

*Joanna Siennicka¹, Paweł Stefanoff², Agnieszka Trzcińska¹, Magdalena Rosińska²,
Bogumiła Litwińska¹*

PRZEGLĄD SEROLOGICZNY W KIERUNKU ZAKAŻENIA PARWOWIRUSEM B19 W POLSCE*

¹Zakład Wirusologii Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie
Kierownik: Bogumiła Litwińska

²Zakład Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie
Kierownik: Andrzej Zieliński

Celem pracy było określenie stanu uodpornienia ludności polskiej na zakażenie parwowirusem B19. Oznaczenia serologiczne w kierunku obecności przeciwciał klasy IgG metodą ELISA przeprowadzono w oparciu o próbę reprezentatywną dla populacji ogólnej.

Słowa kluczowe: parwowirus B19, seroprewalencja, Polska
Key words: parvovirus B19, seroprevalence, Poland

WSTĘP

Parwowirus B19 należy do rodziny *Parvoviridae*, w skład której wchodzi liczne wirusy zakażające zarówno bezkręgowce, jak i kręgowce. Są to jedne z najmniejszych wirusów, w tym najmniejsze DNA wirusy, wykazujące wysoką swoistość gatunkową (1). Parwowirus B19 człowieka wywołuje zakażenia wyłącznie u ludzi, a jego replikacja uzależniona jest od obecności antygeny grupowego krwi P, obecnego na erytroblastach, fibroblastach, komórkach śródbłonna i komórkach błony maziowej stawów. Objawy kliniczne zakażenia parwowirusem B19 są zróżnicowane w zależności od stanu immunologicznego i hematologicznego gospodarza (2). B19 jest czynnikiem zakażenia przebiegającego w wieku dziecięcym pod postacią rumienia zakaźnego, a który u osób dorosłych może dodatkowo dawać objawy artropatii wielostawowej. Zakażenie parwowirusem B19 wśród pacjentów z chorobami układu krwionośnego bywa przyczyną przejściowych przełomów aplastycznych, natomiast u osób z obniżoną odpornością objawem zakażenia może być chroniczna niedokrwistość aplastyczna. Zakażenie parwowirusem B19 u kobiet ciężarnych

* Badania były finansowane z funduszy 6 Programu Ramowego Komisji Europejskiej w ramach projektu 502084 POLYMOD.

może powodować wczesne poronienia lub wystąpienie uogólnionego obrzęku płodu z wrodzoną anemią (2,3). Zakażenie rozprzestrzenia się przede wszystkim drogą oddechową, a także drogą krwiopochodną (4,5).

Zakażenia parwowirusem B19 są powszechne na całym świecie i dotyczą osób w każdym wieku. Szacuje się, że seropozytywność u osób starszych kształtuje się na poziomie 80% (6). W Polsce dotychczasowe badania serologiczne w kierunku zakażenia parwowirusem B19 obejmowały ograniczoną populację pacjentów chorych na hemofilię (7). Celem niniejszej pracy było poznanie rozpowszechnienia zakażeń parwowirusem B19 wśród osób zdrowych w Polsce, określenie lat, w których występowały okresowe epidemie w ciągu ostatnich 10 lat oraz określenie odsetka kobiet w wieku rozrodczym, które mogą być podatne na zakażenie. Dla realizacji tego celu przeprowadzono pierwszy w Polsce przegląd serologiczny w grupie osób zdrowych, które stanowiły próbę reprezentatywną dla populacji ogólnej.

MATERIAŁ I METODY

Badania wykonano w oparciu o bank surowic Zakładu Wirusologii PZH zebranych w latach 1995-2004. Surowice znajdujące się w banku stanowiły pozostałość materiału przesyłanego do Zakładu Wirusologii PZH w celach diagnostycznych oraz próbki gromadzone przez Stacje Sanitarno-Epidemiologiczne na terenie całej Polski. Materiały pochodziły od osób badanych przed zabiegami chirurgicznymi (ok. 75%), przed rozpoczęciem pracy (ok. 15%) oraz osób wyjeżdżających za granicę i diagnozowanych w kierunku chorób zakaźnych (ok. 10%). Pozostałości surowic (0,5-1ml) po anonimizacji danych osobowych były przechowywane w temperaturze -70°C . Dla każdej z osób, od których pochodziły próbki odnotowano wiek, płeć, rok pobrania, województwo, dla części z nich środowisko zamieszkania (miasto/wieś).

Z banku surowic pobrano losową próbę ważoną uwzględniającą liczbę mieszkańców danego województwa, płeć i środowisko zamieszkania (wg danych GUS za 2000 rok). Przebadano łącznie 2 500 próbek surowic w grupach wiekowych o następujących liczebnościach: 0 do 9 lat po 100 próbek dla każdego rocznika, od 10 do 39 lat po 40 próbek dla każdego rocznika i w grupach 40-49, 50-59, 60-69 i 70-79 – po 100 próbek.

Badania obecności przeciwciał w klasie IgG dla parwowirusa B19 w wybranych próbkach surowic przeprowadzono metodą ELISA przy użyciu jakościowego testu recomWell Parvovirus B19 IgG firmy Mikrogen GmbH. Wyniki oznaczeń wyrażano w U/ml jako stosunek absorbancji próbki badanej do absorbancji kontroli *cut off* pomnożony przez 20. Za wynik dodatni przyjmowano wartość powyżej 24 U/ml, a za wynik ujemny wartość poniżej 20 U/ml. Wyniki zawierające się pomiędzy 20 a 24 U/ml uznawano za wątpliwe, a próbki takie podlegały powtórnemu badaniu. Uzyskanie wyniku wątpliwego w ponownym badaniu eliminowało próbkę z dalszych analiz.

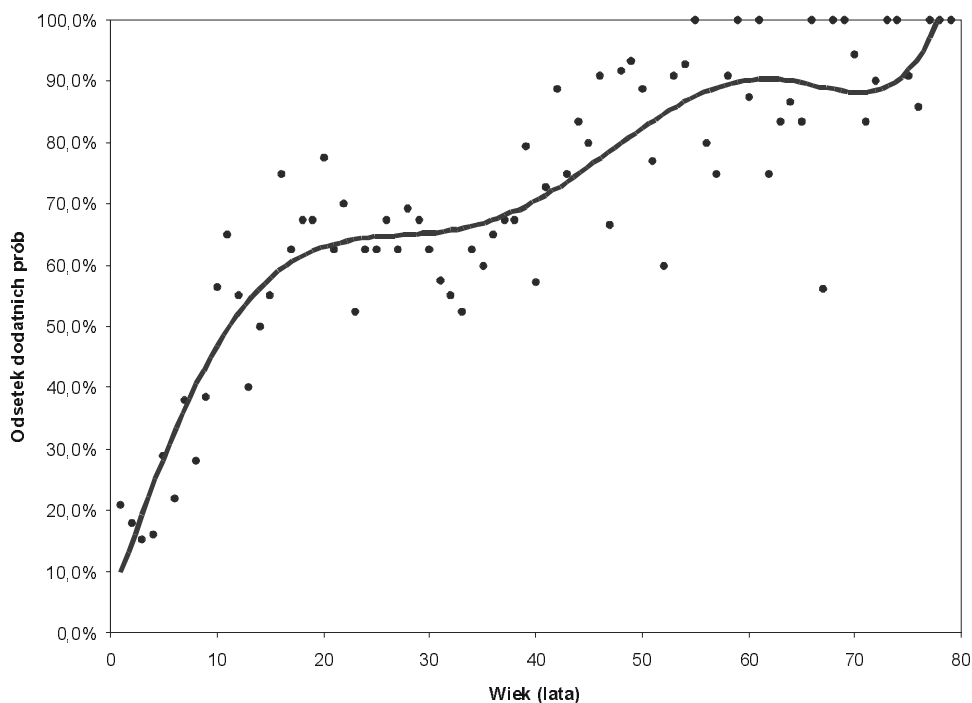
Uzyskane wyniki opisano i porównano w kategoriach wieku, płci, roku pobrania oraz województwa, a następnie analizowano przy zastosowaniu regresji logistycznej. Zmienną zależną był dodatni wynik testu serologicznego wskazujący na kontakt z parwowirusem B19. Testowanymi zmiennymi niezależnymi były wiek, płeć, środowisko zamieszkania oraz rok pobrania próbki. Dopasowanie modelu do zmiennych sprawdzano przy użyciu testu Hosmera-Lemeshowa.

WYNIKI

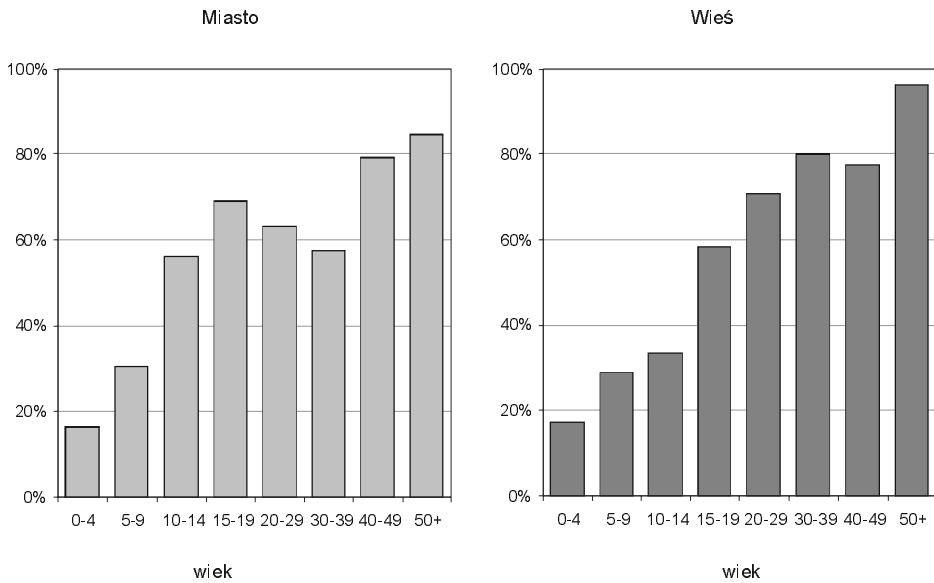
Spośród 2 500 przebadanych próbek obecność przeciwciał w klasie IgG dla parwowirusa B19 stwierdzono w 1 321 (52,9%). W 5 próbkach, po dwukrotnym badaniu otrzymano wynik wątpliwy.

Zależność odsetka dodatnich oznaczeń w kierunku obecności IgG dla parwowirusa B19 od wieku badanych osób przedstawiono na rycinie 1. Rozkład wyników wskazuje na to, że pierwszy szczyt zakażeń następuje w wieku przedszkolnym i wczesnoszkolnym (5-11 lat). W tym okresie większość (do 65%) dzieci ma kontakt z parwowirusem B19. W wieku późniejszym (15-40 lat) poziom zakażeń stabilizuje się, a odsetek osób seropozytywnych wynosi 50-80%. Po 40 roku życia odsetek osób, które miały styczność z wirusem przekracza 80% wśród większości roczników.

Na rycinach 2, 3 i 4 przedstawiono rozkład odsetków osób seropozytywnych dla B19 w grupach wiekowych w zależności od środowiska zamieszkania, płci i roku pobrania próbki. Wśród mieszkańców miast powyżej 50 roku życia, odsetek osób seropozytywnych (84,8%) jest niższy w porównaniu z mieszkańcami wsi, gdzie blisko 100% populacji (96,3%) wykazuje obecność przeciwciał dla parwowirusa B19. Zwraca przy tym uwagę fakt występowania szczytu zakażeń wśród mieszkańców miast w wieku 10-19 lat, czego nie obserwuje się w środowisku wiejskim, w którym przyrost osób wykazujących styczność z wiru-

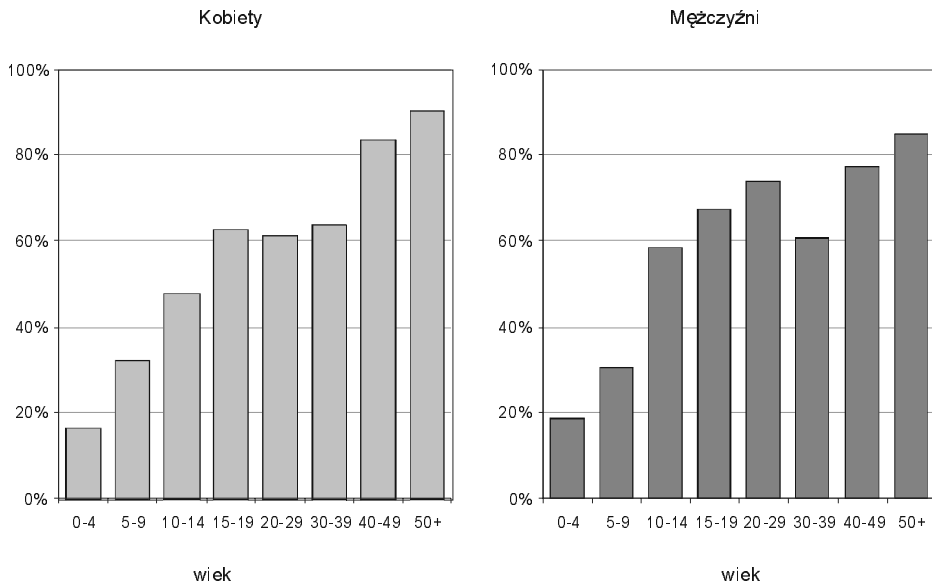


Ryc. 1. Odsetek dodatnich oznaczeń IgG dla parwowirusa B19 według wieku, Polska, 1995-2004
Fig. 1. Proportion of parvovirus B19 seropositive results by age, Poland, 1995-2004



Ryc. 2. Odsetek dodatnich oznaczeń IgG dla parwowirusa B19 według grup wieku i środowiska zamieszkania, Polska, 1995-2004

Fig. 2. Proportion of parvovirus B19 seropositive results by age group and residence type (urban/rural), Poland, 1995-2004



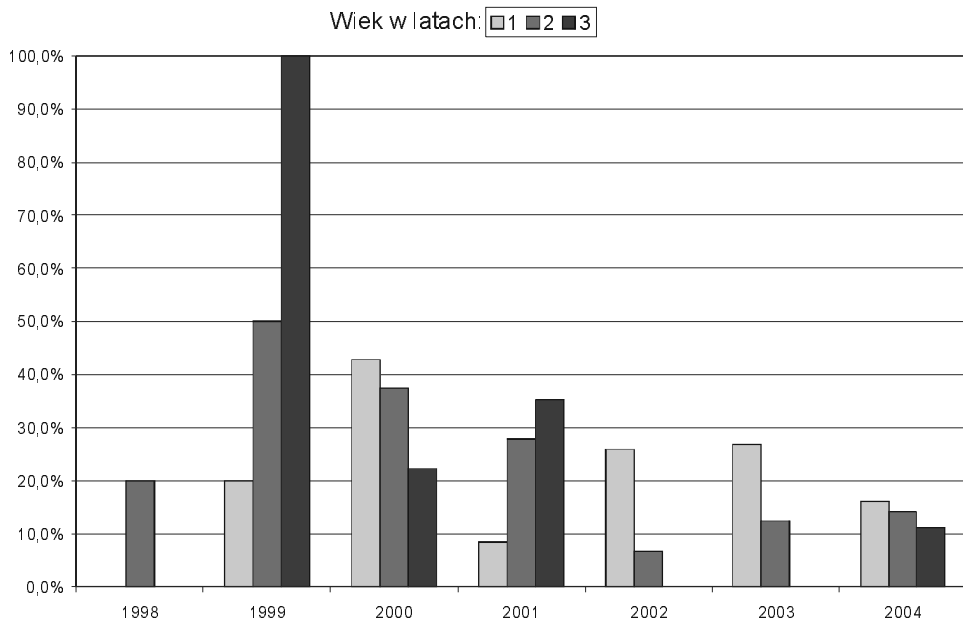
Ryc. 3. Odsetek dodatnich oznaczeń IgG dla parwowirusa B19 według grup wieku i płci, Polska, 1995-2004

Fig. 3. Proportion of parvovirus B19 seropositive results by age group and gender, Poland, 1995-2004

sem jest w miarę równomierny (ryc. 2). Odsetek seropozytywnych kobiet i mężczyzn powyżej 50 roku jest podobny (90,3% i 85,1% odpowiednio), przy czym rozkład wyników wskazuje na wyraźniejszy szczyt zakażeń wśród mężczyzn w wieku 10-29 lat (ryc. 3). W następnym etapie analiz dokonano oceny odsetka wyników dodatnich u dzieci w wieku 1, 2 i 3 lata w zależności od roku pobrania próbki. Porównanie rozkładu roku zakażenia wśród dzieci z trzech najmłodszych roczników wskazuje na wystąpienie szczytu epidemicznego w roku 1999 (ryc. 4).

Analiza dwuczynnikowa, oceniająca związek pomiędzy odsetkiem wyników dodatnich oraz poszczególnych zmiennych demograficznych, wykazała istotną zależność pomiędzy odsetkiem wyników dodatnich a płcią i środowiskiem zamieszkania badanych osób oraz istotny trend wzrostu odsetka wyników dodatnich w zależności od wieku (tab. I). Nie wykazano natomiast istotnej zależności pomiędzy odsetkiem wyników dodatnich a rokiem pobrania prób, jak również województwem zamieszkania.

W analizie regresji logistycznej nie udało się znaleźć dobrze dopasowanego modelu obejmującego wiek jako zmienną ciągłą, również po dodaniu interakcji pomiędzy wiekiem a pozostałymi zmiennymi niezależnymi (tab. II). Kategoryzacja wieku umożliwiła lepsze dopasowanie modelu do danych, co potwierdził nieistotny wynik testu Hosmera-Lemeshowa. Wyniki analizy wieloczynnikowej potwierdzają wyniki analizy dwuczynnikowej,



* Przedstawiono wyniki dla okresu 1998-2004 ze względu na niewystarczającą liczebność prób od dzieci w wieku 1-3 lat z okresu przed 1998 r.

Ryc. 4. Odsetek dodatnich oznaczeń IgG dla parwowirusa B19 wśród dzieci w wieku 1-3 lat według roku pobrania próbki, Polska, 1998-2004*

Fig. 4. Proportion of parvovirus B19 seropositive results among children aged 1-3 by year of sample collection, Poland, 1998-2004*

Tabela I. Wyniki analizy dwuczynnikowej porównującej dodatnie wyniki oznaczeń w kierunku obecności IgG dla parwowirusa B19 według środowiska zamieszkania, płci, grupy wieku i roku pobrania próbek

Table I. Results of bivariate analysis comparing positive results for parvovirus B19 IgG results with residence type (urban/rural), gender, and year of sample collection

Zmienne	Liczba prób		Odsetek prób dodatnich	Wartość X^2	Wartość p
	badanych	dodatnich			
Środowisko zamieszkania				3,883	0,049
Miasto	1722	822	47,7%		
Wieś	190	105	55,3%		
Płeć				6,266	0,012
Kobiety	1332	735	55,2%		
Mężczyźni	1168	586	50,2%		
Grupa wieku				101,750*	<0,0001
0-4	401	70	17,5%		
5-9	501	156	31,1%		
10-14	199	106	53,3%		
15-19	200	131	65,5%		
20-29	399	261	65,4%		
30-39	399	251	62,9%		
40-49	101	82	81,2%		
>50	300	264	88,0%		
Rok pobrania				0,028*	NI [†]
1995	14	6	42,9%		
1996	3	1	33,3%		
1997	0	0	0,0%		
1998	42	19	45,2%		
1999	19	9	47,4%		
2000	138	65	47,1%		
2001	304	152	50,0%		
2002	771	471	61,1%		
2003	192	80	41,7%		
2004	1017	518	50,9%		
Razem	2500	1321	52,8%		

* Wynik testu chi-kwadrat dla trendu; [†] Różnica nieistotna statystycznie

Tabela II. Podsumowanie modeli testowanych w obecnym badaniu w analizie regresji logistycznej, Polska, 1995-2004

Table II. Summary of logistic regression models analyzed in present study, Poland, 1995-2004

Model	Zmienne	Liczba zmiennych	Test H-L	Wartość p
(1)	Rok, wiek, płeć, środowisko	4	80,26	<0,0001
(2)	Rok, wiek, płeć, środowisko, wiek*środowisko, wiek*rok	6	22,40	0,0042
(3)	8 grup wieku, środowisko, płeć	10	5,836	0,559

Tabela III. Końcowy model wyjaśniający prawdopodobieństwo wystąpienia dodatniego wyniku oznaczeń dla IgG parwowirusa B19, Polska, 1995-2004

Table III. Final model for prediction of positive results for parvovirus B19 IgG antibody test, Poland, 1995-2004

Zmienna	OR	95% CI
Grupa wieku 0-4	0,031	0,018 - 0,052
Grupa wieku 5-9	0,066	0,040 - 0,108
Grupa wieku 10-14	0,177	0,103 - 0,305
Grupa wieku 15-19	0,331	0,189 - 0,581
Grupa wieku 20-29	0,283	0,170 - 0,473
Grupa wieku 30-39	0,235	0,141 - 0,392
Grupa wieku 40-49	0,59	0,276 - 1,261
Grupa wieku >50	grupa referencyjna	
Środowisko	0,887	0,632 - 1,246
Płeć	1,177	0,955 - 1,450

w tym brak istotnego wpływu środowiska zamieszkania oraz płci na prawdopodobieństwo zakażenia, oraz silny wpływ wieku na odsetek osób seropozytywnych o charakterze trendu wzrostowego (tab. III).

DYSKUSJA

Zakażenia parwowirusem B19 tak w Polsce, jak i na świecie są powszechne. Szacuje się, że w krajach rozwiniętych obecność przeciwciał IgG w surowicy, świadcząca o kontakcie z patogenem, wykazuje 2-10% dzieci poniżej 5 roku życia, 40-60% osób dorosłych powyżej 20 roku życia i ponad 85% ludzi w wieku powyżej 70 lat (8). W świetle prezentowanych danych sytuacja występowania zakażeń parwowirusem B19 w Polsce kształtuje się podobnie. Zauważyć należy, że blisko dwie trzecie populacji polskiej nabywa odporność na zakażenie przed 20 rokiem życia, niezależnie od płci i środowiska zamieszkania (miasto/wieś), co zgodne jest z obserwacjami innych autorów (9,10). Wydaje się, że osoby zamieszkałe na terenie miast zakażają się wcześniej niż mieszkańcy wsi, lecz różnica ta jest na granicy istotności statystycznej.

Do zakażeń parwowirusem B19 dochodzi w ciągu całego roku we wszystkich grupach wiekowych, jednak najczęściej przypadków rozpoznawanych jest podczas epidemii u dzieci i młodzieży szkolnej (11). Epidemie takie zwykle zaczynają się późną zimą lub wczesną wiosną, a poziom zachorowań jest różny każdego roku i po okresach zwiększonej aktywności wirusa, trwającej kilka lat, następuje spadek zachorowań (11). W Europie opisano epidemie w Danii w 1994 r. (12) i Czechach w 1993 r. (10). W prezentowanej pracy, na podstawie analizy obecności przeciwciał IgG w surowicach dzieci w 1, 2 i 3 roku życia, a więc w okresie dużej wrażliwości na zakażenie i jednocześnie przy nieobecności przeciwciał pochodzenia matczynego, stwierdzono, że rok 1999 był rokiem epidemicznym w Polsce.

Ze względu na poważne konsekwencje, jakie niesie za sobą zakażenie u kobiet ciężarnych (obumarcie płodu, zakażenie wrodzone), grupa kobiet w wieku rozrodczym stanowi przedmiot licznych badań na całym świecie. Na podstawie przeprowadzonych oznaczeń stwierdzono, że w populacji polskiej 61,2% kobiet w wieku 20-29 lat wykazuje obecność przeciwciał IgG dla parwowirusa B19. Nie odbiega to od danych zgłaszanych w innych krajach europejskich: w Holandii 70% (13), w Finlandii 58,6% (14), Irlandii 62% (15), Norwegii 75,3% (16), Danii 65% (17). Wynika z tego, że około 40% kobiet w wieku rozrodczym w Polsce jest narażonych na zakażenie. Ryzyko zakażenia w ciąży zależy od wielu czynników, z których wystąpienie epidemii oraz kontakt z dziećmi wydają się mieć największe znaczenie. W badaniach przeprowadzonych w Danii na grupie 30 946 kobiet ciężarnych stwierdzono, że liczba przypadków serokonwersji u kobiet wzrosła z 1,5% do 13% w roku epidemicznym, oraz że ryzyko zakażenia jest ściśle związane z liczbą dzieci w gospodarstwie domowym, a posiadanie dzieci w wieku 6-7 lat stanowi największe ryzyko zakażenia (17). W badaniach tych stwierdzono również, że w porównaniu z innymi kobietami, pielęgniarki i nauczycielki wykazują trzykrotnie wyższe ryzyko zakażenia (17). Niemniej jednak, CDC nie zaleca rutynowego wyłączenia kobiet ciężarnych z życia zawodowego, nawet jeżeli w bezpośrednim otoczeniu stwierdza się przypadki zachorowań (18), kładąc główny nacisk na przestrzeganie podstawowych zasad higieny, a zwłaszcza częste mycie rąk. Decyzja o ewentualnym zaprzestaniu pracy przez kobietę ciężarną powinna być podejmowana po indywidualnej ocenie ryzyka nabycia zakażenia, w tym ocenie stanu serologicznego. W chwili obecnej nie ma preparatów przeznaczonych do immunoprofilaktyki, jak również leczenia zakażeń parwowirusem B19.

PODSUMOWANIE

1. Zakażenia parwowirusem B19 są powszechne na terenie Polski.
2. Nie stwierdza się wyraźnej zależności pomiędzy odsetkiem osób seropozytywnych a ich środowiskiem zamieszkania i płcią.
3. Około 40% kobiet w wieku rozrodczym w Polsce jest narażona na zakażenie parwowirusem B19.

PODZIĘKOWANIA

Autorzy pragną podziękować pracownikom Stacji Sanitarno-Epidemiologicznych za pomoc w zgromadzeniu banku surowic oraz paniom Mirosławie Pyzel i Danucie Rybak z Zakładu Wirusologii PZH za pomoc w utrzymywaniu banku i wykonywaniu testów.

J Siennicka, P Stefanoff, A Trzcńska, M Rosińska, B Litwińska

SEROPREVALENCE STUDY OF PARVOVIRUS B19 IN POLAND

SUMMARY

The aim of the study was to assess the seroprevalence of parvovirus B19 in the Polish general population. Serum samples (n=2,500) were randomly selected from a serum bank comprising materials coming from inhabitants of all 16 Polish provinces, collected by the Department of Virology in 1995-2004. Testing was performed using ELISA kits. Association of seropositive results with age, gender, residence type, and geographical location was assessed by bivariate and multivariate analyses.

Of the 2,500 samples tested, 1,321 (52.9%) were seropositive for parvovirus B19. First peak of seropositive persons was observed in pre-school children, the proportion of seropositives achieving 80% among 40 year-olds. Up to 40% women of child-bearing age were established susceptible to parvoviral infection. No association between seropositivity and gender, year of sample collection, residence type and place was observed. Analysis of proportion of seropositive children aged 1, 2 and 3 by year of sample collection permitted identification of epidemic year occurrence in 1999.

Results of the present study indicate that parvovirus B19 infections are widespread in Poland and are not associated with gender, residence type or geographic region. Up to 40% women of child-bearing age were established susceptible to parvovirus B19 infection, which indicates that it can constitute an important factor of miscarriages, especially during epidemic years.

PIŚMIENNICTWO

1. Parvoviridae. W: Virus Taxonomy. 7th Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Ed MHV van Regenmortel. Academic Press 2000. 311-23.
2. Brown KE. Human parvovirus B19 epidemiology and clinical manifestation. W: Anderson LJ, Young NS, red. Monographs in Virology vol. 20; Human Parvovirus B19. Basel: Karger; 1997:42-60.

3. Corcoran A, Doyle S. Advances in the biology, diagnosis and host-pathogen interactions of parvovirus B19. *J Med Microbiol* 2004;53:459-75.
4. Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *N Engl J Med* 2004;350:586-97.
5. Zaaijer HL, Koppelman MH, Farrington CP. Parvovirus B19 viraemia in Dutch blood donors. *Epidemiol Infect* 2004;132:1161-6.
6. Cohen BJ, Buckley MM. The prevalence of antibody to human parvovirus B19 in England and Wales. *J Med Microbiol* 1988;25:151-3.
7. Brojer E, Grabarczyk P, Lopaciuk S, i in. Prevalence of human parvovirus B19 DNA and IgG/IgM antibodies in Polish haemophilia patients. *Vox Sang* 1999;77:107.
8. Kerr JR. Parvovirus B19 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:10-29.
9. Abraham M, Rudraraju R, Kannangai R, i in. A pilot study on the seroprevalence of parvovirus B19 infection. *Indian J Med Res* 2002;115:139-43.
10. Sodja I, Mrazova M, Smelhausova M, i in. Parvovirus B19 in the Czech Republic. Seroepidemiologic study. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 1997;46:23-6.
11. CDC; Current trends risks associated with Human Parvovirus B19 infection. *MMWR* 1989;38:81-88.
12. Jensen IP, Schou O, Vestergaard BF. The 1994 human parvovirus B19 epidemic in Denmark: diagnostic and epidemiological experience. *APMIS* 1998;106:843-8.
13. van Gessel PH, Gaytant MA, Vossen AC, i in. Incidence of parvovirus B19 infection among an unselected population of pregnant women in the Netherlands: A prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;”w druku”.
14. Alanen A, Kahala K, Vahlberg T, i in. Seroprevalence, incidence of prenatal infections and reliability of maternal history of varicella zoster virus, cytomegalovirus, herpes simplex virus and parvovirus B19 infection in South-Western Finland. *BJOG* 2005;112:50-6.
15. Knowles SJ, Grundy K, Cahill I, i in. Susceptibility to infectious rash illness in pregnant women from diverse geographical regions. *Commun Dis Public Health* 2004;7:344-8.
16. Odland JO, Sergejeva IV, Ivancev MD, i in. Seropositivity of cytomegalovirus, parvovirus and rubella in pregnant women and recurrent aborters in Leningrad County, Russia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:1025-9.
17. Valeur-Jensen AK, Pedersen CB, Westergaard T, i in. Risk factors for parvovirus B19 infection in pregnancy. *JAMA* 1999;281:1099-105.
18. CDC, National Center for Infectious Diseases. Parvovirus B19 infection and pregnancy. www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/respiratory/B19&preg.htm

Otrzymano: 1.06.2006 r.

Adres autora:

dr n. med. Joanna Siennicka
Zakład Wirusologii Państwowego Zakładu Higieny
ul. Chocimska 24, 00-791 Warszawa
e-mail: jsiennicka@pzh.gov.pl