЦМВ.

Вирус Эпштейна – Барр – это ДНК-геномный вирус рода *Lymphocryptovirus* подсемейства *Gammaherpesvirinae* семейства *Herpesviridae*, имеет 4 основных антигена:

- ранний антиген (early antigen – EA), появляется в первую неделю заболевания и сохраняется до 2–3 месяцев (класс IgG);
- капсидный антиген (viral capsid antigen – VCA), наличие свидетельствует об остром течении заболевания; данные антитела появляются к концу 3–4-й недели заболевания и сохраняются на протяжении 3 месяцев (класс IgM, в дальнейшем – IgG);
- мембранный антиген (membrane antigen – MA), является поздним, так как обнаруживается в крови через 1–3 месяца от начала заболевания; до 12 месяцев его титр может оставаться высоким, затем снижается и сохраняется пожизненно (класс IgG);
- ядерный антиген (Epstein – Barr Nuclea antigen – EBNA), через несколько недель после клинических проявлений болезни в крови появляются антитела класса G к ядерному антигену (anti-EBNA IgG).

Таким образом, выявление в крови anti-VCA IgM и anti-EA IgG при отсутствии anti-EBNA IgG и anti-VCA IgG доказывает острую (первичную) ВЭБ-инфекцию. Напротив, наличие в крови anti-EBNA IgG и anti-VCA IgG без anti-VCA IgM и anti-EA IgG говорит только об инфицировании вирусом. Присутствие в крови всех 4 классов антител к антигенам ВЭБ, возможно, свидетельствует о реактивации вируса или повторном заражении. В этих случаях, по-видимому, играет роль и количество антител anti-EBNA IgG, anti-VCA IgG. Отсутствие всех 4 классов антител к ВЭБ демонстрирует, что человек не инфицирован вирусом. Обнаружение в сыворотке крови специфических антител IgM к ЦМВ свидетельствует об остром течении ЦМВ-инфекции, тогда как присутствие IgG говорит о хронической инфекции.

Дизайн проведенного исследования представлен на рис. 1.

В зависимости от наличия соответствующих противовирусных антител, все исследуемые дети были разделены на 2 группы, а среди пациентов, имеющих антитела, выделено 3 группы: пациенты, имеющие антитела к ЦМВ-инфекции; пациенты, имеющие антитела к ВЭБ; пациенты, имеющие антитела к ЦМВ и ВЭБ-инфекции. В дальнейшем проведено сравнение клинико-лабораторных показателей между данными группами.

Статистический анализ был осуществлен при помощи программ Excel 2010 (разработчик Microsoft), Statistica 13.0 (разработчик StatSoft) и MedCalc (разработчик MedCalc Software Ltd., версия 20.104). Полученные результаты имели отличное от нормального распределение и представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q25; Q75). Сравнение распределения качественного признака между группами проводилось с использованием хи-квадрата (χ^2), при количестве наблюдений менее 5 в ячейке – при помощи критерия Фишера (F).

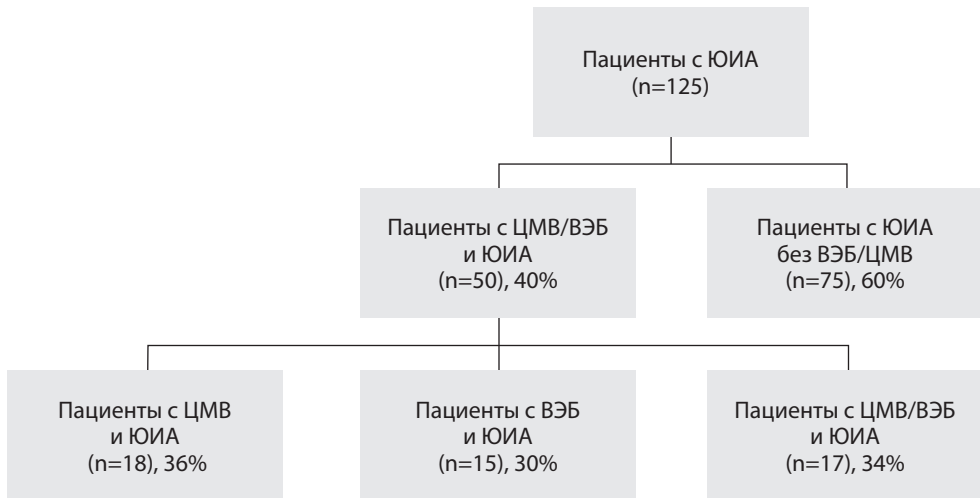


Рис. 1. Схема дизайна проведенного исследования
Fig. 1. Design scheme of the conducted study

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам ИФА среди пациентов с ЮИА было обнаружено наличие антител к ВЭБ/ЦМВ у 50 ($40,0 \pm 4,38\%$) человек ($\chi^2=9,2$; $p=0,003$; критерий $F=0,2$ – средняя сила связи). Антитела только к ВЭБ обнаружены среди 16 ($32,0 \pm 6,6\%$), к ЦМВ – среди 34 ($68,0 \pm 6,6\%$) ($\chi^2=12,9$; $p<0,001$; критерий $F=0,36$ – средняя сила связи) пациентов. Наличие антител к ВЭБ/ЦМВ имели 37 ($74,0\%$) пациентов с суставной формой и 13 ($26,0\%$) пациентов с системной формой заболевания ($\chi^2=21,2$; $p<0,001$; критерий $F=0,48$ – относительно сильная сила связи). Структура спектра выявленных антител представлена на рис. 2.

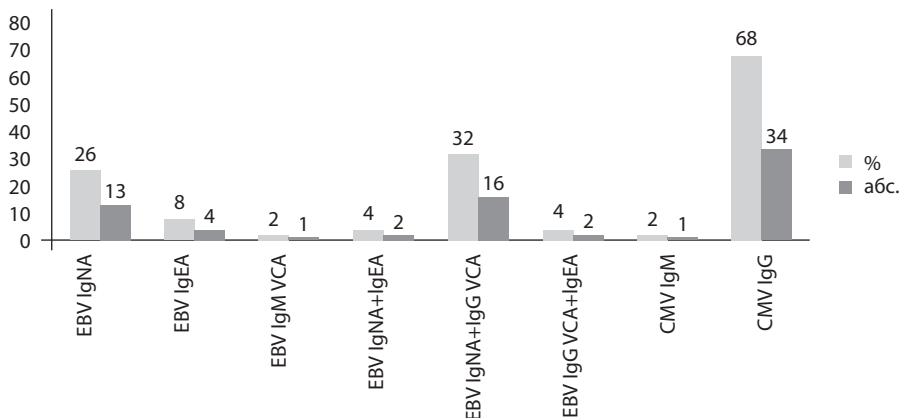


Рис. 2. Структура выявленных антител к ВЭБ и ЦМВ
Fig. 2. Structure of the detected antibodies to EBV and CMV

Согласно проведенному исследованию, статистически значимые различия были выявлены среди пациентов, имевших антитела к ВЭБ/ЦМВ и без таковых (табл. 2). Установлено достоверное влияние на ряд клинических проявлений суставного синдрома у пациентов с ЮИА в виде более агрессивного течения заболевания в условиях инфицирования ВЭБ/ЦМВ, что сопровождалось увеличением значений индекса JADAS-27 в 1,6 раза ($p=0,005$). В группе с инфицированием в 2 раза больше было выявлено пораженных суставов с клинико-лабораторными и инструментальными признаками активного воспаления ($\chi^2=12,0$; $p<0,001$), что сопровождалось увеличением времени утренней скованности пораженных суставов ($p=0,01$), их болезненностью ($p=0,01$) и ограничением их функциональных возможностей ($p=0,01$). Следует отметить, что эффективность проводимой базисной терапии в группе пациентов с сопутствующей ВЭБ/ЦМВ-инфекцией выявлялась на 1,5 месяца позже по сравнению с группой пациентов без рассматриваемого инфицирования ($p=0,001$).

Таким образом, инфицирование вирусом Эпштейна – Барр и цитомегаловирусом у пациентов с ЮИА способствует более активному воспалительному процессу и более позднему выявлению эффективности проведения базисной терапии метотрексатом.

Далее исследуемая группа, в зависимости от наличия антител к ВЭБ, ЦМВ или их сочетания, была разделена на 3 подгруппы: 18 пациентов (36,0%) составили подгруппу пациентов с ЦМВ и ЮИА, в подгруппу с ВЭБ и ЮИА вошли 15 пациентов (30,0%), и 17 пациентов (34,0%) по результатам иммуноферментного исследования были отнесены в подгруппу ЦМВ/ВЭБ и ЮИА (рис. 1). При сравнении 3 подгрупп выявлен ряд статистически значимых различий во влиянии наличия ВЭБ, ЦМВ или их сочетания на количество пораженных суставов и суставов с активным артритом (табл. 3).

Таблица 2
Клинико-лабораторные параллели проявления ЮИА и инфицированности лимфотропными вирусами, Me (Q25; Q75)
Table 2
Clinical and laboratory parallels of JIA manifestations and infection with lymphotropic viruses, Me (Q25; Q75)

Показатели	Пациенты с ЮИА без ВЭБ/ЦМВ, n=75	Пациенты с ЮИА с наличием ЦМВ/ВЭБ, n=50	Статистическая значимость различий (U; p)
Продолжительность утренней скованности, мин	0 (0; 30)	30 (5; 50)	687,0; 0,011
Количество болезненных суставов в группе, абс. (%)	24 (32,0)	27 (54,0)	$\chi^2=6,0$; 0,014
Количество припухших суставов в группе, абс. (%)	18 (24,0)	30 (60,0)	$\chi^2=3,6$; 0,057
Количество суставов с ограничением подвижности в группе, абс. (%)	21 (28,0)	25 (50,0)	$\chi^2=6,2$; 0,013
Количество суставов с проявлением активного артрита, абс. (%)	23 (30,6)	31 (62,0)	$\chi^2=12,0$; <0,001
Индекс JADAS-27	1,6 (1,0; 2,6)	2,5 (1,6; 4,9)	617,5; 0,005
Индекс СНАQ	1,7 (1,2; 2,7)	1,9 (1,1; 2,4)	993,0; 0,958
Время выявления эффективности от применения метотрексата, M $\pm$ m, мес.	2,38 $\pm$ 0,19	3,7 $\pm$ 0,32	516,0; 0,001



Таблица 3

Клинико-лабораторные параллели проявления ЮИА и инфицированности лимфотропными вирусами в зависимости от вида вируса и их сочетания, Ме (Q25; Q75)

Table 3

Clinical and laboratory parallels of JIA manifestations and infection with lymphotropic viruses depending on the type of virus and their combination, Me (Q25; Q75)

Показатели	Пациенты с ЦМВ и ЮИА, n=18	Пациенты с ВЭБ и ЮИА, n=15	Пациенты с ЦМВ/ВЭБ и ЮИА, n=17	Зависимость показателя (H; p)	Статистическая значимость различий (U; p)		
					U ₁₋₂ ; p	U ₁₋₃ ; p	U ₂₋₃ ; p
Количество болезненных суставов в группе, абс. (%)	6 (33,3)	12 (80)	9 (52,9)	6,3; 0,096	$\chi^2=7,2$; <0,01	$\chi^2=1,4$; 0,241	$\chi^2=2,6$; 0,108
Количество припухших суставов в группе, абс. (%)	12 (66,6)	14 (93,3)	1 (5,9)	11,3; 0,010	$\chi^2=6,1$; 0,013	$\chi^2=13,8$; <0,001	$\chi^2=28,2$; <0,001
Количество суставов с ограничением подвижности в группе, абс. (%)	15 (83,3)	9 (60)	1 (5,9)	1,4; 0,705	$\chi^2=2,3$; 0,134	$\chi^2=21,1$; <0,001	$\chi^2=10,9$; 0,001
Количество суставов с проявлением активного артрита, абс. (%)	16 (88,8)	12 (80)	3 (17,6)	10,8; 0,013	$\chi^2=2,6$; 0,110	$\chi^2=35,0$; <0,001	$\chi^2=24,8$; <0,001
JADAS-27	2,7 (2,0; 3,4)	2,7 (1,5; 8,0)	1,9 (1,6; 3,5)	2,1; 0,347	128,0; 0,814	109,5; 0,241	98,5; 0,406
Степень активности	2 (1; 2)	2 (1; 2)	1 (1; 2)	1,4; 0,487	120,0; 0,600	111,5; 0,176	93,0; 0,199
CHAQ	2,1 (1,1; 2,6)	2,1 (1,2; 3,0)	1,5 (1,1; 2,1)	2,9; 0,232	129,0; 0,842	115,5; 0,222	88,0; 0,141
ФК	2 (1; 2)	2 (1; 2)	1 (1; 2)	2,6; 0,279	131,0; 0,899	99,0; 0,077	76,0; 0,054

Полученные результаты доказывают влияние прежде всего цитомегаловирусной инфекции на активность воспалительного процесса при суставном синдроме у детей с ЮИА ($p=0,013$) и в меньшей степени воздействие ВЭБ, а также их сочетания. Достоверных изменений функционального состояния суставного аппарата и влияния на время нарушения эффективности терапии метотрексатом не было выявлено.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Существует несколько теорий развития аутоиммунных заболеваний. Эти теории рассматривают его как дефект самораспознавания антигенов, формирования молекулярной мимикрии, развития измененной активации и распространения эпитопа [1]. Прежде всего на развитие ЮИА влияет сочетание генетических факторов и факторов окружающей среды. Как установлено, генетическая предрасположенность связана с определенным набором антигенов системы гистосовместимости. При этом уделяют внимание состоянию рецепторного аппарата к протеинтирозинфосфатазе и других генов, влияющих на передачу сигналов и функционирование лимфоцитов [7]. Среди факторов окружающей среды наибольшее значение придают вирусным инфекциям как факторам, модулирующим иммунитет, повышающим предрасположенность к развитию ЮИА, что, возможно, связано с возникновением

характерных иммунодефицитных состояний у таких пациентов на фоне субоптимального функционирования Toll-подобных рецепторов и ряда других рецепторов молекулярного паттерна, а также с формированием полиморфизма в костимулирующих и коингибирующих молекулах [8]. Полученные в нашем исследовании данные объяснимы на сегодня популярной концепцией аутоиммунного дефицитного синдрома (autoimmunodeficiency syndromes), которая подчеркивает и объединяет знания о роли иммунодефицитов, хронических инфекций и развития аутоиммунных синдромов или заболеваний [5]. Наше исследование подтвердило ранее выявленную высокую частоту обнаружения антител к представителям семейства Herpesviridae у пациентов с ЮИА [4]. Это является следствием гиперпродукции антител в ответ на перенесенную ранее или протекающую латентную вирусную инфекцию. Эту особенность нужно учитывать у пациентов с ЮИА, которые длительное время получают иммуносупрессивную терапию. Иммунные нарушения в звеньях противовирусной защиты определяют особенности течения заболевания, прогноз, качество и продолжительность жизни конкретного человека. ВЭБ- и ЦМВ-инфекции могут не только вызывать «легко проходящее» заболевание, но и провоцировать активацию основного заболевания. Активная репликация/персистенция вирусов в иммунокомпетентных клетках приводит к развитию порочного круга, который не всегда удается прервать применением противовоспалительной терапии и назначением цитостатических иммуносупрессоров. Возможно, в последующем предстоит решить дилемму необходимости проведения противовирусной терапии, особенно у пациентов с частыми рецидивами герпетической инфекции, находящимися на цитостатической терапии [2].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование демонстрирует достоверную связь между инфицированием ВЭБ/ЦМВ и клиническими проявлениями ЮИА. Частота инфицированности ВЭБ/ЦМВ у детей с идиопатическим артритом составляет $40 \pm 4,38\%$. Наиболее часто у пациентов с артритом ($\chi^2=12,9$; $p<0,001$) выявляются антитела к цитомегаловирусу, преимущественно среди пациентов с суставной формой заболевания ($\chi^2=21,2$; $p<0,001$).

Среди лиц, инфицированных ВЭБ/ЦМВ, установлено более агрессивное течение заболевания, что сопровождалось увеличением количества пораженных суставов с клинико-лабораторными и инструментальными признаками активного воспаления ($\chi^2=12,0$; $p<0,001$). Это требовало больше времени для выявления эффективности проводимой базисной терапии метотрексатом ($p=0,001$).

Между тем остается неясным время инфицирования указанными вирусами: либо до начала терапии как причина, способствующая аутоиммунным изменениям, либо на фоне уже проводимой иммуносупрессивной терапии.

В дальнейшем определение антител к ВЭБ/ЦМВ у пациентов с ЮИА, возможно, будет способствовать пониманию патогенеза развития клинических симптомов заболевания, а также более эффективному их лечению.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Houen G. Auto-immuno-deficiency syndromes. *Autoimmunity Revies*. 2024;9(23):103610.
2. Lu J.Y., Chen D.Y., Hsieh C.W., et al. Association of Epstein-Barr virus infection with systemic lupus erythematosus in Taiwan. *Lupus*. 2007;16:168–75.
3. Isakov V.A., Arkhipova E.I., Isakov D.V. (2006) *Human herpesvirus infections*. Spb. P. 12–150.
4. Egorova O.N., Balabanova R.M., Sazhina E.G. Systemic lupus erythematosus and opportunistic infections: prevalence, clinical features. *Modern rheumatology*. 2008;4:27–33.
5. Alivernini S., Firestein G.S., McInnes I.B. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity*. 2022;12(55):2255–2270.
6. Belov BS, Muravyova NV. Cytomegalovirus infection and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: what is known today. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(6):7-13. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2024-6-7-13>
7. Ercolini A.M., Miller S.D. The role of infections in autoimmune disease. *Clin Exp Immunol*. 2009;155(1):1–15.
8. Alivernini S., Firestein G.S., McInnes I.B. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity*. 2022;55(12):2255–70.
9. Mouat I.C., Morse Z.J., Shanina I., et al. Latent gammaherpesvirus exacerbates arthritis through modification of age-associated B-cells. *Elife*. 2021 Jun 3;10.