

М.А. Ермолович, Н.В. Климович¹, В.А. Матвеев²,
Е.О. Самойлович, О.Н. Романова³, М.А. Черновецкий³

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАРВОВИРУСНОЙ В19 ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ЭКЗАНТЕМНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

*Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии,
Белорусская медицинская академия последипломного образования¹,
Витебский государственный медицинский университет²,
Республиканский научно-практический центр детской онкогематологии³*

Проведено выявление маркеров парвовирусной В19 инфекции в сыворотке крови лиц с острыми экзантемными заболеваниями в общей популяции жителей Беларуси и пациентов детского онкогематологического стационара г. Минска в период 2005-2008 гг. Выявлены различия в возрастной структуре заболевших, годовой динамике и сезонности острой парвовирусной инфекции в общей популяции и среди пациентов с гематологическими заболеваниями.

Ключевые слова: острая парвовирусная инфекция, эпидемиологические различия, экзантемные заболевания, гематологические заболевания

**M.A. Yermalovich, N.V. Klimovich, V.A. Matveyev, E.O. Samoilovich, O.N. Romanova,
M.A. Chernovetski**

COMPARATIVE EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF PARVOVIRUS B19 INFECTION IN PATIENTS WITH ACUTE EXANTHEMATOUS DISEASES AND WITH HEMATOLOGIC DISORDERS

The markers of Parvovirus B19 infection were investigated in sera samples from the patients with acute exanthematous diseases among Belarus population and from the patients of Minsk' children onkohematologic clinic during 2005-2008. The differences in age distribution, year and seasons dynamics of parvovirus infection in common population and among the patients with hematological diseases were revealed.

Key words: acute parvovirus infection, epidemiological differences, exantematous diseases, hematologic diseases

Парвовирусная В19 инфекция широко распространена в мире. Возбудитель заболевания-парвовирус В19, патогенен только для человека, относится к семейству Parvoviridae, роду Erythrovirus, поражает пронормобласты, нормобласты и мегакариоциты. Передача вируса может осуществляться воздушно-капельным путем, парентерально при использовании инфицированных препаратов крови или трансплантации костного мозга и органов, а также вертикально от матери к плоду. Наиболее восприимчивой группой населения являются дети, но нередко

взрослые. Инфекционная эритема – основное клиническое проявление парвовирусной В19 инфекции, однако заболевание может сопровождаться значительным многообразием и других синдромов (артропатии, гепатиты, миокардиты, хронические анемии) либо протекать бессимптомно [1,2,17]. У иммунокомпетентных лиц парвовирусная В19 инфекция – обычно нетяжелое заболевание, однако при инфицировании в период беременности описаны серьезные поражения плода [5,17]. У лиц с хроническими гемолитическими анемиями вследствие поражения парвовирусом В19 клеток эритроидного ростка возможно развитие апластического криза [5].

Материал и методы

На наличие маркеров острой парвовирусной В19 инфекции

Таблица 1. Частота выявления острой парвовирусной В19 инфекции у пациентов с острыми экзантемными заболеваниями и гематологической патологией, 2005-2008 гг.

Годы наблюдения	А) Всего обследовано пациентов с экзантемными заболеваниями	Б) Число случаев острой парвовирусной В19 инфекции среди пациентов с экзантемными заболеваниями*		В) Всего обследовано пациентов с гематологической патологией	Г) Число случаев острой парвовирусной В19 инфекции среди пациентов с гематологической патологией		
		абс	%		абс	%	
1	2005	60	26	43,3	153	16	10,5
2	2006	180	113	62,8	290	27	9,3
3	2007	89	29	32,6	230	19	8,3
4	2008	99	10	10,1	222	13	5,9
ИТОГО		428	178	41,6	895	75	8,4
Достоверность		$P_{1-4} < 0,001$; $P_{2-3} < 0,004$; $P_{2-4} < 0,001$; $P_{3-4} < 0,001$			$P > 0,05$		

Трудности клинической диагностики парвовирусной инфекции подразумевают обязательную лабораторную верификацию диагноза. Однако в значительной степени нерешенным остается вопрос о критериях отбора пациентов для обследования. В пер-

болеют и взрослые. Инфекционная эритема – основное клиническое проявление парвовирусной В19 инфекции, однако заболевание может сопровождаться значительным многообразием и других синдромов (артропатии, гепатиты, миокардиты, хронические анемии) либо протекать бессимптомно [1,2,17]. У иммунокомпетентных лиц парвовирусная В19 инфекция – обычно нетяжелое заболевание, однако при инфицировании в период беременности описаны серьезные поражения плода [5,17]. У лиц с хроническими гемолитическими анемиями вследствие поражения парвовирусом В19 клеток эритроидного ростка возможно развитие апластического криза [5].

болеют и взрослые. Инфекционная эритема – основное клиническое проявление парвовирусной В19 инфекции, однако заболевание может сопровождаться значительным многообразием и других синдромов (артропатии, гепатиты, миокардиты, хронические анемии) либо протекать бессимптомно [1,2,17]. У иммунокомпетентных лиц парвовирусная В19 инфекция – обычно нетяжелое заболевание, однако при инфицировании в период беременности описаны серьезные поражения плода [5,17]. У лиц с хроническими гемолитическими анемиями вследствие поражения парвовирусом В19 клеток эритроидного ростка возможно развитие апластического криза [5].

(антитела класса IgM к парвовирусу В19 и/или вирусная ДНК) были исследованы образцы сыворотки крови 428 больных острыми экзантемными заболеваниями в возрасте 2-45 лет из всех областей Беларуси, отобранные по случайному принципу среди лиц с острой пятнисто-папулезной сыпью. До проведения данного исследования у всех заболевших были лабораторно исключены диагнозы кори и краснухи. У 178 (41,6%) обследованных была подтверждена острая парвовирусная В19 инфекция. Данный этап работы проведен на базе РНПЦ эпидемиологии и микробиологии в 2005-2008 гг. в рамках Республиканской программы по элиминации кори и краснухи.

На наличие IgM к парвовирусу В19 в сыворотке крови обследованы 895 пациентов в возрасте 6 месяцев-18 лет с различной патологией кроветворной системы, находившихся на стационарном лечении (396 человек) либо диспансерном наблюдении (499

Таблица 2. Частота парвовирусной В19 инфекции у пациентов с различной патологией кроветворной системы, находившихся на стационарном лечении в РНПЦДОГ, 2005-2008 гг.

Нозологическая форма	Годы наблюдения				Всего за период исследования	Достоверность
	А. 2005	Б. 2006	В. 2007	Г. 2008		
1 Апластические и гемолитические анемии	6 (22,2%) (n=27)	5 (11,9%) (n=42)	4 (10%) (n=40)	0 (n=36)	15 (10,3%) (n=145)	$P_{A-Г} < 0,005$; $P_{B-Г} < 0,04$; $P_{B-Г} < 0,05$.
2 Острый лейкоз ¹	2 (14,3%) (n=14)	5 (10,9%) (n=46)	4 (13,8%) (n=29)	0 (n=30)	11 (9,2%) (n=119)	
3 Прочие гематологические заболевания ²	1 (4,3%) (n=23)	4 (12,5%) (n=32)	5 (13,2%) (n=38)	2 (5,1%) (n=39)	12 (9,1%) (n=132)	
4 Всего при гематологических заболеваниях	9 (14,1%) (n=64)	14 (11,7%) (n=120)	13 (12,1%) (n=107)	2 (1,9%) (n=105)		$P_{1Г-4Г} < 0,001$; $P_{2Г-4Г} < 0,001$; $P_{3Г-4Г} < 0,001$.
Достоверность					$P_{1A-3A} < 0,05$	

¹Острые лимфобластные и миелобластные лейкозы.

²Прочие гематологические заболевания: тромбоцитопеническая пурпура, лейкопении, тромбоцитопении, нейтропении неуточненной этиологии, аутоиммунный агранулоцитоз.

человек) в РНПЦ детской онкологии и гематологии в 2005-2008 гг. Из них острая парвовирусная В19 инфекция диагностирована у 75 (8,4%) человек. В дальнейший анализ были включены 38 пациентов, которые находились в период обследования на лечении в стационаре, поскольку лабораторные данные по ним были наиболее полными.

IgM антитела к парвовирусу В19 выявляли в ИФА с использованием тест-систем Biotrin (Ирландия), DRG и RIDASCREEN®(Германия). Вирусную ДНК определяли методом гнездовой ПЦР с использованием описанных в литературе праймеров к NS1-VP1u фрагменту генома [7].

Статистически полученные данные проанализированы с помощью программы Statistica 8 (точный метод Фишера, двусторонний критерий), а также методом углового преобразования Фишера.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования было установлено, что парвовирусная В19 инфекция в период наблюдения выявлялась ежегодно. Подробная характеристика представлена в табл. 1. Как видно из табл. 1, среди пациентов с острыми экзантемными заболеваниями наибольшее число случаев парвовирусной В19 инфекции было выявлено в 2006 г., на фоне вспышки инфекционной эритемы в г. Минске. В последующие годы частота парвовирусной В19 инфекции существенно снизилась и была минимальной в 2008 г. ($P < 0,001$). В отличие от 2006 г., в 2005, 2007 и 2008 гг. были подтверждены только спорадические или небольшие груп-

повые случаи заболевания.

Среди пациентов РНПЦДОГ в тот же период число случаев парвовирусной В19 инфекцией по годам фактически не различалось. Отмечена лишь небольшая тенденция к снижению числа заболевших в 2008 г. Существенного увеличения числа пациентов с парвовирусной В19 инфекцией среди больных с гематологической патологией в период подъема заболеваемости в общей популяции в 2006 г. также зафиксировано не было.

Данные о частоте выявления маркеров парвовирусной В19 инфекции по месяцам в 2005-2008 гг. среди пациентов с острыми экзантемными заболеваниями и детей с гематологической патологией представлены на рис. 1. Как видно на рис. 1, и у пациентов с острыми экзантемными заболеваниями, и у детей с патологией кроветворной системы парвовирусная В19 инфекция регистрировалась практически круглогодично. В то же время, для формы в виде острой экзантемы была характерна умеренная зимне-весенняя сезонность, особенно отчетливая в период вспышки 2006 года ($P < 0,001$). Цифры заболеваемости детей с гематологической патологией в исследуемый период, напротив, характеризовались монотонностью.

Возрастная структура пациентов с парвовирусной В19 инфекцией в сравниваемых группах представлена на рис. 2. Как видно на рис. 2, парвовирусная инфекция регистрировалась во всех возрастных группах. В общей популяции основную долю заболевших экзантемной формой составили дети 2-6 и 7-10 лет (34,8% и 37,1%, соответственно), среди которых парвовирусная

Таблица 3. Частота цитопенических состояний у пациентов с различной патологией кроветворной системы на фоне парвовирусной В19 инфекцией, 2005-2008 гг.

Гематологические синдромы	Гематологические заболевания			ИТОГО (n=38)	Достоверность
	А) Апластические и гемолитические анемии (n=15)	Б) Острые лейкозы ⁴ (n=11)	В) Прочие заболевания ¹ (n=12)		
1. Анемия (Hb<110 г/л) В том числе: а) изолированная б) + тромбоцитопения с) + нейтропения д) + нейтропения + тромбоцитопения	14 (93,3%) 3 (20%) 1 (6,7%) 1 (6,7%) 9 (60%)	8 (72,7%) 0 1 (9,1%) 0 7 (63,6%)	5 (41,7%) 2 (16,7%) 1 (8,3%) 0 2 (16,7%)	27 (71,1%) 5 (13,2%) 3 (7,9%) 1 (2,6%) 18 (47,4%)	$P_{A-B} < 0,02$ $P_{B-B} < 0,02$
2. Тромбоцитопения (<150 x 10 ⁹ /л)	1 (6,7%)	1 (9,1%)	1 (8,3%)	3 (7,9%)	
3. Нейтропения ³	0	2 (18,2%)	2 (16,7%)	4 (10,5%)	
4. Нейтропения + тромбоцитопения	0	0	1 (8,3%)	1 (2,6%)	
5. Ретикулоцитопения ⁴	8 (72,7%) (n=11)	3 (100%) (n=3)	6 (100%) (n=6)	17 (85%) (n=20)	
6. Анемия + ретикулоцитопения	8 (100%)	3 (100%)	3 (50%)	14 (82,4%)	
Достоверность	$P_{1-2} < 0,001$; $P_{1-3} < 0,001$; $P_{1-4} < 0,001$; $P_{1a-1d} < 0,02$; $P_{1b-1d} < 0,001$; $P_{1c-1d} < 0,001$.	$P_{1-2} < 0,001$; $P_{1-3} < 0,001$; $P_{1-4} < 0,001$; $P_{1a-1d} < 0,001$; $P_{1b-1d} < 0,001$; $P_{1c-1d} < 0,001$.	$P_{1-2} < 0,04$; $P_{1-4} < 0,04$.	$P_{1-2} < 0,001$; $P_{1-3} < 0,001$; $P_{1-4} < 0,001$; $P_{1a-1c} < 0,05$; $P_{1a-1d} < 0,001$; $P_{1b-1d} < 0,001$; $P_{1c-1d} < 0,001$.	

¹Прочие гематологические заболевания: тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунный агранулоцитоз, тромбоцитопении, лейкопении, нейтропении неуточненной этиологии.

² Острые лимфобластный и миелобластный лейкозы

³Нейтропения – уменьшение в периферической крови гранулоцитов менее 1,2 x 10⁹ /л.

⁴Число ретикулоцитов в периферической крови <0,4%.

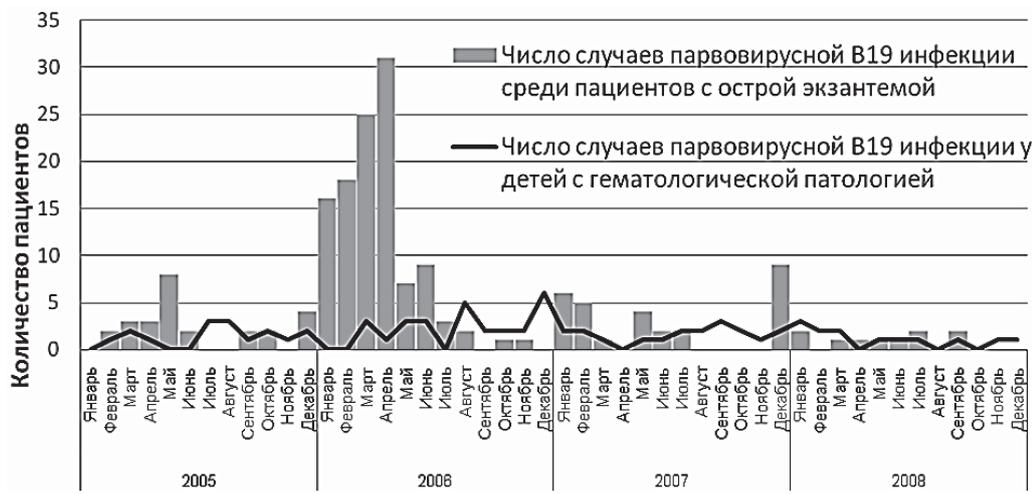


Рис.1. Выявление парвовирусной В19 инфекции по месяцам среди пациентов с острыми экзантемными заболеваниями и детей с гематологической патологией, 2005-2008 гг.

инфекция была преимущественно распространена в период эпидемического подъема заболеваемости. В 2007-2008 гг. данная форма заболевания также достаточно часто регистрировалась у лиц старше 15 лет. Среди пациентов с гематологической патологией в 2005-2008 гг. парвовирусная инфекция выявлялась в возрастном аспекте более равномерно, при этом дети до 2 лет болели значительно реже, чем дети 2-6 и 11-14 лет ($P < 0,001$).

Частота встречаемости парвовирусной В19 инфекции у пациентов в зависимости от нозологической формы гематологической патологии представлена в табл. 2. Как видно из табл. 2, существенной разницы в частоте парвовирусной инфекции при различных нозологических формах гематологической патологии за исследуемый период не выявлено. По отдельным годам цифры также носили достаточно монотонный характер за исключением 2008 г., когда число лиц с парвовирусной В19 инфекцией было наименьшим ($P < 0,001$). Наибольшее число заболевших было выявлено среди пациентов с апластическими и гемолитическими анемиями в 2005 г., предшествовавшем подъему заболеваемости в общей популяции в г. Минске ($P < 0,05$ в сравнении с прочими гематологическими заболеваниями).

Варианты изменений показателей общего анализа крови на фоне парвовирусной В19 инфекции у лиц с гематологической патологией представлены в таблице 3. Как видно из табл. 3, наиболее характерным лабораторным синдромом для парвовирусной В19 инфекции на фоне гематологической патологии была анемия, преимущественно в сочетании с другими цитопениями ($P < 0,02 - 0,001$). Гораздо реже встречались изолированные тромбоцитопения, нейтропения ($P < 0,001$) или их сочетание ($P < 0,05 - 0,001$). Анемия, как правило, носила гипорегенераторный характер со значительным снижением уровня ретикулоцитов в периферической крови.

Полученные данные свидетельствуют о широком распространении парвовирусной В19 инфекции в РБ. Для экзантемной формы инфекции в общей популяции были характерны периоды подъема и снижения заболеваемости, и в течение 2005-2008 гг. был зафиксиро-

ван один такой подъем. Случаи заболевания были подтверждены как у детей, так и у взрослых, при этом наиболее поражаемым контингентом являлись дети 2-6 и 7-10 лет. Хотя спорадические или небольшие групповые случаи парвовирусной инфекции регистрировались круглогодично, в целом для инфекционной эритемы была характерна зимне-весенняя сезонность, особенно отчетливо проявляющаяся в период подъема заболеваемости.

Сходные данные о высокой распространенности парвовирусной В19 инфекции были получены и в ряде других регионов мира: Европе, США, странах Юго-Восточной Азии, Бразилии [3,10,11,13]. Основным поражаемым возрастом также являлись дети 5-9 лет [11]. Что касается периодичности подъемов заболеваемости, то приводимые в литературе данные различаются. Описаны как 3-4 летние [10], так и 5-7 летние эпидемические циклы [11]. Для установления продолжительности эпидемического цикла парвовирусной В19 инфекции в РБ необходимы дальнейшие наблюдения.

В отличие от экзантемной формы заболевания в общей популяции, парвовирусная инфекция у пациентов с патологией кровяных органов в РБ регистрируется ежегодно практически на одном и том же уровне. Заболевание преимущественно выявляется у детей 2 лет и старше без преобладания в структуре заболеваемости какой-либо возрастной группы. Особенности также является относительно равномерное распределение случаев заболевания по сезонам года. Подобная ситуация, с нашей точки зрения, может быть обусловлена преимущественно гемоконтактным механизмом передачи парвируса В19 в данной группе пациентов. Его реализации способствует нередкое присутствие ДНК возбудителя в донорской крови, которое согласно данным литературы составляет в странах Европы 0,003%-0,6%, и доказанная устойчивость вируса к стандартным режимам стерилизации гемопродуктов [5,14,16].

Данные по эпидемиологической характеристике парвовирусной В19 инфекции у пациентов с гематологической патологией в других регионах мира крайне немногочисленны. Показано обна-



Рис. 2. Возрастная структура больных парвовирусной В19 инфекцией с острой экзантемой и на фоне гематологической патологии, 2005-2008 гг.

ружение маркеров этого заболевания у пациентов с острыми лейкозами, при возникновении осложнений после трансплантации костного мозга и органов, при длительных, плохо купируемых костномозговых аплазиях [5,6,15]. Данных о сезонности парвовирусной В19 инфекции у гематологических больных в доступной нам литературе обнаружено не было. Сравнительная частота встречаемости парвовирусной В19 инфекции при разной патологии кровяной системы может быть прослежена только путем анализа сообщений различных исследователей. В частности, частота выявления ее маркеров при лейкозах, тромбоцитопениях, нейтропениях неустановленной этиологии, лейкомоидных реакциях значительно уступает таковой при арегенераторных кризах на фоне наследственных гемолитических, апластических анемий, где достигает 60-85% [4,8,9,5]. Число апластических кризов, обусловленных парвовирусом В19, у больных с гемолитическими анемиями значительно возросло в период эпидемического распространения данного возбудителя на Ямайке и в Англии в 1979-1980 гг. [12]. Эти наблюдения свидетельствуют о возможности оценивать эпидемический подъем заболеваемости острой парвовирусной В19 инфекцией не только на основании роста числа случаев инфекционной эритемы, но и на основании увеличения частоты апластических кризов у лиц с хроническими гемолитическими анемиями [5]. В нашем исследовании самое большое число случаев парвовирусной В19 инфекции у пациентов с гемолитическими и апластическими анемиями было обнаружено в 2005 г., что совпало с началом подъема заболеваемости инфекционной эритемой в г. Минске.

Наиболее характерным гематологическим сдвигом на фоне парвовирусной В19 инфекции у пациентов с заболеваниями крови была гипорегенераторная анемия. Последнее понятно, учитывая способность данного инфекционного агента поражать преимущественно клетки-предшественники эритропоэза. В то же время, у большинства больных анемический синдром сочетался с другими цитопениями. С одной стороны, подобные сдвиги могут быть обусловлены основным гематологическим заболеванием, а также проводимой агрессивной химиотерапией. С другой, подобную ситуацию способен вызвать и парвовирус В19 за счет репликации в мегакариоцитах, а также иммуноопосредованного повреждения лейкоцитов [5]. Во всяком случае, обнаруженный факт свидетельствует о целесообразности лабораторного обследования на маркеры парвовирусной В19 инфекции и гематологических больных с иным, чем анемический, ведущим цитопеническим синдромом.

Таким образом, наибольшая вероятность выявления парвовирусной инфекции в стране отмечается у детей 2-10 лет с пятнисто-папулезной сыпью, особенно в зимне-весенний период, а также, независимо от сезона года, у пациентов старше 2 лет с различной гематологической патологией, в первую очередь при

развитии гипорегенераторной анемии. Установленные в ходе исследования эпидемиологические особенности парвовирусной инфекции позволяют оптимизировать тактику лабораторного обследования и критерии отбора пациентов для его проведения.

Литература

1. Матвеев, В. А. Клинико-лабораторная характеристика В19 парвовирусной инфекции / В. А. Матвеев [и др.] // Инфекционные болезни. 2008. № 3, Т. 6. С. 33 – 37.
2. Прощаева, Н. В. Острая парвовирусная инфекция у детей с гематологическими заболеваниями / Н. В. Прощаева [и др.] // Рецензируемый научно-практический журнал для врачей и провизоров ARSmedica. 2009. № 8(18). С. 126 – 134.
3. An outbreak of erythematous eruption caused by parvovirus B19 // Epidemiological News Bulletin. 2002. Vol. 28, № 2. P. 1 – 6.
4. Istomin, V. Agranulocytosis associated with parvovirus B19 infection in otherwise healthy patients / V. Istomin [et al.] // European Journal of Internal Medicine. 2004. Vol. 15. P. 531 – 533.
5. Heegaard, E. Human Parvovirus B19 / E. Heegaard, K. Brown // Clinical Microbiology Reviews. 2002. P. 485 – 505.
6. Heegaard, E. Prevalence of Parvovirus B19 and Parvovirus V9 DNA and Antibodies in Paired Bone Marrow and Serum Samples from Healthy Individuals / E. Heegaard [et al.] // J. Clin. Microbiol. 2002. Vol. 40, № 3. P. 933 – 936.
7. Hubschen, J. M. Phylogenetic analysis of human parvovirus b19 sequences from eleven different countries confirms the predominance of genotype 1 and suggests the spread of genotype 3b / J. M. Hubschen [et al.] // J. Clin. Microbiol. 2009. Vol. 47, № 11. P. 3735 – 3738.
8. Gustafsson, I. Evaluation of parvovirus B19 infection in children with malignant or hematological disorders / I. Gustafsson [et al.] // Clin Infect Dis. 2010. Vol. 15, № 50(10). P. 1426 – 1427.
9. Klepfish, A. Parvovirus B19 reactivation presenting as neutropenia after rituximab treatment / A. Klepfish, E. Rachmilevitch, A. Schattner // European Journal of Internal Medicine. 2006. Vol. 17. P. 505 – 507.
10. Nicolay, N. Clinical and epidemiological aspects of parvovirus B19 infections in Ireland, January 1996 – June 2008 / N. Nicolay, S. Cotter // Eurosurveillance. 2009. Vol. 14. P. 1 – 5.
11. Oliveira, S. Clinical and Epidemiological Aspects of Human Parvovirus B19 Infection in an Urban Area in Brazil (Niteroi City Area, State of Rio de Janeiro, Brazil) / S. Oliveira [et al.] // Mem Inst Oswaldo Cruz. 2002. Vol. 97, № 7. P. 965 – 970.
12. Saarinen, U. Human parvovirus B19-induced epidemic acute red cell aplasia in patients with hereditary hemolytic anemia / U. Saarinen, L. Terence // Blood. 1986. Vol. 67, № 5. P. 1411 – 1417.
13. Salimi, V. Seroepidemiology of Human Parvovirus B19 in 5-25 Year Old Age People in Iran / V. Salimi [et al.] // Iranian J. Publ. Health. 2008. Vol. 37, № 4. P. 19 – 25.
14. Trimble, S. Assessing Emerging Infectious Threats to Blood Safety for the Blood Disorders Community / S. Trimble [et al.] // J. Prev. Med. 2010. Vol. 38. P. 468 – 474.
15. Tolfvenstam, T. Parvovirus B19 infection / T. Tolfvenstam, K. Broliden // Seminars in Fetal & Neonatal Medicine. 2009. Vol. 14. P. 218 – 221.
16. Zaaier, H. Parvovirus B19 viraemia in Dutch blood donors / H. Zaaier, M. Koppelman, C. Farrington // Epidemiol. Infect. 2004. Vol. 132. P. 1161 – 1166.

Поступила 30.05.2011 г.