

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

ПАРВОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2023

УДК 616.9-053.2:578.822.2(075.8)

ББК 57.33я73

П18

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 21.12.2022 г., протокол № 11

Авторы: Е. Н. Сергиенко, Р. Н. Манкевич, О. Н. Романова, Н. А. Рыбак

Рецензенты: канд. мед. наук, доц. 1-й каф. детских болезней Белорусского государственного медицинского университета Г. М. Батян; каф. инфекционных болезней Гомельского государственного медицинского университета

Парвовирусная инфекция у детей : учебно-методическое пособие / Е. Н. Сергиенко [и др.]. – Минск : БГМУ, 2023. – 27 с.

ISBN 978-985-21-1274-1.

Отражены вопросы этиологии, эпидемиологии, представлены клинические проявления, подходы к диагностике, принципы терапии и вопросы профилактики парвовирусной инфекции у детей.

Предназначено для студентов 5-го курса педиатрического факультета.

УДК 616.9-053.2:578.822.2(075.8)

ББК 57.33я73

ISBN 978-985-21-1274-1

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2023

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Парвовирусная инфекция (ПВИ) — инфекционное заболевание преимущественно детского возраста. Передача парвовируса осуществляется, как правило, воздушно-капельным путем, поэтому начинаться заболевание может, как банальная ОРВИ. Также вирус передается при переливании крови, трансплантации и от матери к ребенку через плаценту. Инфекционная эритема (пятая болезнь) — это самое распространенное проявление инфекции, вызванной парвовирусом. Она представляет собой заболевание детского возраста, протекающее с экзантемой и завершающееся самопроизвольным излечением. Клинические проявления ПВИ разнообразны и зависят от иммунологических и гематологических особенностей макроорганизма. Парвовирус В19 (PVB19) вызывает типичные приобретенные клинические формы заболевания (острую, хроническую ПВИ) и атипичные (субклиническую и бессимптомную), а также внутриутробную ПВИ. Эритема инфекционная или «пятая болезнь» является типичной острой клинической формой заболевания у детей. В связи с этим актуально изучение особенностей клинической симптоматики ПВИ.

Цель занятия: формирование у студентов академических, социально-личностных и профессиональных компетенций для оказания медицинской помощи пациентам детского возраста с парвовирусной инфекцией с учетом особенностей клинического течения в зависимости от возраста и реактивности организма ребенка.

Задачи занятия. *Студент должен знать:*

- этиологию, классификацию, патогенез ПВИ у детей;
- клиническую симптоматику различных проявлений ПВИ у детей;
- показания к госпитализации пациентов с симптомами ПВИ;
- методы лабораторной диагностики ПВИ;
- принципы лечения ПВИ у детей;
- современные методы оказания неотложной медицинской помощи пациентам детского возраста с обструктивным синдромом;
- принципы профилактических мероприятий по предупреждению распространения ПВИ.

Студент должен уметь:

- проводить системное клиническое обследование ребенка с ПВИ;
- определять необходимость госпитализации ребенка с ПВИ;
- составлять план обследования ребенка с симптомами ПВИ;
- интерпретировать результаты обследования детей с ПВИ;
- оформлять медицинскую документацию у пациента с ПВИ на этапах ее выявления и лечения;
- организовывать профилактические мероприятия в очаге инфекции;

Студент должен владеть:

- методами поэтапного выявления клинической симптоматики, в том числе при атипичных, тяжелых и осложненных формах инфекции;
- методами интерпретации результатов лабораторных исследований;
- приемами оказания медицинской помощи пациентам детского возраста с ПВИ.

Требования к исходному уровню знаний. Необходимо повторить из:

- *анатомии человека*: анатомо-морфологическое строение кожи;
- *микробиологии, вирусологии и иммунологии*: свойства и особенности строения парвовируса; механизмы развития различных иммунных реакций при различных инфекционных заболеваниях;
- *патологической физиологии*: основные звенья патогенеза вирусного заболевания;
- *патологической анатомии*: закономерности возникновения и механизмы развития патологических процессов в коже и слизистых;
- *дерматовенерологии*: приобретение практических навыков по оценке характера высыпаний на кожных покровах и слизистых оболочках;
- *пропедевтики детских болезней*: методы обследования и оценку клинико-лабораторных параметров;
- *инфекционных болезней*: этиологию, эпидемиологию, патогенез, клиническую картину, диагностику, дифференциальную диагностику, лечение инфекционных заболеваний с экзантемами; тактику врача при выявлении инфекционного заболевания; профилактику инфекционных заболеваний;
- *эпидемиологии и военной эпидемиологии*: противоэпидемические мероприятия при различных инфекционных экзантемах.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Особенности строения и свойства парвовируса.
2. Возможности вирусологических и серологических методов диагностики. Материал для исследования, сроки исследования.
3. Основные звенья патогенеза вирусного заболевания.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Эпидемиология ПВИ: источник инфекции, пути передачи, восприимчивый контингент.
2. Патомеханизм развития ПВИ.
3. Клиническая классификация ПВИ.
4. Клинические формы течения ПВИ у детей, их характеристика.
5. Лабораторное обследование пациентов с ПВИ и его значимость в зависимости от фазы и срока болезни.
6. Показания к госпитализации и прогнозирование течения заболевания.
7. Принципы терапии при ПВИ. Профилактика.

ВВЕДЕНИЕ

Парвовирусная инфекция (ПВИ, пятая болезнь, инфекционная эритема) широко распространена в популяции. В классификации экзантем детского возраста инфекционная эритема находится под пятым номером (перед ней идут корь, скарлатина, краснуха и болезнь Филатова–Дьюкса, а именно инфекционный мононуклеоз).

Клинические проявления ПВИ разнообразны и зависят от иммунологических и гематологических особенностей макроорганизма. Возможно развитие хронического течения заболевания. Наиболее распространенная форма эритема Тшамера или как ее еще называют «пятая болезнь» — инфекционная эритема, с умеренно выраженными симптомами интоксикации. Реже встречаются формы, проявляющиеся поражением суставов, развитием транзиторного апластического криза у пациентов на фоне хронических гемолитических заболеваний, развитием апластической анемии у иммунологически скомпрометированных лиц. При инфицировании во время беременности женщин данная инфекция может приводить к выкидышу, внутриутробной гибели плода, неиммунной водянки плода.

Число серопозитивных людей в отношении парвовируса В19 (PVB19) прогрессивно увеличивается с возрастом. Дети 1–5 лет имеют антитела IgG к PVB19 в 2–15 % случаев, в возрасте 6–19 лет — в 15–60 %, взрослые — в 30–60 %. Среди женщин репродуктивного возраста около 40 % серонегативны и составляют группу риска по инфицированию во время беременности. Среди 30–50 % беременных, не имеющих иммунитета к PVB19, сероконверсия по специфическому IgG выявляется в 1,5–13,5 % случаев, частота заражения значительно повышается в случае постоянного контакта беременной с детьми дошкольного возраста. 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 %.

У иммунокомпетентных людей PVB19 вызывает острую инфекционную эритему и острую симметричную полиартропатию. Последнюю нозологическую форму часто трактуют как ревматоидный артрит. Негладкое течение ПВИ отмечается у пациентов с фоновой гематологической патологией в связи с тропизмом вируса к эритроидным клеткам-предшественникам, что приводит к развитию преходящих апластических кризов. У пациентов с отсутствием нарушений эритропоэза гематологические изменения протекают субклинически или бессимптомно. При ПВИ возможно развитие тромбоцитопении, преимущественно у новорожденных детей и пациентов с иммунодефицитными состояниями.

Широкая распространенность вируса в человеческой популяции, разнообразие клинических проявлений ПВИ (от доброкачественных до угрожающих жизни) в зависимости от возраста инфицированного человека, его гематологического и иммунологического статуса — все это и определяет актуальность изучения данной инфекции.

ЭТИОЛОГИЯ

Парвовирусная инфекция — широко распространенное острое вирусное заболевание, для которого характерно многообразие клинических форм проявления, представляющее собой серьезную проблему для иммунокомпromетированных лиц и пациентов с нарушениями кроветворения. У иммунокомпетентных пациентов РVВ19 является этиологическим агентом так называемой инфекционной эритемы.

РVВ19 был обнаружен с помощью электронной микроскопии в середине 1970 г., но связь его с развитием инфекционной эритемы у человека была установлена значительно позже. Распространенность РVВ19 повсеместная. Вирус встречается в США, Европе, в странах Африки и Южной Америки. Впервые был выделен британским вирусологом Y. Cossart (1974–1975 гг.) из плазмы крови здорового донора при его обследовании на HBsAg. Вирус РVВ19 получил свое название по номеру лунки образца № 19 линии В, из которого его выделили. В 1981 г. G. R. Serjeant обнаружил парвовирус в крови детей с апластическим кризом и анемией. В 1983 г. было доказано, что этот вирус является возбудителем инфекционной эритемы («пятой болезни»).

РVВ19 (лат. Parvus — маленький) относится к роду Erythroparvovirus, семейству Parvoviridae, которое включает много патогенных вирусов животных: вирус панлейкопении, парвовирусы собак, вызывает фатальный агранулоцитоз у кошек и др. В 1995 г. он был классифицирован как Erythrovirus. Содержит линейную однонитчатую ДНК, безоболочечный капсид, представляет собой двенадцатигранник, имеет икосаэдрическую форму, размер 20–25 нм, термостабильный. В настоящее время выделяют 3 генотипа РVВ19. Самый известный из них — парвовирус В19 относится к 1-му генотипу, распространен на всех континентах и доминирует на территориях большинства стран. Другие эритровирусы, заражающие человека, в частности генотипы 2 и 3, описаны сравнительно недавно, и сведения о них скудны. Известно, что генотипы 1 и 2 чаще встречаются в США и Европе, генотип 3 — в основном в странах Африки и Южной Америки. В последние годы 3 генотип РVВ19 был выделен в образцах из Европы, Азии, Бразилии, что подтверждает его распространение и за пределами Африки.

В соответствии с пересмотром в 2013 г. таксономического положения парвовируса его переименовали в *Primate erythrovirus* (эритровирус человека 1 типа).

Геном PVB19 представлен двумя капсидными протеинами *VP1*, *VP2*, неструктурным протеином *NS-1* и малыми неструктурными протеинами *9-Da*, *11-Da*, *7,5-kDa*.

Белок VP1 способствует проникновению вируса в ядро инфицированной клетки, VP2 обеспечивает сборку вириона.

Неструктурный белок NS-1 обеспечивает репликацию вируса, оказывает цитотоксическое действие, опосредуя апоптоз эритроидных и неэритроидных клеток.

Малый протеин 11-Da участвует в репликации вирусной ДНК и апоптозе инфицированных клеток.

PVB19 тропен к активно делящимся клеткам, которые содержат Р-антиген (глобозид, нейтральный сфинголипид), те, у кого генетически отсутствует Р-антиген (1 на 200 тыс. случаев), устойчивы к заражению.

В лабораторных условиях культивировать вирус в культурах клеток куриного эмбриона, мышей-сосунков не удается, в связи с чем и развитие инфекционного процесса у лабораторных животных не происходит.

Вирус тропен к клеткам-предшественникам эритроидного ряда, красного костного мозга, печени плода, эритроцитам пуповинной крови. Такой избирательный тропизм вируса связан с наличием глобозида — рецептора Р-антигена эритроцитов.

Наличие глобозида в неэритроидных клетках (эндотелиоцитах, мегакариоцитах, кардиомиоцитах, клетках плацентарного трофобласта) не обеспечивают их восприимчивость к PVB19, что указывает на существование других корецепторов, обеспечивающих проникновения вируса в клетки-мишени. К таким корецепторам относятся интегрин и аутоантиген. После проникновения вируса в клетку уже через 2–6 часов его ДНК можно обнаружить в ядре.

Вирус оказывает цитопатический эффект на клетки костного мозга с образованием гигантских пронормобластов, содержащих ядерные эозинфильные включения, вакуоли в цитоплазме, маргинальный хроматин. Высвобождение вирионов из клетки приводит к ее лизису.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источником инфекции является больной человек (за 48 часов начала клинических проявлений и до момента появления сыпи), вирусоносители. Особенно опасны больные с клиникой транзиторного апластического криза. Пациенты с ПВИ наиболее заразны в фазе активной репликации вируса и

выделения вируса. Виремия возникает примерно через 5–10 дней после заражения и обычно длится примерно 5 дней.

ПВИ распространена повсеместно во всех странах мира. Отмечается повышение заболеваемости ПВИ каждые 3–5 лет. Наиболее часто заболевание встречается у детей в возрасте от 4 до 10 лет. Дети 1-го года жизни маловосприимчивы к PVB19, так как защиту обеспечивает трансплацентарный иммунитет. К 5-летнему возрасту инфицированность составляет 20 %, к 18 годам — 40 %, 80 % людей к 40-летнему возрасту становятся серопозитивны к PVB19. Спорадические случаи заболевания регистрируются круглогодично. В организованных детских коллективах заболеваемость часто носит вспышечный характер. Большинство вспышек ПВИ приурочено к концу зимы и/или началу весны. Переболевает обычно 40–60 % детей из закрытого коллектива и еще у многих инфекция протекает бессимптомно. До 20 % работников, ухаживающих за детьми, также переносят заболевание. Вспышки нередко имеют затяжной характер, продолжаясь в организованных коллективах в течение нескольких месяцев. Женщины болеют в 4 раза чаще мужчин. После перенесенного заболевания формируется длительный иммунитет, наблюдаются случаи персистенции вируса у лиц с иммунодефицитом.

Наиболее частым *механизмом передачи* является капельный и контактный. Основные пути передачи:

- воздушно-капельный;
- контактно-бытовой;
- гемоконтактный;
- при трансплантации органов и тканей (трансплантационный);
- вертикальный (трансплацентарный).

Так, при распространении инфекции в дошкольном возрасте особое значение имеет не только *воздушно-капельный*, но и *контактно-бытовой путь передачи*, при котором заражение происходит через предметы, контаминированные секретами больных; при этом вирус можно выделить из слизи, слюны, мокроты, реализуется, как правило, в условиях длительного и тесного контакта (семьи, организованные детские коллективы). Немаловажным является и *вертикальный путь передачи* — от матери к плоду во время беременности и прохождения через родовые пути, так как заражение парвовирусом во время беременности приводит к нарушению фетального эритропоэза, развитию анемии, тканевой гипоксии, невоспалительной водянке и гибели плода. *Гемоконтактный* реализуется при переливании препаратов крови и ее компонентов. У доноров крови, перенесших инаппарантные формы заболевания, наблюдается высокий уровень виремии — до 10^{12} вирусных частиц/мл крови. Острая же ПВИ развивается при введении компонентов крови, содержащих более 10^7 вирусных частиц/мл. Возможна и нозокомиальная передача PVB19.

Для ПВИ характерна зимне-весенняя *сезонность*, с эпидемическими подъемами каждые 3–6 лет. Чаще заболевание протекает в виде спорадических случаев, реже наблюдаются вспышки.

PVB19 устойчив к физическим методам воздействия, сохраняет свою активность после нагревания до 56 °С в течение 1 часа, но погибает при кипячении. Хорошо инактивируется под действием дезинфектантов, устойчив к воздействию спиртов, эфира.

ПАТОГЕНЕЗ

Парвовирус чаще всего попадает в организм человека воздушно-капельным путем через слизистые оболочки дыхательных путей, проникает в кровь, затем в костный мозг. Поражает преимущественно клетки-предшественники эритроцитов. Сродство вируса обусловлено наличием на поверхности эритроцитов Р-антигена, который возбудитель использует в качестве клеточного рецептора. Данный антиген также находится на поверхности мегакариоцитов, клеток эндотелия, эмбриональных клеток миокарда, гепатоцитов, плацентарных трофобластов и других клеток. Р-антиген (глобозид, нейтральный сфинголипид) необходим для связывания вируса с поверхностью клетки, но недостаточен для его проникновения в клетку.

Для внедрения вируса в клетки-мишени необходим корецептор. К таким корецепторам относятся $\alpha 5\beta 1$ -интегрин и Ku80-аутоантиген, которые экспрессируются на клетках-предшественниках эритроцитов, что объясняет тропность PVB19 к ним и репликацию вируса именно в них. Вирионы высвобождаются из клетки путем ее лизиса. В других клетках-мишенях репликация PVB19 не происходит, тем не менее в результате иммуноопосредованного воздействия неструктурных белков вируса (преимущественно NS1) происходит их гибель.

Лизис предшественников эритроцитов приводит к угнетению эритропоэза, уменьшению числа эритроцитов периферической крови, снижению концентрации гемоглобина и развитию анемии. У иммунокомпетентных лиц, как правило, развивается легкая анемия, клинически малозаметная, так как снижение уровня гемоглобина обычно минимально за счет длительного периода полураспада эритроцитов (2–3 месяца). А у пациентов с усиленным гемопоэзом (врожденные гемолитические анемии, аутоиммунные анемии, массивное кровотечение, состояние после трансплантации почки или костного мозга) возникает апластический криз, который является результатом внезапного нарушения эритропоэза, развития тяжелой анемии.

Помимо анемии, заболевание может сопровождаться и другими видами цитопений. Выделяют *тромбоцитопению центрального и периферического*

генеза. Первая происходит за счет подавления мегакариопоэза в костном мозге, при этом обнаруживается белок NS1, ингибирующий образование колоний мегакариоцитов. Это указывает на тканевую тропность PVB19, выходящую за рамки эритроидных клеток-предшественников, и показывает, что для популяций клеток, которые непригодны для репликации вирусной ДНК, токсичными могут быть сами белки вируса. Тромбоцитопения периферического генеза развивается за счет образования антител к тромбоцитам с последующей чрезмерной гибелью тромбоцитов в ретикулоэндотелиальной системе.

Механизм поражения клеток печени парвовирусом при остром гепатите изучен недостаточно. Согласно одной из гипотез вирус оказывает прямое повреждающее действие на гепатоциты, по другой — иммуноопосредованное.

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 пациентов характерны постоянная вирусемия и обнаружение вирусной ДНК в костномозговых клетках.

Иммунный ответ человека на PVB19. Виремия возникает через 7–10 дней после инфицирования, и обычно ДНК PVB19 в плазме крови определяется в высоких концентрациях на первой неделе заболевания, и быстро исчезает с появлением специфических IgM (рис. 1).



Рис. 1. Иммунный ответ на PVB19

Антитела класса IgM обычно появляются на 2–3-й день после начала клинических проявлений острой инфекции (на 12–14-й день после заражения), достигая максимального уровня к 21–24-му дню, после чего концентрация их в плазме крови снижается. Персистенция IgM продолжается в течение 3–4 месяцев (иногда до 6 месяцев). Важно помнить, что в первые 7–10 дней после инфицирования антитела класса IgM не определяются (серологическое окно), в этот период можно выявить лишь только ДНК PVB19.

Антитела класса IgG появляются через 5–7 дней с момента клинических проявлений ПВИ, после чего наблюдается нарастание их титра до максимальных значений (к 28–30-му дню с момента инфицирования). В течение последующих нескольких месяцев определяется высокий уровень антител класса IgG, затем их титр снижается. Персистируют специфические IgG в сыворотке крови пожизненно, реагируя повышением титра на повторное заражение тем же возбудителем.

Описаны случаи персистенции вирусной ДНК в материнской крови в течение всей беременности, а также низкого уровня ДНК РVВ19 в периферической крови и ткани костного мозга у иммунокомпетентных лиц в течение нескольких лет после первичной инфекции. Механизм этого явления неизвестен.

Влияние парвовируса на плод. Особенность патогенеза фетальной ПВИ заключается в тропности возбудителя к быстро делящимся клеткам (клеткам-предшественникам эритроцитов, эмбриональным клеткам, плацентарным трофобластам), на поверхности которых присутствует Р-антиген. Максимальный уровень Р-антигена на ворсинах трофобласта регистрируется в 1-м и особенно во 2-м триместрах беременности, что и определяет трансплацентарную передачу вируса преимущественно в этот период. Так, неиммунная водянка плода в 80 % случаев развивается именно во втором триместре беременности. В третьем триместре Р-антиген на поверхности клеток трофобласта практически отсутствует.

Поражение плода развивается через 3–6 недель после заражения матери. Существенную роль в патологическом процессе играют особенности кроветворения у плода. Особенность заключается в том, что парвовирус поражает большое количество клеток-предшественников эритроцитов, которые у плода имеют короткий клеточный цикл деления из-за недостаточно развитой иммунной системы. Обусловлено это тем, что во 2-м триместре процесс кроветворения у плода переходит от желточного мешка к печеночному гемопоэзу. Вследствие повышения потребностей растущего плода происходит резкое увеличение количества эритроцитов, сопровождающееся одновременным сокращением продолжительности жизни красных кровяных клеток до 45–70 дней. Эти обстоятельства и делают плод особенно уязвимым для факторов, влияющих на эритропоэз. Вследствие угнетения эритропоэза развивается тяжелая анемия, вплоть до апластического криза. Анемия является причиной развития сердечной недостаточности, неиммунной водянки плода, которые приводят к его гибели в 10–15 % случаев. 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.

В основном тяжелые проявления ПВИ у плода являются результатом анемии, вызванной поражением эритроидного ростка кроветворения, но так-

же могут быть обусловлены поражением эмбриональных клеток, на поверхности которых экспрессируется Р-антиген, что делает их уязвимыми.

Развивается миокардит, плацентит, печеночная недостаточность, сопровождающаяся гипоальбуминемией. Функция печени у плода нарушается вследствие прямого повреждающего действия РVВ19 на гепатоциты или косвенного (из-за отложений гемосидерина). Развитие сердечной недостаточности может быть как результатом тяжелой анемии, так и непосредственного воздействия РVВ19 на миокардиоциты с последующим развитием миокардита у плода, который приводит к нарушению сердечного ритма, вплоть до остановки сердца.

Плацентит, закономерно возникающий в ответ на внедрение РVВ19, может привести к дисфункции плаценты и неблагоприятному исходу беременности даже в отсутствие заражения плода. Причиной смерти плода в этом случае становится плацентарная недостаточность, сопровождающаяся развитием у него анемии.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

В международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10) парвовирусная инфекция регистрируется под шифром В08.3 — эритема инфекционная (пятая болезнь — по номеру в списке детских эритемных заболеваний).

Но ее формы могут входить и в другие классы болезней. Некоторые из них приведены ниже:

- В97.6 — парвовирусы как причина болезней, классифицированных в других рубриках;
- В00–В09 — вирусные инфекции, характеризующиеся поражениями кожи и слизистых оболочек;
- D60–D64 — апластические и другие анемии;
- D70–D77 — другие болезни крови и кроветворных органов;
- Р50–Р61 — геморрагические и гематологические нарушения у плода и новорожденного;
- M00–M03 — инфекционные артропатии.

По клиническим проявлениям ПВИ может быть классифицирована следующим образом:

1. Приобретенная парвовирусная инфекция:

а) по типу: типичная (инфекционная эритема — преимущественно у детей) и атипичная (артралгическая, гепатитная и бессимптомная — преимущественно у взрослых) формы;

б) по тяжести: легкая, среднетяжелая и тяжелая формы — в зависимости от выраженности синдрома общеинфекционной интоксикации;

в) по длительности течения: острая (до 1-го месяца), затяжная (до 3-х месяцев) и хроническая (более 3-х месяцев, непрерывная, рецидивирующая);
г) по характеру течения (неосложненная, осложненная — с наслоением вторичной инфекции).

2. Врожденная парвовирусная инфекция (водянка плода, врожденная хроническая анемия, синдром внезапной детской смерти).

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 PVB19:

- 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.

В последние годы в литературе появляются сообщения о других синдромах, 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 проявлений с парвовирусами пока окончательно не подтверждена.

У детей заболевание, как правило, протекает легко и без осложнений. Тяжелая форма развивается, преимущественно, у лиц с иммунодефицитами различного происхождения. Приблизительно 25 % инфицированных людей переносят бессимптомную форму ПВИ, у 50 % наблюдаются отдельные неспецифические симптомы, и только у 25 % заболевших в клинической симптоматике присутствуют характерная экзантема или артралгии.

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

Инфекционная эритема (*Erythema infectiosum*) или эритема Тшамера, также называемая «пятой болезнью», — традиционно «детская» форма ПВИ, у взрослых она встречается очень редко. Инкубационный период составляет чаще всего 5–14 дней, в ряде случаев он может удлиняться до 21 дня. Заболевание начинается с симптомов, напоминающих ОРВИ (лихорадка, головная боль, катаральные симптомы) и/или ОКИ (тошнота и диарея). Через 2–5 дней возникает классическая эритематозная сыпь на щеках, так называемый симптом «пощечины» (рис. 2).



Рис. 2. Симптом «пощечины»

Эритема на щеках часто сопровождается появляющейся несколькими днями позже пятнистой сыпью на туловище и конечностях (рис. 3).



Рис. 3. Сливная сыпь при инфекционной эритеме

Последующая трансформация сыпи предполагает ее достаточно быстрое, динамичное исчезновение, обычно начиная с «просветления» в центре каждого элемента. Сыпь эта имеет характерный сливной, т. н. «сетчатый, кружевной» рисунок (рис. 4).



Рис. 4. «Кружевная» сыпь при инфекционной эритеме

Поскольку к моменту появления сыпи вирусная инфекция 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. Сыпь исчезает, обычно не оставляя пигментации и шелушения. Особенностью экзантемы является повторное появление элементов сыпи после ряда неспецифических стимулов (изменение температуры воздуха, воздействие солнечного света, тяжелых физических нагрузок или эмоционального стресса). При ПВИ были описаны краснухо-, кореподобные и везикулезные кожные сыпи. Для экзантемы характерен т.н. «синдром папуло-пурпурных перчаток и носков» (в английской аббревиатуре PPGSS) (рис. 5).



Рис. 5. Синдром «перчаток и носков» при инфекционной эритеме

Внешне это проявляется сливной эритемой кистей и стоп, отеком конечностей, артралгией, ограничением движений в суставах рук и ног. Эритема эта может «переходить» в последующем в пятнисто-папулезную (уже описанную выше) сыпь.

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 развиться стойкая и даже повторяющаяся артропатия. Артриты не вызывают деструкции и деформации суставов.

Артралгия, артрит и/или экзантема считаются иммунологически опосредованными, и к моменту их появления пациент уже не заразен.

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, железо-

дефицитная 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. ТАК при ПВИ для большинства детей — процесс благоприятный и самоограничивающийся. Число эритроцитов, как правило, возвращается к норме сразу после разрешения инфекции. ТАК обычно формируется один раз в течение жизни иммунокомпетентного человека и в последующем не повторяется.

Перинатальная инфекция. Заболеваемость острой ПВИ 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 %).

ПВИ у беременной может приводить к выкидышу, внутриутробной гибели или развитию неиммунной водянки плода.

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. Вклад ПВИ в общее число потерь составляет 0,1–0,8 %.

Интервал между развитием инфекции у беременной и водянкой плода может колебаться в диапазоне от 2 до 8 недель и в среднем составляет 3 недели. Поражение плода развивается через 1–3 недели после заражения матери, для появления признаков водянки плода требуется еще примерно 4 недели. В зависимости от тяжести PVB19-индуцированная водянка плода может привести к гибели плода, однако может и спонтанно разрешиться рождением нормального младенца. Считается, что как водянка, так и смерть плода являются результатом тяжелой анемии, связанной с ПВИ.

С учетом особенностей образования эритроцитов плода (печеночный гемапоэз) системное поражение нередко приводит к грубым органам поражениям. В тяжелых случаях заболевание манифестирует тяжелой анемией (при рождении), сердечной недостаточностью из-за поражения сердца и признаками экстрамедуллярного гемапоэза. При осмотре — бледность и мацерация кожи, отек 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 клинической симптоматике анемии улучшает прогноз.

По-видимому, не существует долгосрочных последствий перенесенной инфекции для детей, у которых не сформировалась водянка плода. Большинство наблюдений свидетельствует о том, что PVB19 не тератогенен.

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.

При формулировке диагноза указывается нозологическая форма с указанием способа этиологической верификации диагноза, клиническая форма (манифестная, субклиническая), степень тяжести, основные проявления (анемия, миокардит, экзантема и т. д.). Например, врожденная парвовирусная B19V инфекция (полимеразная цепная реакция (ПЦР) крови положительна от 18.04.2023), субклиническая, легкое течение.

Апластическая анемия у лиц с ослабленным иммунитетом. У иммунокомпromетированных лиц часто развивается хроническая ПВИ. Инфекция способствует гипоплазии или даже аплазии эритроидных клеток и предшественников с развитием тяжелой анемии.

Хроническая ПВИ и анемия были описаны у больных лейкозами, злокачественными опухолями, врожденными иммунодефицитами, у реципиентов пересаженных органов и ВИЧ-инфицированных пациентов.

Поражение печени. PVB19 может вызывать острый гепатит, молниеносную печеночную недостаточность, хронический гепатит, гепатит-ассоциированную апластическую анемию, гепатит с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом. Острый гепатит встречается примерно у 4 % пациентов, чаще у детей. Проявляется у иммунокомпетентных или людей с иммунодефицитом, с гемолитическими нарушениями или без них. Молниеносная печеночная недостаточность — довольно редкое клиническое проявление острой ПВИ, однако ее частота может быть занижена в связи с нечастым тестированием на PVB19 из-за недостаточной осведомленности врачей. При биопсии печени выявляют гепатоцеллюлярный и каналикулярный холестаз, апоптоз и некроз гепатоцитов. Роль PVB19 при хроническом гепатите остается спорной.

Миокардит. В редких случаях PVB19 является причиной развития острого миокардита, приводящего к сердечной недостаточности. Тем не менее данный возбудитель может оказывать прямое цитопатическое действие на кардиомиоциты, что не исключает развития дилатационной кардиомиопатии. С внедрением в практику метода ПЦР с гибридизационно-флюоресцентной детекцией PVB19 все чаще выделяли из материала, полученного при эндомикардиальной биопсии от пациентов с миокардитом. Однако данный патоген также обнаружен в сердцах пациентов без признаков миокардита или

дилатационной кардиомиопатии, поэтому роль PVB19, как причинного фактора данной патологии, все еще является предметом обсуждения.

Поражение центральной нервной системы. PVB19-ассоциированные неврологические проявления включают энцефалит, энцефалопатию, менингит, мозжечковую атаксию, поперечный миелит, инсульт, периферическую невропатию и др.

ДИАГНОСТИКА

Возможность инфицирования PVB19 следует подозревать у пациентов с симптомами, соответствующими сопутствующим клиническим синдромам, включая инфекционную эритему, острые артралгии, транзиторные апластические кризы и хронические ретикулоцитопенические анемии на фоне иммуносупрессии.

Гематологические изменения чаще носят преходящий характер. Поскольку PVB19 разрушает клетки-предшественники эритроцитов, резкое уменьшение или отсутствие поддающихся измерению ретикулоцитов является характерным лабораторным признаком у лиц с ПВИ. Также могут наблюдаться другие гематологические нарушения, включая снижение концентрации гемоглобина и гематокрита, лейкопению, эозинофилию, моноцитоз и/или тромбоцитопению. Возможно повышение печеночных трансаминаз (аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы), С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов.

Выделяют следующие *методы диагностики ПВИ*:

1. ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией (сыворотка, плазма, ликвор, пунктат костного мозга, биоптат кожи, амниотическая жидкость, ткани плаценты и плода и т. д.) — определение ДНК парвовируса.

2. ПЦР/масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ПЦР/ESI-MS). Этот метод сочетает в себе специфичную ПЦР-амплификацию с масс-спектрометрией. Предел обнаружения PVB19 с помощью масс-спектрометрии, которая обеспечивала анализ основного состава на основе последовательности, составлял $1,2 \times 10^3$ копий/мл.

3. Иммуноферментный анализ (сыворотка крови) — определение антител IgM и IgG.

4. Иммуноблот IgM/IgG (сыворотка крови).

5. Иммуногистохимические (ИГХ) методы — обнаружение антигенов PVB19 в различных тканях, особенно в тканях плода и плаценты.

ИНФОРМАТИВНОСТЬ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

ПЦР. Учитывая способность РVВ19 к изоляции в тропных структурах (костный мозг, трофобласты) отрицательный результат ПЦР крови на парвовирус еще не означает отсутствие инфицирования, а должен рассматриваться как возможно ложноотрицательный. Для большей диагностической информативности следует проводить ПЦР различных материалов и в сочетании с иммуноблотом IgM/IgG.

Обнаружение ДНК вируса методом ПЦР, как правило, бесполезно для диагностики острой инфекции у иммунокомпетентных хозяев без аплазии. К моменту появления симптомов виремия обычно проходит, поэтому отрицательный результат ПЦР не исключает острой ПВИ. Кроме того, низкие уровни ДНК РVВ19 могут присутствовать в сыворотке и других жидкостях или тканях организма в течение месяцев или лет после заражения даже у здоровых пациентов, поэтому обнаружение ДНК с помощью ПЦР не обязательно указывает на острую инфекцию. Таким образом, серологическое исследование остается методом выбора у таких пациентов. Исключением является обнаружение РVВ19 методом ПЦР в спинномозговой жидкости у пациентов с энцефалитом неопределенной этиологии в дополнение к серологическим признакам, указывающим на острую инфекцию, что предполагает диагноз ПВИ.

ИФА. Поскольку считается, что негематологические проявления ПВИ опосредованы иммунным ответом, антитела обычно обнаруживаются во время появления этих симптомов (на 12–14 день после заражения), их уровень достигает максимума на 30-й день, затем снижается в течение 2–3 месяцев, затем начинают снижаться. Через 5–7 дней от момента клинических проявлений ПВИ появляются IgG, которые сохраняются в течение нескольких лет.

У некоторых пациентов антитела класса IgM к РVВ19 могут сохраняться в течение шести месяцев или больше. Таким образом, наличие этих IgM-антител особенно в низких титрах позволяет предположить, но не является окончательным доказательством недавней инфекции. Кроме того, ложноположительные результаты IgM могут возникать на фоне ревматоидного фактора, антинуклеарных антител, IgM вируса Эпштейна-Барр и других антител.

ИГХ. Имеются коммерчески доступные источники моноклональных или поликлональных специфических антител к РVВ19, которые распознают капсидные белки вируса VP1 и VP2, а также NS1. Хотя методы позволяют напрямую визуализировать вирус в ткани, они обладают субоптимальной чувствительностью по сравнению с ПЦР и, если их использовать отдельно для диагностики, возможны пропуски случаев положительного результата на парвовирус.

Таким образом, *диагностический подход* зависит от пациента (его гематологического и иммунологического статуса) и клинической картины заболевания.

У *иммунокомпетентных детей* с классической сыпью на щеках инфекционной эритемы предварительный диагноз можно поставить только на основании клинических признаков. Подтверждение вирусной этиологии, как правило, не является обязательным. При необходимости используются серологические тесты, которые демонстрируют положительные антитела IgM к парвовирусу.

У *пациента с аплазией* (преходящий апластический криз или хроническая чистая эритроцитарная аплазия) диагноз ПВИ может быть поставлен путем обнаружения ДНК парвовируса с помощью ПЦР. Во время развития анемии уровни ДНК РVВ19 обычно очень высоки.

У *иммунокомпетентных пациентов с транзиторным апластическим кризисом* серологическое исследование также может быть полезным для подтверждения диагноза. Антитела IgM обнаруживаются к третьему дню транзиторного апластического криза у большинства пациентов. Наличие антител IgM может быть диагностическим признаком острой ПВИ в этих условиях, но отсутствие антител IgM не исключает такой возможности.

Напротив, у пациентов с *ослабленным иммунитетом* и *хронической ПВИ* обычно не вырабатываются определяемые уровни антител, поэтому использование ИФА для диагностики инфекции у этих пациентов бесполезно.

В случае, если у *беременной женщины* регистрируются симптомы ПВИ (инфекционная эритема, артропатии) или она была в контакте с больным данной инфекцией, рекомендовано проведение ПЦР и/или ИФА сыворотки крови. При выявлении IgM к парвовирусу или положительном результате ПЦР необходимо УЗИ плода каждые 2 недели. При наличии УЗ-признаков неиммунной водянки плода показано проведение кордоцентеза или амниоцентеза (ПЦР крови плода или амниотической жидкости на РVВ19). При положительных данных на РVВ19 и ультразвуковых признаках поражения плода ставится вопрос о прерывании беременности.

Предшествующая инфекция лучше всего подтверждается серологическим тестированием на РVВ19-специфические антитела IgG, наличие которых отражает наличие иммунитета.

ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время специфической этиотропной терапии ПВИ не существует. В зависимости от клинической формы инфекции проводится посиндромная терапия (нестероидные противовоспалительные препараты,

глюкокортикостероидные препараты, трансфузия эритроцитарной массы и т. д.). При поражении нервной системы, кардите, гепатите — внутривенный человеческий иммуноглобулин.

Инфекционная эритема. Инфекционная эритема представляет собой самокупирующееся легкое заболевание. Специфической терапии не существует и, как правило, нет показаний для симптоматического лечения. Некоторым пациентам может быть показана симптоматическая терапия артралгий, артритов или зуда.

Артрит или артралгия. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов может обеспечить облегчение симптомов.

ТАК. Анемия часто бывает достаточно тяжелой (уровень гемоглобина ниже 60 г/л с небольшим количеством ретикулоцитов или без них), что требует переливания крови до тех пор, пока иммунный ответ пациента не устранит инфекцию и эритроциты. Иногда кроме поддерживающего переливания эритроцитарной массы рекомендуется использование внутривенного человеческого иммуноглобулина.

В условиях *хронической инфекции с анемией* у пациентов с иммуносупрессией, в том числе с ВИЧ, предлагается использование внутривенного человеческого иммуноглобулина (в дозе 0,4 г/кг/день в течение 5 дней подряд) с уменьшением иммуносупрессии, если это возможно. Это согласуется с рекомендациями Американского общества трансплантологов по лечению симптоматической ПВИ у реципиентов трансплантированных паренхиматозных органов. Людям с ВИЧ следует начинать или продолжать антиретровирусную терапию. При этом было доказано, что если иммунодефицит улучшается (например, после прекращения иммуносупрессивной терапии или начала антиретровирусной терапии по поводу ВИЧ), то хроническая инфекция и анемия могут исчезнуть спонтанно.

Перспективы терапии. Гидроксимочевина является антипролиферативным препаратом, используемым при лечении серповидно-клеточной анемии, который также обладает ингибирующей активностью в отношении В19V. Нуклеотидные аналоги цидофовир и его липидный конъюгат бринцидофовир представляют собой противовирусные препараты широкого спектра действия, в основном активные против вирусов с двухцепочечной ДНК, которые также проявляют противовирусную активность против PVB19. Недавно синтезированные производные кумарина открывают возможности для разработки молекул с противовирусной активностью. Идентификация некоторых молекул флавоноидов с прямой ингибирующей активностью в отношении вирусного NS белка также указывает на возможную линию развития прямых противовирусных агентов.

ПРОФИЛАКТИКА

Эффективной профилактики ПВИ в настоящее время не существует.

Профилактика ПВИ зависит от надлежащих методов инфекционного контроля, нацеленных на различные пути передачи. Поскольку РVВ19, вероятно, распространяется в обществе через тесный контакт (например, от человека к человеку, через fomиты или через крупные капли), надлежащее мытье рук и отказ от совместного приема пищи или питья могут помочь предотвратить распространение данного вируса в различных условиях, в том числе и внутрибольничную передачу.

Следует уделять особое внимание хорошей гигиене и практике инфекционного контроля для пациентов с ослабленной иммунной системой, пациентов с сопутствующими гематологическими отклонениями и беременных женщин. Основные меры профилактики направлены на предотвращение внутриутробного инфицирования плода: введение скрининга до планируемой беременности и во время беременности на наличие IgG к РVВ19; информирование серонегативной беременной женщины о существовании ПВИ, а также о необходимости ограничения контакта с детьми, особенно с типичными проявлениями ПВИ.

Следует помнить, что РVВ19 часто выявляют при высоких вирусных нагрузках в крови больных с острой инфекцией; таким образом, продукты крови могут быть заражены вирусом, когда бессимптомные, но инфицированные люди сдают кровь. Поскольку его размер и отсутствие оболочки затрудняют удаление вируса из крови или его инактивацию, инфекция, связанная с переливанием крови, возможна и ее трудно предотвратить.

Ведется разработка безопасной и иммуногенной вакцины против ПВИ. Исследования вакцин-кандидатов против РVВ19 затруднены потенциальными побочными эффектами. Так, одна вакцина против РVВ19, полученная из *Saccharomyces cerevisiae*, содержащая капсидные антигены VP1 и VP2 и вводимая совместно с адьювантом MF59, оказалась многообещающей в доклинической модели на мышах.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

1. Источник парвовирусной инфекции:

- а) кошка;
- б) плохо обработанное мясо скотины;
- в) плохо промытая зелень;
- г) человек.

2. Выделяют основные формы заболевания, связанные с PVB19:

- а) артропатия (артралгия или артрит);
- б) волчаночная форма;
- в) инфекционная эритема («пятая болезнь»);
- г) транзиторный апластический криз.

3. Хроническая парвовирусная инфекция:

- а) развивается у здоровых пациентов;
- б) развивается у лиц с иммунодефицитом;
- в) сопровождается тромбоцитозом и требует назначения антикоагулянтов;
- г) сопровождается тяжелой анемией, требующей регулярных гемотрансфузий.

4. Апластический криз может сопровождаться развитием:

- а) нейтропении;
- б) панцитопении;
- в) полицитемией;
- г) тромбоцитопении.

5. К группе риска возможного заражения парвовирусом относятся беременные, у которых:

- а) выявлены специфические IgG и IgM;
- б) выявлены специфические IgG при отсутствии IgM;
- в) выявлены специфические IgM при отсутствии IgG;
- г) отсутствуют иммуноглобулины IgM и IgG.

6. Этиотропная терапия парвовирусной инфекции:

- а) включает введение высокотитражных IgM;
- б) включает применение противовирусных препаратов;
- в) не разработана;
- г) разработана.

Ответы: 1 — г; 2 — а, в, г; 3 — б, г; 4 — а, б, г; 5 — г; 6 — в.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ермолович, М. А. Эпидемический процесс острой парвовирусной инфекции в Республике Беларусь / М. А. Ермолович, А. М. Дронина, Е. О. Самойлович // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2016. № 5. С. 13–20.
2. Эпидемиологическая характеристика парвовирусной инфекции у детей с гематологическими заболеваниями / Н. В. Климович [и др.] // Охрана материнства и детства. 2011. № 1. С. 42–46.
3. Лаврентьева, И. Н. Парвовирус В19 человека: характеристика возбудителя, распространение и диагностика обусловленной им инфекции / И. Н. Лаврентьева, А. Ю. Антипова // Инфекция и иммунитет. 2013. Т. 3, № 4. С. 311–322.
4. Левада, А.И. Парвовирусная инфекция В19 / А. И. Левада // Педиатр онлайн. 2012.
5. К вопросу дифференциальной диагностики инфекционных экзантем у детей: клинический случай инфекционной эритемы парвовирусной этиологии / О. В. Молочкова [и др.] // Педиатрия. 2019. Т. 98, № 1. С. 159–164.
6. *Neurological aspects of human parvovirus B19 infection: a systematic review* / F. Barah [et al.] // *J. Rev. Med. Virol.* 2014. Vol. 24, N 3. P. 154–168.
7. *Enhanced inhibition of parvovirus B19 replication by cidofovir in extendedly exposed erythroid progenitor cells* / F. Bonvicini [et al.] // *Virus Res.* 2016. Vol. 220. P. 47.
8. *Hydroxyurea inhibits parvovirus B19 replication in erythroid progenitor cells* / F. Bonvicini [et al.] // *Biochem Pharmacol.* 2017. Vol. 136. P. 32.
9. *Antiviral activity of brincidofovir on parvovirus B19* / G. Bua [et al.] // *Antiviral Res.* 2019. Vol. 162 P. 22.
10. *Generation of a parvovirus B19 vaccine candidate* / S. Chandramouli [et al.] // *Vaccine.* 2013. Vol. 31. P. 3872.
11. *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* / Y. Crabol [et al.] // *Clin Infect Dis.* 2013. Vol. 56. P. 968.
12. *Crane, J.* Parvovirus B19 infection in pregnancy / J. Crane, W. Mundle, I. Boucoiran. 2014. Vol. 36, N 12. P. 1107–1116.
13. *Parvovirus B19 infection in pregnancy: new insights and management* / E. P. de Jong [et al.] // *Prenat. Diagn.* 2011. Vol. 31. P. 419–425.
14. *Parvovirus B19 in pregnancy: prenatal diagnosis and management of fetal complications* / A. C. Dijkmans [et al.] // *Curr. Opin Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 24. P. 95–101.
15. *Acute hepatitis as a manifestation of parvovirus B19 infection* / A. Hatakka [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology.* 2011. Vol. 49, N 9. P. 3422–3424.
16. *Update on Myocarditis* / I. Kindermann [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* 2012. Vol. 59, N 9. P. 779–792.

17. *Parvovirus* B19 infection in human pregnancy / R. F. Lamont [et al.] // BJOG. 2011. Vol. 118, N 2. P. 175–186.
18. *Parvovirus* B19 infection in the first trimester of pregnancy and risk of fetal loss: a population-based case-control study / J. Lassen [et al.] // Am J. Epidemiol. 2012. Vol. 176. P. 803.
19. *Persistent* anemia in a kidney transplant recipient with parvovirus B19 infection / A. Pakkyara [et al.] // Saudi J. Kidney Dis Transpl. 2017. Vol. 28. P. 1447.
20. *A new* quantitative PCR for human parvovirus B19 genotypes / M. Toppinen [et al.] // J. Virol Methods. 2015. Vol. 218 P. 40.
21. *Schulert, G. S.* Polymicrogyria and congenital Parvovirus B19 infection / G. S. Schulert, W. F. Walsh, J. H. Weitkamp // Am. J. Perinatol. Rep. 2011. Vol. 1. P. 105–110.
22. *Schultheiss, H.-P.* The management of myocarditis / H.-P. Schultheiss, U. Kuhl, L.T. Cooper // European Heart Journal. 2011. P. 1–13.
23. *Sun, L. Zhan* Acute fulminant hepatitis with bone marrow failure in an adult due to parvovirus B19 infection / L. Sun, J.-C. Zhang // Hepatology. 2012. Vol. 55, N 1. P. 329–330.
24. *Valentin, M. N.* Pediatric Parvovirus B19: spectrum of clinical manifestations / M. N. Valentin, P. J. Cohen // Cutis. 2013. Vol. 92. P. 179–184.
25. *Parvovirus* B19 infection-related acute hepatitis after rituximab-containing regimen for treatment of diffuse large B-cell lymphoma / S.-H. Yang [et al.] // Annals of Hematology. 2012. Vol. 91, N 2. P. 291–294.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы	3
Введение	5
Этиология	6
Эпидемиология	7
Патогенез	9
Клинические проявления	12
Диагностика.....	18
Информативность методов диагностики	19
Лечение	20
Профилактика.....	22
Самоконтроль усвоения темы.....	22
Список использованной литературы.....	24

Учебное издание

Сергиенко Екатерина Николаевна
Манкевич Римма Николаевна
Романова Оксана Николаевна
Рыбак Наталья Анатольевна

ПАРВОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск О. Н. Романова
Редактор А. М. Мурашко
Компьютерная вёрстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 18.04.23. Формат 60×84/16. Бумага писчая «IQ Ultra».
Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,32. Тираж 40 экз. Заказ 186.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.