

Парвовирусная инфекция у детей

В. А. АНОХИН¹, А. М. САБИТОВА¹, Т. А. АГЛЯМОВА², Е. Ю. МИНАЕВА²,
Н. А. МАРЧЕНКОВА², О. Ю. КНЯЗЕВА²

¹Казанский государственный медицинский университет, Россия

²Государственное автономное учреждение здравоохранения

«Набережночелнинская инфекционная больница», г. Набережные Челны, Россия

В обзорной статье представлены современные сведения по этиологии, эпидемиологии, клинических проявлениях парвовирусной инфекции у детей. Рассмотрены вопросы использования лабораторных методов исследования, лечения и профилактики

lar papers at core.ac.uk

чение

Parvovirus infection in children

V. A. Anokhin¹, A. M. Sabitova¹, T. A. Aglyamova², E. Y. Minaeva²,
N. A. Marchenkova², O. Y. Knyazeva²

¹Kazan State Medical University, Russian Federation,

²NaberezhnyeChelny Hospital for Infectious Diseases, Naberezhnye Chelny, Russian Federation

The article presents current information about the etiology, epidemiology, clinical manifestations of parvovirus infection in children. The problems of the use of laboratory tests, treatment and prevention of infection.

Keywords: parvovirus infection, children, etiology, epidemiology, clinical presentation, principles of diagnosis, treatment

Для цитирования: В.А.Анохин, А.М.Сабитова, Т.А. Аглымова, Е.Ю. Минаева, Н.А. Марченкова, О.Ю. Князева. Парвовирусная инфекция у детей. Детские инфекции. 2019; 18(1):22-28 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-1-22-28>

For citation: V.A. Anokhin, A.M.Sabitova, T.A.Aglyamova, E.Y.Minaeva, N.A. Marchenkova, O.Y. Knyazeva. Parvovirus infection in children. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2019; 18(1):22-28 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-1-22-28>

Контактная информация: Анохин Владимир Алексеевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских инфекций КГМУ, главный детский инфекционист МЗ РТ, Казань

Vladimir Anokhin, MD, Professor, Head of childhood infections, Kazan State Medical University, Russian Federation, anokhin56@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1050-9081>

Парвовирусная инфекция (ПВИ) — сравнительно «новое» заболевание, но, как показала практика последних лет, широко распространенное во всем мире. Впервые в 1981 г. G.R. Serjeant et al. обнаружили парвовирус (PV) в крови детей с апластическим кризом и анемией [1], а в 1983 г. было показано, что этот вирус является возбудителем т.н. пятой болезни — инфекционной эритемы [2]. Из-за отсутствия полноценной регистрации, достаточно трудно судить о заболеваемости этой инфекцией в России, однако последние несколько лет характеризовались ростом числа заболевших, в первую очередь в крупных населенных пунктах.

Семейство *Parvoviridae* (от лат. *Parvus* — маленький) объединяет мелкие и достаточно просто организованные ДНК-содержащие вирусы. По современным представлениям патологию человека вызывает один представитель этого семейства, вирус рода *Erythroparvovirus* — парвовирус B19. Впервые он выделен в 1974 году Y. Cossart и соавт. [3] из образца крови №19 при скрининговом обследовании пациента на вирусный гепатит В. С 2013 года в результате пересмотра номенклатуры семейства, вирус получил новое имя — *Primate erythroparvovirus 1* [4]. В культурах клеток, обычно применяющихся в лабораторной практике, вирус не размножается и инфекции у лабораторных животных не вызывает. Культивировать его удаётся в клетках-предшественниках эритроцитов, полученных из костного мозга человека, крови, пуповины или печени плода.

В настоящее время известно 3 генотипа эритровирусов, выделенных от человека. Самый известный из них — парвовирус B19 относится к 1 генотипу, который распространен на всех континентах и доминирует на территориях большинства стран [5–7]. Другие эритровирусы, заражающие человека, в частности, генотипа 2 и 3 описаны сравнительно недавно и сведения о них скудны [8, 9]. Известно, что генотипы 1 и 2 чаще встречаются в Соединенных Штатах и Европе, генотип 3 — в основном в странах Африки и Южной Америки [10]. Все последовательности ДНК PV B19, выделенные в РФ, принадлежат генотипу 1 [11].

ПВИ — инфекция антропонозная. Вирус поражает почти исключительно клетки-предшественники эритроцитов человека костного мозга и крови [12]. Избирательный тропизм связывают с использованием вирусом в качестве клеточного рецептора Р-антигена эритроцитов, т.н. глобозида, экспрессируемого в высоких концентрациях на поверхности эритроцитов и их предшественников [13]. Редкие индивидуумы, у которых отсутствует Р-антиген (примерно 1 из 200 000 человек), устойчивы к инфекции [14]. Однако, только этого рецептора недостаточно для объяснения тропности вирусов к эритроидным клеткам. Глобозид также обнаруживается на эндотелиоцитах, кардиомиоцитах, мегакариоцитах и клетках плацентарного трофобласта. Тот факт, что эти неэритроидные типы клеток, практически не заражаются парвовирусом B19, позволило предположить наличие других ко-рецепторов, необходимых для проникно-

вения вируса в клетки-мишени. Этот факт был подтвержден и к ним (корцепторам) в настоящее время относят α -5- β -1-интегрин [15] и Ku80-аутоантиген [16]. С момента заражения клетки и до обнаружения ДНК вируса в ее ядре проходит от 2 до 6 часов. Цитопатический эффект вируса в костном мозге можно наблюдать в виде сформированных т.н. гигантских пронормобластов. Клетки этого типа содержат эозинофильные ядерные включения, цитоплазматическую вакуолизацию и маргинальный хроматин. Высвобождение вирионов из клетки обычно приводит к ее лизису [11].

Эпидемиология.

Парвовирус В19 — убиквитарный микроорганизм. Обычно он ответственен за спорадическую заболеваемость, реже формирует семейные или локальные вспышки. В странах с умеренным климатом отмечается зимне-весенняя сезонность ПВИ, а эпидемические подъемы наблюдаются каждые 4—5 лет [17].

Серопозитивность с возрастом растет, причем большинство людей заражается преимущественно в школьные годы. Во время вспышек в образовательных учреждениях инфицируются до 25—50% учащихся и более 20% сотрудников. В последующем, как показывают наблюдения, более половины всего взрослого населения становятся серопозитивными [18]. При этом примерно 30—40% женщин к моменту наступления у них беременности не имеют IgG к парвовирусу, что и определяет потенциальную угрозу поражения плода [17].

В настоящее время известны три способа передачи парвовируса В19: воздушно-капельный, трансфузионный и вертикальный.

Воздушно-капельный механизм передачи считается наиболее вероятным. С учетом устойчивости возбудителя и наибольшей распространенности именно в детской «среде», не менее значим и контактный путь заражения.

Во время вирусемической фазы инфекции вирус обнаруживают в слюзи, в слюне, в мокроте дыхательных путей. Предметы, контаминированные секретами больных, также являются реальным фактором передачи инфекции [19]. Основным источником заражения PVB19 являются дети дошкольного и младшего школьного возрастов.

Заражение реализуется, как правило, в условиях длительного и тесного контакта (семьи, организованные детские коллективы) [20, 21]. Риск заражения в детских коллективах колеблется в диапазоне от 8 до 50% в зависимости от интенсивности воздействия. Многие случаи заболевания проходят вообще без указания на контакт с больным [22]. Исследования показали, что от 0,5 до 1,5% женщин заражаются во время беременности без явного источника инфекции [23]. Возможна и нозокомиальная передача PVB19.

Вертикальный путь. Инфицированная во время беременности женщина передает вирус плоду в 17—33% случаях. Это очень высокие цифры. Риск неблагоприятного исхода ПВИ у плода при этом является наиболь-

шим в тех случаях, когда инфекция развивается в первые 20 недель беременности [24, 25].

Трансфузионный путь. Парвовирус В19 может передаваться через кровь или ее продукты. Инфицированные доноры крови даже без каких-либо клинических проявлений болезни, могут иметь очень высокий уровень вирусемии: до 10^{12} вирусных частиц/мл крови [26]. Небольшой размер вируса и отсутствие оболочки затрудняют процессы инактивации и элиминации PVB19 из продуктов крови. Острая инфекция развивается при введении компонентов крови, содержащих более 10^7 вирусных частиц/мл [27]. В 2004 году Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) разработало правило, согласно которому уровни ДНК PVB19 в плазме, используемой для производства продуктов крови, не должны превышать 10^4 вирусных частиц/мл [28].

Клинические проявления.

По современным представлениям клинические проявления ПВИ варьируют от бессимптомных форм до угрожающих жизни состояний. Выраженность их зависит от возраста, гематологического и иммунного статуса пациентов.

Традиционно выделяют пять форм заболевания, связанных с парвовирусом В19:

- Инфекционная эритема (пятая болезнь)
- Артропатия (артралгия или артрит)
- Транзиторный апластический криз у пациентов с хроническими гемолитическими заболеваниями.
- Апластическая анемия у лиц с ослабленным иммунитетом
- Врожденная инфекция, приводящая к неиммунной водянке плода, внутриутробной гибели плода или выкидышу

Сообщалось также о большом числе других синдромов, связанных с ПВИ: хронический артрит, васкулит, миокардит, нефрит, лимфаденит, иммунная тромбоцитопения, менингит и энцефалит, гемофагоцитарный синдром, гепатит, генерализованный отек и др. Однако, причинно-следственная связь этих явлений с парвовирусом пока окончательно не подтверждена.

Постнатальная ПВИ может протекать в острой и прогрессирующей текущей хронической форме. Особенностью заболевания является наличие двух сменяющих друг друга периодов болезни. Первый начинается через 5—10 суток после заражения и характеризуется развитием вирусемии. При этом в первые несколько дней заражения концентрация вируса в крови достигает максимума и может превышать цифру в 10^{12} вирусных частиц/мл крови. Этот период может протекать бессимптомно или проявляться отдельными неспецифическими симптомами (лихорадкой, ларингитом, трахеитом, конъюнктивитом и др.), а у ряда пациентов и анемией. Продолжительность этой симптоматики — примерно 4—7 суток. Во втором периоде болезни у иммунокомпетентных пациентов продуцируются специфические анти-

тела и появляется пятнисто-папулезная сыпь и/или артралгии (артриты). Патогенез сыпи и артропатий при ПВИ не совсем понятен. Как бы там не было, указанная симптоматика и продукция противовирусных антител, как показывает практика и многочисленные исследования, регистрируются одновременно. Это — бесспорный факт. А обнаружение в крови больных иммунных комплексов позволяет предполагать иммунопатологическое происхождение всей развивающейся в этот период клинической картины [18].

Прямое поражение PV В19 тканей также имеет значение. Так ДНК и антигены вируса были обнаружены в образцах биопсии кожи пациентов с инфекционной эритемой [29], а при обследовании больных острым артритом та же ДНК была найдена в синовиальной жидкости. Правда пока неясно, поражает ли вирус синовиальные ткани или его появление связано с вирусемией [30]. У пациентов, не способных контролировать вирусемиию из-за иммунодефицита, продолжающийся лизис предшественников эритроцитов может привести к развитию тяжелой и даже хронической анемии.

Больные ПВИ обычно заразны в фазу активной вирусной репликации и вирусемии. После перенесенного заболевания формируется иммунитет, хотя есть описания случаев и повторного заражения парвовирусом ранее переболевших иммунодефицитных пациентов [31].

У детей заболевание, как правило, протекает легко и без осложнений. Тяжелая форма развивается, преимущественно, у лиц с иммунодефицитами различного происхождения [32—34]. Приблизительно 25% инфицированных людей переносят бессимптомную форму ПВИ, у 50% наблюдаются отдельные неспецифические симптомы, и только у 25% больных в клинике присутствуют характерная экзантема или артралгии [35].

У детей ПВИ, в основном, проявляется в форме инфекционной эритемы. Поражения суставов характерны для взрослых, хотя их можно наблюдать и у детей.

Инфекционная эритема (*Erythema infectiosum*) — традиционно «детская» форма ПВИ, у взрослых она встречается очень редко. Инфекционную эритему (ИЭ) или эритему Тшамера также называют «пятой болезнью», поскольку она входит в число одной из шести классических экзантем детского возраста.

Инкубационный период ПВИ — чаще 5—14 дней, в ряде случаев он может удлиняться до 21 дня. Болезнь начинается с симптомов, напоминающих ОРВИ (лихорадка, головная боль, катаральные симптомы) и/или ОКИ (тошнота и диарея) [36, 37]. Через 2—5 дней возникает классическая эритематозная сыпь на щеках, так называемый симптом «пощечины». Эритема на щеках часто сопровождается появляющейся несколькими днями позже сливной пятнистой сыпью на туловище и конечностях. Сыпь эта имеет характерный сливной, т.н. «сетчатый, кружевной» рисунок. Последующая трансформация сыпи предполагает ее достаточно быстрое, динамичное исчезновение, обычно начиная с «просвет-

ления» в центре каждого элемента. Поскольку к моменту появления сыпи вирусемия купируется, пациенты чувствуют себя в этот период достаточно неплохо. У большинства больных симптомы разрешаются в течение нескольких дней, но у ряда пациентов они иногда сохраняются несколько недель или даже месяцев [36]. Сыпь исчезает, обычно не оставляя пигментации и шелушения. Особенностью ИЭ является повторное появление элементов сыпи после ряда неспецифических стимулов (изменение температуры воздуха, воздействие солнечного света, тяжелых физических нагрузок или эмоционального стресса) [18].

При ПВИ были описаны краснухо-, кореподобные и везикулезные кожные сыпи. И это — не редкость. Достаточно вспомнить, что Антон Тшамер описал в 1889 году эту инфекцию как один из вариантов краснухи. В сочетании с синдромом Джанотти-Крости инфекционный процесс может также сопровождаться и сильным зудом [38].

Для экзантемы характерен т.н. «синдром папуло-пурпурных перчаток и носков» (в английской аббревиатуре PPGSS). Внешне это проявляется сливной эритемой кистей и стоп, отёком конечностей, артралгией, ограничением движений в суставах рук и ног. Эритема эта может «переходить» в последующем в пятнисто-папулезную (уже описанную выше) сыпь. ДНК парвовируса В19 идентифицировали в кожном образце биопсии пациентов с этим синдромом [39].

Артропатии у детей с ПВИ встречаются сравнительно нечасто (10%) и обычно не сопровождаются сыпью. Они, как правило, симметричные и затрагивают суставы кистей, стоп и коленей. Симптомы обычно разрешаются через 2—3 недели, хотя у отдельных пациентов может развиваться стойкая и даже повторяющаяся артропатия. Артриты не вызывают деструкции и деформации суставов [40].

Транзиторный апластический криз (ТАК). Поскольку эритроциты имеют сравнительно длительный срок жизни, разрушение ретикулоцитов у большинства пациентов с ПВИ формирует минимальный клинический эффект (нередко это явление «просматривается» и при общем осмотре не выявляется). Однако у детей с гематологическими заболеваниями (серповидно-клеточная анемия, талассемия, наследственный сфероцитоз, железодефицитная анемия) острая инфекция может привести к развитию тяжелого апластического криза с развернутой клиникой панцитопении. При биопсии костного мозга обнаруживают, как уже указывалось выше, характерные гигантские пронормобласты с вирусными включениями. Грубые гематологические расстройства требуют проведения комплекса неотложных мероприятий, заместительных гемотрансфузий и т.п. Схожая картина описана и при ряде паразитозов (малярия, анкилостомоз) [41].

Однако, ТАК при ПВИ для большинства детей — процесс благоприятный и самоограничивающийся. Число эритроцитов, как правило, возвращается к норме сразу

после разрешения инфекции [42]. ТАК обычно формируется один раз в течение жизни иммунокомпетентного человека и в последующем не повторяется.

Перинатальная инфекция. Заболеваемость острой инфекцией В19 среди беременных женщин колеблется в диапазоне 3,3—3,8%. Риск инфицирования различен в разных профессиональных группах. Самые высокие показатели имеют место у школьных учителей (16%), за ними следуют работники по уходу за больными и домохозяйки (9%) [43].

ПВИ у беременной может приводить к выкидышу, внутриутробной гибели или развитию неиммунной водянки плода. По данным Г.А. Шипулина и соавт., в России ПВИ является причиной неиммунной водянки плода в 8,9% случаев [44].

Данные проспективного исследования ПВИ у беременных женщин свидетельствуют о том, что риск потери плода у беременных, инфицированных до и после 20 недель беременности, составляет 11% и < 1%, соответственно [45]. Вклад ПВИ в общее число потерь составляет 0,1—0,8% [46].

Интервал между развитием инфекции у беременной и водянкой плода может колебаться в диапазоне от 2 до 8 недель и в среднем составляет 3 недели. В зависимости от тяжести В19-индуцированная водянка плода может привести к гибели плода, однако может и спонтанно разрешиться рождением нормального младенца [30, 31]. Считается, что как водянка, так и смерть плода являются результатом тяжелой анемии, связанной с ПВИ. С учётом особенностей образования эритроцитов плода (печёночный гемопоэз) системное поражение нередко приводит к грубым органам поражениям. В тяжёлых случаях заболевание манифестирует тяжёлой анемией (при рождении), сердечной недостаточностью из-за поражения сердца и признаками экстрамедуллярного гемопоэза. При осмотре — бледность и мацерация кожи, отёк подкожной клетчатки, высыпания на коже по типу «черничного кекса» (*blueberry muffin*) (соответственно очагам экстрамедуллярного кроветворения). В серозных полостях накапливается жидкость. Описанный симптомокомплекс, как правило, имеет неблагоприятный исход, а отсутствие в клинике анемии улучшает прогноз. Сообщалось, что уровни гемоглобина 20 г/л или ниже, по-видимому, приводят к фатальной сердечной недостаточности. Единственным потенциально эффективным вмешательством при РV-индуцированной водянке является внутриутробная гемотрансфузия для коррекции тяжелой анемии плода. В исследованиях эта процедура улучшала выживаемость младенцев (84,6% против 55% без переливания крови) [45].

По-видимому, не существует долгосрочных последствий перенесенной инфекции для детей, у которых не сформировалась водянка плода [10, 46, 47]. Большинство наблюдений свидетельствует о том, что парвовирус В19 не тератогенен [47].

Женщин, у которых диагностирована острая инфекция в первой половине беременности, следует, тем не менее, предупредить о риске потери плода и необходимости еженедельно проводить УЗИ в течение 2 месяцев, а при подозрении на тяжелую анемию необходим мониторинг и оценка гематокрита плода [48].

Апластическая анемия у лиц с ослабленным иммунитетом. У иммунокомпрометированных лиц часто развивается хроническая ПВИ. Инфекция способствует гипоплазии или даже аплазии эритроидных клеток и предшественников с развитием тяжелой анемии [34—39]. Хроническая ПВИ и анемия были описаны у больных лейкозами, злокачественными опухолями, врожденными иммунодефицитами, у реципиентов пересаженных органов и ВИЧ-инфицированных пациентов [49—51]. В ретроспективном обзоре 98 реципиентов органов, с сопутствующей ПВИ, среднее время развития болезни после трансплантации составило 7 недель [52]. Анемия, лейкопения и тромбоцитопения развивались у 99, 38 и 21% пациентов соответственно. У этих же больных наблюдали гепатиты, миокардиты и пневмонии. В тоже время для них не были характерны сыпь и артралгии, что, по-видимому, связано с неадекватным иммунным ответом.

Диагностический подход.

Возможность ПВИ должна быть заподозрена у иммунокомпетентных пациентов с лихорадочными заболеваниями, сопровождающимися характерной сыпью, артропатией и/или апластическим кризом и ретикулоцитопенической анемией у пациентов с иммунодефицитами. Согласно зарубежным рекомендациям, у иммунокомпетентных детей с классической формой инфекционной эритемы диагноз может быть установлен на основании клинических признаков, поскольку лабораторное подтверждение этиологии инфекции, как правило, не является существенным для оказания медицинской помощи. Однако, в отечественной практике такой диагноз устанавливается только при наличии положительных результатов лабораторного обследования.

Диагноз ПВИ чаще всего подтверждают серологически, поскольку считается, что негематологические проявления ПВИ (сыпь, артралгии) опосредуются иммунными реакциями. Специфические IgM-антитела появляются в крови через 7—10 дней после инфицирования и сохраняются в течение 2—3 месяцев. Чувствительность и специфичность диагностического комплекса значительно повышаются в случаях, когда серологический метод включает стадию предварительного истощения или удаления IgG-антител из образца сыворотки. У некоторых пациентов специфические IgM могут сохраняться в течение 6 месяцев или более. Поэтому наличие таких антител в низких титрах не является убедительным доказательством острой инфекции. Кроме того, наличие ревматоидного фактора, антиядерных антител вируса Эпштейна-Барр с одновременным обнаружением IgM к антигенам ПВИ может расцениваться как ложноположи-

тельный результат [53]. IgG-антитела обычно появляются со второй недели заражения и сохраняются всю жизнь. Острая инфекция может быть диагностирована и ретроспективно по четырехкратному или более росту титра IgG. Наличие IgG-антител в отсутствие IgM свидетельствует о ранее перенесенном заболевании. Документирование имеющегося иммунитета бывает необходимо в акушерской практике у беременных женщин, контактировавших с больными ПВИ [54].

Обнаружение ДНК парвовируса В19 посредством ПЦР обычно не используется для диагностики острой инфекции у иммунокомпетентных пациентов из-за сравнительно невысокой чувствительности. К тому времени, когда появляются симптомы, вирусемия, как правило, прекращается, поэтому отрицательный тест ПЦР не исключает ПВИ.

Кроме того, низкие уровни ДНК парвовируса В19 могут присутствовать в сыворотке крови в течение нескольких месяцев после заражения. Поэтому серологические реакции по-прежнему остаются диагностическим методом выбора у иммунокомпетентных пациентов [53].

Возможность ПВИ следует также подозревать у больных с анемией и малым числом ретикулоцитов. Клинически значимая аплазия встречается преимущественно у пациентов с ранее существовавшими гематологическими расстройствами или иммунодефицитными состояниями. В период появления и нарастания анемии уровень ДНК парвовируса В19 обычно очень высок и диагноз в подобной ситуации может быть подтвержден в ПЦР. У иммунокомпетентных пациентов с ТАК серология также может быть полезна для подтверждения диагноза. IgM-антитела обнаруживаются к третьему дню апластического криза у большинства таких больных [55].

Пациенты с хронической ПВИ и ослабленным иммунитетом обычно не генерируют необходимые для постановки реакции уровни антител, поэтому не серология, а обнаружение ДНК парвовируса является методом выбора для подтверждения диагноза у таких больных [56].

Лечение.

В настоящее время не существует эффективного противовирусного препарата для этиотропной терапии ПВИ. Используется симптоматическая терапия. При артритах назначаются нестероидные противовоспалительные препараты. В ряде исследований *in vitro* отмечалось подавление репликации В19 цидофовиrom или гидроксимочевинной [57, 58].

При развитии ТАК с тяжелой анемией (уровень гемоглобина ниже 60 г/л) потребуются трансфузии крови. Пациентам с хронической ПВИ и анемией помимо поддерживающей трансфузии эритроцитов показано внутривенное введение препаратов иммуноглобулина (ИГ) [59, 60]. Практика показала, что как рецидив анемии, так и повторное появление или рост уровня ДНК В19 в сыворотке эффективно купируются дополнительными курсами лечения ИГ. Более того, на фоне улучшения по-

казателей иммунитета у этих больных хроническая инфекция и анемия могут спонтанно разрешиться [61].

Профилактика.

Меры, которые в настоящее время доступны для профилактики инфекции В19, неспецифичны и направлены на прерывание передачи инфекции в детских коллективах: должная гигиена рук, ношение масок, формирование правильных гигиенических навыков у ребенка и т.п. Не менее важно это и для лиц с нарушенной иммунной системой, анемией и для беременных женщин.

Контроль распространения ПВИ в стационаре показал, что хорошая гигиеническая практика медицинского персонала может значительно снизить риск заражения инфекцией [62]. Заразный период ПВИ точно не установлен. Рекомендуются изоляция иммунодефицитных пациентов с ТАК в течение 7 дней с момента развития криза. Лица с нормальной иммунной системой, вероятно, не являются заразными после возникновения В19-ассоциированной сыпи, артралгии или артрита [63].

Изучение предложенных вакцин против парвовируса В19 в настоящее время приостановлено из-за связанных с ними побочных эффектов [64].

Литература/References:

1. Serjeant G.R., Topley J.M., Mason K., Serjeant B.E., Pattison J.R., Jones S.E., Mohamed R. Outbreak of aplastic crises in sickle cell anaemia associated with parvovirus-like agent. *Lancet*. 1981; 595–597.
2. Anderson M.J., Jones S.E., Fisher-Hoch S.P., Lewis E., Hall S.M., Bartlett C.L.R., Cohen B.J., Mortimer P.P., Pereira M.S. Human parvovirus, the cause of erythema infectiosum (fifth disease). *Lancet*. 1983; 321: 1378.
3. Cossart Y.E., Field A.M., Cant B., Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet*. 1975; 1(7898): 72–73.
4. Rationalization and extension of the taxonomy of the family Parvoviridae. *ICTV on-line*. Code assigned: 2013.001a-aaaV: 23–24.
5. Huschen J.M., Mihneva Z., Mentis A.F., Schneider F., Aboudy Y., Grossman Z., Rudich H., Kasymbekova K., Sarv I., Nedeljkovic J., Tahita M.C., Tarnagda Z., Ouedraogo J.-B., Gerasimova A.G., Moskaleva T.N., Tikhonova N.T., Chitadze N., Forbi J.C., Faneye A.O., Otegbayo J.A., Charpentier E., Muller C.P. 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. Clin. Microbiol.* 2009; 47(11): 3735–3738.
6. Schneider B., H ne A., Tolba R.H., Fischer Y.-P., Blmel J. Eis-H binger A.M. Simultaneous persistence of multiple genome variants of human parvovirus B19. *J. Gen. Virol.* 2008; 89: 164–176.
7. Toan N.L., Duechting A., Kreamsner P.G., Song L.H., Ebinger M., Aberle S., Binh V.Q., Duy D.N., Torresi J., Kandolf R., Bock C.-Th. Phylogenetic analysis of human parvovirus B19, indicating two subgroups of genotype 1 in Vietnamese patients. *J. Gen. Virol.* 2006; 87: 2941–2949.
8. Nguyen QT, Wong S, Heegaard ED, Brown KE. Identification and characterization of a second novel human erythrovirus variant, A6. *Virology*. 2002; 301:374.
9. Servant A, Laperche S, Lallemand F, et al. Genetic diversity within human erythroviruses: identification of three genotypes. *J. Virol.* 2002; 76:9124.
10. Parsyan A, Szmargad C, Allain JP, Candotti D. Identification and genetic diversity of two human parvovirus B19 genotype 3 subtypes. *J Gen Virol.* 2007; 88:428.

11. Лаврентьева И.Н., Антипова А.Ю. Парвовирус В19 человека: характеристика возбудителя, распространение и диагностика обусловленной им инфекции. *Инфекция и иммунитет*. 2013; 3(4): 311–322.
12. Lavrentieva I.N., Antipova A.Yu. Human parvovirus B19: characteristic of the pathogen, distribution and diagnosis of the infection caused by it. *Infektsiya i Immunitet=Infection and Immunity*. 2013; 3(4): 311–322. (In Russ.)
13. Mortimer P.P., Humphries R.K., Moore J.G., Purcell R.H., Young N.S. A human parvovirus-like virus inhibits haematopoietic colony formation in vitro. *Nature*. 1983; 302:426.
14. Brown K.E., Anderson S.M., Young N.S. Erythrocyte P antigen: cellular receptor for B19 parvovirus. *Science*. 1993; 262:114.
15. Brown K.E., Hibbs J.R., Gallinella G., Anderson S.M., Lehman E.D., McCarthy P., Young N.S. Resistance to parvovirus B19 infection due to lack of virus receptor (erythrocyte P antigen). *N Engl J Med*. 1994; 330:1192.
16. Weigel-Kelley K.A., Yoder M.C., Srivastava A. Alpha5beta1 integrin as a cellular coreceptor for human parvovirus B19: requirement of functional coreceptor of beta1 integrin for viral entry. *Blood*. 2003; 102:3927.
17. Munakata Y., Saito-Ito T., Kumura-Ishii K., Huang J., Koderia T., Ishii T., Hirabayashi Y., Koyanagi Y., Sasaki T. Ku80 autoantigen as a cellular coreceptor for human parvovirus B19 infection. *Blood*. 2005; 106: 3449.
18. Yamashita K., Matsunaga Y., Taylor-Wiedeman J., Yamazaki S. A significant age shift of the human parvovirus B19 antibody prevalence among young adults in Japan observed in a decade. *Jpn J Med Sci Biol*. 1992; 45:49.
19. Kerr S., O'Keeffe G., Kilty C., Doyle S. Undenatured parvovirus B19 antigens are essential for the accurate detection of parvovirus B19 IgG. *J Med Virol*. 1999; 57:179.
20. Anderson M.J., Higgins P.G., Davis L.R., Willman J.S., Jones S.E., Kidd I.M., Pattison J.R., Tyrrell D.A. Experimental parvoviral infection in humans. *J Infect Dis*. 1985; 152:257.
21. Тихонова Н.Т., Герасимова А.Г., Москалева Т.Н., Цвиркун О.В., Чава О.О. Оценка распространения парвовирусной инфекции в Москве: Информационное письмо № 11. М.: Департамент здравоохранения Правительства Москвы, 2004:11. Tikhonova N.T., Gerasimova A.G., Moskaleva T.N., Tsvirkun O.V., Chava O.O. Assessment of the spread of parvovirus infection in Moscow: Informational letter №11. Moscow: Moscow Government Health Department, 2004:11. (In Russ.)
22. Mossong J., Hens N., Friederichs V., Davidkin I., Broman M., Litwinska B., Siennicka J., Trzcinska A., Van Damme P., Beutels P., Vyse A., Shkedy Z., Aerts M., Massari M., Gabutti G. Parvovirus B19 infection in the European countries: seroepidemiology, force of infection, and maternal risk of infection. *Epidemiol. Infect.* 2008; 136(8): 1059–1068.
23. Cartter M.L., Farley T.A., Rosengren S., Quinn D.L., Gillespie S.M., Gary G.W., Hadler J.L. Occupational risk factors for infection with parvovirus B19 among pregnant women. *J Infect Dis*. 1991; 163:282.
24. Gay N.J., Hesketh L.M., Cohen B.J., Rush M., Bates C., Morgan-Capner P., Miller E. Age specific antibody prevalence to parvovirus B19: how many women are infected in pregnancy? *Commun Dis Rep CDR Rev* 1994; 4:R104.
25. Gratac E., Torres P.J., Vidal J., Antoln E., Costa J., Jimnez de Anta M.T., Cararach V., Alonso P.L., Fortuny A. The incidence of human parvovirus B19 infection during pregnancy and its impact on perinatal outcome. *J. Infect. Dis*. 1995; 171: 1360–1363.
26. Harger J.H., Adler S.P., Koch W.C., Harger G.F. Prospective evaluation of 618 pregnant women exposed to parvovirus B19: risks and symptoms. *Obstet. Gynecol*. 1998; 91: 413–420.
27. Kleinman S.H., Glynn S.A., Lee T.H., Tobler L., Montalvo L., Todd D., Kiss J.E., Shyamala V., Busch M.P. Prevalence and quantitation of parvovirus B19 DNA levels in blood donors with a sensitive polymerase chain reaction screening assay. *Transfusion*. 2007; 47(10):1756.
28. Kleinman SH, Glynn SA, Lee TH, Tobler LH, Schlumpf KS, Todd DS, Qiao H, Yu MY, Busch MP A linked donor-recipient study to evaluate parvovirus B19 transmission by blood component transfusion. *Blood*. 2009; 114(17):3677.
29. FDA Biologics Guidances. [www.fda.gov / Biologics Blood Vaccines / GuidanceComplianceRegulatoryinformation/Guidances/default.htm](http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm) (Accessed on March 20, 2017).
30. Schwarz TF, Wiersbitzky S, Pambor M. Case report: detection of parvovirus B19 in a skin biopsy of a patient with erythema infectiosum. *J Med Virol*. 1994;43(2):171.
31. Takahashi Y., Murai C., Shibata S., Munakata Y., Ishii T., Ishii K., Saitoh T., Sawai T., Sugamura K., Sasaki T. Human parvovirus B19 as a causative agent for rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 5(14):8227.
32. Matveev V.A., Proshaeva N.V., Samoiloich E.O., Ermolovich M.A. Clinical and laboratory characteristics of B19 parvovirus infection. *Infektsionnyye Bolezni=Infectious Diseases*. 2008; 6(3): 33–37. (In Russ.)
33. Matveev V.A., Proshaeva N.V., Samoiloich E.O., Ermolovich M.A. Клинико-лабораторная характеристика В19 парвовирусной инфекции. *Инфекционные болезни*. 2008; 6(3): 33–37.
34. Bailey J.M. Parvovirus B19 presenting with severe sepsis in a previously healthy 25-year-old female. *J. Am. Board Fam. Med*. 2006; 19(3): 317–319.
35. Waldman M., Kopp J.B. Parvovirus B19 and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007; 2 Suppl 1:S47.
36. Lindblom A, Isa A, Norbeck O, Wolf S., Johansson Bo, Broliden K., Tolfvenstam T. Slow clearance of human parvovirus B19 viremia following acute infection. *Clin. Infect. Dis*. 2005; 41:1201. DOI: 10.1086/444503.
37. Молочкова О.В., Н.Ю. Егорова, Н.А. Гусева, О.В. Шамшева. К вопросу дифференциальной диагностики инфекционных экзантем у детей: клинический случай инфекционной эритемы парвовирусной этиологии. *Педиатрия*. 2019; 98(1):159–164. Molochkova O.V., N.Yu. Egorova, N.A. Guseva, O.V. Shamsheva. To the question of differential diagnosis of infectious exanthema in children: a clinical case of infectious erythema of parvovirus etiology. *Pediatrics*. 2019; 98(1):159-164. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-1-159-164>
38. Boeck K., Mempel M., Schmidt T., Abeck D. Gianotti-Crosti syndrome: clinical, serologic, and therapeutic data from nine children. *Cutis*. 1998; 62:271.
39. Grilli R., Izquierdo M.J., Farina M.C. «Papular-purpuric» gloves and socks» syndrome: polymerase chain reaction demonstration of parvovirus B19 DNA in cutaneous lesions and sera. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 41:793.
40. Oguz F, Akdeniz C, Unuvar E, Kucukbasmaci O., Sidal M. Parvovirus B19 in the acute arthropathies and juvenile rheumatoid arthritis. *J Paediatr Child Health*. 2002; 38:358.
41. Wildig J, Michon P, Siba P, Mellombo M., Ura A., Mueller I., Cosart Y. Parvovirus B19 infection contributes to severe anemia in young children in Papua New Guinea. *J Infect Dis*. 2006; 194:146. DOI: 10.1086/505082.
42. Shimamura A., Guinan G. Acquired aplastic anemia. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, WB Saunders, Philadelphia* 2003; 6: 256.

43. Rodis J.F., Quinn D.L., Gary G.W. Jr., Anderson L.J., Rosengren S., Cartter M.L., Campbell W.A., Vintzileos A.M. Management and outcomes of pregnancies complicated by human B19 parvovirus infection: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 163:1168.
44. Шипулин Г.А., Белковская М.Э., Мальмберг О.Л., Шипулина О.Ю., Курцер М.А., Лукаш Е.Н., Гнетецкая В.А., Пикасова О.В., Тарасова Ю.А. Неиммунная водянка плода: диагностика и тактика. *Акушерство и гинекология.* 2009; 2: 37–40.
Shipulin G.A., Belkovskaya M.E., Malmberg O.L., Shipulina O.Yu., Kurtser M.A., Lukash E.N., Gnetetskaya V.A., Pikasova O.V., Tarasova Yu.A. Non-immune dropsy of the fetus: diagnosis and tactics. *Akusherstvo i Ginekologiya=Obstetrics and Gynecology.* 2009; 2: 37–40. (In Russ.)
45. Enders M., Weidner A., Zoellner I., Searle K., Enders G. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases. *Prenat Diagn.* 2004; 24:513.
46. Lassen J., Jensen AK, Bager P, et al. Pedersen CB, Panum I., Nørgaard-Pedersen B., Aaby P., Wohlfahrt J., Melbye M. Parvovirus B19 infection in the first trimester of pregnancy and risk of fetal loss: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol.* 2012; 176:803.
47. Ergaz Z., Ornoy A. Parvovirus B19 in pregnancy. *Reprod Toxicol.* 2006; 21:421.
48. deHaan T.R., Beersma M., Oepkes D., de Jong E.P., Kroes A.C., Walther F.J. Parvovirus B19 infection in pregnancy: maternal and fetal viral load measurements related to clinical parameters. *Prenat Diagn.* 2007; 27:46.
49. Aguiar F.S., Lopes D.P., Bazin A.R. Human parvovirus B19 infection in HIV-positive patients. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2001; 34:239.
50. Heegaard E.D., Schmiegelow K. Serologic study on parvovirus b19 infection in childhood acute lymphoblastic leukemia during chemotherapy: clinical and hematologic implications. *J Pediatr.Hematol.Oncol.* 2002; 24:368.
51. Pakyara A., Jha A., Al. Salmi I., W.A. Siddiqi, Al Rahbi N., A.P. Kurkulasurya, J. Mohsin Persistent anemia in a kidney transplant recipient with parvovirus B19 infection. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2017; 28:1447.
52. Eid A.J., Brown R.A., Patel R., Razonable R.R. Parvovirus B19 infection after transplantation: a review of 98 cases. *Clin Infect Dis.* 2006; 43:40.
53. Zerbini M., Gallinella G., Cricca M., Bonvicini F., Musiani M. Diagnostic procedures in B19 infection. *Pathol Biol (Paris).* 2002; 50: 332–338.
54. Butchko A.R., Jordan J.A. Comparison of three commercially available serologic assays used to detect human parvovirus B19-specific immunoglobulin M (IgM) and IgG antibodies in sera of pregnant women. *J Clin Microbiol.* 2004; 42:3191.
55. Toppinen M, Norja P, Aaltonen LM, S.Wessberg, L. Hedman, M. Söderlund-Venermo, K. Hedman. A new quantitative PCR for human parvovirus B19 genotypes. *J Virol Methods.* 2015; 218:40. Doi:10.1016/J.jviromet.2015.03.006.
56. Cassinotti P, Burtonboy G., Fopp M., Siegl G. Evidence for persistence of human parvovirus B19 DNA in bone marrow. *J Med Virol.* 1997; 53:229.
57. Bonvicini F, Bua G., Manaresi E., Gallinella G. Enhanced inhibition of parvovirus B19 replication by cidofovir in extendedly exposed erythroid progenitor cells. *Virus Res.* 2016; 220:47.
58. Bonvicini F, Bua G., Conti I., Manaresi E., Gallinella G. Hydroxyurea inhibits parvovirus B19 replication in erythroid progenitor cells. *Biochem Pharmacol.* 2017; 136: 32.
59. Crabol Y, Terrier B., Rozenberg F., Pestre V., Legendre C., Hermine O., Montagnier-Petrissans C., Guillemin L., Mouthon L. Intravenous immunoglobulin therapy for pure red cell aplasia related to human parvovirus b19 infection: a retrospective study of 10 patients and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2013; 56:968.
60. Koduri P.R. Parvovirus B19-related anemia in HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS.* 2000; 14(1):7.
61. Chen M.Y., Hung C.C., Fang C.T., Hsieh S.M. Reconstituted immunity against persistent parvovirus B19 infection in a patient with acquired immunodeficiency syndrome after highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2001; 32:1361.
62. Seng C., Watkins P., Morse D., Barrett S.P., Zambon M., Andrews N., Atkins M., Hall S., Lau Y.K., Cohen B.J. Parvovirus B19 outbreak on an adult ward. *Epidemiol Infect.* 1994; 113:345.
63. Garner J.S. Guideline for isolation precautions in hospitals. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1996; 17:53.
64. Chandramouli S., Medina-Selby A., Coit D., Schaefer M., Spencer T., Brito L.A., Zhang P, Otten G., Mandl C.W., Mason P.W., Dormitzer P.R., Settembre E.C. Generation of a parvovirus B19 vaccine candidate. *Vaccine.* 2013; 31:3872.

Информация о соавторах:

Сабитова Альфия Махмутовна (Alfiya Sabitova), к.м.н., ассистент кафедры детских инфекций, КГМУ, Казань, Россия, sabitova00@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9394-5879>

Аглымова Татьяна Александровна (Tatiana Aglyamova), врач-инфекционист, заместитель главного врача по медицинской части, Набережночелнинская инфекционная больница, г. Набережные Челны, Россия, tagl@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9336-4820>

Минаева Елена Юрьевна (Elena Minaeva), врач-инфекционист, заведующая отделением нейроинфекций, Набережночелнинская инфекционная больница, г. Набережные Челны, Россия, sofpal@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8430-1876>

Марченкова Нина Александровна (Nina Marchenkova), врач-инфекционист, ординатор отделения нейроинфекций, Набережночелнинская инфекционная больница, г. Набережные Челны, Россия, marchenkovana@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4480-7060>

Князева Оксана Юрьевна (Oksana Knyazeva), врач-лаборант, заведующая лабораторией, Набережночелнинская инфекционная больница, г. Набережные Челны, Россия, bio-oksy@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7164-4554>
Статья поступила 29.01.2019

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.