УДК 616.98:578.822.2]-06:616.155-006.04]-036.1-074

Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2015, том 14, №4, с. 25–31
Pediatric Haematology/ Oncology and Immunopathology, 2015, volume 14, No 4, p. 25–31

Клинические и лабораторные проявления острой парвовирусной инфекции у детей с онкогематологическими заболеваниями

(обзор литературы и собственные клинические наблюдения)

А.А.Роппельт, А.П.Васильева, И.И.Калинина, Д.Д.Байдильдина, Е.В.Сунцова, Т.Ю.Салимова, У.Н.Петрова, И.В.Фисюн, Е.В.Райкина, О.В.Горонкова, М.А.Масчан, А.А.Масчан

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация

Парвовирус В19 (РВ19) – повсеместно-распространенный одноцепочечный ДНК-вирус, вызывающий у здоровых людей так называемую «пятую болезнь», протекающую в виде доброкачественной инфекционной экзантемы. У пациентов с нарушением эритропоэза или иммунодефицитом РВ19 может вызвать серьезные инфекционные осложнения. В данной статье приводится описание трех клинических наблюдений детей с острой парвовирусной инфекцией. У первой пациентки с наследственной сфероцитарной гемолитической анемией развился классический транзиторный апластический криз, что потребовало проведения гемотрансфузий. У второй пациентки с приобретенной апластической анемией и высоким титром РВ19, длительной лихорадкой и сыпью в связи с риском подавления функции трансплантата проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток было отложено на 2 нед. У третьей пациентки высокий титр РВ19 в костном мозге привел к длительной аплазии и удлинению сроков проведения интенсивной полихимиотерапии и, как следствие, рецидиву острого миелоидного лейкоза. Следует отметить, что два последних пациента получили трансфузии тромбоцитов от одного донора. До настоящего времени проблема диагностики, лечения и профилактики парвовирусной инфекции в гематологии/онкологии остается нерешенной и требует дальнейшего обсуждения.
Ключевые слова: дети, острая парвовирусная инфекция, транзиторный апластический криз, гематологические заболевания, онкогематологические заболевания

Clinical manifestations and laboratory features of acute parvovirus infection in children with oncohematological diseases

(Review of literature and clinical case reports)

A.A.Roppelt, A.P.Vasilyeva, I.I.Kalinina, D.D.Baidildina, E.V.Suntsova, T.Yu.Salimova, U.N.Petrova, I.V.Fisyun, E.V.Raikina, O.V.Goronkova, M.A.Maschan, A.A.Maschan

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation

Parvovirus B19 (PB19) is an ubiquitous single strand DNA-virus, which in healthy persons causes the so-called fifth disease – benign infectious exanthema. However, in patients with disturbed erythropoiesis or immune deficiencies PB19 infection can lead to potentially life-threatening syndromes. Three pediatric patients (females) with primary PB19 infection are described. One patient with hereditary spherocytosis developed a classical transitory aplastic crisis which required several blood transfusions. In a second patient with acquired aplastic anemia and high titers of PB19 in peripheral blood, long-lasting fewer, and rash hematopoietic stem cell transplantation had to be postponed for 2 weeks because of the risk of graft function suppression. In a third patient high titers of PB19 in bone marrow resulted in long-lasting aplasia and delay of scheduled intensive chemotherapy and hence, in relapse of underlying acute myeloid leukemia. Importantly that 2 of 3 patients (the second and the third one) received platelet transfusions from the same donor. So far, the problem of diagnosis, treatment and prevention of PB19 infection in patients with hematological/oncological diseases remains unresolved and needs further discussion.
Key words: children, acute parvovirus infection, transitory aplastic crisis, hematological diseases, oncohematological diseases

Для корреспонденции:

Калинина Ирина Игоревна, кандидат медицинских наук, врач-гематолог отделения детской гематологии/онкологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 7433
E-mail: irina.kalinina@fccho-moscow.ru

Статья поступила 11.08.2015 г., принята к печати 21.12.2015 г.

Парвовирусная инфекция – острое инфекционное заболевание преимущественно детского возраста, вызываемое парвовирусом В19 (РВ19) и характеризующееся разнообразными клиническими проявлениями. Большинство случаев первичного заражения РВ19 происходит в возрастной группе от 5 до 10 лет. У большинства пациентов острая парвовирусная инфекция протекает бессимптомно или

с неспецифическими гриппоподобными симптомами – лихорадкой, слабостью, головной болью, миалгиями. Наиболее типичным клинически распознаваемым проявлением острой парвовирусной инфекции является инфекционная экзантема – так называемая «пятая болезнь» (первые четыре – корь, скарлатина, краснуха и оказавшаяся несуществующей «четвертая экзантема»), при которой после 1–3-дневного периода фебрильной лихорадки развивается яркое покраснение щек (пылающие щеки, slapped cheeks) при бледном носогубном треугольнике, после чего следует период высыпания, который может длиться несколько недель. Сыпь чаще всего носит пятнисто-папулезный несливной характер. У каждого 10-го пациента в периоде высыпания наблюдаются артралгии, которые наиболее свойственны подросткам.

Гораздо серьезнее последствия острого инфицирования PB19 у детей с напряженным эритропоэзом и иммунодефицитами первичного или вторичного характера. У пациентов с врожденными гемолитическими анемиями и гемоглобинопатиями (серповидноклеточная анемия, наследственный сфероцитоз, талассемии, ферментопатии) типичным проявлением парвовирусной инфекции является транзиторный апластический криз (ТАК), в то время как у пациентов с иммунодефицитами может наблюдаться длительное тяжелое угнетение всех трех ростков кроветворения [1].

Эпидемиология

PB19 широко распространен повсеместно – с возрастом число серопозитивных лиц растет и около 80% населения старше 50 лет имеют «анамнестические» антитела к PB19 (серопозитивны). Наиболее частый путь передачи инфекции – воздушно-капельный, а основным источником инфекции являются дети школьного возраста ввиду относительно большого числа серонегативных лиц в этом возрасте и близкого контакта детей друг с другом. Кроме того, возможны вертикальный путь передачи парвовирусной инфекции от матери к плоду, инфицирование при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) или солидного органа и трансфузиях компонентов крови [2].

PB19 относится к роду *Erythrovirus*, названному так из-за своей тропности к клеткам эритроидного ряда. Вирус поражает исключительно человека и вызывает широкий спектр клинических осложнений, варьирующих от не требующей лечения инфекционной эритемы у иммунокомпетентных детей до смертельных панцитопений у иммунокомпрометированных пациентов [3].

Патогенез

Геном PB19 представлен одноцепочечной ДНК, кодирующей 2 структурных белка (VP1, VP2) и неструктурный белок (NS1). Белок VP2 составляет 95% структуры капсида и содержит рецептор- и корецепторсвязывающие домены. Белок VP1 не обязателен для построения капсида, первые его 227 аминокислот составляют уникальный регион (VP1u), который содержит участок с активностью фосфолипазы А2 (PLA2), играющий важную роль в проникновении вируса в ядро клетки. Вирионы с мутацией в PLA2-домене неспособны вызывать инфекцию. Белок NS1 обладает цитотоксическим действием, опосредуя апоптоз эритроидных и неэритроидных клеток через активацию каспаз 3 и 6 [4].

У PB19 отсутствует липидная оболочка, что, наряду со стабильностью генома, делает его чрезвычайно устойчивым к термической обработке и обработке детергентами, которая, как правило, используется для вирусной инактивации в компонентах крови [5].

Тропность PB19 к клеткам эритроидного ряда обусловлена наличием на их поверхности P-антигена – мембранного рецептора эритроцитов, определяющего группу крови системы P. Лица с генетически детерминированной нехваткой P-антигенов (встречаются с частотой 1 на 200 000 населения) имеют естественную резистентность к инфицированию PB19. P-антиген расположен преимущественно на эритроидных клетках, однако также экспрессируется на поверхности мегакариоцитов, эндотелиальных клеток, фетальных миоцитов, гепатоцитов и других клеток [6]. K.Weigel-Kelley и соавт. [7] показали, что P-антиген необходим для связывания вируса с поверхностью клетки, но недостаточен для его проникновения в клетку, т.е. необходим корецептор. Поверхностным рецептором, необходимым для развития парвовирусной инфекции, является $\alpha 5\beta 1$-интегрин, который экспрессируется на эритроидных клетках-предшественниках, что объясняет тропность PB19 к ним и репликацию вируса именно в них [7]. Также предполагают, что $\alpha 5\beta 1$-интегрин участвует в цитоплазматическом перемещении PB19, опосредуемом малой ГТФ-азой из суперсемейства Ras – Rap1 [8].

Хотя красноклеточная аплазия является самой типичной для парвовирусной инфекции, течение заболевания может сопровождаться и другими видами цитопений. Так, различают тромбоцитопению центрального и периферического генеза. Первая происходит за счет подавления мегакариоцитопоэза в костном мозге, при этом обнаруживается белок NS1, ингибирующий образование колоний мегакариоцитов. Это указывает на тканевую тропность PB19, выходящую за рамки эритроидных клеток-предшественников, и показывает, что для популяций клеток, которые непригодны для репликации вирусной ДНК, токсичными могут быть сами белки вируса. Тромбоцитопения периферического генеза происходит за счет образования антител к тромбоцитам с последующей чрезмерной гибелью тромбоцитов в ретикулоэндотелиальной системе [9]. Наконец, предложен иммунный механизм тромбоцитопении: за счет схожести структур VP-антитела перекрестно взаимодействуют с транскрипционным фактором GATA1, ингибируя его функцию и приводя к нарушению не только дифференцировки клеток эритроидного ряда, но и к нарушению пролиферации мегакариоцитов [10].

Клиническая картина

Парвовирусная инфекция – это инфекция, клиническая картина которой зависит от возраста, гематологического и иммунологического статуса пациента (рис. 1). «Пятая болезнь», артропатия, ТАК, хроническая красноклеточная аплазия, водянка плода формируют спектр клинических проявлений парвовирусной инфекции.

У иммунокомпетентных лиц парвовирусная инфекция проявляется в виде инфекционной эритемы и артропатии. Инкубационный период в среднем составляет 4–14 дней. Максимальная виремия отмечается на 8–9-е сутки и сопровождается неспецифическими вышеперечисленными сим-

птомами. На 6-й день костный мозг имеет нормальную клеточность, однако на 10-й день наблюдается практически полное отсутствие клеток-предшественников эритроидного ряда с последующим снижением вплоть до нуля количества ретикулоцитов. Угнетение эритропоэза длится около 10–15 дней, при этом концентрация гемоглобина (Hb), как правило, остается нормальной, что обусловлено длительностью жизни эритроцитов. Примерно через 3 нед от начала инфекции наступает 2-я фаза с типичной для PB19 макулопапулезной сыпью и в ряде случаев артралгией. При этом инфекционная эритема чаще наблюдается в школьном возрасте, тогда как артралгия – во взрослом возрасте, но, несмотря на возрастные отличия в клинической картине, в основе симптомов лежит один и тот же механизм – отложение иммунных комплексов в коже и синовиальной оболочке соответственно. Прогноз при парвовирусной инфекции благоприятный и лечение ограничивается симптоматической противовоспалительной терапией при артралгиях [11, 12].

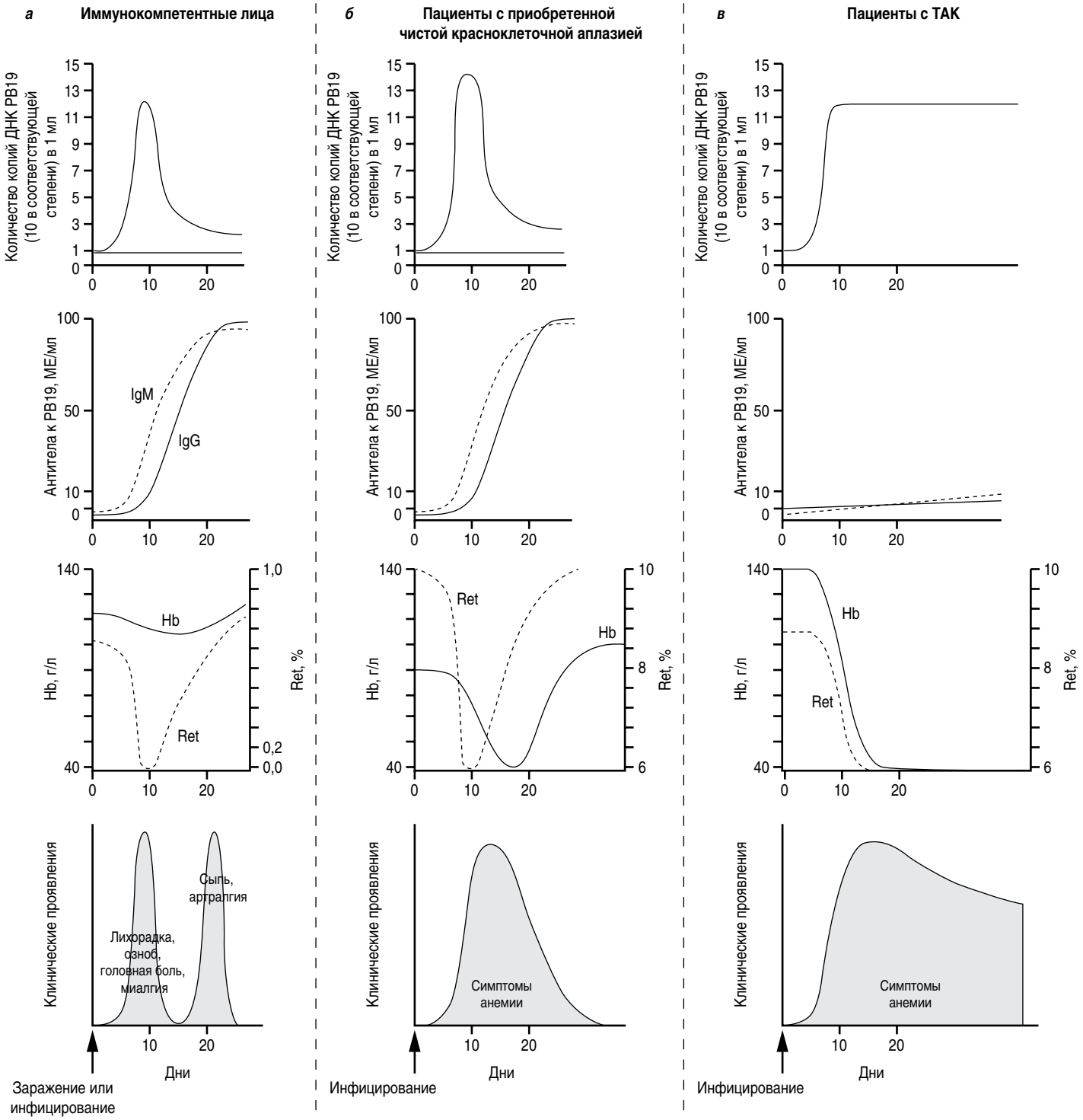


Рис. 1. **Клинические и лабораторные признаки парвовирусной инфекции у иммунокомпетентных лиц (*а*), пациентов с ТАК (*б*) и пациентов с приобретенной чистой красноклеточной аплазией (*в*)** (цит. по [11])**.**
Ret – ретикулоциты.

В группе риска по развитию серьезных осложнений парвовирусной инфекции оказываются лица со сниженной продукцией или ускоренной деструкцией клеток эритроидного ряда. Примерами таких состояний являются железодефицитная и серповидноклеточная анемии, наследственный сфероцитоз, талассемия, а также другие гемолитические анемии. Нарушение эритропоэза у пациентов с вышеперечисленными заболеваниями приводит не только к снижению количества ретикулоцитов, но и к заметному снижению концентрации Hb, так как жизненный цикл эритроцитов у них резко укорочен. Как и у иммунокомпетентных лиц заболевание начинается с продромального периода с гриппоподобными симптомами, впоследствии же развивается ТАК, характеризующийся клинической картиной тяжелой анемии. Снижение количества тромбоцитов также является характерным признаком парвовирусной инфекции, однако тяжелой тромбоцитопении практически не наблюдается. Следует помнить, что виремия максимальна именно во время криза, поэтому во избежание горизонтального распространения инфекции должна соблюдаться воздушно-капельная изоляция пациентов [13].

ТАК, как правило, встречается единожды в жизни пациента, так как вырабатываемые к вирусу антитела обеспечивают его элиминацию и эффективный пожизненный иммунитет. Будучи самоограничивающимся процессом, апластический криз вследствие резкого снижения концентрации Hb может вызвать угрожающие жизни осложнения, такие как застойная сердечная недостаточность, цереброваскулярные нарушения и острая селезеночная секвестрация. В связи с этим гемотрансфузионная терапия при необходимости должна быть проведена в кратчайшие сроки. В случае своевременной терапии прогноз благоприятный и гемопоэз вскоре восстанавливается [14].

Пациенты со сниженным иммунитетом также находятся в группе риска. К предрасполагающим состояниям для развития тяжелой парвовирусной инфекции относят врожденные иммунодефициты, лейкозы, лимфомы, миелодиспластические синдромы, ТГСК/трансплантацию солидных органов, иммуносупрессивную терапию, ВИЧ-инфекцию [15].

Клиническая картина парвовирусной инфекции у иммунокомпрометированных пациентов отличается от таковой у иммунокомпетентных. В отсутствие эффективного гуморального и/или клеточного иммунитета PB19 может вызывать длительную или постоянную супрессию костного мозга. Это приводит к хронической анемии, сопровождающейся сужением эритроидного ростка костного мозга и снижением количества ретикулоцитов, а также нейтропении и тромбоцитопении. В силу отсутствия или недостаточного количества нейтрализующих антител иммуноопосредованные симптомы (сыпь и артропатия) для иммунокомпрометированных пациентов не характерны, однако их появление возможно после назначения внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) с целью элиминации вируса в связи с образованием иммунных комплексов [16]. У пациентов с ослабленным иммунитетом и отсутствием нейтрализующих антител доказана эффективность ВВИГ: их назначение в дозе 2–3 г/кг в течение 3–5 дней приводило к повышению количества ретикулоцитов, концентрации Hb и элиминации вируса из организма [17].

Следует отметить, что кроме типичных проявлений парвовирусной инфекции, имеются сообщения о связи с PB19 таких состояний, как энцефалопатия, менингит, миокардит, аутоиммунный гепатит, тромбоцитопения, нейтропения, синдром хронической усталости. Выше был описан предполагаемый механизм тромбоцитопении, однако механизм других осложнений до конца не ясен [18].

Диагностика

Современная диагностика парвовирусной инфекции включает определение специфических иммуноглобулинов класса G и M (IgG, IgM) в сыворотке крови пациента, определение ДНК вируса в крови/костном мозге методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и морфологическое исследование аспирата костного мозга.

Специфические антитела к PB19 класса IgM появляются на 10–12-е сутки инфекции, а исчезают обычно в течение 3–4 мес, хотя иногда обнаруживаются и дольше. Появление антител класса IgM совпадает с появлением сыпи или артралгиями, а в случаях ТАК антитела обнаруживают через несколько дней после его развития. L.Anderson и соавт. [19] показали, что PB19-виремия предшествует появлению специфических антител класса IgM и что IgM-антитела сохраняются в течение нескольких недель после элиминации вируса. Таким образом, в крови пациента на ранней стадии парвовирусной инфекции IgM-антитела могут отсутствовать, но ПЦР будет положительной. На поздних же стадиях парвовирусной инфекции ПЦР может быть отрицательной, но в крови могут определяться IgM-антитела.

Переключение иммунного ответа на IgG-антитела происходит вскоре после появления IgM-антител, и именно IgG-антитела, обладающие высокой авидностью, обеспечивают пожизненный иммунитет к PB19. Однако в качестве диагностического теста на острую парвовирусную инфекцию определение IgG-антител менее информативно, ввиду большого количества серопозитивных лиц в общей популяции.

Особое значение ПЦР-диагностика приобретает у иммунокомпрометированных пациентов, у которых отсутствует адекватное антителообразование. Специфические IgG- и IgM-антитела могут не обнаруживаться или присутствовать в низких титрах, при этом в крови будет определяться большое количество копий вирусной ДНК – часто более 10^{12} копий/мл [20]. У пациентов с иммунодефицитом положительная ПЦР при исследовании крови свидетельствует об острой или хронической инфекции, тогда как положительная ПЦР при исследовании костного мозга может указывать либо на острый процесс, либо на перенесенную инфекцию. Даже среди здоровых людей, перенесших парвовирусную инфекцию, около 2% остаются ПЦР-позитивными [21].

Морфологически костный мозг характеризуется отсутствием созревающих клеток-предшественников эритроидного ряда, что обусловлено цитопатическим действием PB19 и наличием в период острой парвовирусной инфекции характерных гигантских пронормобластов [22] (рис. 2).

Лечение и прогноз

Лечение парвовирусной инфекции в каждом конкретном случае зависит от клинической картины и иммунного и гематологического статуса пациента. Иммунокомпетентные па-

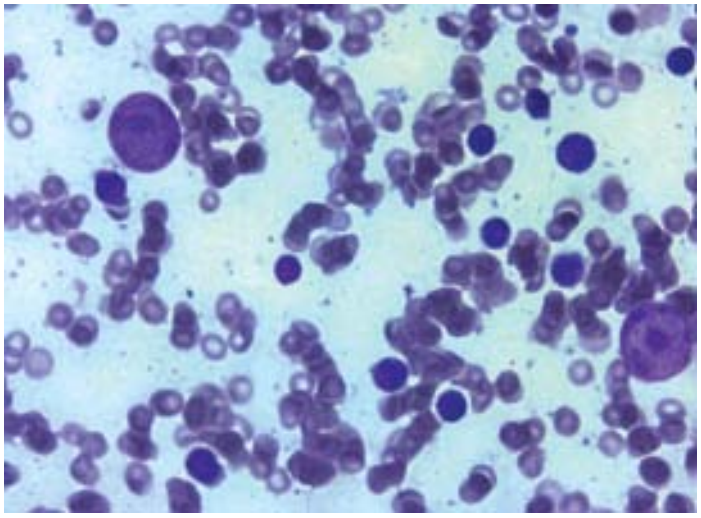


Рис. 2. **Микроскопическая картина аспирата костного мозга, демонстрирующая гигантские, многоядерные эритробласты и пронормобласты** (окраска по Райту–Гимзе, ув. × 60) (цит. по [16]).



Рис. 3. **Сыпь у пациентки с острой парвовирусной инфекцией** (клиническое наблюдение №2)**.**

циенты нуждаются лишь в наблюдении и в ряде случаев в симптоматической терапии (противовоспалительные и обезболивающие средства), тогда как пациентам с онкогематологическими заболеваниями зачастую необходимо энергичное терапевтическое вмешательство. Пациенты с ТАК с низкой концентрацией Hb нуждаются в экстренной гемотрансфузионной терапии. Оптимальным методом лечения иммунокомпрометированных пациентов являются высокие дозы ВВИГ, а при развитии тяжелых цитопений – также заместительная терапия компонентами крови. В целом, при парвовирусной инфекции прогноз благоприятный, однако при развитии тяжелых цитопений требуется своевременное высокоспециализированное лечение.

Ниже представлены клинические наблюдения парвовирусной инфекции у иммунокомпрометированных пациентов и у пациентов со сниженной продукцией или ускоренной деструкцией клеток эритроидного ряда.

Клиническое наблюдение №1

В феврале 2008 г. девочке 5 лет на основании клинико-лабораторных данных (снижение концентрации Hb до 80 г/л, микросфероцитоз, спленомегалия – селезенка выступала на 4 см из-под края реберной дуги) был впервые установлен диагноз наследственной сфероцитарной гемолитической анемии. В течение длительного периода состояние ребенка оставалось стабильным, и девочка наблюдалась в амбулаторных условиях по месту жительства. Гемотрансфузий не получала. В мае 2009 г. перенесла острую респираторную вирусную инфекцию, и в связи с ухудшением состояния была госпитализирована в отделение общей гематологии Российской детской клинической больницы Минздрава России (Москва). При осмотре обращали на себя внимание желтушность кожных покровов, спленомегалия (селезенка выступала на 5 см из-под края реберной дуги). В общем анализе крови Hb 37 г/л, ретикулоциты 1,2%, тромбоциты 79,0 × 10^9/л, в биохимическом анализе крови – повышение активности лактатдегидрогеназы до 436 МЕ/л. Проведены исследования на наличие оппортунистических инфекций (корь, краснуха), результаты отрицательные. При исследовании методом ПЦР в крови выявлен PB19. Таким образом, пациентке был установлен диагноз: наследственная сфероцитарная гемолитическая анемия; апластический криз; острая парвовирусная инфекция. В качестве лечения проводили трансфузии эритроцитной массы. В дальнейшем произошла постепенная элиминация вируса и клинико-лабораторные данные вернулись к исходным значениям. Период наблюдения после ТАК составил более 5 лет, концентрация Hb остается стабильной, сохраняется ретикулоцитоз.

Клиническое наблюдение №2

Девочка 6 лет в августе 2013 г. поступила в Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии (ФНКЦ ДГОИ) им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (Москва) с направляющим диагнозом: идиопатическая тромбоцитопения, установленным по месту жительства в июле 2013 г. Проведенная по месту жительства терапия ВВИГ оказалась без эффекта, помимо снижения количества тромбоцитов в гемограмме отмечалось снижение концентрации Hb и количества гранулоцитов. После проведенного комплексного обследования в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России установлен диагноз: приобретенная апластическая анемия, тяжелая форма. В связи с наличием HLA-совместимого родственного донора (сестра) пациентке было начато предтрансплантационное обследование, во время которого она неоднократно получала гемотрансфузии. В связи с фебрильной нейтропенией проводили эмпирическую комбинированную антибактериальную терапию с полным эффектом. Однако через 1 нед после нормализации температуры тела возник повторный эпизод фебрильной лихорадки, и еще через 1 нед появилась генерализованная сливная пятнисто-папулезная сыпь с выраженным зудом (рис. 3). Для исключения инфекционной этиологии сыпи был проведен иммуноферментный анализ на наличие вирусов кори и краснухи, IgM-антитела не выявлены. При исследовании крови на PB19 методом ПЦР обнаружено 345 048 копий ДНК вируса в 1 мл. В течение 3 дней проводили терапию ВВИГ, титр PB19 через 2 нед снизился

до 7289 копий/мл, через 3 мес произошла полная элиминация вируса. В связи с РВ19-виремией и риском подавления функции трансплантата проведение ТГСК было отложено на 2 нед. На последующее приживление и функционирование трансплантата парвовирусная инфекция не повлияла. В настоящее время ребенок наблюдается в поликлинике ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, сохраняется полный гематологический ответ, РВ19 полностью элиминирован.

Клиническое наблюдение №3

Девочка 8 лет поступила в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России в июле 2013 г. После проведенного обследования установлен диагноз: острый миелоидный лейкоз, М4-вариант, t(9;11). Начата специфическая терапия по протоколу ОМЛ-ММ-2006 для группы промежуточного риска согласно стратификации. После блока индукционной терапии, включавшей цитозин-арабинозид (Ara-C) + даунорубицин + этопозид, затем высокие дозы AraC (HDAra-C) + митоксантрон, достигнута парциальная ремиссия – в костном мозге 6,5% бластных клеток при полной нормализации показателей общего анализа крови. После проведения блока консолидации (кладрибин + HDAra-C + идарубицин) у ребенка развились множественные инфекционные осложнения (пансинусит, инвазивная грибковая инфекция легких, язвенно-некротический стоматит, гингивит, целлюлит, глоссит), также наблюдалась папулезная сыпь на лице, туловище, руках, не сопровождавшаяся зудом. Проводили дифференциальную диагностику между токсико-аллергической реакцией и вирусным поражением. Проведена биопсия кожи, вирусологическое исследование отрицательное. С учетом наличия массивных очагов инфекции и агранулоцитоза ребенку проводили инфузии донорских гранулоцитов, заместительные гемотрансфузии, комплексную антибактериальную и противогрибковую терапию.

В связи с длительной аплазией кроветворения на 106-е сутки от окончания блока полихимиотерапии ребенку была выполнена пункция костного мозга, с помощью ПЦР был обнаружен РВ19 в титре, превышающем 10 000 000 копий/мл. При исследовании периферической крови титр РВ19 составил 1 500 000 копий/мл. С учетом столь высокого титра РВ19 в костном мозге, периферической крови и глубокой цитопении последняя была расценена как проявление парвовирусной инфекции. Проводили терапию ВВИГ в дозе 3 г/кг. Титр РВ19 в периферической крови определяли еженедельно, постепенно он снижался. На 125-е сутки от окончания блока полихимиотерапии у ребенка по-прежнему наблюдалась аплазия кроветворения (лейкоциты 1,37 × 10^9/л, нейтрофилы 0,48 × 10^9/л, Hb 80 г/л, тромбоциты 23,0 × 10^9/л). Ребенку была выполнена контрольная костномозговая пункция, в костном мозге обнаружено 30% бластных клеток, при цитогенетическом исследовании выявлена транслокация t(9;11), титр РВ19 в костном мозге составлял 67 500 копий/мл, в периферической крови – 1460 копий/мл. Таким образом, у пациентки был зарегистрирован рецидив основного заболевания. В дальнейшем ей была проведена противорецидивная химиотерапия с последующей гаплоидентичной ТГСК от матери. На настоящий момент период наблюдения составляет около одного года, ребенок находится в ремиссии основного заболевания, РВ19 в периферической крови и костном мозге не определяется.

Таким образом, клиническое наблюдение №1 демонстрирует классический ТАК у пациентки с ускоренными процессами как продукции, так и деструкции эритроцитов. В результате парвовирусной инфекции возникло резкое углубление анемии с ретикулоцитопенией и редукцией эритроидного ростка в костном мозге. Кроме того, арегенераторную анемию сопровождала умеренная тромбоцитопения. Нормализация клинико-лабораторных показателей после проведенной симптоматической терапии совпала по времени с началом выработки нейтрализующих антител у иммунокомпетентных лиц с последующей элиминацией РВ19. Путь передачи РВ19 у данной пациентки, вероятнее всего, воздушно-капельный, так как до криза она не получала гемотрансфузий.

Клинические наблюдения №2 и №3 представляют интерес с точки зрения парвовирусной инфекции как фактора, влияющего на плановую терапию: в первом случае в результате инфекции было отложено проведение ТГСК, а во 2-м случае парвовирусная инфекция могла сыграть не последнюю роль в развитии рецидива основного заболевания (длительная аплазия, не позволившая продолжить интенсивную химиотерапию). Кроме того, ретроспективно было обнаружено, что обе пациентки практически одновременно получили трансфузии концентрата тромбоцитов от одного и того же донора, что с большой долей вероятности позволяет говорить о трансфузионном пути передачи РВ19. Последний факт говорит о том, что компоненты крови, переливаемые иммунокомпрометированным пациентам, должны подвергаться дополнительным этапам вирус-инактивации.

Таким образом, парвовирусная инфекция – это заболевание, клинические проявления которого зависят от возраста и, особенно, от сопутствующей патологии, а именно наличия гемолиза или дисфункции эритроидного ростка, а также от иммунологической компетентности пациента. Парвовирусная инфекция у пациентов с нарушением гемопоэза может приводить к развитию угрожающей жизни арегенераторной анемии. Кроме имеющихся предрасполагающих факторов, группу риска данные пациенты составляют еще и потому, что многие из них нуждаются в проведении заместительной терапии эритроцитной массой, а значит, имеют повышенный риск инфицирования РВ19, что продемонстрировано на примере клинических наблюдений. К сожалению, обследование доноров методом ПЦР на предмет выявления РВ19 не пригодно в качестве скринингового метода ввиду высокой стоимости. Сбор анамнеза на предмет выявления гриппоподобных симптомов в ближайшие 2–3 нед и определение количества ретикулоцитов в крови доноров, безусловно, уступают ПЦР, но, вероятно, могут являться хотя бы минимальным скрининговым методом.

Настороженность в плане парвовирусной инфекции должна присутствовать, так как случаи вирус-ассоциированной панцитопении или угнетения отдельных ростков кроветворения могут быть ошибочно расценены как рецидив гемобластоза, отторжение трансплантата, другая инфекция или гематологическая лекарственная цитотоксичность. Поэтому в случае труднообъяснимых цитопений парвовирусная инфекция должна быть включена в круг диагностического поиска.

Литература/References

1. Balkhy HH, Sabella C, Goldfarb J. Parvovirus: a review. Bull Rheum Dis. 1998; 47(3):4-9.
2. Sant'Anna AL, Garcia Rde C, Marzoche M, da Rocha HH, Paula MT, Lobo CC, et al. Study of chronic hemolytic anaemia patients in Rio de Janeiro: prevalence of anti-human parvovirus B19 IgG antibodies and the development aplastic crises. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2002;44(4):187-90.
3. Tolfvenstam T, Broliden K. Parvovirus B19 infection. Semin Fetal Neonatal Med. 2009;14(4):218-21.
4. Servant-Delmas A, Lefrère JJ, Morinet F, Pillet S. Advances in human B19 erythrovirus biology. J Virol. 2010;84(19):9658-65.
5. Juhl D, Steppat D, Görg S, Hennig H. Parvovirus B19 infections and blood counts in blood donors. Transfus Med Hemother. 2014;41(1):52-9.
6. Lunardi C, Tinazzi E, Bason C, Dolcino M, Corrocher R, Puccetti A. Human parvovirus B19 infection and autoimmunity. Autoimmun Rev. 2008;8(2):116-20.
7. Weigel-Kelley KA, Yoder MC, Srivastava A. Alpha5beta1 integrin as a cellular coreceptor for human parvovirus B19: requirement of functional activation of beta1 integrin for viral entry. Blood. 2003;102(12):3927-33.
8. Weigel-Van Aken KA. Pharmacological activation of guanine nucleotide exchange factors for the small GTPase Rap1 recruits high-affinity beta1 integrins as coreceptors for parvovirus B19: improved ex vivo gene transfer to human erythroid progenitor cells. Hum Gene Ther. 2009; 20(12):1665-78.
9. Heegaard ED, Brown KE. Human parvovirus B19. Clin Microbiol Rev. 2002. 15(3):485-505.
10. Gutiérrez L, Tsukamoto S, Suzuki M, Yamamoto-Mukai H, Yamamoto M, Philipsen S, et al. Ablation of Gata1 in adult mice results in aplastic crisis, revealing its essential role in steady-state and stress erythropoiesis. Blood. 2008;111(8):4375-85.
11. Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. N Engl J Med. 2004;350(6):586-97.
12. Rogo LD, Mokhtari-Azad T, Kabir MH, Rezaei F. Human parvovirus B19: a review. Acta Virol. 2014;58(3):199-213.
13. Smith-Whitley K, Zhao H, Hodinka RL, Kwiatkowski J, Cecil R, Cecil T, et al. Epidemiology of human parvovirus B19 in children with sickle cell disease. Blood. 2004;103(2):422-7.
14. Harris JW. Parvovirus B19 for the hematologist. Am J Hematol. 1992;39(2):119-30.
15. Egbuna O, Zand MS, Arbini A, Menegus M, Taylor J. A cluster of parvovirus B19 infections in renal transplant recipients: a prospective case series and review of the literature. Am J Transplant. 2006;6(1):225-31.
16. Florea AV, Ionescu DN, Melhem MF. Parvovirus B19 infection in the immunocompromised host. Arch Pathol Lab Med. 2007;131(5):799-804.
17. Broliden K, Tolfvenstam T, Norbeck O. Clinical aspects of parvovirus B19 infection. J Intern Med. 2006;260(4):285-304.
18. Servey JT, Reamy BV, Hodge J. Clinical presentations of parvovirus B19 infection. Am Fam Physician. 2007;75(3):373-6.
19. Anderson LJ, Tsou C, Parker RA, Chorba TL, Wulff H, Tattersall P, et al. Detection of antibodies and antigens of human parvovirus B19 by enzyme-linked immunosorbent assay. J Clin Microbiol. 1986;24(4):522-6.
20. Kurtzman GJ, Cohen BJ, Field AM, Oseas R, Blaese RM, Young NS. Immune response to B19 parvovirus infection and an antibody defect in persistent viral infection. J Clin Invest. 1989;84(4):1114-23.
21. Heegaard ED, Petersen BL, Heilmann CJ, Hornsleth A. Prevalence of parvovirus B19 and parvovirus V9 DNA and antibodies in paired bone marrow and serum samples from healthy individuals. J Clin Microbiol. 2002;40(3):933-6.
22. Sharada Raju R, Nalini Vinayak K, Madhusudan Bapat V, Preeti Balkisanji A, Shaila Chandrakant P. Acute human parvovirus B19 infection: cytologic diagnosis. Indian J Hematol Blood Transfus. 2014;30(Suppl. 1):133-4.

Информация о соавторах:

Роппельт Анна Артуровна, врач-аллерголог-иммунолог отделения иммунологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 6223
E-mail: roppelt_anna@mail.ru

Васильева Анна Петровна, врач-педиатр отделения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток №2 Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 6537
E-mail: anna.vasilieva1988@gmail.com

Байдильдина Дина Дамировна, кандидат медицинских наук, врач-гематолог отделения детской гематологии/онкологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 7433
E-mail: ogdk@yandex.ru

Сунцова Елена Викторовна, врач-гематолог отделения детской гематологии/онкологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 7433
E-mail: ogdk@yandex.ru

Салимова Татьяна Юрьевна, врач-онколог отделения детской гематологии/онкологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 7433
E-mail: ogdk@yandex.ru

Петрова Ульяна Николаевна, кандидат медицинских наук, врач-гематолог отделения детской гематологии/онкологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 7433
E-mail: ogdk@yandex.ru

Фисюн Иван Владимирович, врач-гематолог отделения детской гематологии/онкологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 7433
E-mail: ogdk@yandex.ru

Райкина Елена Владиславовна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией молекулярной биологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 5410
E-mail: e_raikina@inbox.ru

Горонкова Ольга Владимировна, врач-гематолог, старший научный сотрудник отдела депрессий кроветворения, миелоидных лейкозов и наследственных болезней Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 7433
E-mail: ogdk@yandex.ru

Масчан Михаил Александрович, доктор медицинских наук, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 7538
E-mail: mmaschan@yandex.ru

Масчан Алексей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора, директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6595
E-mail: amaschan@mail.ru