

# Парвовірус В19 та його роль у патології людини

**І.В. Дзюблик, О.В. Ковалюк**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті систематизовані сучасні дані актуальної міждисциплінарної проблеми – В19-парвовірусної інфекції. З позиції лікаря-вірусолога представлені особливості збудника, патогенез В19-парвовірусної інфекції. Наведено зв'язок В19 парвовірусної інфекції з широким спектром патологічних станів у дітей, вагітних жінок та дорослих. Розглянуті можливості сучасної лабораторної діагностики та заходи профілактики В19-парвовірусної інфекції.

**Ключові слова:** парвовірус В19, парвовірусна інфекція, внутрішньоутробна інфекція, інфекційна еритема, лабораторна діагностика, профілактика.

В19-парвовірусна інфекція – значно поширене інфекційне захворювання антропонозної природи. Заявивши про себе наприкінці XIX століття клінічними проявами інфекційної еритеми, парвовірус В19 сьогодні «переконливо довів» свою причетність до виникнення численних патологічних станів [1, 6, 14, 17, 33, 38]. Інфікування парвовірусом В19 може ініціювати широкий спектр клінічних проявів: від легких, безсимптомних форм до важких поліорганных та системних уражень [1, 7, 38, 42]. Шляхи передачі збудника зумовлюють можливість формування патології вагітності та плода, ризик інфікування немовлят, дітей та дорослих [2, 5, 9, 28, 37]. Так, при інфікуванні серонегативних жінок під час вагітності у 30–50% випадків виникає ризик переривання вагітності та внутрішньоутробного інфікування плода [5, 28, 35, 36]. Унаслідок інфікування парвовірусом В19 у пацієнтів з суттєвими порушеннями системи кровотворення з'являються важкі гематологічні ускладнення (наприклад транзиторний апластичний криз) [38]. У ревматологічній практиці майже 80% випадків артритів у дорослих пов'язують з парвовірусом В19 [34]. Вважають, що В19 парвовірусна інфекція відіграє певну пускову функцію у розвитку хронічного поліартриту та хвороби Шенлейна–Геноха [2].

Ймовірність передачі збудника реципієнтам крові та її компонентів в результаті гемотрансфузій або під час інфузії контамінованих продуктів крові робить актуальною проблему парвовірусної В19-інфекції у донорстві [4, 28, 30].

В19-парвовірусна інфекція є реальною загрозою життю та здоров'ю для імунокомпрометованих осіб [3]. Клінічна маніфестація інфекції можлива у пацієнтів після трансплантації органів, що може призвести до їхнього відторгнення. У реципієнтів органів, яким призначена імуносупресивна терапія, парвовірус В19 може спричинити гостру або хронічну апластичну анемію, панцитопенію, гепатит, міокардит, пневмонію [43–45]. В19-парвовірусну інфекцію вважають однією з етіологічних причин анемії у ВІЛ-інфікованих, особливо за відсутності високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ) [16, 46].

Отже, різноманітні клінічні форми В19-парвовірусної інфекції сьогодні виходять за межі, окреслені МКХ-10 (Клас І. Деякі інфекційні та паразитарні хвороби): В08.3 – еритема інфекційна (п'ята хвороба) і В34.3 – парвовірусна інфекція неуточнена. Таким чином, сьогодні з клінічними проявами В19-парвовірусної інфекції мають справу лікарі різних спеціальностей. Тому проблема набула медико-соціальної актуалізації та перебуває в сфері наукових інтересів лікарів загальної практики–сімейної медицини [1, 2, 13, 23, 28].

**Історична довідка.** Перше згадування про інфекційну еритему пов'язане з іменем німецького педіатра Чамера, який описав її

симптоматику у XIX ст. У середині 80-х років XIX ст. інфекційна еритема була виокремлена як самостійна нозологічна одиниця та названа «п'ятою хворобою» [37]. Ця назва пов'язана з тим, що дана інфекція описана п'ятою за рахунком після кору, скарлатини, червоної висипки та хвороби Філатова – класичних екзантематозних захворювань у дітей. Згодом, у XX ст., була встановлена вірусна етіологія описаного захворювання. Так, у 1974 р. Yvonne Cossart та співавтори (Лондон) уперше виявили в плазмі крові здорових донорів та описали парвовірус В19. Вірус було виявлено під час дослідження крові донорів на наявність вірусного гепатиту В (ВГВ). Числом «В19» була позначена пробірка зі зразком крові, в якій вірус був вперше знайдений. Виявлений вірус був названий «сироватковий парвовірусоподібний агент В19» [12]. Згодом, у 1995 р., вірус був класифікований як еритровірус, тобто такий, що репродукується переважно у клітинах–попередниках еритроцитів та перейменований у «вірус В19», або «В19 V».

Етіологічну роль парвовірусоподібного агента В19 у розвитку транзиторного апластичного кризу у дітей із серпоподібноклітинною анемією уперше встановлено J. Pattison та співавторами у 1981–1983 рр. У той самий період, під час спалаху «п'ятої хвороби» у Великій Британії, був виявлений зв'язок між новим вірусним агентом та розвитком інфекційної еритеми у дітей. Згодом була підтверджена причетність парвовірусу В19 до розвитку артропатії [48].

**Структура та класифікація парвовірусу В19.** Парвовірус В19 належить до ДНК-вмісних вірусів. Це прості за своєю будовою, безоболонкові віруси, що мають чи не найменші розміри серед представників царства *Vira* – 18–26 нм (від лат. *parvum* – маленький). Віріон складається з ДНК та білкової оболонки – капсиду (мал. 1, 2).

Віріон (вірусна частка) за формою є сферичним. Капсид вірусної частки утворений 60 симетрично розташованими капсомерами і має кубічний тип симетрії [7, 8, 28, 30].

Геном парвовірусу В19 представлений особливою лінійною однитковою нефрагментованою молекулою ДНК (4–6×10<sup>3</sup> н.о.). Особливість полягає у тому, що у вірусу В19 у рівних пропорціях зустрічаються віріони, що мають у якості геному молекулу ДНК-плюс (тобто з позитивною полярністю) та віріони, що мають геном з ДНК негативної полярності (ДНК-мінус).

Геном парвовірусу В19 кодує 2 структурних білка VP1 та VP2 та 1 неструктурний білок, що не входить до складу вірусу.

Капсид вірусу В19 складається з 2 структурних білків VP1 та VP2. Протеїн VP1 (83 кДа) є мінорним, його доля у віріоні близько 4%. Він розпізнається В- і Т-лімфоцитами та є основним антигеном, на який в організмі людини синтезуються віруснейтралізуювальні антитіла. Мажорним протеїном капсиду є білок VP2 (58 кДа), який утворює 2/3 капсиду; на нього припадає приблизно 96% його маси.

Парвовірус В19 має 1 неструктурний білок NS1 (77 кДа), який не входить до складу вірусної частки, проте забезпечує процес репродукції вірусу в чутливій клітині. Протеїн NS1 має цитотоксичні властивості та ініціює апоптоз інфікованої клітини.

Проста будова парвовірусу В19 робить його одним з найбільш стійких вірусів до дії фізико-хімічних чинників, органічних розчинників (хлороформу, ефіру, жовчі, трипсину, спирту) та змін рН-середовища. Так, збудник добре зберігається при низьких температурах. В19 зберігає інфекційну активність

при 56°C протягом 1 год. Парвовіруси чутливі до кип'ятіння (інактивуються майже моментально) та дії деяких дезінфектантів (гіпохлорид, глутаральдегід, формальдегід, β-пропіолактон, луѓи та ін.). У 0,5% розчині формаліну, їдкого натру або їдкого калію парвовіруси інактивуються протягом доби [7, 8].

Парвовірус В19 належить до родини Parvoviridae підродини Parvovirinae роду Erythrovirus (грец. *erythros* – червоний) [29].

У світі сьогодні циркулює три основних генотипи В19. Генотип 1 частіше виявляють у дітей, генотипи 2 і 3 – у дорослих осіб, донорів плазми, а також у пацієнтів з імунodefіцитом. Вважають, що діти, інфіковані першим генотипом В19, надалі у дорослому віці на фоні імуносупресії можуть бути реінфіковані 2 і 3 генотипами, проте медичне значення та місце 2 та 3 генотипів у патології людини наразі визначають [7].

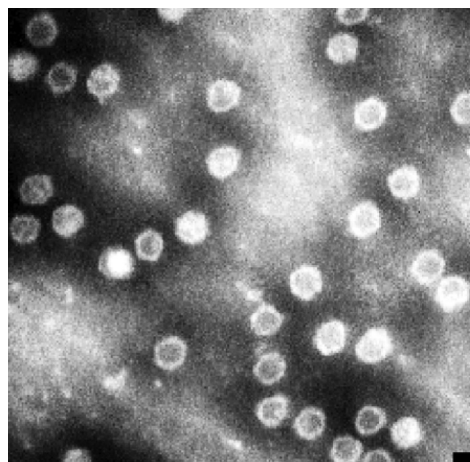
**Репродукція парвовірусу В19.** Характерною особливістю парвовірусів, зокрема парвовірусу В19, є те, що вони реплікуються тільки в клітинах, що активно діляться, – насамперед це клітини-попередники еритроцитів у кістковому мозку та селезінці. Репродукція вірусу у клітинах супроводжується цитотоксичним впливом. Ураження клітин еритроїдного походження відбувається через цитотоксичність вірусного білка. Є дані, що цей процес спричинює неструктурний білок NS1 [49]. До клітин-мішеней парвовірусу В19 відносять також інші «молоді» клітини, зокрема, ендотеліальні клітини, клітини плаценти, міокарда, нирок, печінки, що здатні експресувати на своїй поверхні специфічні рецептори, необхідні для розпізнавання, прикріплення та проникнення вірусу у чутливу клітину [7, 8, 23, 28, 30]. Таким клітинним рецептором є Р-антиген, а корецептором - α5β1-інтегрин. Як клітинний рецептор антиген групи крові Р (глобозид) був ідентифікований у 1993 р. [31]. Установлено, що особи, у яких відсутній Р-антиген, резистентні до інфекції, спричиненої парвовірусом В19.

Репродукція вірусу відбувається наступним чином: вірус адсорбується та прикріплюється до специфічних рецепторів чутливої клітини, проникає у клітину шляхом рецепторного ендоцитозу та, використовуючи систему мікротрубочок, транспортується до ядра. Проникнення у ядро відбувається через ядерні пори. Для реплікації парвовіруси використовують ДНК-синтезувальний апарат клітини-хазяїна. Транскрипція вірусної іРНК відбувається за участю клітинної РНК-полімерази.

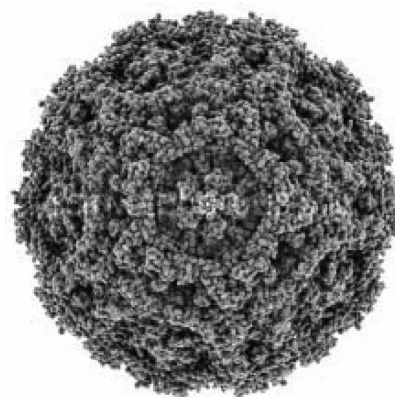
Структурні вірусні білки синтезуються в цитоплазмі, потім транспортуються в ядро, де і відбувається збирання віріонів під контролем вірусспецифічного неструктурного білка NS1. У результаті лізису інфікованої клітини дочірні віріони виходять у міжклітинний простір, де вони здатні інфікувати сприйнятливі клітини [7, 8].

**Патогенез та основні клінічні прояви В19-парвовірусної інфекції.** Парвовірус В19 потрапляє в організм через слизові оболонки верхніх дихальних шляхів. У клітинах-попередниках еритроцитів вірус репродукується у високих титрах, спричинюючи їхню аглютинацію (лат. *agglutinatio* – склеювання) і лізис, що призводить до зменшення їхньої кількості, зниження концентрації гемоглобіну та розвитку анемії. У гострій фазі захворювання парвовірус В19 може бути присутній в крові у надзвичайно великій концентрації – до 10<sup>12</sup> копій/мл. Репродукція парвовірусу В19 в клітинах міокарда, печінки, плаценти призводить до формування патологічних вогнищ у цих органах. Зважаючи на ембріопатичну дію В19, здатність спричинювати у плода розвиток апластичної анемії з важким перебігом, водянку плода, серцеву недостатність та мертвонародження, парвовірус В19 віднесено до збудників ToRCH-комплексу, групи-о (від англ. *others* – інші) [2, 7, 8, 17].

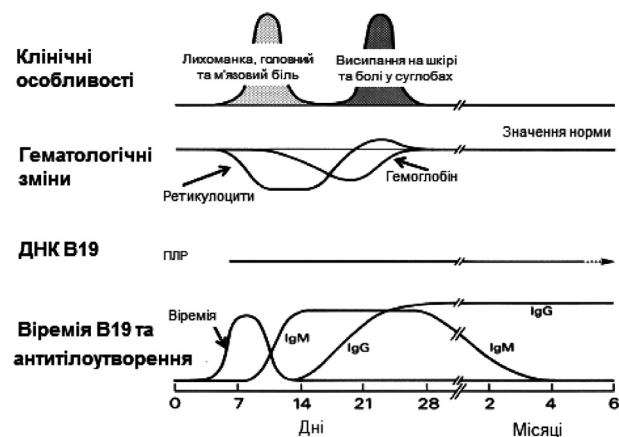
В19-парвовірусна інфекція характеризується широким спектром клінічних проявів, детермінованих імунним та гематологічним статусом макроорганізму. Відомі наступні прояви В19-парвовірусної інфекції: інфекційна еритема, артрити і артралгії, транзиторний апластичний криз, хронічна гемолітична анемія, неімунна водянка плода. Слід зауважити, що в літературі сьогодні



Мал. 1. Віріони парвовірусу В19 (ЕМ). Шкала – 100 нм [51]



Мал. 2. Капсид парвовірусу В19 (<http://www.sciencephoto.com/media/471082/view>)



Мал. 3. Вірусологічні, імунологічні та клінічні особливості В19-парвовірусної інфекції [51]

описані різні клінічні стани, пов'язані з В19-парвовірусною інфекцією. Тому можна стверджувати, що перелік В19-асоційованої патології далеко не повний і буде розширюватися, адже роль парвовірусу В19 як етіологічного агента при різних патологічних станах активно вивчають [6, 8, 28].

Зазвичай захворювання, спричинене парвовірусом В19, у імункомпетентних дорослих осіб має безсимптомний або атиповий перебіг. Під час досліджень спалахів В19-парвовірусної інфекції у 50% осіб не було виявлено шкірних висипань та у 25% не було описано жодних симптомів, характерних для цієї інфекції [42].

Клінічна картина маніфестних форм інфекції може бути різноманітною. Як правило, захворювання має перебіг, аналогічний ГРВІ, з підвищенням температури тіла до субфебрильного рівня, проявами загальної інтоксикації, болем у горлі, нежиттю, міалгією та артралгією. Можлива поява екзантеми, розвиток апластичної анемії.

Для дитячого віку характерний перебіг захворювання у вигляді інфекційної еритеми (інфекційна еритема Чамера, хвороба Штиккера, «п'ята хвороба») [37]. Як правило, захворювання має легкий перебіг та завершується самостійним одужанням. Залежно від віку хворого інфекційна еритема характеризується різною симптоматикою – від еритематозного сипу на обох щоках та гарячки (у дітей від 2 до 12 років) до артритів і лімфаденопатій.

Інкубаційний період при інфекційній еритемі складає 4–14 діб. Класичним проявом захворювання є гарячка (з 1-го дня захворювання) та висип (з 2–3-го дня). Період висипу ділять на 3 етапи: спочатку виникає яскраво-червона еритема обох щік (симптом «слід від ляпаса»), при цьому шкіра навколо рота залишається блідою. Через декілька днів висип поширюється на шкіру тулуба, верхніх та нижніх кінцівок, з'являються вторинні макуло-папулезні висипи, утворюючи «мереживний» малюнок. Третій етап триває 2–3 тиж (іноді до 5 тиж) і характеризується періодичною появою нових елементів та свербіжем шкіри. Поява нових елементів може бути спровокована такими зовнішніми подразниками, як зміна температури, гіперінсоляція, купання, емоційний стрес, гіперінсоляція. Слід зауважити, що хворий є епідеміологічно небезпечним для оточуючих до моменту появи висипу [8, 28].

У дорослих екзантема часто виглядає нетипово або відсутня взагалі. У 80% дорослих, переважно жінок середнього віку, первинна В19-інфекція має важчий перебіг, ніж у дітей, та супроводжується лімфадено- і артропатією. Ці прояви спостерігаються у 10% дітей (переважно дівчат) з інфекційною еритемою. Приблизно 7% дітей скаржаться на артралгії в період реконвалесценції (від 2–3 днів до декількох тижнів). Зазвичай уражуються дрібні симетричні суглоби кінцівок, зранку відзначається «скованість» рухів. Спостерігаються набряк, гіперемія і більшість суглобів. У дітей частіше відзначають асиметричні ураження великих суглобів (колінних, ліктьових, гомілково-стопних). У зв'язку з можливим затяжним перебігом захворювання доводиться диференціювати з юнацьким ревматоїдним артритом. Явища артропатії зменшуються протягом 1–3 тиж, але рецидивна артропатія у 20% жінок може зберігатися місяцями. Суглобовий синдром може бути єдиним проявом гострої інфекції [34–36].

Інфекція, що розвивається під час вагітності у жінки, яка не має імунітету до парвовірусу В19, є певною загрозою для здоров'я та життя плода. Під час контакту серонегативної вагітної із хворим вірогідність її інфікування складає 50%. У випадку гострої інфекції у матері протягом вагітності вірус може трансплацентарно потрапляти до плода, при цьому частота передачі становить 30–50% [5, 9, 28, 35, 36].

Важкість проявів внутрішньоутробного інфікування корелює з терміном гестації. Ризик фатальних ускладнень найвищий у разі гострої інфекції з 12-го до 24-го тижня вагітності, що пояснюється зростанням маси червоних кров'яних тілець крові плода в 3–4 рази у II триместрі. Парвовірус В19 не спричинює тератогенної дії, однак здатен призводити до розвитку важкої апластичної анемії, міокардиту, застійної серцевої недостатності, неімунної водянки плода та спричинити внутрішньоутробну загибель. Загибель плода відбувається, як правило, через 4–6 тиж після симптоматичної інфекції, однак не виключено і в більш пізні терміни. Зменшення ризику у III триместрі, вірогідно, зумовлено кращим імунологічним статусом плода. Загалом, ризик загибелі плода внаслідок інфікування матері складає від 2% до 10% [5, 33, 28].

У хворих з гемолітичними анеміями В19-парвовірусна інфекція може призвести до розвитку транзиторного апластичного кризу (ТАК), який характеризується клініко-лабораторними

симптомами важкої апластичної анемії. У пунктаті кісткового мозку хворих відсутні попередники еритроцитів і виявляються гігантські пронормобласти, уражені вірусом. Тривалість апластичного кризу складає 7–10 днів та за відсутності невідкладного лікування можливі фатальні наслідки хвороби. На відміну від пацієнтів з інфекційною еритемою, хворі із ТАК представляють епідеміологічну небезпеку протягом усієї хвороби. За наявності імунodefіцитних станів розвивається хронічна інфекція з вираженою анемією [38].

У зв'язку з незначним рівнем титрів антитіл до парвовірусу В19 в крові імунoкомпromетованих пацієнтів (вроджені та набуті імунodefіцити, у т.ч. зумовлені ВІЛ) не відбувається повноцінного утворення імунних комплексів, характерних для В19-парвовірусної інфекції. Тому основним клінічним проявом інфекційного захворювання в цій групі пацієнтів є хронічна персистивна анемія [14]. Макроорганізм не здатен елімінувати збудник, хронічний інфекційний процес призводить до гіпо- або аплазії еритроїдного ростка кровотворення. Супутніми при цих патологічних станах є тромбоцитоз або нейтропенія. Досить типовою морфологічною картиною інфекції є наявність в кістковому мозку гігантських пронормобластів зі зкупченнями в них базoфільного хроматину і світлих цитоплазматичних вакуоль. Щодо ВІЛ-інфікованих пацієнтів, за даними літератури, сероконверсія до парвовірусу В19 у них відбувається приблизно у 64% випадків [1].

Клінічна маніфестація В19-парвовірусної інфекції може розвинути у пацієнтів після трансплантації печінки, нирок, серця та кісткового мозку. В19 може спричинювати гостру або хронічну апластичну анемію у реципієнтів трансплантатів та, у низці випадків, призводити до відторгнення цих органів. Унаслідок застоювання в таких випадках імуносупресивної терапії парвовірусна інфекція у цих пацієнтів може набувати хронічного перебігу [14, 43–45]. В19 може спричинювати різні запальні захворювання (наприклад міокардит) та відторгнення донорського серця. Можливо, поясненням цього є той факт, що клітинний рецептор – Р-антиген для парвовірусу В19 є і на кардіоміоцитах [7, 8, 23, 28, 30].

**Імунітет.** Після перенесеної інфекції формується довічний імунітет, зумовлений антитілами класу IgG. У імунoкомпromетованих пацієнтів, незалежно від етіологічного чинника, відзначається персистенція збудника на фоні порушеної функції антитілоутворення до парвовірусу В19 [14, 28, 30]. Але реактивація персистивної інфекції не виключена і серед імунoкомпетентних осіб, що дає підстави стверджувати про можливість її хронічного перебігу [7, 11]. Низка авторів зафіксували виявлення геномної ДНК вірусу у кістковому мозку (при відсутності клінічних проявів) у пацієнтів віком від 47 до 58 років, що свідчить про реінфекцію або реактивацію персистентної інфекції. Цілком вірогідно, що йдеться про опосередковане віком зниження рівня специфічних IgG-антитіл.

Діагностика В19-парвовірусної інфекції базується на клініко-епідеміологічних даних та результатах лабораторних обстежень.

**Етіологічна діагностика** має надзвичайно велике значення при обстеженні осіб із гематологічними захворюваннями, ВІЛ-інфікованих та імуносупресивних пацієнтів, при веденні вагітності, а також під час проведення диференціальної діагностики екзантемних захворювань (червона висипка, кір, алергійний дерматит тощо).

У сучасній лабораторній діагностиці парвовірусної інфекції застосовують як прямі, так і непрямі методи. До прямих належать методи, які дають можливість виявити сам збудник, його геном або його антигени безпосередньо в клінічному матеріалі. До непрямих методів належать методи визначення специфічних антитіл (IgM, IgG).

Єдиний метод, який дає змогу візуально виявити парвовірус В19 в клінічному матеріалі – електронна мікроскопія (ЕМ). За допомогою ЕМ можна виявити збудник у пробах, провести його індикацію за морфологією. Найчастіше ЕМ застосовують у умо-

Інтерпретація результатів лабораторних досліджень методом ІФА [41]

Результат дослідження	Інтерпретація результату
IgG-позитивний, IgM-негативний	Перенесена в минулому інфекція (немає ризику для плода)
IgG-негативний, IgM-позитивний	Інфекція впродовж останніх 7–120 днів (можливий ризик для плода)
IgG-позитивний, IgM-позитивний	Гостра інфекція (максимальний ризик для плода)
IgG-негативний, IgM-негативний	Жінка не має специфічного імунітету – є ризик зараження. Немає ознак гострої інфекції. Необхідно повторити серологічне дослідження через 3 тиж (поява IgM свідчатиме про гостру інфекцію)

вах спеціалізованих вірусологічних лабораторій науково-дослідних інститутів та медичних університетів. Серед молекулярно-генетичних методів, що дозволяють виявити геному ДНК парвовірусу В19, застосовують полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) в її різних варіантах. Клінічним матеріалом для ПЛР-дослідження може бути цільна кров, клітини периферійної крові, сироватка крові, пуповинна кров, амніотична рідина, плацента, зсрібок з ротоглотки, слина, автопсійний матеріал. Відбирають клінічний матеріал стерильними одноразовими інструментами в стерильні одноразові пробірки або контейнери. У випадках, де є необхідним використання транспорту, клінічний матеріал відбирають у пробірки з тим його видом, який рекомендований фірмово-виробником тест-систем. Після відбору матеріалу пробірки щільно закривають (не торкаючись їхньої внутрішньої поверхні, країв і поверхні кришок), маркують і, супроводжуючи направленням, доставляють до лабораторії [47].

Методом ПЛР можливе виявлення ДНК В19, починаючи з перших днів від моменту інфікування, а також в період «серологічного вікна», при цьому найвища концентрація ДНК збудника спостерігається на 5–7 день розвитку інфекції. Метод ПЛР є пріоритетним в той період, коли сероконверсія ще не відбулась. Перевагами методу є не тільки високі показники чутливості та специфічності, але й відтворюваність, експресність виконання, широкий спектр і малий об'єм досліджуваного матеріалу, автоматизація етапів проведення ПЛР та обліку результатів з можливістю їхнього відеодокументування. Виявлення ДНК парвовірусу В19 свідчить про наявність збудника [8, 28, 30, 47].

Непрямі методи віддзеркалюють реакцію макроорганізму на збудник на різних стадіях перебігу В19-парвовірусної інфекції і дають змогу визначити специфічну імунну відповідь (IgM, IgA, IgG) на вірусну інфекцію. Вони мають велику діагностичну значущість, особливо для з'ясування імунного статусу вагітних та для жінок під час планування вагітності, а також для ретроспективного з'ясування відсотка серопозитивного популяційного прошарку [8, 28, 30]. Широкого застосування набув сьогодні імуноферментний аналіз (ІФА), який дає змогу виявити антитіла класів IgM та IgG. Результати ІФА можуть бути представлені у якісному та кількісному форматах. Матеріалом для дослідження є сироватка крові. Антитіла класу IgM з'являються у 90% хворих через 10–14 днів після інфікування (через 5–7 днів після появи клінічних проявів захворювання). Рівень антитіл поступово зростає, сягає піку до 4–5 тиж, потім знижується. Цей клас антитіл може зберігатися протягом 4–5 міс. Антитіла класу IgG з'являються через 3–3,5 тиж після інфікування (приблизно через 9–12 днів після появи симптомів), рівень їх сягає максимуму через 4–5 тиж, залишаючись незмінним роками. Класична гостра інфекція може бути діагностована на підставі збільшення титру специфічних антитіл IgG не менш як в 4 рази. Виявлення IgG-антитіл до парвовірусу В19 у сироватці крові свідчить про період реконвалесценції або раніше перенесену інфекцію та наявність постінфекційного імунітету.

Скринінг та контроль за серологічним статусом вагітної жінки дозволяє визначити порядок подальших дій та необхідність у додаткових обстеженнях. IgG-позитивні, IgM-негативні пацієнтки можуть бути впевнені у тому, що В19-парвовірусна інфекція не стане причиною ускладнень під час вагітності.

В іншому випадку необхідне ретельне та постійне спостереження за станом плода, що дозволить за потреби своєчасно призначити відповідне лікування (таблиця).

Коректна інтерпретація результатів серологічних досліджень на етапі прегравідарної підготовки та у вагітної жінки дає важливу інформацію щодо ризику розвитку вродженої патології плода, зумовленої парвовірусом В19.

У пропозиціях деяких медичних лабораторій виявлення імуноглобулінів класів IgM та IgG до парвовірусу В19 представлені у вигляді як окремих тестів, так і таких, що входять до складу різних «ToRCH-пакетів».

З метою з'ясування стадії захворювання можливе використання імуноблоту (ІБ). Це високоспецифічний та високочутливий якісний тест для виявлення та ідентифікації *in vitro* антитіл до окремих білків парвовірусу В19. Матеріалом для дослідження є сироватка або плазма крові (мал. 3).

**Особливості епідеміології та заходи профілактики.** В19-парвовірусна інфекція – антропонозна інфекція. Джерелом збудника інфекції є особи з гострою і хронічною формою захворювання та вірусоносії. Найбільш небезпечними є хворі в період вірусемії, до моменту виникнення висипань [7, 8, 22].

В19-парвовірусна інфекція – висококонтагіозне захворювання. Основним шляхом передачі збудника є повітряно-крапельний або при безпосередньому контакті з виділеннями респіраторного тракту. При спорадичних випадках ризик інфікування членів сім'ї, за умов тісного контакту з хворим, становить 60–80%, а серед медичного персоналу, персоналу дитячих закладів та початкових шкіл – 20–30% [7, 32, 40].

Під час вагітності можлива трансплацентарна передача парвовірусу В19 [2, 7, 8, 28, 40].

Нозокоміальні випадки інфікування трапляються рідко, але мають розглядатися як ризиковані для вагітних пацієнток, вагітних співробітниць медичних закладів та імунокомпрометованих пацієнтів [13, 14, 32]. Хворі з хронічною В19-парвовірусною інфекцією та апластичним кризом, на відміну від хворих з інфекційною еритемою та артритом, є джерелом нозокоміальної інфекції.

Можливе інфікування парвовірусом В19 під час гемотрансфузії та переливання VIII та IX факторів крові. Стабільність збудника до дії високих температур (до 56 °С) зумовлює можливість його передачі під час переливання препаратів крові [4, 10, 20, 28, 39].

Факторами передачі парвовірусу В19 є слина, кров, органи/тканини донорів.

Дану інфекцію реєструють майже в усіх країнах світу [7, 8, 15, 18]. Науковцями факультету інфекційних захворювань та імунології університету Сіднея у 2007 році були проведені серологічні дослідження зразків сироватки крові дітей віком до 10 років, які проживають у Папуа-Новій Гвінеї. Антитіла класу IgG до В19 були виявлені у 53,8% осіб і коливались в межах від 20% у дітей до року до 85,5% у 9-річних. Дослідження підтверджують, що інфекція В19 є звичайним явищем для дітей в тропічних зонах [15].

Відомо, що інфекцію реєструють у людей всіх вікових груп, особливо у дітей від 2 до 14 років. Так, наукові дослідження, проведені у Бельгії, Фінляндії, Великій Британії, Уельсі та Італії у 2008 році, засвідчили, що найбільший ризик інфікування пар-

вовірусом В19 спостерігався у дітей віком від 7 до 9 років, на відміну від дорослих, у яких він був значно нижчий [18]. Новонароджені та діти перших 6 міс життя завдяки пасивному імунітету, отриманому від матері, хворіють рідко. На жаль, нами не виявлено статистичних даних поширеності В19-парвовірусної інфекції на території України.

Для інфекції характерна сезонність: кінець зими – весна. У дитячих дошкільних закладах, інтернатах, стаціонарах епідемічні спалахи та спорадичні випадки захворювання можуть траплятися протягом року. Епідеміологічній картині притаманна циклічність: дворічний період з високою частотою інфекції змінює період такої самої тривалості з низькою частотою захворювань. Гендерної різниці щодо ймовірності інфікування в міжепідемічний період не спостерігається, однак під час епідемії частіше хворіють дівчата.

Цікавими є представлені німецькими дослідниками дані стосовно серопозитивності жінок віком від 18 до 49 років. У найбільшому відсотку АТ були визначені у жінок, які живуть разом з двома чи більше дітьми (81,6%), і у жінок, які за специфікою діяльності контактують з дітьми до 6 років (88,9%). На противагу, у самотніх жінок того самого віку показник є нижчим (64,8%), як і у жінок, які за специфікою своєї діяльності контактують з дітьми понад 6 років та підлітками (63,8%) [21].

Сприйнятливість до захворювання є досить високою. Збільшення виявлення серопозитивних осіб корелює з віком обстежених. Так, у дітей до 1 року антитіла виявляють у 20%, від 1 до 5 років – у 15–30%, від 5 до 15 років – у 35–50%. У дорослих, особливо у жінок, з урахуванням регіональних відмінностей, виявлення ІgG-антитіл засвідчує перенесену раніше інфекцію у 60% випадках. Слід зауважити, що думка про можливість перенесеної гострої В19-парвовірусної інфекції у лікаря виникає часто ретроспективно, коли виявляють характерну вроджену патологію, насамперед неімунну водянку плода. Отже, жінки репродуктивного віку, які не мають імунітету до парвовірусу В19, є групою ризику перинатальних втрат.

До груп ризику розвитку тяжких, за певних умов фатальних форм хвороби належать наступні категорії осіб: вагітні жінки, хворі з хронічною анемією та імуносупресивні пацієнти.

При проведенні заходів неспецифічної профілактики слід пам'ятати, що В19-парвовірусна інфекція не належить до захворювань, що вимагають ізоляції хворих та проведення карантинних заходів. Експозиційна профілактика малоефективна, адже контактні особи представляють найбільшу інфекційну небезпеку для оточуючих до появи клінічних проявів захворювання. Крім того, інфекція у дорослих приблизно у 60% випадків має безсимптомний перебіг.

На етапі прегравідарної підготовки жінки та під час вагітності основна увага повинна бути зосереджена на виявленні серонегативних осіб, проведенні їхнього серологічного моніторингу та запобіганні інфікуванню під час вагітності. Жінкам з гострою В19-

парвовірусною інфекцією рекомендується планувати вагітність не раніше ніж через 5–6 міс.

Ймовірність передачі парвовірусу В19 реципієнтам в результаті гемотрансфузії окреслює наступний, надзвичайно важливий профілактичний напрямок: необхідність кількісного тестування міні-пулів плазми на вірусну ДНК з метою унеможливлення донацій з високим титром. З початку 2000-х років у якості профілактичного заходу, що забезпечує підвищення безпеки сировини для виробництва препаратів крові на галузевому міжнародному рівні введено тестування плазми для фракціонування на наявність ДНК парвовірусу В19. Згодом, у 2004 році, на законодавчому рівні в країнах Євросоюзу була закріплена норма максимально допустимої концентрації ДНК В19 V у виробничому пулі на рівні не більше  $10^4$  МО/мл [25–27]. Слід зауважити, що саме позитивні на парвовірус В19 донації, в яких концентрація копій ДНК вірусу не перевищує  $10^4$  МО/мл, мають найвищі титри ІgG, що нейтралізують цей збудник. У зв'язку з цим препарати імунoglobulinів, виготовлені з такої сировини, ефективні для профілактики та лікування В19-парвовірусної інфекції [24, 25]. Незважаючи на значне поширення В19-парвовірусної інфекції та високу ймовірність передачі вірусу через переливання індивідуальних донацій крові та її компонентів, обов'язковий скринінг донорської крові на вміст ДНК парвовірусу В19 на законодавчому рівні в Україні не запроваджений і дотепер [4, 50].

Наступною категорією пацієнтів, для яких інфікування парвовірусом В19 може призвести до тяжких ускладнень, є ВІЛ-інфіковані особи. За даними фахових джерел, до впровадження ВААРТ, персистивна В19-парвовірусна інфекція була найбільш вірогідною причиною розвитку анемії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Клінічними спостереженнями засвідчено, що тривалий курс ВААРТ (понад 18 міс) є гальмівним чинником розвитку анемії у ВІЛ-інфікованих осіб, тому моніторинг В19-парвовірусної інфекції у процесі лікування є необхідною умовою запобігання важким ускладненням, спричиненим збудником [16, 28].

Вакцинні препарати для профілактики В19-парвовірусної інфекції сьогодні знаходяться на стадії розробки. Учені повідомляють про розроблення рекомбінантної вакцини проти парвовірусу В19. У США з 2007 року в Національному інституті алергії та інфекційних захворювань розпочато II фазу робіт з дослідження безпеки та імуногенності рекомбінантної проти парвовірусної вакцини [19]. Можливо, у найближчий час вона буде використана з профілактичною метою.

Відтак, В19-парвовірусна інфекція характеризується повсюдним поширенням, численними шляхами передачі, широким спектром клінічних проявів – від внутрішньоутробного ураження плода і тяжких системних уражень (анемії, гепатит, міокардит, артрит) до легких форм проявів інфекції і, навіть, безсимптомного перебігу. Тому очевидним є той факт, що проблема потребує пильної уваги сімейних лікарів та поглибленого ознайомлення їх з актуальними аспектами В19-парвовірусної інфекції.

## Парвовирус В19 и его роль в патологии человека И.В. Дзюблик, Е.В. Ковалиук

В статье систематизированы современные данные об актуальной междисциплинарной проблеме – В19-парвовирусной инфекции. С позиции врача-вирусолога представлены особенности возбудителя, патогенез В19-парвовирусной инфекции. Показана связь В19 парвовирусной инфекции с широким спектром патологических состояний у детей, беременных женщин и взрослых. Рассмотрены возможности современной лабораторной диагностики и средств профилактики В19-парвовирусной инфекции.

**Ключевые слова:** парвовирус В19, парвовирусная инфекция, внутриутробная инфекция, инфекционная эритема, лабораторная диагностика, профилактика.

## Parvovirus B19 and its role in human pathology I.V. Dziublyk, O.V. Kovaliuk

Current data on parvovirus B19 infection as an interdisciplinary problem are systematized in the article. Features of the causative agent and pathogenesis of parvovirus B19 infection are represented from the virologist's standpoint. Interconnections of parvovirus B19 infection with the wide range of pathological states in children, pregnant women and adults are shown. Capabilities of modern laboratory diagnostics and of preventive measures of parvovirus B19 infection are discussed.

**Key words:** parvovirus B19, parvovirus infection, fetal infection, erythema infectiosum, laboratory diagnostics, preventive measures.

Сведения об авторах

**Дзюблик Ирина Владимировна** – кафедра вирусологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 456-28-89. E-mail: idzyublyk@ukr.net  
**Ковалюк Елена Владимировна** – кафедра вирусологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (050) 444-89-88. E-mail: lacettise@voliacable.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Абросимова А.А. Парвовирусная инфекция / А.А. Абросимова, В.А. Анохин, Г.Р. Хасанова, Е.Ю. Степанова // *Инфекционные болезни*. – 2010. – Т. 8, № 1. – С. 73–76.
- Вовк Л.М. Роль парвовірусної В19 інфекції в розвитку патології вагітності та плода/новонародженого (огляд літератури) // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. – 2010. – № 7. – С. 10–13.
- Долгих Т.И., Назарова О.И. Лабораторная диагностика инфекции, вызванной парвовирусом В19, у больных вторичными иммунодефицитами // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2003. – № 5. – С. 24–33.
- Загородня Ю.О. Безпека плазми крові: вміст парвовірусу В19 у мініпулах плазми крові донорів / Ю.О. Загородня, А.С. Тимченко, М.М. Скринник, О.В. Куркіна, С.Ю. Сергуніна // *Лабораторна діагностика*. – 2012. – № 2 (60). – С. 34–36.
- Климов В.А. Инфекционные болезни и беременность / В.А. Климов. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – С. 248–255.
- Матейко Г.Б., Горбаль Н.Б. Роль парвовірусів у патології людини: вивчені та невивчені аспекти // *Інфекційні хвороби*. – 2013. – № 1 (71). – С. 5–12.
- Медицинская вирусология. Руководство / Под ред. академика РАМН Д.К. Львова. – М.: МИА, 2008. – С. 276–284, С. 460–466.
- Медицина мікробіологія, вірусологія та імунологія: підручник для студ. вищ. мед. навч. заклад. / За редакцією В.П. Широбокова. – Вінниця: Нова Книга, 2010. – С. 576–579.
- Перинатальные инфекции / Под ред. А.Я. Сенчука, З.М. Дубоссарской. – М.: МИА, 2005. – С. 215–223.
- Beersma M.F.C., Claas E.C.J., Sopaheluwakan T. et al. Parvovirus B19 viral loads in relation to VP1 and VP2 antibody responses in diagnostic blood samples // *J. Clin. Virol.* – 2005. – Vol. 34. – P. 71–75.
- Cassinott P., Siegl G. Quantitative evidence for persistence of human parvovirus B19 DNA in an immunocompetent individuals // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 19. – P. 886–887.
- Cossart Y.E. et al. Parvovirus-like particles in human sera // *The Lancet*. – 1975. – T. 305, № 7898. – С. 72–73.
- De Jong E.P., de Haana T.R., Kroes A.C.M. et al. Parvovirus B19 infection in pregnancy // *J. Clin. Virol.* – 2006. – Vol. 36 (1). – P. 1–7.
- Florea A.V., Ionescu D.N., Melhem M.F. Parvovirus B19 infection in the immunocompromised host // *Arch Pathol Lab Med.* – 2007. – Vol. 131 (5). – P. 799–804.
- Wildig J., Mueller I., Kiniboro B. et al. Seroprevalence of Antibodies to Parvovirus B19 among Children in Papua New Guinea // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2007. – Vol. 77 (2). – P. 354–357.
- Intalapapon P., Poovorawan Y., Suankratay C. Immune reconstitution syndrome associated with parvovirus B19-induced pure red cell aplasia during highly active antiretroviral therapy // *J. Infect.* – 2006. – Vol. 53 (2). – P. 79–82.
- Lubusky M., Pospisilova D., Hyjanek J. et al. Prenatal parvovirus B19 infection in fetus // *Ceska Gynekol.* – 2005. – Vol. 70 (4). – P. 306–311.
- Mossong J., Hens N., Friederichs V. et al. Parvovirus B19 infection in five European countries: seroepidemiology, force of infection and maternal risk of infection // *Epidemiol. Infect.* – 2008. – Vol. 136. – P. 1059–1068.
- Ballou R., Reed J., Noble W. et al. Safety and immunogenicity of a recombinant parvovirus B19 vaccine formulated with MF59C.1 // *J. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 187 (4). – P. 675–678.
- Kleinman S.H., Glynn S.A., Lee T.H. et al. A linked donor–recipient study to evaluate parvovirus B19 transmission by blood component transfusion // *Blood*. – 2009. – Vol. 114. – P. 3677–83.
- Rohrer C., Gartner B., Sauerbrei A. et al. Seroprevalence of parvovirus B19 in the German population // *Epidemiol. Infect.* – 2008. – Vol. 136. – P. 1564–75.
- Young N.S., Brown K.E. Parvovirus B19 // *N Engl J Med.* – 2004. – Vol. 350 (6). – P. 586–97.
- Cotmore S.F., Tattersall P. Parvoviruses: small does not mean simple // *Annu. Rev. Virol.* – 2014. – Vol. 1. – P. 517–537.
- Bonvicini F., Gallinella G., Cracca M. et al. Molecular testing for detection of in vitro infectivity of plasma pools contaminated with B 19 virus // *J. Med. Virol.* – 2004. – Vol. 74, № 2. – P. 272–276.
- FDA's Current Thinking on Parvovirus B19 NAT for Blood and Plasma. Blood Products Advisory Committee Meeting March 14–15, 2002. – 10 p.
- European Pharmacopoeia 6th. Human plasma (pooled and treated for virus inactivation): 01.2011. – 1646 p.
- Guideline on the warning on transmissible agents in summary of product characteristics (SmPCs) and package leaflets for plasma-derived medicinal products. EMA / C H M P / B W P / 3 6 0 6 4 2 \2010 rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency, 2011. – P. 25–34.
- Third Edition CLINICAL VIROLOGY Douglas D. Richman, Richard J. Whitley, and Frederick G. Hayden: ASM PRESS Washington DS 2009, p. 645–661.
- Tattersall P., M. Bergoin, M.E. Bloom, K.E. Brown, R.M. Linden, N. Muzyczka, C.R. Parrish, and P. Tijssen. 2005. Parvoviridae. – P. 353–369. In C.M. Fauquet, M.A. Mayo, J. Maniloff, U. Desselberger, and L.A. Ball (ed.), *Virus Taxonomy: VIIIth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. Elsevier Academic Press, London, England.
- Clinical Virology Manual: Steven Specter, Richard L. Hodinka, Stephen A. Young, Danny L. Wiedbrauk: ASM PRESS Washington DS, 2009. – P. 546–561.
- Brown K.E., S.M. Anderson, and N.S. Young. 1993. Erythrocyte P antigen: cellular receptor for B19 parvovirus. *Science* 262: 114–117.
- Dowell S.F., T.J. Torok, J.A. Thorp, J. Hedrick, D.D. Erdman, S.R. Zaki, C.J. Hinkle, W.L. Bayer, and L.J. Anderson. 1995. Parvovirus B19 infection in hospital workers: community or hospital acquisition? *J. Infect. Dis.* 172: 1076–1079.
- Ergaz Z., and A. Ornoy. 2006. Parvovirus B19 in pregnancy. *Reprod. Toxicol.* 21: 421–435.
- Jensen I., P. Thorsen, B. Jeune, B. Moller, and B. Vestergard. 2000. An epidemic of parvovirus B19 in a population of 3, 596 pregnant women: a study of sociodemographic and medical risk factors *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 107: 637–643.
- Koch W., J. Harger, B. Barnstein, and S. Adler. 1998. Serologic and virologic evidence for frequent intrauterine transmission of human parvovirus B19 with a primary maternal infection during pregnancy. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 17: 489–494.
- Public Health Laboratory Service Working Party on Fifth Disease. 1990. Prospective study of human parvovirus (B19) infection in pregnancy. *Br. Med. J.* 300: 1166–1170.
- Anderson L.J., 1987. Role of parvovirus B19 in human disease. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 6: 711–718.
- Saarinen U.A., T.L. Chorba, P. Tattersall, N.S. Young, L.J. Anderson, E. Palmer, and P.F. Coccia. 1986. Human parvovirus B19 induced epidemic red cell aplasia in patients with hereditary hemolytic anemia. *Blood* 67: 1411–1417.
- Bonvicini F., Gallinella G., Gentilomi G.A. et al. Prevention of pathogenic transmission of B 19 infection: different approaches to detect, remove or inactivate virus contamination // *Clin Lab.* – 2006. – Vol. 52, № 5–6. – P. 263–268.
- Lamont R., Sober J., Vaisbuch E. et al. Parvovirus B19 infection in human pregnancy // *Intern. J. Obstetrics & Gynaecology*. – 2011. – Vol. 118. – P. 175–186.
- «Лабораторный справочник СИНЭВО» / Под ред. Небильдовой О.В. – К.: ООО «Доктор-Медиа», 2013. – С. 444.
- Woolf A.D., G.V. Campion, A. Chishick, S. Wise, B.J. Cohen, P.T. Klouda, O. Caul, and P.A. Dieppe. 1989. Clinical manifestations of human parvovirus B19 in adults. *Arch. Intern. Med.* 149: 1153–1156.
- A.J. Eid, R.A. Brown, R. Patel et al. Parvovirus B19 infection after transplantation: a review of 98 cases // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 43, № 1. – P. 40–48.
- P. Jonetzko, I. Graziadei, K. Nachbaur et al. Fetal course of parvovirus B19-associated myocarditis in a female liver transplant recipient // *Liver Transplant.* – 2005. – № 11. – P. 463–466.
- J-Ph. Rerolle, E. Morelon, I. Helal et al. Parvovirus B19-related anemia after renal transplantation // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 36, № 6–7. – P. 513–516.
- Abkowitz J.L., Brown K.E., Wood R.W. et al. Clinical relevance of parvovirus B19 as a cause of anemia in patients with human immunodeficiency virus infection // *J. Infect. Dis.* – 1997. – 176. – P. 269–273.
- Полимеразна ланцюгова реакція в лабораторній діагностиці інфекційних хвороб: навчально-методичний посібник для лікарів / за ред. Дзюблик І.В., Горюченко Н.Г. – К., 2012. – 219 с.
- Харден Антони. Діагностика і лічення інфекції, викликової парвовірусом В19 // *Лечащий врач*. – 2000. – № 3. – С. 44–46.
- Chisaka H., Morita E., Yaegashi N., Sugamura K. Parvovirus B19 and the pathogenesis of anaemia // *Rev Med Virol.* – 2003. – 13 (6). – P. 347–359.
- Наказ МОЗ України № 134 від 19.02.2013 р. «Про затвердження Порядку скринінгу донорської крові та її компонентів на гемотрансмісивні інфекції».
- Erik D. Heegaard and Kevin E. Brown. Human Parvovirus B19 // *Clin Microbiol Rev.* 2002 July; 15 (3): 485–505. doi: 10.1128 / C M R . 1 5 . 3 . 485–505.

Статья поступила в редакцию 12.02.2015