

УДК 616.9-058.86:616-036.2

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРВОВИРУСНОЙ В19 ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Н.В. Климович<sup>1</sup>, В.А. Матвеев<sup>2</sup>, О.Н. Романова<sup>3</sup>,  
М.А. Черновецкий<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования

<sup>2</sup>Витебский государственный медицинский университет

<sup>3</sup>Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии

### Реферат

*Изучена эпидемиологическая характеристика парвовирусной В19 инфекции у детей с различными гематологическими заболеваниями за период наблюдения с 2005 по 2008 гг. Этиологический диагноз был подтвержден обнаружением в сыворотке крови антител класса IgM к парвовирусу В19 в ИФА. Парвовирусная В19 инфекция у детей с гематологической патологией регистрировалась ежегодно, во все сезоны года. Наиболее часто инфекционное заболевание выявлялось у детей старше 2 лет. Указанные характеристики помогут оптимизировать тактику лабораторного обследования данной группы пациентов.*

**Ключевые слова:** эпидемиологическая характеристика, парвовирусная В19 инфекция, гематологические заболевания.

Парвовирусная В19 инфекция широко распространена в мире. Возбудитель заболевания - парвовирус В19, патогенен только для человека, относится к семейству Parvoviridae, роду Eutrovirus, поражает предшественники эритроцитов. Передача вируса может осуществляться воздушно-капельным путем, парентерально при

использовании инфицированных препаратов крови или при трансплантации костного мозга и органов, а также вертикально от матери к плоду. Наиболее восприимчивой группой населения являются дети, но нередко болеют и взрослые. Инфекционная эритема – основное клиническое проявление парвовирусной В19 инфекции, однако заболевание может сопровождаться значительным многообразием синдромов либо протекать бессимптомно [1, 2, 11]. У иммунокомпетентных лиц парвовирусная В19 инфекция – обычно нетяжелое заболевание, однако при беременности описаны серьезные поражения плода [5,11]. У лиц с хроническими гемолитическими анемиями вследствие инфицирования парвовирусом В19 клеток эритроидного ростка возможно развитие апластического криза [5].

Трудности клинической диагностики парвовирусной В19 инфекции подразумевают обязательную лабораторную верификацию диагноза. Однако в значительной степени нерешенным остается вопрос о критериях отбора пациентов для обследования. В первую очередь это касается больных, у которых заболевание протекает без пятнисто-папулезной сыпи. Среди них значимое место занимают дети с тяжелой гематологической патологией [2]. Изучению эпидемиологических особенностей парвовирусной В19 инфекции в указанной группе пациентов и было посвящено настоящее исследование.

### Материалы и методы

На наличие маркеров острой парвовирусной В19 инфекции (антитела класса IgM к парвовирусу В19) были исследованы образцы сыворотки крови 895 пациентов в возрасте 6 месяцев-18 лет с различной патологией кроветворной системы, находившихся на стационарном лечении (396 человек) либо диспансерном наблюдении (499 человек) в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии» в 2005-2008 гг. Острая парвовирусная В19 инфекция диагностирована у 75 человек (8,4%). В дальнейший анализ были включены 38 детей, которые находились в период обследования на лечении в стационаре, поскольку данные по ним были наиболее полными.

Таблица 1

Частота выявления острой парвовирусной В19 инфекции у детей с гематологической патологией в 2005-2008 гг.

Годы наблюдения	Всего обследовано детей с гематологической патологией	Число случаев острой парвовирусной В19 инфекции среди детей с гематологической патологией	
		абс	%
2005	153	16	10,5
2006	290	27	9,3
2007	230	19	8,3
2008	222	13	5,9
ИТОГО	895	75	8,4

Примечание – Достоверность различий  $P > 0,05$

IgM антитела к парвовирусу В19 выявляли с использованием ИФА тест-систем DRG и RIDASCREEN® (Германия).

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

### Полученные результаты

В ходе исследования было установлено, что парвовирусная В19 инфекция у детей с различными гематологическими заболеваниями в исследуемый период регистрирова-

лась ежегодно. Подробные данные представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, число случаев парвовирусной В19 инфекцией среди обследованных гематологических больных по анализировавшимся годам фактически не различалось. Отмечена лишь небольшая тенденция к снижению числа заболевших в 2008 году. В течение всего периода наблюдения парвовирусная В19 инфекция в изучавшейся группе носила исключительно спорадический характер.

Данные о частоте выявления парвовирусной В19 инфекции среди детей с гематологической патологией в период 2005-2008 гг. по месяцам представлены на рис. 1.

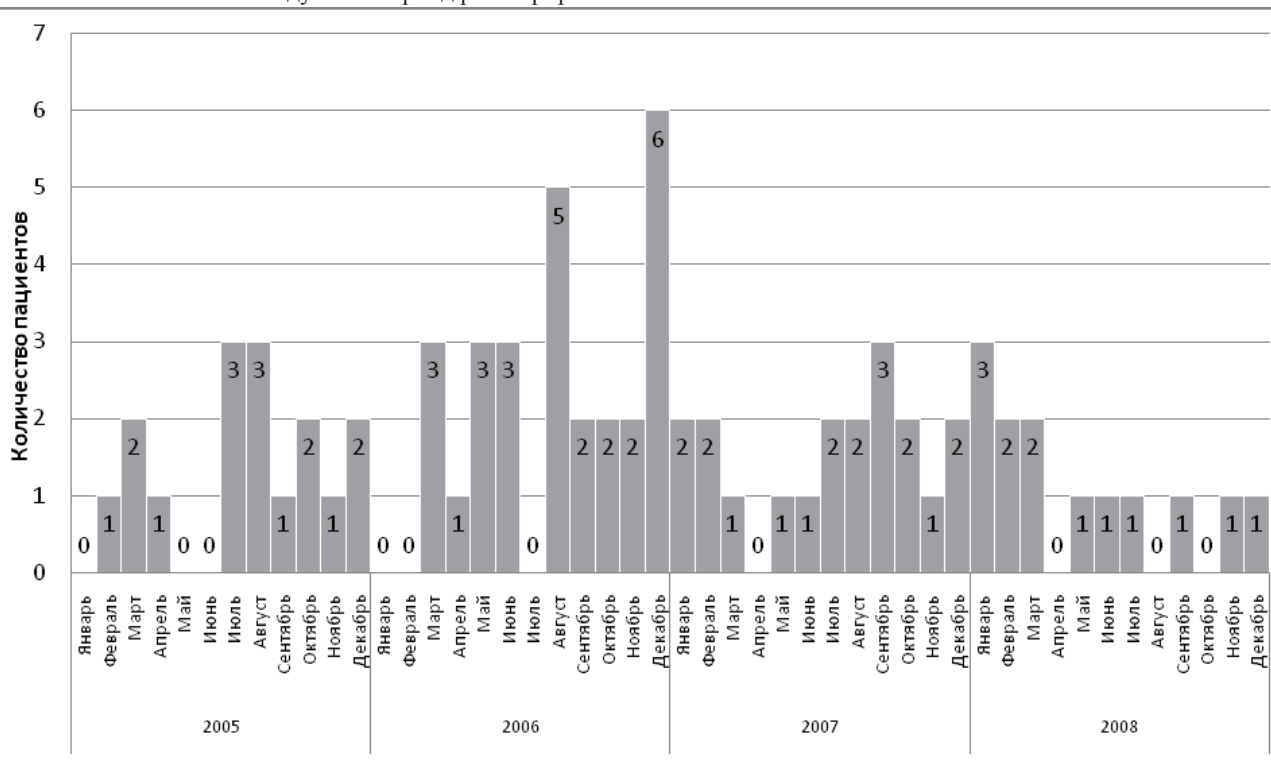


Рис.1. Число случаев парвовирусной В19 инфекции по месяцам среди детей с гематологической патологией в период 2005 -2008 гг.

Таблица 2

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

Нозологическая форма	Годы наблюдения				Всего за период исследования	Достоверность различий
	А. 2005	Б. 2006	В. 2007	Г. 2008		
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)	$P_{A-Г} < 0,005$ ; $P_{Б-Г} < 0,04$ ; $P_{В-Г} < 0,05$ .
Острый лейкоз <sup>1</sup>	2 (14,3%) (n=14)	5 (10,9%) (n=46)	4 (13,8%) (n=29)	0 (n=30)	11 (9,2%) (n=119)	
Прочие гематологические заболевания <sup>2</sup>	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)	

Примечание – Достоверность различий  $P_{1A-3A} < 0,05$ .

<sup>1</sup>Острые лимфобластные и миелобластные лейкозы.

<sup>2</sup>Прочие гематологические заболевания: тромбоцитопеническая пурпура, лейкопении, тромбоцитопении, нейтропении неучтенной этиологии, аутоиммунный агранулоцитоз.

Как видно на рис. 1, у детей с патологией кроветворной системы парвовирусная В19 инфекция регистрировалась практически круглогодично. Существенного преобладания числа случаев заболевания в какой-либо сезон года у этой категории больных зафиксировано не было.

Возрастная характеристика детей с парвовирусной В19 инфекцией на фоне гематологической патологии представлена на рис. 2.

Как видно на рис. 2, парвовирусная В19 инфекция среди детей с гематологическими заболеваниями регистрировалась во всех возрастных группах. В то же время, пациенты до 2 лет болели существенно реже, чем 2-6 и 11-14 лет ( $P < 0,001$ ).

Частота встречаемости парвовирусной В19 инфекции у детей в зависимости от нозологической формы гематологической патологии представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, существенной разницы частоты парвовирусной В19 инфекции в зависимости от нозологической формы гематологической патологии не выявлено. По отдельным годам цифры также носили достаточно монотонный характер за исключением 2008 г., когда число больных с парвовирусной В19 инфекцией явно было наименьшим ( $P < 0,001$ ). Данная закономерность наблюдалась преимущественно за счет апластических и гемолитических анемий ( $P < 0,05-0,005$ ). При этом наибольшее число пациентов в данной группе было выявлено в 2005 г. ( $P < 0,05$  в сравнении с прочими гематологическими заболеваниями).

Варианты изменений в общем анализе крови на фоне парвовирусной В19 инфекции у детей с гематологической патологией представлены в таблице 3.

Таблица 3

Частота цитопений у пациентов с гематологической патологией при выявлении парвовирусной В19 инфекции

Гематологические синдромы	Гематологические заболевания			ИТОГО (n=38)	P
	А) Апластические и гемолитические анемии (n=15)	Б) Острые лейкозы <sup>4</sup> (n=11)	В) Прочие заболевания <sup>1</sup> (n=12)		
Анемия (Hb<110 г/л)					
В том числе:	14 (93,3%)	8 (72,7%)	5 (41,7%)	27 (71,1%)	
а) изолированная					
б) + тромбоцитопения	3 (20%)	0	2 (16,7%)	5 (13,2%)	
с) + нейтропения	11 (6,7%)	1 (9,1%)	1 (8,3%)	3 (7,9%)	
д) + нейтропения + тромбоцитопения	9 (60%)	0	0	1 (2,6%)	$P_{A-B} < 0,02$ $P_{B-B} < 0,02$
1.Тромбоцитопения (<150 x 109/л)	1 (6,7%)	7 (63,6%)	2 (16,7%)	18 (47,4%)	
2.Нейтропения <sup>3</sup>	0	1 (9,1%)	1 (8,3%)	3 (7,9%)	
3.Нейтропения +	0	2 (18,2%)	2 (16,7%)	4 (10,5%)	
тромбоцитопения	8 (72,7%)	0	1 (8,3%)	1 (2,6%)	
4.Ретикулоцитопения <sup>4</sup>	(n=11)	3 (100%) (n=3)	6 (100%) (n=6)	17 (85%) (n=20)	
5.Анемия + ретикулоцитопения	8 (100%)	3 (100%)	3 (50%)	14 (82,4%)	
Достоверность	$P_{1-2} < 0,001$ ; $P_{1-3} < 0,001$ ; $P_{1-4} < 0,001$ ; $P_{1a-1d} < 0,02$ ; $P_{1b-1d} < 0,001$ ; $P_{1c-1d} < 0,001$ .	$P_{1-2} < 0,001$ ; $P_{1-3} < 0,001$ ; $P_{1-4} < 0,001$ ; $P_{1a-1d} < 0,001$ ; $P_{1b-1d} < 0,001$ ; $P_{1c-1d} < 0,001$ .	$P_{1-2} < 0,04$ ; $P_{1-4} < 0,04$ .	$P_{1-4} < 0,001$	

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

<sup>2</sup> Острые лимфобластный и миелобластный лейкозы

<sup>3</sup> Нейтропения – уменьшение в периферической крови гранулоцитов менее  $1,2 \times 10^9$  /л.

<sup>4</sup> Число ретикулоцитов в периферической крови  $< 0,4\%$ .

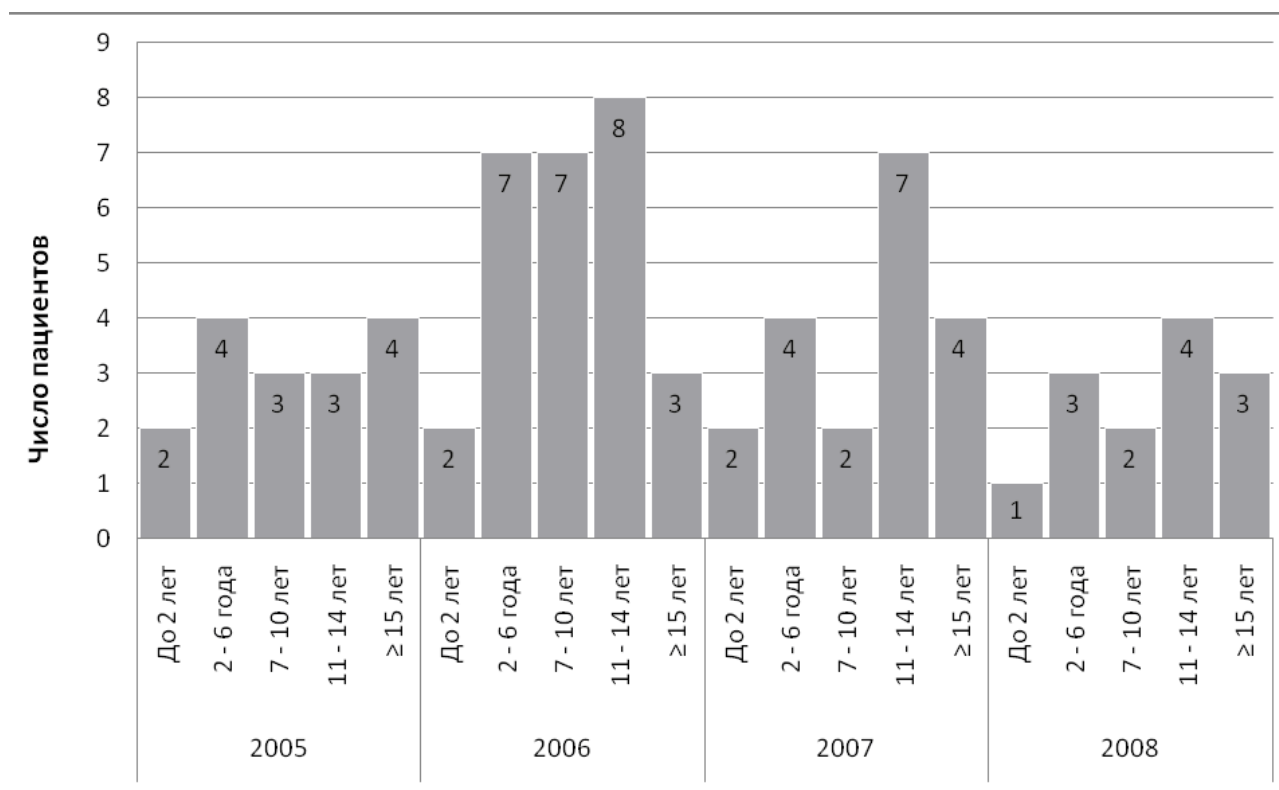


Рис. 2. Возрастная характеристика детей с парвовирусной В19 инфекцией на фоне сопутствующей гематологической патологии в 2005-2008 гг.

Как видно из табл. 3, наиболее характерным лабораторным сдвигом у детей с парвовирусной В19 инфекцией 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 (в среднем  $0,1 \pm 0,1\%$ ).

### Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о достаточно широком распространении парвовирусной В19 инфекции среди детей с различной гематологической патологией. При этом у данной категории пациентов за период наблюдения отмечается относительное постоянство числа случаев заболевания по годам. Наименее поражаемым контингентом оказались лица в возрасте до 2 лет. Случаи данного инфекционного заболевания у детей с различной патологией кровяной системы носили исключительно спорадический характер. Особенностью парвовирусной В19 инфекции в изученной группе также оказалось довольно равномерное распределение случаев заболевания по сезонам года, что отличается от данных по экзантемной форме, имеющей зимне-весеннюю сезонность [1,3,5]. Подобная ситуация, с нашей точки зрения, может быть обусловлена преимущественно гемоконтактным механизмом передачи парвовируса В19 у пациентов с патологией кровяной системы. Его реализации способствует нередкое присутствие ДНК возбудителя в донорской крови, которое согласно данным литературы

составляет 0,003%-0,6% в странах Европы, и доказанная устойчивость вируса к стандартным режимам стерилизации гемопродуктов [5,10,12].

Маркеры парвовирусной В19 инфекции обнаруживали при самой различной гематологической патологии: острых лейкозах, апластических и гемолитических анемиях и др. В других регионах мира заболевание выявляли у пациентов с острыми лейкозами, после трансплантации костного мозга и органов, при длительных, плохо купируемых костномозговых аплазиях, тромбоцитопениях, нейтропениях неустановленной этиологии, лейкомоидных реакциях [4, 5, 6, 7, 8, 11]. Особенно высокая частота парвовирусной В19 инфекции наблюдается при арегенераторных кризах на фоне наследственных гемолитических, а также апластических анемий - 60-85% [5]. Связь развития указанных критических состояний с парвовирусом В19 подтверждается ростом их числа в период эпидемического распространения данного инфекционного агента, как это было на Ямайке и в Англии в 1979 - 1980 гг. [9]. Указанные наблюдения предполагают возможность выявления подъема заболеваемости острой парвовирусной В19 инфекцией не только на основании роста числа случаев инфекционной эритемы, но и увеличения частоты апластических кризов у лиц с хроническими гемолитическими анемиями [5]. Наши данные, зафиксировавшие наибольшее число случаев парвовирусной В19 инфекции у пациентов с гемолитическими и апластическими анемиями в 2005 г., предшествовавшем эпидемической вспышке заболевания в форме инфекционной эритемы [1], подтверждают эту точку зрения.

Наиболее характерным гематологическим сдвигом на фоне парвовирусной В19 инфекции у детей с заболеваниями крови была гипорегенераторная анемия. Последнее

понятно, учитывая способность данного инфекционного агента поражать преимущественно клетки-предшественники эритроцитов. 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, выявление парвовирусной В19 инфекции среди детей с различной гематологической патологией наиболее вероятно в возрасте старше 2 лет, не зависит от сезона года и, в первую очередь, отмечается у лиц с гипорегенераторной анемией. Установленные в ходе исследования эпидемиологические особенности парвовирусной В19 инфекции на фоне гематологической патологии позволят оптимизировать тактику лабораторного обследования данной группы пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Матвеев В.А., Прощаева Н.В., Самойлович Е.О. и др. Клинико-лабораторная характеристика В19 парвовирусной инфекции. // Инфекционные болезни. - 2008. - №3, т.6, - С. 33 - 37.
2. Прощаева Н.В., Матвеев В.А., Ермолович М.А. и др. Острая парвовирусная инфекция у детей с гематологическими заболеваниями. // 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, No.2. - P. 1 - 6.
4. Istomin V., Sade E., Grossman Z. et al. Agranulocytosis associated with parvovirus B19 infection in otherwise healthy patients. // European Journal of Internal Medicine. - 2004. - Vol.15. - P. 531 - 533.
5. Heegaard E. and Brown K. Human Parvovirus B19. // Clinical Microbiology Reviews. - 2002. - P. 485 - 505.
6. Heegaard E., Petersen B., Heilmann C. et al. Prevalence of Parvovirus B19 and Parvovirus V9 DNA and Antibodies in Paired Bone Marrow and Serum Samples from Healthy Individuals. // Journal of Clinical Microbiology. - 2002. - Vol.40, No.3. - P. 933 - 936.
7. Gustafsson I., Kaldensjö T., Lindblom A. et al. Evaluation of parvovirus B19 infection in children with malignant or hematological disorders. // Clinical Infection Diseases. - 2010. - Vol.15, No.50(10). - P. 1426 - 1427.
8. Klepfish A., Rachmilevitch E. and Schattner A. Parvovirus B19 reactivation presenting as neutropenia after rituximab treatment. // European Journal of Internal Medicine. - 2006. - Vol.17. - P. 505 - 507.
9. Saarinen U. and Terence L. Human parvovirus B19-induced epidemic acute red cell aplasia in patients with hereditary hemolytic anemia. // Blood, - 1986. - Vol. 67, No.5. - P. 1411 - 1417.
10. Trimble S., Parker C., Grant A. et al. Assessing Emerging Infectious Threats to Blood Safety for the Blood Disorders Community. // Journal of Prevention Medicine. - 2010. Vol.38. - P. 468 - 474.
11. Tolfvenstam T. and Broliden K. Parvovirus B19 infection. // Seminars in Fetal & Neonatal Medicine. - 2009. - Vol.14. - P. 218 - 221.
12. Zaaier H., Koppelman M. and Farrington C. Parvovirus B19 viraemia in Dutch blood donors. // Epidemiological Infection. - 2004. Vol.132. P. 1161 - 1166.

## The epidemiological characteristic of Human Parvovirus B19 infection in children with different hematological disorders

**Klimovich N.V., Matveev V.A., Romanova O.H., Chernovetsky M.A.**

### **Abstract**

*Details of epidemiological characteristic of human parvovirus B19 infection were determined in children with different hematological disorders diagnosed during 2005-2008 years. The etiology was confirmed by revealing the IgM antibody to Parvovirus B19 in blood serum (IFA). Human parvovirus B19 infection in children with different hematological disorders was registered annually during all seasons of year. Most often the infection disease was detected in children older than 2 years. These characteristics may be useful in laboratory diagnostics of human parvovirus B19 infection within this group of patients..*

**Key words:** *epidemiological characteristic, human parvovirus B19 infection, hematological disorders.*