

ОБЗОРЫ

УДК: 619.9-022.6

ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ ПАРВОВИРУСОМ B19

Л.П. Апаньева

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Около 25 лет назад в процессе скринингового исследования по поводу гепатита В в крови людей были обнаружены вирусоподобные частицы, которые оказались вирусом, идентифицированным позже как новый член рода *Parvovirus* - B19 [4]. Человеческий парвовирус B19 относится к мелким ДНК-содержащим вирусам. Кодировав очень малый объем генетической информации, вирус высоко зависит от функций клетки хозяина. Обычные лабораторные методы его культивирования оказались непродуктивными, поскольку парвовирус B19 *in vitro* реплицируется только в одном типе клеток - предшественниках эритроцитов (эритрокариоцитах костного мозга), отличающихся высокой скоростью деления [3]. Возможно, такая избирательность к условиям культивации объясняет позднее открытие вируса B19 - единственного парвовируса, патогенного для человека. Парвовирусная инфекция заканчивается гибелью клетки-мишени и прерыванием эритропоэза, поэтому обычно сопровождается анемией.

Вирус содержит два структурных протеина (VP1 и VP2) и неструктурный белок NS1, функция которого до конца не ясна. Белки VP1 и VP2 вызывают выраженный иммунный ответ. Антитела к VP1 преципитируют и нейтрализуют вирус в эритроидной культуре. Полагают, что гуморальный иммунный ответ играет основную роль в элиминации вируса. Недавно начато активное изучение клеточных факторов защиты, в частности, иммунитета к капсидным антигенам вируса.

Клеточный рецептор для вируса - так называемый антиген P (globoside Gb4), относящийся к гликофинголипидам, представляет сложную многокомпонентную антигенную систему клеток крови. Полиморфизм антигенной P-системы контролируется тремя аллельными генами - P1, P2, p - в составе одного аутосомного генного локуса, причем аллель P1 доминирует над P2 и p, которые являются рецессивными. Углубленное изучение P-системы позволило обнаружить новый мембранный рецептор - Pk. Мембранные рецепторы Pk и p не являются рецепторами для вируса B19 [3].

Рецептор Gb4 экспрессируется не только на предшественниках эритроцитов, но и на зрелых эритроцитах, мегакариоцитах, гранулоцитах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, в плаценте, эмбриональной печени и сердце, что может объяснить отмечаемый клинически тканевой тропизм. Частота встречаемости P-антигенов среди европеоидов составляет 75-80%. Оказалось, что лица, у которых отсутствует P-антиген (вследствие генетического дефекта), невосприимчивы к инфекции, вызванной вирусом B19 [3, 24].

Вирус передается воздушно-капельным путем. После интраназальной экспозиции вируса и его размножения в глотке начинается первая фаза болезни - виремия, которая продолжается 5-6 дней. Она обычно протекает бессимптомно или в виде неспецифического гриппоподобного состояния. В этой фазе болезни человек заразен. Виремия может быть установлена с помощью гибридизации вирусной ДНК методом дот-блот или полимеразной цепной реакции (ПЦР). С помощью ПЦР вирусная ДНК может определяться длительно, в течение нескольких недель после купирования инфекции.

Попадая в костный мозг, вирус прикрепляется к рецепторам Gb4 эритробластов. В результате локальной репликации происходит временное выключение продукции ретикулоцитов, поэтому на пике виремии наблюдается аретикулоцитоз. Могут наблюдаться нейтропения, лимфопения и тромбоцитопения. У здоровых людей с нормальным эритроидным кроветворением ретикулоцитопения и анемия длятся около 4 недель и полностью купируются за счет нового пула эритроцитов. У лиц, страдающих хроническими гемолитическими анемиями с укорочением продолжительности жизни эритроцитов (аутоиммунная гемолитическая анемия, наследственный микросфероцитоз, гемоглобинопатия, серповидно-клеточная анемия, апластическая анемия), инфицирование вирусом B19 может вызвать апластический криз [1, 12]. При внутриутробном заражении вирус реплицируется в печени и сердце плода, у ребенка может быть врожденная аплазия красного ростка костного мозга.

Наращение уровня IgM-антител начинается через 10-12 дней от момента заражения и ассоциируется с исчезновением виремии и развитием второй фазы болезни, которая клинически проявляется сыпью, артралгиями и артритом; в этот же период развивается компенсаторный ретикулоцитоз. Подъем уровня IgM-антител продолжается в течение 1-3 месяцев, затем происходит его падение. Иногда повышенный уровень IgM-антител сохраняется несколько месяцев. Присутствие IgM-антител в сыворотке подтверждает недавнюю инфицированность или реактивацию инфекции [8].

Антитела класса IgG начинают синтезироваться в период выздоровления и сохраняются длительно, иногда в течение всей жизни. В популяции частота обнаружения антител IgG к вирусу B19 повышается с возрастом. Так, у детей 2-5 лет они выявляются в 2-15%, у взрослых в 40-80% [25]. Инфекция, вызванная вирусом B19, возникает повсеместно и в любом возрасте, обычно она наблюдается у детей школьного возраста. Кроме спорадических случаев, отмечаются вспышки болезни - обычно с конца зимы до начала лета. Полагают, что восприимчивость детей составляет 60%, а взрослых - 30% [11].

Иммунодефицитные состояния связаны с высоким риском осложненного течения инфекции. Лечение опу-

Адрес для переписки:

Л.П. Апаньева

115522, Москва, Каширское шоссе 34-а

Институт ревматологии РАМН

тел.: (095) 114-34-29

холевых заболеваний цитотоксическими и иммуносупрессивными средствами приводит к персистенции вируса и хронической инфекции костного мозга вирусом В19 [1,14]. В связи с этим диагностика парвовирусной инфекции особенно актуальна у пациентов онкологических, гематологических и ревматологических клиник. Показано, что четверть больных гемолитическими анемиями инфицированы вирусом В19, при этом в 40% случаев отмечалась персистенция вируса [2]. Высокая частота выявления персистирующего парвовируса В19 у гематологических больных может объясняться большим риском заражения пациентов при многократных гемотрансфузиях, контактами с инфицированными больными внутри отделения и заражением на фоне тяжелых анемий и иммунодефицитов, в том числе как следствие иммуносупрессивной терапии.

Отражением персистенции вируса является постоянное присутствие вирусной ДНК в крови. Контролем положительных результатов обнаружения ДНК является угнетение эритроидного кроветворения при инфицировании вирусом. Этот признак также служит отправной точкой при подозрении на наличие парвовирусной инфекции.

Динамика появления антител IgM и IgG к вирусу В19 у иммунокомпроментированных людей отличается от таковой у здоровых. Иммуносупрессивная терапия также существенно влияет на формирование специфического гуморального иммунного ответа. Так, у гематологических больных, инфицированных вирусом В19, динамика синтеза антител класса IgM не отличалась от здоровых лиц. Но если период виремии у них приходился на период иммунодефицита, (в т.ч. как результат иммуносупрессивной терапии), антитела класса IgG к парвовирусу не вырабатывались [2]. Авторы приходят к выводу, что уровень иммуноглобулинов к парвовирусу является важным дополнительным методом выявления персистирующего вируса в первые 3-4 месяца после инфицирования. Так, высокий уровень IgM и отсутствие IgG к парвовирусу с большой долей вероятности свидетельствуют о наличии такой персистенции.

Известно, что вирус индуцирует ряд патологических состояний у человека, таких как неспецифическая лихорадка, erythema infectiosum ("пятая болезнь") у детей, водянка плода, транзиторный апластический криз, острая и хроническая парциальная красноклеточная аплазия костного мозга, а также артралгии и артрит [8]. Выделяют синдром, напоминающий заболевание соединительной ткани - connective tissue disease (CTD) like syndrom [14]. В редких случаях описывают развитие различных кожных проявлений - пурпуры Шенлейн-Геноха с и без тромбоцитопении, nodosой эритемы, многоформной эритемы, сетчатого ливедо и др., а также разнообразные поражения нервной системы (менингит, энцефалопатия, синдром Guillain-Barre, острая церебральная атаксия, плекситы, карпальный синдром и др.). Иногда инфекция сопровождается небольшим повышением печеночных ферментов или гепатитом. Изучается возможная связь между генетическими субтипами вируса и определенными клиническими проявлениями. Так, имеются данные, что энцефалопатия, вызванная вирусом В19, связана с его новым генотипом [22].

Известно, что В19 инфекция ассоциируется с различными ревматическими синдромами и заболеваниями: синдромом хронической усталости, фибромиалгией, миозитом, ревматоидным артритом (РА), ювенильным идиопатическим артритом, системным склерозом, васкулитами, увеитами. Прослежены единичные случаи эволюции

инфекции, вызванной парвовирусом В19, в системную красную волчанку (СКВ), болезнь Стилла и др. Многие симптомы В19 инфекции сходны с проявлениями СКВ - лихорадка, кожные сыпи, артралгии, цитопении, анемия, гепатит, антиядерные антитела и др. Парвовирусная инфекция может протекать под маской СКВ или вызывать обострение этого заболевания [6, 21].

Ранее внимание ревматологов привлекали парвовирусы животных в связи с болезнью алеутских норков, в основе которой лежит персистенция вируса в лимфоидной ткани. При этом репликация парвовирусов сопровождается поликлональной гипергаммаглобулинемией и развитием иммунокомплексных васкулитов и гломерулонефрита, заболевание напоминает СКВ. В 1984 г было опубликовано (в виде тезисов) сообщение о выделении от человека еще одного парвовируса, оказавшегося гомологичным бычьему. Он был изолирован из культивируемых клеток синови, взятой от пациента с РА, и получил название RA-1 [17]. Антитела к вирусу RA-1 реагировали с культивируемыми клетками синови от больных РА. Этот вирус оказался смертельным для мышей при внутримозговом введении. В последующие годы публикаций по поводу этого вируса не было.

Потенциальные механизмы патогенеза парвовирусной инфекции В19 изучаются на различных клинических примерах. По-видимому, в конкретном организме инфекционный процесс сопровождается комбинацией известных механизмов, участие и роль каждого из которых определяются особенностями взаимодействия вируса и хозяина. Так, локальная репликация вируса в эритроблестах может быть отнесена к первоначальным повреждающим реакциям практически при всех клинических синдромах. При состояниях, сопровождающихся анемией (erythema infectiosum, транзиторный апластический криз, хроническая аплазия красного ростка, водянка плода), происходит также апоптоз эритробластов. При развитии артралгий и артритов имеет значение отложение циркулирующих иммунных комплексов, содержащих вирус. Показано, что "пятая болезнь" и артрит не развиваются при отсутствии антительного ответа [24].

Большой интерес вызывает изучение цитотоксичности неструктурного белка NS1. Во время инфекции антитела к нему возникают у 30 % больных и ассоциируются с персистенцией вируса и хроническим поражением суставов [23]. Обнаружено, что при артритах NS1 опосредует активацию гена синтеза интерлейкина-6. В связи с этим активно обсуждается феномен дисрегуляции цитокинов, который ассоциируется с системной активацией моноцитов, Т-клеток, естественных киллеров, что может играть роль в развитии клинических проявлений. Существенную роль в патогенезе отводят продукции аутоантител. Показано, что инфекция парвовирусом В19 сопровождается синтезом ревматоидных факторов, АНФ, антимитохондриальных и антикардиолипидных антител, антител к гладкой мускулатуре и париетальным клеткам желудка [10]. Показана перекрестная реактивность между анти-В19-VP1 и коллагеном типа II человека. Полагают, что большое значение в развитии повреждающих реакций имеет персистенция вируса. При РА обсуждаются такие механизмы, как локальная репликация вируса В19 в синови, продукция аутоантител, нарушения цитокиновой регуляции и персистенция вируса [8,11].

Артрит, ассоциированный с парвовирусной В19 инфекцией человека, может возникать до или после появления сыпи. Нередки случаи развития изолированного

артрита без предшествующих или сопутствующих проявлений инфекции, что более характерно для взрослых. Пациент, попадающий к ревматологу в этот период болезни по поводу суставных проявлений и сыпи, обычно имеет небольшую давность инфицирования. Суставной синдром развивается у 5-8% инфицированных детей и 60% инфицированных взрослых. Артропатия чаще встречается у женщин (до 60%), чем у мужчин (30%). Типично острое развитие симметричного олиго- и полиартрита с преимущественным вовлечением проксимальных межфаланговых суставов кистей, запястий, реже крупных суставов (коленных и тазобедренных). Ярко выражены болезненность и утренняя скованность. Суставы могут быть красными или синюшно-розовыми. Подчеркивается, что выраженность припухлости непропорциональна силе болевого ощущения. Эти черты свойственны всем вирусным артритам. У детей чаще асимметрично поражаются коленные суставы. Несмотря на остроту и иногда даже тяжесть в остром периоде, артрит в большинстве случаев носит доброкачественный, самоограничивающийся характер, симптомы купируются в течение 2-4 недель [8,16]. Отчетливый положительный эффект оказывают НПВП (в неконтролируемых исследованиях).

По сравнению с другими вирусными артритам парвовирусные имеют тенденцию к более длительному и рецидивирующему течению. Чаще воспаление суставов приобретает затяжное течение у женщин (примерно у 20%) и может длиться от нескольких месяцев до нескольких лет, напоминая серонегативный РА. Эти наблюдения позволяют говорить о такой клинической форме инфекции, как хронический артрит. В случаях хронического течения (более года) суставной синдром протекает в форме олиго- и полиартрита, в 80% случаев вовлекаются коленные суставы, мелкие - только у 5% больных [11]. Интересны проспективные наблюдения за лицами, перенесшими хорошо документированную (по IgM антителам) острую В19-инфекцию. Длительное наблюдение (в среднем 5 лет) за 54 взрослыми пациентами после недавней инфекции, вызванной В19, показало, что артрит развился у 61%, но симптомы быстро регрессировали и в течение динамического наблюдения не рецидивировали [19]. J.J. Nocton и соавт. наблюдали 22 ребенка с воспалительной артропатией после парвовирусной инфекции, 16 из которых были девочки, у 7 в дебюте была сыпь по типу erythema infectiosum. У 10 была полиартритическая форма и у 12 - пауциартрит (у двух - моноартрит). Наиболее часто поражался коленный сустав, тазобедренный - у трети больных. Клинически, особенно в отсутствие сыпи, артрит ничем не отличался от других острых артритов. Суставной синдром у половины продолжался менее 6 недель, у остальных процесс купировался в течение 4-х месяцев. У 6 детей в последующем отмечалась персистенция артрита до 13 месяцев [15]. Авторы советуют исследовать антитела к вирусу В19 у всех пациентов с активным артритом неясной этиологии. Рекомендуется повторное тестирование в течение 3 первых месяцев болезни с определением антител только класса IgM. Чувствительность и специфичность определения IgM антител к В19 составляет 70-95%. Определение IgG антител неинформативно, так как они часто встречаются в популяции.

Иногда артрит, ассоциированный с В19, может удовлетворять диагностическим критериям РА, сопровождается появлением РФ и даже костных эрозий. Проспективно прослежены три пациента, у которых через 2 - 4 месяца после острой инфекции В19 развился серопозитив-

ный РА, а через 2-3 года появились ревматоидные узелки и костные эрозии. В течение более 6 лет после первого эпизода артрита В19 ДНК и специфические антигены вируса VP1 были стойко позитивны в клетках костного мозга, синови и миндалин (но не в крови). Авторы заключают, что В19 принимает участие в инициации и поддержании ревматоидного синовита, приводя к суставному повреждению [13]. В другом случае парвовирусная ДНК обнаруживалась в нормобластах костного мозга у пациента с хроническим артритом через год и более от времени перенесения острой инфекции [5].

Особый интерес ревматологов вызывает синдром, напоминающий заболевание соединительной ткани (CTD-like syndrom), который встречается у женщин, перенесших парвовирусную инфекцию [14]. Ассоциированный с этой инфекцией CTD - синдром имеет общие черты с СКВ и включает лихорадку, артралгии и/или артрит, миалгии, эритему на скулах, гематологические (анемия, лейкопения, тромбоцитопения) и иммунологические изменения (гипокомплементемия, повышение уровня антител к двуспиральной ДНК и кардиолипину, положительный антинуклеарный фактор, аутоантитела к кератину и коллагену типа II и др.). Как правило, синдром подвергается полному обратному развитию в течение 1,5-2 месяцев, но в ряде случаев может затянуться и на более длительный срок (0,5-2,5 года).

Таким образом, в настоящее время накопились достаточно убедительные данные, свидетельствующие о том, что инфекция, вызванная парвовирусом В19, иногда сопровождается острой воспалительной артропатией. Поражение суставов в редких случаях может принимать хроническое течение и клинически удовлетворять диагностическим критериям РА, нередко сопровождается выработкой РФ и в отдельных случаях вызывает эрозивные изменения в костях, т.е. протекает в форме, неотличимой от РА. При этом В19-ДНК выявляется в синовиальной жидкости, клетках и тканях пораженных суставов. В то же время очевидно, что одного факта персистенции вируса недостаточно для инициации хронического артрита. Полагают, что персистенция вируса развивается у генетически предрасположенных лиц, поддерживая воспаление в суставах. В описании случая хронического артрита после В19-инфекции указывается на наличие у пациента HLA-DR4, в другом исследовании этот маркер выявлялся у 12 из 18 больных с артропатией, ассоциированной с В19-инфекцией [9].

Клинические наблюдения позволили предположить, что парвовирусная инфекция может быть вероятным этиологическим фактором РА и СКВ. При изучении признаков В19-инфекции у пациентов с уже установленными достоверными диагнозами РА и СКВ, а также у пациентов с неуточненными артропатиями были получены противоречивые данные. Так, в одном из исследований частота выявления IgM - антител к В19 среди недавно заболевших РА или другими воспалительными артропатиями составила всего 2,7% - у 4 из 147 пациентов [7]. Из 4 серопозитивных по антителам к вирусу В19 больных в трех случаях суставной синдром удовлетворял критериям РА. В среднем, частота выявления IgM - антител к В19 на начальных стадиях РА составляет 2-6%. Чаще - до 18% эти антитела обнаруживают при остром начале артрита. Антитела класса IgG при РА выявляют с популяционной частотой. Это указывает, что не все пациенты с РА переболели парвовирусной инфекцией.

В то же время ДНК парвовируса была обнаружена в синови у 77% при РА, в 15% при остеоартрозе и в 16%

после травмы сустава [20]. Среди инфицированных клеток (экспрессирующих белки B19) были Т- и В-лимфоциты, макрофаги, фолликулярные дендритные клетки. При наличии активного синовиита специфичный вирускапсидный структурный белок VP1 выявлялся только при РА (27 из 27 больных), но не в синовии от больных с артрозом или в контроле. Интересные данные были получены при совместной культивации B19 негативных клеток костного мозга, миндалин и клеточных линий макрофагов с клетками синовиита от больных РА. После кокультивации в негативных клетках выявлялась B19-ДНК, клетки начинали экспрессировать VP1 и продуцировать большие количества ИЛ-6 и ФНО- α . Эти феномены - экспрессия VP1 и продуцирование ИЛ-6 и ФНО- α - тормозились нейтрализующими антителами к B19, свидетельствуя о том, что вирус реплицируется в клетках синовиита и способен к инфицированию. Авторы заключают, что B19 может принимать участие в инициации и поддержании ревматоидного синовиита, приводя к суставному повреждению. В то же время

B19 нельзя считать ответственным за большинство случаев РА.

По-видимому, разноречивые данные о частоте выявления инфекции B19 при ревматических заболеваниях зависят от подбора больных, методов исследования и выбора биологического материала для изучения. Наиболее часто вирус B19 выявляли в синовиальной оболочке. ДНК вируса находили даже в синовии здоровых людей [18]. Таким образом, гипотеза о том, что вирус B19 является этиологическим агентом РА, пока не получила достаточного обоснования. Возможно, B19 - только один из триггеров воспаления. В то же время не подлежит сомнению, что персистенция вируса B19 у человека - одна из моделей хронического артрита, на примере которой изучаются механизмы взаимодействия инфекционного агента (вирусной ДНК) и хозяина. Необходимо также учитывать сходство ряда проявлений парвовирусной инфекции и ревматических заболеваний и необходимость проведения дифференциального диагноза РА и СКВ с этой инфекцией.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Кравченко С.К., Браун К.Е., Грин С. и др. Диагностика B19 парвовирусной инфекции у больных с анемиями. Пробл. гематол., 1996, 2, 30-34.
2. Ягужинская О.Е., Пивник А.В., Февралева И.С. и др. Диагностика инфекции парвовирусом B19 у гематологических больных в сочетании с парциальной красноклеточной аплазией костного мозга. Тер. архив, 2001, 8, 50-56.
3. Brown KE, Anderson SM, Young NS. Erythrocyte P-antigen: cellular receptor for B19 parvovirus. Science, 1993, 262 (5130), 114-117.
4. Cossart YE, Field AM, Cant B, et al. Parvovirus-like particles in human sera. Lancet, 1975, 1, 72-73.
5. Foto F, Saag KG, Scarosch LL, et al. Parvovirus B19 specific DNA in bone marrow from B19 arthropathy patients: evidence of B19 virus persistence. J. Infect. Dis., 1993, 167, 744-746.
6. Gran JT, 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.
7. Harrison B, Silman A, Barrett E, et al. Low frequency of recent parvovirus infection in a population-based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis. Ann. Rheum. Dis., 1998, 57, 375-377.
8. Kerr JR. Pathogenesis of human parvovirus B19 in rheumatic disease. Ann. Rheum. Dis., 2000, 59, 672-683.
9. Klouda PT, Gorbin SA, Bradley BA, et al. HLA and acute arthritis following human parvovirus infection. Tissue Antigens, 1986, 28, 231-319.
10. 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, 936-48.
11. Moore TL. Parvovirus-associated arthritis. Cur. Opin. Rheumatol., 2000, 12, 289-294.
12. Morinet F., Perot Y. B19 chronic bone marrow failure: a persistent parvovirus infection of humans. Nouv. Rev. Fr. Hematol., 1990, 32(1), 91-94.
13. Murai C, Munakata Y, Takahashi Y, et al. Rheumatoid arthritis after human parvovirus B19 infection. Ann. Rheum. Dis., 1999, 58 (2), 130-132.
14. Nesher G, Moore TL. Human parvovirus infection. Infect. Med, 1997, 14, 638-642.
15. Nocton JJ, Miller LC, Tucker LB et al. Human parvovirus B-assoiated arthritis in children. J. Pediatr, 1992, 122, 186-190.
16. Rose C.D., Eppes S.C. Infection-related arthritis. Pediatric rheumatol., 1997, 23 (3), 667-695.
17. Simpson RW, Van Leeuwen D, Zazra JJ. Biological and molecular properties of the RA-I parvoviruses (abstract), Parvovirus Workshop, Bern, Switzerland, 1985.
18. 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.
19. Speyer I, Breedveld FC, Dijkmans BAS. Human parvovirus B19 infection is not followed by inflammatory joint disease during long-term follow-up. Clin. Exp. Rheumatol., 1998, 16, 576-578.
20. Takahashi Y, Murai C, Shibata S, et al. Human parvovirus B19 as a causative agent for rheumatoid arthritis. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1998, 95, 8227-8232.
21. Tanaka A, Sugawara A, Sawai K, et al. Human parvovirus B19 infection resembling systemic lupus erythematosus. Intern. Med., 1998, 37, 708-710.
22. Umene K, Nunoue T. A new genome type of human parvovirus B19 present in sera of patients with encephalopathy. J. Gen. Virol., 1995, 76, 2645-2651.
23. Von Poblotski A., Hemaue A, Gigler A. E. et al. Antibodies to nonstructural protein of parvovirus B19 in persistently infected patients: implication in pathogenesis. J. Infect. Dis., 1995, 172, 1356-1359.
24. Young NS. B19 parvovirus. Baillieres Clin. Haematol., 1995, 8, 25-56.
25. Ytterberg SR. Viral arthritis. Cur. Opin. in Rheumatol., 1999, 11, 275-280.

Поступила 5.02.02.