

ПАРВОВИРУСНАЯ (В19V) ИНФЕКЦИЯ У БЕРЕМЕННЫХ И ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

В.В. Васильев¹, Е.А. Мурина¹, С.В. Сидоренко¹, А.Л. Мукомолова¹, С.Х. Куюмчян¹,
О.Л. Воронина¹, И.Г. Мирошниченко³, В.А. Мацко²

¹ ФГУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России», Санкт-Петербург

² ГОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург

³ СПб ГУЗ «Городская поликлиника № 4», Санкт-Петербург

⁴ СПб ГУЗ «Родильный дом № 1», Санкт-Петербург

Parvovirus (B19V) infection in pregnant women and infants

V.V. Vasiliev¹, E.A. Murina¹, S.V. Sidorenko¹, A.L. Mukomolova¹,
S.K. Kuyoumchan², O.L. Voronina³, I.G. Miroshnichenko³, V.A. Matsko⁴

¹ Federal State Institution «Scientific and Research Institute of Children's Infection of Federal Medical Biological Agency», Saint-Petersburg

² State Educational Institution Of Higher Professional Studies «Northern-West State University of Medicine, named in honour of I.I. Mechnikov», Saint-Petersburg

³ Saint-Petersburg's city institution «City outpatient department № 4», Saint-Petersburg

⁴ Saint-Petersburg's city institution «Maternity hospital № 1», Saint-Petersburg

Резюме. В обзоре представлены современные подробные сведения о различных аспектах проблемы парвовирусной инфекции. На основании анализа данных литературы описаны этиология, эпидемиология заболевания, его клинические проявления. Особое внимание обращено на механизмы патологического воздействия парвовируса на плод. Широко освещены возможности оценки риска врожденной парвовирусной инфекции, антенатальной диагностики, интерпретации результатов различных лабораторных и инструментальных методов исследований. Описаны терапевтические подходы в различных клинических ситуациях, обсуждаются возможности профилактики заболевания.

Ключевые слова: парвовирусная инфекция, беременность, врожденные инфекции.

Abstract. The modern detailed data about different aspects of parvovirus infection presented in this review. Based on the analysis of literature, the etiology epidemiology, clinical manifestations of this disease described. The special attention pays to mechanisms of virus's pathologic impact to fetus. The authors widely take up the possibilities to estimate risks of congenital parvovirus infection, antenatal diagnostics measures, interpretation of the lab and instrumental results. Therapeutic approaches in different clinical situations described, possibilities of prophylaxis discussed.

Key words: parvovirus infection, pregnancy, congenital infections.

Введение

Парвовирусная инфекция (ПВИ) — широко распространенное заболевание, вызываемое парвовирусом B19V. Клинические проявления ПВИ (под названиями «пятая болезнь», «синдром пощечины») были описаны задолго до открытия самого возбудителя [1, 2]. В последующие годы в связи с внедрением методов детекции специфических антител к парвовирусу и способов выявления его генома спектр патологии, связанный с ПВИ, значительно расширился. В настоящее время ПВИ рассматривается не только как составная часть TORCH-комплекса, но и как серьезная проблема для иммунокомпрометированных лиц и пациентов с нарушениями кроветворения [3–6].

Историческая справка

Парвовирус B19 (B19V) был открыт в Англии в 1975 году (Y. Cossart et al). При исследовании панели образцов сыворотки крови доноров [1]. Образец номер «B19» содержал парвовирус-подобные частицы и первоначально парвовирус человека получил название «Parvovirus B19». Дальнейшие исследования показали, что найденный вирус является причиной целого ряда патологических состояний, в том числе — возбудителем инфекционной эритемы (Erythema Infectiosum) [2–4].

В 1995 году парвовирус человека был отнесен к роду Erythrovirus в связи с его высоким родством к клеткам-предшественникам эритроцитов и переименован в «B19V». В 2002 г. доказана генети-

ческая неоднородность парвовируса и выделены его подгруппы [5], в 2005 г. — идентифицированы другие патогенные для человека вирусы семейства *Parvoviridae* — бокавирусы и парвовирус человека 4 (PARV4) [7–10].

Этиология

Парвовирус B19V (*parvus*, латин. — маленький) является ДНК-содержащим вирусом в форме двадцатигранника диаметром 18–24 нм, не имеющим оболочки [10–11]. Это один из известных мельчайших вирусов, кодирующих настолько мало генетической информации, что их репликативная активность в значительной степени от функций клетки-хозяина или других вирусов.

Ядро B19V образуют 60 молекул капсидных белков (viral proteins — VP), основным белком является VP2 массой 58 кДа, содержащий рецептор- и корцептор-связывающие области, а также домены самосборки, что обуславливает образование высокоустойчивых частиц. VP2 соответствует С-терминальному региону VP1, а первые 227 аминокислот VP1 представляют собой уникальный для VP1 отрезок (VP1u). VP1 (81 кДа) не является необходимым для построения капсида, но VP1u содержит домены, крайне важные для вируса (например, фосфолипазы A2). Геном представлен единственной цепочкой ДНК (5,6 кДа), кодирующей, помимо капсидных белков, один неструктурный белок, NS1 [10–12].

В настоящее время выделено три генетических группы вируса, значительно отличающихся от прототипа вируса (более 9 % отличий в последовательности нуклеотидов генома). К первому генотипу относят B19V, ко второму — штаммы Lali и A6, к генотипу 3a — штамм V9, генотипу 3b — штамм D91.1 [13–16].

Показано, что генотипы 1 и 2 циркулировали в Северной Европе с одинаковой частотой, однако около 50 лет назад генотип 2 исчез из популяции и обнаруживается у лиц, родившихся до 1973 г. При этом генотип 3 в этом регионе никогда не был широко распространен [13]. В недавнем мультицентровом исследовании, проведенном в 11 странах Европы, Азии и Западной Африки, на основании филогенетического анализа генома было подтверждено доминирование генотипа 1 и высказано предположение о распространении генотипа 3b: 91,5% пациентов с лихорадкой и сыпью были инфицированы 1 генотипом вируса и только 8,5% генотипом 3 [13]. Последний является доминирующим в некоторых неафриканских странах. Несмотря на генетические расхождения, спектр клинических проявлений при заражении разными генотипами вируса схож [16–19].

Штамм B19V патогенен только для человека, а штаммы парвовируса животных не опасны для человека.

Эпидемиология

ПВИ широко распространена. Частота встречаемости серологических маркеров зависит от возраста и возрастает от 2–10 % в возрастной категории до 5 лет, до 40–60 % у лиц молодого и среднего возраста и до 85 % в старшей возрастной группе. При обследовании клинически здоровых доноров в Нижнем Новгороде серопозитивность по ПВИ составила 10 % [16–24]. Среди женщин репродуктивного возраста около 40% серонегативны и составляют группу риска по инфицированию во время беременности [25–28].

Источник инфекции — человек (особенно больные ПВИ с клиникой транзиторного апластического криза). Пути передачи инфекции: воздушно-капельный, гемоконтактный (реализуется чаще при переливании гемоконцентратов), при трансплантации органов и вертикальный — от матери плоду [18, 29, 30].

Для парвовирусной инфекции характерны сезонные колебания с подъемом заболеваемости в зимне-весенний период. Цикличность эпидемических вспышек составляет 3–6 лет, во время которых восприимчивость неиммунных детей составляет 50 %, контактных взрослых — 25 % [20, 26, 27].

После перенесенной инфекции сохраняется длительный иммунитет, однако описаны случаи повторного заражения и персистенции инфекции у лиц с ослабленным иммунитетом [19, 26].

Риск ПВИ у беременных

Среди 30–50 % беременных, не имеющих иммунитета к B19V, сероконверсия по специфическому Ig G выявляется в 1,5–13,5 % случаев, частота заражения значительно повышается в случае постоянного контакта беременной с детьми дошкольного возраста [20, 23, 27, 30]. Согласно сообщениям ряда исследователей, риск инфицирования беременных парвовирусом B19 и развития B19-связанной водянки плода выше в 6–10 раз во время эпидемии, чем в межэпидемический период [17, 19].

Клинические проявления ПВИ

Инкубационный период составляет от 4 до 14 дней.

Большинство случаев парвовирусной инфекции протекает бессимптомно. У детей дошкольного возраста наиболее частым клиническим проявлением B19V является инфекционная эритема (симптом «пощечины») или «пятая болезнь» [2, 3, 29–31]. Механизм развития экзантемы, как и артритов, связывают с формированием иммунных комплексов «антиген-антитело» [12, 14].

Экзантема наблюдается примерно в 30–40 % случаев манифестных форм приобретенной ПВИ, несколько чаще у иммунокомпетентных пациен-

тов. Более чем у половины больных она появляется одновременно с другими проявлениями заболевания, в 40–45 % случаев может обнаруживаться за несколько дней до развития полной клинической картины. Типичная экзантема больше характерна для детей 4–10-летнего возраста, у которых наблюдается развернутая клиника «инфекционной эритемы» («пятой болезни»). Появлению сыпи могут предшествовать лихорадка, головная боль, насморк, тошнота. Экзантема на щеках сохраняется до 4 суток, после чего на конечностях и туловище появляется макуло-папулезная экзантема, самопроизвольно разрешающаяся в течение 1–6 недель [2, 3, 29–32].

Артралгии и артриты выявляются в 15–25 % случаев (чаще – у женщин), лимфаденопатия (как правило, с вовлечением шейных лимфатических узлов) встречается с такой же частотой (чаще – у детей). У взрослых наблюдаются симметричные полиартриты с поражением проксимальных межфаланговых и метакарпофаланговых суставов, обычно разрешающиеся в течение 3 недель. Однако у женщин они могут персистировать в течение нескольких лет. У детей артриты могут быть несимметричными, более чем в 80 % случаев поражаются коленные суставы и голеностопные.

У иммунокомпроментированных лиц, в том числе больных ВИЧ-инфекцией, парвовирусная инфекция может приводить к развитию хронической анемии, панцитопении и клеточной аплазии. Имеются сообщения о связи парвовирусной инфекции с развитием миокардита, гепатита, васкулита, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у взрослых и различных неврологических симптомов у детей [2, 3, 29–33].

Инфицирование пациентов, страдающих хроническими заболеваниями крови (серповидноклеточная анемия, наследственный сфероцитоз, талассемия, гемолитическая анемия и др.) может вызывать развитие транзиторного апластического криза [2, 29–31].

Отдельные исследования посвящены изучению этиологической роли парвовируса В19V в развитии поражений центральной и периферической нервной системы у детей и взрослых, включающих энцефалиты, менингоэнцефалиты, менингиты, хорею, церебральную атаксию, паралич, периферические невропатии [34].

Проявления ПВИ у беременных. До 50 % инфицированных беременных переносят заболевание атипично или бессимптомно. Сравнительно редко встречаются такие типичные для парвовирусной инфекции симптомы, как артралгия и сыпь. К доказанным В19V-связанным клиническим проявлениям у беременных относятся самопроизвольный аборт, внутриутробная гибель плода, анемия и неиммунная водянка плода [30, 31, 34].

Исходы заражения плода зависят от срока гестации, на котором произошло инфицирование. В среднем риск внутриутробной гибели плода в случае инфицирования беременной оценивается в 10,2 %. При заражении в первые 20 недель гестации риск развития врожденной ПВИ составляет примерно 12,4–25 % [34]. Примерно 3 % спонтанных абортов в первом триместре связаны с В19-инфекцией. Заражение с развитием внутриутробной инфекции в третьем триместре заканчивается гибелью плода в 6 % случаев, чаще наблюдается преждевременные роды клинически здорового ребенка с серологическими маркерами инфицирования в пуповинной крови [25, 26, 34].

Наиболее тяжелые последствия внутриутробного заражения наблюдаются при инфицировании между 10 и 20 неделям гестации: анемия и неиммунная водянка плода, миокардит и застойная сердечная недостаточность, внутриутробная гибель плода.

В Великобритании и США риск трансплацентарной передачи среди инфицированных беременных составляет 30 %, внутриутробной гибели плода – 5–9 %, частота случаев неиммунной водянки плода, ассоциированной с ПВИ – 10–20%. Согласно данным К. Wrolden и соавт. [35], в результате изучения 93 случаев внутриутробной гибели плода в 7,5 % случаев в тканях плаценты и плода была обнаружена ДНК В19 при отсутствии других причин смерти плода, что подтверждает этиологическую роль парвовируса В19 в развитии внутриутробной гибели плода.

Однако в работе Островской О.В. (2009) при исследовании 19 погибших плодов с признаками отечно-геморрагического синдрома ДНК парвовируса выявлено не было [28].

Патогенетические механизмы повреждения при врожденной ПВИ

Доказано, что парвовирус В19V обладает высоким сродством к клеткам-предшественникам эритроцитов. Высказывается предположение, что только высокодифференцированные (эритропоэтин-чувствительные) клетки имеют клеточные факторы, которые правильно транскрибируют и воспроизводят парвовирусную РНК. Тропность В19V к клеткам-предшественникам эритроцитов зависит от присутствия на их поверхности так называемого Р-антигена, благодаря которому вирус способен проникать внутрь клетки. Р-антиген обнаружен также на поверхности эритробластов, клеток эндотелия, трофобласта, печени плода и миокарда. Люди, у которых этот антиген отсутствует, не чувствительны к В19V, а инфицирование не приводит к развитию аплазии эритроидного ростка [6, 9–12].

Внедрение вируса вызывает активацию в основном гуморального звена иммунитета. Вирусемия, как правило, развивается приблизительно через 7 дней после инокуляции вируса и сохраняется на высоком уровне в большинстве случаев менее 7 дней. На 10-12 день после заражения (2–3 день после начала клинических проявлений острой инфекции) в сыворотке крови регистрируются специфические иммуноглобулины Ig M, достигая максимального уровня к 21–24 дню. Персистенция Ig M продолжается 2–3 месяца, в отдельных случаях – до 6 месяцев [6, 12, 14].

Иммуноглобулины класса G определяются в крови на 24–28 день инфицирования (или спустя 7 дней после появления первых клинических проявлений). Ig G сохраняются в сыворотке крови в течение нескольких лет или пожизненно, реагируя повышением титра на повторное внедрение вируса. Описаны случаи персистенции вирусной ДНК в материнской крови в течение всей беременности, а также низкого уровня ДНК В19 в периферической крови и ткани костного мозга у иммунокомпетентных лиц в течение нескольких лет после первичной инфекции [36]. Механизм этого явления неизвестен.

После проникновения в клетку парвовирус запускает механизмы цитотоксического повреждения, приводящего к гибели клетки путем апоптоза. Лизис предшественников эритроцитов приводит к угнетению эритропоэза, уменьшению числа эритроцитов периферической крови, снижению концентрации гемоглобина и развитию анемии. Поражение плода развивается через 1–3 недели после заражения матери, для появления признаков водянки плода требуется еще примерно 4 недели.

Тяжелые проявления при внутриутробном инфицировании В19V являются, в основном, результатом анемии, вызванной поражением эритроидного ростка кроветворения, но также могут быть вызваны гипоальбуминемией, миокардитом и плацентитом. В конечном итоге развивается сердечная недостаточность с последующей неиммунной водянкой и гибелью плода.

Во втором триместре риск заражения плода с неблагоприятными последствиями значительно выше, чем в третьем триместре. Это связано с высоким содержанием Р-антигена в виде гликопротеида на поверхности клеток трофобласта во втором триместре беременности. Этот рецептор используется вирусом для проникновения в ткани плаценты, где Р-антиген широко представлен в течение первого и второго триместров, но практически отсутствует в третьем.

Существенную роль в патологическом процессе играют особенности кроветворения у плода. Во втором триместре процесс кроветворения у плода переходит от желточного мешка к печеночному

гемопоэзу, из-за повышения потребностей растущего плода происходит резкое увеличение количества эритроцитов, сопровождающееся одновременным сокращением продолжительности жизни красных кровяных клеток до 45–70 дней. Эти уникальные обстоятельства делают плод особенно уязвимым для факторов, влияющих на эритропоэз. Относительно низкий уровень осложнений у плода при внутриутробном инфицировании в третьем триместре, возможно, связан со снижением в этот период потребности плода в эритроцитах и увеличением продолжительности жизни этих клеток. Неиммунная водянка плода в 80% случаев развивается именно во втором триместре беременности (17–28 неделя гестации).

Развитие сердечной недостаточности у плода может быть как результатом тяжелой анемии, так и непосредственного воздействия парвовируса на миокардоциты с последующим развитием миокардита. Плацентит, закономерно возникающий в ответ на внедрение В19-инфекции, может привести к плацентарной недостаточности и неблагоприятным последствиям у плода, несмотря на отсутствие признаков его инфицирования [4, 6, 11, 12, 25, 26, 31].

Клинические проявления врожденной ПВИ

Доказанными клиническими проявлениями врожденной ПВИ являются неиммунная водянка плода, анемия, миокардит и застойная сердечная недостаточность. Нейтропения, тромбоцитопения или панцитопения также характерны для врожденной инфекции [37].

Данные о повышении риска развития врожденных аномалий у плода на фоне внутриутробного инфицирования парвовирусом В19 противоречивы, отдельные исследователи сообщают о связи этого заболевания плода с пороками ЦНС, лицевой части черепа, глаз. Однако большинство зарубежных источников отрицают связь между инфицированием В19 и развитием «истинных», связанных с повреждением генома, врожденных уродств [30, 33, 35, 38].

В случае развития *неиммунной водянки* выявляются следующие УЗИ-признаки у плода: асцит, отек подкожной клетчатки, плевральный и перикардальный выпот, отек плаценты, многоводие и кардиомегалия как результат развившейся сердечной недостаточности [39–42].

К неонатальным последствиям внутриутробного инфицирования В19V относят печеночную недостаточность, миокардит, посттрансфузионную анемию (если применялась внутриутробная гемотрансфузия), отставание в психомоторном развитии и патологию ЦНС. Предполагают, что сам парвовирус не вызывает отдаленных неврологических последствий, однако тяжелая длительная В19V-ассоциированная анемия может являться

причиной неврологических нарушений у новорожденных [43–49].

Диагностика

Исследование сыворотки крови на маркеры парвовирусной инфекции не только не входит в нашей стране в стандарт обследования беременной женщины, но и в случае развития клинических проявлений не учитывается большинством практических врачей как возможный этиологический фактор. Согласно зарубежным стандартам диагностики, обследованию на ПВИ подлежат беременные с клинической симптоматикой (сыпь, артралгия), подвергшиеся контакту с больным, работающие с детьми дошкольного возраста или имеющие детей дошкольного возраста [38].

Для диагностики парвовирусной инфекции у беременной рекомендуется использовать серологические методы определения специфических иммуноглобулинов в сыворотке крови и ПЦР для определения уровня вирусемии [38]. Гистологические и иммуногистохимические методы исследований чаще применяются в диагностике ПВИ плода и ребенка первого года жизни (см. ниже).

Следует отметить, что мнения исследователей относительно чувствительности и специфичности этих методов, а также их практического применения, значительно различаются [50–52].

Большинством авторов, а также консенсусом по диагностике заболеваний с экзантемами [38] предлагается следующая трактовка результатов серодиагностики.

1. Выявление специфических Ig G при отсутствии Ig M свидетельствует о наличии иммунитета у женщины, при этом риск врожденной инфекции отсутствует.

2. При отсутствии иммуноглобулинов Ig M и Ig G беременная считается неиммунной и относится к группе риска возможного заражения парвовирусом. Подобные результаты серологии также характерны для инкубационного периода, поэтому необходимо повторить исследование через 2–4 недели.

3. В случае обнаружения Ig M, при отсутствии Ig G речь идет о недавнем инфицировании или возможен ложноположительный результат. Рекомендуется повторить исследование через 2 недели для подтверждения сероконверсии.

4. Одновременное присутствие Ig M и IgG подтверждает острую инфекцию парвовирусом B19 или недавнее инфицирование. Нарастание количества Ig G в динамике расценивается как сравнительно недавнее инфицирование, а снижение титра считается признаком заражением более 6 месяцев назад.

Интерпретацию результатов серологической диагностики также осложняет возможность циркуляции Ig M в течение 6 месяцев после инфицирования [51, 52].

Обнаружение парвовирусной ДНК в крови беременной методом ПЦР является доказательством инфицирования и указывает на острый период инфекции (при уровне вирусемии $> 6 \log$). Имеются сведения о возможности циркуляции вируса в крови женщины на низком уровне вплоть до родоразрешения [45].

Согласно зарубежным стандартам [38], после подтверждения острой парвовирусной инфекции рекомендуется УЗИ-мониторинг состояния плода с целью своевременной диагностики развития неиммунной водянки. Рандомизированных исследований для определения необходимой частоты УЗИ плода не проводилось, большинство источников рекомендуют выполнять УЗИ каждые 2 недели в течение 8–12 недель после диагностирования острой ПВИ. Если беременная указывает на уменьшение подвижности плода, следует предложить женщине ежедневно фиксировать частоту движений плода. Подтверждением диагноза врожденной ПВИ является развитие неиммунной водянки плода.

Для доказательства внутриутробного инфицирования B19V наиболее информативными считаются обнаружение вирусного материала методами ПЦР и ЛЦР (лигазная цепная реакция) в амниотической жидкости, крови плода (при хордоцентезе), крови, моче и слюне новорожденного, в образцах тканей плаценты и умерших плодов. Гистологическое выявление специфических ядерных включений в клетках эритроидного ростка на фиксированных препаратах плаценты или тканей плода также подтверждает инфицирование [38, 53].

По мнению большинства исследователей, данные серологической диагностики крови плода и новорожденного считаются малоинформативными. В большей части случаев внутриутробного инфицирования, подтвержденных с помощью метода ПЦР, в крови плода не обнаружены серологические маркеры. Вследствие несостоятельности иммунной системы плода только инфицирование в третьем триместре приводило к развитию иммунного ответа. Однако одним из признаков внутриутробной инфекции считается циркуляция Ig G у новорожденного дольше года [40, 41, 54].

Неинвазивная диагностика анемии плода основана на определении пиковой скорости систолического выброса средней мозговой артерии и скорости венозного потока при доплерографии, что является показателем увеличения сердечного выброса и снижения вязкости плазмы. Количественное определение уровня гемоглобина плода возможно при проведении хордоцентеза [38].

Терапевтические подходы

Парвовирус не чувствителен ко всем современным противовирусным препаратам. Специфиче-

ская иммунопрофилактика находится в стадии клинических испытаний. Неиммунная водянка плода может разрешиться самопроизвольно после внутриутробного переливания или без него. По данным Rodis J. F. et al., примерно треть случаев неиммунной водянки плода заканчивается выздоровлением, треть плодов погибает без переливания, и ещё треть выздоравливает после трансфузии эритроцитной массы [41]. 83,5% плодов с водянкой выживают после внутриутробного переливания [54–57].

Внутриутробная гемотрансфузия показана при тяжелой анемии плода — гемоглобин ниже 80 г/л. Большинство исследователей считает необходимым предусмотреть запас тромбоцитной массы, так как зачастую уровень тромбоцитов плода также оказывается критическим. При подтверждении врожденной парвовирусной инфекции на поздних сроках рекомендуются досрочные роды (цель — ускорить созревание легочной ткани и увеличить насыщаемость гемоглобина кислородом) [54].

Неоднократно предпринимавшиеся попытки использовать в лечении введение высокотитражных специфических Ig G показали ограниченную эффективность этих методик [55].

Возможности профилактики

В настоящее время доказана эффективность вакцин против парвовирусов животных [58], показана безопасность и иммуногенность рекомбинантной вакцины для человека [59], однако эти исследования пока еще находятся на стадии клинических испытаний. В отсутствие доступных средств специфической профилактики основное внимание должно быть сосредоточено на мероприятиях, направленных на выявление неиммунных беременных, предупреждение их заражения, тщательный серологический мониторинг во время беременности.

Заключение

Проблема ПВИ остается актуальной ввиду широкой распространенности инфекции, легкости реализации путей передачи, возможности развития тяжелого врожденного заболевания, затяжных форм болезни с длительным выделением вируса у иммунокомпрометированных пациентов.

Особый интерес представляет ПВИ для отечественных инфекционистов, работающих в области педиатрии. Сегодня в нашей стране нет точных данных о частоте ПВИ среди женщин детородного возраста, частоте врожденной инфекции. Крайне редкое обследование беременных и детей раннего возраста на ПВИ позволяет предполагать, что часть случаев врожденных инфекций «неустановленной этиологии» связана именно с трансплацентарной передачей парвовирусов.

Собственный опыт авторов статьи позволяет высказать некоторые замечания по приведенным данным, в том числе — рекомендациям по интерпретации результатов обследования и ведения беременных, которые будут изложены в следующей публикации.

Литература

1. Cossart, Y.E. Parvovirus-like particles in human sera / Y.E. Cossart [et al.] // *Lancet*. — 1975. — V. 1, № 7898. — P. 72–73.
2. Дудина, К.Р. Парвовирусная 19 инфекция и ее клинические проявления / К.Р. Дудина, О.О. Знойко, Н.Д. Ющук // *Тер. архив*. — 2007. — Т. 79, № 11. — С. 75–78.
3. Nicolay, N. Clinical and epidemiological aspects of parvovirus B19 infections in Ireland, January 1996–June 2008 / N. Nicolay, S. Cotter // *Euro Surveill*. — 2009. — V. 14. — P. 1–5.
4. Anderson, M.J. Experimental parvoviral infection in humans / M. J. Anderson [et al.] // *J. Infect. Dis*. — 1985. — V. 152. — P. 257–265.
5. Plummer, F.A. An erythema infectiosum-like illness caused by human parvovirus infection / F.A. Plummer [et al.] // *N. Engl. J. Med*. — 1985. — V. 3, № 13. — P. 74–79.
6. Servant-Delmas, A. Advances in human B19 erythrovirus biology / A. Servant-Delmas [et al.] // *J. Virol*. — 2010. — V. 84, № 19 — P. 9658–9665.
7. Servant, A. Genetic diversity within human erythroviruses: identification of three genotypes / A. Servant [et al.] // *J. Virol*. — 2002. — V. 76. — P. 9124–9134.
8. Allander, T. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples / T. Allander [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. — 2005. — V. 102. — P. 12891–12896.
9. Jones, M.S. New DNA viruses identified in patients with acute viral infection syndrome / M.S. Jones [et al.] // *J. Virol*. — 2005. — V. 79. — P. 8230–8236.
10. Kaufmann, B. The structure of human parvovirus B19 / B. Kaufmann, A.A. Simpson, M.G. Rossmann // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. — 2004. — V. 101. — P. 11628–11633.
11. Norja, P. Bioportfolio: lifelong persistence of variant and prototypic erythrovirus DNA genomes in human tissue / P. Norja [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. — 2006. — V. 103. — P. 7450–7453.
12. Zádori, Z. A viral phospholipase A2 is required for parvovirus infectivity / Z. Zádori [et al.] // *Dev. Cell*. — 2001. — V. 1. — P. 291–302.
13. Hübschen, J.M. 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.M. Hübschen [et al.] // *J. Clin. Microbiol*. — 2009. — V. 47. — P. 3735–3738.
14. Okochi, K. Nakatani antigen and human parvovirus (B19) / K. Okochi [et al.] // *Lancet*. — 1984. — V. 1. — P. 160–161.
15. Anderson, M.J. Experimental parvoviral infection in humans / M.J. Anderson [et al.] // *J. Infect. Dis*. — 1985. — V. 152. — P. 257–265.
16. Courouce, A.M. Human parvovirus infections in France / A.M. Courouce [et al.] // *Lancet*. — 1984. — V. 1. — P. 160.
17. Enders, M. Current epidemiological aspects of human parvovirus B19 infection during pregnancy and childhood in the western part of Germany / M. Enders, A. Weidner, G. Enders // *Epidemiol. Infect*. — 2007. — V. 135. — P. 563–569.
18. Kelly, H.A. The age-specific prevalence of human parvovirus immunity in Victoria, Australia compared with other parts

- of the world / H.A. Kelly [et al.] // *Epidemiol. Infect.* — 2000. — V. 124. — P. 449–457.
19. Mossong, J. Parvovirus B19 infection in five European countries: seroepidemiology, force of infection and maternal risk of infection / J. Mossong [et al.] // *Epidemiol. Infect.* — 2008. — V. 136. — P. 1059–1068.
20. Stelma, F.F. Occupational risk of human cytomegalovirus and parvovirus B19 infection in female day care personnel in the Netherlands; a study based on seroprevalence / F.F. Stelma [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2009. — V. 28. — P. 393–397.
21. Elnifro, E. Seroprevalence of parvovirus B19 among pregnant women in Tripoli, Libya / E. Elnifro [et al.] // *J. Infect. Dev. Ctries.* — 2009. — V. 3. — P. 218–220.
22. Nascimento, J.P. The prevalence of antibody to human parvovirus B19 in Rio de Janeiro, Brazil / J.P. Nascimento [et al.] // *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* — 1990. — V. 32. — P. 41–45.
23. Gilbert, N.L. Seroprevalence of parvovirus B19 infection in daycare educators / N.L. Gilbert [et al.] // *Epidemiol. Infect.* — 2005. — V. 133. — P. 299–304.
24. Филатова, Е.В. Определение маркеров парвовируса B19 в крови доноров / Е.В. Филатова [и др.] // *Журн. микробиологии.* — 2010. — № 5. — С. 67–70.
25. Valeur-Jensen, A.K. Risk factors for parvovirus B19 infection in pregnancy / A.K. Valeur-Jensen [et al.] // *J. Am. Med. Assoc.* — 1999. — V. 281. — P. 1099–1105.
26. Anderson, L.J. Risk of infection following exposures to human parvovirus B19 / L.J. Anderson [et al.] // *Behring Inst. Mitt.* — 1990. — V. 85. — P. 60–63.
27. Gillespie, S.M. Occupational risk of human parvovirus B19 infection for school and day-care personnel during an outbreak of erythema infectiosum / S.M. Gillespie [et al.] // *J. Am. Med. Assoc.* — 1990. — V. 263. — P. 2061–2065.
28. Островская, О.В. Внутриутробные инфекции, клинико-морфологическая оценка современной специфической диагностики : дисс. ... докт. мед. наук : 14.00.09, 03.00.06 / О.В. Островская. — Хабаровск : ГОУ ВПО ДВГМУ Росздраваб 2009. — 319 с.
29. Цвиркун, О.В. Клинико-эпидемиологические особенности вспышки инфекционной эритемы / О.В. Цвиркун [и др.] // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* — 2005. — № 2. — С. 21–25.
30. Koch, W.C. Fifth (human parvovirus) and sixth (herpesvirus 6) diseases / W.C. Koch // *Curr. Opin. Infect. Dis.* — 2001. — V. 14. — P. 343–356.
31. Матвеев, В.А. Клинико-лабораторная характеристика B19 парвовирусной инфекции / В.А. Матвеев [и др.] // *Инфекционные болезни.* — 2008. — Т. 6, № 3. — С. 33–37.
32. Врожденные инфекции: клиника, диагностика, лечение, профилактика : учебн. пособие для врачей / под ред. заслуженного деятеля науки РФ академика РАМН Ю.В. Лобзина. — СПб. — 62 с.
33. Savarese, I. Atypical manifestations of congenital parvovirus B19 infection / I. Savarese [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* — 2008. — V. 167, № 12. — P. 1463–1466.
34. Douvouianni, M. Neurologic manifestations associated with parvovirus B19 infection / M. Douvouianni, N. Litman, D.L. Goldman // *Clin. Infect. Dis.* — 2009. — V. 48, № 12. — P. 1713–1723.
35. Broliden, K. Detection of parvovirus B19, cytomegalovirus and enterovirus infections in cases of intrauterine fetal death / K. Broliden [et al.] // *J. Perinat. Med.* — 2004. — V. 32, № 6. — P. 516–521.
36. Gustafsson, I. Evaluation of parvovirus B19 infection in children with malignant or hematological disorders / I. Gustafsson [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2010. — V. 50, № 10. — P. 1426–1427.
37. Carraca, T. Early signs of cardiac failure: a clue for parvovirus infection screening in the first trimester? / T. Carraca [et al.] // *Fetal. Diagn. Ther.* — 2011. — V. 30, № 2. — P. 150–152.
38. Morgan-Capner, P. Guidelines on the management of, and exposure to, rash illness in pregnancy (including consideration of relevant antibody screening programmes in pregnancy) / P. Morgan-Capner, N.S. Crowcroft // *Commun. Dis. Public Health* — 2002. — V. 5. — P. 59–71.
39. Sarfraz, A.A. Maternal human parvovirus B19 infection and the risk of fetal death and low birthweight: a case-control study within 35 940 pregnant women / A.A. Sarfraz [et al.] // *BJOG.* — 2009. — V. 116, № 11. — P. 1492–1498.
40. Simms, R.A. Management and outcome of pregnancies with parvovirus B19 infection over seven years in a tertiary fetal medicine unit / R.A. Simms [et al.] // *Fetal Diagn. Ther.* — 2009. — V. 25. — P. 373–378.
41. Rodis, J.F. Management of parvovirus infection in pregnancy and outcomes of hydrops: a survey of members of the Society of Perinatal Obstetricians / J.F. Rodis [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1998. — V. 179. — P. 985–988.
42. Nagel, H.T. Long-term outcome after fetal transfusion for hydrops associated with parvovirus B19 infection / H.T. Nagel [et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 2007. — V. 109. — P. 42–47.
43. Moore, L. A report of human parvovirus B19 infection in hydrops fetalis. First Australian cases confirmed by serology and immunohistology / L. Moore [et al.] // *Med. J. Aust.* — 1993. — V. 159, № 5. — P. 344–345.
44. O'Malley, A. Parvovirus infects cardiac myocytes in hydrops fetalis / A. O'Malley [et al.] // *Pediatr. Dev. Pathol.* — 2003. — V. 6, № 5. — P. 414–420.
45. Nunoue, T. Human fetal infection with parvovirus B19: maternal infection time in gestation, viral persistence and fetal prognosis / T. Nunoue, K. Kusuhara, T. Hara // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2002. — V. 21, № 12. — P. 1133–1136.
46. Trotta, M. Intrauterine parvovirus B19 infection: early prenatal diagnosis is possible / M. Trotta [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* — 2004. — V. 8, № 2. — P. 130–131.
47. Enders, M. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases / M. Enders, Weidner A., Zoellner I., Searle K., Enders G. // *Prenat. Diagn.* — 2004. — V. 24, № 7. — P. 513–518.
48. Morey, A.L. Clinical and histopathological features of parvovirus B19 infection in the human fetus / A.L. Morey [et al.] // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1992. — V. 99, № 7. — P. 566–574.
49. Riipinen, A. Parvovirus b19 infection in fetal deaths / A. Riipinen [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2008. — V. 47, № 12. — P. 1519–1525.
50. Bruu, A.L. Evaluation of five commercial tests for detection of immunoglobulin M antibodies to human parvovirus B19 / A.L. Bruu, S.A. Nordbo // *J. Clin. Microbiol.* — 1995. — V. 33. — P. 1363–1365.
51. Tolfvenstam, T. Evaluation of serological assays for identification of parvovirus B19 immunoglobulin M / T. Tolfvenstam, U. Ruden, K. Broliden // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* — 1996. — V. 3. — P. 147–150.
52. Butchko, A.R. 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 / A.R. Butchko, J.A. Jordan // *J. Clin. Microbiol.* — 2004. — V. 42. — P. 3191–3195.
53. Koppelman, M.H.G.M. Quantitative real-time detection of parvovirus B19 DNA in plasma / M.H.G.M. Koppelman [et al.] // *Transfusion.* — 2004. — V. 44, № 1. — P. 97–103.
54. Simms, R.A. Management and outcome of pregnancies with parvovirus B19 infection over seven years in a tertiary fe-

tal medicine unit / R.A. Simms [et al.] // Fetal. Diagn. Ther. — 2009. — V. 25, № 4. — P. 373–378.

55. Matsuda, H. Intrauterine therapy for parvovirus B19 infected symptomatic fetus using B19 IgG-rich high titer gamma-globulin/ H. Matsuda [et al.] // J. Perinat. Med. — 2005. — V. 33, № 6. — P. 561–563.

56. Курцер, М.А. Неиммунная водянка плода: диагностика и тактика / М.А. Курцер [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2009. — № 2. — С. 37–40.

57. Сидорова, И.С. Внутриутробная инфекция: ведение беременности, родов и послеродового пе-

риода : учебн. пособие / И.С. Сидорова, И.О. Макаров, Н.А. Матвиенко. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 160 с.

58. Palmer, G.A. A nonproliferating parvovirus vaccine vector elicits sustained, protective humoral immunity following a single intravenous or intranasal inoculation / G.A. Palmer [et al.] // J. Virol. — 2004. — V. 78. — P. 1101–1108.

59. Ballou, W.R. Safety and immunogenicity of a recombinant parvovirus B19 vaccine formulated with MF59C / W.R. Ballou [et al.] // J. Infect. Dis. — 2003. — V. 187. — P. 675–678.

Авторский коллектив:

Мурина Елена Александровна — руководитель отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследований — ведущий научный сотрудник ФГУ НИИ детских инфекций ФМБА России, доктор биологических наук, тел. (812)234-07-40, e-mail: lemur@niidi.ru;

Сигоренко Сергей Владимирович — руководитель отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии — ведущий научный сотрудник ФГУ НИИ детских инфекций ФМБА России, доктор медицинских наук, профессор, тел. (812)234-07-40, e-mail: sidorserg@niidi.ru;

Мукомолова Алла Львовна — научный сотрудник отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследований ФГУ НИИ детских инфекций ФМБА России, кандидат медицинских наук, тел. (812)234-07-40;

Куюмчян Софья Хигметовна — аспирант кафедры инфекционных болезней Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», тел. +79214056662, e-mail: sonya-shi@mail.ru;

Воронина Ольга Леонидовна — главный врач СПб ГУЗ «Городская поликлиника № 4», кандидат медицинских наук, тел. (812) 323-42-27, e-mail: p4@zdrav.spb.ru;

Мирошниченко Ирина Геннадьевна — заведующая женской консультацией № 16 СПб ГУЗ «Городская поликлиника № 4», тел. (812)323-45-27, e-mail: p4@zdrav.spb.ru;

Мацко Валентина Александровна — главный врач СПб ГУЗ «Родильный дом № 1», кандидат медицинских наук, тел. (812)321-33-42, сайт: <http://1rd.spb.ru>;

Васильев Валерий Викторович — старший научный сотрудник отдела врожденной инфекционной патологии ФГУ НИИ детских инфекций ФМБА России, доктор медицинских наук, профессор, тел. +7-921-940-93-84, e-mail: vcubed@yandex.ru.