



© И. В. Лушнова

Кафедра инфекционных заболеваний у детей им. М. Г. Данилевича, Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Резюме. Человеческий парвовирус В19 вызывает разнообразные клинические синдромы. Наиболее часто это инфекционная эритема, внутриутробная инфекция с водянкой плода, аплазия клеток красной крови у больных с хронической гемолитической анемией и лиц с иммунодефицитными состояниями. У детей с нормальным иммунитетом инфекция протекает благоприятно, поэтому специфическая терапия обычно не требуется. Для лечения больных с иммунодефицитными состояниями используется человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения.

Ключевые слова: парвовирус В19; инфекционная эритема; водянка плода; апластический криз.

ПАРВОВИРУСНАЯ В19 ИНФЕКЦИЯ

Парвовирусная В19 инфекция — инфекционное заболевание, преимущественно детского возраста, характеризующееся различными клиническими проявлениями.

Возбудитель был случайно открыт в 1975 году в Англии Cossart et al., которые нашли вирусные частицы при исследовании донорской крови. В дальнейшем было показано, что эти частицы относятся к парвовирусам и так как их обнаружили в 19 образце панели В, то и назвали впоследствии парвовирусом В19. В 1981 году было показано, что парвовирус В19 вызывает апластические кризы у больных с серповидноклеточной анемией. В 1983 году установили, что он является возбудителем инфекционной эритемы у детей. В 1984 году обнаружили, что заражение беременных женщин этим вирусом приводит к внутриутробной инфекции. В 1985 году была установлена связь вируса с некоторыми формами острого артрита. В последние годы рассматривается его роль в возникновении острого вирусного гепатита, васкулита, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, болезни Kawasaki, системной красной волчанки, гломерулонефрита, миокардита, энцефалита. Парвовирус В19 также может вызывать гемофагоцитарный синдром.

Парвовирус В19 (от лат. *parvum* — маленький) является ДНК-содержащим вирусом диаметром 18–24, оболочки не имеет. Его геном состоит из 5596 нуклеотидов. Структурные протеины VP1 и VP2 кодируются правой стороной генома и формируют вирусный капсид. Исследования с использованием моноклональных антител показали наличие различных штаммов парвовируса В19. В 1995 г человеческий парвовирус В19 был классифицирован как Эритровирус в связи с его тропизмом к предшественникам эритроцитов. Этот вирус патогенен только для человека. Отсутствие липидной оболочки делает парвовирус одним из наиболее устойчивых во внешней среде. Он хорошо выдерживает замораживание, нагревание до 60 °С в течение 1 часа и воздействие различных дезинфицирующих растворов.

Парвовирусная В19 инфекция является широко распространенным заболеванием. В возрасте 15 лет приблизительно у 50% населения можно обнаружить специфические антитела в сыворотке крови. В странах с умеренным климатом спорадические случаи заболевания в виде инфекционной эритемы регистрируются в течение всего года, однако возможны вспышки поздней зимой и весной. Вспышки нередко носят затяжной характер, продолжаясь в организованных коллективах в течение нескольких месяцев. Каждые 3–4 года отмечается подъем заболеваемости инфекционной эритемой.

Заболевание передается преимущественно воздушно-капельным путем. Возможна передача вируса при переливании крови и ее компонентов, при пересадке органов и костного мозга, трансплацентарно. Описаны случаи внутрибольничного заражения. Больной наиболее заразен в период до появления сыпи. После перенесенного заболевания сохраняется пожизненный иммунитет.

УДК: 616.9-053.2

Патогенез парвовирусной В19 инфекции до конца не изучен. Исследования на добровольцах показали, что вирус проникает в организм человека через слизистые оболочки. Место первичного размножения вируса неизвестно. Через 6 суток после интраназального введения вируса развивается виремия, которая продолжается около 1 недели. В этот период вирус выделяется с секретами верхних дыхательных путей.

Затем возбудитель проникает в кровь, костный мозг и поражает клетки-предшественники эритроидного ряда с их лизисом и аплазией. Избирательное поражение вирусом именно этих клеток обусловлено наличием у них рецептора (Р-антигена) к вирусу и транскрибирующих факторов, облегчающих репликацию возбудителя. У людей с нормальным иммунитетом отмечается небольшое, клинически малозаметное снижение продукции эритроцитов. У больных с гемолитической анемией возникает апластический криз, который является результатом внезапного нарушения (остановки) эритропоэза. Для больных с врожденным или приобретенным иммунодефицитом характерно развитие хронической инфекции из-за неспособности иммунной системы к выработке достаточного количества нейтрализующих антител. Для этой группы больных характерны постоянная виремия и обнаружение вирусной ДНК в костно-мозговых клетках.

Инфицирование парвовирусом В19 может привести к развитию острого гепатита. Механизм поражения гепатоцитов парвовирусом недостаточно изучен. Согласно одной гипотезе, парвовирус В19 оказывает прямое повреждающее действие на гепатоциты, так как на гепатоцитах, также как на эритроидных клетках имеются рецепторы к данному вирусу (Р-антиген). Вторая гипотеза основана на предположении об иммуноопосредованном воздействии на гепатоциты. Заражению могут быть подвержены и другие ткани, такие как миокард и эндотелиальные клетки. Лица, у которых генетически обусловлено отсутствует Р-антиген на клетках не болеют парвовирусной В19 инфекцией. Предполагают, что появление сыпи и артрита при парвовирусной инфекции обусловлено иммунными комплексами.

При врожденной парвовирусной В19 инфекции поражение парвовирусом незрелых предшественников эритропоэза в костном мозге приводит к тяжелой анемии и гипоксии плода. При инфицировании плода возможны значительные повреждения как клеток сердечной мышцы с развитием сердечной недостаточности так и клеток печени, сопровождающееся гипоальбуминемией. Все это приводит к развитию неиммунной водянки плода и его гибели.

Наиболее частой клинической формой парвовирусной В19 инфекции является инфекционная эритема, описанная еще в 18 веке врачом Robert Willan задолго до обнаружения парвовируса В19. В 1899

году немецкий врач Sticker назвал данное заболевание инфекционной эритемой и шестью годами позже Cheinisse классифицировал инфекционную эритему как «пятая болезнь» среди шести классических экзантем детского возраста.

Инкубационный период составляет 4–14 суток, но может увеличиваться до 20 дней. Продромальный период в большинстве случаев отсутствует или проявляется повышением температуры тела до субфебрильных значений, головной болью, катаральными явлениями в виде насморка, тошнотой, рвотой. Продолжительность продромального периода составляет от 2 до 5 дней.

Затем появляется сыпь. Вначале она возникает на лице в виде мелких красных пятен, которые быстро сливаются, образуя яркую эритему на щеках, что придает больному вид получившего пощечину. Спустя 1–4 дня на всем теле появляется пятнисто-папулезные с синюшным оттенком высыпания с преимущественной локализацией на разгибательной поверхности конечностей. Элементы сыпи сливаются и образуют эритематозные участки неправильной формы. Затем они начинают бледнеть в центре пятна, приобретая своеобразный сетчатый, похожий на «кружево» вид. В 70% случаев высыпания сопровождаются зудом кожи. Сыпь постепенно исчезает в течение 10 дней, не оставляя шелушения. Возможны периодические рецидивы сыпи после воздействия различных физических факторов внешней среды (солнечное облучение, горячая ванна, холод и т. д.).

У части больных (в 10% случаев) на фоне сыпи или после ее исчезновения отмечается поражение суставов по типу артралгий и реже — полиартритов. Характерно симметричное поражение преимущественно коленных, голеностопных, межфаланговых, пястно-фаланговых суставов. Болевой синдром зависит от тяжести заболевания и может быть слабым и сильным, затрудняющим самостоятельное передвижение. Суставы опухшие, болезненные, горячие на ощупь. Течение полиартрита доброкачественное.

Период реконвалесценции сопровождается исчезновением симптомов заболевания, нормализацией лабораторных показателей.

В анализе крови выявляется легкая анемия, низкое содержание ретикулоцитов. В ряде случаев отмечается нейтропения и тромбоцитопения, ускоренное СОЭ.

Парвовирусная В19 инфекция может сопровождаться геморрагической сыпью, многоформной эритемой или зудом стоп.

Артралгическая форма парвовирусной В19 инфекции характеризуется изолированным симметричным поражением суставов. Больного беспокоят боли при движении, имеется сглаженность сустав-

ных контуров, припухлость в области суставов. Рентгенологически изменений суставов не выявляется. Суставной синдром обычно купируется в течение месяца, однако у 1/3 детей поражение суставов сохраняется в течение нескольких месяцев, преимущественно у девочек старшего возраста и у больных с HLA-DR4 и B27. Причиной длительной артропатии является, по всей видимости, персистенция вируса в организме человека. Однако, несмотря на то что воспалительный процесс в суставах имеет стойкий характер, он обычно не вызывает деструктивные изменения костно-хрящевой ткани.

При иммунологическом исследовании больных с артритом определяется снижение уровня комплемента и наличие различных аутоантител (антинуклеарных, антилимфоцитарных, ревматоидный фактор и т. д.).

Гепатитная форма встречается редко. Протекает в виде острого гепатита, проявляющегося умеренным увеличением печени, слабо выраженными симптомами интоксикации, малой выраженностью желтухи или ее отсутствием, умеренным повышением активности Алат и АсАт, с их нормализацией в течение 3 недель.

Редким проявлением парвовирусной В19 инфекции может быть, так называемый синдром «перчаток и носков», при котором имеется болезненная, отечная гиперемия рук и ног с четким краем на лучезапястных и голеностопных суставах. Менее часто при этом синдроме изменения на коже наблюдаются также в области гениталий, бедер, щек и лба.

Врожденная парвовирусная В19 инфекция. Клинические проявления парвовирусной В19 инфекции у беременных женщин не имеют отличительных признаков. Наиболее часто встречаются инфекционная эритема и артропатии, однако заболевание может протекать и в бессимптомной форме. Риск инфицирования плода составляет 25–30%. Плод особенно подвержен воздействию вируса между 20 и 28 неделями внутриутробного развития. Результатом этой инфекции могут быть смерть или неиммунная водянка плода. Гибель плода отмечается в 3–8% случаев и обычно наступает через 4–6 недель после инфицирования матери парвовирусом В19. Фатальный исход наиболее вероятен при заражении плода в первые 2 триместра беременности. Водянка плода может быть выявлена при его ультразвуковом обследовании. Парвовирусная В19 инфекция не является причиной для прерывания беременности, так как вирус не оказывает тератогенного действия.

Специфические осложнения при парвовирусной В19 инфекции возникают не очень часто, но могут быть очень тяжелыми. У детей с гемолитической анемией (талассемией, серповидноклеточной анемией и т. д.) или других состояниях, сопровождающих-

ся повышенным разрушением или пониженной продукцией эритроцитов возникает апластический криз.

Клинически апластический криз проявляется выраженной бледностью больного, слабостью, спутанностью сознания, одышкой, тахикардией. В анализе крови определяется значительное снижение уровня гемоглобина по сравнению с исходными данными, выраженная ретикулоцитопения, небольшая лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения. Исследование костного мозга выявляет заметное уменьшение числа предшественников эритроцитов. Обнаруживают гигантских размеров аномальные предшественники эритроидного ряда (гигантобласты). Гигантобласты являются ранними эритроидными клетками с ядерными включениями или множественной нуклеарной или цитоплазматической вакуолизацией и являются характерным проявлением цитопатического действия парвовируса В19.

Апластический криз продолжается в среднем 7–12 дней, является опасным для жизни и иногда приводит к летальному исходу (2,2% случаев), если тяжелейшая анемия не компенсируется гемотрансфузиями. По мере выздоровления восстанавливается ретикулоцитоз, эритропоэз в костном мозге и через 3–4 недели состав крови возвращается к исходному уровню, характерному для данного больного.

Возможны неврологические осложнения: энцефалит, менингит. Со стороны органов дыхания иногда наблюдается интерстициальная пневмония. Встречаются также такие осложнения, как гломерулонефрит, миокардит, васкулит.

Особенности парвовирусной В19 инфекции у детей с иммунодефицитами. У больных с нарушенным иммунитетом как наследственного, так и приобретенного характера (СПИД, иммуносупрессивная терапия кортикостероидами, цитостатиками и т. д.) парвовирусная В19 инфекция принимает затяжное или хроническое течение.

Клинически она проявляется в основном изменениями костного мозга в виде гипоплазии красного ростка с наличием гигантобластов. В периферической крови определяется выраженная анемия, нередко тромбоцитопения и/или лейкопения с нейтропенией. IgM-антитела выявляются необычно долго. Продукция IgG-антител слабо выражена, или они полностью отсутствуют.

Из-за неспособности дать должный иммунный ответ на парвовирусную инфекцию заболевание у детей с нарушенным иммунитетом протекает без повышения температуры тела, сыпи и артралгий, то есть тех симптомов, которые как предполагают обусловлены образованием иммунных комплексов.

Диагностика инфекционной эритемы основывается на таких характерных клинических при-

знаках, как яркая эритема на щеках («удар пощечины»), этапность сыпи, своеобразная, похожая на «кружево» сыпь.

Из лабораторных методов используют ИФА для определения в сыворотке крови специфических антител класса IgM, IgG. Через 10–12 дней после инфицирования парвовирусом B19 в организме человека вырабатываются специфические IgM, циркулирующие в крови в течение 1–3 месяцев. IgG появляются через 2–3 дня после IgM и определяются в течение всей жизни человека.

ДНК парвовируса B19 может быть обнаружена в крови, выделениях из дыхательных путей, костном мозге, селезенке, амниотической жидкости с помощью ПЦР и ДНК-гибридизации. При гистологическом исследовании обнаруживаются характерные внутриядерные включения в эритроидных клетках плаценты или плод, что является подтверждением внутриутробной парвовирусной инфекции. Важное значение для выявления водянки плода имеет УЗИ.

Парвовирусную B19 инфекцию необходимо дифференцировать с корью, краснухой, энтеровирусной инфекцией, псевдотуберкулезом, аллергическими реакциями.

В остром периоде заболевания показаны постельный режим, полноценное питание. Медикаментозное лечение — симптоматическое. При температуре выше 38 °C назначают парацетамол, при наличии артрита — нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен, вольтарен и т. д.). Детям с апластическим кризом показаны повторные гемотрансфузии эритроцитной массы, введение внутривенного иммуноглобулина.

Диспансерное наблюдение не проводится.

В настоящее время за рубежом разрабатывается вакцина против парвовирусной B19 инфекции для профилактики апластических кризов у больных с серповидно-клеточной анемией или другой гемолитической анемией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anand A., Gray E. S., Brown T., Clewley J. P., Cohen B. J. Human parvovirus infection in pregnancy and hydrops fetalis // *N. Engl. J. Med.* — 1987. — Vol. 316. — P.183–186.
2. Anderson M. J., Jones S. E., Fisher-Hock S. P. et al. Human parvovirus, the cause of erythema infectiosum (fifth disease) // *Lancet.* — 1983. — Vol. 1. — P.1378.
3. Brown K. E., Anderson S. M., Young N. S. Erythrocyte P antigen: cellular receptor for B19 parvovirus // *Science.* — 1993. — Vol. 262. — P.114–117.
4. Cohen B. Parvovirus B19: an expanding spectrum of disease // *Br. Med. J.* — 1995. — Vol. 311. — P.1549–1552.
5. Cohen B. J., Beard S., Knowles W. A. et al. Chronic anemia due to parvovirus B19 infection in a bone marrow transplant patient after platelet transfusion // *Transfusion.* — 1997. — Vol. 37. — P.947–952.
6. Cossart Y. E., Field A. M., Cant B., Widdow D. Parvovirus-like particles in human sera // *Lancet.* — 1975. — Vol. 1. — P.72–73.
7. Heegaard E. D., Brown K. E. Human parvovirus B19 // *Clin Microbiol Rev.* — 2002. — Vol. 15. — P.485–505.
6. Kerr J. R. Pathogenesis of Parvovirus B19 Infection: Host Gene Variability, and Possible Means and Effects of Virus Persistence // *J. Vet. Med.* — 2005. — Vol. 52. — P.335–339.
7. Kerr J. R. Parvovirus B19 infection // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infed. Dis.* — 1996. — Vol. 15. — P.10–29.
8. Kerr J. R., Boyd N. Autoantibodies following parvovirus B19 infection // *J. Infect.* — 1996. — Vol. 32. — P.41–47.
9. Kerr J. R., Cartron J. P., Curran M. D. et al. A study of the role of parvovirus B19 in rheumatoid arthritis // *Br. J. Rheumatol.* — 1995. — Vol. 34. — P.809–813.
10. Kerr J. R., Curran M. D., Moore J. E. et al. Persistent parvovirus B19 infection // *Lancet.* — 1995. — Vol. 345. — P.1118.
11. Pattison J. R., Jones S. E., Hodgson J. et al. Parvovirus infections and hypoplastic crisis in sickle-cell anaemia // *Lancet.* — 1981. — Vol. 1. — P.664–665
12. Young N. S., Brown K. E. Parvovirus B19 // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350. — P.586–597.

PARVOVIRUS B 19 INFECTION

I. V. Lushnova

◆ **Resumé:** Parvovirus B₁₉ is a small single-stranded DNA virus and a potent inhibitor of erythropoiesis, due to its cytotoxicity to erythroid progenitor cells. Human parvovirus B19 is responsible for a variety of clinical syndromes. Most commonly, it includes erythema infectiosum, intrauterine infections with hydrops, and pure red cell aplasia in patients with chronic hemolytic anemia or in immunocompromised individuals. Because infection in healthy children is self-limited, no specific therapy is warranted. Intravenous immune globulin has been used to treat immunocompromised patients.

◆ **Key words:** parvovirus B₁₉; erythema infectiosum; hydrops fetalis; aplastic crisis.

◆ Информация об авторах

Лушнова Ирина Витальевна — к.м.н., доцент. Кафедра инфекционных заболеваний у детей им. М. Г. Данилевича. Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия. Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100. E-mail: detinfection@mail.ru.

Lushnova Irina Vitalevna — MD, PhD, senior lecturer. M. G. Danilevich department of infectious diseases at children. Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy. Litovskaya street, 2, Saint-Petersburg, 194100. E-mail: detinfection@mail.ru.