

ПАРВОВИРУС В19 ЧЕЛОВЕКА: ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИТЕЛЯ, РАСПРОСТРАНЕНИЕ И ДИАГНОСТИКА ОБУСЛОВЛЕННОЙ ИМ ИНФЕКЦИИ

И.Н. Лаврентьева, А.Ю. Антипова

ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В обзоре изложены современные знания о морфологии и структурно-функциональной организации генома парвовируса В19, циркулирующих генотипах вируса. Дана клинико-эпидемиологическая характеристика парвовирусной инфекции (ПВИ). Представлены сведения о распространении ПВИ в разных регионах России и полученные авторами данные о превалентности инфекции в СЗФО РФ, в том числе в основной группе риска — среди беременных женщин. Описаны методы лабораторной диагностики постнатальной и врожденной ПВИ.

Ключевые слова: парвовирус В19, вирион, геном, генотип, парвовирусная инфекция, распространение, группа риска, лабораторная диагностика.

Парвовирус В19: морфология, структурно-функциональная организация генома

Парвовирус человека В19 (Human parvovirus В19, PV В19) был выделен в 1974–1975 гг. Y. Cossart и соавт. [41] в плазме крови здорового донора, получил свое название по номеру лунки с образцом, и относится к семейству *Parvoviridae*, подсемейству *Parvovirinae*, роду *Erythrovirus* [1, 28, 30, 65, 71, 110].

Вирион, с молекулярной массой около $5,6 \times 10^6$ Да, образован безоболочечным капсидом из 60 капсомеров икосаэдрической формы 22–25 нм в диаметре [1] (тип симметрии $T = 1$), с заключенной внутри ДНК [77]. Капсид PV В19 составляет 60–80% массы вириона и образован на 4–5% структурным белком 1 (VP1) и на 95% — структурным белком 2 (VP2) [11, 58].

Геном вируса представлен единственной линейной одноцепочечной инфекционной ДНК, длиной 5600 нк [77, 118], на концах которой имеются сайты репликации [1]. Четыре открытые рамки считывания кодируют неструктурный

белок NS1 (левосторонняя), структурные белки VP1 и VP2 (правосторонняя) и белки с неизвестной функцией и молекулярной массой 7,5 kDa (в средней части) и два по 11 kDa (в конце правой части генома) [1, 18, 72]. ДНК PV В19 вне капсида нестабильна [73].

Белок VP1 (83 kDa, 781 а.о.), необходим для проявления инфекционности парвовируса, обеспечивает перемещение капсида в ядро и распознается В- и Т-лимфоцитами. Уникальная область VP1 с несколькими линейными эпитопами для нейтрализующих антител располагается снаружи капсида [1, 118]. Антитела к N-концу VP1 необходимы для клиренса вируса [46, 95, 120].

Белок VP2 (58 kDa, 554 а.о.), N-конец которого на 227 а.о. короче VP1, обеспечивает сборку вирионов. Молекулы VP2 располагаются относительно осей симметрии и стабилизируют капсид, на поверхности которого формируют разные углубления: вокруг осей 5-го порядка они щелеобразные, по осям 2-го порядка — широкие. По осям симметрии 3-го порядка образуют шипы. VP2 индуцирует образование кросс-реактивных аутоантител против керати-

Авторы:

Лаврентьева И.Н., д.м.н., зав. лабораторией детских вирусных инфекций ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;

Антипова А.Ю., научный сотрудник лаборатории детских вирусных инфекций ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия.

Адрес для переписки:

Лаврентьева Ирина Николаевна
197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14, ФБУН НИИ эпидемиологии
и микробиологии имени Пастера.
Тел.: (812) 232-94-11 (служебн.).
E-mail: pasteur.lawr@mail.ru

поступила в редакцию 25.10.2013
принята к печати 01.11.2013

© Лаврентьева И.Н.,
Антипова А.Ю., 2013

на, коллагена, кардиолипина человека и фосфолипидов и может быть патогенетическим звеном в развитии артритов и артралгий [104]. Эпитопы для вируснейтрализующих антител находятся на N-конце [1]. Белок VP2 способен блокировать гематопоэз в концентрации 10^{12} молекул белка/мл [64, 73, 87, 118].

Неструктурный фосфорилированный белок NS1 (молекулярная масса 77 kDa) обеспечивает репликацию вируса, контролирует транскрипцию структурных белков, регулирует экспрессию клеточных генов путем ацетилирования гистонов. NS1 имеет консервативные области, способные связываться с нуклеотидами и ДНК; работает в качестве АТФ-азы, хеликазы, сайт-специфической нуклеазы [36]. NS1 участвует в сборке капсида, обеспечивает выход вириона из ядра, имеет антигенные эпитопы [1, 67, 75, 109].

Вирус обладает тропизмом к активно делящимся клеткам в S-фазе, репликация происходит преимущественно в клетках — предшественниках эритроидного ряда (эритробластах), мегакариоцитах и макрофагах костного мозга, селезенки, а также клетках эндотелия плаценты, в тканях миокарда, печени, легких, почек и синовиальных оболочек плода [22, 62, 70, 78, 88, 90, 93, 115, 116, 119].

Главным клеточным рецептором является Р-антиген эритроцитов (глобозид, нейтральный сфинголипид) [29, 113], однако обнаружены корцепторы для парвовируса человека В19: $\alpha 5\beta 1$ -интегрин и белок массой 80 kDa — автоантиген KU80 [73, 80, 112, 113]. Вирионы проникают в клетку путем эндоцитоза [1]. Из цитоплазмы вирионы перемещаются в ядро. От момента заражения клетки до обнаружения ДНК вируса в ядре проходит 2–6 часов. Репликация начинается образованием шпилечных структур на концах молекулы ДНК, к которым присоединяется NS1, клеточный белок нуклеолин и клеточная ДНК-полимераза [45]. В ходе синтеза ДНК сначала образуются промежуточные репликативные формы, двусторонние димеры, содержащие два полных генома и две комплементарные нити, потом двусторонние димеры полимеризуются с образованием тетрамерных структур, из которых вырезается вирионная ДНК [111]. Транскрипция происходит в ядре, регулируется одним промотором (Р6) в левой стороне генома, инициируется белком NS1 с участием клеточной РНК-полимеразы. Парвовирус не ингибирует клеточный синтез. Нить негативной полярности в двуцепочечной ДНК вируса является матрицей для мРНК [1]. Сборка нуклеокапсидов осуществляется в ядре клетки под контролем NS1. Гибель инфицированных клеток происходит в ходе репликации неструктурных белков вируса [75, 95]. Вирионы высвобождаются из клетки путем ее лизиса.

Генетическая характеристика парвовируса

Известны 3 генотипа парвовируса человека, на нуклеотидном уровне они различаются приблизительно на 10–15% [26, 40, 44, 101]. Генотип 1, прототипные штаммы В19, Аи и Wi, подразделяется на кластеры 1А, 2А и 1В [52]. Внутри первого генотипа различие нуклеотидных последовательностей геномов между штаммами не превышает 6%; дивергенция между 1А и 1В изолятами не меньше 5% на нуклеотидном и не меньше 2% на аминокислотном уровнях [106]. Штаммы А6 и LaLi являются прототипами для второго генотипа, к которому относятся такие изоляты как НаАМ и К71. Штаммы V9 и D91.1 относятся к 3 генотипу и являются прототипными для двух кластеров внутри генотипа, 3А и 3В соответственно [26, 33, 89, 101]. Различия в нуклеотидной последовательности внутри 3 генотипа составляют 3,91%; значение внутригрупповой дивергенции между субкластерами 3 генотипа составляет 5,42%.

Показано, что геном парвовируса В19 имеет скорость генетического дрефта, сравнимую с РНК вирусами. Генотипы 3А и 3В появились, согласно расчетам, около 500 лет назад [26, 40].

Несмотря на генетические различия между штаммами РVВ19, выделяют один серотип парвовируса человека В19 [26, 27, 47].

В мире наиболее широко распространен 1 генотип. Он доминирует на территориях 9 из 11 стран, проводивших подобное исследование; штаммы 1 генотипа широко циркулируют на всех континентах [61, 96, 106]. Однако в Киргизстане были выделены изоляты из кластера 3В. Также штаммы РV В19 3 генотипа были обнаружены во Франции, Греции, Болгарии [61], Юго-Восточной Азии, Бразилии, Южной Африке, и Египте [96]. Генотип 2 был широко представлен в Европе и Азии, в Южной Америке и Южной Африке в середине прошлого века. В настоящее время вирусы этого геноварианта обнаруживаются реже, чем 1 и 3 генотипов [40]. Обсуждается возможность вытеснения 2 генотипа из циркуляции вирусами генотипа 1, но эта точка зрения разделяется не всеми исследователями [96]. Была показана возможность одновременной циркуляции вирусов трех генотипов на территории одной страны [40], что указывает на необходимость изучения генетического разнообразия парвовируса В19 в рамках эпидемиологического надзора за инфекцией.

Все последовательности ДНК РV В19, выделенные в РФ и депонированные в GenBank, принадлежат генотипу 1А, однако внутри 1А ветви они образуют два кластера, которые можно условно обозначить как RUS1(RUS 10) и RUS 21.

Выделенные нами в 2009–2012 гг. изоляты РV В19, циркулирующие на различных территори-

ях Северо-Западного ФО РФ, были получены как из очага ПВИ (Архангельская область), так и вне очагов, от больных, проживающих на других территориях СЗФО (Санкт-Петербург, Калининградская область, Республика Коми) [2]. Схожие изоляты, выделенные на территориях РФ в 2009–2012 гг., депонированы в коллекцию GenBank. Способность вызывать вспышки заболевания на ограниченной территории и длительная циркуляция вирусов указывают на то, что изоляты 1А генотипа являются эндемичными для России и распространены на всей территории страны.

Все изоляты из СЗФО относятся к кластеру RUS1; в то время как изоляты из Нижнего Новгорода распределяются в оба кластера.

Штаммы, подобные российским, были описаны в Белоруссии [117].

Постнатальная и врожденная парвовирусная инфекция

В 1981 г. G.R. Serjeant et al. обнаружили, что парвовирус В19 вызывает апластический криз у детей с плоско-клеточной анемией [99], в 1983 г. РV В19 определен как возбудитель инфекционной эритемы [21].

В МКБ-10 выделена нозологическая форма, связанная с РV В19:

В 08.3 Эритема инфекционная (пятая болезнь).

Заболевание, обусловленное парвовирусом В19, является антропонозной инфекцией, которую характеризуют воздушно-капельный, трансфузионный и вертикальный пути передачи В19 [114]; наличие макуло-папулезной сыпи и респираторного синдрома; наличие бессимптомных форм. Инкубационный период составляет 7–14 дней [21]. После перенесенного заболевания сохраняется длительный иммунитет, однако описаны случаи повторного заражения парвовирусом иммунодефицитных лиц [20, 79].

Парвовирусная инфекция (ПВИ) характеризуется невысокой контагиозностью — вспышки заболевания развиваются в условиях длительного и тесного контакта (семьи, организованные детские и взрослые коллективы) [13, 79].

Основная возрастная группа циркуляции парвовируса В19 — дети до 15 лет. Доля лиц, серопозитивных к РV В19, возрастает с 2–10% в возрастной группе 0–5 лет, до 40–60% у лиц молодого и среднего возраста и до 85% у лиц возрастной группы 60 лет и старше [53, 66, 105].

Постнатальная парвовирусная инфекция может протекать в острой и прогредиентной форме. Особенностью заболевания является наличие двух сменяющих друг друга периодов клинических проявлений болезни: первый наступает через 7–14 суток после заражения и характеризуется развитием вирусемии, субфебрильной температурой, умеренным ларин-

гитом, трахеитом, конъюнктивитом. Этот период заболевания продолжается 4–7 суток. Вторая стадия болезни развивается через 16–24 суток после заражения и характеризуется появлением макуло-папулезной сыпи и артралгиями (рис., III обложка).

Биологические свойства парвовируса и клеточный тропизм определяют широкий спектр клинических проявлений инфекции: бессимптомная форма (в 50% случаев) [60]; клинически выраженная инфекционная эритема (парвовирусная инфекция, «пятая болезнь»), сопровождающаяся сыпью, умеренным общеинфекционным синдромом, артритами и артралгиями (преимущественно, у взрослых); тяжелая клиническая форма с аплазией красных клеток крови, панцитопенией, развитием апластического криза. Тяжелая форма заболевания развивается, преимущественно, у лиц с первичными иммунодефицитами различной этиологии [8, 23, 34, 38, 51, 118]. Сродство парвовируса к предшественникам эритроцитов приводит к угнетению эритропоэза [39]. Есть сообщение об участии парвовируса В19 в развитии миокардита в случае синдрома внезапной детской смерти [22, 81].

В большинстве случаев заболевание протекает как легкое, без осложнений, особенно у детей. Заболеваемость определяют лица в возрасте до 15 лет [8, 92].

Парвовирус В19 обладает тератогенным действием. В 1984 г. был впервые описан случай водянки плода, ассоциированной с парвовирусом [31]. В случае заболевания беременной женщины, риск передачи вируса плоду составляет в среднем 17–33% [55, 57, 91, 98, 114]. Риск поражения плода наиболее высок в период с 10 по 28 неделю гестации [5], который характеризуется развитием кроветворной системы плода [35, 59, 62]. Риск гибели плода при внутриутробном инфицировании максимален в первом триместре беременности.

Эксперты ВОЗ показали, что риск гибели плода при заражении парвовирусом женщины в первые 12 недель беременности, на сроке 13–20 недель и после 20 недели составляет 19, 15 и 6% соответственно [32]. По другим данным при заражении в первые 20 недель беременности потеря плода наблюдалась в 9–14,8% случаев; после 20 недель беременности — в 2,3–12% случаев [37, 55, 74, 85, 93, 94, 108].

А.К. Valeur-Jensen и соавт. полагают, что удельный вес врожденной парвовирусной инфекции составляет 1,6% от общей заболеваемости РV В19 в межэпидемический период и 14,3% во время эпидемического подъема [108].

Механизм тератогенного действия парвовируса В19 связан с тканевым тропизмом вируса. РV В19 способен поражать клетки плаценты, так как Р-антиген, основной рецептор для

PV В19, обнаружен на поверхности трофобласта, на клетках ворсин хориона [62]. Плаценты могут приводить к дисфункции плаценты и неблагоприятному исходу беременности в отсутствие заражения плода. Причиной смерти плода в этом случае становится плацентарная недостаточность, при которой у плодов развивается анемия [93].

Показано, что парвовирус В19 способен размножаться в эмбриональных тканях печени, в селезенке, в клетках сердца и кишечника плода. Вследствие угнетения эритропоэза плода наблюдается анемия, вплоть до апластического криза, и гипоксия, которая приводит к дисфункции различных органов плода [93, 97, 114]. Развитие вирусного миокардита плода приводит к нарушению сердечного ритма, вплоть до остановки сердца [43, 90, 118].

Основным клиническим проявлением врожденной парвовирусной инфекции у новорожденного является неиммунная водянка плода.

По данным E. Miller et al. (1998) при заражении женщины PV В19 между 9–20 неделями беременности, риск развития водянки плода составляет 2,9% [31, 74]. Рассчитанный риск развития водянки при инфицировании плода парвовирусом человека варьирует от 2,9 до 12,5% в зависимости от срока гестации; максимум приходится на 17–24 недели [42, 49, 86, 107]. Г.А. Шипулин и соавт. полагают, что в России парвовирусная инфекция является причиной неиммунной водянки плода в 8,9% случаев водянки [16].

Кроме того, врожденная парвовирусная инфекция характеризуется развитием гепатоспленомегалии, серповидной анемии, отставанием в развитии и др. [118]. В целом, PV В19 вызывает глубокую инвалидизацию новорожденных.

Инфекция имеет широкое распространение во всем мире [13, 50, 79]. Характерны эпидемические подъемы заболеваемости каждые 3–6 лет, зимне-весенняя сезонность [15, 20, 54].

В РФ не проводится учет заболеваемости парвовирусной инфекцией, не изучены истинные масштабы ее распространенности. Известны единичные работы в этом направлении.

В исследовании Н.Т. Тихоновой и соавт. [13], проведенном в Москве, установлено, что парвовирусная инфекция характеризуется широким распространением: около 60% лиц возрастной группы 30 лет и старше перенесли ПВИ в прошлом.

В работе А.Ю. Антиповой и соавт. по изучению распространения парвовирусной инфекции на территориях Северо-Западного федерального округа в период с 2009 по 2012 гг., PV В19 в качестве этиологического фактора экзантемного заболевания был выявлен в 20,4±1,9% случаев [3]. Частота выявления лиц с наличием IgM-антител к PV В19 на разных территориях оказалась неодинакова. На двух территориях

округа — в Новгородской области и Ненецком АО — среди пациентов с экзантемными заболеваниями не было обнаружено лиц с IgM-антителами к PV В19. Наиболее часто инфекционная эритема выявлялась в Республике Карелия (41%) и в Калининградской области (37%). Республика Коми и Псковская область характеризовались самым низким процентом положительных находок (10%).

Об активности эпидемического процесса и широте распространения инфекции можно судить также по вспышечной заболеваемости и очаговости инфекции. В специальной литературе имеются сведения об особенностях распространения ПВИ: инфекция распространяется преимущественно в организованных коллективах или семейных очагах [13]. Наши исследования подтверждают эти данные. За период 2008–2012 гг. выявлены очаги ПВИ в Республике Карелия (2010 г.), Архангельской области (2011 г.); расследована вспышка ПВИ в закрытом организованном коллективе (кадетский корпус) в Кронштадте в 2009 г.; расшифрована этиология вспышки ПВИ в Ленинградской области в 2012 г. [2, 4, 12]. В последних двух случаях первичным диагнозом заболевших была краснуха. Этот факт указывает на затруднения, которые испытывают клиницисты при первичной диагностике парвовирусной инфекции.

Вспышка парвовирусной инфекции в Ленинградской области распространялась, в основном, среди дошкольных и школьных МОУ; заболевания неорганизованных детей были единичны. Среди взрослых зарегистрирован лишь один заболевший. В возрастной структуре преобладали дети 7–16 лет (54,5%); дети 3–6 лет составили 27,3%.

О распространении инфекции в отсутствие вакцинопрофилактики можно судить также по наличию в сыворотке крови IgG-фракции антител, которые свидетельствуют о перенесенном в прошлом заболевании.

Имеющиеся сведения о формировании коллективного иммунитета к PV В19 различны. Показано, что доля серопозитивных к инфекции лиц возрастает с 2–10% в возрастной группе до 5 лет, до 40–60% у лиц молодого и среднего возраста; достигает 85% в старшей возрастной группе [13]. В то же время Е.В. Филатовой [14] при обследовании клинически здоровых доноров в Нижнем Новгороде, выявлено лишь 10% серопозитивных к ПВИ лиц.

Учитывая выраженное тератогенное действие вируса, особый интерес представляет определение уровня серопозитивных к PV В19 лиц среди женщин репродуктивного возраста и беременных. По данным различных авторов до 30–50% женщин репродуктивного возраста восприимчивы к заражению PV В19 [20, 54, 108]. Частота инфицирования контактных по пар-

вовирусной инфекции беременных составляет от 1,5 до 13,5% в межэпидемический период и зависит от длительности контакта женщины с источником инфекции. Во время эпидемических подъемов заболеваемости частота инфицирования беременных возрастает в 6–10 раз [20, 48].

При исследовании 184 сывороток крови беременных женщин, полученных с двух территорий Северо-Западного федерального округа: Санкт-Петербурга и г. Вологды на наличие IgG-антител к PV В19 [3], установлено, что на обследованных территориях количество иммунных к парвовирусу В19 женщин возрастало с 43,3 до 66,2% в возрастных группах 18–25 и 26–35 лет соответственно. Эти показатели свидетельствуют о том, что около половины женщин каждой возрастной группы переболели в прошлом парвовирусной инфекцией, что подтверждает факт ее широкого распространения. Незначительное уменьшение количества серопозитивных лиц в старшей возрастной группе возможно связано с естественным ослаблением иммунитета спустя десятилетия после инфицирования.

Вместе с тем, от 33,8 до 56,7% беременных не имели антител к парвовирусу В19 и, соответственно, были восприимчивы к этой инфекции. Наибольшая доля серонегативных к PV В19 лиц (56,7%) выявлена среди женщин наиболее активного репродуктивного возраста (18–25 лет).

Представленные результаты свидетельствуют о необходимости лабораторного подтверждения диагноза парвовирусной инфекции в каждом случае экзантемного заболевания. Если в отношении другой инфекции с тератогенным действием возбудителя — краснухи — разработан четкий алгоритм лабораторного исследования клинических образцов серологическими и молекулярно-генетическими методами [7, 24], то в отношении парвовирусной инфекции нет методических документов подобного рода. В ряде зарубежных стран является обязательным исследование донорской крови на наличие ДНК PV В19; в нашей стране необходимость проведения такого скрининга обсуждается [5, 6, 9, 10, 13, 17].

Методы лабораторной диагностики парвовирусной инфекции

Широкий спектр клинических проявлений парвовирусной инфекции: бессимптомная форма; клинически выраженная форма с пятнисто-папулезной сыпью, умеренно выраженными катаральными явлениями, субфебрильной или нормальной температурой; тяжелая клиническая форма с артрозом, миокардитом, развитием апластического криза; врожденная парвови-

русная инфекция, а также наличие обширной группы риска, к которой относятся беременные женщины, лица с иммунодефицитными состояниями, заболеваниями крови и нуждающиеся в донорской крови или трансплантации — все это обуславливает актуальность лабораторной диагностики этой инфекции.

Для лабораторного подтверждения диагноза инфекционной эритемы могут быть использованы вирусологические и серологические методы.

Выделение парвовируса В19 *in vitro* возможно на первичных культурах клеток человека и обезьян: культуры клеток костного мозга, печени плода, пуповинной крови, периферической крови, линии мегакариобластных клеток человека МВ-02 и UT-7/Ерo-S1, линии клеток эритроидной лейкемии человека JK-1 и KU812Ер6 [88, 100, 115, 116, 119]. В лабораторной практике метод не применяют вследствие трудоемкости и дороговизны клеточных линий и реагентов.

Для детекции ДНК парвовируса человека применяются Western blot и dot-blot гибридизация [76, 102]. В случае прямой гибридизации, обычно в формате slot-blot или dot-blot (точка-пятно), применяются проба полноразмерной вирусной ДНК, меченной ³²P, дигоксигенином или биотином, и хемилюминесцентные субстраты. Анализ занимает около 30 часов. Чувствительность метода составляет приблизительно 10⁵ копий /мл.

Метод гибридизации *in situ* позволяет локализовать специфические вирусные нуклеиновые кислоты внутри любых морфологически целых клеток [82, 83]. С помощью этого метода можно исследовать аспират костного мозга у пациентов с апластическим кризом или гипопластической анемией, эмбриональные ткани. Требуется колориметрическая детекция окрашенных продуктов. Чувствительность метода — от 1,5 × 10⁵ до 3 × 10⁴ копий генома/мл [82]. Применение люминесцентных субстратов в гибридизации *in situ* позволило повысить чувствительность метода. По некоторым данным чувствительность методов увеличивается в ряду dot-blot-гибридизация — колориметрическая *in situ* гибридизация — люминесцентная *in situ* гибридизация [76].

Для обнаружения ДНК PV В19 широко применяется ПЦР. Причем в 2% случаев ДНК PV В19 выявляют у людей с IgM(–)/IgG(–) [22, 68, 69, 102]. Проведение ПЦР исследования предполагает использование плазмы периферической и пуповинной крови, амниотической жидкости, слюны, носоглоточных смывов и мазков из зева. Рекомендуются одновременное применение нескольких пар праймеров, так как не все праймеры могут выявить штаммы парвовируса 3 генотипа [25, 26]. Для решения специальных задач возможно использование усовершенствованного метода ПЦР с защитой гибридизации

(PCR-НРА). Суть метода заключается в инкубировании продуктов ПЦР (праймеры к участку VP1-VP2) вместе с дополнительными пробами, меченными acridinium ester. Учитывают люминесцентный сигнал от акридиниума в люминометре. Для детекции вируса этим методом требуется 40 циклов амплификации и НРА. Таким способом может быть обнаружена единственная копия ДНК парвовируса В19 в 10 мкл образца. Время исследования — 6 ч.

Серологические методы диагностики парвовирусной инфекции являются основными для постановки диагноза в практических лабораториях.

Антитела к РVВ19 могут быть определены МФА, РИА, ИФА [19].

Основным серологическим тестом лабораторной диагностики парвовирусной инфекции является иммуоферментный анализ. ИФА на основе рекомбинантных антигенов В19 является стандартным методом определения вирусспецифических антител. С помощью тест-систем с сорбированным на твердую фазу рекомбинантным структурным белком капсида VP2 определяют IgM-антитела, а с белками VP1 и VP2 — IgG-антитела.

Диагностика инфекционной эритемы у беременных

При определении IgM-антител в некоторых случаях наблюдается перекрестная реакция в сыворотках, положительных на синдром Paul-Bunnell и со специфическими противокраснушными IgM-антителами [56], особенно при беременности. В последнем случае подтверждающим тестом может служить вестерн-блот RIDA Blot Parvovirus B19.

При определении IgM-антител возможны и ложноотрицательные результаты [84], в связи с чем при диагностике острой инфекции ряд авторов рекомендуют определять IgM-антитела; VP2-эпитоп-специфические IgG в динамике, а также авидность VP1-IgG-антител [63, 103, 104].

Диагностика врожденной парвовирусной инфекции

Анализ специальной литературы в этом направлении показывает: тактика наблюдения за беременной с установленным диагнозом «острая парвовирусная инфекция» зависит от срока беременности, на котором произошло заражение. В первом триместре применяют УЗИ (скрининг воротникового пространства, доплерометрическое исследование венозной гемодинамики) для выявления анемии. На сроке до 20 недель беременности обследование плода следует начинать не позднее 4 недель после заболевания или сероконверсии матери. Если УЗИ показало развитие водянки плода, женщину следует предупредить о возможных последствиях заболевания. Если же нарушений плода не обнаружено, УЗИ продолжают делать с интервалом 1–2 недели. В группе высокого риска рекомендовано еженедельное доплеровское обследование средней церебральной артерии, пика систолической скорости кровотока и кровотока венозного протока [43, 49, 58, 70, 91, 94].

Для лабораторного подтверждения врожденной парвовирусной инфекции рекомендовано выявление ДНК парвовируса В19 в пуповинной крови новорожденного или амниотической жидкости плода [60, 63, 69, 103, 104].

Следует отметить, что в настоящее время отечественные ИФА тест-системы для диагностики инфекционной эритемы отсутствуют. Этот факт, а также отсутствие регистрации заболевания сдерживают осуществление эпидемиологического надзора за инфекцией.

Вместе с тем, лабораторное подтверждение диагноза инфекционной эритемы имеет значение не только в рамках надзора за экзантемными инфекциями в период sporadicческой заболеваемости краснухой. Широкое распространение заболевания, выраженное тератогенное действие возбудителя определяют высокую значимость надзора за инфекцией, обусловленной парвовирусом В19.

Список литературы

1. Алимбарова, Л.М. Парвовирусы (Parvoviridae) // Медицинская вирусология: руководство; под ред. Д.К. Львова. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. — С. 276–284.
2. Антипова А.Ю. Значение лабораторной диагностики краснушной и парвовирусной инфекций в период элиминации краснухи: автореф. дис. ... канд. биол. наук. — СПб., 2013. — 22 с.
3. Антипова А.Ю., Лаврентьева И.Н., Бичурина М.А., Лялина Л.В., Кутуева Ф.Р. Распространение парвовирусной инфекции в Северо-Западном федеральном округе России // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 4. — С. 44–48.
4. Бичурина М.А., Каплун И.Я., Москалева Т.Н., Крылова И.В., Антипова А.Ю., Качнов В.А. Проблемы диагностики краснухи на современном этапе // Проблемы современной эпидемиологии. Перспективные средства и методы лабораторной диагностики и профилактики актуальных инфекций: труды Всероссийской научной конференции 19–20 ноября 2009 года. — СПб.: Литография, 2009. — С. 99–100.
5. Васильев В.В., Мурина Е.А., Сидоренко С.В., Мукомолова А.Л., Куюмчъян С.Х., Воронина О.Л., Мирошниченко И.Г., Мацко В.А. Парвовирусная (В19V) инфекция у беременных и детей раннего возраста // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 4. — С. 26–33.
6. Жибурт Е.Б., Баранова О.В., Рейзман П.В., Кузьмин Н.С. Новое в трансфузиологии (на XXVIII Конгрессе Международного общества переливания крови) — Режим доступа: <http://www.transfusion.ru/doc/2004-09-03-1.html>. — Дата обращения: 26.02.13. — Загл. с экрана.

7. Краснуха: эпидемиология, лабораторная диагностика и профилактика в условиях sporadicческой заболеваемости: аналитический обзор. — СПб.: НИИЭМ им. Пастера, 2010. — 68 с.
8. Матвеев В.А., Прошаева Н.В., Самойлович Е.О., Ермолович М.А. Клинико-лабораторная характеристика В19 парвовирусной инфекции // *Инфекционные болезни*. — 2008. — Т. 6, № 3. — С. 33–37.
9. Об обследовании больных с экзантемой и лихорадкой в рамках реализации Программы ликвидации кори: Приказ МЗ РФ № 33 от 05.02.2010. — 19 с. — Режим доступа: <http://34.rosпотребнадзор.ru/documents/ros/18860/print/>. — Дата обращения: 27.11.2013. — Загл. с экрана.
10. Об утверждении технического регламента о требованиях безопасности крови, ее продуктов, кровезамещающих растворов и технических средств, используемых в трансфузионно-инфузионной терапии (с изменениями от 12 октября 2010 г.): Постановление Правительства РФ от 26 января 2010 г. № 29 (ред. от 04.09.2010) (Собрание законодательства Российской Федерации, 2010, № 5, ст. 536). — 31 с.
11. Общая и частная вирусология / под ред. В.М. Жданова, С.А. Гайдамович. — М.: Медицина, 1986. — Т. 2. — С. 49–95.
12. Спиридонова Л.А., Антипова А.Ю., Лаврентьева И.Н., Бичурина М.А., Суркова В.В. Вспышка парвовирусной инфекции в Северо-Западном федеральном округе России // *Инфекция и иммунитет*. — 2012. — Т. 2, № 3. — С. 665–668.
13. Тихонова Н.Т., Герасимова А.Г., Москалева Т.Н. Оценка распространения парвовирусной инфекции в Москве // Информационное письмо Комитета здравоохранения г. Москвы. — М., 2004. — № 11. — 12 с.
14. Филатова Е.В., Новикова Н.А., Зубкова Н.В., Голицына Л.Н., Кузнецов К.В. Определение маркеров парвовируса В19 в образцах крови доноров // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2010. — № 5. — С. 67–70.
15. Цвиркун О.В., Москалева Т.Н., Герасимова А.Г., Тихонова Н.Т., Чава О.О., Наретя Н.Н., Архипова О.В., Фильченкова Ф.Э., Столярова Т.Л., Глухов П.С. Клинико-эпидемиологические особенности вспышки инфекционной эритемы // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2005. — № 2. — С. 21–25.
16. Шипулин Г.А., Белковская М.Э., Мальмберг О.Л., Шипулина О.Ю., Курцер М.А., Лукаш Е.Н., Гнетецкая В.А., Пиксакова О.В., Тарасова Ю.А. Неиммунная водянка плода: диагностика и тактика // *Акушерство и гинекология*. — 2009. — № 2. — С. 37–40.
17. Элижбаева М.А., Февралева И.С., Глинщикова О.А., Сильвейстрова О.Ю., Шипулина О.Ю., Домонова Э.А., Сафонова А.П., Овчинникова Е.Н., Татаева З.М., Сударики А.Б. Выявление парвовируса В19 в крови российских доноров // *Гематология и трансфузиология*. — 2011. — Т. 56, № 2. — С.10–13.

Ссылки 18–120 см. в References (с. 318–322). See References for numbers 18–120 at p. 318–322.

Infekciã i immunitet (Infection and Immunity)
2013, vol. 3, no. 4, pp. 311–322

REVIEWS

HUMAN PARVOVIRUS B19: VIRUS CHARACTERISTICS, DISTRIBUTION AND DIAGNOSTICS OF PARVOVIRUS INFECTION

Lavrentyeva I.N., Antipova A.Yu.

St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. The modern data about morphology as well as structural and functional organization of the parvovirus B19 genome, circulating virus genotypes are presented in the review. Special attention was paid to the clinical and epidemiological features of parvovirus infection (PVI). Authors focused on the distribution of PVI in different regions of Russia and on the own data concerning prevalence of this infection in the North-Western region of the country including data on pregnant women — main risk group for PVI. Methods of laboratory diagnostics of postnatal and congenital PVI have been described.

Key words: parvovirus B19, virion, genome, genotype, parvovirus infection, prevalence, risk group, laboratory diagnostics.

Author:

Lavrentyeva I.N. ✉, PhD, MD (Medicine), Head of the Laboratory of Childhood Viral Infections, St. Petersburg Pasteur Institute 197101, Russian Federation, St. Petersburg, Mira str., 14.

Phone: +7 (812) 232-94-11 (office).

E-mail: pasteur.lavr@mail.ru

Antipova A.Yu., Researcher, Laboratory of Childhood Viral Infections, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation.

References

1. Alimbarova, L.M. Parvovirusy (Parvoviridae). *Meditinskaya virusologiya: rukovodstvo* (pod red. D.K. L'vova) [Parvoviruses (Parvoviridae). *Medical Virology: manual* (Ed. by L'vov D.K.)]. Moscow: *Medical information agency*, 2008, pp. 276–284.
2. Antipova A.Yu. Znachenie laboratornoy diagnostiki krasnushnoy i parvovirusnoy infektsiy v period eliminatsii krasnukhi: avtoref. dis. kand. biol. nauk [Significance of laboratory diagnostics of rubella and parvoviral infections in the period of rubella elimination. Cand. biol. sci. diss]. *St. Petersburg*, 2013, 22 p.

3. Antipova A.Yu., Lavrent'eva I.N., Bichurina M.A., Lyalina L.V., Kutueva F.R. Rasprostranenie parvovirusnoy infektsii v Severo-Zapadnom federal'nom okruge Rossii [Prevalence of parvoviral infection in the North Western federal district of Russia]. *Zhurnal infektologii — Journal of Infectology*, 2011, vol. 3, no. 4, pp. 44–48.
4. Bichurina M.A., Kaplun I.Ya., Moskaliyova T.N., Krylova I.V., Antipova A.Yu., Kachnov V.A. Problemy diagnostiki krasnukhi na sovremennom etape [Modern problems of Rubella diagnostics]. *Problemy sovremennoy epidemiologii. Perspektivnye sredstva i metody laboratornoy diagnostiki i profilaktiki aktual'nykh infektsiy: trudy Vserossiyskoy nauchnoy konferentsii 19–20 noyabrya 2009 goda* [Modern epidemiology problems. Perspective methods actual infections laboratory diagnostics: material of Russian sci. confer. 19–20 November 2009]. *St. Petersburg: Lithography*, 2009, pp. 99–100.
5. Vasil'ev V.V., Murina E.A., Sidorenko S.V., Mukomolova A.L., Kuyumch'yan S.H., Voronina O.L., Miroshnichenko I.G., Matsko V.A. Parvovirusnaya (V19V) infektsiya u beremennykh i detey rannego vozrasta [Parvoviral (B19) infection in pregnant and neonatal child]. *Zhurnal infektologii — Journal of Infectology*, 2011, vol. 3, pp. 26–33.
6. Zhiburt E.B., Baranova O.V., Reyzman P.V., Kuz'min N.S. Novoe v transfuziologii (na XXVIII Kongresse Mezhdunarodnogo obshchestva perelivaniya krovi) [Transfusion news (on XXVIII congress of blood transfusion)]. Available at: <http://www.transfusion.ru/doc/2004-09-03-1.html> (accessed: 26.02.2013).
7. Krasnukha: epidemiologiya, laboratornaya diagnostika i profilaktika v usloviyakh sporadicheskoy zaboлеваemosti: analiticheskiy obzor [Rubella: epidemiology, laboratory diagnostic, prophylactic in sporadic period: analytic revue]. *St. Petersburg, Pasteur Institute*, 2010. 68 p.
8. Matveev V.A., Proshchaeva N.V., Samoylovich E.O., Ermolovich M.A. Kliniko-laboratornaya kharakteristika V19 parvovirusnoy infektsii [B19 parvovirus infection clinical & laboratory characteristics]. *Infektsionnye bolezni — Infectious Diseases*, 2008, vol. 6, no. 3, pp. 33–37.
9. O sovershenstvovaniy akushersko-ginekologicheskoy pomoshchi v ambulatorno-poliklinicheskikh uchrezhdeniyakh: Prikaz MZ RF № 50 ot 10.02.2003. — 55 s. [About improvement of the obstetric and gynecologic aid in establishments of outpatient clinics and polyclinics. No. 50 order MZ Russian Federation of 10.02.2003., 55 p. Available at: <http://www.webapteka.ru/phdocs/doc4528.html>].
10. Ob utverzhdenii tekhnicheskogo reglamenta o trebovaniyakh bezopasnosti krovi, ee produktov, krovzameshchayushchikh rastvorov i tekhnicheskikh sredstv, ispol'zuemykh v transfuzionno-infuzionnoy terapii (s izmeneniyami ot 12 oktyabrya 2010 g.): Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 26 yanvarya 2010 g. № 29 (red. ot 04.09.2010) [Approval of technical regulations on safety of blood, its products, blood substitutes and the technical facilities used in transfusion and infusion therapy (with changes of October 12, 2010): The resolution of the Government of the Russian Federation of January 26, 2010, No. 29 (an edition of 04.09.2010)]. *Sobranie zakonodatel'stva Rossiyskoy Federatsii — The Russian Federation Code*, 2010, no. 5, Art. 536]. 31 p.
11. Obshchaya i chastnaya virusologiya (pod red. V.M. Zhdanova, S.A. Gaydamovich) [General and special virology (Ed. by Zhdanov V.M., Gaidamovich S.A.)]. *Moscow: Medicina*, 1986, vol. 2, pp. 49–95.
12. Spiridonova L.A., Antipova A.Yu., Lavrent'eva I.N., Bichurina M.A., Surkova V.V. Vspyshka parvovirusnoy infektsii v Severo-Zapadnom federal'nom okruge Rossii [Parvovirus Infection outbreak in North-West Region Russian Federation]. *Infektsiya i immunitet — Infection and Immunity*, 2012, vol. 2, no. 3, pp. 665–668.
13. Tikhonova N.T., Gerasimova A.G., Moskaleva T.N. Otsenka rasprostraneniya parvovirusnoy infektsii v Moskve / Informatsionnoe pis'mo Komiteta zdavookhraneniya g. Moskvy [Evaluation of parvoviral infection prevalence in Moscow. Information letter Moscow department of public health]. *Moscow*, 2004, no. 11, 12 p.
14. Filatova E.V., Novikova N.A., Zubkova N.V., Golitsyna L.N., Kuznetsov K.V. Opreделение markerov parvovirusa V19 v obraztsakh krovi donorov [Detection of parvovirus markers in blood samples]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii — Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2010, no. 5, pp. 67–70.
15. Tsvirkun O.V., Moskaleva T.N., Gerasimova A.G., Tikhonova N.T., Chava O.O., Naretya N.N., Arkhipova O.V., Fil'chenkova F.E., Stolyarova T.L., Glukhov P.S. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti vspyshki infektsionnoy eritemy [Special clinical & epidemiology characteristics of infection erithema outbreak]. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika — Epidemiology and Vaccine Protection*, 2005, no. 2, pp. 21–25.
16. Shipulin G.A., Belkovskaya M.E., Mal'mberg O.L., Shipulina O.Yu., Kurtser M.A., Lukash E.N., Gnetetskaya V.A., Pikasova O.V., Tarasova Yu.A. Neimmunnaya vodyanka ploda: diagnostika i taktika [Non immune dropsy of a fetus: diagnostics and tactics]. *Akusherstvo i ginekologiya — Obstetrics and Gynecology*, 2009, no. 2, pp. 37–40.
17. Elizhbaeva M.A., Fevraleva I.S., Glinshchikova O.A., Sil'veystrova O.Yu., Shipulina O.Yu., Domonova E.A., Safonova A.P., Ovchinnikova E.N., Tataeva Z.M., Sudarikov A.B. Vyyavlenie parvovirusa B19 v krovi rossiyskikh donorov [Identification of parvovirus B19 in the Russian blood donors]. *Gematologiya i transfuziologiya — Hematology and Transfusion*, 2011, vol. 56, no. 2, pp. 10–13.
18. Amand St., Astell J., Astell C.R. Identification and characterization of a family of 11-kDa proteins encoded by human parvovirus B19. *Virology*, 1993, vol. 192, pp. 121–131.
19. Anderson L.J., Tsou C., Parker R.A., Chorba T.L., Wulff H., Tattersall P., Mortimer P.P. Detection of antibodies and antigens of human parvovirus B19 by enzyme-linked immunosorbent assay. *J. Clin. Microbiol.*, 1986, vol. 24, pp. 522–526.
20. Anderson L.J., Gillespie S.M., Torok T.J., Hurwitz E.S., Tsou C.J., Gary G.W. Risk of infection following exposures to human parvovirus B19. *Behring Inst. Mitt.*, 1990, vol. 85, pp. 60–63.
21. Anderson M.J., Jones S.E., Fisher-Hoch S.P., Lewis E., Hall S.M., Bartlett C.L.R., Cohen B.J., Mortimer P.P., Pereira M.S. Human parvovirus, the cause of erithema infectiosum (fifth disease). *Lancet*, 1983, vol. 321, pp. 1378.
22. Baasner A., Dettmeyer R., Graebe M., Rissland J., Madea B. PCR-based diagnosis of Enterovirus and Parvovirus B19 in paraffin-embedded heart tissue of children with suspected sudden infant death syndrome. *Lab. Invest.*, 2003, vol. 83, pp. 1451–1455.
23. Bailey J.M., Parvovirus B19 presenting with severe sepsis in a previously healthy 25-year-old female. *J. Am. Board Fam. Med.*, 2006, vol. 19, no. 3, pp. 317–319.
24. Bardeletti G., Tektoff J., Gautheron D. Rubella virus maturation and production in two host cell systems. *Intervirology*, 1979, vol. 11, no. 2, pp. 97–103.

25. Baylis S.A., Shah N., Minor Ph.D. Evaluation of different assays for the detection of parvovirus B19 DNA in human plasma. *J. Virol. Methods.*, 2004, vol. 121, no. 1, pp. 7–16.
26. Baylis S.A. Standardization of nucleic acid amplification technique (NAT)-based assays for different genotypes of parvovirus B19: a meeting summary. *Vox Sanguinis*, 2008, vol. 94, pp. 74–80.
27. Blümel J., Eis-Hübinger A.M., Stühler A., Bönsch C., Gessner M., Löwer J. Characterization of Parvovirus B19 genotype 2 in KU812Ep6 cells. *J. Virol.*, 2005, vol. 79, no. 22, pp. 14197–14206.
28. Botto S., Bergallo M., Sidoti F., Terlizzi M.E., Astegiano S., Ponti R., Costa C., Cavallo R. Detection of PARV4, genotypes 1 and 2, in healthy and pathological clinical specimens. *New Microbiol.*, 2009, vol. 32, pp. 189–192.
29. Brown K.E., Hibbs J.R., Gallinella G., Anderson S.M., Lehman E.D., McCarthy P., Young N.S. Resistance to Parvovirus B19 infection due to lack of virus receptor (erythrocyte P antigen). *N. Engl. J. Med.*, 1994, vol. 330, no. 17, pp. 1192–1196.
30. Brown K.E., Liu Z., Gallinella G., Wong S., Mills I.P., O'Sullivan M.G. Simian parvovirus infection: a potential zoonosis. *J. Infect. Dis.*, 2004, vol. 190, pp. 1900–1907.
31. Brown T., Anand A., Ritchie L.D., Clewley J.P., Reid T.M.S. Intrauterine parvovirus infection associated with hydrops fetalis. *Lancet*, 1984, vol. 2, pp. 1033–1034.
32. Centres for Disease Control. Current trends risks associated with human parvovirus B19 infection. *MMWR Morb Mortal WKLY Rep.*, 1989, vol. 38, N 6, pp. 81–88, 93–97. — *Mode of access:* <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001348.htm>.
33. Chen Zh., Guan W., Cheng F., Chen A.Y., Qiu J. Molecular characterization of human parvovirus B19 genotypes 2 and 3. *Virology*, 2009, vol. 394, pp. 276–285.
34. Chisaka H., Ito K., Niikura H., Sugawara J., Takano T., Murakami T., Ito K., Niikura H., Sugawara J., Takano T., Murakami T., Terada Y., Okamura K., Shiroishi H., Sugamura K., Yaegashi N. Clinical manifestations and outcomes of parvovirus B19 infection during pregnancy in Tohoku. *J. Exp. Med.*, 2006, vol. 209, pp. 277–283.
35. Chisaka H., Morita E., Yaegashi N., Sugamura K. Parvovirus B19 and the pathogenesis of anemia. *Rev. Med. Virol.*, 2003, vol. 13, pp. 347–359.
36. Christensen J., Cotmore S.F., Tattersall P. A novel cellular site-specific DNA-binding protein cooperates with the viral NS1 polypeptide to initiate parvovirus DNA replication. *J. Virol.*, 1997, vol. 71, pp. 1405–1416.
37. Cohen B. Parvovirus B19: an expanding spectrum of disease. *BMJ*, 1995, vol. 311, pp. 1549–1552.
38. Corcioli F., Zakrzewska K., Fanci R., De Giorgi V., Innocenti M., Rotellini M., Di Lollo S., Azzi A. Human parvovirus PARV4 DNA in tissues from adult individuals: a comparison with human parvovirus B19 (B19V). *Virol. J.*, 2010, vol. 7, pp. 272. — *Mode of access:* <http://www.virologyj.com/content/7/1/272> 568-1.
39. Corcoran A., Doyle S. Advances in the biology, diagnosis and host-pathogen interactions of parvovirus B19. *J. Med. Microbiol.*, 2004, vol. 53, pp. 459–475.
40. Corcoran C., Hardie D., Yeats J., Smuts H. Genetic variants of Human Parvovirus B19 in South Africa: cocirculation of three genotypes and identification of a novel subtype of genotype 1. *J. Clin. Microbiol.*, 2010, vol. 48, no. 1, pp. 137–142.
41. Cossart Y.E., Field A.M., Cant B., Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet*, 1975, vol. 1, no. 7898, pp. 72–73.
42. Cubel R.C., Garcia A.G., Pegado C.S., Ramos H.I., Foneca M.E., Clewley J.P., Cohen B.J., Nascimento J.P. Human parvovirus B19 infection and fetal hydrops fetalis in Rio de Janeiro. *Brazil. Mem. Inst. Oswaldo Cruz.*, 1996, vol. 91, pp. 147–151.
43. De Jong E.P., de Haan T.R., Kroes A.S., Beersma M.F., Opeces D., Walther F.J. Parvovirus B19 infection in pregnancy. *J. Clin. Virol.*, 2006, vol. 36, pp. 1–7.
44. De Mendonça M.C.L., de Amorim Ferreira A.M., dos Santos M.G.M., Oviedo E.C., Dal Bello M.S., Siqueira M.M., Maceira J.M.P., von Hübinger M.G., dos Santos Silva Couceiro J.N. Genotyping of human parvovirus B19 in clinical samples from Brazil and Paraguay using heteroduplex mobility assay, single-stranded conformation polymorphism and nucleotide sequencing. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*, 2011, vol. 106, no. 4, pp. 502–504.
45. Doerig C., Hirt B., Antonietti J.P., Beard P. Nonstructural protein of parvoviruses B19 and minute virus of mice controls transcription. *J. Virol.*, 1990, vol. 64, pp. 387–396.
46. Dorsch S., Kaufmann B., Schaible U., Prohaska E., Wolf H., Modrow S. The VP1-unique region of parvovirus B19: amino acid variability and antigenic stability. *J. Gen. Virol.*, 2001, vol. 82, pp. 191–199.
47. Ekman A., Hokynar K., Kakkola L., Kantola K., Hedman L., Bondén H., Gessner M., Aberham Cl., Norja P., Miettinen S., Hedman K., Söderlund-Venermo M. Biological and immunological relations among Human Parvovirus B19 genotypes 1 to 3. *J. Virol.*, 2007, vol. 81, no. 13, pp. 6927–6935.
48. Enders M., Weidner A., Enders G. Current epidemiological aspects of human parvovirus B19 infection during pregnancy and childhood in the western part of Germany. *Epidemiol. Infect.*, 2007, vol. 135, pp. 563–569.
49. Enders M., Weidner A., Zoellner I., Searle K., Enders G. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases. *Prenat. Diagn.*, 2004, vol. 24, pp. 513–518.
50. Erdman D.D., Usher M.J., Tsou C., Caul E.O., Gary G.W., Kajigaya S., Young N.S., Anderson L.J. Human parvovirus B19 specific IgG, IgA, and IgM antibodies and DNA in serum specimens from persons with erythema infectiosum. *J. Med. Virol.*, 1991, vol. 5, pp. 110–115.
51. Ergas D., Resnitzk P., Berrebi A. Pure red blood cell aplasia associated with Parvovirus B19 infection in large granular lymphocyte. *Blood*, 1996, vol. 87, pp. 3523–3524.
52. Freitas R.B., Melob F.L., Oliveira D.S., Romano C.M., Freitas M.R.C., Maçedo O., Linhares A.C., de A. Zanotto P.M., Durigon E.L. Molecular characterization of human erythrovirus B19 strains obtained from patients with several clinical presentations in the Amazon region of Brazil. *J. Clin. Virol.*, 2008, vol. 43, pp. 60–65.
53. Gilbert N.L., Gyorkos T.W., Béliveau C., Rahme E., Muecke C., Soto J.C. Seroprevalence of parvovirus B19 infection in daycare educators. *Epidemiol. Infect.*, 2005, vol. 133, pp. 299–304.
54. Gillespie S.M., Cartter M.L., Asch S., Rokos J.B., Gary G.W., Tsou C.J., Hall D.B., Anderson L.J., Hurwitz E.S. Occupational risk of human parvovirus B19 infection for school and day-care personnel during an outbreak of erythema infectiosum. *J. Am. Med. Assoc.*, 1990, vol. 263, no. 15, pp. 2061–2065.

55. Gratacós E., Torres P.J., Vidal J., Antolín E., Costa J., Jiménez de Anta M.T., Cararach V., Alonso P.L., Fortuny A. The incidence of human parvovirus B19 infection during pregnancy and its impact on perinatal outcome. *J. Infect. Dis.*, 1995, vol. 171, pp. 1360–1363.
56. Gray J.J., Roth C., Swygart C., Desselberger U. Human parvovirus B19 serology with recombinant VP1 and VP2 antigens: diagnosis of acute infections by detecting B19-specific IgM and IgA antibodies. *Clin. Diagn. Virol.*, 1994, vol. 2, Iss. 6, pp. 331–341.
57. Harger J.H., Adler S.P., Koch W.C., Harger G.F. Prospective evaluation of 618 pregnant women exposed to parvovirus B19: risks and symptoms. *Obstet. Gynecol.*, 1998, vol. 91, pp. 413–420.
58. Heegaard E.D., Brown K.E. Human parvovirus B19. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2002, vol. 15, no. 3, pp. 485–505.
59. Heegaard E.D., Peterson B.L., Heilmann C.L., Horsley A. Prevalence of parvovirus B19 and parvovirus V9 DNA and antibodies in paired bone marrow and serum samples healthy individuals. *J. Clin. Microbiol.*, 2002, vol. 40, pp. 933–936.
60. Hokynar K., Norja P., Hedman K., Söderlund-Venermo M. Tissue persistence and prevalence of B19 virus types 1–3. *Future Virology*, 2007, vol. 2, no. 4, pp. 377–388.
61. Hübschen J.M., Mihneva Z., Mentis A.F., Schneider F., Aboudy Y., Grossman Z., Rudich H., Kasymbekova K., Sarv I., Nedeljkovic J., Tahita M.C., Tarnagda Z., Ouedraogo J.-B., Gerasimova A.G., Moskaleva T.N., Tikhonova N.T., Chitadze N., Forbi J.C., Faneye A.O., Otegbayo J.A., Charpentier E., Muller C.P. Phylogenetic analysis of human parvovirus B19 sequences from eleven different countries confirms the predominance of genotype 1 and suggests the spread of genotype 3b. *J. Clin. Microbiol.*, 2009, vol. 47, no. 11, pp. 3735–3738.
62. Jordan J.A., DeLoia J.A. Globoside expression within the human placenta. *Placenta*, 1999, vol. 20, pp. 103–108.
63. Kaikkonen L., Lankinen H., Harjunpää I., Hokynar K., Söderlund-Venermo M., Oker-Blom C., Hedman L., Hedman K. Acute-phase-specific heptapeptide epitope for diagnosis of parvovirus B19 infection. *J. Clin. Microbiol.*, 1999, vol. 37, pp. 3952–3956.
64. Kajigaya S., Fujii H., Field A., Anderson S., Rosenfeld S., Anderson J., Shimada T., Young N.S. Self-assembled B19 parvovirus capsids, produced in a baculovirus system, are antigenically and immunogenically similar to native virions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, vol. 88, pp. 4646–4650.
65. Kapoor A., Slikas E., Simmonds P., Chieochansin T., Naeem A., Shaukat S., Alam M.M., Sharif S., Angez M., Zaidi S., Delwart E. A Newly identified Bocavirus species in human stool. Brief report. *JID*, 2009, vol. 199, pp. 196–200. — Mode of access: <http://jid.oxfordjournals.org/content/199/2/196.full.pdf>.
66. Kelly H.A., Siebert D., Hammond R., Leydon J., Kiely P., Maskill W. The age-specific prevalence of human parvovirus immunity in Victoria, Australia compared with other parts of the world. *Epidemiol. Infect.*, 2000, vol. 124, pp. 449–457.
67. Kivovich V., Gilbert L., Vuento M., Naides S.J. Parvovirus B19 genotype specific amino acid substitution in ns1 reduces the protein's cytotoxicity in culture. *Int. J. Med. Sci.*, 2010, vol. 7, no. 3, pp. 110–119.
68. Koppelman M.H.G.M., Cuyppers H.T.M., Emrich Th., Zaaier H.L. Quantitative real-time detection of parvovirus B19 DNA in plasma. *Transfusion*, 2004, vol. 44, iss. 1, pp. 97–103.
69. Koppelman M.H.G.M., van Swieten P., Cuijpers H.T.M. Real-time polymerase chain reaction detection of parvovirus B19 DNA in blood donations using a commercial and an in-house assay. *Transfusion*, 2011, vol. 51, iss. 6, pp. 1346–1354.
70. Levy R., Weissman A., Blomberg G., Hagay Z.J. Infection by parvovirus B19 during pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv.*, 1997, vol. 52, pp. 254–259.
71. Lou S., Xu B., Huang Q., Zhi N., Cheng F., Wong S., Brown K., Delwart E., Liu Z., Qiu J. Molecular characterization of the newly identified human parvovirus 4 in the family Parvoviridae. *Virology*, 2012, vol. 422, pp. 59–69.
72. Luo W., Astell C.R. A novel protein encoded by small RNAs of parvovirus B19. *Virology*, 1993, vol. 195, pp. 448–455.
73. Mani B., Gerber M., Lieby P., Boschetti N., Kempf Ch., Ros C. Molecular mechanism underlying B19 virus inactivation and comparison to other parvoviruses. *Transfusion*, 2007, vol. 47, pp. 1765–1774.
74. Miller E., Fairley C.K., Cohen B.J., Seng C. Immediate and long term outcome of human parvovirus B19 infection in pregnancy. *Br. J. Obstet Gynaecol.*, 1998, vol. 105, pp. 174–178.
75. Moffatt S., Yaegashi N., Tada K., Tanaka N., Sugamura K. Human parvovirus B19 nonstructural (NS1) protein induced apoptosis in erythroid lineage cells. *J. Virol.*, 1998, vol. 72, pp. 3018–3028.
76. Mori J., Field A.M., Clewley J.P., Cohen B.J. Dot blot hybridization assay of B19 virus DNA in clinical specimens. *J. Clin. Microbiol.*, 1989, vol. 27, pp. 459–464.
77. Mori J., Beattie P., Melton D.W., Cohen B.J., Clewley J.P. Structure and mapping of the DNA of human parvovirus B19. *J. Gen. Virol.*, 1987, vol. 68, pp. 2797–2806.
78. Mortimer P.P., Humphries R.K., Moore J.G., Purcel R.H., Young N.S. A human parvovirus-like virus inhibits haematopoietic colony formation in vitro. *Nature*, 1983, vol. 302, pp. 426–429.
79. Mossong J., Hens N., Friederichs V., Davidkin I., Broman M., Litwinska B., Siennicka J., Trzcinska A., Van Damme P., Beutels P., Vyse A., Shkedy Z., Aerts M., Massari M., Gabutti G. Parvovirus B19 infection in the European countries: seroepidemiology, force of infection, and maternal risk of infection. *Epidemiol. Infect.*, 2008, vol. 136, no. 8, pp. 1059–1068.
80. Munakata Y., Saito-Ito T., Kumura-Ishii K., Huang J., Koder T., Ishii T., Hirabayashi Y., Koyanagi Y., Sasaki T. Ku80 autoantigen as a cellular coreceptor for human parvovirus B19 infection. *Blood*, 2005, vol. 106, no. 10, pp. 3449–3456.
81. Murry Ch.E., Jerome K.R., Reichenbach D.D. Fatal parvovirus myocarditis in a 5-year-old girl. *Human Pathology*, 2001, vol. 32, iss. 3, pp. 342–345.
82. Musiani M., Roda A., Zerbini M., Gentilomi G., Pasini P., Gallinella G., Venturoli S. Detection of parvovirus B19 DNA in bone marrow cells by chemiluminescence in situ hybridization. *J. Clin. Microbiol.*, 1996, vol. 34, no. 5, pp. 1313–1316.
83. Musiani M., Pasini P., Zerbini M., Roda A., Gallinella G., Manaresi E., Venturoli S. Prenatal diagnosis of parvovirus B19-induced hydrops fetalis by chemiluminescence in situ hybridization. *J. Clin. Microbiol.*, 1999, vol. 37, no. 7, pp. 2326–2329.
84. Nascimento J.P., Mistchenko A., Cohen B.J. Laboratory diagnosis of acute human parvovirus B19 infection by specific IgM detection. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 1998, vol. 40, no. 4, pp. 265–266.
85. Nyman M., Tolfvenstam T., Petersson K., Krassny C., Skjoldebrand-Sparre L., Broliden K. Detection of human parvovirus B19 infection in first-trimester fetal loss. *Obstet Gynecol.*, 2002, vol. 99, pp. 795–798.

86. Oliveira S.A., Camacho L.A. B., de Medeiros Pereira A.C., Faillace T.F., Setúbal S., do Nascimento J.P. Clinical and epidemiological aspects of human parvovirus B19 infection in an urban area in Brazil (Niteroi city area, State of Rio de Janeiro, Brazil). *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.*, 2002, vol. 97, pp. 965–970.
87. Ozawa K., Young N. Characterization of capsid and noncapsid proteins of B19 parvovirus propagated in human erythroid bone marrow cell cultures. *J. Virol.*, 1987, vol. 61, pp. 2627–2630.
88. Ozawa K., Kurtzman G., Young N.S. Replication of the B19 parvovirus in human bone marrow cell cultures. *Science*, 1986, vol. 233, pp. 883–886.
89. Parsyan A., Szmaragd C., Allain J.-P., Candotti D. Identification and genetic diversity of two human parvovirus B19 genotype 3 subtypes. *J. Gen. Virol.*, 2007, vol. 88, pp. 428–431.
90. Porter H.J., Quantrill A.M., Fleming K.A. B19 parvovirus infection of myocardial cells. *Lancet*, 1988, vol. 1, pp. 535–536.
91. Public Health Laboratory Service Working Party on Fifth Disease Prospective study of human parvovirus infection in pregnancy. *BMJ*, 1990, vol. 300, pp. 1166–1170.
92. Rice P.C., Cohen B.J. A school outbreak of parvovirus B19 infection investigated using salivary antibody assays. *Epidemiol. Infect.*, 1996, vol. 116, pp. 331–338.
93. Riipinen A., Väisänen E., Nuutila M., Sallmen M., Karikoski R., Lindbohm M.-L., Hedman K., Taskinen H., Söderlund-Venermo M. Parvovirus B19 infection in fetal deaths. *CID*, 2008, vol. 47, pp. 1519–1525.
94. Rodis J.F., Quinn D.L., Gary G.W., Anderson L.J., Rosengren S., Cartter M.L., Campbell W.A., Vintzileos A.M. Management and outcomes of pregnancies complicated by human parvovirus B19 infection: a prospective study. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1990, vol. 163, pp. 1168–1171.
95. Saikawa T., Anderson S., Momoeda M., Kajigaya S., Young N.S. Neutralizing linear epitopes of B19 parvovirus cluster in the VP1 unique and VP1-VP2 junction regions. *J. Virol.*, 1993, vol. 67, pp. 3004–3009.
96. Schneider B., Höne A., Tolba R.H., Fischer Y.-P., Blümel J., Eis-Hübinger A.M. Simultaneous persistence of multiple genome variants of human parvovirus B19. *J. Gen. Virol.*, 2008, vol. 89, pp. 164–176.
97. Schwarz T.F., Nerlich A., Hillemanns P. Detection of parvovirus B19 in fetal autopsies. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 1993, vol. 253, no. 4, pp. 207–213.
98. Schwarz T.F., Roggendorf M., Hottenträger B., Deinhardt F., Enders G., Gloning K.P., Schramm T., Hansmann M. Human parvovirus B19 infection in pregnancy. *Lancet ii*, 1988b, pp. 566–567.
99. Serjeant G.R., Topley J.M., Mason K., Serjeant B.E., Pattison J.R., Jones S.E., Mohamed R. Outbreak of aplastic crises in sickle cell anaemia associated with parvovirus-like agent. *Lancet ii*, 1981, pp. 595–597.
100. Serke S., Schwarz T.F., Baurmann H., Kirsch A., Hottenträger B., Von Brunn A., Roggendorf M., Huhn D., Deinhardt F. Productive infection of in vitro generated haemopoietic progenitor cells from normal human adult peripheral blood with parvovirus B19: studies by morphology, immunocytochemistry, flow-cytometry, and DNA-hybridization. *Br. J. Haematol.*, 1991, vol. 79, pp. 6–13.
101. Servant A., Laperche S., Lallemand F., Marinho V., De Saint Maur G., Meritet J.F., Garbarg-Chenon A. Genetic diversity within human erythroviruses: identification of three genotypes. *J. Virol.*, 2002, vol. 76, no. 18, pp. 9124–9134.
102. Sevall J.S., Ritenhous J., Peter J.B. Laboratory diagnosis of parvovirus B19 infection. *J. Clin. Lab. Anal.*, 1992, vol. 6, iss. 4, pp. 171–175.
103. Söderlund M., Brown C.S., Cohen B.J., Hedman K. Accurate serodiagnosis of B19 parvovirus infection by measurement of IgG avidity. *J. Infect. Dis.*, 1995, vol. 171, pp. 710–713.
104. Söderlund M., Brown C.S., Spaan W.J., Hedman L., Hedman K. Epitope type-specific IgG responses to capsid proteins VP1 and VP2 of human parvovirus B19. *J. Infect. Dis.*, 1995b, vol. 172, pp. 1431–1436.
105. Stelma F.F., Smismans A., Goossens V.J., Bruggeman C.A., Hoebe C.J. Occupational risk of human cytomegalovirus and parvovirus B19 infection in female day care personnel in the Netherlands; a study based on seroprevalence. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2009, vol. 28, pp. 393–397.
106. Toan N.L., Duechting A., Kreamsner P.G., Song L.H., Ebinger M., Aberle S., Binh V.Q., Duy D.N., Torresi J., Kandolf R., Bock C.-Th. Phylogenetic analysis of human parvovirus B19, indicating two subgroups of genotype 1 in Vietnamese patients. *J. Gen. Virol.*, 2006, vol. 87, pp. 2941–2949.
107. Torok T.J. Human parvovirus B19 infections in pregnancy. *Pediatr Infect Dis.*, 1990, vol. 9, pp. 772–776.
108. Valeur-Jensen A.K., Pedersen C.B., Westergaard T., Jensen I.P., Lebech M., Andersen P.K., Aaby P., Pedersen B.N., Melbye M. Risk factors for parvovirus B19 infection in pregnancy. *JAMA*, 1999, vol. 281, no. 12, pp. 1099–1105.
109. Venturolli S., Gallinella G., Manaresi E., Gentilomi G., Musiani M., Zerbini M. IgG response to the immunoreactive region of parvovirus B19 nonstructural protein by immunoblot assay with a recombinant antigen. *J. Infect. Dis.*, 1998, vol. 178, pp. 1826–1829.
110. Virus Taxonomy: 2011 Release (current). — Mode of access: <http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>. — Access Date: 20.01.2013.
111. Virus Taxonomy: classification and nomenclature of viruses: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. International union of microbiological societies. Ed. by A.M.Q. King [et al.]. — San Diego: Elsevier Academic Press, 2012. pp. 405–417.
112. Weigel-Kelley K.A., Yoder M.C., Srivastava A. Alpha5beta1 integrin as a cellular coreceptor for human parvovirus B19: requirement of functional activation of beta1 integrin for viral entry. *Blood*, 2003, vol. 102, no. 12, pp. 3927–3933.
113. Weigel-Kelley K.A., Yoder M.C., Srivastava A. Recombinant human parvovirus B19 vectors: erythrocyte P antigen is necessary but not sufficient for successful transduction of human hematopoietic. *J. Virol.*, 2001, vol. 75, no. 9, pp. 4110–4116.
114. Wong A., Tan K.H., Tee C.S., Yeo G.S.H. Seroprevalence of Cytomegalovirus, Toxoplasma and parvovirus in pregnancy. *Singapore Med J.*, 2000, vol. 1, no. 4, pp. 151–155.
115. Wong S., Zhi N., Filippone C., Keyvanfar K., Kajigaya S., Brown K.E., Young N.S. Ex vivo-generated CD36⁺ erythroid progenitors are highly permissive to Human Parvovirus B19 replication. *J. Virol.*, 2008, vol. 82, no. 5, pp. 2470–2476.
116. Yaegashi N., Shiraishi H., Takeshita T., Nakamura M., Yajima A., Sugamura K. Propagation of human parvovirus B19 in primary culture of erythroid lineage cells derived from fetal liver. *J. Virol.*, 1989, vol. 63, pp. 2422–2426.

117. Yermalovich M.A., Hübschen J.M., Semeiko G.V., Samoilovich E.O., Muller C.P. Human parvovirus B19 surveillance in patients with rash and fever from Belarus. *J. Med. Virol.*, 2012, vol. 84, no. 6, pp. 973–978.
118. Young N.S., Brown K.E. Mechanisms of disease: Parvovirus. *N. Engl. J. Med.*, 2004, vol. 350, no. 6, pp. 586–597.
119. Zakrzewska K., Cortivo R., Tonello C., Panfilo S., Abatangelo G., Giuggioli D., Ferri C., Corcioli F., Azzi A. Human parvovirus B19 experimental infection in human fibroblasts and endothelial cells cultures. *Virus Res.*, 2005, vol. 114, pp. 1–5.
120. Zuffi E., Manaresi E., Gallinella G., Gentilomi G.A., Venturoli S., Zerbini M., Musiani M. Identification of an immunodominant peptide in the parvovirus B19 VP1 unique region able to elicit a long-lasting immune response in humans. *Viral Immunol.*, 2001, vol. 14, no. 2, pp. 151–158.

Received 25.10.2013

Accepted 01.11.2013



Рисунок. Сыпь при парвовирусной инфекции