

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Хамитова И. В.¹, Лаврентьева И. Н.¹, Семёнов А. В.²

АЛГОРИТМ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПАРВОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В ГРУППАХ РИСКА

¹ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», 197101, Санкт-Петербург, Россия;

²Екатеринбургский НИИ вирусных инфекций ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», 620030, Екатеринбург, Россия

Парвовирусная инфекция (ПВИ) широко распространена, характеризуется воздушно-капельным, гемотрансмиссивным и вертикальным путями передачи. Парвовирус В19 (PVB19) проявляет тропность к быстроделяющимся клетками эритропоэтического ряда. По принципу повышенной вероятности инфицирования PVB19 и серьёзности последствий, к группе повышенного риска относятся иммунокомпрометированные лица, особенно с гематологическими проявлениями заболеваний. На основании результатов собственных исследований и анализа данных литературы предложены алгоритмы лабораторного обследования на ПВИ в отдельных группах риска с учётом особенностей развития и проявления ПВИ в каждой группе: у ВИЧ-инфицированных, у больных онкогематологического профиля, которым показана аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) (реципиенты крови и костного мозга), у больных с хроническими анемиями паразитарной этиологии. Для каждой группы определён основной клинический или лабораторный показатель, медицинская процедура или физиологическая характеристика больного, исходя из которых исследование на ПВИ является целесообразным. Для ВИЧ-инфицированных пациентов основным критерием обследования на ПВИ является стойкая анемия. Для пациентов онкогематологического профиля основанием для обследования на ПВИ является процедура алло-ТГСК, которая планируется или проводится данному больному. Для больных малярией – возраст больного, так как именно у детей младшего возраста коинфицирование малярийным плазмодием и парвовирусом В19 может являться фатальным. Использование предложенных алгоритмов диагностики ПВИ в группах риска может способствовать выявлению причин неблагоприятного развития основного заболевания, связанных с инфицированием PVB19, и своевременной коррекции применяемой терапии.

Ключевые слова: парвовирусная инфекция; парвовирус В19; алгоритм лабораторной диагностики; группа риска; алло-ТГСК; малярия; ВИЧ-инфекция.

Для цитирования: Хамитова И. В., Лаврентьева И. Н., Семёнов А. В. Алгоритм лабораторной диагностики парвовирусной инфекции в группах риска. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (2): 115-122.

DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-2-115-122>

Для корреспонденции: Хамитова Ирина Викторовна, канд. биол. наук, зав. центральной клинико-диагностической лабораторией; e-mail: div-o@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 13.06.2021

Принята к печати 25.06.2021

Опубликовано 23.02.2022

Khamitova I. V.¹, Lavrentieva I. N.¹, Semenov A. V.²

ALGORITHM FOR LABORATORY DIAGNOSTICS OF PARVOVIRAL INFECTION IN RISK GROUPS

¹Saint-Petersburg Pasteur Institute, 197101, Saint Petersburg, Russia;

²Ekaterinburg Research Institute of Viral Infections, 620030, Ekaterinburg, Russia

Parvovirus infection (PVI) is widespread, characterized by airborne, bloodborne and vertical transmission routes. Parvovirus B19 (PVB19) exhibits tropism to erythropoietic cells. According to the increased likelihood principle of PVB19 infection and the severity of the consequences, immunocompromised individuals, especially those with hematological manifestations of diseases, are in increased risk group. Based on the own research results and analysis of the published data, we have proposed specific algorithms for PVI laboratory testing in individual risk groups, taking into account the peculiarities of the development and infection manifestation in each group: in HIV-infected patients, in oncohematological patients with to whom allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) have been prescribed (blood and bone marrow recipients), as well as in patients with chronic anemia of parasitic etiology. For each group, the main clinical or laboratory marker, treatment procedure, or patient physiological parameters have been determined, based on which it was recommended to test for PVI. For HIV-infected patients, the main criterion for PVI testing is persistent anemia. For oncohematological patients, the basis for PVI testing is allo-HSCT procedure, which is planned or performed for this particular patient. For malaria patients, the patient's age was considered as major criterion, since in malaria and PVI coinfecting young children can lead to a fatal outcome. The proposed PVI diagnostics algorithms use in risk groups can help to predict the severe course of underlying disease associated with PVB19 infection, and timely correct the therapy used.

Key words: parvovirus infection; parvovirus B19; laboratory diagnostic algorithm; risk group; allo-HSCT; malaria; HIV-infection.

For citation: Khamitova I. V., Lavrentieva I. N., Semenov A. V. Algorithm for laboratory diagnostics of parvoviral infection in risk groups. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (2): 115-122 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-2-115-122>

For correspondence: Khamitova I.V., candidate of biological sciences, Chief, Central Clinic Diagnostics Laboratory; e-mail: div-o@mail.ru

Information about authors:

Khamitova I.V., <https://orcid.org/0000-0003-1966-7860>;
Lavrentieva I.N., <https://orcid.org/0000-0002-2188-6547>;
Semenov A.V., <https://orcid.org/0000-0003-3223-8219>.

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Received 13.06.2021

Accepted 25.06.2021

Published 23.02.2022

Введение. Парвовирусная инфекция (ПВИ) – вирусное заболевание, широко распространённое в мире. Основной путь передачи ПВИ – воздушно-капельный. Инфицирование может происходить при переливании крови или её компонентов, при пересадке органов и тканей, трансплацентарно от матери к плоду [1, 2]. Распространённость PVB19-специфических IgG-антител в популяции зависит от возраста: от 2 до 20% у детей в возрасте до 5 лет, от 15 до 40% у детей в возрасте от 5 до 18 лет и от 40 до 80% у взрослого населения [2-4]. Заражение PVB19, как правило, происходит в детском и подростковом возрасте.

Возбудитель ПВИ – парвовирус В19 (PVB19) проявляет тропность к клеткам эритроидного ростка костного мозга (прерывает эритропоэз), эмбриональным тканям печени, селезёнки, сердца, кишечника; зрелым гранулоцитам, мегакариоцитам; эндотелиальным гладкомышечным клеткам сосудов, тканям плаценты.

PVB19 является патогенным вирусом человека и причиной многих заболеваний. ПВИ может быть связана с широким спектром патологий и клинических проявлений – от бессимптомных или доброкачественных форм до угрожающих жизни состояний. Тяжесть заболевания зависит от возраста, иммунного и гематологического статуса инфицированных людей. Продуктивная репликация PVB19 в костном мозге при острой инфекции ведёт к гибели эритробластов, обуславливает виремию, ведущую к системному распространению вируса и может быть причиной поздних клинических проявлений. ПВИ может иметь тяжёлые последствия для пациентов с иммунодефицитными состояниями. По принципу повышенной вероятности возникновения ПВИ и серьёзности последствий инфицирования, зависящих от механизмов патогенеза, отсутствия иммунитета и неспособности организма адекватно реагировать на развитие ПВИ, можно выделить следующие группы повышенного риска: онкобольные, ВИЧ-инфицированные, больные с врождёнными нарушениями иммунной системы (ПИД), больные с хроническими гемолитическим заболеваниями, пациенты в состоянии иммуносупрессии, перенесшие операцию по пересадке органов или костного мозга, больные хроническими инфекционными заболеваниями. У таких пациентов ПВИ может спровоцировать тяжёлые формы анемии, скоротечный апластический криз, васкулиты, артриты, миокардиты, неврологические расстройства, гепатиты, отторжение трансплантата [5-13].

Лабораторный диагноз инфекции PVB19 опирается на многопараметрический подход, максимально сочетающий как детекцию вируса, так и оценку ответной иммунной реакции организма на ПВИ. В связи со схожестью симптоматики с другими экзантемными и аутоиммунными заболеваниями необходимы методы, которые позволяют установить этиологию заболевания и провести дифференциальную диагностику [14]. Обнаружение ви-

русспецифических антител (IgM, IgG) в крови является основным методом рутинной лабораторной диагностики ПВИ. Тесты, определяющие ДНК вируса, дают дополнительную ценную информацию о виремии и присутствии парвовируса В19 в тканях [15, 16].

Накоплен большой опыт в лабораторной диагностике ПВИ, продолжается разработка более совершенных диагностических методов и алгоритмов определения патогенетической роли PVB19 в заболеваниях человека. В литературе отсутствуют данные по алгоритмам лабораторной диагностики ПВИ в отдельных группах риска (больные с иммунодефицитными состояниями, онкогематологические больные, больные с паразитарными заболеваниями).

Цель – разработать алгоритм лабораторной диагностики ПВИ у лиц из отдельных групп риска: ВИЧ-инфицированные; больные онкогематологического профиля, которым показана алло-ТГСК (реципиенты крови и костного мозга); больные с хроническими анемиями паразитарной этиологии.

Материал и методы. В период 2016-2020 гг. на лабораторные маркёры ПВИ (ДНК PVB19, и/или IgM-антитела и/или IgG-антитела) исследованы образцы плазмы крови пациентов в возрасте 23-57 лет с подтверждённой ВИЧ-инфекцией ($n=231$); образцы крови детей и подростков в возрасте 0,6-19 лет ($n=54$), которым выполнялась аллогенная трансплантация стволовых клеток (алло-ТГСК). Большинство обследованных (49 из 54) наблюдали в течение 2 месяцев после алло-ТГСК. Образцы плазмы крови больных в возрасте 0,25-65 лет с подтверждённым диагнозом «малярия» ($n=316$). Клинически заболевание протекало в «неосложнённой» или «осложнённой» формах. Подробно результаты исследований опубликованы ранее [17-20].

Особенностью, выявленной в некоторых группах риска, например, у детей с онкогематологическими заболеваниями, явилось отсутствие в образцах крови IgM-антител к PVB19. При этом обнаруживались специфические IgG антитела к PVB19 и ДНК вируса, что свидетельствует о наличии инфекционного процесса. Очевидна необходимость применения специальных алгоритмов лабораторного обследования больных из групп риска на маркёры ПВИ, отличающихся от общепринятых протоколов диагностики большинства инфекционных заболеваний, согласно которым наличие IgM-антител в клинических образцах трактуется как показатель острой инфекции, а иммуноглобулины класса М определяются в первую очередь.

Результаты и обсуждение. **ВИЧ-инфицированные пациенты.** Вирусные коинфекции у пациентов с ВИЧ-положительным статусом, приводящие к изменению степени тяжести течения этих инфекций – важная проблема здравоохранения. Анемия является одним из осложнений ВИЧ-инфекции [25]. Парвовирус В19 можно рас-

смагивать в качестве одного из вероятных этиологических агентов возникновения и развития анемии при ВИЧ-инфекции.

При обследовании 231 пациента с ВИЧ-инфекцией на наличие IgG-антител, серопревалентность к PVB19 в целом составила $79,2 \pm 2,67\%$. В возрастной группе 23-30 лет IgG антитела обнаруживались в $54,2 \pm 2,67\%$ случаев. У пациентов 31-40 лет и 41-50 лет специфические IgG к PVB19 выявлялись в $83,3 \pm 4,22\%$ и $80,0 \pm 6,32\%$ образцов соответственно. В возрастной группе 50 лет и старше доля серопозитивных снижалась до $46,2 \pm 13,83\%$, что возможно связано угнетением гуморального иммунного ответа до неопределяемого уровня из-за нарушений иммунного ответа ВИЧ инфицированных пациентов [17]. В 2,6% случаев в образцах крови обнаружена ДНК PVB19 с низким уровнем вирусной нагрузки. Эти показатели согласуются с результатами работ А. Abdollahi и соавт. [21] и R.F. Pereira и соавт. [22]. Несмотря на достаточно высокую серопревалентность к PVB19, около половины обследованных пациентов в возрасте до 30 лет, в возрасте 51 год и старше не имели защитных антител к PVB19. Такие пациенты находятся в группе риска по первичному инфицированию PVB19.

У двух ВИЧ-инфицированных пациентов с коинфицированием PVB19 наблюдалась стойкая анемия, что позволяет предполагать её связь с ПВИ (табл. 1).

Описанные в литературе случаи стойкой анемии, явившейся результатом аплазии эритроцитарного роста костного мозга, имеют тяжёлые проявления, рецидивирующее течение и сложно поддаются лечению. При своевременной диагностике и терапии внутривенными иммуноглобулинами анемия компенсируется [23-26].

Для ВИЧ-инфицированных пациентов основным критерием обследования на ПВИ является стойкая анемия. В случаях хронической (стойкой) анемии у пациентов с ВИЧ-инфекцией рекомендуется определение ДНК PVB19 в крови методом ПЦР и определение специфических IgG к PVB19 методом ИФА. Если ДНК PVB19 и специфические IgG к PVB19 не выявлены, то этиологическим агентом анемии парвовирус В19 не является, но при этом сохраняется высокий риск инфицирования PVB19. Отсутствие ДНК PVB19 и наличие IgG свидетельствует о том, что анемия пациента не связана с инфицированием парвовирусом В19, при этом риск заражения расценивается как низкий.

В случае обнаружения ДНК PVB19 и отсутствия специфических IgG к PVB19, рекомендуется провести исследование на маркер острой ПВИ – IgM к PVB19. В случае обнаружения IgM PVB19 речь идёт о недавнем инфицировании и острой инфекции, о высоком риске прогрессирования анемии. Отсутствие IgM к PVB19 может свидетельствовать о хронической ПВИ на фоне угнетения гуморального иммунного ответа до неопределяемого уровня из-за нарушений иммунного ответа

ВИЧ-инфицированных пациентов. Что влечет высокий риск прогрессирования анемии и отягощения течения основного заболевания.

Обнаружение ДНК PVB19 и специфических IgG к PVB19 позволяет говорить о хронической ПВИ и о возможной роли парвовируса В19 в развитии анемии.

Для оценки риска развития анемии, ассоциированной с ПВИ, пациентам с ВИЧ-инфекцией рекомендуется использовать серологические методы определения специфических иммуноглобулинов к PVB19 в сыворотке/плазме крови и определение ДНК PVB19 согласно разработанному алгоритму (рис. 1).

Больные онкогематологического профиля (реципиенты костного мозга). В исследование включены больные онкогематологическими заболеваниями, которым проводилась алло-ТГСК. В когорте обследованных больных серопревалентность составила $68,5-80,4\%$, что более чем в 2 раза выше, чем среди здорового населения той же возрастной категории [1, 4, 18, 20]. Средние значения уровня анти-PVB19 IgG составили $21,7-24,8$ МЕ/мл. ДНК PVB19 определялась в $29,4-34,8\%$ случаев (рис. 2). Ни в одном образце крови не обнаружены специфические антитела IgM к PVB19.

Парвовирус В19, выявленный как в исходных пробах, так и через 30-60 суток после алло-ТГСК, с высокой степенью вероятности стал причиной развития целого ряда неблагоприятных реакций: развития нейтро- и тромбоцитопений ($r=-0,422$; $p=0,002$, $r=-0,422$; $p=0,001$ соответственно), замедление восстановления количества эритроцитов и тромбоцитов в периферической крови ($r=-0,281$; $p=0,02$; $r=-0,303$, $p=0,01$ соответственно), нарушение приживления трансплантата ($r=0,315$; $p=0,034$).

Достоверная корреляция выявлена между исходной вирусной нагрузкой (до алло-ТГСК) и уровнями IgG-антител к парвовирусу в разные сроки наблюдения. Наиболее отчётливо установлена зависимость между наличием ДНК PVB19 до алло-ТГСК и интенсивностью гуморального ответа через 60 сут после алло-ТГСК (до алло-ТГСК: $r=0,367$, $p=0,003$; на 30 день: $r=0,274$, $p=0,02$; на 60 день: $r=0,461$, $p=0,0004$). Медицинская значимость повышения уровня IgG к парвовирусу В19 для данной группы больных состояла в нарушении приживления трансплантата, которое, в целом, выявлялось чаще через 60 сут после алло-ТГСК ($r=0,315$; $p=0,034$; $n=46$).

Показана достоверная корреляция между низким содержанием нейтрофилов и тромбоцитов (в меньше мере – эритроцитов) в крови больных и повышенными концентрациями вирусспецифических IgG-антител. Это может свидетельствовать о связи между продолжительной персистенцией парвовируса и замедленным восстановлением гемопоэза в сроки 30-60 суток после алло-ТГСК.

Наличие в крови вирусной В19 ДНК на 30 сут после алло-ТГСК ассоциировано с фебрильной нейтропенией

Таблица 1

Гематологические показатели ВИЧ-инфицированных пациентов, с выявленной ДНК PVB19

Пациенты	Возраст, годы	Количество эритроцитов, $\times 10^{12}/л$ (референсный интервал: ж. – 3,9-4,7; м. – 4,0-5,0)	Количество лейкоцитов, $\times 10^9/л$ (референсный интервал: 4,0-9,0)	Количество тромбоцитов, $\times 10^9/л$ (референсный интервал: 180,0-320,0)	ДНК PVB19, МЕ /мл
Женщины	31	2,8	4,2	165	2279
Мужчины	42	3,6	4,5	190	218

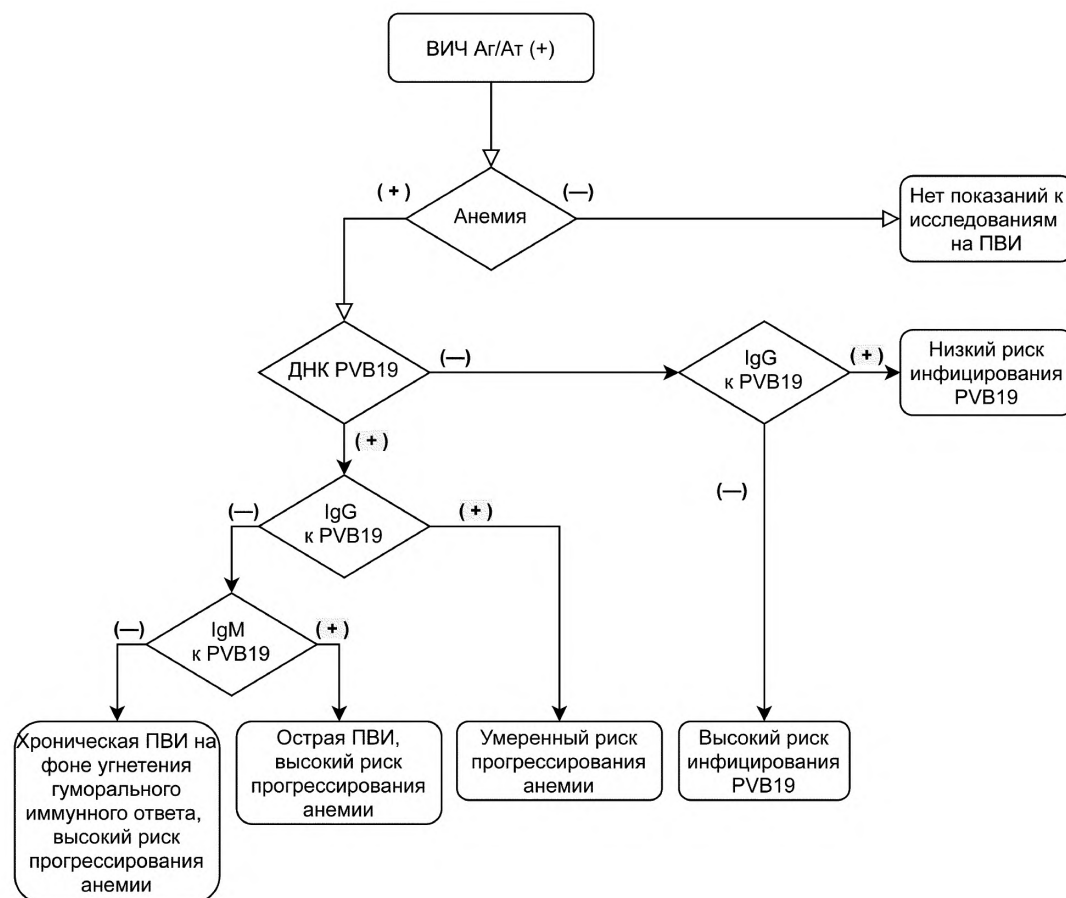


Рис. 1. Схема обследования ВИЧ-инфицированных пациентов на маркеры ПВИ.

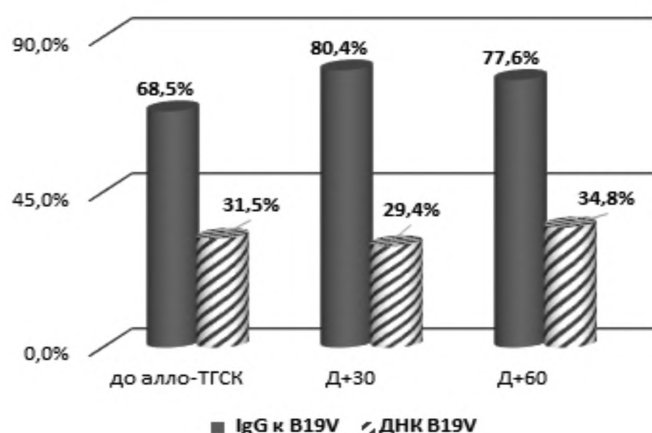


Рис. 2. Выявление IgG-антител и ДНК PVB19 в различные сроки наблюдения у больных до алло-ТГСК, на 30-й и 60-й день после алло-ТГСК.

в эти сроки – в 100% случаев (14/14), тогда как при отсутствии ДНК парвовируса фебрильная нейтропения отмечалась у 68% больных (23/34) ($p=0,016$; $RR=1,478$; $95\% CI: 1,172-1,865$).

По данным ряда авторов, распространённость PVB19 у детей, перенесших трансплантацию, составляет 9,3%. Вирусная нагрузка ДНК PVB19 с вероятностью недав-

ней первичной инфекции выше, чем у взрослых пациентов, у которых чаще наблюдалась реактивация ПВИ. Виремия коррелировала с анемией и иммуносупрессией [27, 28].

В целом полученные в данной группе больных результаты доказывают, что инфицирование парвовирусом B19 может отягощать течение основного заболевания у пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

Для данной категории пациентов рекомендуется определять маркеры ПВИ до проведения алло-ТГСК и через 30/60 дней после алло-ТГСК. Рекомендуется определение парвовирусной ДНК в крови методом ПЦР и количественное определение специфических IgG к PVB19 методом ИФА (рис. 3).

Отсутствие ДНК PVB19 и отсутствие специфических IgG к PVB19 как до трансплантации, так и после нее, расценивается как повышенный риск инфицирования парвовирусом B19 и требует наблюдения в динамике. В случае отсутствия ДНК PVB19 и наличия специфических IgG к PVB19 риск инфицирования снижается.

В случае обнаружения ДНК PVB19 и отсутствия IgG к PVB19 рекомендуется исследование на маркер острой ПВИ – IgM к PVB19 для подтверждения острой ПВИ. В случае обнаружения IgM к PVB19 речь идёт о недавнем инфицировании и острой инфекции, риск возникновения осложнений высокий.

При обнаружении ДНК PVB19 и специфических IgG к PVB19 выше 20 МЕ/мл до трансплантации можно говорить о хронической ПВИ, при этом имеется высокий риск

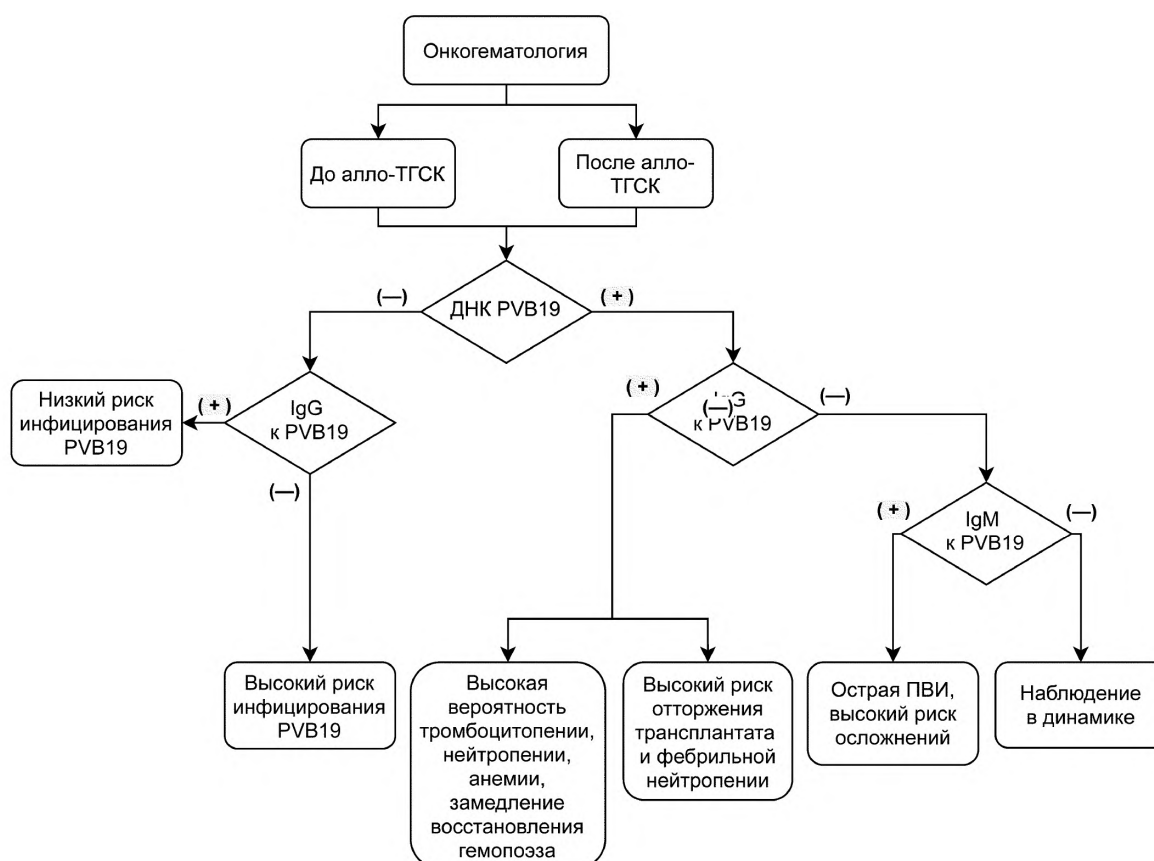


Рис. 3. Схема обследования больных онкогематологического профиля, которым показана алло-ТГСК на маркеры ПВИ.

Таблица 2

Влияние инфицирования PVB19 на течение заболевания у больных малярией (M±m)

Течение малярии	Количество больных, в том числе, умерших, абс / %	Обнаружение ДНК PVB19	
		ДНК PVB19 «+», абс / %	ДНК PVB19 «-», абс / %
Неосложнённое	177/56,0±2,79	15/27,3±2,75	162/62,1±3,0
Осложнённое	139/44,0±2,79	40/72,7±2,75	99/37,9±3,0
В том числе, летальный исход	8 / 2,53%	6 / 10,9%	2 / 0,8%
Всего	316/100	55/17,4±2,13	261/82,6±2,13

нарушения приживления трансплантата, развития нейтропении и тромбоцитопении, замедления восстановления эритроцитов и тромбоцитов после алло-ТГСК. Обнаружение ДНК PVB19 и специфических IgG к PVB19 выше 20 МЕ/мл после алло-ТГСК свидетельствует о продолжительной персистенции парвовируса, при этом сохраняется высокий риск развития фебрильной нейтропении.

Хронические анемии паразитарной этиологии (малярия). Хронические анемии, вызванные простейшим рода *Plasmodium*, широко распространены в местностях, эндемичных по малярии. По сведениям ряда авторов, инфицирование PVB19 может спровоцировать тяжёлое течение малярии [29-31].

У серонегативных лиц при первичном инфицировании парвовирус в острой фазе может вызывать нарушение образования эритроцитов вплоть до 5-7 дней, что ведёт к значительному снижению гемоглобина [32]. Эритроциты являются основной мишенью малярийного плазмодия, который, размножаясь, разрушает их и вызывает анемию различной степени тяжести. Инфициро-

вание ПВИ происходит на фоне снижения клеточного иммунитета, вызванного *P. falciparum* [33, 34]. В эндемичных для малярии регионах тяжёлые формы анемии являются главной причиной детской смертности, составляя от 17 до 54% случаев [35].

В нашем исследовании в группе с коинфицированием PVB19 и *P. falciparum* показатели осложнений и смертности оказались существенно выше [19] и наблюдались у 40 из 55 (72,7±2,75%) пациентов, причём в 6 случаях (10,9±4,40%) заболевание закончилось смертью (табл. 2).

В группе больных малярией без ПВИ осложнения имели место у 99 из 261 больного (37,9±3,0%); из них умерли 2 (0,8±0,54%) человека. Вероятность развития осложнённого течения малярии при сочетанной инфекции достоверно выше, чем при отсутствии ПВИ ($p < 0,0001$; RR=1,917; 95% CI: 1,532-2,399). Негативное влияние инфицирования PVB19 на течение малярии особенно выражено у детей младшего возраста (рис. 4).

Среди детей до пяти лет абсолютное большинство случаев сочетанной ПВИ – 93,8±6,05% от общего коли-



Рис. 4. Распределение неосложнённого и осложнённого течения малярии с сочетанной парвовирусной инфекцией в разных возрастных группах.

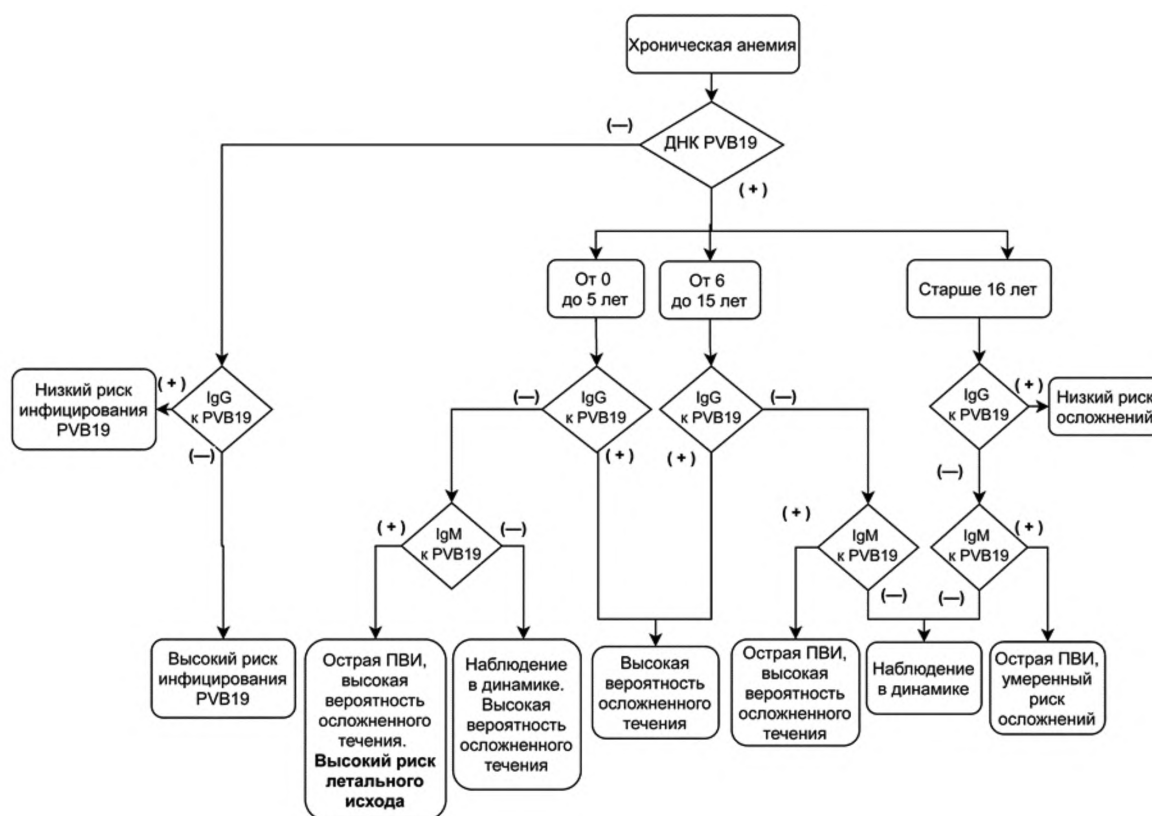


Рис. 5. Схема обследования больных с хронической анемией (паразитарной этиологии) на маркеры ПВИ.

чества детей данной возрастной группы – сопровождалось осложнённым течением малярии, что достоверно выше, чем при отсутствии ПВИ ($p=0,0001$; $RR = 2,44$; $95\% CI: 1,780-3,357$). В этой же группе инфицирование PVB19 достоверно чаще приводило к смерти больного ($p=0,0003$; $RR = 13,688$; $95\% CI: 3,034-61,740$).

Полученные результаты согласуются с данными других исследователей по изучению сочетанной ПВИ-малярийной инфекции у детей в регионах с высоким уровнем заболеваемости малярией: среди детей до 5 лет абсолютное большинство случаев ПВИ сопровождалось осложнённым течением малярии [32, 34].

Для оценки риска возникновения осложнённого течения основного заболевания (паразитарная инфекция

малярийным плазмодием), сопровождающегося хронической анемией, рекомендуется определять ДНК PVB19 в крови больного методом ПЦР и IgG к PVB19. Степень риска развития тяжёлого клинического течения болезни зависит от возраста больного, который рекомендуется оценивать в трёх возрастных группах: дети до 5 лет, дети и подростки 6-15 лет и возрастная группа 16 лет и старше (рис. 5).

Случаи отсутствия ДНК PVB19 и отсутствия антител IgG к PVB19 в крови больного расцениваются как высокий риск инфицирования парвовирусом B19. При отсутствии ДНК PVB19 и обнаружении специфических антител IgG к парвовирусу пациент имеет иммунитет, риск инфицирования низкий.

Обнаружение ДНК парвовируса в крови больного малярией при отсутствии специфических антител IgG к парвовирусу может свидетельствовать о недавнем инфицировании (инкубационный период, стадия вiremии). Для подтверждения острой инфекции рекомендуется определять специфические IgM. При наличии IgM-антител риск возникновения осложнений (временная аплазия эритроцитарного ростка, снижение количества эритроцитов) – высокий. Если специфические IgM не обнаружены, рекомендуется наблюдение в динамике.

Для возрастной группы до 5 лет наличие ДНК в крови как при отсутствии, так и при обнаружении специфических антител к PVB19 расценивается как высокий риск осложнённого течения малярии с угрозой летального исхода. Для детей и подростков 6-15 лет риск утяжеления состояния, прогрессирования анемии высок, но риск летального исхода значительно снижается. В старшей возрастной группе от 16 лет и старше при вiremии в крови и обнаружении специфических антител IgG к PVB19 существует низкий риск возникновения осложнений.

Заключение. Исходя из полученных результатов и на основании имеющихся в литературе данных, предложены алгоритмы лабораторного обследования на ПВИ в группах риска с учётом особенностей развития и проявления ПВИ в каждой группе. Для каждой группы риска определён основной клинический или лабораторный показатель, медицинская процедура или физиологическая характеристика больного, исходя из которых исследование на ПВИ является целесообразным. Для ВИЧ-инфицированных пациентов основным критерием обследования на ПВИ является стойкая анемия. Для пациентов онкогематологического профиля основанием для обследования на ПВИ является процедура аллотрансфузии, которая планируется или проводится данному больному. основополагающим фактором обследования больных малярией является возраст больного, так как именно у детей младшего возраста коинфицирование малярийным плазмодием и парвовирусом B19 может явиться фатальным. Использование предложенных алгоритмов диагностики ПВИ в группах риска может способствовать выявлению причин неблагоприятного развития основного заболевания, связанных с инфицированием PVB19, и своевременной коррекции применяемой терапии.

PVB19 является активно циркулирующим вирусом: лабораторные маркеры ПВИ широко распространены в группах риска (больные с вторичными иммунодефицитами, обусловленными вирусными и паразитарными заболеваниями, пациенты онкогематологического профиля) и с высокой степенью достоверности коррелируют с отягощением течения основного заболевания [8, 17-35], что подтверждает высокую медицинскую значимость ПВИ инфекции для этой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 2, 4–16, 18, 21–35 см. REFERENCES)

3. Тихонова Н.Т., Герасимова А.Г., Москалева Т.Н. Оценка распространения парвовирусной инфекции в Москве. Информационное письмо. Комитет здравоохранения г. Москвы. М.; 2004.
17. Хамитова И.В., Антипова А.Ю., Семёнов А.В., Лаврентьева И.Н. Лабораторные маркеры парвовирусной инфекции у лиц с вторичными иммунодефицитами. Материалы VIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. Москва, 28-30 марта 2016 г. *Инфекционные болезни*. 2016; 14 (Приложение 1): 294.

19. Лаврентьева И.Н., Хамитова И.В., Слита А.В., Левковский А.Е., Диало А.А., Диало А.К., Соу Т.С., Найденова Е.В., Агафонов Д.А., Сеничкина А.М. Влияние коинфицирования PVB19 и Plasmodium Falciparum на течение и прогноз малярии. *Инфекция и иммунитет*. 2018; 8(3): 383-7.
20. Хамитова И.В., Лаврентьева И.Н., Левковский А.Е., Останкова Ю.В., Семёнов А.В. Влияние коинфицирования PVB19 и P. Falciparum на течение и прогноз малярии у детей Гвинейской Республики. Всероссийский ежегодный конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» 11-12 октября 2018 г., Санкт-Петербург. *Журнал инфектологии*. 2018; 10(4) (Приложение 1): 138.

REFERENCES

- Satake M., Hoshi Y., Taira R., Momose S.Y., Hino S., Tadokoro K.. Symptomatic parvovirus B19 infection caused by blood component transfusion. *Transfusion*. 2011; 51(9): 1887-95.
- Qiu J., Söderlund-Venermo M., Young N.S. Human Parvoviruses. *Clin. Microbiol. Rev.* 2017; 30(1): 43-113.
- Tikhonova N.T., Gerasimova A.G., Moskaleva T.N. Assessment of the spread of parvovirus infection in Moscow. Information mail. Moscow Health service committee. Moscow; 2004. (in Russian)
- Mor O., Ofir I., Pavel R., Bassal R., Kra-Oz Z., Cohen D. et al. Parvovirus B19V infection in Israel: prevalence and occurrence of acute infection between 2008 and 2013. *Epidemiol. Infect.* 2016; 144(1): 207-14.
- Krishnan P., Ramadas P., Rajendran P.P., Madhavan P., Alex A., Jayaschandran V. et al. Effects of Parvovirus B19 Infection in Renal Transplant Recipients: A Retrospective Review of Three Cases. *Int. J. Angiol.* 2015; 24(2): 87-92.
- Douvoyannis M., Litman N., Goldman D.L. Neurologic manifestations associated with parvovirus B19 infection. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48: 1713-23.
- Invernizzi R., Bastia R., Quaglia F. Pure red cell aplasia caused by parvovirus B19 in a heart transplant recipient. *Clin. Case Rep.* 2016; 4: 870-1.
- Bihari C., Rastogi A., Saxena P., Rangegowda D., Chowdhury A., Gupta N. et al. Parvovirus b19 associated hepatitis. *Hepat. Res. Treat.* 2013. URL: <https://europepmc.org/article/pmc/3819764>.
- Escher F., Modrow S., Sabi T., Kühl U., Lassner D., Schultheiss H.P. et al. Parvovirus B19 profiles in patients presenting with acute myocarditis and chronic dilated cardiomyopathy. *Med. Sci. Monit.* 2008; 14: 589-97.
- Fritch Lilla S.A., Burgett S.E., McGann K.A., Wechsler D.S. Persistent and prolonged parvovirus B19 viremia in a pediatric patient with acute lymphoblastic leukemia. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 2015; 4: 38-40.
- Marco H., Guermah I., Matas L., Hernández A., Navarro M., Lopez D. et al. Postinfectious glomerulonephritis secondary to erythrovirus B19 (Parvovirus B19): Case report and review of the literature. *Clin. Nephrol.* 2016; 85: 238-44.
- Lundqvist A., Tolfvenstam T., Brytting M., Stolt C.M., Hedman K., Broheden K. Prevalence of parvovirus B19 DNA in bone marrow of patients with haematological disorders. *Scand. J. Infect. Dis.* 1999; 31(2): 119-22.
- Waldman M., Kopp J.B. Parvovirus B19 and the kidney. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 2: 47-56.
- Rezaei F., Sarshari B., Ghavami N., Meysami P., Shadab A., Salimi H. et al. Prevalence and genotypic characterization of Human Parvovirus B19 in children with measles- and rubella-like illness in Iran. *J. Med. Virol.* 2016; 88(6): 947-53.
- Gallinella G., Zuffi E., Gentilomi G., Manaresi E., Venturoli S., Bonvicini F. et al. Relevance of B19 markers in serum samples for a diagnosis of parvovirus B19-correlated diseases. *J. Med. Virol.* 2003; 71: 135-9.
- Maple P.A., Hedman L., Dhanilall P., Kantola K., Nurmi V., Söderlund-Venermo M. et al. Identification of past and recent parvovirus B19 infection in immunocompetent individuals by quantitative PCR and enzyme immunoassay: a dual-laboratory study. *J. Clin. Microbiol.* 2014; 52: 947-56.

MICROBIOLOGY

17. Khamitova I.V., Antipova A.Ju., Semenov A.V., Lavrentyeva I.N.. Laboratory markers of parvovirus infection in persons with secondary immunodeficiency. Materials of the VIII Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases with International Participation. Moscow, March 28-30, 2016. *Infektsionnye bolezni*. 2016; 14 (Suppl. 1): 294. (in Russian)
18. Khamitova I.V., Lavrentyeva I.N., Averyanova M.Yu., Chukhlovina A.B., Zubarovskaya L.S. et al. Parvovirus B19 incidence, specific antibody response, and delayed hematopoietic recovery after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cellular Therapy and Transplantation*. 2018; 7(1): 36-43.
19. Lavrentyeva I.N., Khamitova I.V., Slita A.V., Levkovski A.E., Diallo A.A., Diallo A.K. et al. Impact of coinfection of PVB19 on the course and prognosis of malaria caused by *Plasmodium falciparum*. *Infektsiya i immunitet*. 2018; 8(3): 383-7. (in Russian)
20. Khamitova I.V., Lavrentyeva I.N., Levkovskij A.E., Ostankova Yu.V., Semenov A.V., The effect of co-infection with PVB19 and *P. falciparum* on the course and prognosis of malaria in children of the Republic of Guinea. All-Russian annual congress «Infektsionnye bolezni u detey: diagnostika, lechenie i profilaktika». October 11-12, 2018, St. Petersburg. *Zhurnal infektologii*. 2018; 10(4) (Suppl. 1): 138. (in Russian)
21. Abdollahi A., Shoar S., Sheikhabaei S., Mahdavi B., Rasoulinejad M. Status of immunity against PVB19 in HIV-infected patients according to CD₄(+) cell count, and antiretroviral therapy regimen groups. *Niger Med. J*. 2014; 55(1): 20-3.
22. Pereira R.F., Garcia R. de C., Azevedo K.M., Setúbal S., Siqueira M.A., Oliveira S.A.. Clinical features and laboratory findings of human parvovirus B19 in human immunodeficiency virus-infected patients. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2014; 109: 168-73.
23. Liu W., Ittmann M., Liu J., Schoentag R., Tierno P., Greco M.A. et al. Human parvovirus B19 in bone marrows from adults with acquired immunodeficiency syndrome: a comparative study using in situ hybridization and immunohistochemistry. *Hum. Pathol*. 1997; 28: 760-6.
24. Ramratnam B., Gollerkeri A., Schiffman F.J., Rintels P., Flanigan T.P. Management of persistent B19 parvovirus infection in AIDS. *Br. J. Haematol*. 1995; 91: 90-2.
25. Frickhofen N., Abkowitz J.L., Safford M., Berry J.M., Antunez-de-Mayolo J, Astrow A., et al. Persistent B19 parvovirus infection in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1): a treatable cause of anemia in AIDS. *Ann. Intern. Med*. 1990; 113: 926-33.
26. Chen M.Y., Hung C.C., Fang C.T., Hsieh S.M. Reconstituted immunity against persistent parvovirus B19 infection in a patient with acquired immunodeficiency syndrome after highly active antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis*. 2001; 32: 1361-5.
27. Gosset C., Viglietti D., Hue K., Antoine C., Glotz D., Pillebout E. How many times can parvovirus B19-related anemia recur in solid organ transplant recipients? *Transpl. Infect. Dis*. 2012; 14(5): 64-70.
28. Würdinger M., Modrow S., Plentz A. Impact of Parvovirus B19 Viremia in Liver Transplanted Children on Anemia: A Retrospective Study. *Viruses*. 2017; 9(6): 149.
29. Scarlata F., Gianelli E., Miceli S., Galimberti L., Antinori S. Acute Parvovirus B19 Infection and Anemia during *Plasmodium falciparum* Malaria. *Clin. Infectious Dis*. 2002; 35(11): 1449-51.
30. Toan N.L., Sy B.T., Song L.H., Luong H.V., Binh N.T., Binh Vu. Q. et al. Co-infection of human parvovirus B19 with *Plasmodium falciparum* contributes to malaria disease severity in Gabonese patients. *BMC Infect. Dis*. 2013; 13: 375.
31. Agarwal R., Baid R., Datta R., Saha M., Sarkar N. *Falciparum* malaria and parvovirus B19 coinfection: A rare entity. *Trop. Parasitol*. 2017; 7 (1): 47-8.
32. Wildig J., Michon P., Siba P, Mellombo M., Ura A., Mueller I. et al. Parvovirus B19 infection contributes to severe anemia in young children in Papua New Guinea. *J. Infect. Dis*. 2006; 194(2): 146-53.
33. Ho M., Webster H.K., Looareesuwan S., Supanaranond W., Phillips R.E., Chanthavanich P. et al. Antigen-specific immunosuppression in human malaria due to *Plasmodium falciparum*. *J. Infect. Dis*. 1986; 153: 763-71.
34. Duedu K.O., Sagoe K.W., Ayeh-Kumi P.F., Affrim R.B., Adiku T., Huat L.B. The effects of co-infection with human parvovirus B19 and *Plasmodium falciparum* on type and degree of anaemia in Ghanaian children. *Asian Pac. J. Trop. Biomed*. 2013; 3(2): 129-39.
35. Slutsker L., Taylor T.E., Wirima J.J., Steketee R.W. In-hospital morbidity and mortality due to malaria-associated severe anaemia in two areas of Malawi with different patterns of malaria infection. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1994; 88: 548-51.