



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016  
УДК [616.98:578.822.2]-036.22

## Клинико-эпидемиологические особенности и профилактика парвовирусной инфекции

НИКИШОВ О.Н., подполковник медицинской службы (Mikhailjio@yandex.ru)<sup>1</sup>  
КУЗИН А.А., доктор медицинских наук, подполковник медицинской службы<sup>1</sup>  
АНТИПОВА А.Ю., кандидат биологических наук<sup>2</sup>  
ЛАВРЕНТЬЕВА И.Н., доктор медицинских наук<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург; <sup>2</sup>НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург

*Клинические проявления парвовирусной инфекции имеют разные нозологические формы, что требует проведения дифференциальной диагностики как с другими вирусными инфекциями, так и с неинфекционными заболеваниями. Эта патология актуальна для социально значимых контингентов — организованных коллективов, женщин детородного возраста, доноров крови и пациентов с заболеваниями крови. Эпидемиологическая значимость парвовирусной инфекции определяется широким распространением возбудителя с развитием эпидемических вспышек (преимущественно в организованных коллективах), возможностью его передачи при гемотрансфузиях. Для определения масштаба распространения этой инфекции решающее значение имеют лабораторные методы исследования, позволяющие выявить наличие ее маркеров. Важным показателем, характеризующим иммунорезистентность к парвовирусной инфекции, является состояние специфического противовирусного иммунитета.*

**К л ю ч е в ы е с л о в а:** парвовирус человека В19, парвовирусная инфекция, клинические проявления, эпидемиологическая значимость, профилактические мероприятия.

*Nikishov O.N., Kuzin A.A., Antipova A.Yu., Lavrenteva I.N. — Clinical and epidemiological peculiarities and prophylaxis of parvoviral infection. Clinical manifestations of parvovirus infection have different nosological forms, which requires a differential diagnosis with other viral infections, as well as non-communicable diseases. This pathology relevant to socially significant contingents — organized groups, women of childbearing age, blood donors and patients with blood diseases. The epidemiological significance of parvovirus infection is determined by the prevalence of the pathogen with the development of epidemic outbreaks (mainly in organized groups), the possibility of its transmission by blood transfusions. To determine the prevalence of this infection are critical laboratory research methods to identify the presence of its markers. An important indicator of the immunoresistance to parvovirus infection is a state of specific immune anti-virus.*

**К е у w o r d s:** human parvovirus B19, parvovirus infection, clinical manifestations, epidemiological importance, preventive measures.

**П**арвовирусная инфекция (ПВИ) — облигатный антропоноз вирусной этиологии с аэрозольным механизмом передачи возбудителя — клинически характеризуется невыраженными симптомами общеинфекционной интоксикации, артралгией, невезикулярной сыпью, поражением суставов, тератогенным действием и развитием апластического криза у больных с гемолитической анемией.

Возбудитель ПВИ — парвовирус человека В19 (PV В19 от лат. *Parvo* — мелкий) был обнаружен и выделен британским вирусологом Y.Cossart с соавтора-

ми в плазме крови здорового донора в 1975 г. [11]. Однако патогенное действие вируса было выявлено лишь в 1981 г.

Он обладает высокой устойчивостью к воздействию факторов внешней среды: хорошо выдерживает замораживание, сохраняет активность после нагревания до температуры 56 °С в течение нескольких часов. Устойчив к органическим растворителям (хлороформ, эфир, спирт и др.), к физическим методам инактивации, к формалину в концентрации 0,1%. Выдерживает воздействие обычных дезинфектантов (хлорсодержащие агенты,



формальдегид и др.). В то же время чувствителен к кипячению (инактивируется моментально) и снижению рН среды до 3,0, а также к ультрафиолетовому облучению [1].

Вирус обладает тропизмом к активно делящимся клеткам в S-фазе, происходит репликация в основном в клетках-предшественниках эритроидного ряда (эритробластах), мегакариоцитах и макрофагах костного мозга, селезенки, а также в тканях легких, печени, миокарда, почек, клетках эндотелия плаценты и синовиальных оболочках плода.

Главным клеточным рецептором для парвовируса B19 является P-антиген эритроцитов. Вирионы проникают в клетку путем эндоцитоза. Из цитоплазмы вирионы перемещаются в ядро. От момента заражения клетки до обнаружения ДНК вируса в ядре проходит 2–6 ч.

В настоящее время выделено три генотипа парвовируса человека, они различаются на нуклеотидном уровне на 10–15% [2]. Несмотря на генетические различия между штаммами парвовируса B19, выделяют всего один серотип этого возбудителя. В мире наиболее распространен 1 генотип. Кроме этого, в результате исследований была показана возможность одновременной циркуляции вирусов трех генотипов на территории одной страны [10].

Таксономическое положение вируса несколько раз пересматривалось. В 2013 г. вирус был назван *Primate Erithroparvovirus 1*. Он относится к семейству *Parvoviridae*, подсемейству *Parvovirinae*, роду *Erythroparvovirus* [12].

Источником инфекции является больной человек. Парвовирус B19 не поражает животных. Заболевание передается преимущественно воздушно-капельным путем. Возможна передача вируса при переливании крови и ее компонентов (VIII и IX факторов крови, что подтверждено у детей с гемофилией, получавших факторы свертывания от большого количества доноров), при пересадке органов и костного мозга, а также трансплacentарно. Больной наиболее заразен в период до появления сыпи.

ПВИ широко распространена во всем мире и отличается разнообразием кли-

нических проявлений. Спорадические случаи заболевания регистрируются круглогодично, но наблюдаются сезонные вспышки с проявлением в форме инфекционной эритемы в конце зимы, весной и в начале лета. Рост заболеваемости отмечается каждые 3–5 лет, т. е. для ПВИ характерны циклические колебания. Описаны 3–4-летние и 5–7-летние эпидемические циклы.

Основная возрастная группа, среди которой циркулирует вирус, — это дети от 1 года до 15 лет. В дошкольных и школьных учреждениях регистрируются эпидемические очаги, в которых поражаются от 40 до 60% детей. Вспышки нередко имеют затяжной характер, продолжаясь в организованных коллективах в течение нескольких месяцев. После перенесенного заболевания сохраняется пожизненный иммунитет. В то же время описаны случаи повторного заражения людей, имеющих иммунодефицитное состояние. Приблизительно у 70–75% взрослых людей можно обнаружить специфические IgG антитела в сыворотке крови. ПВИ характеризуется невысокой контагиозностью: вспышки заболевания развиваются в условиях длительного и тесного контакта (семьи, организованные детские и взрослые коллективы). Индекс контагиозности составляет от 15 до 30%.

Вирус попадает в организм человека через слизистые оболочки, затем проникает в кровь, костный мозг и поражает клетки-предшественники эритроидного ряда с их лизисом и аплазией. Избирательное поражение вирусом именно этих клеток обусловлено наличием у них рецептора (P-антигена) к вирусу и транскрибирующих факторов, облегчающих репликацию возбудителя [14]. P-антиген присутствует также на мегакариоцитах, эндотелиальных клетках, плаценте и фетальных кардиомиоцитах, что, возможно, имеет значение в патогенезе заболевания при трансплacentарной передаче вируса, развитии сыпи, синдрома внезапной детской смерти. Вирус не поражает клетки миелоидного ростка.

У людей с нормальным иммунитетом при ПВИ отмечается небольшое, клинически малозаметное снижение продукции эритроцитов, в то время как у боль-



ных с гемолитической анемией возникает апластический криз, который является результатом внезапного нарушения (остановки) эритропоэза.

Для больных с врожденным или приобретенным иммунодефицитом характерно развитие хронической инфекции из-за неспособности иммунной системы к выработке достаточного количества нейтрализующих антител. Для этой группы больных характерны постоянная вирусемия и обнаружение вирусной ДНК в костномозговых клетках.

Лица, у которых генетически обусловлено отсутствие Р-антигена на клетках, не болеют парвовирусной инфекцией.

Классификация клинических проявлений парвовирусной инфекции приведена в табл. 1.

Особенностью ПВИ является двухэтапность проявления клинических симптомов. Первый этап сопровождается максимальным уровнем вирусемии. Через 10–12 сут после инфицирования

парвовирусом В19 в организме человека вырабатываются специфические IgM, циркулирующие в крови в течение 1–3 мес. Клинически это проявляется лихорадкой, ознобом, мышечной и головной болью. На втором этапе наблюдается сыпь и артралгия. Через 2–3 сут после IgM появляются IgG и определяются в течение всей жизни человека.

ДНК парвовируса В19 длительное время может выявляться в материале иммунокомпетентных лиц. В анализе крови выявляются невыраженная анемия, низкое содержание ретикулоцитов. В ряде случаев отмечаются нейтропения и тромбоцитопения, повышенная СОЭ.

Наиболее частой клинической формой ПВИ является инфекционная эритема [6]. Инкубационный период составляет от 4 до 14 сут, но может затягиваться до 20 сут.

Инфицирование беременных парвовирусом В19 может привести к поражению плода [15].

Таблица 1

**Классификация клинических проявлений парвовирусной инфекции [3]**

Вид клинических проявлений	Характер клинических проявлений
Приобретенная ПВИ	
Тип	Типичные: инфекционная эритема (преимущественно у детей) Атипичные: артралгическая, гепатитная, бессимптомная (преимущественно у взрослых)
Тяжесть (форма)	Легкая Среднетяжелая Тяжелая
Течение:	
А. По длительности	Острое (до 1 мес) Затяжное (до 3 мес) Хроническое (свыше 3 мес): непрерывное; рецидивирующее
Б. По характеру	Неосложненное Осложненное (с наслоением вторичной инфекции)
Врожденная ПВИ	
1. Водянка плода 2. Врожденная хроническая анемия 3. Синдром внезапной детской смерти	



Впервые сообщения о связи между ПВИ и неблагоприятными исходами для плода появились в 1984 г., когда при неиммунной водянке были выявлены IgM. Во время беременности ПВИ диагностируется редко, однако она может приводить к прерыванию беременности, внутриутробному инфицированию и гибели плода. Вирус обладает тропизмом к быстро делящимся нормобластам плода и способен вызывать тяжелую гемолитическую анемию и неиммунную водянку.

Наиболее опасным периодом являются конец I и начало II триместров (с 10 до 28 нед гестации), когда вероятность заражения плода составляет около 33%, а его гибели – 9%. В это время происходит формирование кроветворной системы. При врожденной ПВИ поражаются незрелые предшественники эритропоэза в костном мозге, сердечная мышца и печень плода.

Клинические проявления ПВИ у беременных не имеют отличительных признаков. Наиболее часто встречаются инфекционная эритема и артропатии, однако заболевание может протекать и в бессимптомной форме.

Точный диагноз можно установить только при помощи лабораторного обследования больного – серологического тестирования (определение IgG и IgM в крови). В табл. 2 приводятся результаты серологического обследования женщин и прогнозирование возможных осложнений для плода [8].

По данным ВОЗ, прогнозируемый неблагоприятный исход беременности при заражении женщины парвовирусом В19 в первые 12 нед, на сроке 13–20 нед и после 20-й недели составляет 19, 15 и 6% соответственно.

Если при серологическом исследовании выявляются IgG и нет IgM, значит у беременной есть иммунная защита. При отсутствии IgG и IgM пациентка восприимчива к инфекции, поэтому необходимо повторное исследование через 2–4 нед. При выявлении IgM подтверждается острая ПВИ, таких пациенток нужно тщательно наблюдать с целью выявления водянки плода (через 2–4 нед после сероконверсии необходимо еженедельное УЗИ плода).

При выявлении водянки плода показаны амниоцентез и кордоцентез. При инфицировании плода в его крови обнаруживаются IgM к парвовирусу и признаки анемии. Отсутствие IgM до 24-й недели беременности не исключает диагноза внутриутробной ПВИ вследствие несовершенства иммунной системы плода; в этом случае показано определение парвовируса методом ПЦР-диагностики в околоплодных водах, полученных при амниоцентезе [4].

Вирусная безопасность при переливании крови и ее компонентов, является одной из важнейших проблем в трансфузиологии. Среди вирусов, передающихся при гемотрансфузиях, – парвовирус В19 [5]. По данным отечественных и зарубежных авторов, около 1% обследован-

Таблица 2

**Результаты серологического обследования женщин и прогнозирование возможных осложнений для плода**

Результат обследования	Интерпретация полученных данных
IgG+, IgM-	Перенесенная в прошлом инфекция (нет риска для плода)
IgG+, IgM+	Инфекция в течение последних 7–120 дней (возможен риск для плода)
IgG-, IgM+	Острая инфекция (максимальный риск для плода)
IgG-, IgM-	Мать не обладает специфическим иммунитетом, есть риск заражения. Нет признаков острой инфекции. Если женщина была в очаге или в контакте с больным, необходимо повторить серологическое исследование через 2–4 нед. При этом появление IgM указывает на острую инфекцию



ных доноров имели в крови парвовирус В19 с концентрацией, потенциально опасной для инфицирования реципиентов [7]. При вирусной нагрузке  $10^5$  копий ДНК PV В19/мл и выше 50% реципиентов могут инфицироваться парвовирусом В19. Поэтому донорскую кровь необходимо исследовать на наличие ДНК PV В19 и выбраковывать пулы с концентрацией вируса  $10^5$  и выше копий/мл.

Несмотря на продолжающиеся дискуссии о целесообразности скрининга доноров на маркеры парвовируса В19, ведущие мировые производители крови и ее компонентов с 2002 г. начали добровольное тестирование на наличие возбудителя этой категории лиц.

Включение данного стандарта в перечень обязательных исследований крови доноров будет предупреждать проведение трансфузии от доноров, имеющих в крови вирус в концентрации  $\geq 10^5$  копий/мл, потенциально опасной для реципиентов [13].

ПВИ необходимо дифференцировать с корью, краснухой, энтеровирусной инфекцией, псевдотуберкулезом и аллергическими состояниями. Методы лабораторной диагностики подразделяются на непрямые (серологические и гистологические) и прямые (непосредственное обнаружение вируса – электронная микроскопия и диагностика с помощью *полимеразной цепной реакции* – ПЦР). Следует отметить, что отечественных тест-систем для серодиагностики ПВИ в настоящее время не разработано.

IgM выявляются непосредственно перед появлением клинических симптомов, достигают пика через 2–3 нед и сохраняются приблизительно 3 мес. Появление IgM часто совпадает с началом сыпи или артропатий, что указывает на иммунную природу этих клинических проявлений. IgG выявляются через несколько дней после появления IgM и остаются на всю жизнь, обеспечивая пожизненный иммунитет. При гистологическом исследовании аутопсийных образцов или проб крови плода при В19-инфекции обнаруживаются характерные внутриядерные включения в норабластиках.

Идентификация вируса в культуре практически не применяется, поэтому прямые методы выявления вируса ограничены электронной микроскопией и ПЦР-диагностикой. При электронной микроскопии вирус выявляется в асцитической жидкости плода, крови, различных его органах и тканях. Наиболее чувствительный и быстрый метод определения парвовируса В19 – ПЦР-диагностика, которая является методом выбора для выявления внутриутробной и неонатальной инфекции, а также для диагностики ПВИ у беременных серонегативных женщин. Вирусная ДНК в сыворотке беременной выявляется с помощью ПЦР только в продромальный период до появления сыпи. При сравнении чувствительности ПЦР-диагностики и серологического исследования было показано, что IgM выявляются только у 20% плодов, инфицированных парвовирусом. ПЦР-диагностика эффективна в обнаружении вируса как в амниотической жидкости, так и в пуповинной крови.

Особое значение в профилактике ПВИ имеют эпидемиологический мониторинг и обоснование мероприятий по ее ранней диагностике и предупреждению у людей из групп риска.

Основными направлениями профилактики этой инфекции являются:

- раннее активное выявление больных, их изоляция и при необходимости госпитализация;
- влажная уборка, регулярное проветривание помещений, применение бактерицидных облучателей воздуха закрытого типа;
- исключение проведения трансфузий от доноров, имеющих в крови парвовирус В19 с концентрацией  $10^5$  копий/мл;
- недопущение беременных женщин из состава медицинского персонала к уходу за больными с апластическими кризами.

Специфическая профилактика PV В19-инфекции не разработана. В настоящее время проводятся исследования с целью получения вакцины с помощью зараженной линии клеток насекомых, которая экспрессирует белки капсида PV В19, не





вызывающие заболевания, но обладающие иммуногенными свойствами [9].

В связи с тем что ПВИ является одной из малоизученных проблем в эпидемиологии и клинической медицине, для профилактики и эффективного лечения этого заболевания необходимо решить следующие задачи.

1. Обстоятельно исследовать и оценить клинико-эпидемиологические проявления ПВИ с целью расширения представлений об особенностях эпидемического процесса, проведения дифференциальной диагностики со сходными заболеваниями и разработки необходимых параметров для системы профилактических мероприятий и диспансерно-динамического наблюдения.

2. Для предупреждения передачи ПВИ включить ее определение в пере-

чень обязательного лабораторного обследования для лиц из социально значимых групп (доноров крови и ее компонентов, беременных и лиц из организованных коллективов).

3. Определить пути решения проблемы выявления и обеспечить учет случаев ПВИ в системе государственного санитарно-эпидемиологического надзора.

4. Повысить информированность населения и медицинского персонала в вопросах профилактики ПВИ с целью рационального донорства и планирования беременности, качественного и эффективного проведения обсервированных лечебно-профилактических мероприятий в эпидемических очагах «детских инфекций».

5. Разработать отечественные тест-системы для серологической диагностики ПВИ.

## Литература

1. Алимбарова Л.М. Парвовирусы (Parvoviridae) / Медицинская вирусология. Руководство / Под ред. Д.К.Львова. — М.: Мед. информ. агентство, 2008. — С. 276–284.

2. Лаврентьева И.Н., Антипова А.Ю. Парвовирус В19 человека: характеристика, возбудителя и диагностика обусловленной им инфекции // Инфекция и иммунитет. — 2013. — Т. 3, № 4. — С. 311–322.

3. Ливада А.И. Парвовирусная В19 инфекция // Педиатр онлайн. — 2012. URL: <http://03online.com/news/pediatr/1-0-12> (дата обращения: 10.05.2016).

4. Макаров О.В., Алешкин В.А., Савченко Т.Н. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Учебник. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 464 с.

5. Попцов А.Л. Значение индикации ДНК парвовируса В19 в обеспечении инфекционной безопасности плазмы для фракционирования: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 2015. — С. 14.

6. Тихонова Н.Т. Оценка распространения парвовирусной инфекции в Москве // Информационное письмо Комитета здравоохранения г. Москвы. — 2004. — № 11.

7. Филатова Е.В., Новикова Н.А., Зубкова Н.В. и др. Определение маркеров парвовируса В19 в образцах крови доноров // Микробиол.,

эпидемиол. и иммунология. — 2010. — № 5. — С. 67–70.

8. Anderson L.J. et al. Risk of infection following exposures to human parvovirus B19 // Behring Inst. Mitt. — 1990. — N 85. — P. 60–63.

9. Chandramouli S. et al. Generation of a parvovirus B19 vaccine candidate // J. Vaccine. — 2013. — Vol. 31. — P. 3872–3878.

10. Corcoran A., Doyle S. Advances in the biology, diagnosis and host-pathogen interactions of parvovirus B19 // J. Med. Microbiol. — 2004. — Vol. 53. — P. 459–475.

11. Cossart Y.E., Field A.M., Cant B., Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera // Lancet. — 1975. — Vol. 1, N 7898. — P. 137–142.

12. International Committee on Taxonomy of Viruses. URL: [http://ictvonline.org/virus\\_taxonomy.asp](http://ictvonline.org/virus_taxonomy.asp) (дата обращения: 10.05.2016).

13. Juhl D., Steppat D., Gorg S., Henning H. Parvovirus infections and blood donors // Transfus. Med. Hemother. — 2014. — Vol. 41. — P. 52–59.

14. Weigel-Kelley K.A., Yoder M.C., Srivastava A. Recombinant human parvovirus B19 vectors: erythrocyte P antigen is necessary but not sufficient for successful transduction of human hematopoietic cells // J. Virol. — 2001. — Vol. 75, N 9. — P. 4110–4116.

15. Wong A., Tan K.H., Tee C.S., Yeo G.S.H. Seroprevalence of Cytomegalovirus, Toxoplasma and parvovirus in pregnancy // Singapore Med. J. — 2000. — N 4. — P. 151–155.