

## АНТЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ ВРОЖДЕННОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ПАРВОВИРУСОМ B19 (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

А.А. Гринева<sup>1</sup>, В.В. Васильев<sup>1,2</sup>, Т.А. Каштанова<sup>3</sup>, И.В. Кянксеп<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Родильный дом № 17, Санкт-Петербург, Россия

### Antenatal diagnostic and treatment of congenital infection caused by parvovirus B19 (clinical case)

A.A. Grineva<sup>1</sup>, V.V. Vasilev<sup>1,2</sup>, T.A. Kashtanova<sup>3</sup>, I.V. Kyanksep<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Maternity Clinic № 17, Saint-Petersburg, Russia

### Резюме

Парвовирусная инфекция является широко распространенным заболеванием с высоким риском трансплацентарной передачи среди инфицированных беременных, приводящим к внутриутробной гибели плода или развитию тяжелого врожденного заболевания у новорожденного. Современные подходы к диагностике и терапии парвовирусной инфекции у беременной обеспечивают возможность благоприятного исхода заболевания, сохранив жизнь и здоровье ребенку. Представлен клинический пример антенатальной диагностики и лечения врожденной парвовирусной инфекции с развитием тяжелой анемии у плода и результаты постнатального наблюдения.

**Ключевые слова:** врожденный парвовирус B19, беременность, фетальная анемия, неиммунная водянка (отёк) плода, диагностика, лечение, дети.

### Abstract

Parvovirus infection is a widespread disease with a high risk of transplacental transmission among infected pregnant women, which leads to fetal death or the development of severe congenital disease in the newborn. Modern approaches to the diagnosis and treatment of parvovirus infection in pregnant women provide the opportunity for a favorable outcome of the disease, preserving the life and health of the child. A clinical case of antenatal diagnosis and treatment of congenital parvovirus infection with the development of severe anemia in the fetus and the results of postnatal observation are presented.

**Key words:** congenital, parvovirus B19, pregnancy, fetal anemia, nonimmune hydrops (edema) fetalis, diagnosis, treatment, children.

### Введение

Парвовирусная инфекция (ПВИ) — широко распространенное заболевание с воздушно-капельным, трансплацентарным и парентеральным механизмом передачи, вызывается мелким эритротропным ДНК-содержащим вирусом — парвовирусом B19 (ПВВ19) из семейства Parvoviridae, рода Erythrovirus [1]. Основным клиническим проявлением ПВИ является развитие инфекционной эритемы, однако часто заболевание протекает по типу ОРВИ-подобного синдрома, а бессимптомные формы составляют 20—50% случаев. Заболевание встречается преимущественно у детей 3—10 лет, однако от 30 до 50% взрослого населения остаются восприимчивыми к ПВВ19 [2]. Группами риска являются женщины репродуктивного возраста и беременные, частота инфицирования которых значительно повышается при контакте с детьми

дошкольного и школьного возраста [3, 4]. В случае острой ПВИ у беременной вирус способен трансплацентарно проникать к плоду, вызывая его поражение в 30% случаев [5, 6]. Типичным признаком внутриутробной ПВИ является развитие неиммунного отека (водянки) плода вследствие фетальной анемии и сердечной недостаточности, развивается в 80% случаев во втором триместре беременности [7, 8]. ПВИВ19 — наиболее часто встречающаяся инфекция при неиммунном отеке у плода, она встречается у 18—27% плодов, не имеющих пороков развития и хромосомной патологии [9], частота внутриутробной гибели плода достигает 8% [10, 11].

В основе ранней антенатальной диагностики фетальной анемии и неиммунной водянки плода лежит проведение комплекса мероприятий, включающего ультразвуковое исследование бе-

Приведенный ниже пример демонстрирует эффективность антеннатальной диагностики и терапии врожденной ПВИ.

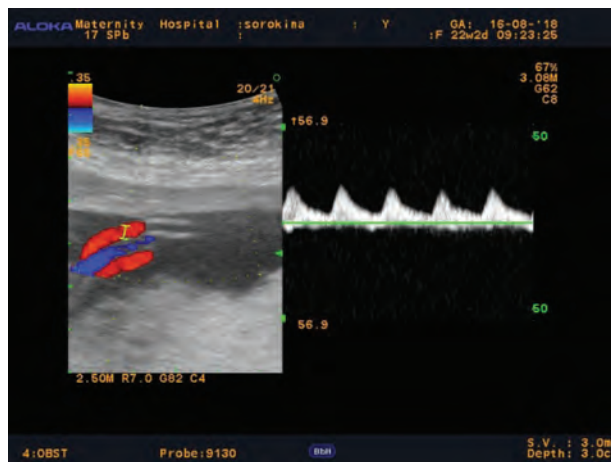
### Клинический случай

**Повторнобеременная,** повторнородящая 31 года (от первой беременности — девочка, 7 лет), на учете в женской консультации со срока беременности 8 недель. При первичном обследовании обнаружены антитела класса IgG к антигенам вируса краснухи, антител к токсоплазмам не выявлено (обследование на другие TORCH-инфекции не проводилось). Первый УЗИ скрининг, выполненный на 12-й неделе беременности, не выявил патологии развития плода.

При сроке гестации 13–15 недель беременно-сти женщина перенесла острое респираторное за-болевание (этиологическая верификация не про-водилась) в среднетяжелой форме без выражен-ного катарального синдрома на фоне фебрильной лихорадки до 39°C с ознобами. На 10-й день забо-левания пациентка заметила появление сыпи на коже щек (по типу «симптома пощечины»), груди и конечностей. По поводу заболевания женщина к врачу не обращалась, не лечилась. Известно, что она заболела после контакта со своей больной до-черью, которая клинически перенесла острую ре-спираторную инфекцию без синдрома экзантемы.

При сроке беременности 19 недель пациентке было выполнено плановое ультразвуковое исследование (второй скрининг), по данным которого был выявлен асцит у плода. Для исключения генетической патологии беременная была дополнительно обследована в медико-генетическом центре, где при сроке 20 недель беременности было выполнено повторное УЗИ плода и амниоцентез с целью исключения анеуплоидий и последующим обследованием плодного материала на TORCH-инфекции. Результаты исследований показали наличие ДНК парвовируса В19 в амниотической жидкости, основные хромосомные аномалии были исключены. Пациентка была направлена на консультацию в профильный родильный дом, где ей было проведено экспертное ультразвуковое ис-

следование плода с доплерометрией на аппарате Aloka ssd-9 (Hitachi Aloka Medical Ltd., Япония). По данным повторного обследования был подтвержден диагноз неимунного отёка плода, наличие признаков тяжёлой анемии: выявлено скопление жидкости объемом 6–13 мл в нижних отделах брюшной полости, увеличение скорости кровотока в бассейне среднемозговой артерии (МСС в СМА = 43 см/с; 1,53 МоМ) при нормальной плодово-плацентарной гемодинамике (рис. 1, 2). Полученные данные свидетельствовали о тяжелом течении парвовирусной инфекции плода, что потребовало экстренной госпитализации женщины в отделение патологии беременности.



**Рис. 1.** Усиление мозгового кровообращения в бассейне средней мозговой артерии плода, инфицированного парвовирусом В19, при цветном доплеровском картировании на сроке беременности 22 6/7 недель



**Рис. 2.** Беременность 22 6/7 недель. Поперечное сканирование на уровне брюшной полости плода: асцит у плода, многоводие

По решению консилиума в составе акушера-гинеколога, неонатолога, инфекциониста на сроке 22 6/7 беременности под контролем УЗИ была проведена операция трансабдоминального кордоцентаза с забором 2 мл крови плода для лабораторно-

го, вирусологического и повторного генетического исследования (рис. 3), в результате которого были исключены хромосомные аномалии и подтверждена тяжелая анемия плода (гематокрит составил 16% при норме не менее 35%, Hb — 84 г/л при норме не ниже 100 г/л для венозной крови) [19].



**Рис. 3.** Выполнение процедуры трансабдоминального кордоцентеза

В экстренном порядке пациентке была произведена внутриутробная трансфузия компонентов крови: введено 20 мл отмытых эритроцитов (ЭМОЛТ-эритроцитарная масса, обедненная лейкоцитами и тромбоцитами) и 5 мл раствора альбумина со скоростью 300 мл/ч. Во время операции отмечалось периодическое снижение частоты сердцебиений плода до 90, спазм вены пуповины, что потребовало прекращения манипуляции. По завершении процедуры отмечалась положительная динамика состояния плода: сердцебиение плода восстановилось (ЧСС 148 ударов в минуту), максимальная систолическая скорость кровотока в среднемозговой артерии нормализовалась и составила 22 см/с (0,8 МоМ) (рис. 4). В дальнейшем



**Рис. 4.** Процедура внутриутробной гемотрансфузии

в течение недели отмечался регресс отёка плода. Последующий ультразвуковой мониторинг не выявил внутриутробной патологии. Наличие внутриутробной ПВИ подтверждено путём выделения ДНК ПВВ19 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) из пуповинной крови.

На сроке 27 недель беременности пациентка была дополнительно проконсультирована инфекционистом Детского научно-клинического центра инфекционных болезней. При обследовании выявлено наличие IgM, IgG к ПВВ19 методом иммуноферментного анализа (ИФА), из крови выделена ДНК ПВВ19 при отсутствии клинических признаков заболевания со стороны матери и плода на момент осмотра.

При сроке беременности 39 1/7 у пациентки родился здоровый мальчик с весом 3300 г, длиной тела 50 см, оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Новорожденный прошел неонатальный аудиоскрининг. В клиническом анализе крови в первые сутки жизни данных за анемию не выявлено. ПВВ19 в крови новорожденного обнаружен не был. Ребенок с матерью были выписаны в удовлетворительном состоянии на 4-е сутки домой.

При осмотре в 1 месяц ребенок на грудном вскармливании имел хорошие весо-ростовые прибавки: + 1700 г (вес — 5000 г), + 5 см (рост — 55 см). В соматическом статусе определялись гипертонус, пупочная грыжа. При лабораторном обследовании обнаружены IgG к ПВВ19. Ультразвуковой скрининг патологии со стороны внутренних органов не выявил.

В настоящее время ребенку 10 месяцев, психомоторное и физическое развитие полностью соответствует возрасту: мальчик самостоятельно сидит, ползает, стоит у опоры и ходит с поддержкой, говорит «мама», «дай», «папа», «баба». ПЦР крови на ПВВ19 отрицательна, в сыворотке крови определяются только IgG к ПВВ19, анемии нет.

### Обсуждение

Основными проблемами врожденной ПВИ в современных условиях остаются: нехватка достоверных статистических данных по врожденным инфекциям, в том числе по данной нозологии, в РФ и во всем мире; отсутствие регламентированного лабораторного скрининга на ПВИ для женщин, планирующих беременность, и для беременных с подозрением на ПВИ и в РФ, и в мире (исключением являются случаи водянки и внутриутробной гибели плода, когда рекомендовано обследование на ПВИ); отсутствие средств этиотропной терапии и специфической профилактики. Эти факты подчеркивают актуальность проблемы, определяют потребность в дальнейшем изучении данной инфекционной патологии, включая усовершенствование мер по ранней диагностике и профилактике



врожденной ПВИ. Неблагоприятные исходы течения врожденной ПВИ, включая внутриутробную гибель плода, обуславливают необходимость широкого внедрения высокотехнологичной медицинской помощи в стандарты лечения беременных с ПВИ.

Данный случай демонстрирует клинически выраженное течение ПВИВ19 с фебрильной лихорадкой и синдромом экзантемы у беременной. Проведение комплекса диагностических мероприятий уже на антенатальном этапе позволило выявить анемию плода, ее тяжесть, установить этиологию и определить дальнейшую терапевтическую тактику. Благодаря своевременно проведенной однократной внутриутробной гемотрансфузии удалось добиться регресса заболевания и предотвратить антенатальную гибель плода с врожденной ПВИВ19.

### Заключение

При выявлении ОРВИ-подобного синдрома беременная должна быть информирована о вероятной ПВИВ19, в случае подтверждения которой требуется консультация врача-инфекциониста и специалистов пренатальной диагностики для оценки риска передачи инфекции, развития тяжелой анемии, неиммунного отека и потери плода, а также возможности антенатальной терапевтической коррекции осложнений внутриутробной ПВИ, которая может обеспечить благоприятный исход беременности, сохранить жизнь и здоровье ребенку.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

### Литература

1. Лаврентьева, И.Н. Парвовирус B19 человека: характеристика возбудителя и диагностика обусловленной им инфекции / И.Н. Лаврентьева, А.Ю. Антипова // Инфекция и иммунитет. — 2014. — Т. 3, № 4. — С. 311–322.
2. Никишов, О.Н. Парвовирусная инфекция — современная проблема в эпидемиологии и клинической медицине / О.Н. Никишов [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2015. — Т. 14, № 4 (83). — С. 29–35.
3. Valeur-Jensen A. K. Risk factors for parvovirus B19 infection in pregnancy / A. K. Valeur-Jensen [et al.] // Jama. — 1999. — Т. 281, № 12. — С. 1099–1105.
4. Бондренко, Н.П. Клинические аспекты B19-парвовирусной инфекции во время беременности и риск для плода / Н.П. Бондренко [и др.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. — 2014. — Т. 34, № 4. — С. 77–85.
5. Lamont R. F. Parvovirus B19 infection in human pregnancy / R. F. Lamont [et al.] // BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. — 2011. — Т. 118, № 2. — С. 175–186.
6. Crane J. Parvovirus B19 infection in pregnancy / J. Crane [et al.] // Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. — 2014. — Т. 36, № 12. — С. 1107–1116.
7. Kontomanolis E. N. Hydrops Fetalis and The Parvovirus B-19 / E. N. Kontomanolis, Z. Fasoulakis // Current pediatric reviews. — 2018. — Т. 14, № 4. — С. 239–252.
8. Васильев, В.В. Парвовирусная (B19V) инфекция / В.В. Васильев // Инфекции в акушерстве: руководство для врачей / под ред. Н.А. Коробкова. — СПб.: СпецЛит, 2019. — С. 367–375.
9. Bellini C. Etiology of nonimmune hydrops fetalis: a systematic review / C. Bellini [et al.] // Am. J. Med. Genet. A. — 2009. — V. 149A, No. 5. — P. 844–851.
10. Enders M. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases / M. Enders [et al.] // Prenat. Diagn. — 2004. — V. 24, № 7. — С. 513–518.
11. Lassen J. Parvovirus B19 infection in pregnancy and subsequent morbidity and mortality in offspring / J. Lassen [et al.] // International journal of epidemiology. — 2013. — Т. 42, № 4. — С. 1070–1076.
12. Ornoy A. Parvovirus B19 infection during pregnancy and risks to the fetus / A. Ornoy, Z. Ergaz // Birth defects research. — 2017. — Т. 109, № 5. — С. 311–323.
13. Agra I. K. R. Parameters Associated with Adverse Fetal Outcomes in Parvovirus B19 Congenital Infection / I.K.R.Agra [et al.] // Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. RBGO Gynecology and Obstetrics. — 2017. — Т. 39, № 11. — С. 596–601.
14. Ishikawa A. Quantitative analysis of human parvovirus B19 DNA in maternal and fetal serum, and amniotic fluid during an early stage of pregnancy / A. Ishikawa [et al.] // Journal of medical virology. — 2015. — Т. 87, № 4. — С. 683–685.
15. De Jong E. P. Intrauterine transfusion for parvovirus B19 infection: long-term neurodevelopmental outcome / E. P. De Jong [et al.] // American journal of obstetrics and gynecology. — 2012. — Т. 206, № 3. — С. 204. e1–204. e5.
16. Приказ Минздрава России от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». — Доступно: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/5828-prikaz-minzdrava-rossii-ot-12-noyabrya-2012g-572n> (Дата обращения 02.11.2019).
17. Володин, Н.Н. Диагностика, лечение и профилактика врожденной инфекции, вызванной парвовирусом B19 / Н.Н. Володин [и др.] // Клинические рекомендации (протоколы) по неонатологии / под ред. Д.О. Иванова. — СПб.: ООО «Информ-Навигатор», 2016. — С. 371–382.
18. Резус-сенситизация. Гемолитическая болезнь плода. Клинические рекомендации (протокол) / Г.М. Савельева [и др.]. — М., 2017. — 16 с.
19. Жетищев, Р.А. Анемии новорожденных: диагностика, профилактика, лечение / Р.А. Жетищев, Н.П. Шабалов, Д.О. Иванов // Клинические рекомендации (протоколы) по неонатологии / под ред. Д.О. Иванова. — СПб.: ООО «Информ-Навигатор», 2016. — С. 11–35.

### References

1. Lavrent'eva I.N. Human Parvovirus B19: characteristics of pathogen and diagnosis of the infection caused by it. / I.N.Lavrent'eva, A.U.Antipova // Infection and immunity. 2014; 3(4): 311–22.
2. Nikishov O. N. Parvovirus B19 infection — a modern problem in epidemiology and clinical medicine / O. N. Nikishov [et al.] // Epidemiology and vaccine prevention. 2015; 14.4(83); 29–35.
3. Valeur-Jensen A. K. Risk factors for parvovirus B19 infection in pregnancy / A. K. Valeur-Jensen [et al.] // Jama. 1999.

281(12); 1099-105.

4. Bondrenko N.P. Clinical aspects of B19-parvovirus infection during pregnancy and the risk to the fetus / NP Bondrenko [et al.] // Reproductive Health. Eastern Europe. 2014. 34 (4); 77-85.

5. Lamont R. F. Parvovirus B19 infection in human pregnancy / R. F. Lamont [et al.] //BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2011.118. (2); 175-86.

6. Crane J. Parvovirus B19 infection in pregnancy / J.Crane et al. //Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2014. 36 (12); 1107-16.

7. Kontomanolis E. N., Fasoulakis Z. Hydrops fetalis and the Parvovirus B-19 / Kontomanolis E. N., Fasoulakis Z. // Current pediatric reviews. 2018. 14 (4); 239-52.

8. Vasil'ev V.V. Parvovirus (B19V) infection / V.V.Vasil'ev // Infections in obstetrics: a guide for doctors, ed do N.A. Korobkov. SPb: SpetsLit, 2019; 367-75.

9. Bellini C. Etiology of nonimmune hydrops fetalis: a systematic review / C.Bellini [et al.] // Am. J. Med. Genet. A. 2009. 149A (5); 844–51.

10. Enders M. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases/ M.Enders [et al/] // Prenat. Diagn. 2004. 24(7); 513–18.

11. Lassen J. Parvovirus B19 infection in pregnancy and subsequent morbidity and mortality in offspring /J.Lassen [et al.] //International journal of epidemiology. 2013. 42 (4);1070-76.

12. Ornoy A., Ergaz Z. Parvovirus B19 infection during pregnancy and risks to the fetus / A. Ornoy, Z. Ergaz // Birth defects research. 2017. 109 (5); 311-23.

13. Agra I. K. R. Parameters Associated with Adverse Fetal

Outcomes in Parvovirus B19 Congenital Infection / I. K. R.Agra [et al.]// Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia/RBGO Gynecology and Obstetrics. 2017. 39 (11); 596-601.

14. Ishikawa A. Quantitative analysis of human parvovirus B19 DNA in maternal and fetal serum, and amniotic fluid during an early stage of pregnancy / A.Ishikawa [et al.] //Journal of medical virology. 2015. 87 (4); 683-5.

15. De Jong E. P. Intrauterine transfusion for parvovirus B19 infection: long-term neurodevelopmental outcome/ E.P. De Jong [et al.] //American journal of obstetrics and gynecology. 2012. 206 (3); 204. e1-204. e5.

16. Order of the Ministry of Health of Russia of November 1, 2012 N572н "On approval of the Procedure for the provision of medical care in the profile of "obstetrics and gynecology (except for the use of assisted reproductive technologies)". Available to: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/5828-prikaz-minzdrava-rossii-ot-12-noyabrya-2012g-572n> (date of the application 02.11.2019).

17. Volodin N.N. Diagnosis, treatment and prevention of congenital infection caused by parvovirus B19 / N.N. Volodin [et al.] // Clinical recommendations (protocols) on neonatology, ed. D.O. Ivanova — St. Petersburg: Inform-Navigator, 2016. 371-82.

18. Rhesus sensitization. Hemolytic disease of the fetus. Clinical recommendations (protocol) / Savel'eva G.M. [et al.]. M., 2017; 16 p.

19. ZHetishev R.A. Anemia of the newborn diagnosis, prevention, treatment / R.A.ZHetishev, N.P.SHabalov, D.O. Ivanov // Clinical recommendations (protocols) of neonatology, ed. D.O. Ivanova. SPb: Inform-Navigator, 2016; 11-35.

#### Авторский коллектив:

*Гринева Александра Александровна* — научный сотрудник отдела врожденной инфекционной патологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: +7-921-633-80-40, e-mail: a.a.grineva@gmail.com

*Васильев Валерий Викторович* — руководитель отдела врожденной инфекционной патологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; профессор кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-940-93-84, e-mail: vcubed@ya.ru

*Каштанова Татьяна Александровна* — заведующая амбулаторно-поликлиническим отделением Родильного дома № 17; тел.: +7-921-755-49-26, e-mail: tanya\_kashtan@yahoo.com

*Кянксеп Инна Викторовна* — врач амбулаторно-поликлинического отделения Родильного дома № 17; тел.: +7-931-315-04-21, e-mail: rojako@mail.ru