

## ЗНАЧЕНИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАРВОВИРУСНОЙ В19 ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С КОСТНО-СУСТАВНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ И ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

<sup>1</sup> Н.В.Климович, <sup>2</sup> М.А.Ермолович, <sup>3</sup> В.А.Матвеев, <sup>2</sup> Е.О.Самойлович

<sup>1</sup> Белорусская медицинская академия последипломного образования,  
г.Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup> Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии,  
г.Минск, Республика Беларусь

<sup>3</sup> Витебский государственный медицинский университет  
г.Витебск, Республика Беларусь

*Парвовирусная В19 инфекция широко распространена в Республике Беларусь. Регистрируется данное инфекционное заболевание и у пациентов с различной ревматической патологией. Цель исследования: определить значение и частоту выявления маркеров парвовирусной В19 инфекции у данной категории пациентов.*

*Ключевые слова: парвовирусная В19 инфекция, суставной синдром, ревматическая патология.*

Широкое распространение парвовирусной В19 инфекции в Республике Беларусь как среди детского, так и взрослого населения заставило обратить внимание на частоту выявления и значение данного инфекционного заболевания у пациентов, имеющих сопутствующую соматическую патологию [1–3]. Тропность парвовируса В19 к предшественникам эритроцитов обуславливает значимость данного возбудителя для лиц с гематологическими и онкологическими заболеваниями [4, 5]. Кроме того, парвовирус В19 может также поражать мегакариоциты, трофобласты плаценты, фетальные гепатоциты, кардиомиоциты, эндотелиальные и синовиальные клетки, хотя полноценного размножения вируса в этих клетках не происходит [6]. Особый интерес вызывает парвовирусная В19 инфекция у пациентов с костно-суставной патологией и заболеваниями соединительной ткани [7, 8]. Опубликованные в литературе данные за последние двадцать лет о значении парвовируса В19 у данной категории пациентов подтверждают либо триггерное действие возбудителя, либо его участие в патогенезе значительного числа системных аутоиммунных заболеваний: болезнь Стилла у взрослых, дерматомиозит, синдром Шегрена, системная склеродермия, пурпура Шенлейна-Геноха, гранулематоз с полиангиитом, болезнь Кавасаки, узелковый полиартериит, васкулиты и др. [7–12]. В настоящем исследовании была поставлена задача: определить частоту выявления и клиническое значение парвовирусной В19 инфекции у пациентов с костно-суставной патологией и заболеваниями соединительной ткани.

**Материалы и методы.** В исследование были включены: взрослые пациенты с впервые возникшим или обострением суставного синдрома при различной костно-суставной патологии и заболеваниях (предполагаемых или доказанных) соединительной ткани; дети с впервые возникшими реактивными артритами (с М00-М14 по МКБ-10). Взрослые пациенты с костно-суставной патологией и заболеваниями соединительной ткани (с М00-М99 по МКБ-10) наблюдались в специализированных отделениях УЗ «9-я городская клиническая больница» и УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска, дети – в УЗ «Борисовская центральная районная больница», УЗ «Витебская детская областная клиническая больница». Соответствующие диагнозы им были выставлены на основании диагностических критериев ACR/EULAR (2010), Американской ассоциации ревматологов (1987), федеральных клинических рекомендаций по ревматологии, утвержденных Ассоциацией ревматологов России (2013). В качестве группы контроля для анализа суставного синдрома были взяты пациенты ранее здоровые, у которых парвовирусная В19 инфекция протекала с суставным синдромом, но после завершения инфекционного процесса все симптомы купировались.

Лабораторными критериями парвовирусной В19 инфекции считали выявление специфических IgM антител в сыворотке крови, а также вирусной ДНК в сыворотке крови или синовиальной жидкости (СЖ).

Выявление IgM антител к парвовирусу В19 проводили методом иммуноферментного анализа

с использованием коммерческих наборов Serion ELISE classic Parvovirus B19 IgM (Virion/Serion, Германия). ДНК выделяли из 200 мкл клинического образца с помощью набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, США). Амплификацию фрагмента генома парвовируса B19 проводили методом гнездовой ПЦР с использованием описанных в литературе праймеров [13] или методом ПЦР в режиме реального времени с использованием набора реагентов «Parvovirus B19» производства РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Беларусь.

Статистическая обработка проводилась с использованием непараметрических критериев для независимых групп: точный метод Фишера для оценки значимости различия частот наблюдений в четырехпольных таблицах (STATISTICA v.8.0), угловое преобразование Фишера [14].

**Результаты.** Нозологическая структура костно-суставной патологии и заболеваний соединительной ткани у обследованных пациентов, а также частота выявления у них маркеров парвовирусной B19 инфекции представлены в табл.1.

Как видно из табл.1, парвовирусная B19 инфекция выявлялась у 1/10 взрослых пациентов с костно-суставной патологией и заболеваниями

соединительной ткани. У данных пациентов с суставным синдромом маркеры исследуемого инфекционного заболевания существенно чаще обнаруживались на фоне артритов, чем обострения артрозов (P=0,01). При этом и в последнем случае артроз нередко приобретал явные черты воспалительного процесса: у пациента с дистрофическим процессом в коленном суставе в период выявления парвовирусной B19 инфекции наблюдался остро возникший синовит, потребовавший разгрузочной пункции – в синовиальной жидкости обнаружена ДНК парвовируса B19. В то же время, реактивные артриты у детей оказались не связаны с парвовирусом B19– 0% (95% ДИ 0-10%).

У всех пациентов с маркерами парвовирусной B19 инфекции был собран тщательный анамнез.

Оказалось, что среди лиц с суставным синдромом у 3 женщин (средний возраст 43±7,2 года, у всех 3 были выявлены IgM антитела к парвовирусу B19 и вирусная ДНК в сыворотке крови) в пределах ближайших 2-3 месяцев отмечались признаки острого инфекционного заболевания, клинически соответствующие типичной парвовирусной B19 инфекции: лихорадочно-интоксикацион-

Таблица 1

**Нозологические формы заболеваний у пациентов, включенных в обследование, и частота выявления у них маркеров парвовирусной B19 инфекции**

Нозологическая форма <sup>1</sup>	Число обследованных пациентов и исследованных образцов <sup>2</sup> , абс.				Пациенты с маркерами парвовирусной B19 инфекции, абс. (%)			
	Пациенты	СЖ	Сыворотка крови		Пациенты	СЖ	Сыворотка крови	
			ПЦР	ИФА			ПЦР	ИФА
<i>А. Взрослые</i>								
1. Ревматоидный артрит	13	10	1	2	2 (15,4%)	-	1	2
2. Недифференцированные состояния <sup>3</sup>	14	2	4	11	4 (28,6%)	1	3	2
3. Всего артриты	27	12	4	13	6 (22,2%)	1	4	2
4. Артрозы	32	39	-	-	1 (3,1%)	1	-	-
5. СКВ	2	-	2	-	0	-	-	-
Всего в группе	61	51	6	13	7 (11,5%)	2	4	2
Достоверность различий	P <sub>2,4</sub> =0,02; P <sub>3,4</sub> =0,01.							
<i>Б. Дети</i>								
1. Реактивный артрит	37	-	10	37	0	-	0	0

Примечания:

<sup>1</sup> Учтены нозологические формы после установления окончательного диагноза.

<sup>2</sup> У части пациентов сыворотка крови исследовалась в ИФА и ПЦР, суставная жидкость исследовалась более 1 раза, в связи с чем общее число образцов превышает число обследованных.

<sup>3</sup> К недифференцированным состояниям отнесли недифференцированное заболевание соединительной ткани, недифференцированные полиартриты, имеющие хроническое течение.

ный синдром, сыпь, катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей. Однако возникшие в этот же период (в течение 1-2 недель с момента появления указанной клиники) суставные синдромы после исчезновения других проявлений заболевания не купировались полностью: оставалась боль при движении, припухлость пораженных суставов то уменьшалась, то увеличивалась. Первичные диагнозы в период проведенного нами обследования:

1. Реактивный артрит;
2. Недифференцированный полиартрит, активность 1, ФН 1; Болезнь Стилла?;
3. Недифференцированное поражение соединительной ткани.

Указанные явления сохранялись и в дальнейшем, с учетом чего через 6-12 месяцев от начала

процесса у них была диагностирована следующая патология:

1. Ревматоидный артрит проксимальных межфаланговых суставов кистей, серонегативный, активность I ст., течение без заметного прогрессирования, РС1, ФН1. Клинические признаки: утренняя скованность, симметричный артрит лучезапястных и суставов кистей (с отеком), признаки костной декальцификации при рентгенографии пораженных областей.

2. Недифференцированный эрозивный полиартрит, активность I ст., ФН-1. Клинические признаки: симметричный артрит лучезапястных и суставов кистей с отеком и деформацией костной ткани, эпизодическое повышение температуры тела до субфебрильных цифр. На МРТ в период активной парвовирусной В19 инфекции: синовит

Таблица 2

**Особенности суставного синдрома при парвовирусной В19 инфекции у пациентов с хронической суставной патологией и заболеваниями соединительной ткани и ранее здоровых лиц**

№	Клинические симптомы	Характеристика симптома	Частота выявления признака		P
			Пациенты с костно-суставной патологией и заболеваниями соединительной ткани (n=7)	Ранее здоровые пациенты (n=23)	
1	Суставы, вовлеченные в патологический процесс	а) кисти	4 (57,1%)	14 (60,9%)	
		б) стопы	4 (57,1%)	7 (30,4%)	
		в) лучезапястные	3 (42,9%)	1 (4,3%)	
		г) плечевые	1 (14,3%)	3 (13%)	
		д) локтевые	1 (14,3%)	2 (8,7%)	
		е) коленные	3 (42,9%)	10 (43,5%)	
		ж) голеностопные	3 (42,9%)	8 (34,8%)	
	з) тазобедренные	0	4 (17,4%)		
2	Число локусов поражения	4 и более	5 (71,4%)	0	0,001
3	Симметричность поражения		6 (60%)	18 (78,3%)	
4	Выраженный болевой синдром*		7 (100%)	17 (73,9%)	
5	Отек пораженных суставов		6 (85,7%)	16 (69,6%)	
6	Нарушение двигательной функции суставов		7 (100%)	18 (78,3%)	
7	Наличие осложнений (синовит, эрозивное повреждение)		4 (57,1%)	0	0,02
8	Продолжительность суставного синдрома	более 1 месяца	6 (85,7%)	0	0,001
Достоверность различий		P <sub>2-4</sub> =0,03; P <sub>2-6</sub> =0,03; P <sub>3-4</sub> =0,01; P <sub>3-6</sub> =0,01; P <sub>4-7</sub> =0,006; P <sub>6-7</sub> =0,006			

Примечание. Наличие выраженного болевого синдрома регистрировалось при необходимости приема нестероидных противовоспалительных препаратов.

2-5 пястно-фаланговых и 2-5 проксимальных межфаланговых суставов правой и левой кистей, костей запястья правой кисти, эрозия головки 2 пястной кости правой и левой кистей, синовит 1,5 плюсне-фаланговых суставов, гипертрофия капсулы 5 плюсне-фалангового сустава правой и левой стоп, отек прилежащих тканей, субхондральный склероз в области суставов обеих стоп.

3. Недифференцированный полиартрит, активность I ст., ФН 1. Клинические признаки: симметричный артрит суставов кистей.

При этом в одном случае (пациентка с эрозивным артритом) удалось проследить персистенцию ДНК парвовируса В19 в крови в течение 14 месяцев (ПЦР проводилась 4 раза с интервалом 1-8 месяцев).

Таким образом, на данных пациентах прослежен исход острой парвовирусной В19 инфекции, изначально протекавшей с типичными клиническими симптомами, в различную ревматическую патологию, в том числе ревматоидный артрит. При этом, по крайней мере в одном случае, развитие указанного процесса происходило на фоне продолжающейся персистенции возбудителя в организме.

Далее нами были детально проанализированы клинические особенности артритов, связанных с парвовирусом В19, на фоне хронической суставной/ревматической патологии в сравнении со здоровыми лицами. Результаты представлены в табл.2.

Как видно из табл.2, при парвовирусной В19 инфекции у пациентов с хронической костно-суставной патологией и заболеваниями соединительной ткани сохранялись такие типичные для ранее здоровых лиц характеристики артритов, как симметричность поражения, значительная выраженность болевого синдрома, нарушение двигательной функции (60-100%). Наиболее часто в процесс вовлекались суставы кистей, стоп, коленные, голеностопные и лучезапястные (42,9%-57,1%).

Артриты наблюдались как в ранее пораженных, так и «новых» суставах (у 1 пациента – только в ранее пораженных, у 2 – как ранее пораженных, так и здоровых, у 4 – только в ранее здоровых).

Отличительной особенностью суставного синдрома в группе пациентов с костно-суставной патологией и заболеваниями соединительной ткани в сравнении с ранее здоровыми лицами оказалась существенно большая продолжительность воспалительного процесса в суставах ( $P=0,001$ ). Кроме того, типичной была множественность локусов поражения (более 4,  $P=0,001$ ) и наличие осложнений в виде синовитов и эрозивного повреждения суставной поверхности ( $P=0,02$ ).

**Заключение.** Таким образом, частота выявления парвовирусной В19 инфекции у пациентов с костно-суставной патологией и заболеваниями соединительной ткани составляет 11,5%. У взрослых маркеры исследуемого инфекционного заболевания существенно чаще обнаруживаются на фоне артритов, чем при обострении артрозов ( $P=0,01$ ). Реактивные артриты у детей, по-видимому, с парвовирусной В19 инфекцией этиологически не связаны - 0% (95% ДИ 0-10%).

У взрослых пациентов прослежено развитие ревматической патологии после перенесенной парвовирусной В19 инфекции. При этом, возникший на фоне ее типичных проявлений суставной синдром не купировался в обычные сроки, а сохранялся в течение 6-14 месяцев, характеризуясь волнообразным течением. Как следствие, у заболевших были диагностированы ревматоидный артрит, недифференцированный полиартрит, недифференцированный эрозивный артрит. Длительность обнаружения ДНК парвовируса В19 в сыворотке крови в данной группе достигала 14 месяцев.

Особенностями суставного синдрома при парвовирусной В19 инфекции у пациентов с хронической суставной патологией и заболеваниями соединительной ткани в сравнении с ранее здоровыми лицами является значительная продолжительность суставного синдрома (более 1 месяца,  $P=0,001$ ), большее число локусов поражения (более 4,  $P=0,001$ ), наличие осложнений в виде синовитов, эрозивного повреждения суставной поверхности ( $P=0,02$ ).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Клинико-лабораторная характеристика В19 парвовирусной инфекции / В.А. Матвеев [и др.] // Инфекционные болезни. – 2008. – № 3, т.6. – С. 33–37.
2. Острая парвовирусная инфекция у детей с гематологическими заболеваниями / Н.В. Прошаева (Н.В. Климович) [и др.] // Рецензируемый научно-практический журнал для врачей и провизоров ARSmedica. – 2009. – №8 (18). – С. 126–134.
3. Etiology of Maculopapular Rash in Measles and Rubella Suspected Patients from Belarus / M. Yermalovich [et al.] // PLoS ONE. – 2014. – Vol.9, №10. – e111541.
4. Bioportfolio:lifelong persistence of variant and prototypic erythrovirus DNA genomes in human tissue / P.Norja [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2006. – Vol. 103. – P. 7450–7453.
5. Bua, G. Parvovirus B19 Replication and Expression in Differentiating Erythroid Progenitor Cells / G. Bua [et al.] // PLoS ONE. – 2016. doi:10.1371/journal.pone.0148547.
6. Human parvovirus B19: a mechanistic overview of infection and DNA replication / L. Yong [et al.] // Future Virol. – 2015. – Vol. 10, №2. – P. 155–167.

7. Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus: description of 23 cases and review of the literature / M. Ramos-Casals [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2008. – Vol. 87. – P. 311–318.
8. Human parvovirus B19 and autoimmune diseases. Review of the literature and pathophysiological hypotheses / P. Cyril [et al.] // *J.Clin.Virol.* – 2015. – Vol. 72. P. 69–74.
9. Human parvovirus B19 (B19V) infection in systemic sclerosis patients / K. Zakrzewska [et al.] // *Intervirology*. – 2009. – Vol. 52. – P. 279–282.
10. Human Parvovirus B19 Infection and Antiphospholipid-Syndrome: The Two Sides of One Medal? / P. von Landenberg [et al.] // *J. Vet. Med.* – 2005. – Vol. 52. – P. 353–355.
11. Parvovirus B19 infection as a cause of cytopenia with a lupus-like presentation in the elderly: A case report / L. Federici [et al.] // *European Journal of Internal Medicine*. – 2007. – Vol. 18. – P. 435–437.
12. Parvovirus B19: its role in chronic arthritis / I. Colmegna [et al.] // *Rheum. Dis.Clin. North Am.* – 2009. – Vol. 35, №1. – P. 95–110.
13. Phylogenetic analysis of human parvovirus B19 sequences from eleven different countries confirms the predominance of genotype 1 and suggests the spread of genotype 3b / J. Hubschen [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2009. – Vol. 47. – P. 3735–3738.
14. Гублер, Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е.В. Гублер. – Ленинград : Медицина, 1978. – 293с.

## ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ АНТИТЕЛАМИ К RANK-ЛИГАНДУ НА КОСТНУЮ ТКАНЬ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

П.С.Коваленко, И.С.Дыдыкина, Е.В.Петрова, Е.Л.Насонов

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой»  
(ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой), г.Москва, Российская Федерация

*RANK-лиганд необходим для развития остеокластов, а также является ключевым медиатором их повышенной активности при ревматоидном артрите (РА). Целью исследования было изучение эффектов длительной (24 мес) терапии деносумабом (антитело к RANKL) на кость у пациентов с РА и остеопорозом. Отмечено достоверное увеличение МПК и счета эрозий, в то время как счет суженных щелей и индекс деформаций позвонков не изменился.*

**Введение.** Ревматоидный артрит (РА) – наиболее частое хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся развитием системного воспалительного поражения внутренних органов и хронического артрита (синовита) [1], характерной особенностью которого является возникновение эрозий субхондральной кости и периартикулярной остеопении [1,2].

Установлено, что в патогенезе РА основную роль играют провоспалительные цитокины, такие как ФНО-альфа, ИЛ-1,6,17 и др., которые также оказывают влияние на остеокластогенез, способствуя резорбции и деструкции костной ткани [3,4]. В последние годы при изучении локальной и генерализованной потери костной ткани особое внимание уделяется изучению различных сигнальных путей, таких как система RANKL-OPG (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand,

лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа-В; Osteoprotegerin, остеопротегерин); роли костных морфогенных белков, склеростина, факторов роста, влиянию цитокинов на остеокласты и остеобласты.

Активация RANKL способствует развитию локального и генерализованного ОП, в то время как OPG (эндогенный растворимый рецептор-ловушка для RANKL) ингибирует костную резорбцию, обладает антиэрозивным эффектом, но не оказывает влияние на воспаление. Нарушение баланса в системе RANKL/RANK/OPG играет фундаментальную роль в патогенезе костной резорбции при РА и, вероятно, является одним из важнейших механизмов развития генерализованного ОП. При РА гиперэкспрессия RANKL наблюдается во многих клетках, принимающих участие в развитии суставного воспаления: Т-лимфоцитах,