ПАРВОВИРУС В19

КАК ПРИЧИНА КАРДИТА В СОЧЕТАНИИ С МИОЗИТОМ

В статье впервые представлен случай парвовирусной В19-инфекции у ребенка, протекавшей в виде кардита и миозита. В клинике отмечалось стремительное прогрессирование симптомов острого рабдомиолиза с резким повышением в крови уровня креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, миоглобина, ферритина и тропонина 1. Ультразвуковое исследование позволило выявить диффузные воспалительные изменения мышц верхних и нижних конечностей с множественными очагами дезорганизации мышечной ткани. Количественным методом ПЦР определен высокий уровень ДНК PVB19, что позволило верифицировать парвовирусную В19-инфекцию. Быстрый клинический и лабораторный ответ у наблюдаемой пациентки явился результатом адекватной комплексной терапии, в том числе за счет раннего применения препаратов с противовирусным и иммуномодулирующим действием.

Ключевые слова: парвовирус В19, инфекция, кардит, миозит, рабдомиолиз.

T.M. CHERNOVA, PhD in medicine, M.F. DUBKO, PhD in medicine
PARVOVIRUS B19 AS A CAUSE OF CARDITIS IN COMBINATION WITH MYOZITIS

In the article the case of parvovirus B19 infection in a child, which occurred in the form of carditis and myositis, was presented for the first time. There was the rapid progression of the symptoms of acute rhabdomyolysis with a sharp increase in blood levels of creatine phosphokinase, lactate dehydrogenase, myoglobin, ferritin and troponin 1. Ultrasound examination revealed diffuse inflammatory changes in the muscles of the upper and lower extremities with multiple foci of disorganization of the muscular tissue. A high level of PVB19 DNA was determined by the quantitative PCR method, which allowed verifying the parvoviral B19 infection. Rapid clinical and laboratory response in the observed patient was the result of adequate complex therapy, including due to the early use of drugs with antiviral and immunomodulating action.

Keywords: parvovirus B19, infection, carditis, myositis, rhabdomyolysis.

Парвовирусная В19-инфекция (PVB19) – широко распространенное заболевание, встречающееся преимущественно в детском возрасте. В международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10) парвовирусная инфекция имеет коды:

- B08.3 – эритема инфекционная (пятая болезнь);
- B97.6 – парвовирусы как причина болезней, классифицированных в других рубриках;
- B34.3 – парвовирусная инфекция неуточненная.

В 1995 г. возбудитель был классифицирован как erythrovirus в связи с его тропизмом к предшественникам эритроцитов в костном мозге и селезенке, на поверхности которых имеется Р-антиген – мембранный рецептор, облегчающий проникновение вируса внутрь клеток. В дальнейшем доказана его экспрессия на поверхности зрелых эритроцитов, мегакариоцитов, гранулоцитов, эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов, гепатоцитов и других клеток [1]. У лиц с генетически детерминированной недостаточностью Р-рецепторов парвовирусная инфекция не развивается [2].

Геном PVB19 представлен одноцепочечной ДНК (5596 нуклеотидов), кодирующей структурные белки VP1 и VP2 и неструктурный белок NS1. Возбудитель подвержен значительной изменчивости, что подтверждается данными иммуноферментного анализа (ИФА), полимеразной цепной реакции (ПЦР) и методом секвенирования. Обычно мутации происходят в последовательностях, кодирующих VP1 и VP2, тогда как область NS1 стабильна. В то же время изменчивость парвовируса В19 не объясняет различия в

клинических проявлениях инфекции, которые зависят не только от свойств самого вируса, но и возраста, гематологического и иммунологического статуса инфицированного человека [3].

В крови ДНК PVB19 определяется в высоких концентрациях на первой неделе заболевания и быстро исчезает с появлением специфических IgM (10–12-е сутки после инфицирования), которые циркулируют в течение 3–4 месяцев и более. Антитела класса IgG обнаруживаются через 5–7 дней после появления IgM, высокоавидные IgG обеспечивают пожизненный иммунитет к инфекции. Низкий уровень ДНК-вируса (ниже 100 МЕ/мл) может определяться в сыворотке крови иммунокомпетентных лиц в течение 1–3 лет после перенесенной острой инфекции [4, 5]. При иммунной дисфункции и недостаточном количестве нейтрализующих антител в редких случаях возможно формирование персистирующей и хронической инфекции. Маркером персистирующей инфекции является выявление в крови специфических IgG к вирусному белку NS1 через 6 недель после инфицирования. При хронической инфекции у больных отмечается постоянная виремия, наличие вирусной ДНК в костномозговых клетках, может наблюдаться длительное тяжелое угнетение всех трех ростков кроветворения [6].

Репликация возбудителя сопровождается лизисом инфицированных клеток и приводит к незначительному снижению продукции эритроцитов и уровня гемоглобина в течение 7–10 суток, что не влияет на самочувствие больного. В ряде случаев возможны субфебрильная лихорадка,

слабость, головная боль, насморк, першение в горле, миалгии, слабовыраженные ретикулоцито-, лимфоцито-, нейтро- и тромбоцитопения. Появление в крови специфических IgM к вирусному белку VP2 и IgG к вирусному белку VP1 способствует элиминации PVB19 из организма.

Таким образом, в большинстве случаев заболевание протекает в бессимптомной или стертой формах и практически не диагностируется. Это подтверждается данными эпидемиологических исследований – 40–60% населения серопозитивны уже к 30 годам и до 90% лиц старше 60 лет имеют антитела к парвовирусу B19 при отсутствии клинических проявлений заболевания в анамнезе [7]. У больных с гемолитической анемией и гемоглобинопатиями (серповидноклеточная анемия, наследственный микросфероцитоз, талассемии, ферментопатии) разрушение клеток-предшественников эритроцитов при репликации PVB19 и нарушение эритропоэза обычно приводит к транзиторному апластическому кризу.

Предполагается, что типичные клинические проявления парвовирусной инфекции – инфекционная эритема и артрит – развиваются у лиц с иммунной дисфункцией и обусловлены осаждением иммунных комплексов (ИК) в коже и синовиальных оболочках суставов, так как начало симптомов совпадает с появлением в крови IgM и IgG против вирусных структурных белков. Доказано, что при парвовирусной B19-инфекции существует корреляция между клиническими особенностями и специфичностью иммуноглобулинов: у пациентов с инфекционной эритемой преимущественно индуцируются IgG-антитела против кератина, тогда как при артрите – преимущественно против коллагена типа II [8].

Инфекционная эритема является классическим проявлением парвовирусной инфекции у детей. Заболевание начинается с лихорадки, недомогания, миалгии, которые продолжаются от 2 до 5 суток. Затем появляется характерная сыпь: ярко-красная пятнисто-папулезная сливная на щеках на фоне бледного носогубного треугольника (симптом «пощечины») и эритематозная на туловище и конечностях, приобретающая в течение нескольких дней кружевной (мраморный, сетчатый) рисунок. Высыпания могут сопровождаться зудом кожи, проявляться кореподобной, геморрагической сыпью, полиморфной эритемой. Возможен папуло-пурпурный синдром «перчаток и носков» (papular-purpuric «gloves-and-socks» syndrome, PPGSS), который характеризуется ограниченной пятнисто-папулезной эритемой кистей и стоп, в ряде случаев с геморрагическим компонентом, болезненностью, отеком и зудом в области высыпаний, шелушением кожи.

Артропатии у детей наблюдаются достаточно редко (8–10% случаев), возникают на фоне сыпи, после ее исчезновения или могут быть основным клиническим проявлением инфекции. Характерно симметричное поражение мелких суставов рук и ног (голеностопные, межфаланговые и пястно-фаланговые), коленные или тазобедренные суставы вовлекаются редко. В области поражения отмечается отечность, болезненность, которая может затруднять самостоятельное передвижение, возможна локальная гипертермия. Течение артропатий при PVB19-

инфекции доброкачественное, продолжительность процесса обычно не превышает 2–3 недели. Возможно затяжное течение без деструкции и дегенеративных изменений суставов [9].

PVB19 является одной из наиболее распространенных причин вирусных миокардитов, что обусловлено экспрессией Р-антигена кардиомиоцитами. Кроме того, недавно установлена способность вируса реплицироваться в клетках эндотелия коронарных сосудов [10]. Как следствие, развивается спазм коронарной артерии, ишемия миокарда и нарушение функции сердечно-сосудистой системы в целом. У детей парвовирусные миокардиты в основном характеризуются транзиторным нарушением сердечной деятельности и способностью к полному восстановлению. Редкие случаи выраженных нарушений функции левого желудочка с формированием тяжелой декомпенсированной сердечной недостаточности без трансплантации заканчиваются неблагоприятно [11]. В то же время имеются сообщения о выздоровлении детей с декомпенсированными миокардитами после длительной комплексной терапии (экстракорпоральная мембранная детоксикация, диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иммунодепрессанты, глюкокортикоиды) [12].

Типичные клинические проявления парвовирусной инфекции – инфекционная эритема и артрит – развиваются у лиц с иммунной дисфункцией и обусловлены осаждением иммунных комплексов в коже и синовиальных оболочках суставов, так как начало симптомов совпадает с появлением в крови IgM и IgG против вирусных структурных белков

В настоящее время известно, что парвовирусная B19-инфекция протекает в виде васкулита, гломерулонефрита, гепатита, менингита, энцефалита, тромбоцитопении, нейтропении. Обнаружена связь инфекции с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, пурпурой Шенлейна – Геноха, гемофагоцитарным синдромом. Кроме того, описаны случаи периферической нейропатии (плечевой плексит, парезы двигательных черепных нервов), обусловленные PVB19. Имеется сообщение об обнаружении ДНК PVB19 в мышечных биоптатах у двух пациентов с воспалительной миопатией [13–15].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Атипичные формы инфекции, протекающие без характерной инфекционной эритемы, представляют значительные трудности для диагностики. В связи с этим приводим клиническое наблюдение случая парвовирусной B19-инфекции у ребенка, протекавшей в виде кардита и миоизита.

Девочка 7 лет поступила в клинику СПбГПМУ с жалобами на лихорадку в течение 5 дней, выраженную слабость, сильные боли в мышцах.

Из анамнеза жизни известно, что девочка от 2-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания на ранних сроках. Роды срочные, вес при рождении – 3220 г, длина – 50 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов.

Растет и развивается по возрасту. На диспансерном учете на состояла. Привита по возрасту в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок. Перенесенные инфекционные заболевания: ветряная оспа, редкие ОРЗ (последнее 4 месяца назад).

Настоящее заболевание началось остро с повышения температуры тела до 38,0 °С, снижения аппетита, катаральных симптомов не было. На 4-й день сохранялась фебрильная лихорадка, появились боли в эпигастральной области, однократная рвота, отечность лица. Осмотрена педиатром, назначены пробиотик, энтеросорбент. На следующий день продолжала лихорадить до 37,8 °С, наросла общая слабость, стала вялой, сонливой, отказывалась от еды, жаловалась на боли в спине, верхних и нижних конечностях, в связи с чем была госпитализирована.

При поступлении состояние средней тяжести, в сознании, очень вялая. Кожа обычной окраски, мраморность, сыпи нет. Слизистая задней стенки глотки слабо гиперемирована. Небные миндалины I–II степени, налетов нет. Периферические лимфоузлы – не увеличены. Тоны сердца ясные, ритмичные, тахикардия до 140 ударов в минуту. Дыхание жесткое, хрипов нет, одышка до 44 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не пальпируются. Стула не было. Мочится достаточно. Менингеальные симптомы отрицательные. При обследовании в клиническом анализе крови: лейкоциты – $10,6 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилез до 76%, тромбоцитопения до $92 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 3 мм/ч. В биохимическом анализе крови: аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 161 Ед/л (норма до 38), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – 555 Ед/л (норма до 220). Общий анализ мочи – без патологии.

В настоящее время известно, что парвовирусная В19-инфекция протекает в виде васкулита, гломерулонефрита, гепатита, менингита, энцефалита, тромбоцитопении, нейтропении. Обнаружена связь инфекции с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, пурпурой Шенлейна – Геноха, гемофагоцитарным синдромом

В течение ночи нарос отек лица, появился акроцианоз. С подозрением на миокардит по тяжести состояния переведена в реанимационное отделение (6-й день болезни).

Диагноз острого кардита подтвержден по результатам инструментального исследования – Rg-графии органов грудной полости (умеренное увеличение размеров сердца, сглаженность талии) и ЭХО-кардиографии (гипертрофия левого и правого желудочков, без нарушения сократительной способности и диастолической дисфункции, сепарация листов перикарда жидкостью по задней стенке ЛЖ до 19 мм), а также лабораторных данных –

повышение уровня натрийуретического пептида (NT-proBNP) до 7020 (норма до 125,0).

Кроме того, в течение первых 5 дней наблюдения прогрессировали симптомы миопатии: отек кистей, стоп и голеней, резкая болезненность мышц конечностей при пальпации, невозможность самостоятельных движений. Учитывая выраженный болевой синдром, диффузное снижение мышечного тонуса и мышечной силы конечностей до 1–2 баллов, проведено МРТ-исследование (исключены объемные образования и воспалительные процессы в головном и спинном мозге). По данным электронейромиографии (ЭНМГ) исключена полинейропатия. В то же время при ультразвуковом исследовании выявлены диффузные воспалительные изменения мышц верхних и нижних конечностей (выраженный отек подкожной жировой клетчатки, повышенная васкуляризация мышц, множественные очаги дезорганизации мышечной ткани до 1–2 мм в диаметре). При динамическом наблюдении в крови наблюдались признаки нарастающего рабдомиолиза в виде значительного повышения содержания клеточных ферментов (КФК до 113571 Ед/л (норма до 168), КФК-МВ до $273,4 \text{ Нг/мл}$ (норма до 3,4), АЛТ до 742 Ед/л (норма до 55), АСТ до 2459 Ед/л , ЛДГ до 3769 Ед/л), а также ферритина до 302 мкг/л (норма до 120), миоглобина до $9283,4 \text{ нг/мл}$ (норма до 65,8) и тропонина 1 до $0,51 \text{ нг/мл}$ (норма до 0,01). В клиническом анализе крови на фоне нарастания лейкоцитоза до $20,8 \times 10^9/\text{л}$ и СОЭ до 26 мм/ч наблюдалось снижение количества эритроцитов до $2,8 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобина до 76 г/л, тромбоцитов до $81 \times 10^9/\text{л}$. В моче – транзиторные признаки инфекционной нефропатии (белок до 3 г/л, эритроциты – до 5–8 в поле зрения, гиалиновые цилиндры до 2–4).

В процессе дифференциального диагноза был получен отрицательный результат иммуноблота на антинуклеарные антитела и антитела при полимиозите, что позволило исключить и аутоиммунный генез рабдомиолиза. С целью выявления этиологической причины воспалительной миопатии проведено лабораторное исследование на инфекционные возбудители. Учитывая фебрильную лихорадку, боли в животе, боль в мышцах, кардиопатию, лабораторные маркеры рабдомиолиза, ребенок был обследован на энтеровирусную инфекцию, иерсиниозы, герпесвирусные инфекции – результаты отрицательные. Количественным методом ПЦР в крови выявлена ДНК РВВ19 ($5,2 \times 10^3 \text{ МЕ/мл}$), что в сочетании с клиническими проявлениями (выраженные анемия и тромбоцитопения) позволило диагностировать парвовирусную В19-инфекцию.

Получала комплексную этиопатогенетическую терапию, которая включала рекомбинантный человеческий интерферон-альфа ректально, иммуноглобулин человека внутривенно два введения через 3 дня, метилпреднизолон 3 дня, фосфокреатин, ибупрофен, проводилась коррекция электролитных нарушений и диуреза. На фоне лечения через 2 дня перестала лихорадить, с 3-го дня отмечалось улучшение самочувствия, аппетита, с 6-го дня зафиксирована стабилизация миолиза и сердечно-сосудистой деятельности, начала самостоятельно переворачиваться и садиться в постели, переведена в педиатриче-

ское отделение кардиоревматологического профиля. Со второй недели к терапии добавлены комплекс витаминов группы В, массаж, лечебная физкультура. На третьей неделе (4-я неделя болезни) движения восстановились в полном объеме, начала самостоятельно ходить. По результатам контрольного лабораторного и инструментального обследования отмечались остаточные признаки мышечного и сердечного вовлечения. Выписана в удовлетворительном состоянии на 25-й день наблюдения с диагнозом «Парвовирусная В19-инфекция, смешанная форма (кардит, миозит)». Осложнение: острый рабдомиолиз, интраинфекционная нефропатия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острый миозит является достаточно редкой патологией детского возраста и возникает в основном как осложнение гриппа. При этом выраженность проявлений варьирует от легкой миалгии до тяжелого рабдомиолиза с развитием декомпенсации миокарда и нарушением мышечных функций. Мы наблюдали первый случай парвовирусной В19-инфекции у ребенка, протекавшей в виде сочетанного поражения сердца и скелетной мускулатуры.

Парвовирус В19 как причина миозита регистрируется крайне редко. В настоящее время в зарубежной литературе имеются лишь единичные сообщения о данной патологии. В связи с малым количеством наблюдений патогенез миопатии при парвовирусной В19-инфекции остается неясен. Так, в двух случаях у детей миозит развился во время сыпи (стадия продуцирования антител и образования ИК), что позволило авторам предположить иммунокомплексную природу миолиза [16, 17]. Однако Ishikawa A. с соавт. наблюдали случай нарастания мышечной слабости и КФК в крови у ребенка с легкими симптомами респираторной инфекции, контактного с больной инфек-

ционной эритемой сестрой [18]. Несмотря на отсутствие экзантемы, диагноз был подтвержден выявлением в крови специфических IgM и ДНК PVB19, а острый рабдомиолиз был расценен как возможное проявление парвовирусной В19-инфекции.

Парвовирус В19 как причина миозита регистрируется крайне редко. В настоящее время в зарубежной литературе имеются лишь единичные сообщения о данной патологии. В связи с малым количеством наблюдений патогенез миопатии при парвовирусной В19-инфекции остается неясен

В приведенном наблюдении начало кардита и миопатии у ребенка в первые дни заболевания также свидетельствовало против иммунокомплексной природы поражения. К тому же введение иммуноглобулина во время активной циркуляции вируса в крови так и не привело к развитию иммуноопосредованных симптомов (сыпи и артропатии) [19].

До настоящего момента прямых доказательств роли PVB19 в развитии миозита не получено. Однако быстрый клинический и лабораторный ответ у наблюдаемой пациентки явился результатом адекватной комплексной терапии, в том числе за счет раннего применения препаратов с противовирусным и иммуномодулирующим действием. Это может служить косвенным доказательством прямого вирусного эффекта в развитии миопатии.

Таким образом, PVB19 следует рассматривать как потенциальный причинный фактор у пациентов с миозитом, особенно при отсутствии инфекционной эритемы. Для выявления истинных механизмов поражения мышечных клеток необходимы углубленные исследования, в том числе с проведением биопсии пораженных мышц.

ЛИТЕРАТУРА

1. Weigel-Kelley KA, Yoder MC, Srivastava A. Recombinant human parvovirus B19 vectors: erythrocyte P antigen is necessary but not sufficient for successful transduction of human hematopoietic cell. *J. Virol.* 2001, 75: 4110-4116.
2. Brown KE, Hibbs JR, Gallinella G, Anderson SM, Lehman ED, McCarthy P, et al. Resistance to parvovirus B19 infection due to lack of virus receptor (erythrocyte P antigen). *N Engl J Med* 1994; 330:1192-6. poietic cells. *J. Virol.*, 2001, 75: 4110-6.
3. Lunardi C, Tinazzi E, Bason C et al. Human parvovirus B19 infection and autoimmunity. *Autoimmun Rev*, 200, 8(2): 116-20.
4. Lefrère JJ, Servant-Delmas A, Candotti D et al. Persistent B19 infection in immunocompetent individuals: implications for transfusion safety. *Blood*, 2005, 106: 2890-2895.
5. Broliden K, Tolfvenstam T, Norbeck O. Clinical aspects of parvovirus B19 infection. *J Intern. Med.*, 2006, 260: 285-304.
6. Парвовирусные инфекции: клиническая картина, общие сведения. <http://humbio.ru/humbio/vir4pdd/000a11f7.htm>.
7. Parvovirus B19 Infection <http://emedicine.medscape.com/article/961063-overview#a6>.
8. 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.
9. Инфекционная эритема (пятая болезнь). http://humbio.ru/humbio/infect_har/001fc3e6.htm.
10. Luo Y, Qiu J. Human parvovirus B19: a mechanistic overview of infection and DNA replication. *Future Virol*, 2015, 10(2): 155-167.
11. Molina KM, Garcia X, Denfield SW et al. Parvovirus B19 myocarditis causes significant morbidity and mortality in children. *Pediatric Cardiology*, 34(2): 390-397.
12. Munro K, Croxson MC, Thomas S et al. Three cases of myocarditis in childhood associated with human parvovirus (B19 virus). *Pediatric cardiology*, 2013, 24(5): 473-475.
13. B19 Infection Clinical Presentation. <http://emedicine.medscape.com/article/961063-clinical>
14. Scanff JL, Vighetto A, Mekki Y et al. Acute ophthalmoparesis associated with human parvovirus B19 infection. *Eur. J. Ophthalmol.*, 2010, 20(4): 802-804.
15. Oliver ND, Millar A, Pendleton A. A Case Report on Parvovirus B19 associated myositis. Case reports in Rheumatology. 2012, article ID 250537, 2 pages.
16. Kishore J, Singh J. Detection of parvovirus B19 in a case of erythema infectiosum with myositis. *Indian Pediatrics*, 2006, 43: 814-817.
17. Koliou M, Karaoli E, Soteriades ES et al. Acute hepatitis and myositis associated with erythema infectiosum by parvovirus B19 in an adolescent. *BMC Pediatr*, 2014, 14: 6.
18. Ishikawa A, Yoto Y, Ohya K et al. Rhabdomyolysis associated with human parvovirus B19 infection in a patient with Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *J. Child. Neurol.*, 2014, 29(7): 977-9.
19. Парвовирусные инфекции: патогенез. http://humbio.ru/humbio/infect_har/00300d07.htm#001fc3e6.htm.