

СЕРОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПАРВОВИРУСНОЙ В19 ИНФЕКЦИИ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Л.П. Ананьева, О.А. Конева, С.И. Солдатова, С.О. Салугина, М.М. Урумова, Д.Е. Каратеев, О.Н. Егорова,
Е.Ю. Панасюк, Н.В. Бунчук
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Цель. Изучить инфицированность парвовирусом В19 группы пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ).

Материал и методы. Однократно обследовано 77 больных (средний возраст 42,5 лет; 79% жен.) с РЗ из клиники Института ревматологии РАМН: 34 - с ревматоидным артритом (РА), 11 - с системной красной волчанкой и болезнью Шегрена (СПСТ), 15 - с остеоартрозом (ОА) и серонегативными спондилоартритами (ССА) и 17 с ранним (до года) неутонченным артритом. Количественное определение Ig M и Ig G сывороточных антител к В19 парвовирусу проводилось методом "сэндвич" - ИФА с использованием наборов IBL (Гамбург, Германия).

Результаты. Анти В19 Ig G антитела были обнаружены у 52% обследованных, Ig M антитела - только в 1-м случае (1,3%). Средние значения Ig G антител у больных РЗ с длительностью болезни менее 6 мес. были достоверно выше, чем в группе болеющих более полугодом (соответственно $21,5 \pm 3,6$ Ед/мл и $8,4 \pm 1,7$ Ед/мл, $p < 0,05$). У больных РА анти В19 Ig G антитела определялись в 62%, у больных с ранним неутонченным артритом - в 53%; при СПСТ - в 45% и при ОА и ССА - в 33% случаев. Высокие уровни антител (в 4-10 раз выше "порога позитивности") выявлены у 13 пациентов с различными РЗ, отличавшимися небольшой давностью суставного синдрома ($6,3 \pm 7,6$ мес.) и наличием лихорадки в дебюте заболевания. Описан случай В19 парвовирусной инфекции у 3-х летнего мальчика, протекавшей с симптомами болезни Стилла.

Ключевые слова: парвовирусная В19 инфекция, ревматические заболевания, антивирусные Ig M и Ig G антитела

Широко распространенная инфекция человека, вызванная парвовирусом В19, проявляется как острое неспецифическое гриппоподобное состояние. У детей оно нередко сопровождается кожной сыпью и яркой эритемой щек и называется erythema infectiosum ("пятая болезнь"). В редких случаях описывают разнообразные неспецифические кожные проявления (узловатая эритема, геморрагический васкулит и др.), поражения нервной системы, цитопении, повышение печеночных ферментов или гепатит, водянку плода у заболевших беременных женщин [1]. Парвовирус В19 передается воздушно-капельным путем и может заражать людей любого возраста. Клетками-мишенями для вируса являются предшественники эритроцитов. В результате их инфицирования происходит гибель клеток, временная остановка эритропоэза, исчезновение ретикулоцитов и снижение гемоглобина. У здоровых людей с нормальным эритроидным кроветворением ретикулоцитопения и анемия длятся около 4-х недель и полностью купируются за счет нового пула эритроцитов.

Проспективные клинические наблюдения показали, что острая инфекция, вызванная вирусом В19, может сопровождаться воспалительной артропатией. Нередки случаи развития изолированного артрита без характерных предшествующих или сопутствующих проявлений инфекции. Суставной синдром развивается у 5-8% инфицированных детей и 60% инфицированных взрослых. Нередко у женщин артрит приобретает затяжное течение и может длиться от нескольких месяцев до нескольких лет, напоминая серонегативный ревматоидный артрит (РА). Ряд симптомов при инфекции, вызванной парвовирусом В19, сходны с проявлениями системной красной волчанки (СКВ): лихорадка, кожные сыпи, артралгии, цитопении, анемия, антиядерные антитела и др., в связи с чем при этой инфекции выделяют синдром, напоминающий воспалительное заболевание соединительной ткани (connective tissue disease-like syndrome) [2]. Более подробно клинические аспекты парвовирусной инфекции

освещены на страницах данного журнала в обзоре литературы [3].

После интраназальной экспозиции вируса и его размножения в глотке начинается виремия, которая продолжается 5-6 дней. Она протекает бессимптомно или в виде лихорадочного неспецифического состояния. С помощью ПЦР вирусная ДНК может определяться в течение нескольких недель. Нарастание уровня антивирусных IgM-антител начинается через 10-12 дней от момента заражения и ассоциируется с прекращением виремии. Следующая фаза болезни, которая клинически проявляется сыпью, артралгиями и артритом, развивается на третьей неделе болезни, в этот же период появления компенсаторный ретикулоцитоз. Подъем уровня IgM антител продолжается в течение 1-3 месяцев, а затем происходит его снижение. Иногда повышенный уровень IgM антител сохраняется несколько месяцев (от 5 до 8). Присутствие IgM антител в сыворотке подтверждает недавнюю инфицированность или реактивацию инфекции. Пациент, попадающий к ревматологу в этот период болезни по поводу суставных проявлений и сыпи, обычно имеет небольшую давность инфицирования. Антитела класса IgG появляются через 2-3 недели после острой инфекции, выявляются в высоком титре в течение 1,5-2 лет и сохраняются всю жизнь. Их уровень может повышаться после повторной экспозиции с вирусом. В популяции частота обнаружения антител IgG к вирусу В19 повышается с возрастом. Так, у детей 2-5 лет они выявляются в 2-15%, 5-19 лет - 15-50%, у взрослых в 50-80%. Полагают, что гуморальный иммунный ответ играет основную роль в элиминации вируса. При состояниях, сопровождающихся подавлением иммунного ответа, может снижаться специфическое антителообразование, что приводит к персистенции вируса В19. Такие ситуации отчетливо прослежены у гематологических больных, получающих иммуносупрессивную терапию [4]. Лечение опухолевых заболеваний цитостатическими и иммуносупрессивными средствами приводит к персистенции вируса и хронической инфекции костного мозга вирусом В19. При СКВ, леченной глюкокортикоидами (ГК), описаны случаи длительной анемии, которые купировались самостоятельно вслед за повышением уровня

ны антивирусных В19-антител. Иммунодефицитные состояния связаны с высоким риском осложненного течения инфекции.

Определение IgM антител к парвовирусу В19 чувствительно и специфично на 70-95% и однозначно свидетельствует об острой инфекции [5]. Определение IgG антител неинформативно для диагностики острой инфекции, так как они часто встречаются в популяции. Оптимальной считают диагностику острой или хронической инфекции В19 на основе стандартной ДНК-гибридизации в сочетании с определением антител классов IgG и/или IgM. Диагноз вирусной В19 артропатии остается проблематичным, так как парвовирус В19 методом ПЦР обнаруживается у здоровых лиц в сыворотке, костном мозге и синови. У пациентов с активным артритом неясной этиологии рекомендуется повторное тестирование на вирус В19 в течение 3-х первых месяцев болезни с определением антител только класса IgM.

В связи с приведенными сведениями нам представилось актуальным получить собственные данные об инфицированности парвовирусом В19 пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ).

Материал и методы

Количественное определение IgM и IgG антител, специфичных к В19 парвовирусным белкам, проводилось в сыворотках крови методом "сэндвич" - ИФА с использованием наборов IBL (Гамбург, Германия). Согласно прилагаемой инструкции результат считали положительным, если концентрация антител в тестируемом образце превышала концентрацию в положительном контроле. Позитивными по IgM-антителам считали сыворотки с содержанием антител > 30 Ед/мл, по IgG антителам > 3,5 Ед./мл. Пограничные значения между положительными и отрицательными тестами (результат "плюс-минус"), или так называемая "серая зона", находилась между значениями 17-30 Ед/мл для IgM-антител и 2,5-3,5 для IgG антител. Результаты ниже "серой зоны" расценивались как отрицательные.

Однократно обследовано 77 пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ), находившихся на стационарном лечении в Институте ревматологии в период с февраля 2002 по февраль 2003 гг. Среди обследованных было 17 пациентов с суставным синдромом неуточненной этиологии небольшой давности (до года), 34 пациента с диагнозом достоверного или вероятного РА, 11 - с системными заболеваниями (СКВ и болезнь Шегрена) и 15 с остеоартрозом и серонегативными спондилоартритами (ССА). Средний возраст обследованных составил 42,5 года (от 3 до 60), женщин было 79 %.

Результаты и обсуждение

Количество больных, инфицированных в настоящем и прошлом, выявленных по уровню специфических IgM- и IgG антител, составило 52 % (табл.1). Как видно из таблицы, повышенный уровень антител класса IgM, свидетельствующий о "свежей" инфекции, был выявлен только в одном случае. У этого же больного (ребенка) одновременно был повышен и уровень антител класса IgG.

Предполагая этиологическую роль парвовируса В19 в развитии суставного синдрома, у части больных можно было бы ожидать повышения уровней антител класса IgM как свидетельства предшествующей (и потенциально триггерной) инфекции в дебюте болезни. Однако в данном исследовании у больных даже с

Таблица 1
ИНФИЦИРОВАННОСТЬ БОЛЬНЫХ РЗ ПАРВОВИРУСОМ В19 (n=77 чел.)

Антитела в сыворотке Ед/мл	IgM n	IgG n
Позитивные	1(1,3%)	40 (52%)
«Серая зона»	2	16 (21%)
Негативные	74	21 (27%)

небольшой давностью болезни (1,5-3 мес.) признаков предшествующей острой парвовирусной инфекции (т.е. IgM антител) не было выявлено. В то же время средние значения антител класса IgG у заболевших РЗ сравнительно недавно (менее 6 мес.), были достоверно выше ($21,5 \pm 36$ Ед/мл), чем у болеющих более полугода ($8,4 \pm 14,7$ Ед/мл, $p < 0,05$).

Полученные данные отчасти совпадают с результатами других авторов. Так, в одном из исследований частота выявления антител к В19 - IgM среди недавно заболевших РА или другими воспалительными артропатиями составила всего 2,7% - у 4 из 147 пациентов [6]. Интересно, что при этом из 4 серопозитивных по IgM антителам к парвовирусу В19 в 3-х случаях суставной синдром удовлетворял критериям РА.

Повышение уровня антител класса IgG при разных РЗ обнаруживалось примерно с одинаковой частотой. Наиболее высокая частота позитивности по антителам к парвовирусу В19 отмечена при РА и у больных с суставным синдромом неуточненной этиологии, однако и при других заболеваниях они встречались у трети-половины пациентов (табл.2).

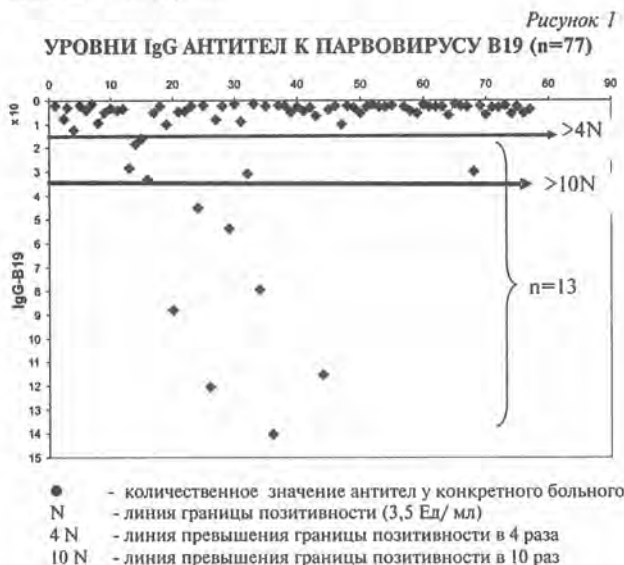
Количественные значения уровней антител находились в интервалах от 1,4 до 140,2 Ед/мл для IgG-антител и от 8,1 до 203,2 Ед/мл для IgM-антител, т.е. диапазон значений был очень широк. При этом у большинства уровень антител класса IgG в основном был низким, а антитела класса IgM, как отмечалось выше, были отрицательными. У пациентов, отнесенных к позитивным по антителам класса IgG, отмечалось лишь незначительное превышение границы позитивности (рис.1). Высокие уровни антител, т.е. превышающие порог позитивности более чем в 4-10 раз, были выявлены у небольшого числа пациентов - в 13 случаях. Среди них были больные в возрасте 15 до 62 лет с РА (8 чел.), СКВ (1), неуточненным олигоартритом (2), реактивным артритом (1) и один мальчик трех лет с системной формой ювенильного хронического артрита. Женщин было 10. Пациенты с высокими титрами IgG антител имели небольшую давность суставного синдрома ($6,3 \pm 7,6$ мес), которая колебалась от 1,5 мес. до 2,5 лет и в среднем была меньше, чем у всех остальных больных (36 ± 69 мес., $p < 0,05$). При сравнении ряда клинических параметров у пациентов, имеющих самые высокие титры IgG-антител к парвовирусу В19, с остальными больными были отмечены некоторые различия в дебюте суставного синдрома (табл.3).

Так, у пациентов с высокими значениями IgG антител заболевание часто начиналось остро, в половине случаев - после носоглоточной инфекции, нередко сопровождалось неспецифическими кожными высыпаниями, лихорадкой и анемией. Однако различия в частоте этих признаков не достигали степени достоверных, за исключением лихорадки. Клинико-лабораторные

Таблица 2
ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ IGG АНТИТЕЛ К ПАРВОВИРУСУ В19 ПРИ НЕКОТОРЫХ РЗ

Заболевание	n	Позитивные результаты n %	"Серая зона", %	Негативные результаты, %
РА	34	21 62	15	23
Системные заболевания соединительной ткани	11	5 45	18	37
Неуточненный суставной с-м	17	9 53	18	29
ОА и ССА	15	5 33	41	26

проявления суставного синдрома практически не различались в сравниваемых группах.



Как показало данное исследование, РЗ иногда ассоциируются с высоким уровнем IgG-антител к парвовирусу В19. В этих случаях, сопровождающихся эффективным специфическим иммунитетом к парвовирусу В19, персистенция вируса и вызванная этой персистенцией хронизация суставного синдрома маловероятны.

Как уже отмечалось, парвовирус В19 может приводить к угнетению красного ростка и развитию анемии. При этом у людей с нормальной иммунной системой и без нарушения эритроидного кроветворения анемия носит транзиторный характер и исчезает после купирования виремии на фоне повышения уровня нейтрализующих антивирусных антител. Поскольку РЗ иногда сопровождаются нарушениями эритропоэза, предполагается, что в ряде случаев определенную роль в развитии анемии может играть парвовирусная В-19 инфекция. О наличии персистенции в таких случаях может свидетельствовать высокий уровень антител класса IgM при отсутствии синтеза IgG-антител [4]. В нашем исследовании у больных с длительной анемией практически исключалась возможность персистенции вируса как причины снижения гемоглобина, так как все они имели повышенный уровень специфических IgG-антител к парвовирусу В19 и не имели повышения антител класса IgM. К сожалению, не у всех больных имелась информация об уровне гемоглобина в дебюте болезни или обострения. Среди 13 пациентов с самыми высокими титрами IgG-антител к парвовирусу В19, более детально и подробно обследованных, при наличии анемии в дебюте суставного синдрома уровень изучаемых антител был выше (среднее значение - $97,5 \pm 34,7$ Ед/мл) по сравнению с больными без анемии ($52 \pm 27,5$ Ед/мл, $p=0,06$). Поскольку при парвовирусной инфекции анемия продолжается обычно около месяца, представляется важным в дебюте суставного синдрома уделять более пристальное внимание оценке значений гемоглобина (и ретикулоцитов при наличии анемии). Целесообразно также обследовать на парвовирус В19 больных с РЗ при нарушениях у них эритроидного кроветворения, особенно при проведении иммуносупрессивной терапии.

В нашем исследовании примерно у половины обследованных пациентов получены свидетельства ранее перенесенной инфекции ("инфекция в прошлом"), которые могут быть расценены как нормальный специфический иммунный ответ на парвовирус В19. Можно полагать, что основная часть пациентов уже давно была инфицирована этим вирусом, что нашло отражение в относительно низких значениях антител класса IgG.

Частота выявления инфицированности парвовирусом В19 у больных РЗ в нашем исследовании близка к таковой в популяции, а также к полученной разными авторами при изучении как здоровых лиц, так и пациентов с другими заболеваниями. По

данным зарубежных исследователей, к 60 годам парвовирусом В19 переболевают более 50% популяции [7]. По некоторым российским данным, антитела класса IgG у доноров выявлялись всего в 5% случаев (IgM-антител не обнаруживалось совсем), а больные СПИДом были инфицированы в 50% случаев [8]. Примечательно, что при этом преобладали случаи первичного инфицирования или реактивации инфекции, сопровождающиеся повышением антител класса IgM. У больных с различными заболеваниями крови признаки инфицирования в прошлом и настоящем, выявленные по уровню специфических IgG и IgM антител, были отмечены так же часто, как и в нашем исследовании - в 60% случаев, при этом у них нередко выявлялась персистенция инфекции, особенно на фоне иммунодепрессивной терапии [4].

Высокие титры антител класса IgG у ряда наших больных можно трактовать как проявление относительно недавней инфекции, при этом отсутствие одновременного повышения антител класса IgM свидетельствует, что инфицирование произошло не менее чем за 3-6 месяцев до настоящего обследования. Другими словами можно сказать, что у обследованных нами пациентов суставной синдром протекал без серологических признаков острой парвовирусной инфекции. Таким образом, РЗ может развиваться на фоне относительно недавней инфицированности парвовирусом В19, однако первичное инфицирование (или реинфекция) в большинстве случаев не предшествовали непосредственно возникновению суставного синдрома. Исключение может составить пациент Г., у которого обнаружили антитела к парвовирусу В19 обоих классов одновременно. У этого ребенка заболевание с выраженным суставным синдромом развивалось на фоне парвовирусной инфекции ("инфекция в настоящем"), что было подтверждено динамическим исследованием антивирусных антител. Приводим описание этого интересного, на наш взгляд, случая.

Пациент Г., 1998 г.р., в конце лета 2001 г. перенес носоглоточную инфекцию, после чего появились мелкоточечная, затем мелкопятнистая сыпь на ногах, субфебрилитет. Обсуждался диагноз крапивницы. В последующие 3-4 мес. на фоне рецидивирующей сыпи возникли эпизоды лихорадки, с ноября 2001 г. боли при ходьбе и припухлость правого голеностопного сустава, повышение температуры до фебрильных цифр. С 6.02.02 мальчик был госпитализирован в НИИ педиатрии с явлениями артрита левого голеностопного сустава и эпизодической лихорадкой до 38° , отмечались анемия 106 г/л, лейкоцитоз до 21 тыс., палочкоядерный сдвиг 8-13%, СОЭ=34 мм/час. Пробы на всю панель аллергенов были отрицательными. При обследовании с целью исключения инфекций не было выявлено антител к иерсиниям (*Y. enterocolitica* & *pseudotuberculosis*), бруцеллам, токсоплазме, возбудителю сыпного тифа, хламидиям (*Chl. trachomatis* & *pneumonia*). Были получены отрицательные результаты при исследовании маркеров гепатитов, посева крови на стерильность. При посеве из носоглотки выделены *Staph. aureus*, *Neisseria* spp., *Str. viridans*. На фоне проводимой терапии антибактериальными препаратами (бисептол, левомицетин, гентамицин, ампиокс) в сочетании с нестероидными противовоспалительными средствами (нимулид, вольтарен) сыпь на коже стала сливной, зудящей (по типу токсикодермии), усилился суставной синдром. В стационаре с 18.02.02 перенес катаральную ангину, после чего состояние ухудшилось, через 8-9 дней появились артриты мелких суставов правой кисти, стоп, лимфаденопатия, по данным УЗИ - небольшая сепарация листков перикарда. Осматривался многими специалистами, включая гематолога, проведена костномозговая пункция (28.02.02), которая выявила редукцию красного ростка до 2,8% клеток (при норме 14,5-26,5%), расширение белого ростка. Исключены сепсис, большая группа кишечных инфекций, онкогематология. Ревматолог (к.м.н. Салугина С.О.) отметила артриты голеностопных, лучезапястных и плечевых суставов, генерализованную лимфаденопатию, дрезговидное лицевое увеличение печени, был установлен диагноз системной формы ювенильного артрита, начата пульс-терапия метипредом, рекомендован перевод в Институт ревматологии РАМН, где 5.03.02 отмечена положительная динамика после пульс-терапии - нормализация температуры, значительное уменьшение кожной сыпи, суставного синдрома. Сохраня-

Таблица 3

СРАВНЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ДЕБЮТА У БОЛЬНЫХ РЗ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ АНТИТЕЛ К ПАРВОВИРУСУ В19

Признаки дебюта	Частота в %	
	Высокие IgG (n=13)	Низкие IgG (n=64)
ОРВИ	50	30
Лихорадка	75*	34*
Кожная сыпь	25	7
Анемия	56	36
Острое начало суставного синдрома	70	42,6
Поражение кистей	62	43
Симметричность поражения суставов	62	52
Утренняя скованность, мин.	54	58
РФ+	54 (1:80-160)**	50 (1:40-640)**
АНФ+	23 (1:80-320)**	25 (1:40-160)**
Крио+	23	15

РФ+ - положительный ревматоидный фактор, АНФ+ - положительный антинуклеарный фактор, Крио+ - выявление криоглобулинов (все параметры - в сыворотке крови)

* p<0,05

** - в скобках - колебания значений титров

лись артриты голеностопных суставов, лимфаденопатия. По данным УЗИ признаков перикардита не было, однако отмечено небольшое увеличение селезенки и печени. В крови анемия 82 г/л, лейкоцитоз 13,2 тыс., палочкоядерный сдвиг-13%, сегментоядерных - 37%, СОЭ - 37 мм/час, тромбоциты - 156 тыс. Иммуноферментным методом обнаружено повышение титров антител к Chl.trachomatis (IgG=1:80, IgM=1:200), высокий уровень антител к Chl.pneumonia (IgG=1:2560, IgM=1:3200) и парвовирусу В19 (IgG=45 Ед/мл, IgM=203 Ед/мл - от 6.03.02). Схема течения болезни пациента Г. представлена на рис.2. Продолжалась терапия ГК внутрь, на фоне которой постепенно было достигнута клиничко-лабораторная ремиссия, сохраняющаяся до последнего осмотра в 2005 г. ГК были отменены в 2003 г. При повторном обследовании весной 2003 г антитела к хламидиям не выявлялись, уровень антител к парвовирусу В19 класса IgM снизился до "серой зоны", а антител класса IgG значительно повысился - до 450 Ед/мл, виремии (методом ПЦР) не было выявлено (от 24.04.03). Схематически динамика антител к парвовирусу у пациента Г. представлена на рис.3.

Мы полагаем, что у данного ребенка заболевание протекало на фоне парвовирусной В19 инфекции. Это подтверждает динамика антивирусных антител и исследование стерильного пунктата в феврале 2002 г., выявившего значительное угнетение красного ростка, что типично для острой парвовирусной инфекции. К сожалению, за время болезни не производилось подсчета ретикулоцитов в периферической крови, что могло бы дать дополнительный аргумент в пользу диагноза парвовирусной инфекции. Как было сказано выше, уровень антител класса IgM к парвовирусу В19 нарастает в течение 3 месяцев, и антитела этого класса могут определяться в крови до 5-8 месяцев. Так как у нашего пациента они были существенно повышенными в начале марта 2003г, можно заключить, что острую В19-инфекцию он перенес в предшествующие полгода, т.е. период с конца лета 2001г по февраль 2002 г (см.рис.3). Если парвовирусная В19 инфекция началась в конце лета 2001г, т.е. одновременно с развитием сыпи и суставного синдрома, она могла быть триггерным фактором воспалительного процесса в суставах и расцениваться как обратимая артропатия, осложнившая инфекцию. Если же инфекция возникла позже, в феврале 2002 г, то она могла осложнить течение ювенильного олигоартрита с развитием таких инфекционных симптомов, как лихорадка, сыпь, вовлечение ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС), анемия и др., которые были расценены как системные проявления основного заболе-

Рисунок 2
СХЕМА РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ У ПАЦИЕНТА Г.

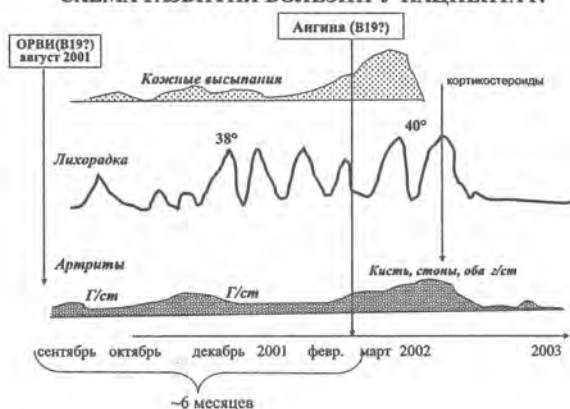
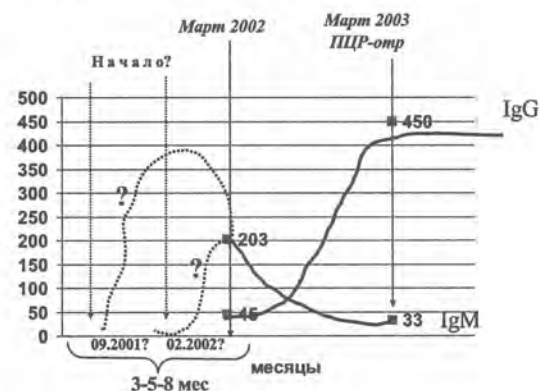


Рисунок 3
СХЕМА ДИНАМИКИ АНТИТЕЛ К ПАРВОВИРУСУ В19 У ПАЦИЕНТА Г.



Слева пунктиром - гипотетическая кривая уровня IgM-антител, справа - сплошная линия - фактический уровень антител класса IgM и IgG

вания. Особенностью течения парвовирусной В19 инфекции у пациента Г. можно считать нарастание титров антител класса IgG до очень высоких значений в течение как минимум года, при этом уровень IgM-антител через год после первого обследования еще находился в "серой зоне". Это свидетельствует о затяжном течении парвовирусной инфекции в данном случае. Несмотря на это, персистенции парвовирусной В19 инфекции не произошло, о чем свидетельствует отсутствие виремии на момент последнего обследования и стабилизация состояния ребенка.

Следует подчеркнуть, что наряду с серологическими признаками текущей парвовирусной инфекции, в разгар болезни у мальчика выявлялись еще и высокие титры антител к Chl.pneumonia. Поэтому нельзя исключить, что пациент перенес полимикробную инфекцию, вызванную парвовирусом В19 и Chl.pneumonia, клинически проявившуюся симптомокомплексом, сходным с болезнью Стилла.

При болезни Стилла, этиология которой неизвестна, в качестве пусковых факторов обсуждается ряд инфекций – корь, краснуха, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, микоплазма, а также парвовирус В19 и Chl.pneumonia. В этом плане интересно описание случая взрослого пациента с болезнью Стилла, протекающей на фоне высоких титров антител к Chl.pneumonia [9]. Авторы отмечали медленное снижение антихламидийных антител на фоне постепенного улучшения клинических симптомов, вызванных лечением ГК. Наше наблюдение согласуется с другими случаями, описанными в литературе, в которых разные инфекционные агенты обладали способностью вызывать симптомокомплекс, сопровождающийся "септической" лихорадкой, кожной сыпью, вовлечением РЭС, полисерозитом и воспалением суставов. Наш случай интересен тем, что в нем отмечено сочетание двух инфекций. Возможно, болезнь Стилла является заболеванием детского возраста еще и потому, что у детей высока не только частота инфекций, ассоциирующихся с болезнью Стилла, но и вероятность их одновременного возникновения.

В настоящее время хорошо изучена роль парвовируса В19 в этиологии и патогенезе ряда заболеваний человека. Благодаря этому вместо неопределенного диагноза "вирусная инфекция" может быть установлен конкретный возбудитель. Значение парвовирусной В19 инфекции при РЗ окончательно не определено и продолжает обсуждаться. Нами было отмечено, что в отсутствие признаков острой инфекции у недавно болеющих артритом пациентов специфический IgG-антителыный ответ к парвовирусу В19 был выражен более ярко, чем у длительно болеющих. Это дает основание полагать, что в результате острой парвовирусной инфекции в течение 3-6 месяцев до развития суставного синдрома могут возникать определенные нарушения, ведущие к развитию артрита. По-видимому, у части инфициро-

ванных с момента первичного заражения вирусом и до появления первых симптомов РЗ проходит довольно продолжительное время, на протяжении которого происходит иммуноопосредованная элиминация генетического материала вируса, но в постинфекционном периоде возникают, в частности, аутоиммунные реакции. В настоящее время предполагается два "ревматических" варианта исходов парвовирусной В19 инфекции:

- в тканях и крови больных длительно сохраняются (персистируют) вирусные частицы с инфекционными свойствами, что приводит к развитию пролонгированного вирусного синовита;
- происходит трансформация первичного вирус-индуцированного (инфекционного) артрита в аутоиммунный вирус-негативный процесс.

Роль парвовирусной В19 инфекции как триггерного фактора суставного синдрома требует дальнейшего изучения. Убедительно документировать участие парвовирусной В19 инфекции в развитии хронического поражения суставов или аутоиммунных артритов пока не удалось, хотя и имеются описания отдельных случаев [10]. По полученным нами данным, основанным на однократном серологическом тестировании, эта роль у взрослых не представляется весомой. У большинства обследованных больных парвовирусная В19 инфекция занимала скромное место "в прошлом". Очевидно, что такая распространенная в популяции инфекция может просто сопутствовать ревматическим болезням, как им сопутствуют туберкулез, Herpes zoster и другие. Предположения о более глубоком влиянии парвовирусной В19 инфекции на патогенез РЗ требуют подтверждения на другом методическом уровне.

Выводы

1. Инфицированность парвовирусом В19 (повышение IgG антител) при ревматических болезнях сравнима с таковой в популяции и составляет в целом 52 %.
2. Острая парвовирусная В19 инфекция (повышение IgM антител) при РЗ встречается редко. Антитела класса IgM выявлены в 1% случаев.
3. У большинства больных специфический иммунный ответ к парвовирусу В19 слабо или умеренно выражен. Низкие титры IgG-антител могут свидетельствовать о давно перенесенной инфекции ("инфекции в прошлом"). У 17% пациентов определялся высокий уровень IgG антивирусных антител, свидетельствующий о напряженном иммунном ответе.
4. Возможно ухудшение течения РЗ в связи с присоединением парвовирусной В19-инфекции. У детей с суставным синдромом неуточненной этиологии, который сопровождается анемией, кожной сыпью и лихорадкой, целесообразно обследование на парвовирус В19.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kerr J.R. Pathogenesis of human parvovirus B19 in rheumatic disease. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59, 672-683
2. Nesher G., Moore T.L. Human parvovirus infection. *Infec.Med.*, 1997, 14, 638-642
3. Ананьева Л.П. Инфекция, вызванная парвовирусом В19 (обзор литературы). *Научно-практич. ревматол.*, 2002, 4, 32-35
4. Ягужинская О.Е., Пивник А.В., Февралева И.С. и др. Диагностика инфекции парвовирусом В19 у гематологических больных в сочетании с парциальной красноклеточной аплазией костного мозга. *Тер. архив*, 2001, 8, 50-56
5. Nocton J.J., Miller L.C., Tucker L.B. et al. Human parvovirus B-assoiated arthritis in children. *J.Pediatr.*, 1992, 122, 186-190
6. 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
7. Young N.S. B19 parvovirus. *Baillieres Clin.Haematol.*, 1995, 8, 25-56
8. Долгих Т.И., Назарова О.И. Лабораторная диагностика инфекции, вызванной парвовирусом В19, у больных вторичными иммунодефицитами. *Клинич. и лаборат. диагност.*, 2003, 5, 24 - 33.
9. Takeda H., Ling M., Ochi M., Watanabe K. A patient with adult Still's disease with an increased chlamidia pneumoniae antibody titer. *J.Infect.Chemother.*, 2002, 8 (3), 262-265
10. Murai C., Munakata Y., Takahashi Y. et al. Rheumatoid arthritis after human parvovirus B19 infection. *Ann. Rheum. Dis.*, 1999, 58(2), 130-132

Поступила 16.09.04

Abstract

L.P. Ananjeva, O.A. Koneva, S.I. Soldatova, S.O. Salugina, M.M. Urumova, D.E. Karateev, O.N. Egorova, E.Yu. Panasuk, N.V. Bunchuk

Parvovirus B19 infections serological diagnostics in rheumatic diseases

Objective. To study contamination with parvovirus B19 of a group of patients with rheumatic diseases (RD).

Methods. 77 pts with RD (mean age 42,5 years, 79% female) admitted to Institute of Rheumatology of RAMS were examined. 34 of them had rheumatoid arthritis (RA), 11 - systemic lupus erythematosus (SLE) and Sjogren's disease (SD), 15 with osteoarthritis (OA) and seronegative spondyloarthritides (SS) and 17 with early (before a year) undifferentiated arthritis (EUA). Quantitative determination of IgM and IgG serum antibodies to parvovirus B19 was performed by IFA with IBL kits (Hamburg, Germany).

Results. Anti-B19 IgG antibodies were found in 52% of pts, IgM antibodies - only in one case. Mean antibodies values in pts with RD of disease duration less than 6 months were significantly higher than in pts with longer disease duration ($21,5 \pm 36$ U/ml and $8,4 \pm 14,7$ U/ml respectively, $p < 0,05$). Anti-B19 antibodies were present in 62% of pts with RA, 53% of pts with EUA, 45% of pts with SD, 33% of pts with OA and SS. High levels of antibodies (4-10 times higher positivity threshold) were revealed in 13 pts with different RD with short duration of joint syndrome ($6,3 \pm 7,6$ months) and fever at presentation. A case of B19 parvovirus infection in a boy of 3 years age accompanied by symptoms of Still's disease is described.

Key words: *parvovirus B19 infection, rheumatic diseases, antiviral IgM and IgG antibodies*