

© Матейко Г.Б., Горбаль Н.Б., 2013
УДК 616.9+616-022.36

Г.Б. Матейко, Н.Б. Горбаль

РОЛЬ ПАРВОВІРУСІВ У ПАТОЛОГІЇ ЛЮДИНИ: ВИВЧЕНІ ТА НЕВИВЧЕНІ АСПЕКТИ

Івано-Франківський національний медичний університет



Представлено сучасні дані про парвовірусну інфекцію як міждисциплінарну проблему. Описано епідеміологію та клінічні прояви інфекційних хвороб, спричинених парвовірусами – В19, недавно відкритими бокавірусом людини та парвовірусом 4. Висвітлено зв'язок парвовірусної інфекції з широким спектром патологічних станів у людини.

Ключові слова: парвовіруси, патологія людини.

Парвовірусна інфекція (ПВІ) повсюдно поширена у світі. На сьогодні доведено її роль у формуванні патології вагітності, серйозний вплив на здоров'я імунокомпрометованих осіб і пацієнтів з порушенням кровотворення. Проте її клінічні форми згідно з МКХ-10 представлені тільки п'ятою хворобою (В08.3) і ПВІ неуточненими (В34.3).

Поширення ПВІ в Україні залишається невідомим. Відсутня інформація про типові для цієї інфекції сезонні спалахи в нашій країні. Досі не проводиться діагностика ПВІ при рутинному обстеженні вагітних. Чимало випадків викиднів, загибелі плода, анемії, хронічних артритів та гарячкових станів залишаються без встановленої етіології. Причиною цього, на нашу думку, є мала доступність для пацієнтів обстеження на ПВІ та не-

достатня обізнаність практикуючих лікарів з цією патологією.

Лікування хворих на ПВІ у протоколах діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей, затверджених наказом МОЗ України № 354 від 2004 року, не передбачено. Навіть така відома форма ПВІ, як інфекційна еритема, також не згадується в протоколах. Тому вважаємо за доцільне ознайомити практичних лікарів зі станом проблеми ПВІ в Україні.

Серед відомих науці парвовірусів патогенними для людини є збудник інфекційної еритеми – парвовірус В19, що належить до роду *Erythrovirus*, а також бокавірус людини, віднесений до роду *Bocavirus* (*Human bocavirus – HBoV*), та парвовірус людини 4 (PARV4). Якщо перший з них відомий ще з минулого століття, то два інші віруси відкрито зовсім недавно – у 2005 році. На відміну від них аденоасоційовані віруси (AAB), що належать до роду *Dependovirus*, є непатогенними для людини і широко використовуються як терапевтичні вектори в людській генній терапії.

На сьогодні роль парвовірусів як інфекційних агентів у виникненні різних патологічних станів продовжує активно вивчатись. Зокрема, з парвовірусом В19 асоціюються такі стани, як інфекційна еритема (відома задовго до виділення збудника), неімунна водянка плода, внутрішньоутробна загибель плода, анемія, апластичні кризи, гепатити, міокардити, артрити. Виявлено вірус В19 у деяких пацієнтів з некротичним васкулітом, хворобою Кавасаки, Шенляйн-Геноха, не виключається його роль у розвитку синдрому хронічної втоми. Після перенесеної парвовірусної інфекції можуть виникати менінгіти, енцефаліти, інша неврологічна патологія [1, 2].

Парвовірус 4 (PARV4) в основному виявляється у крові споживачів ін'єкційних наркотиків і людей, яким проводилися переливання препаратів крові. Його знаходили в інших тканинах, проте досі не виявлено чіткого зв'язку цього вірусу з певни-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

ми нозологіями [3]. НBoV був уперше виявлений у мазках з дихальних шляхів у дітей, пізніше епідеміологічно доведено його зв'язок з цими інфекціями [2, 4].

Єдине, що сьогодні можна стверджувати: перелік B19-асоційованої патології далеко не повний і буде розширюватись, коли вчені знайдуть відповіді до тих загадок, які перед ними ставлять парвовіруси.

Мета – проаналізувати дані літератури з проблем діагностики та лікування захворювань, спричинених парвовірусами, з'ясувати значимість парвовірусної інфекції в патології людини.

Етіологія. Свою назву представники родини парвовірусів отримали через розміри та фізичні властивості. «Parvum» в перекладі з латинської мови – «маленький» (найменші за розмірами ДНК-вмісні віруси, що уражають клітини ссавців). Збудники не мають ліпідної оболонки, що дає їм змогу витримувати високі температури і значні коливання рН дезінфекційних розчинів. Парвовірус B19 є одним із найбільш стійких у зовнішньому середовищі вірусів [5].

Парвовірус B19 належить до односпіральних ДНК-вмісних вірусів, складається з 32 капсомерів, кожний з яких представлений трьома структурними білками: VP-1, VP-2, VP-3. Високоспецифічні для парвовірусу VP-1 і VP-2 є сильними імуногенами [6].

Єдиної клінічної класифікації ПВІ не існує. В МКХ-10 інфекцію віднесено до розділу B34 «Вірусні інфекції неуточної локалізації», підрозділу B34.3 «Парвовірусні інфекції, неуточнені». Описано різні клінічні стани, що пов'язують з ПВІ, яку спостерігають значно частіше, ніж вважали раніше [2].

Аналіз генома і амінокислотної послідовності кодованих НBoV білків дозволив віднести вірус до роду *Bocavirus*, в який входять 2 віруси: бичачий парвовірус (*bovine parvovirus* – BPV) і вірус собак (*minute virus of canines* – MVC). Таким чином, назву роду бокавірус отримано в результаті комбінації перших двох літер слів «bovine» і «canine» [7, 8].

Епідеміологія. Парвовірусна інфекція поширена повсюдно. Частота виявлення серологічних маркерів залежить від віку і зростає від 2-10 % у віці до 5 років до 40-60 % в осіб молодого та середнього віку і до 85 % у старшій віковій групі. Джерело інфекції – людина. Шляхи передачі: повітряно-крапельний, гемоконтактний, при трансплантації органів, вертикальний – від матері до плода [9]. Як правило, захворюваність спостері-

гається в кінці зими, весною, на початку літа, спорадична або у вигляді спалахів у колективах. Для парвовірусів характерна періодичність росту і спадів захворюваності з дворічним інтервалом. Зазвичай, хворіють діти, які мають тісний і тривалий контакт з хворим, що свідчить про невисоку контагіозність B19-інфекції (за даними різних авторів, від 10 до 60 %) [10].

Частота виявлення вірусної ДНК у препаратах донорської крові становить 1 на 3000 зразків, якщо на даній території немає епідемії, і збільшується до 1 на 167 у період епідемії [11].

Епідеміологія PARV4-інфекції значно відрізняється від інших парвовірусів. Механізми передачі PARV4-інфекції залишаються до кінця не зрозумілими, перші серологічні дослідження свідчать переважно про парентеральний механізм передачі [12]. У своєму дослідженні X.Yu et al. виявили, що PARV4 циркулював у Шанхаї протягом останніх 50 років, частка інфікованого населення – 22 % [12]. Значно частіше виявляється PARV4 в інфікованих вірусами гепатитів В і С порівняно зі здоровими. Патогенез ко-інфікування PARV4 з іншими патогенами потребує подальшого вивчення. Частота виявлення PARV4 у здорових контрольної групи – 16-22 %, HCV-інфікованих – 33 %, HBV-інфікованих – 41 %, при цьому PARV4 був єдиним виявленим з парвовірусів. Незважаючи на часту асоціацію PARV4-інфекції з HCV- та HBV-інфекціями, вона не обтяжує перебіг цих захворювань [12].

S. Yang та ін. вивчали поширеність PARV4-інфекції серед ВІЛ-інфікованих осіб у Тайвані. Відсоток PARV4 IgG-серопозитивних серед споживачів ін'єкційних наркотиків, гомосексуалістів та гетеросексуалістів склав відповідно 73,9, 71,2 і 58,8 %, а IgM-серопозитивних – 40,5, 16,7 і 17,6 %. Персистенція анти-PARV4 IgM виявлена в двох гомосексуалістів протягом 9 і 21 місяців відповідно, тому виявлення анти-PARV4 IgM не завжди відповідає недавньому інфікуванню [13].

Дослідження С.Р. Sharp та ін. серед жителів африканських країн поставило нові запитання щодо епідеміології цієї інфекції. Виявлено часту серопозитивність до вірусного протеїну 2 PARV4 серед дорослого населення в цьому регіоні (Буркіна Фасо – 37 %; Камерун – 25%; Демократична Республіка Конго – 35 %; Південна Африка – 20 %), що дозволяє думати про альтернативні механізми передачі інфекції. Отримані дані узгоджуються з доказаною за допомогою ПЛР PARV4-віремією, очевидно пов'язаною з гострою інфекцією

серед дітей раннього віку в сільській місцевості Гани, сусідньої до Буркіна-Фасо, де можуть існувати подібні умови для передачі вірусу. В досліджуваній групі не виявлено парентерального контакту, інфекція частіше зустрічалася в сім'ях з низьким соціально-економічним статусом і осіб, що живуть поблизу рік, без домашнього водозабезпечення [14].

Бокавірус людини почали виявляти з 2005 року у дітей із захворюваннями верхніх і нижніх дихальних шляхів практично у всіх регіонах світу, що свідчить про широке поширення інфекції. Відомо два циркулюючих генотипи HBoV: ST1 та ST2. Залишається незрозумілим, чи є між цими варіантами які-небудь відмінності в біологічних і/або патогенних характеристиках. Вірус поширений у Швеції, Австралії, Франції, Японії, США [6, 7]. Хворіють на бокавірусну інфекцію люди різного віку, найчастіше діти віком до 3 років (63 %). Зокрема, дослідження, проведене у Китаї Х.-W. Qu та ін., виявило переважання цієї інфекції серед новонароджених і дітей молодшого віку [15, 16]. В Іспанії HBoV виявлено у 9,1 % дітей з гастроентеритом, у частини з цих дітей були симптоми респіраторної інфекції. Також вперше доказано екскрецію вірусу з фекаліями [16], до цього часу вірус виявляли лише у мазках з дихальних шляхів. У сироватці крові дітей віком 1 і 2 місяці антитіла до HBoV виявлені відповідно в 92 і 64 % випадків внаслідок пасивної передачі від матері. У віці 4 місяці частка серопозитивних дітей знижувалась до 25 %, а у віці 5 місяців і більше зростала до 41 %, у дітей старше за 2 роки становила 85 % [8, 17].

Патогенез. Вірус B19 тропний до клітин, які швидко проліферують. Рецептором для збудника є груповий антиген крові P, який міститься на поверхні людських еритроцитів, еритроїдних клітин-попередників, мегакаріоцитів і гемопоетичних клітин печінки та селезінки плода, клітин серця, плаценти. Тканинна специфічність обумовлює відповідні клінічні ураження [18-20].

Частота виявлення P-антигену серед європейців 75-80 %. В еритроцитах більшості P-негативних людей міститься особлива субстанція P2. В еритроцитах крові P-позитивних осіб P-антиген названий антигеном P1. Згідно з трьохалельною теорією успадкування антигенів системи P, в одному автосомному алельному локусі є три алельні гени – P1, P2 і p, що контролюють поліморфізм системи. Алель P1 домінує над P2 і p, алель P2 домінує над рецесивним алелем p. За відсутності

P-антигену інвазія і реплікація вірусу не відбуваються [6].

При потрапленні вірусу в організм вірусемія, як правило, розвивається через 7 днів і зберігається на високому рівні у більшості випадків до 7 днів. На 10-12-й дні після інфікування у сироватці крові виявляють специфічні IgM, які досягають максимального рівня на 21-24-й дні. Персистенція IgM триває 2-3 місяці, в окремих випадках до 6 місяців [9]. Імуноглобуліни класу G виявляються в крові на 24-28-й дні інфікування і зберігаються протягом кількох років або пожиттєво, титр їх підвищується при реінфікуванні вірусом.

Реплікація парвовірусу B19 відбувається в еритрокаріоцитах кісткового мозку протягом 21 дня. Порушуючи еритропоез, B19 унаслідок цитопатичної дії на клітини зумовлює їх лізис, може запускати програму апоптозу ураженої клітини, персистувати в організмі людини в різних тканинах, включаючи кістковий мозок, синовіальні оболонки і шкіру [1, 4].

Механізми персистенції B19 в організмі людини до кінця не зрозумілі. Одна з гіпотез персистенції B19 – схожість з аденоасоційованими вірусами роду *Dependovirus*, які можуть інтегрувати свій геном у конкретний сайт хромосоми людини. Генні послідовності в аденоасоційованих вірусів і B19 практично ідентичні, тому вірус B19 може інтегруватися в хромосоми людини і таким чином персистувати в організмі [21, 22].

Досі мало відомо про розвиток імунітету при HBoV-інфекції і механізми її патогенезу [8].

Клінічні прояви B19-інфекції. В імунокомпетентних осіб ПВІ здебільшого має безсимптомний перебіг [5]. Клінічна картина маніфестних форм інфекції може бути різноманітною. Найчастіше захворювання перебігає у вигляді ГРВІ – з гарячкою, болем у горлі, міалгіями й артралгіями. Можлива поява екзантеми, розвиток апластичної анемії. Для дитячого віку характерний перебіг хвороби у вигляді інфекційної еритеми. Це захворювання називають інфекційною еритемою Чаме-ра, хворобою Штиккера, «п'ятою хворобою». Основні прояви хвороби – гарячка (з 1-го дня захворювання) та висип (з 2-3-го дня). Період висипу ділять на 3 етапи: спочатку виникає яскрава еритема щік як «слід від ляпаса». Через кілька днів на тулубі та кінцівках з'являється макуло-папульозна екзантема у вигляді сітчастого «мереживного» малюнку. Третій етап триває 2-3 тижні і характеризується періодичною появою нових елементів, свербіжем шкіри. Людина за-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

разна для оточуючих до моменту появи висипу [1, 5, 10].

У 80 % дорослих, переважно жінок (60 %), первинна В19-інфекція зазвичай має важчий перебіг, ніж у дітей, і супроводжується артропатіями, лімфаденопатією. Ці прояви зустрічаються у 10 % дітей (переважно у дівчаток) з інфекційною еритемою. Приблизно 7 % дітей скаржаться на артралгії у періоді реконвалесценції (від кількох днів до кількох тижнів). Зазвичай уражаються дрібні симетричні суглоби кінцівок, зранку турбує скованість рухів. Спостерігаються гіперемія, набряк і болючість суглобів. У дітей частіше відмічаються асиметричні ураження великих суглобів (гомілково-стопних, колінних, ліктьових). У зв'язку з можливим затяжним перебігом захворювання доводиться диференціювати з юнацьким ревматоїдним артритом. Хоч є дані про участь вірусу В19 у розвитку ревматоїдного артриту [10]. На відміну від хвороби Стілла, В19-інфекція у віддалені терміни не викликає деструкції суглобів. Явища артропатії зменшуються протягом 1-3 тижнів, але рецидивуюча артропатія у 20 % жінок може зберігатись більше двох місяців і навіть кілька років. Суглобовий синдром може бути єдиним проявом гострої інфекції [23]. Механізм розвитку екзантеми, як і артритів, пов'язують з формуванням імунних комплексів «антиген-антитіло» [10].

Основними клінічними проявами бокавірусної інфекції є кашель (78 %), гарячка (67 %), біль у горлі (44 %), біль голови (22 %), нудота (17 %), міалгія (11 %) [7].

І.С. Козуліна та ін. у Росії довели важливу роль НВoV в етіології ГРВІ у дітей раннього віку, які супроводжувались гострим ларингітом, ларинготрахеїтом і бронхітом. Із носоглоткових змивів методом ПЛР вірус ідентифіковано у 20,1 % дітей. НВoV-інфекція у дітей частіше спричиняє розвиток гострого стенозуючого ларинготрахеїту, ніж інші ГРВІ. Основні клінічні симптоми НВoV-інфекції у дітей: гарячка, риніт, фарингіт, кашель, осиплість голосу, дихальна недостатність 1-2 ступеня, рідше хрипи в легенях та явища диспепсії (нудота, зригування, блювання та/або діарея). Хлопчики хворіють частіше, ніж дівчатка. Частота виявлення бокавірусу як мікст-інфекції становила 32,3 % [23].

В19-інфекція і вагітність. На сьогодні широко вивчається вплив В19-інфекції на плід. Частота гострої ПВІ під час вагітності сягає 3,3-3,7 %, при цьому частота вертикальної трансмісії вірусу становить 25-33 %, а перинатальних втрат – 1,7-9 % [11].

У дослідженні, проведеному В.Ф. Струк на Прикарпатті, встановлено, що поширеність гострої ПВІ у вагітних в регіоні становить 3,8 %, майже 58 % жінок репродуктивного віку не мають імунітету до парвовірусу В19 і є групою ризику перинатальних втрат [10].

Близько 50 % інфікованих вагітних переносять захворювання атипично або безсимптомно. Рідко зустрічаються такі типові симптоми, як артралгії та висип. Клінічним проявом ПВІ у вагітних є самовільний викидень, внутрішньоутробна загибель плода, анемія, неімунна водянка плода. Для вродженої інфекції характерні нейтропенія, тромбоцитопенія, панцитопенія [9].

При інфікуванні серонегативних жінок під час вагітності в 20-30 % випадків виникає ризик її переривання та внутрішньоутробного інфікування плода [5]. Прояви внутрішньоутробної інфекції (ВУІ) залежать від терміну гестації, під час якого відбулось інфікування плода. В середньому ризик утробної загибелі плода становить 10,2 %. При інфікуванні в перші 20 тижнів гестації ризик вродженої ПВІ складає 12,4-25 %. Приблизно 3 % спонтанних викиднів у I триместрі вагітності пов'язані з В19-інфекцією. Інфікування з розвитком ВУІ в III триместрі закінчується загибеллю плода тільки в 6 % випадків, частіше спостерігаються передчасні пологи з народженням здорової інфікованої дитини. Найважчі наслідки ВУІ при зараженні між 10-м і 20-м тижнями гестації, коли процеси фетального гемопоезу відбуваються найактивніше: анемія і неімунна водянка плода, міокардит і застійна серцева недостатність, утробна загибель плода [9].

Описано кілька механізмів розвитку водянки плода. Вірус, тропний до стовбурових клітин еритропоезу плода, спричиняє тяжку гемолітичну анемію і як наслідок – неімунну водянку та внутрішньоутробну загибель. Ще однією причиною водянки вважають розвиток парвовірусного міокардиту [5]. Внаслідок масивного гемолізу еритроцитів виникає гемохроматоз печінки, проте гепатоцити можуть безпосередньо уражатись вірусом В19 з розвитком гепатиту. Ураження плода розвивається через 1-3 тижні після інфікування матері, до появи ознак водянки плода проходить ще приблизно 4 тижні. Плацентит, що виникає у відповідь на В19-інфекцію, може призвести до плацентарної недостатності і несприятливих наслідків у плода, незважаючи на відсутність ознак його інфікування [9].

Аномалії плода при вродженій ПВІ спостерігають рідко, частіше вони обмежені патологією орга-

на зору. Описано випадки народження дітей з мікро-, гідроцефалією, аномаліями лицевого черепа. ПВІ може бути причиною васкуліту новонароджених. Цереброваскуліт у подальшому може призвести до затримки психомоторного та розумового розвитку, дефектів слуху, інших неврологічних розладів [18]. N.S. Young та K.E. Brown вважають, що поодинокі випадки аномалій очей і нервової системи у новонароджених від матерів з ПВІ могли бути збігом обставин [1]. Більшість закордонних джерел заперечує зв'язок між інфікуванням В19 і розвитком справжніх, пов'язаних з ушкодженням генома, вроджених вад [9].

До проявів ВІ, спричиненої парвовірусом В19, відносять печінкову недостатність, міокардит, посттрансфузійну анемію (якщо застосовувалась внутрішньоутробна гемотрансфузія), відставання в психомоторному розвитку, патологію ЦНС. Припускають, що сам вірус В19 не викликає віддалених неврологічних наслідків, проте тяжка тривала В19-асоційована анемія може бути причиною неврологічних порушень у новонароджених [10].

В19-парвовірусна інфекція в гематології. У всіх випадках інфікування парвовірусом В19 розвивається парціальна червоноклітинна аплазія кісткового мозку. В імунокомпетентних осіб без порушень еритроїдного кровотворення ретикулоцитопенія й анемія тривають до 4 тижнів і повністю компенсуються за рахунок нового пулу еритроцитів. Інфікування парвовірусом В19 призводить до апластичних кризів при хронічних гемолітичних анеміях (спадковий мікросфероцитоз, гемоглобінопатія, автоімунна гемолітична анемія, серпоподібноклітинна анемія, апластична анемія) або імунодефіцитних станах (незалежно від причини їх виникнення). У пацієнтів з імунодефіцитом синтез антитіл до парвовірусу В19 порушений, часто спостерігається персистенція вірусу (40 %), виявляють вірусну ДНК у сироватці крові (25 %) [6].

Транзиторні, тяжкі апластичні кризи у дітей, зумовлені парвовірусом В19, можуть бути першим проявом декомпенсації гематологічної патології [24]. Анемії передують слабкість, гарячка, біль голови, нудота, блювання, респіраторні явища. Згодом розвиваються симптоми анемії. Тривалість апластичного кризу 7-10 днів. Видужання зазвичай спонтанне. Розвиток кризу може призвести до серцевої недостатності і летального кінця (особливо у дітей). Переливання крові на початку кризу дозволяє забезпечити видужання більшості дітей [6].

Парціальна червоноклітинна аплазія кісткового мозку, спровокована парвовірусом В19, трапляється при синдромі набутого імунодефіциту. Іноді вона є першим проявом інфікування вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). Серед ВІЛ-позитивних пацієнтів з анемією персистуюча В19-інфекція була найбільш ймовірною причиною анемії (до впровадження ВААРТ) [1].

Є повідомлення про можливий зв'язок В19-парвовірусної інфекції з ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою, пароксизмальною холодовою гемоглобінурією [25].

В19-парвовірусна інфекція в ревматології. Однією з частих причин гострого і хронічного артриту є парвовірус В19 [26]. У пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА) діагностують гостру ПВІ [10]. У синовіальних зразках хворих на РА виявляють парвовірус у 29 % випадків [27]. Описано розвиток РА після асоційованого з ПВІ поліартриту з персистенцією вірусу В19 у синовіальній оболонці та кістковому мозку. Можливо, В19 стимулює синовіальні імунні клітини до продукції запальних цитокінів, що призводить до запалення та деструкції тканин, руйнування хрящів і кісток. Лікування імуносупресорами не забезпечувало повної ремісії у таких пацієнтів, а використання імуноглобулінів давало позитивний ефект. Це дозволяє вважати парвовірус В19 однією з причин РА, для лікування якого можна застосовувати імуноглобуліни як етіотропну терапію [28].

В19-парвовірусна інфекція в неврології. Ураження ЦНС при В19-інфекції зустрічається рідко і переважно у дітей. Неврологічні розлади можуть виникати як на початку хвороби, так і після появи висипу. Клінічні прояви ураження ЦНС неспецифічні, у більшості випадків загальноомозкові порушення переважають над вогнищевими. Описані епілептиформні напади в основному зі сприятливим прогнозом. Вірус не уражає клітини нейроглії. Можливо, енцефалопатія виникає внаслідок імунокомплексного запалення та гіпоксії, що розвивається при специфічних гематологічних порушеннях [29].

При вродженій ПВІ виявлено периваскулярні кальцифікати у корі головного мозку плода, базальних гангліях, таламусі, а в білій речовині – багатоядерні реактивні клітини мікроглії [30]. ДНК В19 виявлена в гліальних і ендотеліальних клітинах. Очевидно, це пов'язано з незрілістю ендотелію судин плода, його проникністю для В19, що призводить до периваскулярних запальних змін.

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Виявлено ДНК PARV4 в спинномозковій рідині дітей з підозрою на енцефаліт. Наявність ДНК PARV4 і анти-PARV4 IgM у сироватці дітей підтвердили гостру інфекцію [31].

В19-парвовірусна інфекція в кардіології. Парвовірус В19 належить до вірусів, що зумовлюють розвиток міокардиту. На сьогодні вірусний міокардит залишається малодослідженою хворобою [32]. У більшості випадків зміни в серці при фібриляції передсердь зводяться до хронічного міокардиту вірусної етіології (в міокарді виявлено антигени ентеровірусів і парвовірусу В19) [33].

В19-парвовірусна інфекція в трансплантології. В19-парвовірусна інфекція може спричинити дисфункцію пересаженого органа у 10 % пацієнтів. У реципієнтів органів і тканин, що отримують імуносупресивну терапію, парвовірус В19 може викликати гостру або хронічну апластичну анемію, панцитопенію, відторгнення органів, гепатит, міокардит, пневмонію [34-36].

В19-парвовірусна інфекція в гепатології. Транзиторне помірне підвищення рівнів амінотрансфераз без жовтяниці може супроводжувати гостру В19-інфекцію. Іноді ПВІ асоціюється з тяжким гепатитом у дітей чи жовтяничною формою гепатиту у імунокомпетентних дорослих, який завершився видужанням [10, 36]. Не виявлено зв'язку ПВІ з фульмінантним гепатитом [37].

Повідомляється про випадок хронічного гепатиту, спричиненого парвовірусом В19, у 50-річної жінки. Автори пропонують при гепатитах невстановленої етіології обстежувати пацієнтів на В19-парвовірусну інфекцію [22]. Проте на сьогодні дані про роль В19 у патогенезі гепатитів залишаються суперечливими [1, 10, 37-39].

Діагностика. Діагноз ПВІ можна підтвердити за допомогою серологічних методів (визначення специфічних імуноглобулінів у сироватці крові) і полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) – виявлення вірусної ДНК [26]. Гістологічні та імуногістохімічні методи досліджень частіше застосовують для діагностики ПВІ плода і дітей першого року життя. У випадку внутрішньоутробної та неонатальної інфекції найчутливішим є метод ПЛР. Матеріалом для дослідження можуть бути пуповинна кров, асцитична рідина, біоптати органів і тканин плода. Гістологічні дослідження автопсійних зразків дають змогу встановити наявність характерних внутрішньоядерних включень у нормобластах [1, 5].

У діагностиці перинатальної ПВІ застосовують сонографію впродовж усієї вагітності. Враховуючи, що понад 95 % випадків ембріональних уск-

ладнень розвиваються в 12 тижнів після гострої ПВІ у вагітної, в цей період рекомендують щотижня проводити УЗД плода.

Лікування. Парвовірус не чутливий до сучасних протівірусних препаратів. Специфічна імунпрофілактика перебуває в стадії клінічних випробувань.

Питання про доцільність лікування вагітної неоднозначне: дослідники дотримуються протилежних думок щодо його проведення. У випадку гострої інфекції у матері в першій половині вагітності проводять лише УЗД-моніторинг для діагностики водянки плода, його внутрішньоутробної загибелі. Якщо водянку виявляють в I чи на початку II триместру вагітності, то продовжують спостерігати за плодом. Описано випадки самовільного завершення інфекційного процесу в плода і нормального перебігу вагітності. У другій половині вагітності при виявленні водянки плода та її основної причини – анемії – показано внутрішньоутробне замінне переливання крові, після якого водянка плода зазвичай завершується протягом 2 тижнів. 84 % плодів, які перенесли пренатальні трансфузії, виживають. Таке лікування зменшує частоту загибелі плода в 7,1 разу, проте може ускладнюватись загибеллю плода внаслідок тяжкої тромбоцитопенії і кровотеч з місця пункції [5].

Профілактика. Останнім часом ряд дослідників [40-42] повідомили про рекомбінантну вакцину проти парвовірусу В19, що складається з білків капсиду VP1 і VP2. Всі добровольці стали серопозитивними до парвовірусу В19 після отримання 2 доз вакцини. З 2007 року в США в Національному інституті алергії та інфекційних захворювань розпочали II фазу вивчення безпеки та імуногенності рекомбінантної людської протипарвовірусної вакцини [41]. Можливо, в найближчому майбутньому вона буде використана для запобігання транзиторному апластичному кризу у пацієнтів з серпоподібно-клітинною анемією, іншими гемолітичними анеміями, в імунодефіцитних хворих, для щеплення серонегативних жінок з метою профілактики уражень плода.

За відсутності засобів специфічної профілактики основна увага повинна бути зосереджена на заходах, спрямованих на виявлення неімунних вагітних, запобігання їх інфікуванню, проведення серологічного моніторингу під час вагітності [9, 43].

Висновки

1. ПВІ повсюдно поширена, спектр її клінічних проявів надзвичайно широкий – від материнсько-плодової інфекції і тяжких системних уражень

(апластичний криз, гепатит, міокардит, артрит, енцефаліт) до легких форм у вигляді гострих респіраторних інфекцій чи навіть безсимптомного перебігу.

2. Проблема ПВІ потребує подальшого вивчення. В Україні їй приділяється недостатньо уваги. Існує потреба в ознайомленні широкого загалу практичних лікарів з цією інфекцією для своєчасної її діагностики.

Література

- Young N.S. Mechanisms of disease: Parvovirus B19 / N.S. Young, K.E. Brown // *New Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 586-597.
- Molecular characterization of the newly identified human parvovirus 4 in the family Parvoviridae / [S. Lou, B. Xu, Q. Huang et al.] // *Virology.* – 2012. – Vol. 422. – P. 59-69.
- Jones M S. New DNA viruses identified in patients with acute viral infection syndrome / M.S. Jones // *J. Virol.* – 2005. – Vol. 79. – P. 8230-8236.
- Human Bocavirus and Acute Wheezing in Children / [T. Allander, T. Jartti, S. Gupta et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 44. – P. 904-910.
- Вовк Л.М. Роль парвовірусної В19-інфекції в розвитку патології вагітності та плода/новонародженого (огляд літератури) / Л.М. Вовк // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* – 2010. – № 7. – С. 10-13.
- Діагностика інфекції парвовірусом В19 у гематологічних больних в сочетании с парциальной красноклеточной аплазией костного мозга / [О.Е. Ягужинская, А.В. Пивник, И.С. Февралева и др.] // *Терапевт. архив.* – 2001. – № 8. – С. 50-56.
- Медицина мікробіологія, вірусологія та імунологія: підручник для студ. вищ. мед. навч. заклад. / за ред. В.П. Широбокова. – [2-ге вид.] – Вінниця : Нова Книга, 2011. – 952 с.
- Бокавирус человека / Л.А. Мажуль, Е.И. Исаева, В.И. Злобин, С.О. Вязов // *Вопросы вирусологии.* – 2009. – № 3. – С. 4-7.
- Парвовирусная (В19) инфекция у беременных и детей раннего возраста / [В.В. Васильев, Е.А. Мурина, С.В. Сидоренко и др.] // *Журн. инфектологии.* – 2011. – Т. 3, № 4. – С. 26-31.
- Дудина К.Р. Парвовирусная В19 инфекция и ее клинические проявления / К.Р. Дудина, О.О. Знойко, Н.Д. Ющук // *Терапевт. архив.* – 2007. – Т. 79, № 11. – С. 75-78.
- Струк В.Ф. Частота виявлення парвовірусної інфекції у вагітних на Прикарпатті / В.Ф. Струк // *Одеський мед. журн.* – 2008. – № 4. – С. 46-48.
- High Prevalence of Human Parvovirus 4 Infection in HBV and HCV Infected Individuals in Shanghai / [X. Yu, J. Zhang, L. Hong et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 16. – P. 1605-1607.
- Immunoglobulin G and M antibodies to human parvovirus 4 (PARV4) are frequently detected in patients with HIV-1 infection / [S. Yang, C. Hung, S. Chang et al.] // *J. Clin. Virology.* – 2011. – Vol. 51, N 1. – P. 64-67.
- Epidemiology of human parvovirus 4 infection in sub-Saharan Africa / [C.P. Sharp, M. Vermeulen, Y. Nebie et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2010. – N 10. – P. 157-161.
- Human bocavirus, a respiratory and enteric virus / [D. Vicente, G. Cilla, M. Montes et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 13, N 10. – P. 1620-1621.
- Human bocavirus infection, People's Republic of China / [X.-W. Qu, Z.-J. Duan, Z.-Y. Qi et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 13, N 1. – P. 165-167.
- Kahn J.S. Human bocavirus: clinical significance and implications / J.S. Kahn // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2008. – Vol. 20, N 1. – P. 62-66.
- Возіанова Ж.І. Роль «інших» (others) вірусних представників TORCH-комплексу в перинатальній патології (огляд літератури) / Ж.І. Возіанова, Л.М. Вовк // *Сучасні інфекції.* – 2009. – № 1. – С. 71-81.
- Сидорова И.С. Внутриутробная инфекция: ведение беременности, родов и послеродового периода / И.С. Сидорова, И.О. Макаров, Н.А. Матвиенко. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 160 с.
- Егорова О.Н. Значение определения антител к вирусам семейства Herpesviridae при ревматических заболеваниях / О.Н. Егорова, Р.М. Балабанова, Г.Н. Чувиров // *Терапевт. архив.* – 1999. – № 5. – С. 57-61.
- Cheung T. Parvovirus B19 Associated Arthritis / T. Cheung, W.-S. Wong // *Hong Kong Bull. Rheum. Dis.* – 2009. – Vol. 9. – P. 8-11.
- Persistence of parvovirus B19 DNA in synovial membranes in young patients with and without chronic arthropathy / [M. Soderlund, R. von Essen, J. Haapasaaari et al.] // *Lancet.* – 1997. – Vol. 349. – P. 1063-1065.
- Бокавирус у етиології респіраторних захворювань у дітей раннього і дошкільного віку / [И.С. Козулина, Г.А. Самсыгина, Т.П. Легкова и др.] // *Детские инфекции.* – 2009. – № 3. – С. 13-16.
- Parvovirus B19 infection associated with severe aplastic anemia in an immunocompetent patient / [Sevgi Yetgin et al.] // *Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2004. – Vol. 21, N 3. – P. 223-226.
- Lefrere J.J. Parvovirus and idiopathic thrombocytopenic purpura / J.J. Lefrere, A.M. Courouce, C. Kaplan // *Lancet.* – 1989. – Vol. 1. – P. 279.
- Савво В.М. Вирусы и аутоиммунные ревматические заболевания: взгляд на проблему (обзор литературы) / В.М. Савво, Л.П. Киселева // *Annals of Mechnikov Institute.* – 2011. – № 2. – С. 13-15.
- B19-related chronic monoarthritis: immunohistochemical detection of viruspositive lymphocytes within the synovial tissue compartment: Two reported cases / [C. Lennerz, H. Madry, S. Ehlhardt et al.] // *Clin. Rheumatology.* – 2004. – Vol. 23. – P. 59-62.
- Role of human parvovirus B19 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis / K. Kumura, Y. Takahashi, M. Kaku, T. Sasaki // *Jpn. J. Infect. Dis.* – 1999. – Vol. 52. – P. 201-207.
- Сорокина М.Н. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей : руководство для врачей / М.Н. Сорокина, Н.В. Скрипченко – М. : ОАО «Изд-во «Медицина», 2004. – 213 с.
- Parvovirus B19 infection in pregnancy / [E. Jong, T. Haan, A. Kroes et al.] // *J. Clin. Virology.* – 2006. – Vol. 43. – P. 211-217.
- Human Parvovirus 4 as Potential Cause of Encephalitis in Children, India / [L.A. Benjamin, P. Lewthwaite, R. Vasanthapuram et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2011. – V. 17, N 8. – P. 1484-1487.
- Чоп'як В.В. Імунопатогенез, імунодіагностика та імуноterapia вірусних міокардитів / В.В. Чоп'як, Х.М. Насадюк // *Укр. мед. вісник / Therapia.* – 2008. – № 6 (27). – С. 25-29.

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

33. Митрофанова Л.Б. Гистологические изменения в миокарде больных с фибрилляцией предсердий / Л.Б. Митрофанова // Бюлл. федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2011. – № 8. – С. 35-41.

34. Parvovirus B19 infection after transplantation: a review of 98 cases / [A.J. Eid, R.A. Brown, R. Patel et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 43, N 1. – P. 40-48.

35. Fatal course of parvovirus B19-associated myocarditis in a female liver transplant recipient / [P. Jonetzko, I. Graziadei, K. Nachbaur et al.] // Liver Transplant. – 2005. – N 11. – P. 463-466.

36. Parvovirus B19-related anemia after renal transplantation / [J.-Ph. Rerolle, E. Morelon, I. Helal et al.] // Scand. J. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 36, N 6-7. – P. 513-516.

37. Wong S. Prevalence of parvovirus B19 in liver tissue: no association with fulminant hepatitis or hepatitis-associated aplastic anemia / S. Wong, N.S. Young, K.E. Brown // J. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 187. – P. 1581.

38. Acute parvovirus B19 infection associated with fulminant hepatitis of favourable prognosis in young children. / [E.M. Sokal, M. Melchior, C. Cornu et al.] // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 1739-1741.

39. Chronic hepatitis caused by persistent parvovirus B19 infection / [T.H. Mogensen, J. Magnus, B. Jensen et al.] // Infect. Dis. – 2010. – Vol. 10. – P. 246.

40. Bassols A.C. Parvovirus B19 and the New Century / A.C. Bassols // Clin. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 46. – P. 537-539.

41. Safety and immunogenicity of a recombinant parvovirus B19 vaccine formulated with MF59C.1. / [R. Ballou, J. Reed, W. Noble et al.] // J. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 187. – P. 675-678.

42. ClinicalTrials.gov. B-19 parvovirus vaccine study by clinical trials. Available at: http://clinicaltrialsfeeds.org/clinical_trials/show/NCT00379938.

43. Presence of parvovirus B19 DNA in the skin of healthy individuals / S. Nikkari, T. Vuorinen, P. Kotilainen, K. Lammin- tausta // Arthritis Rheum. – 1999. – Vol. 42. – P. 338.

THE ROLE OF PARVOVIRUSES IN HUMAN PATHOLOGY: INVESTIGATED AND UNKNOWN ASPECTS

H.B. Mateyko, N.B. Horbal

SUMMARY. In the literature review recent data about parvoviral infection as an interdisciplinary problem are analyzed. Epidemiology and clinical manifestation of infectious diseases caused by parvoviruses – B19, and recently opened – human bocavirus, parvovirus 4 are described. Connection of parvoviral infection with a wide variety of pathological conditions in humans is reviewed.

Key words: parvovirus, human pathology.

Отримано 22.06.2012 р.

Вельмишановні колеги!

Запрошуємо Вас взяти участь у роботі Всеукраїнської науково-практичної конференції на тему: «Змішані інфекційні і паразитарні хвороби», яка відбудеться 16-17 травня 2013 року в м. Івано-Франківську.

Програма конференції присвячена обговоренню шляхів розв'язання актуальних питань змішаних (поєднаних) інфекційних і паразитарних хвороб. Будуть розглядатись особливості перебігу цих хвороб у сучасних умовах, труднощі діагностики і диференційна діагностика їх у дітей і дорослих, раціональне застосування нових антибактерійних, противірусних, імунотропних, дезінтоксикаційних та інших засобів. У дні роботи конференції відбудеться спеціалізована виставка медикаментів, медичного обладнання та інформаційних матеріалів.

Оргкомітет

Контактні телефони в Тернополі:

чл.-кор НАМНУ, проф. Михайло Антонович Андрейчин – (0352) 52-47-25,

доц. Олег Любомирович Івахів – моб. 050-377-59-85.

Факс: (0352) 52-72-69. E-mail: olivakhiv@ukr.net або infecdis@ukr.net