

**ОБЗОРИ  
REVIEWS**
**ПАРВОВИРУС В19 ИНФЕКЦИЯ, АСОЦИИРАНА С АНЕМИЧЕН СИНДРОМ,  
ПРИ ПАЦИЕНТКИ С РИСКОВА БРЕМЕННОСТ**
**С. Волева<sup>1</sup>, С. Иванова<sup>1</sup>, В. Манолов<sup>2</sup>, Б. Маринов<sup>3</sup>, С. Ангелова<sup>1</sup>, В. Василев<sup>4</sup> и С. Шишков<sup>5</sup>**
<sup>1</sup>Национален център по заразни и паразитни болести – София

<sup>2</sup>Катедра по клинична лаборатория и клинична имунология, Медицински университет – София

<sup>3</sup>Обща акушерска клиника, СБАЛАГ „Майчин дом” – София

<sup>4</sup>Клинична лаборатория и клинична фармакология, УМБАЛ „Александровска”

<sup>5</sup> Катедра „Вирусология”, Биологически факултет, СУ „Климент Охридски”

**PARVOVIRUS B19 INFECTION ASSOCIATED WITH ANEMIC SYNDROME  
IN PATIENTS WITH RISK PREGNANCIES**
**S. Voleva<sup>1</sup>, S. Ivanova<sup>1</sup>, V. Manolov<sup>2</sup>, B. Marinov<sup>3</sup>, S. Angelova<sup>1</sup>, V. Vasilev<sup>4</sup> and S. Shishkov<sup>5</sup>**
<sup>1</sup>National Center of Infectious and Parasitic Diseases – Sofia

<sup>2</sup>Department of Clinical Laboratory and Clinical Immunology, Medical University – Sofia

<sup>3</sup>“Maychin Dom” Specialized Hospital of Obstetrics and Gynecology, General Obstetric Clinic

<sup>4</sup>Clinical Laboratory and Clinical Immunology, University Hospital “Alexandrovskia”

<sup>5</sup>Department of Virology, Faculty of Biology, “Climent Ohridski” Sofia University

**Резюме:**

Вирусните инфекции по време на бременност са една от основните причини за тежки усложнения при майката и плода. Проучването на ролята им в хода на бременността придобива все по-голямо значение с оглед опасността от възникването на епидемични взривове от съществуващи или новозараждащи се патогени. Налице са силни епидемиологични доказателства, че бременните жени са изложени на по-висок риск от развитие на тежки заболявания и смърт, причинени от вирусни инфекции. Данните показват, че инфекцията с парвовирус В19 при жени с патологична и рискована бременност, освен с характерната симптоматика се асоциира и с развитието на тежък анемичен синдром. Възпалението, причинено от вирусни инфекции, стимулира синтеза на цитокини (интерлевкин-6, TNFα и др.), които от своя страна водят до повишена продукция на хепсидин в черния дроб. Пептидът блокира желязото в редица клетки и тъкани (хепатоцити, макрофаги, РЕС, плацента, кардиомиоцити и др.). Повишеното ниво на хепсидин в серума при пациентки с вирусна инфекция, причинена от парвовирус В19, би довело до прекомерно отлагане на желязо в тъканите и невъзможност за неговото усвояване при еритропоезата. Количественото определяне на серумен хепсидин би предотвратило неправилното суплементиране с желязо при анемичен синдром в хода на бременност и инфекция от парвовирус В19.

**Ключови думи:**

парвовирус В19, анемия, хепсидин, бременност

**Адрес за кореспонденция:**

*Силвия Емилова Волева, Национален център по заразни и паразитни болести, Отдел “Вирусология”, бул. „Столетов” № 44А, 1233 София, тел.: 02 931 23 24, e-mail: svoleva@abv.bg*

**Abstract:**

Viral infections during pregnancy are a leading cause of severe complications of mother and fetus. To analyze their role during pregnancy becomes more important given the danger of the emergence of epidemic outbreaks of existing or

<p><b>Key words:</b></p> <p><b>Address for correspondence:</b></p>	<p>new pathogens. There is substantial epidemiological evidence that pregnant women are at a higher risk of developing serious illnesses and mortality caused by viral infections. Data show that parvovirus B19 infection in women with pathological and risky pregnancies is associated with the development of severe anemic syndrome in addition to characteristic symptoms. Inflammation caused by viral infections leads to stimulation of cytokine synthesis (interleukin-6, TNF<math>\alpha</math>, etc.), which in turn increases production of hepcidin from the liver. The peptide blocks iron in certain cells and tissues (hepatocytes, macrophages, PEC, placenta, cardiomyocytes, etc.). High serum hepcidin levels in patients with viral infection caused by parvovirus B19 could result in an excessive iron deposition in tissues and deficiency for erythropoiesis. Quantitative determination of serum hepcidin would prevent improper iron supplementation during anemic syndrome in the course of pregnancy and parvovirus B19 infection.</p> <p>parvovirus B19, anemia, hepcidin, pregnancy</p> <p><i>Silviya Emilova Voleva, National Center of Infectious and Parasitic Diseases, Virology Department, 44A Stoletov Blvd., Bg – 1233 Sofia, tel.: +359 2 931 23 24, e-mail: svoleva@abv.bg</i></p>
--	--

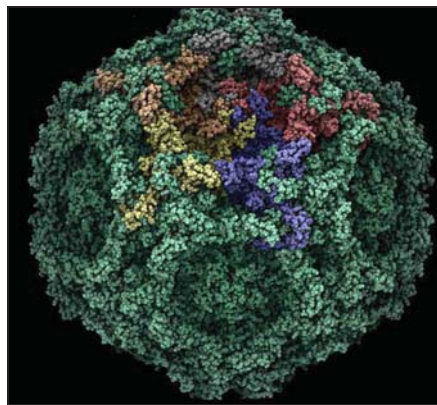
Вирусните инфекции по време на бременност са една от основните причини за тежки усложнения и смъртност на майката и плода в световен мащаб.

Проучването на ролята на вирусните патогени по време на бременността придобива все по-голямо значение, тъй като сме изправени пред все по-големи рискове от пандемии, които могат да повлияят на майката и фетуса [1]. Налице са силни епидемиологични доказателства, че бременните жени са изложени на по-висок риск от развитие на тежки заболявания и смъртност, причинени от вирусни инфекции като грип, ебола [2] и други. Освен това вирусните заболявания могат да доведат до редица усложнения, включително спонтанен аборт, преждевременно раждане или до коинфекция с патогенни микроорганизми. Разбирането на факта, че бременните са изложени на по-висок риск от инфекции, е от основно значение при разработването на подходящи подходи за лечение и превенция на вирусните заболявания по време на бременността.

Патогените могат да достигнат до плода трансплацентарно, перинатално (от вагинален секрет или кръв) или след раждането (с кърма). Клиничните прояви на неонаталните инфекции варират в зависимост от вирусния агент и гестационната възраст на плода по време на придобиване на инфекцията. Рискът от инфекции обикновено е обратнопропорционален на гестационната възраст на инфектиране, като някои водят до вродени малформации.

Парвовирус В19 е едноверижен ДНК вирус (фиг. 1), който предизвиква основно обривно-фебрилен синдром, Erythema infectiosum и често

в миналото се е диагностицирал като "рубеола". Въпреки че в повечето случаи при възрастни инфекцията протича безсимптомно или с нетипична клинична картина, включваща грипоподобни заболявания, артралгии и артропатии, токсикоинфекциозен синдром, анемия и др., последиците върху плода са много по-големи и включват спонтанен аборт, фетална анемия, хидропс феталис, миокардит и/или вълтрематочна смърт (табл. 1).



Фиг. 1. Структура на парвовирус В19 (по Kaufman B, Simpson AA, Rossmann MG, 2004)

Таблица 1. Проява на парвовирус В19 инфекция

Майчина:	Фетална:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Асимптомна</li> <li>• Erythema infectiosum/обрив</li> <li>• Артропатии</li> <li>• Анемия</li> <li>• Миокардит</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Загуба на плода</li> <li>• Анемия → hydrops fetalis</li> <li>• Миокардит</li> <li>• Чернодробна недостатъчност</li> </ul>

Текущите данни показват, че след инфекция с парвовирус В19 се придобива траен имунитет. Приблизително 50-65% от жените в репродуктивна възраст са развили имунитет към парвовирус В19 [3, 4]. Според проучвания при около 1-3% от серонегативни бременни жени ще се развие серологично доказателство за инфекция по време на бременност [4, 5]. Когато има висок риск от излагане на парвовирус В19, е изчислено, че 20-30% от серонегативните жени [5] ще развият инфекция. Жените в детеродна възраст показват сероконверсия с годишен темп от 1.5% [6].

В умерения климат вирусът обикновено има пролетно-лятна сезонност. Огнища обикновено се появяват на всеки четири-пет години и може да продължат до шест месеца. Виремия настъпва от 4 до 14 дни след излагане, като може да продължи до 20 дни. Парвовирус В19 основно се разпространява по въздушно-капков път чрез носогърлени секрети. Другите начини на предаване включват кръв и кръвни продукти, парентерален и трансплацентарен трансфер.

Парвовирус В19 не е считан за тератогенен агент, въздействащ върху ембриогенезата (8-10. г.с.), поради което не е индикация за прекъсване на бременността. Честотата на вертикална трансмисия при майчина инфекция се оценява от различни автори между 17 и 33% [7]. Литературни данни сочат благоприятен изход за плода при инфектиране на серонегативна майка в 85% от случаите [8]. Има значение и фактът, че в голям процент от случаите парвовирусната инфекция протича безсимптомно (в около 20% при деца и в около 30-40% при възрастни) или с нетипични клинични прояви като грипоподобно заболяване, анемии, токсикоинфекциозен синдром, артропатия и др., особено при възрастни лица, което не отразява реално заболяемостта от тази инфекция. Същата не се регистрира по Наредба № 21/18.07.2005.

Феталните ефекти на инфекцията с парвовирус В19 могат да варират от безсимптомна инфекция до спонтанен аборт, хидропс феталис и втретоматочна смърт на плода. Възможните механизми, които предизвикват хидропс на плода, включват още анемия, дължаща се на вирусните частици, преминаващи през плацентата, инхибират феталната еритропоеза, вследствие на което се развива апластична криза и конгестивна анемия, хипоксия и сърдечна недостатъчност, което води до хидропс на плода. Друга възможна причина е фетален вирусен миокардит, което води до сърдечна недостатъчност и увреждане на чернодробната функция, причинена от прякото увреждане на хепатоцитите поради натрупването на хемосидерин в тях [5, 9]. Вероятността за тези

неблагоприятни събития след 20-ата гестационна седмица е 2.3% [10]. При развитие на фетален хидропс, ултразвуковите доказателства включват асцит, кожен оток, плеврални и перикардни изливи, както и едем на плацентата. Между 8 и 10% от случаите на неимунен хидропс се дължат на инфекция с В19V [8], въпреки че в някои проучвания е намерено молекулно доказателство за парвовирус В19 в 18-27% от случаите на неимунен *hydrops fetalis* [11]. Няколко проучвания показват дългосрочните ефекти върху фетусите на серонегативни майки, заразени с В19V [12, 13]. Редица автори докладват за неонатални усложнения след прекарана от майката В19 инфекция, включващи чернодробна недостатъчност [12], миокардит [13], трансфузионно зависима анемия [8, 11]. Според различни данни при 3-14.8% от серонегативните бременни, заразени с В19V, в резултат на вирусната инфекция ще настъпи втретоматочна фетална смърт преди 19-20. г.с. [10]. Втретоматочна фетална смърт вследствие на В19V инфекция обаче може да настъпи във всеки триместър на бременността. Причината не е изяснена, но най-вероятно се дължи на мултиорганно увреждане.

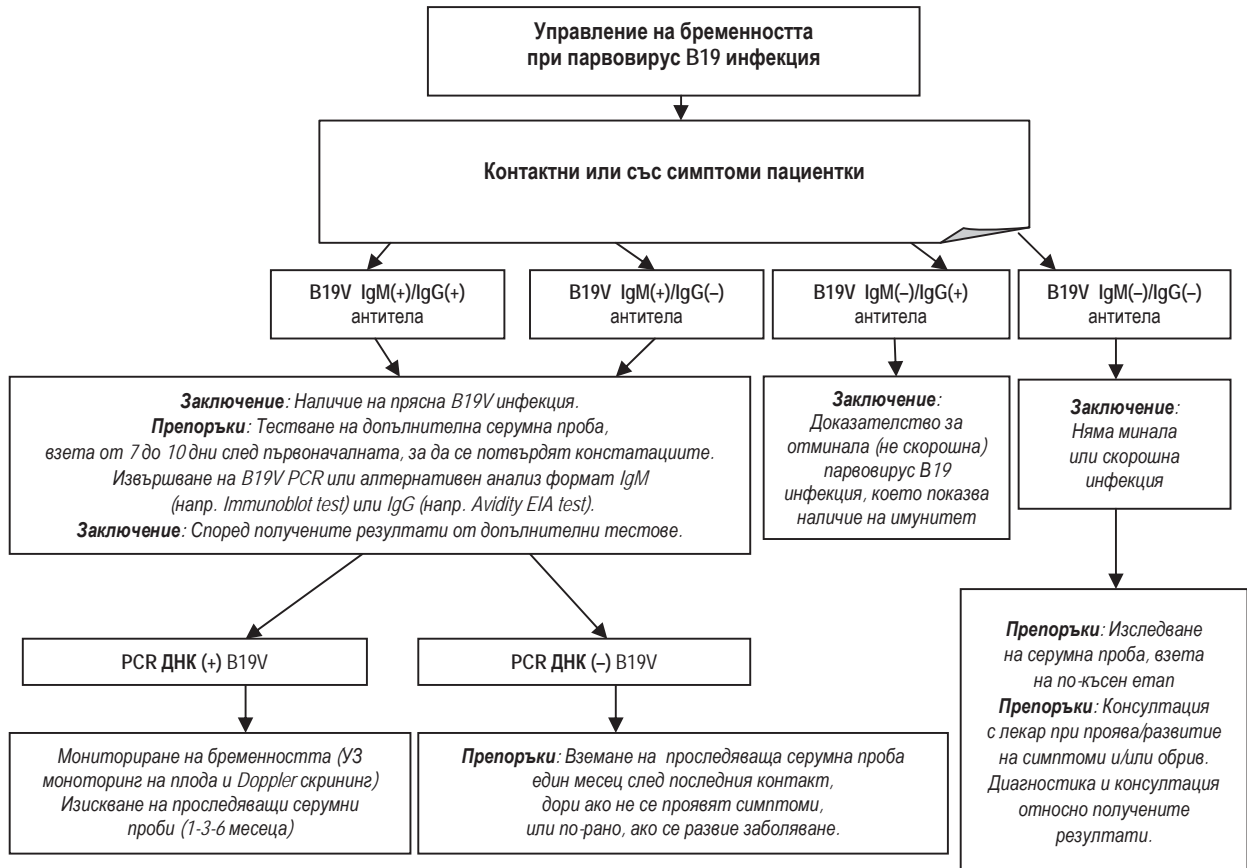
Лабораторното доказване на В19V се основава на серологични (ELISA тест) или молекулярни (PCR техника) методи. Тестирането за наличие на специфични В19V IgM антитела в комбинация с вирусна ДНК е доказателство за прясна инфекция, което е от особено значение при мониториране на случаите с патологична бременност. На пациентките с маркер за остра вирусна инфекция (IgM и/или патогенна ДНК) се препоръчва мониториране на бременността (УЗ мониторинг на плода и Doppler скрининг) и лабораторно изследване с проследяващи серумни проби (1-3-6 месеца) [7] (фиг. 2).

Вирусните инфекции се свързват със значими промени в хомеостазата на желязото. Постинфекциозният анемичен синдром се характеризира с ниско серумно желязо и повишен хепсидин, който е причина за акумулиране на желязо в ендотелната макрофагеална система и до недостиг на желязо за нуждите на еритропоезата, което е от особено значение при мониториране на случаите с патологична бременност.

Системната хомеостаза на желязото включва: 1. строг контрол на абсорбцията на елемента в чревната лигавица; 2. ефективно използване за нуждите на еритропоезата; 3. ефективно използване от секвестрираните еритроцити; 4. съхранение в хепатоцитите и макрофагите. Използването на желязото в еритрона зависи преди всичко от ефективността на усвояването на елемента чрез трансфериновия цикъл в еритроидните прекурсори. Останалите три важни ас-

пекта на хомеостазата (абсорбция, рециклиране и складиране) се контролират системно и координирано от хепсидина – пептид, синтезиран в

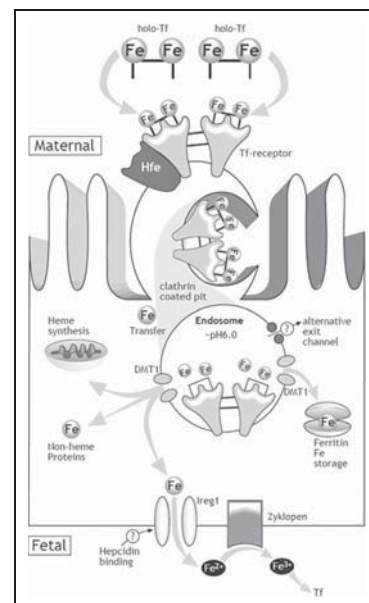
черния дроб, който има главната отговорност да модулира наличността на желязо в зависимост от нуждите на организма.



Фиг. 2. Управление на бременността при парвовирус В19 инфекция

Хепсидинът се синтезира от хепатоцитите като 25-аминокиселинен пептид с молекулно тегло 2789,4 Da, който се секретира в кръвообращението [14]. Последващи трансформации в тази структура водят до получаването на две по-малки изоформи от 22- и 20-аминокиселинни остатъка. Тези хепсидинови пептиди имат четири вътремолекулни дисулфидни моста [15].

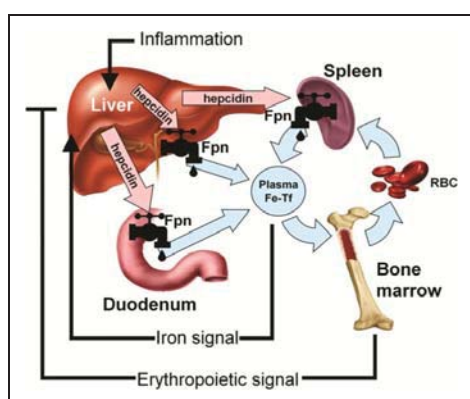
Хепсидин-25 е ключов регулатор на абсорбцията на желязото и на освобождаването на елемента от клетките. Той блокира действието на феропортина, който е експортер на желязо от макрофагите, хепатоцитите и дуоденалните ентероцити. Хепсидинът се прикрепва към феропортина върху клетъчната мембрана и отключва разграждането на експортера в лизозомите [14]. Този регулаторен механизъм води до повишено отлагане на желязо в клетъчните депа, до намалена абсорбция на желязо в чревната лигавица и до ниски концентрации на елемента в кръвообращението (фиг. 3).



Фиг. 3. Механизъм на трансфер на желязото през плацентата (схема по Koenig MD, 2014)

Регулирането на серумните нива на хепсидина се осъществява чрез модулиране на синтеза му в черния дроб [14]. Повишената експресия на хепсидин при възпаление е медирана главно от интерлевкин-6 (IL-6). Хепатоцелуларното взаимодействие на IL-6 с неговите рецептори активира Janus Kinase (JAK) и сигнал трансдюсер и активатор на транскрипция-3 (signal transducer and activator of transcription; STAT-3), включвайки по този начин сигналния регулаторен път JAK-STAT [16-18]. Хепсидиновата експресия нараства и поради оксидативен стрес или стрес на ендоплазмения ретикулум. Този отговор на стреса би могъл да се контролира от транскрипторен фактор cAMP-Response-Element-Binding-protein-H (CREBH) [19] или чрез стрес-индуциран транскрипторен фактор Цитидин-Цитидин-Аденозин-Аденозин-Тимидин-свързващ протеин (stress-inducible transcription factors CCAAT-enhancer-binding protein (C/EBP $\alpha$ ) и C/EBP-хомоложен протеин (C/EBP-homologous protein; CHOP) [20].

Съвременни проучвания установяват ниски серумни нива на хепсидин по време на бременност [21, 22]. Не така изглеждат нещата по време на възпаление (фиг. 4).



Фиг. 4. Регулация на хепсидиновия синтез при възпаление (по Koenig MD, 2014)

Инфекциите се свързват със значими промени в хомеостазата на желязото. Анемията при възпаление се характеризира с ниско серумно желязо и повишен хепсидин, който е причина за акумулиране на желязо в ендотелната макрофагелна система и до недоимък на желязо за нуждите на еритропоезата [23-26]. Вероятно повишеният хепсидин играе протективна роля срещу растежа на микроорганизми, като намалява екстрацелуларното желязо. От друга страна, повишеният хепсидин може да доведе до дефицит на желязо и до невъзможност за ефективно компенсиране при орално суплементиране, защото потиска абсорбцията на желязо през чревната лигавица. Нецелесъобразното супле-

ментиране с желязо без дефицит в депата може да доведе до тежки странични ефекти поради стимулирана пролиферация на латентни патогени [16, 17, 27].

**В заключение** можем да кажем, че количественото определяне на серумен хепсидин би предотвратило неправилното суплементиране с желязо при анемичен синдром в хода на бременност и инфекция от парвовирус В19.

**Благодарности:** Настоящият проект е осъществен с финансовата подкрепа на Медицински университет – София, "Грант 2017", Договор № Д-124/2017.

### Библиография

- Gervasi MT, Romero R, Bracalente G, et al. Viral invasion of the amniotic cavity (VIAC) in the midtrimester of pregnancy. J Matern Fetal Neonatol. 2012 [PMC free article] [PubMed].
- Jamieson DJ, Uyeki TM, Callaghan WM, et al. What Obstetrician-Gynecologists Should Know About Ebola: A Perspective From the Centers for Disease Control and Prevention. Obstet Gynecol, 2014.
- Cohen BJ, Buckley MM. The prevalence of antibody to human parvovirus B19 in England and Wales. J Med Microbiol, 1988; 25:151-3.
- Valeur-Jensen AK, Pedersen CB, Westergaard T, et al. Risk factors for parvovirus B19 infection in pregnancy. J Am Med Assoc, 1999; 281:1099-105.
- Centers for Disease Control. Risks associated with human parvovirus B19 infection. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1989; 38:81-97.
- Koch WC, Adler SP. Human parvovirus B19 infections in women of childbearing age and within families. Pediatr Infect Dis J, 1989; 8:83-87.
- Crane J. Parvovirus B19 infection in pregnancy. J Obstet Gynaecol Can, 2002; 24(9):727-34.
- Levy R, Weissman A, Blomberg G, Hagay ZJ. Infection by parvovirus B19 during pregnancy: a review. Obstet Gynecol Survey 1997; 52:254-9.
- Harger JH, Alder SP, Koch WC, Harger GF. Prospective evaluation of 618 pregnant women exposed to parvovirus B19: risks and symptoms. Obstet Gynecol, 1998; 91:413-20.35.
- Rodis JF, Rodner C, Hansen AA, et al. Long-term outcome of children following maternal human parvovirus B19 infection. Obstet Gynecol, 1998; 91:125-8.
- Markenson GR, Yancey MK. Parvovirus B19 infection in pregnancy. Semin Perinatol, 1998; 22:309-17.
- Rodis JF, Hovick TJJr, Quinn DL, et al. Human parvovirus infection in pregnancy. Obstet Gynecol, 1988; 72:733-8.
- Torok T. Human parvovirus B19. In: Remington JS, Klein JO, eds. Infectious disease of the fetus and newborn infant. 4th ed. Philadelphia:Saunders; 1995, 668-702.
- Andrews N C. Forging a field: the golden age of iron biology. Blood, 2008, 112(2):219-230.
- Jordan JB, Poppe L, Haniu M, et al. Hepcidin revisited, disulfide connectivity, dynamics, and structure. J Biol Chem, 2009; 284:24155-67.
- Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. Science, 2004; 306:2090-3.

17. Wrighting DM, Andrews NC. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood*, 2006; 108:3204-9.
18. Verga Falzacappa MV, Vujic SM, Kessler R, et al. STAT3 mediates hepatic hepcidin expression and its inflammatory stimulation. *Blood*, 2007; 109:353-8.
19. Vecchi C, Montosi G, Zhang K, et al. ER stress controls iron metabolism through induction of hepcidin. *Science*, 2009; 325:877-80.
20. Oliveira SJ, Pinto JP, Picarote G, et al. ER stress-inducible factor CHOP affects the expression of hepcidin by modulating C/EBPalpha activity. *PLoS ONE*, 2009; 4:e6618.
21. Koenig MD, Tussing-Humphreys L, Day J, et al. Hepcidin and iron homeostasis during pregnancy. *Nutrients*, 2014; 6(8): 3062-82.
22. van Santen S, Kroot JJ, Zijderveld G, et al. The iron regulatory hormone hepcidin is decreased in pregnancy: a prospective longitudinal study. *Clin Chem Lab Med*, 2013; 51(7):1395-401.
23. Cherian S, Forbes DA, Cook AG, et al. An insight into the relationships between hepcidin, anemia, infections and inflammatory cytokines in pediatric refugees: a cross-sectional study. *Plos One*, 2008; 3:e4030.
24. De Mast Q, Nadjm B, Reyburn H, et al. Assessment of urinary concentrations of hepcidin provides novel insight into disturbances in iron homeostasis during malarial infection. *J Infect Dis*, 2009; 199:253-62.
25. De Mast Q, Syafruddin D, Keijmel S, et al. Increased serum hepcidin and alterations in blood iron parameters associated with asymptomatic *P. falciparum* and *P. vivax* malaria. *Haematologica*, 2010; 95:1068-74.
26. Nweneka CV, Doherty CP, Cox S, Prentice A. Iron delocalisation in the pathogenesis of malarial anaemia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2010; 104:75-84.
27. Kemna EH, Tjalsma H, Podust VN, Swinkels DW. Mass spectro-metry-based hepcidin measurements in serum and urine: analytical aspects and clinical implications. *Clin Chem*, 2007; 53:620-8.

Постъпил за печат на 21 юли 2017 г.



*Мл. Григоров, Л. Владимирова-Китова, Н. Рунев, Вл. Григоров, Ив. Мазнев, Пл. Гацов, С. Димитров, К. Витлиянова, М. Негрева, Г. Тодоров, М. Цекова, Св. Йовев, Св. Куртев, Т. Донова, В. Томова, Р. Ташева, М. Станева, М. Миланова, С. Найденов, Т. Веков*

### **БОЛЕСТИ НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВАТА СИСТЕМА**

*под ред. на проф. д-р Младен Григоров, д.м.н.*

**Централна медицинска библиотека, МУ – София, 2017**

Две години след издаването на "Кардиология 2015" на читателите се предлага книгата "Болести на сърдечно-съдовата система", в която се запазва стилът на нейната

предшественица, но са съществени промени в методите за изследване на кардиолози, интернисти и други медицински специалисти, за специализанти и студенти.