

УДК 616.523-053.2:616.72-002

В.В. Бережной, Ю.И. Бондарец

Персистенция герпесвирусной инфекции у детей и ее роль при ювенильном ревматоидном артрите (обзор литературы)

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.6(94):59-69; doi 10.15574/SP.2018.94.59

В статье приведены данные о персистенции герпесвирусной инфекции (ГВИ) у детей и ее влиянии на иммунную систему пациентов с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА). Анализ публикаций доказывает неблагоприятное влияние ГВИ на иммунный статус больных ЮРА. Показано значение различных видов ГВИ и риск ее возникновения при лечении ЮРА базисными и иммунобиологическими препаратами.

Ключевые слова: дети, вирусы герпеса, иммунный статус, ювенильный ревматоидный артрит.

Persistence of herpes virus infection in children and its role in juvenile rheumatoid arthritis (a literature review)

V.V. Berezhniy, Y.I. Bondarets

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The article presents data on the persistence of herpes virus infection (HVI) in children and its effect on the immune system in patients with juvenile rheumatoid arthritis (JRA). Analysis of the published works shows the adverse effects of HVI on the immune status of patients with JRA. The significance of various types of HVI and risk of its occurrence in the JRA treatment with basic and immunobiological preparations are shown.

Key words: children, herpes viruses, immune status, juvenile rheumatoid arthritis.

Персистенція герпесвірусної інфекції у дітей та її роль при ювенільному ревматоїдному артриті (огляд літератури)

В.В. Бережний, Ю.І. Бондарець

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

У статті наведено дані щодо персистенції герпесвірусної інфекції (ГВІ) у дітей та її впливу на імунну систему у пацієнтів з ювенільним ревматоїдним артритом (ЮРА). Аналіз публікацій доводить несприятливий вплив ГВІ на імунний статус хворих на ЮРА. Показано значення різних видів ГВІ і ризик її виникнення при лікуванні ЮРА базисними та імунобіологічними препаратами.

Ключові слова: діти, віруси герпесу, імунний статус, ювенільний ревматоїдний артрит.

К наиболее распространенным инфекциям детского и взрослого возраста относятся вирусы герпеса. Впервые вирус простого герпеса (ВПГ) был выделен более 100 лет назад, хотя название «герпес» и описание этого заболевания встречается еще у Геродота, Гиппократ, Авиценны.

В настоящее время у человека выделено восемь антигенных серотипов вирусов герпеса (табл.). Все герпесвирусы (ГВ) являются ДНК-содержащими, похожими по морфологическим признакам, способом репродукции в инфицированных клетках. Согласно классификации Международного Комитета по таксономии вирусов, семейство ГВ подразделяется на четыре подсемейства: α (альфа), β (бета), γ (гамма) и не классифицируемые. Герпесвирус — облигатный внутриклеточный агент, и его геном может интегрироваться с генами других вирусов, вызывая их активацию. С другой стороны, при развитии ряда вирусных и бактериальных инфекций происходит активация латентного герпеса [6].

Эпидемиология, патогенетические и иммунные механизмы герпесвирусной инфекции (ГВИ)

Особенностью ГВ является внутриклеточное расположение их в организме хозяина с тропностью к эпителиальным и нервным клеткам, персистенцией и латенцией в различных тканях человека. Вирусы способны непрерывно или циклично размножаться (репликация) в клетках тропных тканей.

Выделяют три основных вида стратегии персистенции возбудителя в организме хозяина: «тайное присутствие» (stealth), позволяющее патогену избежать немедленного распознавания иммунной системой человека, «саботаж» (повреждение механизмов иммунной защиты) и «эксплуатацию», т.е. использование механизмов иммунитета в своих интересах [3]. Вирусы герпеса используют все три вида стратегии, что способствует их пожизненной персистенции в организме хозяина. Герпесвирусы способны длительно избегать иммунного распознавания,

Таблица

Классификация герпесвирусов человека и вызываемых ими заболеваний

Подсемейство ГВ	Вид ГВ	Тип ГВ	Клинические проявления	
			Первичная инфекция	Рецидивирующая инфекция
α	вирус простого герпеса первого типа, ВПГ-1 (<i>Herpes simplex virus-1</i> , HSV-1)	HSV-1	HSV гингивостоматит, энцефалит, кератоконъюнктивит, неонатальная и генитальная инфекция	орально-лабиальный, аногенитальный герпес, энцефалит, эзофагит, гепатит, кератоконъюнктивит
	вирус простого герпеса второго типа, ВПГ-2 (<i>Herpes simplex virus-2</i> , HPV-2)	HSV-2	генитально-ректальный, неонатальный герпес, менингоэнцефалит, крестцовый радикулит, диссеминированный герпес	генитальный герпес, менингит, энцефалит, хроническая кожно-слизистая форма
	вирус ветряной оспы (<i>Varicella zoster virus</i> , VZV)	HHV-3	субклиническая инфекция, гетерофильно-негативный мононуклеоз, врожденные аномалии, цитомегалия при иммунодефиците	опоясывающий лишай (зостер), диссеминированная ветряная оспа при иммунодефиците
β	цитомегаловирус (<i>Cytomegalovirus</i> , <i>Herpes human virus-5</i> , HHV-5)	CMV HHV-5	субклиническая инфекция, гетерофильно-негативный мононуклеоз, врожденные аномалии, цитомегалия при иммунодефиците	цитомегалия у больных после трансплантации органов, CMV-ретинит, CMV-колит/холангит/гепатит, CMV-пневмония, CMV-адреналовая недостаточность, нейроинфекция при СПИДе
	розеоловирус (<i>Herpes human virus-6</i> HHV-6A, HHV-6B)	HHV-6 HHV-6A HHV-6B	розеолезная сыпь, эритематозная сыпь новорожденных, внезапная экзантема у новорожденных и старших детей, синдром хронической инфекционной усталости	нарушение функции костного мозга, системные заболевания после трансплантации органов; возможен гепатит, интерстициальная пневмония у лиц с иммунодефицитом
	розеоловирус (<i>Herpes human virus-7</i> , HHV-7)	HHV-7	экзантема у новорожденных (возможная)	возможен синдром хронической усталости
(род <i>Rhadinovirus</i>)	герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши, (<i>Kaposi's sarcoma — associated herpesvirus</i> , KSHV)	HHV-8	саркома Капоши	саркома Капоши, лимфома, болезнь Косельмана
γ	вирус Эпштейн—Барр (<i>Epstein—Barr virus</i> , EBV)	EBV или HHV-4	инфекционный мононуклеоз, саркома мышц, энцефалит новорожденных, лимфоидная интерстициальная пневмония у детей, В-клеточная лимфопролиферация	EBV-ассоциированный лимфопролиферативный синдром, EBV-обусловленная лимфома ЦНС, лимфома Беркита, назофарингеальная карцинома, хроническая EBV инфекция

находясь в латентном состоянии в нейронных (ВПГ, VZV), лимфоидных (EBV), гемопоэтических (CMV) клетках.

α-герпесвирусная инфекция

К этому подвиду относятся ГВ 1, 2 типа, вирус ветряной оспы — ГВ 3 типа.

Наиболее распространенным является вирус простого герпеса 1 (ВПГ-1), инфицированность населения которым составляет 80–90% в различных странах мира. Реже встречается вирус простого герпеса 2 (ВПГ-2). Пожизненная персистенция ВПГ-1 происходит в ганглиях тройничного нерва, а ВПГ-2 — крестцового сплетения. Многообразие клинических форм ВПГ обусловлено тропизмом к нервным и эпителиальным клеткам с локализацией в кожных покровах, слизистых оболочках полости рта, верхних дыхательных путей, урогенитальных и других внутренних органов, нервной системы.

ВПГ-1 и ВПГ-2 проникают в организм человека через слизистые оболочки или поврежден-

ные кожные покровы в клетки эпителия, где происходит их размножение — первая фаза патогенеза. На коже или слизистых появляется сыпь — мелкие пузырьки (везикулы), заполненные прозрачным содержимым. При вскрытии пузырьков образуются мелкие эрозии, которые подсыхают с образованием отпадающих корочек. Затем ГВ по чувствительным нервным окончаниям проникает в паравертебральные ганглии, где происходит его репликация — вторая фаза патогенеза. Возможна лимфогенная и гематогенная диссеминация возбудителя, с обнаружением его в клетках крови, различных органах и тканях (печень, селезенка, сердце, легкие и др.). В третьей фазе при нормальном иммунном ответе происходит разрешение патологического процесса. Однако в ганглиях возбудитель сохраняется в латентном состоянии всю жизнь человека. В четвертой фазе происходит реактивация и размножение ГВ под влиянием различных факторов (переох-

лаждение, инфекция, иммунодефицит и др.).

Тяжесть вирусной реактивации зависит от типа вируса и состояния иммунной системы организма хозяина. Особенностью длительной персистенции вирусов является развитие недостаточности различных звеньев иммунной системы, что приводит к неспособности элиминировать вирус из организма. Образующие вируснейтрализующие антитела не предупреждают возникновения рецидивов заболевания. При этом в процесс вовлекаются новые ганглии, в результате чего возникают новые очаги поражения кожи и слизистых. При частых рецидивах герпесинфекции иммунная система реагирует на внеклеточное расположение вирусов и не реагирует на латентные вирусы, которые находятся в ганглиях и фагоцитах. Происходит нарушение функциональной активности макрофагов, хемотаксиса, снижение фагоцитоза [1]. Наибольшая степень иммунных нарушений наблюдается при частом рецидивировании ГВИ 1 и 2 типа, с развитием гиперпродукции IgM, дисбалансом иммунокомпетентных клеток и дефицитом CD4-лимфоцитов, снижением функции завершенности фагоцитоза, накоплением высокого уровня патогенных циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) средней размерности, нарушением интерферогенеза различной степени выраженности [14,16].

При частом рецидивировании ВПГ-1 и ВПГ-2 наблюдается наибольшая степень иммунных нарушений с развитием гиперпродукции IgM, дисбалансом иммунокомпетентных клеток, дефицитом CD4⁺-лимфоцитов, снижением функции завершенного фагоцитоза, накоплением высокого уровня ЦИК.

При хронической рецидивирующей ГВИ 1 и 2 типа с поражением кожи, слизистой полости рта (афтозный стоматит), глаз (офтальмогерпес) отмечается снижение естественной резистентности организма — снижение уровня миелопероксидазы, катионных белков, показателя теста с нитросиним тетразолием (НСТ-тест). Нарушение функциональной активности гранулоцитов наблюдается, прежде всего, у пациентов с тяжелым течением офтальмогерпеса, при котором также происходит изменение иммунного статуса организма, которое зависит от формы течения болезни. При остром герпетическом кератоконъюнктивите выявляется дефицит CD4⁺-хелперов, натуральных киллеров, повышение количества CD22, гиперпродукция IgA. У пациентов с рецидивирующим

течением заболевания выявляется дефицит CD8⁺ и цитотоксических клеток, при увеличении IgA и ЦИК. У больных с кератоконъюнктивитом возникает иммунодефицитное состояние (ИДС) по комбинированному типу со снижением количества CD3⁺, CD8⁺, CD16⁺, увеличением В-лимфоцитов, дефицит ЦИК, возрастает содержание интерлейкина 2 (ИЛ-2), фактора некроза опухоли α (ФНО- α), коэффициента ИЛ-12p70/p40 [2].

При герпетическом поражении глаз увеличивается уровень ИЛ-6 в сыворотке крови, а в слезной жидкости — ИЛ-1 и ФНО- α [9].

Опубликованы данные о клинико-иммунологических особенностях рецидивирующей ГВИ 1 и 2 типов, протекающей одновременно. При исследовании иммунного статуса у пациентов с тяжелым течением ГВИ (более восьми рецидивов в течение года) выявляется клеточный иммунодефицит (снижение числа и доли лимфоцитов CD3⁺ и CD4⁺), снижение функции фагоцитоза при накоплении высокого уровня патогенных ЦИК средней размерности, у 1/3 пациентов — гипериммуноглобулинемия класса М. При рецидивирующей ГВИ также отмечается нарушение интерферогенеза различной степени выраженности в виде подавления индуцированного интерферона γ (ИНФ- γ) или гиперпродукции стимулированного и/или спонтанного ИНФ- γ при атипичном течении [14].

Изменения цитокинового и интерферонного статуса, отражающего состояние противовирусной защиты организма, зависят от характера клинического течения ГВИ: длительности, степени тяжести заболевания. При редких рецидивах ГВИ изменения иммунного статуса носят неспецифический характер и касаются преимущественно фагоцитарного звена, что указывает на отсутствие выраженных признаков вирусиндуцированной иммуносупрессии. При атипичном течении ГВИ обнаруживается дефицит CD4⁺-лимфоцитов, нарушение функции фагоцитов, накопление более высокого уровня патогенных ЦИК по сравнению с пациентами с частыми рецидивами инфекции [14].

Особое значение имеет поражение иммунокомпетентных клеток с развитием вторичного иммунодефицита у больных с рецидивирующим хроническим течением ГВИ-1, 2. Частые рецидивы ГВИ могут провоцировать развитие аутоиммунных заболеваний, таких как антифосфолипидный синдром, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунные васкулиты [22].

Широкое распространение, особенно у человека, получил вирус ветряной оспы, который принадлежит к семейству *Herpes Viridae*, подсемейству α -герпесвирусов, передается воздушно-капельным путем. Вирус вызывает два различных инфекционных заболевания: ветряную оспу (*varicella*) и опоясывающий лишай (*herpes zoster*), который нередко встречается у детей и подростков. Заболевание имеет доброкачественное течение у большинства пациентов, у некоторых из них могут возникать осложнения — пневмония, энцефалит. С точки зрения эпидемиологии выделяется три формы иммунологического состояния с последовательным переходом одна в другую. У новорожденных имеет место врожденный пассивный иммунитет, сохраняющийся в течение нескольких месяцев, после этого возможно возникновение заболевания ветряной оспой с сохранением пожизненно постинфекционного иммунитета.

Патогенез опоясывающего лишая состоит из трех этапов: первый этап — инфицирование ребенка вирусом ветряной оспы с развитием ветрянки. На втором этапе возбудитель переходит в латентное состояние в паравертебральных ганглиях центральной нервной системы. На третьем этапе вирус ветряной оспы, вследствие потери иммунной системой контроля за его латенцией, получает возможность к однократной репликации с развитием клинических проявлений заболевания [21]. Наиболее частая однократная репликация вируса ветряной оспы с развитием иммунодефицитных состояний наблюдается у пациентов старшего возраста.

Локализация *Herpes zoster* различна — кожа, слизистые оболочки полости рта, носа, половых органов, ушей, глаз, нижнестерной, верхнегрудной и пояснично-крестцовый отделы позвоночника, нервная система и внутренние органы. В латентном состоянии вирус сохраняется преимущественно в ганглиях тройничного нерва и спинномозговых ганглиях чувствительных корешков грудного отдела спинного мозга [1]. На фоне иммуносупрессивной терапии происходит реактивация вирусов в нейронах с возникновением опоясывающего герпеса (лишая) с односторонними везикулярными высыпаниями и болевым синдромом. Следует отметить, что клинические проявления на ранних этапах развития *Varicella zoster virus* (VZV) могут возникать без болевого синдрома и везикулярных высыпаний.

β -герпесвирусная инфекция

К подсемейству β *Herpesviridae* относится ЦМВ, ВГЧ 6 и 7 типа. *Roseolavirus* — ВГЧ 6 и 7

типа — находится преимущественно в слюнных железах.

Одной из наиболее распространенных инфекций человека является ЦМВ, которая при иммунодепрессивных состояниях способна вызывать генерализованные формы заболеваний. ЦМВ имеет тропность к лимфоцитам, уступая по повреждающему эффекту только вирусу иммунодефицита человека. ЦМВ определена экспертами ВОЗ как СПИД-индикаторная болезнь.

Источником инфекции является больной человек или вирусоноситель. У взрослого население ЦМВ-инфекция передается в основном половым и парентеральным путем. Персистенция вируса отмечается в лейкоцитах, системе мононуклеарных фагоцитов, эндотелии сосудов, лимфоидных и других органах. ЦМВ является наиболее частой причиной внутриутробного инфицирования, и ее манифестация наблюдается при изменении иммунной реактивности или при проведении иммуносупрессивной терапии [42].

ЦМВ имеет тропность к лимфоцитам, вызывая их повреждение. Может протекать остро, хронически (латентно или рецидивируя), во врожденной или приобретенной формах, с развитием вирусиндуцированной иммуносупрессии с резким угнетением функции естественных киллеров, подавлением способности инфицированных клеток синтезировать интерлейкины [17].

Значительную роль в индуцированной ЦМВ иммуносупрессии, очевидно, играет способность вируса нарушать действие ИФН- γ на клетки-мишени, ингибируя передачу сигнала и активацию транскрипции через *jak/STAT* [22].

Клиническая картина ЦМВ чрезвычайно разнообразна, с поражением всех органов. Приобретенные ЦМВ-заболевания не укладываются в рамки какой-либо нозологической формы. Может протекать с лихорадкой, интоксикацией, слабостью, миалгией, лимфаденопатией, сиалоаденитом, гепатитом, миокардитом, язвами желудочно-кишечного тракта. Поражаются также другие органы и системы: легкие (интерстициальная пневмония), центральная нервная система (менингоэнцефалит), пищеварительная система (энтерит, колит, поликистоз поджелудочной железы), почки (нефрит) [33].

К семейству *Herpesviridae* и роду *Roseolavirus* относятся также ВПГ-6, ВПГ-7, которые у человека находятся в слюнных железах. Пути передачи вирусов от больных или

носителей служат слюна, мокрота, кровь. У взрослых возможна ревакцинация вируса у реципиентов костного мозга и внутренних органов, возникающая на фоне иммуносупрессивной терапии. Почти все дети инфицированы в возрасте до трех лет и сохраняют иммунитет пожизненно.

ВПГ-6 тропен к лимфоцитам, макрофагам, моноцитам, эпителию околоушных, бронхиальных и слюнных желез, лимфатических узлов, ЦНС. ВГЧ-6 не только селективно тропен к CD4⁺-клеткам, но способен также поражать Т-клетки CD3⁺, CD5⁺, CD7⁺, CD8⁺ [29]. ВГЧ-6 латентно инфицирует моноциты и макрофаги разных тканей, стволовые клетки костного мозга, из которых впоследствии происходит его реактивация [10,39]. ВГЧ-6 нарушает регуляцию продукции цитокинов, функцию естественных киллерных клеток. Часто сочетается с ВПГ и ВЭБ.

Клиника ВГЧ-6 характеризуется полиморфизмом и может проявляться под различными масками. У новорожденных и более старших детей возникает внезапная экзантема (*roseola infantum exanthema subitum*), фебрильные судороги, инфекционный мононуклеоз у подростков и взрослых, не связанный с ВЭБ-инфекцией гистиоцитарный некротический лимфаденит, энцефалит. Внезапная экзантема протекает с высокой лихорадкой, интоксикационным синдромом, лимфаденопатией с увеличением шейных лимфатических узлов, гиперемией зева и конъюнктивы век. Высыпания розеолезного, макулезного и макуло-папулезного характера, которые исчезают через 3–4 дня бесследно [29].

ВПГ-7 так же, как и ВГЧ-6, вызывает внезапную экзантему, поражает Т-лимфоциты. Реактивация ВПГ-7 происходит одновременно с ЦМВ и ВГЧ-6.

γ-герпесвирусная инфекция

Этот род включает в себя лимфотропные вирусы Эпштейн–Барр (ВЭБ) и ВГЧ 8 типа, который ассоциируется с саркомой Капоши. ВЭБ-инфекция — это болезнь преимущественно молодого возраста, для которой характерна вариабельность и полиморфизм клинической симптоматики. Заражение ВЭБ возникает воздушно-капельным, контактно-бытовым, трансфузионным, половым путем и может протекать как в острой форме, так и в латентном состоянии — бессимптомно с персистенцией в В-лимфоцитах, проникая в них через CD21 клеточный рецептор для комплемента C3d компонента, и мононуклеарах [3].

ВЭБ поражает иммунокомпетентные клетки — Т-лимфоциты, естественные киллерные клетки, нейтрофилы, макрофаги. Кроме эпителия ротоглотки вирус находится в клетках протока слюнных желез, шейки матки, желудочно-кишечного тракта и др. ВЭБ поражает также эндотелий сосудов, гладкомышечные клетки. Возникают изменения со стороны факторов врожденной резистентности — прежде всего, снижение выработки ИФН-γ и ИФН-α, нарушение функции специфических цитотоксических CD8-лимфоцитов, развитие поликлональной неконтролируемой пролиферации за счет угнетения апоптоза В-лимфоцитов, снижение функциональной активности естественных киллерных клеток CD16 и продукции ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-12, нарушением выработки защитных антител [17]. Диссеминация ВЭБ в организме в составе инфицированных В-лимфоцитов и в свободном виде ведет к поражению лимфоидных органов, появлению симптомов инфекционного мононуклеоза. В конечном итоге возникает вторичное иммунодефицитное состояние, прежде всего подавление иммунного ответа по клеточному типу, что подтверждает роль ВЭБ в патогенезе аутоиммунных заболеваний — системной красной волчанки, ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) и др.

Многообразие клинических форм обусловлено особенностями возбудителя, патогенезом инфекционного процесса, эпидемиологией. Выделяют такие формы ВЭБ-инфекции в зависимости от сроков инфицирования:

1. 0–6 мес. после инфицирования:

— типичная (острый инфекционный мононуклеоз);

— атипичная (стертая, бессимптомная, генерализованная, острое респираторное заболевание);

— латентная.

2. Более 6 мес. после инфицирования:

— типичная (хронический инфекционный мононуклеоз);

— атипичная (хроническая стертая, бессимптомная, активная ВЭБ-инфекция с тяжелой полиорганной патологией, гемофагоцитарный синдром);

— латентная.

3. Отдаленный период, с развитием опухолей, аутоиммунной патологии [17].

В доступной литературе имеются противоречивые сведения о содержании лимфоцитов периферической крови при острой ВЭБ-инфекции. В одних исследованиях отмечается

повышение уровня экспрессии маркеров CD3, CD7, CD25, CD45, CD95, мембранного антигена CD16, дифференцированных маркеров В-лимфоцитов — CD20 и CD22, снижение уровня экспрессии маркеров CD8 [8]. В других исследованиях приводятся сведения о снижении содержания в периферической крови В-лимфоцитов (с фенотипом CD19⁺), зрелых В-лимфоцитов (CD19⁺ и CD23⁺) в острую фазу ВЭБ-инфекции и в период ранней ее реконвалесценции, коррелирующие с тяжестью заболевания [34].

В остром периоде ВЭБ-инфекции повышается уровень или имеется тенденция к повышению CD4-лимфоцитов [35,41,44]. Относительно количества Т-лимфоцитов с фенотипом CD8 в сыворотке крови данные различных авторов неоднозначны. Большинство из них указывают на повышенный уровень этих клеток в острую фазу ВЭБ-инфекции [17,35,52]. В других работах имеются данные о тенденции снижения или уменьшения содержания CD8-клеток при острой ВЭБ-инфекции. Причем установлена зависимость этого показателя от тяжести заболевания. При легкой форме инфекционного мононуклеоза уровень CD8-клеток повышен, а при тяжелой — снижен [32,48]. Требуется дальнейшего исследования изучение содержания натуральных киллеров (NK-клеток CD16⁺), так как в одних исследованиях приводятся данные о повышении абсолютного или относительного уровня этих клеток в остром периоде инфекционного мононуклеоза [3,17,47], в других — снижение NK-клеток при этом заболевании [32,48].

При хронической форме инфекционного мононуклеоза и его рецидивах, в отличие от острой, у больных детей выявлено существенное уменьшение численности основных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, отсутствие повышения количества клеток с маркерами активации CD25⁺, CD95⁺ и стимуляции синтеза большинства цитокинов (ФНО- α , ИЛ- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6), снижение показателей бластной трансформации лейкоцитов на фитогеагглютинин (РБТЛ-ФГА). При обследовании этих пациентов моноинфекция ВЭБ была выявлена у 30%, моноинфекция ЦМВ — у 18%, а сочетанная активная инфекция ВЭБ и ЦМВ — у 43% детей. Клиническими проявлениями ГВИ было наличие интоксикационного, лимфопролиферативного и катарального синдромов в течение более шести месяцев. Изменения иммунного статуса касались также

других показателей. Так, у больных инфекционным мононуклеозом исходно регистрировалось достоверное снижение уровней CD8⁺ Т-лимфоцитов, РБТЛ-ФГА, относительно низкий уровень ИНФ- γ при повышенных концентрациях ИЛ-1 β и ИЛ-4. При тяжелой форме инфекционного мононуклеоза с длительным сохранением симптомов заболевания на фоне терапии вифероном отмечено снижение уровня CD3, CD4⁺, CD8⁺ Т-лимфоцитов, РБТЛ-ФГА, при высокой концентрации IgA, IgM и IgG [34].

У пациентов со среднетяжелой формой с типичным течением инфекционного мононуклеоза в возрасте от 3 до 6 лет установлено снижение содержания ИФН- α в сыворотке крови по сравнению со здоровыми детьми, в то время как уровень ИНФ- γ был не изменен [9].

К γ -герпесвирусам относится ВГЧ 8 типа, который вызывает саркому Капоши. Находясь в лимфоцитах периферической крови, ВГЧ-8 предшествует развитию саркомы Капоши, и возникает у детей острое заболевание со следующими симптомами: лихорадка, макулопапулезная сыпь и фарингит. Различают три клинические стадии: ранняя — пятнистая, с наличием пятен красновато-синюшного или красновато-бурого цвета от 1 до 5 мм неправильной формы, во второй стадии, папулезной, элементы имеют сферическую или полусферическую форму, диаметром от 2 мм до 1 см. При слиянии образуют бляшки уплощенной или полушаровидной формы. В третьей стадии, опухолевидной, происходит образование единичных или множественных узлов диаметром от 1 до 5 см красно-синюшного или синюшно-бурого цвета, которые сливаются и изъязвляются. Излюбленная локализация саркомы Капоши — стопы, боковые поверхности голени, поверхности кистей. Заболевание начинается преимущественно на первом году жизни ребенка. Различают острую, подострую и хроническую формы саркомы Капоши.

Герпесвирусная инфекция у больных ювенильным ревматоидным артритом

Последние 10 лет на основании данных литературы рассматривается роль ГВИ как триггерного и/или патогенетического фактора, приводящего к развитию аутоиммунных процессов — ювенильного артрита [16]. Описаны различные теории развития патологических аутоиммунных процессов: теория наследственной предрасположенности, теория расстройств иммунологической, сетевой и инфекционной регуляции, в том числе взаимосвязь

с течением ГВИ. Указывается возможное влияние генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) на реактивацию латентных вирусов, а также целесообразность использования противовирусных препаратов при разных стадиях и клинических вариантах артрита.

Среди детей с различными формами и вариантами ювенильного артрита и маркерами ГВИ преобладают больные дошкольного возраста — 65% пациентов [19]. Частота выявления моноинфекции у детей с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) составляет 47%, микстинфекции с положительными маркерами двух и более активных ГВИ — 53% пациентов [30]. Достоверно чаще выявлялись положительные маркеры активной инфекции ВПГ-1 — у 30% больных, при наличии активной *Varicella zoster virus* (VZV) — у 15% детей, ВГЧ-6 и ВЭБ — у 27% пациентов соответственно. При этом положительные маркеры ЦМВ-инфекции у пациентов не определялись.

При суставной форме ЮРА достоверно чаще по сравнению с VZV обнаруживаются положительные маркеры ВПГ-1 и ВПГ-6 — у 33% и у 10% обследованных детей соответственно. У больных хроническим реактивным артритом (ХРеА) положительные маркеры ВЭБ и ВГЧ-6 встречаются у 35% детей по сравнению с ВПГ-1 и VZV — у 13% больных соответственно. При системном варианте ЮРА ГВИ выявляется чаще, чем при других вариантах и формах ЮРА, — у 62% обследованных, при этом активная инфекция ВПГ-1 и ВЭБ преобладает у 7% детей [21].

Влияние ГВИ как триггерного фактора очевидно, в то время как этиологическая роль только предполагается. Следует отметить, что при острой форме и носительстве ГВИ ЮРА протекает в более тяжелых формах. Обнаружение антигена ГВ в тканях сустава и клетках крови больных ревматоидным артритом (РА) может быть свидетельством его роли в развитии патологического процесса [5,11,18,27,38].

Изучено влияние персистенции ВПГ на цитокин-продуцирующую способность мононуклеаров периферической крови (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИНФ- γ) при ЮРА. Установлено, что содержание спонтанного и стимулированного фитогемагглютинином (ФГА) уровня секреции ИЛ-2, ИНФ- γ у пациентов с хронической ГВИ и РА оказывается достоверно ниже, чем у пациентов с РА без герпетической инфекции. У пациентов с РА в сочетании с ГВИ спонтанный уровень ИЛ-6 определялся достоверно

выше, чем у больных в указанных выше группах исследования. Что касается ИЛ-4, то его как базальный, так и стимулированный уровень у пациентов с РА в сочетании с ГВИ был ниже по сравнению с его содержанием в группе пациентов с хронической ГВИ без РА. Полученные данные свидетельствуют о том, что при сочетании РА с персистенцией ВПГ уровень продукции цитокинов Th-1 типов (ИЛ-2, ИНФ- γ) ниже, а секреция Th-2 факторов (ИЛ-4, ИЛ-6) — выше, чем при других формах заболевания [13].

У 67,9% пациентов в дебюте и ранней стадии РА возможна сочетанная персистенция ВПГ 1 и 2 типов в мононуклеарных лейкоцитах крови с другими вирусами — ЦМВ, ВЭБ, внутриклеточными возбудителями (*Mycoplasma arthritidis*, *Mycoplasma fermentans*, *Ureaplasma trealiticum*, *Chlamidia trachomatis*). Установлены особенности клинического течения РА при персистенции различных инфекционных агентов. Так, у пациентов с наличием *Herpes viridae* наблюдалась высокая активность и частота развития системных проявлений РА. При персистенции *Chlamidia trachomatis* отмечается быстрый темп прогрессии костной деструкции, а при инфицировании микоплазмами (*Mycoplasma arthritidis*, *Mycoplasma fermentans*) и *Ureaplasma trealiticum* — серонегативность РА [12].

Сочетанное носительство вирусов семейства *Herpesviridae* в разных вариациях при продолжительности заболевания РА в среднем $11,2 \pm 2,3$ года определялось у 87% обследованных. При этом антитела к ВПГ выявлялись у 73,9%, к ЦМВ — у 63%, к ВЭБ — у 43% пациентов [4].

Влияние базисных противоревматических препаратов на персистенцию вирусов герпеса

У больных РА на фоне лечения базисными и симптоматическими препаратами (цитостатики, глюкокортикоиды) часто наблюдается персистенция вирусов *Herpes viridae* — ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ и других и активация инфекции, особенно при большой длительности заболевания [49]. Иммунодепрессивное действие метотрексата как препарата первой линии базисной терапии РА при длительном его применении провоцирует активацию герпетической инфекции — лабиального, опоясывающего, рецидивирующего генитального герпеса и др. [11,31].

При РА возможно инфицирование пациентов и пожизненная персистенция вируса *Varicella zoster*.

Вероятность развития герпетической инфекции велика при наличии коморбидных заболеваний: для РА отношение шансов (ОШ) составляет 1,46, системной красной волчанки (СКВ) – 1,72, ВИЧ-инфекции – 5,07, сахарного диабета – 1,02 [1].

Имеются неоднозначные данные о частоте и факторах риска инфекции *Herpes zoster* (HZ-инфекции) у пациентов с РА, получающих различную иммуносупрессивную терапию. В одних исследованиях факторами риска возникновения ГВ являлись нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) из группы ингибиторов ЦОГ-2, относительный риск (ОР) которых составляет 1,3. Для циклофосамида ОР равен 4,2, азатиоприна ОР – 2, лефлуномида ОР – 1,4, ГКС ОР – 1,5. Прием метотрексата и ГИБП не ассоциировался с увеличением частоты HZ-инфекции [51].

По данным когортных ретроспективных исследований, проведенных в США за период 1998-2001 гг. (PharMetrics), частота HZ-инфекции у пациентов с РА нарастала при приеме НПВП, базисных протиревматических препаратов (БПРП), наличии сахарного диабета, онкопатологии. В британском когортном исследовании (GPRD) в период 1990–2001 гг. наиболее высокий риск HZ-инфекции у больных РА регистрировался при сочетанном применении ГКС и БПРП. При обследовании 122 227 пациентов, которые вошли в указанную выше базу данных, скорректированный коэффициент риска опоясывающего герпеса для больных с РА по сравнению с пациентами без РА составил 1,91;95% доверительный интервал (ДИ). В базе данных PharMetrics показано влияние болезньюмодифицирующих протиревматических препаратов на повышение риска развития опоясывающего герпеса у пациентов (ОШ 1,37;95% ДИ-1,29). Аналогичное влияние на возникновение герпесинфекции было выявлено у пациентов при лечении ГКС (ОШ 2,51;95% ДИ 2,05–3,06). В британской когорте HZ-инфекция встречалась чаще у пожилых пациентов (женщин) при наличии коморбидных заболеваний. ОР для пациентов с РА по сравнению с группой контроля равнялся 1,70;95% ДИ 1,61–1,79, а с учетом коморбидных заболеваний – 1,65;95% ДИ 1,57–1,75. ОШ при терапии БПРП составляло 1,27;95% ДИ 1,10–1,48, а при использовании ГКС – 1,46; ДИ 1,44–1,70. Наиболее высокий риск возникновения HZ-инфекции регистрировался при сочетанном применении ГКС и БПРП (ОШ 1,82;95% ДИ 1,46–2,2) [46].

По данным ретроспективного когортного исследования, включавшего 23 357 пациентов, факторами риска заболеваемости HZ-инфекцией явились возраст, заболевание легких, тяжелая почечная недостаточность, онкологическая патология, терапия ГКС. Пациенты с низкой активностью РА, получавшие сульфасалазин, гидроксихлорохин, пеницилламин, препараты золота, имели наименьшую частоту HZ-инфекции (8,0 на 1000 пациенто-лет), а в группе больных, получавших метотрексат (МТ), лефлуномид (Л), азатиоприн (АЗА), циклофосфан (ЦФ), циклоспорин и анакинру, частота HZ-инфекции составила 11,18 на 1000 пациенто-лет, в группе ингибиторов ФНО- α – 10,6 на 1000 пациенто-лет [39].

При анализе результатов японской когорты пациентов с РА (n=7986) выявлены следующие факторы риска: возраст (ОР 1,268; 95%ДИ 1,153–1,393) высокая активность заболевания (ОР 1,642;95%ДИ 1,067–2,528), прием МТ (ОР 1,38;2 95%ДИ 1,076–1,774) или ГКС (для дозы <5/сут – ОР 1,531; 95%ДИ 1,211–1,936, для дозы \geq 5 мг/сут – ОР 1,471;95%ДИ 1,034–2,093) [40].

По данным немецкого регистра RABBIT, при применении преднизолона >10 мг/сут реактивация HZ-инфекции наблюдалась чаще (ОР 2,52;95%ДИ 1,12–5,65), тогда как возникновение HZ-инфекции не возрастало в группе пациентов, получавших данный препарат <10 мг/сут [47].

В североамериканском регистре CORRONA выявлено повышение риска возникновения HZ-инфекции у больных РА при лечении ГКС в дозе >7,5 мг/сут по сравнению с контрольной группой, не получавших глюкокортикоиды (ОР 1,78;95%ДИ 1,20–2,63) [42].

На фоне лечения РА различными ГИБП выявление HZ-инфекции было достоверно выше у пациентов, получавших инфликсимаб (ИНФ) и адалимумаб (АДА) – 11,1 на 1000 пациенто-лет (95%ДИ 7,9–15,1), в то время как при лечении этанерцептом (ЭТА) он равнялся 8,9 на 1000 пациенто-лет (95%ДИ 5,6–13,3). Отмечалось также увеличение случаев HZ-инфекции у пациентов РА, получавших ингибиторы ФНО- α , по сравнению с базисной терапией (5,6 на 1000 пациенто-лет; 95%ДИ 3,6–8,3) [47].

Анализ результатов лечения РА ингибиторами ФНО- α , проведенного врачами Королевского Австралийского Коледжа, показал повышенный риск возникновения опоясываю-

щего герпеса у пациентов, получавших АДА, по сравнению с применением ИНФ [45]. Иные результаты представлены в британском регистре BSRBR, где вероятность развития HZ-инфекции была значительно выше в когорте больных, получавших ИНФ (ОР 2,2), в то время как этот риск был наименьшим у пациентов с РА, пролеченных АДА (ОР 1,5) [32].

При сравнении частоты обнаружения HZ-инфекции у пациентов с РА, получавших другие ГИБП, установлено наибольшую выявляемость этой инфекции у больных при лечении цертолизумабом пегол (2,45 на 100 пациенто-лет), наименьшую — при использовании голиумаба (1,61 на 100 пациенто-лет) [15].

Данные анализа клинических исследований лечения РА ингибитором Янус-киназы тофацитинибом (ТОФА) позволили сделать вывод о повышенной заболеваемости HZ-инфекцией при лечении больных этим препаратом по сравнению с плацебо. При этом не отмечено тяжелого диссеминированного герпетического поражения внутренних органов [50].

Данные Medicare и MarketScan, включающие пациентов с РА, находившихся на лечении ГИБП (ингибиторы ФНО- α : ритуксимаб, тоцилизумаб, абатацепт) и ТОФА, позволили выявить колебания показателей HZ-инфекции от относительно низких доз абатацепта (1,95 на 100 000 пациенто-лет; 95%ДИ 1,65–2,31) до высоких доз ТОФА (3,87 на 100 пациенто-лет; 95%ДИ 2,82–5,32), что свидетельствует о повышенном риске развития HZ-инфекции у пациентов, получающих ТОФА, по сравнению с другими ГИБП. При этом существенных различий в частоте развития HZ-инфекции у пациентов, получавших различные ГИБП, не выявлено [30].

Опубликованы данные о повышении частоты HZ-инфекции среди пациентов с РА, у которых были более высокие титры ревматоидного фактора и большая длительность заболевания. Возникновение опоясывающего герпеса у пациентов с РА не было связано с получением еженедельного метотрексата, преднизолона в низкой дозе [24].

Высокая распространенность маркеров ГВИ отмечается у детей с иммуносупрессией различной этиологии. Установлена реактивация персистирующей ГВИ у детей после пересадки печени и получающих иммуносупрессивную терапию: ВЭБ у 26,7%, ВПГ-6 — в 16,7% случаев. При этом выявлено большое количество случаев активной (как острой, так и реактивации) и недавно перенесенной ГВИ, что диктует

необходимость назначения противовирусных препаратов [15].

ВЭБ может провоцировать синтез антицитрулиновых антител, которые способны взаимодействовать с цитрулиновыми белками ВЭБ и участвовать в патогенезе ЮРА [43].

ВЭБ, как поликлональный В-клеточный активатор, может индуцировать синтез ревматоидного фактора у здоровых людей и значительной мерой — у больных РА [10].

По данным некоторых исследований, ВЭБ обнаруживался в синовиальной жидкости (СЖ) у 47% пациентов с РА и не выявлялся у больных с остеоартрозом. В синовиальной оболочке инфицированными являются лимфоциты и синовиальные клетки. ВЭБ может способствовать развитию синовиальной гиперплазии прямо или путем индукции различных цитокинов [48].

При изучении влияния ВЭБ на иммунологические показатели СЖ у больных РА обнаружено повышение относительного количества CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺ в инфицированной вирусом СЖ по сравнению с неинфицированной или СЖ здоровых пациентов [7]. В СЖ больных РА обнаруживаются антитела не только к ВЭБ, но и к цитомегаловирусам, вирусам краснухи, кори, паротита, сочетанию герпесвирусов с микоплазмой и хламидиями, что имеет определенное значение в патогенезе РА [16].

У пациентов с РА вирусная нагрузка, определяемая по количеству ВЭБ-ДНК в мононуклеарах периферической крови, увеличивается почти в 10 раз по сравнению с контрольной группой и не зависит от используемых иммуномодулирующих противоревматических препаратов [26]. Выявляется увеличение титров IgG, а также продуцирующих CD8 специфических лимфоцитов к литическим и скрытым ВЭБ-антигенам и значительное повышение ИНФ- γ , чего не наблюдается у здоровых доноров [37].

Активность ревматоидного воспаления может сочетаться с выявлением ЦМВ, ВЭБ, *Mycoplasma hominis* и *Chlamidia trachomatis* и характеризуется повышением уровня общего IgG и IgM, а также специфических IgG, IgM. При этом у пациентов отмечалась высокая активность процесса и хронизация РА.

В доступной литературе опубликованы данные об активации ВЭБ и ЦМВ у больных РА, леченных метотрексатом. При использовании полимеразной цепной реакции (ПЦР) в мононуклеарах сыворотки крови больных РА ЦМВ

и ВЭБ обнаруживались в 56% случаев, ВПГ-6 — в 10% против 33% и 0% у здоровых, что свидетельствует о предрасположенности больных РА к герпетической инфекции, ее реактивации [23,26,28,36,53].

Результаты исследований Л.В. Петрова и К.В. Белоглазовой (2008) показали, что у больных РА, принимавших метотрексат в дозе 7,5–10 мг/нед в сочетании с фолиевой кислотой, при наличии персистенции ВПГ 1, 4 типов (у 24%), выявлении антигенов ЦМВ и ДНК ВЭБ (12,5% и 14,6% соответственно), отмечалось повышение вирусных и бактериальных инфекций по сравнению с группой больных, у которых не было персистенции ВПГ при наблюдении в течение 12 месяцев.

Выводы

Приведен краткий обзор опубликованных данных о частоте обнаружения ВПГ-1 и 2, НЗВ, ВЭБ, ЦМВ у пациентов с РА в мононуклеарах периферической крови и синовиальной жидкости. Наличие герпетической инфекции подтверждалось количественной ПЦР в реальном времени, что дало возможность обнаружить ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВПГ-6; антител IgG, IgM

к ВПГ-1, ВПГ-2, *Herpes zoster* — методом иммуноферментной реакции.

Окончательная роль ГВ у больных РА не установлена. Более вероятной считается гипотеза о том, что инфицирование и высокая герпесвирусная нагрузка обусловлены дефектом клеточного иммунитета у больных РА. При наличии генетической предрасположенности ГВ способствуют развитию аутоиммунного заболевания.

Иммунодепрессивная терапия РА вызывает реактивацию ГВИ, что требует мониторинга вирусной нагрузки ДНК у пациентов.

Обнаружение ГВИ у пациентов с РА приводит к более тяжелому течению заболевания, высокой активности патологического процесса, повышению развития частоты системных проявлений, хронизации процесса.

При выявлении ГВИ у больных ЮРА в активной форме требуется решить вопрос о назначении противогерпетической терапии с использованием иммуномодулирующих препаратов для восстановления функционального состояния Т- и В-клеточного звена иммунитета, факторов неспецифической защиты организма ребенка с дальнейшим изучением ее эффективности.

ЛИТЕРАТУРА

- Буханова ДВ, Белов БС. (2016). Инфекция, вызываемая *Herpes zoster*, и ревматические заболевания: современное состояние проблемы. Современная ревматология. 3 (16): 69–76.
- Дербасова НН. (2007). Особенности иммунных нарушений при герпетической инфекции глаз и клинико-иммунологическая эффективность различных схем терапии. Владивосток: 27.
- Железнякова ГФ. (2006). Инфекция и иммунитет: стратегии обеих сторон. Медицинская Иммунология. 8(5–6): 597–614.
- Зборовская И, Александров А, Слюсарь О. (2010). Лечение больных ревматоидным артритом с сопутствующей герпетической инфекцией. Врач. 12:76–79.
- Камолов ЗС. (2004). Функциональная активность естественных киллеров и продукция интерлейкинов при ревматоидном артрите. Аллергология и иммунология. 5(1): 95–98.
- Каражас НВ, Малышев НА, Рыбалкина ТН и соавт. (2007). Герпесвирусная инфекция. Методические рекомендации. Москва: 1–118.
- Киреев ВВ, Джапаров АК, Мусаходжаева ДА. (2013). Влияние вируса Эпштейна—Барр на иммунные показатели синовиальной жидкости при ревматоидном артрите. Иммунопатология и клиническая иммунология. 5:265–267.
- Крамарев СА, Выговская ОВ. (2013). Эпштейна—Барр вирусная инфекция у детей. Актуальная инфектология. 1:73–78.
- Мальханов ВБ, Шевчук НЕ, Марванова ЗР. (2004). Цитокиновый статус больных офтальмогерпесом. Вопросы вирусологии. 49(1):28–30.
- Насонов ЕЛ. (2001). Современные направления иммунологических исследований хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Терапевтический архив. 8: 43–46.
- Петров АВ, Белоглазова КВ. (2008). Частота инфекционных осложнений у больных ревматоидным артритом — носителей вирусной инфекции семейства *Herpesviridae* при применении метотрексата и сульфасалазина. Украинский ревматологический журнал. 3(33):48–51.
- Петров АВ, Дударь ЛВ, Малый КД. (2004). Персистенция различных инфекционных агентов в мононуклеарных лейкоцитах крови в дебюте ревматоидного артрита. Терапевтический архив. 5:32–35.
- Пронина НА, Свиридова ВС, Кологринова ЕН и соавт. (2009). Влияние персистенции вируса простого герпеса на продукцию цитокинов иммунокомпетентными клетками при ревматоидном артрите. Медицинская Иммунология. 11(1): 91–94.
- Редькин ЮВ, Одокиенко АЮ. (2004). Клинико-иммунологические особенности больных герпетической инфекцией I и II типов. Омский научный вестник. Медицина. 1(26):151–156.
- Савинков ПА, Рыбалкина ТН, Каражас НВ и соавт. (2015). Роль герпесвирусов и пневмоцист в этиологии инфекционных заболеваний у детей с иммуносупрессией различной природы. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 17(4): 251–330.
- Сафина АЗ. (2004). Роль герпес вирусов, микоплазм, хламидий при ревматоидном артрите и лечении циклофероном. Уфа: 24.
- Симованьян ЭН, Денисенко АВ, Григорян МА и соавт. (2016). Эпштейна—Барр вирусная инфекция у детей: совершенствование программы диагностики и лечения. Детские инфекции. 1: 15–23.
- Соболева НГ. (2009). Ювенильный ревматоидный артрит у детей Краснодарского края (особенности этиопатогенеза, оптимизация лечебной тактики). Краснодар: 36.
- Солдатова ЕЮ, Жолобова ЕС, Мелехина ЕВ и соавт. (2017). Распространенность герпесвирусной инфекции у больных с различными формами и вариантами ювенильного артрита. Лечащий врач. 6.
- Солдатова ЕЮ, Мелехина ЕВ, Горелов АВ. (2017). Герпесвирусная инфекция у больных с ювенильным артритом. Эпидемиология и инфекционные болезни. 1:46–53.
- Халдин АА, Гилядов АД, Быханова ОН и соавт. (2015). Опоясывающий герпес: современные особенности клиники и принципы терапевтической тактики. Клиническая дерматология и венерология. 1: 77–81.
- Юлиш ЕИ, Волосовец АП. (2005). Врожденные и приобретенные TORCH-инфекции у детей. Донецк: Регина: 216.
- Alvarez-Lafuente R, FernandezGutierrez B, de Miguel S et al. (2005). Potential relationship between herpes viruses and rheumatoid arthritis: analysis with quantitative real time polymerase chain reaction. Ann Rheum Dis. 64(9):1357–9.

24. Antonelli MA, Moreland LW, Brick JE. (1991). Herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with weekly, low-dose methotrexate. *Am J Med.* 90(3):295—8.
25. Balandraud N, Meynard JB, Auger I et al. (2003). Epstein—Barr virus load in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis: accurate quantification using real-time polymerase chain reaction. *Arthritis Rheum.* 48(3):1223—1228.
26. Balandraud N, Guis S, Meynard JB et al. (2007). Long-term treatment with methotrexate or tumor necrosis factor alpha inhibitors does not increase epstein-barr virus load in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 57(5):762—7.
27. Ball RJ, Avenell A, Aucott L et al. (2015). Systematic review and meta-analysis of the sero-epidemiological association between Epstein—Barr virus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Research and Therapy.* 17:274.
28. Belin V, Tebib J, Vignon E. (2003). Cytomegalovirus infection in a patient with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 70(4):303—6.
29. Brodsky M. (1999). Stealth, sabotage and exploitation. *Immunol Rev.* 5—11.
30. Curtis JR, Xie F, Yun H et al. (2016). Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016 Apr 25. pii: annrheumdis-2016—209131. doi 10.1136/annrheumdis-2016—209131.
31. Ede A, Laan R, Rood M et al. (2001). Effect of folic or folinic acid supplementation of the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 44:1515—1524.
32. Galloway JB, Mercer LK, Moseley A et al. (2013). Risk of skin and soft tissue infections (including shingles) in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 72(2):229—34.
33. Grawford DH. (2001). Biology and disease associations of Epstein—Barr virus. *Philos Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 356(1408):461—473.
34. Ikuta K, Satoh Y, Hoshikawa Y et al. (2000). Detection of Epstein—Barr virus in salivas and throat washings in healthy adults and children. *Microbes Infect.* 2(2):115—120.
35. Kasahara Y, Yachie A. (2002, Dec.). Cell type specific infection of Epstein—Barr virus (EBV) in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection. *Crit Rev Oncol Hematol.* 44(3):283—294.
36. Kelaidi C, Tulliez M, Lecoq-Lafon C et al. (2002). Long-term remission of an EBV-positive B cell lymphoproliferative disorder associated with rheumatoid arthritis under methotrexate with anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) monotherapy. *Leukemia.* 16(10):2173—4.
37. Lunemann JD, Frey O, Eidner T et al. (2008). Increased frequency of EBV-specific effector memory CD8+ T cells correlates with higher viral load in rheumatoid arthritis. *J Immunol.* 181(2):991—1000.
38. Maksymowych WP, Suarez-Almazor ME, Buenviaje H et al. (2002). HLA and cytokine gene polymorphisms in relation to occurrence of palindromic rheumatism and its progression to rheumatoid arthritis. *Journal Rheumatology.* 29:2319—2326.
39. McDonald JR, Zeringue AL, Caplan L et al. (2009, May 15). Herpes zoster risk factors in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis.* 48(10):1364—71.
40. Nakajima A, Urano W, Inoue E et al. (2015, Jul). Incidence of herpes zoster in Japanese patients with rheumatoid arthritis from 2005 to 2010. *Mod Rheumatol.* 25(4):558—61. doi 10.3109/14397595.2014.984829
41. Neidobitek G, Agathangelou A, Herbst H et al. (1997). Epstein—Barr virus (EBV) infection in infectious mononucleosis: vims latency, replication and phenotype of EBV-infected. *J Pathol.* 182(2):151—159.
42. Pappas DA, Hooper MM, Kremer JM et al. (2015, Dec). Herpes zoster reactivation in patients with rheumatoid arthritis: analysis of disease characteristics and disease modifying anti-rheumatic drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 67(12):1671—8. doi 10.1002/acr.22628.
43. Pratesi F, Tommasi C, Anzilotti C. (2006). Deiminated Epstein—Barr virus nuclear antigen 1 is a target of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 54:733—741.
44. Quintanilla-Martinez L, Kumar S, Fend F et al. (2000). Fulminant EBV+ T-cell lymphoproliferative disorder following acute/chronic EBV infection: a distinct clinicopathologic syndrome. *Blood.* 96(2): 443—451.
45. Segan J, Staples MP, March L et al. (2015, Mar.). Risk factors for herpes zoster in rheumatoid arthritis patients: the role of tumour necrosis factor- α inhibitors. *Intern Med J.* 45(3):310—8. doi 10.1111/imj.12679.
46. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC et al. (2007, Dec. 15). The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom. *Arthritis Rheum.* 57(8):1431—8.
47. Strangfeld A, Listing J, Herzer P et al. (2009). Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA.* 301(7):737—44.
48. Takeda T, Mizugaki Y, Matsubara L et al. (2000, Jun). Lytic Epstein—Barr virus infection in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 43(6):1218—1225.
49. Toussiro E, Roudier I. (2008). Epstein—Barr in autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 22(5):883—896.
50. Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H et al. (2014, Oct.). Herpes Zoster and Tofacitinib Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 66(10):2675—84. doi 10.1002/art.38745.
51. Wolfe F, Michaud K, Chakravarty EF. (2006). Rates and predictors of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis and noninflammatory musculoskeletal disorders. *Rheumatology (Oxford).* 45(11):1370—5.
52. Yun H, Xie F, Delzell E et al. (2015, May). Risks of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis according to biologic disease-modifying therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 67(5):731—6. doi 10.1002/acr.22470.
53. Zaher SS, Sandinha T, Roberts F et al. (2005). Herpes simplex keratitis misdiagnosed as rheumatoid arthritis-related peripheral ulcerative keratitis. *Cornea.* 24(8):1015—7.

Сведения об авторах:

Бережной Вячеслав Владимирович — д. мед. н., проф. каф. педиатрии №2 НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. (044) 412-16-70.
Бондарец Юлия Ивановна — аспирант каф. педиатрии №2 НМАПО имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30.

Статья поступила в редакцию 17.03.2018 г., принята к печати 27.09.2018 г.