

© ЗЫКОВА Т.А., ШЕВЯКОВА Е.А., 2018
УДК 616-006.04-06:616.98:578.822.2]-048

Зыкова Т.А., Шевякова Е.А.

ПАРВОВИРУС В19: ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону

♦ В обзоре представлены сведения о распространённости парвовирусной В19 инфекции, подробно рассмотрена широта её распространения в различных регионах России. Дана краткая характеристика различных клинических проявлений парвовирусной инфекции. Более детально освещена роль парвовируса В19 в развитии онкопатологий и, в частности, онкогематологических заболеваний, процент инфицированности среди пациентов, показана важность своевременной лабораторной диагностики данной инфекции.

Ключевые слова: обзор; лабораторная диагностика; онкогематология; онкология; парвовирус В19; парвовирусная инфекция; распространение.

Для цитирования: Зыкова Т.А., Шевякова Е.А. Парвовирус b19: особенности распространения у онкологических больных. *Российский медицинский журнал*. 2018; 24(4): 206-212. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-4-206-212>

Для корреспонденции: Шевякова Елена Андреевна, биолог лаборатории вирусологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, 344034, Ростов-на-Дону, E-mail: eash.2016@yandex.ru

Zykova T.A., Shevyakova E.A.

PARVOVIRUS B19: FEATURES OF PREVALENCE IN ONCOLOGICAL PATIENTS

“The Rostov Research Institute of Oncology”, 344037, Rostov-on-Don, Russian Federation

♦ The review provides information on the prevalence of parvovirus B19 infection, its spread in various regions of Russia is examined in detail. A brief description of various clinical manifestations of parvovirus infection is given. In more detail, the review discusses the role of parvovirus B19 in the development of cancer and, in particular, oncohematological diseases, the percentage of infection among patients; the importance of timely laboratory diagnosis of this infection is shown.

Keywords: review; laboratory diagnostics; oncohematology; oncology; parvovirus B19; parvovirus infection; prevalence.

For citation: Zykova T.A., Shevyakova E.A. Parvovirus b19: features of prevalence in oncological patients. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2018; 24(4): 206-212. (In Russ.)
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-4-206-212>

For correspondence: Elena A. Shevyakova, biologist of the laboratory of virology «Rostov Research Institute of Oncology», 344044, Rostov-on-Don, Russian Federation, E-mail: eash.2016@yandex.ru

Information about author:

Zykova T.A. <http://orcid.org/0000-0001-5345-4872>

Shevyakova E.A. <http://orcid.org/0000-0002-4232-6733>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 24.01.18
Accepted 20.03.18

Введение

В настоящее время не вызывает сомнений важная роль оппортунистических инфекций в развитии онкологических заболеваний, так как они являются причиной высокого процента смертности среди больных. Активно ведётся изучение различных возбудителей таких инфекций; в последние годы исследователи всего мира всё чаще проявляют интерес к парвовирусу В19 (В19V). Онкологические больные по ряду причин подвергаются высокому риску инфицирования данным патогеном, которое может привести к крайне тяжёлым осложнениям, а данные по изучению распространённости В19V (как среди доноров, так и среди пациентов) по-прежнему весьма скудны. Данный обзор посвящён систематизации имеющихся на настоящий момент сведений о широте распространения вируса на территории РФ в сравнении с другими странами, в особенности о статистике его проявлений среди онкологических больных.

Общие сведения

В19V представляет собой безоболочечный термостабильный вирус с одноцепочечной ДНК, принадлежащий к роду Erythrovirus, семейству Parvoviridae. Основной путь передачи возбудителя – воздушно-капельный, также возможны трансплацентарный, трансфузионный,

трансплантационный пути заражения. Эпидемические подъёмы заболеваемости парвовирусной инфекцией (ПВИ) наблюдаются каждые 3–6 лет [1–4].

ПВИ – широко распространённое заболевание, из её клинических проявлений наиболее известны «пятая болезнь», «синдром пощечины», описанные ещё до открытия самого возбудителя [5, 6]. На настоящий же момент благодаря активному совершенствованию методов детекции парвовируса (ПВ) и способов выявления его генома установлено, что инфекция В19V ассоциирована с весьма широким спектром клинических манифестаций. Некоторые из них достоверно установлены, некоторые все ещё остаются весьма противоречивыми; как бы то ни было, роль данного возбудителя в клинической практике до сих пор явно недооценена. В настоящее время инфекция В19V рассматривается не только как составная часть TORCH-комплекса, но и как серьёзная проблема для иммунокомпрометированных лиц и пациентов с нарушениями кроветворения [6–8].

В19V обладает высоким сродством к клеткам-предшественникам эритроцитов: оно обусловлено присутствием на их поверхности Р-антигена, благодаря которому ПВ способен проникать внутрь клетки. Р-антиген обнаружен также на поверхности клеток эндотелия, плаценты, печени, миокарда, лёгких, почек, синови-

альных оболочек, что объясняет широту спектра ПВ-ассоциированных патологий. Характер проявлений ПВИ во многом определяется особенностями иммунологического и гематологического статуса человека. Помимо наиболее известных и распространённых проявлений – инфекционной эритемы, спонтанных аборт у беременных, неиммунной водянки и гибели плода, В19V способен вызывать хроническую гемолитическую анемию и апластический криз у лиц с заболеваниями крови и у больных с нарушениями в иммунной системе, а также разнообразные поражения соединительной ткани, артриты и артралгии, заболевания нервной системы, тромбозы, миокардит, гепатит и посттрансплантационные осложнения [1, 4, 6–10].

Распространённость в мире

Согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра, ПВИ человека регистрируется под шифром B08.3 как «инфекционная эритема». Во многих странах это заболевание не входит в перечень инфекций, подлежащих обязательной регистрации, в связи с чем затруднена оценка истинной распространённости ПВИ. Считается, что ПВИ весьма широко распространена по всему земному шару и наблюдается в любой сезон года как в эпидемическом, так и спорадическом варианте [7, 11].

В популяции частота обнаружения антител IgG к В19V повышается с возрастом [12–14]. Среди населения стран Европы частота обнаружения антител к В19V, серологических маркёров перенесённой инфекции, к возрасту 70 лет составляет 60–70%. Несмотря на столь высокую частоту обнаружения антител к В19V, вирусемия с выявлением ДНК В19V встречается значительно реже и в среднем едва превышает 1%. Согласно данным многоцентровых исследований, общая картина частоты распространённости В19V в разных странах примерно одинакова (как по уровню антител к вирусу, так и по выявляемости ДНК в крови). Распространённость вируса в странах Европы несколько различается. В скандинавских странах (преимущественно в Финляндии) распространённость В19V выше, чем в других европейских странах [15–19].

Распространённость в России

Очевидно, что наибольший интерес в изучении данного вопроса представляет распространённость В19V в нашей стране. Считается, что ПВ В19 широко распространён среди населения (80% имеют антитела IgG к данному возбудителю). Однако поскольку в настоящее время в РФ нет регистрации ПВИ, неизвестны истинные масштабы её распространённости, не разработан алгоритм лабораторной диагностики, единичны сведения о циркулирующих генотипах патогена. Несмотря на широкую распространённость, проявления ПВИ достаточно редко распознаются практическими врачами, так как характеризуются неярко выраженными, общими для многих экзантемных заболеваний, симптомами, что обуславливает ошибки в диагностике заболевания [20–22]. В последние годы в связи с возрастающей очевидностью проблемы появляется всё больше отечественных исследований, посвящённых именно вопросам корректной диагностики и оценки реальной распространённости В19V в различных регионах РФ.

Большинство подобных исследований были посвящены оценке распространённости ПВИ среди «корепод-

обных заболеваний»: в Северо-Западном федеральном округе она составила в среднем 12,5%, в Южном федеральном округе доля В19V составила 8% [21–23]. Широкое распространение ПВИ среди здоровых людей было показано в Москве: около 60% лиц возрастной группы 30 лет и старше перенесли ПВИ в прошлом, что тоже соответствует данным литературы о распространённости ПВИ в мировой популяции [24]. У здоровых людей разного возраста Ростовской области антитела IgG к В19V были выявлены во всех возрастных группах: среди 3–4- и 9–10-летних детей с одинаковой частотой – 10 и 11% соответственно; среди подростков 15–17 лет – 33%; молодых людей 23–25 лет – 57%. Общее число серопозитивных по В19V лиц составило 27%. Среди пациентов с неопределённой клинической картиной (длительная лихорадка, слабость, лимфаденопатия) ДНК В19V была обнаружена в 9,4% случаев. Полученные данные свидетельствуют об умеренном, по сравнению с другими территориями, распространении ПВИ на территории Ростовской области во всех возрастных группах населения [23, 25].

Сведения о доле ПВИ в общем числе экзантемных заболеваний, несомненно, важны, однако гораздо острее в онкологическом контексте стоит вопрос о её распространённости среди доноров, чья кровь может служить для гемотрансфузий, изготовления различных иммунобиологических препаратов, используемых при терапии онкологических заболеваний. В острой фазе заболевания В19V может присутствовать в крови в очень высокой концентрации – до 10^{12} копий/мл. Таким образом, при пулировании плазмы от различных доноров в производстве компонентов для трансфузий может быть достаточно одного положительного образца для заражения всего объёма [26–28]. ПВ В19 термостабилен, поэтому инфицирование возможно также и при переливании препаратов, получаемых в результате переработки донорской крови. Уже сейчас в применении препаратов иммуноглобулинов человека неврологические показания составляют 42%, иммунодефициты – 33%, гематоонкология – 18% мирового потребления. Вопрос безопасности препаратов иммуноглобулинов человека прежде всего рассматривается в аспекте обеспечения вирусной безопасности, так как для их производства используется биологический материал, потенциально содержащий возбудителей гемотрансмиссивных инфекций. ПВ В19 относится к одному из основных вирусных контаминантов, однако он до сих пор с трудом поддаётся современным методам инактивации, эффективных преимущественно для оболочечных вирусов. Несмотря на предпринимаемые усилия по совершенствованию методов инактивации и элиминации, полная гарантия безопасности препаратов иммуноглобулинов человека отсутствует [29].

Показано, что частота встречаемости В19V среди доноров различных стран мира колеблется в пределах 0,5–1,3% [19, 28]. Частота обнаружения ДНК В19V в крови доноров на территории РФ составила 1,0–1,3%, что соответствует частоте в других европейских и азиатских странах. Впервые обнаружено локальное повышение уровня инфицированности В19V (8%, декабрь 2008 г., Балашиха, Россия), что необходимо учитывать при анализе популяционных данных, а также при планировании выездной деятельности службы крови [30]. Исследование М.А. Элиджаевой и соавт. [28] показало, что частота выявления В19V у доноров СПК ГНЦ (Москва)

и Республиканской СПК (Грозный) составила 1,9%, а образцов с потенциально опасной для инфицирования вирусной нагрузкой (более 10^4 копий/мл) было 0,5% от общего числа, т. е. встречаемость ПВ В19 у российских доноров в данной популяции в 1,5–2 раза выше, чем таковая, установленная многоцентровыми исследованиями за рубежом [28]. Авторы объясняют это сезонностью заболевания и недостаточным размером выборки. В другом исследовании, выполненном Е.В. Филатовой и соавт. в 2013 г. [31], была определена частота выявления генетических и серологических маркеров ПВ В19 в производственных пулах плазмы для фракционирования отечественных производителей препаратов крови. ДНК В19В обнаружена в 80% пулов, при этом в 37% случаев вирусная нагрузка превышала установленный для В19В уровень инфекционности, равный 10^4 копий/мл (для сравнения за рубежом процент инфицированности пулов плазмы составил 60, из них 35 в высокой концентрации [32]). Среди ДНК-негативных пулов вирусспецифические антитела выявлены в 29% случаев. ДНК-позитивные пулы с концентрацией вирусного генома менее 10^4 копий/мл и более 10^4 копий/мл содержали антитела к В19В в 54 и 32% случаев соответственно. В работе [19] также исследовалась частота выявления ДНК В19В среди доноров плазмы для фракционирования в пределах нескольких регионов РФ: в среднем она составила 0,55% (максимальная инфицированность наблюдалась в Республике Марий Эл – 3,92%, минимальная – в Кировской области, 0,27%). При этом высокая вирусная нагрузка (более 10^4 МЕ/мл) обнаружена в 0,11% случаев. Эти данные в большей степени сопоставимы с результатами, полученными в зарубежных странах, и не превышают их, что может объясняться большим масштабом выборки и учётом факторов сезонности.

В19В при онкологических заболеваниях

Очевидно, что онкологические больные характеризуются крайне ослабленным состоянием иммунной системы и оппортунистические инфекции развиваются у них на этапах как опухолевого роста, так и противоопухолевой терапии. Все составляющие современного комплексного лечения злокачественных новообразований (хирургическое, химиотерапевтическое и радиологическое) оказываются факторами, индуцирующими иммуносупрессию, что повышает вероятность развития других заболеваний, чаще всего инфекционной природы. Инфекции у таких лиц протекают более тяжело, чем обычно, и могут послужить дополнительной причиной гибели. И действительно, еще в 1991 г. анализ причин смерти онкологических больных выявил, что инфекционные осложнения являлись причиной гибели примерно 1/3 онкологических больных (29–32%). На фоне сниженной иммунорезистентности высока вероятность развития и ПВИ В19, которая может усугублять течение патологического процесса, протекая в виде моно- или микстинфекции, достигая при этом 12–20% в общем числе возбудителей [10].

По данным Н. Rollag и соавт. [33], антитела к В19В не всегда полностью инактивируют вирус, персистенция которого продолжается в минимальных концентрациях, но предупреждают развитие заболевания. У здоровых людей после перенесённой инфекции сохраняется длительный иммунитет, однако у лиц с ослабленным иммунитетом описаны случаи повторного заражения и персистенции инфекции, хронического инфицирова-

ния ПВ В19 костного мозга [6, 9, 13]. Латентное, субклиническое течение вирусной инфекции у иммунокомпрометированных больных может стать причиной запоздалой диагностики острой инфекции В19В или реактивации латентной формы. У иммунокомпрометированных лиц первичное инфицирование В19В может проявляться длительной репликацией вируса без адекватного иммунного ответа вследствие проводимой длительной иммуносупрессивной терапии или изменчивости молекулярно-генетических характеристик вируса [18]. Иммуносупрессивная терапия существенно влияет на формирование как клеточного, так и гуморального иммунного ответа. В связи с этим динамика появления антител IgM и IgG к вирусу В19 у иммунокомпрометированных людей отличается от таковой у здоровых. Если виремия у таких больных приходится на период иммунодефицита (в том числе как результат иммуносупрессивной терапии), IgG-антитела к ПВ могут не вырабатываться. В итоге инфицирование В19В в состоянии иммунодефицита приводит к тяжёлой анемии вплоть до парциальной красноклеточной аплазии костного мозга. Имеются данные, что В19В может приводить и к фульминантному гепатиту у иммунокомпрометированных больных [9].

Затруднение в диагностике связано с тем, что больные злокачественными новообразованиями хоть и имеют высокий риск инфицирования В19В, но из-за ослабленного иммунного ответа серологические и клинические признаки этой инфекции зачастую могут быть не выражены, и диагноз должен устанавливаться на основании клеточного состава при исследовании костного мозга. Благодаря активному внедрению методов молекулярной диагностики процесс выявления В19В может быть значительно упрощён. Однако и ПЦР-исследований бывает недостаточно: неоднократно описывались случаи выявления IgM-антител при отсутствии ДНК В19В. Это подчёркивает необходимость сочетания иммуноферментного анализа и ПЦР-диагностики [10, 34].

Имеются различного рода данные о частоте выявления В19В среди онкологических больных, которые, ввиду малочисленности, пока не поддаются обобщению. К примеру, есть единичные упоминания о связи В19В и глубокой нейтропении у больного, прооперированного по поводу рака толстой кишки, что требует дальнейших исследований [10]. В индийском исследовании [35] у детей с различными солидными опухолями, находящихся на химиотерапии, острая ПВИ с образованием IgM была выявлена в 33,3% случаев, ДНК-виремия – в 26% (от 10^2 до 10^{12} копий/мл). При этом была установлена достоверная ассоциация инфицирования ПВ В19 с наличием гемотрансфузий и с последующей тяжёлой анемией и тромбоцитопенией. Согласно данным [36] у детей и подростков процент ДНК-виремии при солидных опухолях составил 24.

В отечественном исследовании, проведённом в Омской области, из всех онкологических больных серопозитивными по ПВИ были в среднем около 51%, тогда как в контрольной группе этот показатель составил 5%. По нозологической структуре 20% составляли больные меланомой, остальные 80% – лимфомами. У 34% больных, обследованных на специфические антитела к В19В, был выявлен активный инфекционный процесс: высокое содержание антител классов М и G (порядка 44,7 и 3,6 ЕД/мл соответственно). У двоих отсутствовало переключение с выработки IgM на IgG. У 17% определялись только

специфические антитела класса G к В19V, указывающие на стихающий инфекционный процесс [10].

В19V при онкогематологических заболеваниях

Очевидно, что поражение системы крови, вызываемое В19V, у онкологических больных в наибольшей степени опасно для лиц с гематологическими заболеваниями. По данным литературы, среди взрослых больных гемобластомами и детей, больных гемобластомами, частота обнаружения ДНК В19V составляет от 15 до 45% [18]. Высокая распространённость персистирующего ПВ В19 у гематологических больных может объясняться не только биологией возбудителя (его нацеленностью на систему крови), но и большим риском заражения пациентов при многократных гемотрансфузиях, контактами с инфицированными больными внутри отделения и заражением на фоне тяжёлых анемий и иммунодефицитов. Учитывая, что распространённость В19V в популяции доноров приближается к 1% и отсутствует тестирование на ДНК В19V компонентов крови для больных с заболеваниями системы крови, вклад трансфузионного пути инфицирования больных считается весьма существенным [37]. Однако данные, полученные И.С. Февралевой и соавт. [18], оказались несколько противоречивыми: разница по частоте обнаружения ДНК В19V у больных, получавших и не получавших трансфузии компонентов крови во время госпитализации, была статистически незначимой. Частота обнаружения ДНК В19V у больных с многократными и длительными сроками госпитализаций при этом была соответственно в 2,7 и 2,5 раза выше, чем у больных с одной госпитализацией и непродолжительными сроками лечения.

Периоды длительной аплазии костного мозга у гематологических больных могут быть причиной снижения терапевтической эффективности программной терапии и острых лейкозов, и апластической анемии. Ряд исследователей [38, 39] выделяют инфицирование В19V как одну из основных причин несостоятельности эритропоэза вследствие субтотального поражения костного мозга. Обладая повышенным тропизмом к клеткам-предшественникам эритропоэза ДНК В19V была обнаружена в образцах костного мозга у 9% здоровых доноров костного мозга [38]. Такой процент – очень высокая степень риска для онкогематологических больных, которым зачастую бывает необходима трансплантация костного мозга, имеется множество упоминаний о случаях развития тяжёлой В19V-анемии именно после трансплантации, как, например, в исследовании [40]. Тестирование ДНК В19V в биоптатах ткани печени больных гепатитами, ассоциированными с апластической анемией, также демонстрирует частую (до 30%) персистенцию этого вируса у лиц с заболеваниями системы крови.

По данным Гематологического научного центра Минздрава России, различия по полу в зависимости от частоты обнаружения ДНК В19V у больных с заболеваниями системы крови не были найдены. У пациентов до 40 лет частота обнаружения маркера В19V была в 2 раза выше, чем у больных старше 40 лет [18].

Выявляя серологические маркеры ПВИ и ДНК В19V у больных с заболеваниями системы крови, авторы зарубежных исследований [17, 41] показали высокую распространённость вирусной инфекции среди больных острыми лейкозами, апластической анемией, миелодиспластическим синдромом, лимфомами, гемолитической анемией, талассемией, достигающую почти 70%.

Исследуя различные сочетания маркёров инфекции, они пришли к выводу о реактивации латентно протекающей инфекции в этой группе больных или персистенции В19V [41]. Лишь у 5% больных была выявлена только ДНК В19V при отсутствии антител, что послужило основанием для предположения о раннем периоде виремии у этих больных или отсутствии достаточного иммунного ответа по элиминации вируса [18].

У детей и подростков с различными гематологическими и/или онкологическими заболеваниями ДНК В19V в среднем была выявлена в 20% случаев, при этом IgM-антитела обнаруживались лишь у 5%. Общая серопозитивность составила 44% (из них 52% у онкогематологических больных). Процент ДНК-виремии при лейкозах и лимфомах оказался примерно одинаковым (16). IgM-антитела были обнаружены у 7% больных лейкозами, но отсутствовали при лимфомах [36].

В исследовании на территории РФ среди больных острыми лейкозами частота обнаружения ДНК В19V составила 7,4%, миелопролиферативными заболеваниями – 3%, лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) – 2,9%, апластической анемией и миелодиспластическим синдромом – 4,5%. Из-за отсутствия статистической значимости авторы не могут утверждать, что частота обнаружения ДНК В19V существенно зависит от диагноза. Всё же самая высокая частота инфицирования В19V была отмечена среди больных острыми лейкозами [18].

В зарубежной литературе [42, 43] активно изучается непосредственная роль В19V в патогенезе острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). До сих пор ведутся дискуссии о роли В19V в развитии лейкозов, и вопрос остаётся открытым, хотя уже более 20 исследований описывают ассоциацию ОЛЛ и ПВИ. Апластический криз наблюдается на начальных стадиях ОЛЛ у 2% больных. Доказана взаимосвязь аллелей, кодирующих антигены HLA I и II классов, ассоциированных с интенсивным иммунным ответом и развитием клинических проявлений ПВИ, и аллелей HLA, предопределяющих развитие ОЛЛ. Острое течение ПВИ ассоциировано с циркулированием интерлейкина-10, и недавно была установлена ассоциация недостаточной выработки данного цитокина при рождении с последующим развитием острого лейкоза. Антитела IgG к В19V были ассоциированы с определённым паттерном метилирования онкогенов у больных ОЛЛ, предполагается их возможное участие в роли дополнительного пускового механизма для этих генов [42, 44]. Как отмечают бразильские авторы [45], наличие перенесённой ПВИ повышает риск развития ОЛЛ как у взрослых, так и у детей. В ходе обследования детей с ОЛЛ [10] выявлено инфицирование 8% серонегативных по В19V детей в ходе химиотерапии с развитием глубокой анемии и тромбоцитопении. У 75% серопозитивных пациентов в ходе лечения выявлена ДНК В19V, что сопровождалось лихорадкой, миалгией, сыпью. В исследовании [46] среди больных ОЛЛ, проходящих химиотерапию, ДНК В19V обнаружена у 22%, а в группе, ещё не прошедшей курс лечения, – у 45%.

Ни в зарубежной, ни в отечественной литературе на данный момент не встречается данных о выявляемости В19V среди больных множественной миеломой, однако также имеются упоминания о развитии ПВИ на её фоне. Авторы [40] сообщают, что более частым клиническим проявлением ПВИ у таких пациентов была не анемия, а тромбоцитопения, и данный вопрос требует дальней-

шего изучения. Отмечается, что диагностика В19В необходима для своевременного введения внутривенных иммуноглобулинов и правильного дальнейшего планирования антинеопластической терапии.

В исследовании [10] активный инфекционный процесс выявлялся преимущественно у больных с ЛПЗ. Среди больных лимфогранулематозом (ЛГМ) было установлено одновременное повышение уровня IgM и IgG к В19В у 36% больных. У 36% больных наблюдалось сочетание парвовирусной В19 инфекции с цитомегаловирусной на фоне анемии. Полученные данные позволили предположить, что у больных ЛГМ опухолевый процесс формирует сдвиги, затрагивающие разные звенья иммунореактивности: формирование недостаточности Т-звена, фагоцитоза и активацию гуморального звена, что в свою очередь способствует реактивации оппортунистических инфекций: цитомегаловирусной и парвовирусной. В результате возможно отягощение течения онкологического процесса и усугубление иммунодефицита за счёт действия В19В на эритроцитарный росток, а цитомегаловируса – на эритроцитарный и лейкоцитарный ростки кроветворения [10].

Существует множество сообщений о клинических случаях, при которых ПВИ серьёзно осложняет течение той или иной гематологической патологии; в качестве причин индукции данной инфекции предполагаются различные варианты химиотерапевтических средств. Описываются либо единичные случаи из практики, либо весьма малочисленные выборки. На основе таких данных трудно выявить полноценную частоту распространённости В19В среди онкогематологических больных, однако становится очевидным, что возникновение ПВИ не зависит ни от типа злокачественного гематологического заболевания, ни от вида препаратов, применяемых в химиотерапии. К примеру, ПВИ связывают с развитием прогрессирующей анемии и при В-клеточной фолликулярной лимфоме у больных, находящихся на химиотерапии (с применением ритуксимаба) [47]. У ребёнка с ОЛЛ также развилась тяжёлая панцитопения, вызванная ПВИ, на фоне терапии с применением метотрексата, меркаптопурина, дексаметазона и винкристина [34]. Вирусную нагрузку, превысившую 2 000 000 МЕ/мл, удалось снизить, и уровень гемоглобина был восстановлен, однако авторы подчёркивают, что наличие ПВИ опасно не только наличием осложнений, но и вынужденными отсрочками курсов химиотерапии и уменьшением её дозировки, что существенно повышает риск рецидивов.

Заключение

Таким образом, попытка в данном обзоре обобщить имеющиеся на данный момент данные о распространённости парвовирусной инфекции и особенностях её проявления среди онкологических больных выявила их недостаточность и относительную разрозненность. Несмотря на возрастающий интерес к данной проблеме и очевидную актуальность, в исследованиях на территории Российской Федерации большинство регионов остаются неохваченными: распространённость среди условно здорового населения рассматривалась только в регионах европейской части России, а среди онкологических больных – лишь в Московской и Омской областях. Однако и эти результаты, в целом соответствующие данным из других стран мира, позволяют получить общее представление о масштабах проблемы. В очередной раз подтверждена широта распространения данной

инфекции, не столь значимой для здорового населения, но потенциально крайне критичной для онкологических больных; в очередной раз подчёркивается острая необходимость своевременной и повсеместной диагностики В19В как предварительной, так и в динамике. Современные серологические и молекулярные методы уже позволяют осуществлять это достаточно быстро и эффективно. Необходимо как более глубокое изучение ПВИ при онкогематологических состояниях, так и более широкое в территориальном плане для получения полной картины и учёта всех особенностей её проявления в различных регионах нашей страны.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п. п. 1, 2, 4-6, 8, 13-17, 27, 32-47 см. REFERENCES)

- Алимбарова В.М. Парвовирусы (Parvoviridae). В кн.: Львов Д.К., ред. Медицинская вирусология. М.: МИА; 2008. 301–3.
- Васильев В.В., Мурина Е.А., Сидоренко С.В., Мукомолова А.Л., Куомчян С.Х., Воронина О.Л. и др. Парвовирусная В19 инфекция у беременных и детей раннего возраста. Журнал инфектологии. 2011;3(4):26–3.
- Ананьева Л.П. Инфекция, вызванная парвовирусом В19. Научно-практическая ревматология. 2002; (4): 32–5.
- Бычкова Е.Ю. Оппортунистические инфекции у онкологических больных (эпидемиологические и иммунологические аспекты). Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Омск; 2003.
- Белан Ю.Б., Старикович М.В. Парвовирусная инфекция В19. Лечащий врач. 2014; 11: 19–24.
- Медведева В.В., Скородумова Н.П., Кучеренко Н.П., Гончарова Л.А., Коваленко Т.И., Легкая В.А. и др. Клинико-эпидемиологические особенности регистрации парвовирусной инфекции в Донецком регионе. Медико-социальные проблемы семьи. 2013; 18(2): 98–101.
- Февралева И.С., Глинщикова О.А., Элижбаева М.А., Гармаева Т.Ц., Зингерман Б.В., Гудилина Ю.Ю. и др. Распространенность парвовируса В19 у больных с патологией системы крови. Гематология и трансфузиология. 2011; 56(6): 24–8.
- Попцов А.Л. Значение индикации ДНК парвовируса В19 в обеспечении инфекционной безопасности плазмы для фракционирования. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2015.
- Плавунов Н.Ф., Кадышев В.А., Чернобровкина Т.Я., Проскурина Л.Н., Кардонова Е.В. Диагностическое значение экзантием при инфекционных заболеваниях на догоспитальном этапе. Архив внутренней медицины. 2016; 29(3): 36–41.
- Антипова А.Ю. Значение лабораторной диагностики краснушной и парвовирусной инфекций в период элиминации краснухи. Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. Санкт-Петербург; 2013.
- Антипова А.Ю., Лаврентьева И.Н., Бичурина М.А., Лялина Л.В., Кутуева Ф.Р. Распространение парвовирусной инфекции в Северо-Западном федеральном округе России. Журнал инфектологии. 2011; 3(4): 44–8.
- Говорухина М.В. Серологическая диагностика кори в период элиминации. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону; 2008.
- Тихонова Н.Т., Герасимова А.Г., Москалева Т.Н. Оценка распространения парвовирусной инфекции в Москве. Информационное письмо Комитета здравоохранения г. Москвы. Москва; 2004; 11.
- Зыкова Т.А., Туева О.Н. Тестирование на парвовирус В19 в амбулаторной практике. Материалы VII научно-практической конференции Южного федерального округа с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии». Краснодар; 2012; 79–80.
- Кондратенко И.В., Заплатников А.Л., Бологов А.А. Внутривенные иммуноглобулины: что и когда? Детская больница. 2010; 4: 56–60.

28. Элижбаева М.А., Февралева И.С., Глинщикова О.А., Сильвейстрова О.Ю., Шипулина О.Ю., Домонова Э.А. и др. Выявление парвовируса В19 в крови российских доноров. *Гематология и трансфузиология*. 2011; 56(2): 10-13.
29. Кудашева Э.Ю., Борисевич И.В., Иванов В.Б., Климов В.И., Корнилова О.Г., Лебединская Е.В. и др. Современные технологические подходы к обеспечению вирусной безопасности препаратов иммуноглобулинов человека. *Успехи современного естествознания*. 2015; 5: 132-8.
30. Судариков А.Б. Молекулярная диагностика вирусов гепатита С, В, G и парвовируса В19 у гематологических больных. Автореф. дисс. ... докт. биол. наук. Москва; 2011.
31. Филатова Е.В., Зубкова Н.В., Анастасиев В.В. Выявление генетических и серологических маркеров парвовируса В19 в производственных пулах плазмы для фракционирования. *Биопрепараты*. 2013; 46(2): 28-31.

REFERENCES

1. Cohen B.J., Beard S., Knowles W.A. et al. Chronic anemia due to parvovirus B19 infection in a bone marrow transplant patient after platelet transfusion. *Transfusion*. 1997; 37: 947-52.
2. Jordan J., Tiangco B., Kiss J., Koch W. Human parvovirus B19: prevalence of viral DNA in volunteer blood donors and clinical outcomes of transfusion recipients. *Vox Sang*. 1998; 75: 97-102.
3. Alimbarova V.M. Parvovirus (Parvoviridae). In: Lvov D.K., ed. Medical virology. [Meditinskaya virusologiya]. Moscow: MIA; 2008; 301-3. (in Russian)
4. ICTV Master Species List 2016 v1 [Internet]. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). 2017 [cited 5 April 2017]. Available from: <https://talk.ictvonline.org/files/master-species-lists/m/msl/6776>
5. Cossart Y.E., Cant B., Field A.M., Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. *The Lancet*. 1975; 305(7898): 72-3.
6. Nicolay N. Clinical and epidemiological aspects of parvovirus B19 infections in Ireland, January 1996-June 2008. *Euro Surveill*. 2009; 14: 1-5.
7. Vasil'ev V.V., Murina E.A., Sidorenko S.V., Mukomolova A.L., Kuyumch'yan S.Kh., Voronina O.L. et al. Parvovirus B19 infection in pregnant and young children. *Zhurnal infektologii*. 2011; 3(4): 26-3. (in Russian)
8. Servant-Delmas A., Lefrere J.J., Morinet F., Pillet S. Advances in Human B19 Erythrovirus Biology. *J Virol*. 2010; 84(19): 9658-65.
9. Anan'eva L.P. Infection caused by parvovirus B19. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2002; (4): 32-5. (in Russian)
10. Bychkova E.Yu. *Opportunistic infections in cancer patients (epidemiological and immunological aspects)*. Extended abstract of candidate's thesis. Omsk; 2003. (in Russian)
11. Belan Yu.B., Starikov M.V. Parvovirus infection B19. *Lechashchiy vrach*. 2014; 11: 19-24. (in Russian)
12. Medvedeva V.V., Skorodumova N.P., Kucherenko N.P., Goncharova L.A., Kovalenko T.I., Legkaya V.A. et al. Clinical and epidemiological features of registration of parvovirus infection in the Donetsk region. Medical and social problems of the family. 2013; 18(2): 98-101. (in Russian)
13. Ytterberg S.R. Viral arthritis. *Cur Opin in Rheumatol*. 1999; 11(4): 275-80.
14. Moore T.L. Parvovirus-associated arthritis. *Cur Opin in Rheumatol*. 2000; 12(4): 289-94.
15. Mossong J., Hens N., Friederichs V., Davidkin I., Broman M., Litwinka B. et al. Parvovirus B19 infection in five European countries: seroepidemiology, force of infection and maternal risk of infection. *Epidemiol Infect*. 2007; 136(08): 1059-68.
16. Röhrer C., Gärtner B., Sauerbrei A., Böhm S., Hottenträger B., Raab U. et al. Seroprevalence of parvovirus B19 in the German population. *Epidemiol Infect*. 2008; 136(11): 1564-75.
17. Heegard E.D., Brown K.E. Human parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev*. 2002; 15(3): 485-505.
18. Fevrалева I.S., Glinshchikova O.A., Elizbayeva M.A., Garmayeva T.Ts., Zingerman B.V., Gudilina Yu.Yu. et al. The prevalence of parvovirus B19 in patients with the pathology of the blood system. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2011; 56(6): 24-8. (in Russian)
19. Poptsov A.L. *The significance of parvovirus B19 DNA in providing plasma infectious safety for fractionation*. Extended abstract of candidate's thesis. St. Petersburg; 2015. (in Russian)
20. Plavunov N.F., Kadyshev V.A., Chernobrovkina T.Ya., Proskurina L.N., Cardonova E.V. Diagnostic value of exanthema in infectious disease at the pre-hospital stage. *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 2016; 29 (3): 36-41. (in Russian)
21. Antipova A.Yu. The importance of laboratory diagnosis of rubella and parvovirus infections during rubella elimination. Extended abstract of candidate's thesis. St. Petersburg; 2013. (in Russian)
22. Antipova A.Yu., Lavrentieva I.N., Bichurina M.A., Lyalina L., Kutueva F.R. Distribution of parvovirus infection in the North-West Federal District of Russia. *Zhurnal infektologii*. 2011; 3 (4): 44-8. (in Russian)
23. Govorukhina M.V. *Serological diagnosis of measles during elimination*. Extended abstract of candidate's thesis. Rostov-on-Don; 2008. (in Russian)
24. Tikhonova N.T., Gerasimova A.G., Moskaleva T.N. Evaluation of the spread of parvovirus infection in Moscow. Information letter of the Health Committee of Moscow. [Otsenka rasprostraneniya parvovirusnoy infektsii v Moskve. Informatsionnoye pis'mo Komiteta zdoravookhraneniya g. Moskvy]. Moscow; 2004; 11: (in Russian)
25. Zykova T.A., Tueva O.N. *Testing for parvovirus B19 in outpatient practice*. The VII scientific-practical conference of the Southern Federal District with international participation "Actual issues of infectious pathology." [Materialy VII nauchno-prakticheskoy konferentsii Yuzhnogo federal'nogo okruga s mezhdunarodnym uchastiyem «Aktual'nyye voprosy infektsionnoy patologii»]. Krasnodar; 2012; 79-80. (in Russian)
26. Kondratenko I.V., Zaplatnikov A.L., Bologov A.A. Intravenous immunoglobulins: what and when? *Detskaya bol'nitsa*. 2010; 4: 56-60. (in Russian)
27. Nübling C.M., Daas A., Buchheit K.H. Collaborative study for establishment of a European Pharmacopoeia Biological Reference Preparation (BRP) for B19 virus DNA testing of plasma pools by nucleic acid amplification technique. *Pharmeuropa Bio*. 2004; 203(2): 27-34.
28. Elizbaeva M.A., Fevrалева I.S., Glinshchikova O.A., Silvestrova O.Yu., Shipulina O.Yu., Domonova E.A. et al. Detection of parvovirus B19 in the blood of Russian donors. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2011; 56 (2): 10-13. (in Russian)
29. Kudashева E.Yu., Borisovich I.V., Ivanov V.B., Klimov V.I., Kornilova O.G., Lebedinskaya E.V. Modern technological approaches to ensuring the viral safety of human immunoglobulin preparations. *Uspekhi sovremennogo yestestvoznaniya*. 2015; 5: 132-138. (in Russian)
30. Sudarikov A.B. *Molecular diagnostics of hepatitis C, B, G and parvovirus B19 virus in hematological patients*. Extended abstract of doctor's thesis. Moscow; 2011. (in Russian)
31. Filatova E.V., Zubkova N.V., Anastasiev V.V. Identification of genetic and serological markers of parvovirus B19 in production pools of plasma for fractionation. *Biopreparaty*. 2013; 46 (2): 28-31. (in Russian)
32. Weimer T., Streichert S., Watson C., Groner A. High-titers screening PCR: a successful strategy for reducing the parvovirus B19 load in plasma pools for fractionation [+]. *Transfusion*. 2001; 41: 1500-4.
33. Rollag H., Solheim B.G., Svennevig J.L. Viral safety of blood derivatives by immune neutralization. *Vox Sang*. 1998; 74(suppl 1): 213-7.
34. 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. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2014; 4(3): e38-e40.
35. Jain A., Jain P., Prakash S., Kumar A., Khan D., Seth A. et al. Genotype 3b of human parvovirus B19 detected from hospitalized children with solid malignancies in a North Indian tertiary care hospital. *J. Med. Virol*. 2016; 88(11): 1922-9.
36. Jitschin R., Peters O., Plentz A., Turowski P., Segerer H., Modrow S.R. Impact of parvovirus B19 infection on paediatric patients with haematological and/or oncological disorders. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17(9): 1336-42.
37. Schmidt M., Themann A., Drexler C., Bayer M., Lanzer G., Menichetti E. et al. Blood donor screening for parvovirus B19 in Germany and Austria. *Transfusion*. 2007; 47(10): 1775-82.
38. Wong S., Young N.S., Brown K.E. Prevalence of parvovirus B19 in liver tissue: no association with fulminant hepatitis or hepatitis-associated aplastic anemia. *J. Infect. Dis*. 2003; 187(10): 1581-86.
39. Cassinotti P., Burtonboy G., Fopp M., Siegl G. Evidence for persistence of human parvovirus B19 DNA in bone marrow. *J. Med. Virol*. 1997; 53(3): 229-32.

40. Katragadda L., Shahid Z., Restrepo A., Muzaffar J., Alapat D., Anaissie E. Preemptive intravenous immunoglobulin allows safe and timely administration of antineoplastic therapies in patients with multiple myeloma and parvovirus B19 disease. *Transpl Infect Dis.* 2013; 15(4): 354-60.
41. Us T., Ozune L., Kasifoglu N., Akgun Y. The investigation of parvovirus B19 infection in patients with haematological disorders by using PCR and ELISA techniques. *Braz. J. Infect. Dis.* 2007; 11(3): 327-30.
42. Kerr J.R., Matthey D.L. The role of parvovirus B19 and the immune response in the pathogenesis of acute leukemia. *Rev Med Virol.* 2015; 25(3): 133-55.
43. Liang Y., Ding L., Li X., Wang W., Zhang X. Transient pancytopenia preceding adult acute lymphoblastic leukemia with chromosomal abnormalities including the Philadelphia chromosome: A case report and review of the literature. *Oncol Lett.* 2015; 10(6): 3789-3792.
44. Kerr J.R., Barah F., Cunniffe V.S., Smith J., Vallely P.J., Will A.M. et al. Association of acute parvovirus B19 infection with new onset of acute lymphoblastic and myeloblastic leukaemia. *J. Clin Pathol.* 2003; 56(11): 873-5.
45. da Conceição Nunes J., de Araujo G.V., Viana M.T., Sarinho E.S. Association of atopic diseases and parvovirus B19 with acute lymphoblastic leukemia in childhood and adolescence in the northeast of Brazil. *Int J. Clin Oncol.* 2016; 21(5): 989-995.
46. Zaki M.E., Ashray R.E. Clinical and hematological study for Parvovirus b19 infection in children with acute leukemia *Int. Jnl. Lab. Hem.* 2010; 32(2): 159-66.
47. Isobe Y., Sugimoto K., Shiraki Y., Nishitani M., Koike K., Oshimi K. Successful high-titer immunoglobulin therapy for persistent parvovirus B19 infection in a lymphoma patient treated with rituximab-combined chemotherapy. *Am J. Hematol.* 2004; 77(4): 370

Поступила 24.01.18
Принята к печати 20.03.18