

Пренатальная диагностика и лечение анемического синдрома парвовирусной этиологии у плода

Е.В. Шелаева, Н.Г. Павлова

ФГБНУ “Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта”, г. Санкт-Петербург

В статье представлен обзор литературы, посвященной клиническому течению парвовирусной В19 инфекции у беременных, диагностике и лечению анемического синдрома у плода при развитии у него неиммунной водянки, а также собственные клинические наблюдения пренатальной диагностики и лечения неиммунного отека плода, обусловленного парвовирусной В19 инфекцией. Продемонстрирована эффективность доплерометрического измерения максимальной систолической скорости кровотока в проксимальном отделе средней мозговой артерии по методу G. Mari et al. (1995) в диагностике тяжелых форм анемического синдрома у плода при его неиммунной водянке. Показаны благоприятные перинатальные исходы после проведения однократных внутриутробных внутрисосудистых гемотрансфузий плодам отмытых эритроцитов донора.

Ключевые слова: пренатальная ультразвуковая диагностика, максимальная систолическая скорость кровотока в средней мозговой артерии плода, парвовирусная В19 инфекция, неиммунный отек плода, анемический синдром у плода, внутриутробные трансфузии.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время наиболее эффективным методом коррекции анемического синдрома у плода считают внутриутробные внутрисосудистые гемотрансфузии. Анемия у плода чаще всего наблюдается при массивном гемолизе эритроцитов в результате аллоиммунизации по их антигенам. Более чем в 70% случаев это результат изоиммунизации по антигенам системы Резус. Реже у плода развивается гипо- или апластическая анемия, обусловленная подавлением у него эритропоэза материнскими антителами, образующимися при аллосенсибилизации по редким эритроцитарным антигенам, таким как антиген k системы Kell [1, 2].

Возможно развитие у плода гипопластической анемии так называемого неиммунного генеза, возникающей при токсоплазменной, цитомегаловирусной и парвовирусных инфекциях, гепатитах В и С, инфицировании вирусом Коксаки В, сифилисе и других редких инфекциях. По данным литературы, до 25% случаев тяжелой анемии у плодов, имевших неиммунный отек, являются следствием парвовирусной В19 инфекции [1, 2]. В свою очередь парвовирусная В19 инфекция – наиболее часто встречающаяся инфекция при неиммунном отеке у плода, она выявляется у 27%

Е.В. Шелаева – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории физиологии и патофизиологии плода ФГБНУ “Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта”.
Н.Г. Павлова – д.м.н., профессор, заведующая лабораторией физиологии и патофизиологии плода ФГБНУ “Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта”.

Контактная информация: 199034 г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3, ФГБНУ “Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта”, лаборатория физиологии и патофизиологии плода. Шелаева Елизавета Валерьевна. Тел.: (921) 993-06-54.

E-mail: eshelaeva@yandex.ru

плодов, не имеющих пороков развития и хромосомной патологии, и у 8% погибших плодов с неиммунным отеком [1–5].

По данным М. Enders et al. (2004) [6], проведших анализ 1 018 случаев заболевания беременных парвовирусной В19 инфекцией, установлено, что в 6,3% из них произошла антенатальная гибель плодов. Она составила 11% при инфицировании матери до 20-й нед беременности. Неиммунная водянка при этом развилась в 3,9% случаев. Наблюдения последних лет демонстрируют высокую эффективность антенатальных трансфузий донорских эритроцитов плоду при неиммунной водянке плода, обусловленной парвовирусной инфекцией [3, 4, 7–11]. Выживаемость плодов, пролеченных внутриутробно, составляет 84,6%. При этом все плоды, имевшие отек, которым трансфузии не проводились, погибли [6].

Парвовирус В19 – ДНК-содержащий эритровирус семейства парвовирусов, который является потенциальным ингибитором гемопоэза. Впервые он был обнаружен в Англии в сыворотке крови здоровых доноров [12–14]. Согласно современным представлениям клеточным рецептором для парвовируса В19 является антиген Р системы Globoside [4, 15]. Этот рецептор представлен гликолипидом и обеспечивает связывание вируса на поверхности клетки. Антиген Р присутствует на эритроблестах – предшественниках эритроцитов, мегакариоцитах – предшественниках тромбоцитов, кардиомиоцитах, а также эндотелиальных синовиальных клетках и клетках плацентарной ткани. Индивиды, у которых антиген Р отсутствует, нечувствительны к вирусу. Для дальнейшей интернализации вируса необходимо присутствие дополнительного ко-рецептора – мембранного белка интегрин $\alpha_5\beta_1$, обеспечивающего переход вируса в ядро клетки, где происходит его последующая репликация и цитолиз [12, 14–16].

Парвовирус В19 широко распространен в мире. Эпидемии обычно повторяются весной каждые четыре года [17]. Инфицирование происходит в основном воздушно-капельным путем, но заражение также возможно при парентеральном введении крови и ее компонентов. Иммуноглобулины G к парвовирусу В19 обнаруживают у 2–15% детей в возрасте 1–5 лет, у 15–60% детей 6–19 лет, у 30–60% взрослых и более

чем у 85% пожилых людей. Около 35–45% беременных не имеют иммуноглобулинов G к парвовирусу В19 [18].

Частота острой парвовирусной инфекции у беременных составляет 1–2%, но в период эпидемий может достигать 10% [18]. Примерно в 30–51% случаев происходит передача вируса от зараженной матери к плоду. В случае инфицирования плода риск фетальных потерь достигает 11% [4, 13, 17, 19]. Обычно инфекция протекает бессимптомно или имеет неспецифическую симптоматику. Инфекционная эритема – наиболее частое проявление парвовирусной инфекции, которая также может проявляться умеренной лихорадкой, артралгией, артритом, головной болью. Редко наблюдаются тромбоцитопения, неврологические симптомы и миокардит. Клинические симптомы у беременной, как правило, проявляются на 10–14-й день после инфицирования, однако вiremия, следствием которой является инфицирование плода, достигает пика на 7-й день. Заражение парвовирусом В19 при пониженной продукции или повышенной гибели эритроцитов может приводить к апластическому кризису – резкому падению уровня гемоглобина и прекращению созревания ретикулоцитов, что сопровождается развитием тяжелой, иногда смертельной, анемии. Если у беременной нарушена функция иммунной системы, парвовирусная инфекция может стать хронической [3, 4, 12, 20].

Вирус проявляет тропность к предшественникам эритроцитов плода, вызывая задержку созревания нормобластов путем прямого цитопатического действия. Это приводит к снижению кислородной емкости крови, гипоксемии и, как следствие, сердечной недостаточности. Гипоксемия в свою очередь обуславливает прямое повреждение капилляров, повышение их проницаемости, что усугубляет отек и накопление жидкости в серозных полостях плода. В результате снижения коллоидно-осмотического давления и проникновения жидкости в экстравааскулярные отделы развивается гипоальбуминемия. Существуют данные о наличии у плода нейтропении и тромбоцитопении [18].

Наиболее частое проявление парвовирусной инфекции В19 у плода – его водянка. Ее частота составляет 3,9–7,1% всех

случаев инфицирования беременных и достигает максимума в 17–24 нед беременности, значительно снижаясь с увеличением срока беременности [1, 2, 4, 11, 16, 19, 21, 22]. Кроме того, при парвовирусной В19 инфекции возможно повреждение миокарда у плода за счет непосредственного действия вируса и опосредованного влияния гипоксии, которая возникает на фоне анемии. При этом описывают набухание ядер миоцитов, субэндокардиальный фиброэластоз, наличие парвовируса в клетках миокарда, что приводит к застойной сердечной недостаточности, повышению гидростатического давления в капиллярах миокарда. В плаценте могут быть обнаружены воспалительные изменения плацентарных сосудов в виде периваскулярной инфильтрации, набухания эндотелиальных клеток и фрагментации их ядер. Кроме того, могут быть выявлены иммунные комплексы – скопления вирусов и эндогенных антител [3, 4, 11, 13, 23].

Лабораторную диагностику парвовирусной В19 инфекции проводят двумя методами: серологическим и ПЦР (полимеразная цепная реакция). При серологическом исследовании обнаруживают в сыворотке крови беременных специфические антитела класса М или нарастание специфических иммуноглобулинов класса G. ПЦР-диагностика позволяет выявить от 1 до 100 копий ДНК парвовируса В19 в 1 мл исследуемого материала (кровь беременной и плода, амниотическая жидкость, выпот из серозных полостей и образцы костного мозга плода, если его исследуют посмертно, а также плацентарная ткань). Чувствительность метода ПЦР для диагностики парвовирусной В19 инфекции составляет 100%, в то время как серологического исследования – только 28% как для иммуноглобулинов М, так и для иммуноглобулинов G [4, 12, 24].

При ультразвуковой диагностике у плода, инфицированного парвовирусом В19, как правило, обнаруживают типичные признаки неиммунного отека: скопление свободной жидкости более чем в одной серозной полости тела плода, что отличает неиммунный отек плода от изолированных гидроторакса, асцита, перикардиального выпота, шейной гиромы или отека затылочной области. Чаще всего выявляют ге-

нерализованный отек подкожной клетчатки более 5 мм, асцит, плевральный выпот, перикардиальный выпот и отек плаценты. Многоводие обнаруживают в 50–75% наблюдений, маловодие выявляют редко [1, 2, 11, 25, 26].

На фоне тяжелой анемии у плода развивается гипердинамический тип кровообращения, являющийся адаптивной реакцией плодового кровотока на нарушение оксигенации ткани мозга, направленной на оптимальное обеспечение оксигенированной кровью жизненно важных органов плода путем увеличения сердечного выброса, венозного возврата к сердцу и, как следствие, повышения скорости кровотока в крупных сосудах. Наиболее ранние проявления, характерные для подобной адаптивной реакции, наблюдаются именно в мозговых сосудах плода [27].

В настоящее время основным диагностическим критерием тяжелой анемии у плода, требующей проведения лечебных мероприятий, является повышение максимальной систолической скорости кровотока в проксимальном отделе средней мозговой артерии плода более 1,50 MOM (Multiple of Median) от физиологической нормы для данного срока беременности. В течение многих последних лет доплерометрическое измерение максимальной систолической скорости кровотока в проксимальном отделе средней мозговой артерии плода успешно используется для диагностики аллоиммунной анемии у плода [27, 28]. В то же время исследования последних лет указывают на универсальность данного подхода для диагностики анемического синдрома у плода вне зависимости от его этиологии [29–32].

В ФГБНУ “Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта” имеется многолетний опыт проведения внутриутробных внутрисосудистых гемотрансфузий с целью коррекции тяжелого анемического синдрома у плода при изоиммунизации по антигенам системы Резус. Диагностика тяжелой анемии и выбор оптимального времени для внутриутробной ее коррекции основаны на методе G. Mari et al. [27, 33].

Приведенные ниже клинические наблюдения демонстрируют эффективность алгоритма диагностических и лечебных меро-

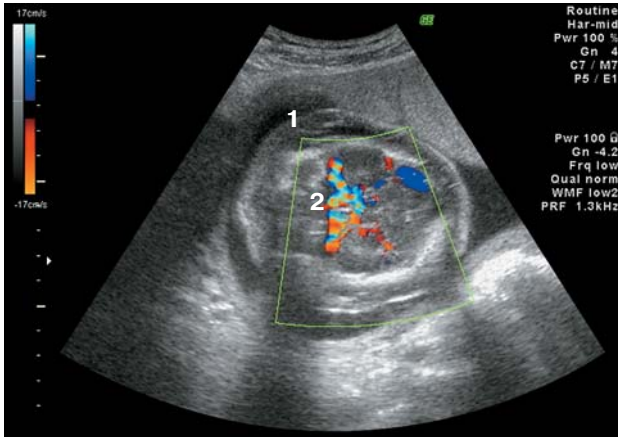


Рис. 1. Беременность 23–24 нед. Подкожный отек вокруг головы плода (1), усиление мозгового кровотока при цветовой доплеровской картине (2).

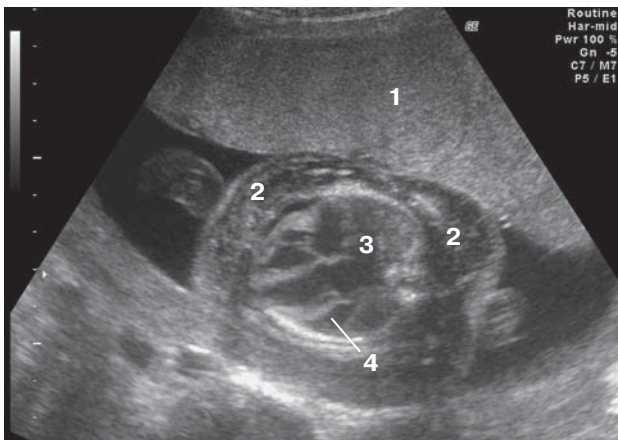


Рис. 2. Беременность 23–24 нед. Утолщение плаценты (1). Поперечное сканирование на уровне грудной клетки плода: подкожный отек (2), кардиомегалия (3), гидроперикард (4).

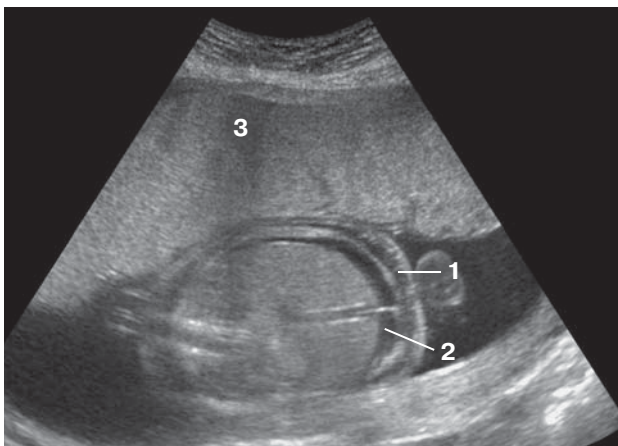


Рис. 3. Беременность 23–24 нед. Поперечное сканирование на уровне брюшной полости плода: подкожный отек (1), асцит (2). Утолщение плаценты (3).

приятый при ведении беременных, имеющих неиммунную водянку у плода (в сочетании с анемией и без нее), обусловленную парвовирусной В19 инфекцией.

Клиническое наблюдение № 1

Первобеременная Т., 33 лет, обратилась в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» в 23–24 нед по поводу выявленного по данным ультразвукового исследования системного отека у плода. Группа крови пациентки В(III) Rh-положительная. Соматический анамнез пациентки отягощен хроническим пиелонефритом, хроническим вирусным гепатитом С.

При данной беременности в 7 нед пациентка перенесла кишечную инфекцию. Беременность протекала с явлениями угрозы ее прерывания в 10–11 нед. В 15–16 нед у беременной были жалобы на насморк, сыпь в абдоминальной области и артралгии. При этом отсутствовала гипертермия.

При ультразвуковом исследовании, выполненном в Институте в 23–24 нед беременности на аппарате Voluson-730 Expert (GE HC, США), у плода обнаружен выраженный отечный синдром (рис. 1–3), выразившийся в тотальном подкожном отеке (толщиной до 9,0 мм), асците (до 6,1 мм), перикардальном выпоте (до 4,5 мм). Свободная жидкость в плевральной полости отсутствовала. Показатели фетометрии плода соответствовали менструальному сроку беременности. Предполагаемая масса плода составила 703 г. Врожденные пороки развития, другие маркеры хромосомной патологии у плода выявлены не были. Околоплодные воды в умеренном количестве (амниотический индекс – 143 мм). Плацента утолщена до 41 мм. У плода имелись признаки кардиомегалии: площадь сердца – 9,6 см², длина окружности сердца – 11,3 см, площадь грудной клетки – 24,4 см², длина окружности грудной клетки – 18,1 см. Кардио-торакальное соотношение составило 0,62. При доплерометрическом исследовании нарушений плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока не обнаружено. Максимальная систолическая скорость кровотока в средней мозговой артерии плода, измеренная по методу G. Mari et al. (1995) [27], составила 85,6 см/с, что соответствует 2,92 MOM [27, 28].

При иммуногематологическом исследовании антиэритроцитарные антитела в крови беремен-

ной не выявлены. В плазме крови беременной при ПЦР-диагностике обнаружена ДНК парвовируса В19 в количестве $3,4 \times 10^4$ копий в 1 мл. Полученные нами данные свидетельствовали о развитии тяжелого анемического и отеочного синдрома у плода, обусловленного парвовирусной инфекцией.

Ввиду наличия гипердинамического кровообращения в экстренном порядке плоду была проведена внутриутробная внутрисосудистая трансфузия донорской крови под ультразвуковым контролем по стандартной методике: двухигольным методом с применением интраоперационного адаптера [33]. При проведении кордоцентеза двухигольным методом сначала пунктировалась амниотическая полость, что позволило получить амниотическую жидкость, которую исследовали с целью обнаружения вируса и исключения хромосомной патологии плода. Кровь из вены пуповины получали только в объеме, необходимом для проведения ее клинического исследования (0,7 мл). От других анализов на основе образцов крови решено было отказаться, поскольку это потребовало бы аспирации дополнительного объема крови (минимум 2 мл), что могло вызвать серьезные гемодинамические нарушения у плода, находящегося в состоянии выраженной анемии (гематокрит – 3,7%). Пункцию вены пуповины проводили на свободном участке трансамниональным доступом. Для переливания использовали отмытые и ультрафильтрованные эритроциты донора (0(I) Rh-отрицательная группа) с высоким гематокритом (90%). Для обездвиживания плода в вену пуповины введен нейромышечный блокатор Ардуан 0,07 мг (0,1 мг/г предполагаемой массы плода). Объем переливаемой крови рассчитан по номограмме с учетом фетоплацентарного объема крови, характерного для данного срока беременности, уровня исходного гематокрита у плода и гематокрита донора [34, 35].

Всего перелито 43 мл донорских отмытых эритроцитов. Кроме того, с целью коррекции гипоальбуминемии плоду введено 4 мл 20%-го раствора альбумина [36]. Для оценки функционального состояния плода во время вмешательства проводили визуальный ультразвуковой контроль частоты его сердечных сокращений. Во время трансфузии были отмечены эпизоды тахикардии у плода до 180 уд/мин. Через 15 мин после окончания вмешательства частота сердечных сокращений плода восстановилась до исходных значений (135–140 уд/мин). После извлечения иглы из просвета вены пуповины в

месте пункции отмечено появление гематомы размерами 15×3 мм.

Сразу после трансфузии при доплерометрии были выявлены критические нарушения кровотока в артерии пуповины плода – эпизоды нулевого диастолического кровотока. Однако при исследовании через 40–60 мин после переливания в артерии пуповины отмечался антеградный кровоток во всех кардиоциклах (индекс резистентности – 0,81). Максимальная систолическая скорость кровотока в средней мозговой артерии плода после переливания была в пределах физиологической нормы (39,1 см/с = 1,30 МОМ).

До начала трансфузии исследование крови выявило у плода тяжелую анемию: гемоглобин – 14 г/л, количество эритроцитов – $0,3 \times 10^{12}/л$, гематокрит – 3,7%. Кроме того, в крови плода отмечены лейкоцитоз (до $34,2 \times 10^9/л$) и отсутствие ретикулоцитов при нормальном количестве тромбоцитов ($259 \times 10^9/л$). После окончания трансфузии с целью оценки ее эффективности проведено исследование конечной пробы крови плода: гемоглобин – 124 г/л, эритроциты – $3,8 \times 10^{12}/л$, гематокрит – 35,4%. В амниотической жидкости методом ПЦР обнаружена ДНК парвовируса В19 в количестве $2,2 \times 10^4$ копий в 1 мл. Исключены трисомии 21, 13 и 18 и нарушения числа половых хромосом методом QF (количественной флуоресцентной) ПЦР клеток амниотической жидкости.

При динамическом наблюдении в течение 20 дней был отмечен постепенный регресс отеочного синдрома у плода. При этом максимальная систолическая скорость кровотока в средней мозговой артерии плода, показатели маточно-плацентарной и плодово-плацентарной гемодинамики, данные фетометрии были в пределах физиологической нормы.

Учитывая тазовое предлежание плода, в 39–40 нед беременности пациентка была родоразрешена операцией кесарева сечения в плановом порядке. Родилась живая доношенная девочка массой 3 090 г и длиной 50 см с оценкой по шкале Апгар 8 баллов. При рождении признаков анемии у новорожденной не было: гемоглобин – 201 г/л, эритроциты – $5,3 \times 10^{12}/л$, гематокрит – 63,2%. Количество тромбоцитов и лейкоцитов в пределах нормы. При этом в плазме крови новорожденной методом ПЦР обнаружена ДНК парвовируса В19 в количестве $1,3 \times 10^4$ копий в 1 мл. В дальнейшем при динамическом амбулаторном наблюдении установлено, что ребенок развивается соответственно

возрасту, клинические проявления парвовирусной инфекции у него отсутствуют, а ПЦР на парвовирус В19 отрицательна.

Клиническое наблюдение № 2

Повторнобеременная М., 30 лет, обратилась в ФГБНУ “Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта” при беременности 23–24 нед в связи с выявленным при ультразвуковой диагностике отеком плода.

Группа крови пациентки 0(I) Rh-отрицательная. При иммуногематологическом исследовании антирезусные антитела не выявлены, обнаружены анти А антитела в титре 1 : 8. В плазме крови беременной методом ПЦР обнаружена ДНК парвовируса В19 в количестве $2,1 \times 10^4$ копий в 1 мл. Таким образом, данные, полученные при обследовании беременной, свидетельствовали о том, что неиммунный отек у плода явился следствием анемии, обусловленной парвовирусной В19 инфекцией.

В анамнезе женщины были одни срочные роды без осложнений. Дважды при настоящей беременности перенесла ОРВИ: в 12 нед с повышением температуры тела до 39°C , в 16 нед – без гипертермии.

Отечный синдром у плода обнаружен при ультразвуковом исследовании, выполненном в 23–24 нед беременности. При этом у плода наблюдался асцит (до 12,1 мм), перикардальный выпот (до 4,5 мм), подкожный отек вокруг головы (до 6,0 мм). Свободная жидкость в плевральной полости отсутствовала. Другие врожденные пороки развития и маркеры хромосомной патологии отсутствовали. Выявлены гепатомегалия (размеры печени 56×30 мм) и кардиомегалия (площадь сердца – $9,4 \text{ см}^2$, длина окружности сердца – 11,0 см, площадь грудной клетки – $26,4 \text{ см}^2$, длина окружности грудной клетки – 18,8 см). Кардио-торакальное отношение составило 0,58. Данные фетометрии костных образований плода соответствовали 23–24 нед беременности, в то время как окружность живота плода соответствовала 25–26 нед. Предполагаемая масса плода – 663 г. Околоплодные воды в умеренном количестве (амниотический индекс – 118 мм). Плацента утолщена до 39 мм.

При доплерометрическом исследовании нарушения плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока отсутствуют. Максимальная систолическая скорость кровотока в средней мозговой артерии плода составила $54,1 \text{ см/с}$ (1,76 MOM).

Плоду пациентки однократно была проведена внутрисосудистая трансфузия донорской крови под ультразвуковым контролем по стандартной методике. При исследовании крови плода до начала трансфузии выявлена тяжелая анемия: гемоглобин – 87 г/л, количество эритроцитов – $2,1 \times 10^{12}/\text{л}$, гематокрит – 26,0%. Количество лейкоцитов и тромбоцитов в пределах нормы ($4,7 \times 10^9/\text{л}$ и $167 \times 10^9/\text{л}$ соответственно), ретикулоциты не обнаружены.

Всего перелито 28,5 мл отмытых фильтрованных донорских эритроцитов 0(I) Rh-отрицательной группы. С целью коррекции гипопротейнемии плоду введено 2,5 мл 20%-ного раствора альбумина. Для оценки эффективности трансфузии проводилось исследование конечной пробы крови, где гемоглобин составил 136 г/л, количество эритроцитов – $3,8 \times 10^{12}/\text{л}$, гематокрит – 41,4%.

Во время вмешательства и после него нарушений функционального состояния плода при визуальном и доплерометрическом контроле не наблюдалось. После извлечения иглы из просвета вены в месте пункции пуповины появилась гематома размерами 5×7 мм.

После переливания по данным доплерометрии максимальная систолическая скорость кровотока в средней мозговой артерии плода составила $35,1 \text{ см/с}$ (1,00 MOM).

В амниотической жидкости, полученной при амниоцентезе, методом ПЦР обнаружена ДНК парвовируса В19 в количестве $1,7 \times 10^4$ копий в 1 мл. Цитогенетическим методом исключены трисомии 21, 13 и 18, при QF ПЦР клеток амниотической жидкости – нарушения числа половых хромосом у плода.

В течение 12 дней после трансфузии наблюдался постепенный регресс отечного синдрома у плода, максимальная систолическая скорость кровотока в средней мозговой артерии плода, показатели маточно-плацентарной и плодово-плацентарной гемодинамики, данные фетометрии были в пределах физиологической нормы.

В 38–39 нед произошли спонтанные роды без осложнений. Родилась живая доношенная девочка массой 2 900 г длиной 48 см с оценкой по шкале Апгар 8 баллов. При рождении в крови новорожденной анемии не было: гемоглобин – 191 г/л, количество эритроцитов – $5,3 \times 10^{12}/\text{л}$, гематокрит – 57,0%. Количество тромбоцитов ($259 \times 10^6/\text{л}$) и лейкоцитов ($11,5 \times 10^6/\text{л}$) в пределах нормы. В плазме крови новорожденной методом ПЦР обнаружена ДНК парвовируса В19 в количестве $0,9 \times 10^4$ копий в 1 мл.

В дальнейшем при динамическом амбулаторном наблюдении клинические проявления парвовирусной инфекции у ребенка отсутствовали, и он развивался соответственно возрасту.

Клиническое наблюдение № 3

Первобеременная Г., 29 лет, обратилась в ФГБНУ “Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта” при сроке беременности 24–25 нед с диагнозом “неиммунный отек плода”. Группа крови пациентки А(II) Rh-положительная. При иммуногематологическом исследовании антиэритроцитарные антитела в крови матери не выявлены.

Установлено, что пациентка перенесла острую респираторную инфекцию с повышением температуры тела в 12 нед беременности. В плазме крови беременной методом ПЦР обнаружена ДНК парвовируса В19 в количестве $1,75 \times 10^4$ копий в 1 мл. Полученные данные свидетельствуют о наличии неиммунного отека у плода, обусловленного парвовирусной В19 инфекцией.

При ультразвуковом исследовании, выполненном в 24–25 нед беременности, у плода обнаружен отечный синдром: асцит (до 15,0 мм), перикардальный выпот (до 6,0 мм). Свободная жидкость в плевральной полости не обнаружена. Данные фетометрии костных образований плода соответствовали 24–25 нед беременности, а размер живота плода – 26–27 нед. Другие врожденные пороки развития и маркеры хромосомной патологии у плода не выявлены. Имелись признаки гепатомегалии (размеры печени 62×39 мм). Кардиомегалия не выявлена (площадь сердца – 6,8 см², длина окружности сердца – 9,3 см, площадь грудной клетки – 28,6 см², длина окружности грудной клетки – 19,1 см). Кардио-торакальное соотношение составило 0,46. Обнаружено умеренное многоводие (амниотический индекс – 214 мм). Плацента толщиной 35 мм.

При доплерометрическом исследовании нарушений плацентарного кровотока не было. Максимальная систолическая скорость кровотока в средней мозговой артерии плода составила 33,7 см/с (1,05 MOM).

Для уточнения диагноза и исключения хромосомной патологии у плода произведены трансабдоминальный амниоцентез и кордоцентез. Анемия у плода отсутствовала: уровень гемоглобина – 139 г/л, количество эритроцитов – $3,9 \times 10^{12}$ /л, гематокрит – 39,7%, количе-

ство лейкоцитов – $5,4 \times 10^9$ /л, тромбоцитов – 237×10^9 /л. В амниотической жидкости методом ПЦР обнаружена ДНК парвовируса В19 в количестве $0,4 \times 10^4$ копий в 1 мл. При исследовании крови плода исключена его хромосомная патология методом стимуляции лимфоцитов фитогемагглютинином. При исследовании в динамике наблюдался спонтанный (в течение 24 дней) регресс отечного синдрома у плода.

В 38–39 нед беременности произошли спонтанные роды без осложнений. Родился живой доношенный мальчик массой 3 600 г и длиной 51 см с оценкой по шкале Апгар 8 баллов. При рождении клинические проявления парвовирусной инфекции у новорожденного отсутствовали, а ПЦР к ДНК парвовируса В19 в его крови была отрицательная.

Во всех наблюдаемых нами случаях парвовирусной В19 инфекции отмечено появление отечного синдрома у плода в 23–24 нед беременности. Все пациентки имели указания на перенесенные острые респираторные инфекции в 12–16 нед беременности. В первом клиническом наблюдении пациентка имела специфические для парвовирусной В19 инфекции клинические проявления: респираторные симптомы, кожная сыпь, артралгии. Во всех случаях перенесенная инфекция привела к вертикальной передаче вируса и развитию тяжелого отечного синдрома у плода, характеризовавшегося наличием свободной жидкости как минимум в двух его серозных полостях и подкожного отека. Наличие отека вирусной этиологии подтверждено методом ПЦР – обнаружена ДНК парвовируса В19 в крови матери и амниотической жидкости.

Измерение максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии плода позволило выявить гипердинамику мозгового кровотока у плодов с тяжелой анемией, требующей внутриутробной коррекции. В экстренном порядке были подготовлены отмытые эритроциты донора для внутриутробной внутрисосудистой гемотрансфузии.

В двух случаях тяжелой анемии плода показана эффективность однократных внутриутробных гемотрансфузий. Отсутствие рецидивов анемического синдрома может свидетельствовать о возможном формировании гуморального иммунитета и обратимом ингибировании эритропоэза при инфи-

цировании плода парвовирусом В19. В то же время при отсутствии тяжелой анемии у плода отечный синдром может не сопровождаться анемией и спонтанно регрессировать, что, вероятно, обусловлено меньшей вирусной нагрузкой.

Таким образом, современные подходы к диагностике и лечению парвовирусной В19 инфекции позволяют обеспечить благоприятный исход беременности даже при наличии у плода тяжелой анемии, обуславливающей его тотальный отек. Следует отметить, что отсутствие классических клинических симптомов инфекции у беременных затрудняет своевременную диагностику инфицирования плода. Как правило, заподозрить парвовирусную В19 инфекцию у плода удается только при появлении ультразвуковых симптомов развития у него сердечной недостаточности. Все наблюдавшиеся у нас пациентки имели указание на перенесенную во время беременности ОРВИ. Диагностическим критерием выявления у плода тяжелого анемического синдрома было обнаружение у него гипердинамического типа кровообращения при доплерометрии. Инфицирование беременной и плода подтверждалось обнаружением ДНК парвовируса В19 в сыворотке крови и околоплодных водах методом ПЦР.

Учитывая тот факт, что значительная часть взрослого населения иммунизирована к парвовирусу В19, в алгоритм обследования беременных в I триместре, возможно, следует включить серологическое определение специфических иммуноглобулинов G для формирования группы риска из неиммунизированных пациенток, перенесших ОРЗ при беременности, которые могут потребовать большего внимания в виде ультразвукового контроля и ПЦР-диагностики, что позволит осуществить более раннюю диагностику отечного синдрома и инфицирования плода, а также улучшить перинатальные исходы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bellini C., Hennekam R.C., Fulcheri E., Rutigliani M., Morcaldi G., Boccardo F., Bonioli E. Etiology of nonimmune hydrops fetalis: a systematic review // *Am. J. Med. Genet. A.* 2009. V. 149A. No. 5. P. 844–851.
- Anand A., Gray E.S., Brown T., Clewley J.P., Cohen B.J. Human parvovirus infection in pregnancy and hydrops fetalis // *N. Engl. J. Med.* 1987. V. 316. No. 4. P. 183–186.
- Павлова Н.Г., Константинова Н.Н. Парвовирусная инфекция В19 при беременности. Влияние парвовируса В19 на плаценту и риск для плода // *Пренатальная диагностика.* 2005. Т. 4. № 2. С. 97–99.
- De Jong E.P., de Haan T.R., Kroes A.C., Beersma M.F., Oepkes D., Walther F.J. Parvovirus B19 infection in pregnancy // *J. Clin. Virol.* 2006. V. 36. No. 1. P. 1–7.
- Tofvenstam T.N., Papadogiannakis N., Norbeck O., Petersson K., Broliden K. Frequency of human parvovirus B19 infection in intrauterine fetal death // *Lancet.* 2001. V. 357. No. 9267. P. 1494–1497.
- Enders M., Weidner A., Zoellner I., Searle K., Enders G. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases // *Prenat. Diagn.* 2004. V. 24. No. 7. P. 513–518.
- Crane J., Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Parvovirus B19 infection in pregnancy // *J. Obstet. Gynecol. Can.* 2002. V. 24. No. 9. P. 727–743.
- Naides S.J., Weiner C.P. Antenatal diagnosis and palliative treatment of non-immune hydrops fetalis secondary to fetal parvovirus B19 infection // *Prenat. Diagn.* 1989. V. 89. No. 2. P. 105–114.
- Peters M.T., Nicolaides K.H. Cordocentesis for the diagnosis and treatment of human fetal parvovirus infection // *Obstet. Gynecol.* 1990. V. 75. No. 3 (Part 2). P. 501–514.
- Van Kamp I.L., Klumper F.J., Bakkum R.S., Oepkes D., Meerman R.H., Scherjon S.A., Kanhai H.H. The severity of immune fetal hydrops is predictive of fetal outcome after intrauterine treatment // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001. V. 185. No. 3. P. 668–673.
- Von Kaisenberg C.S., Jonat W. Fetal parvovirus B-19 infection // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2001. V. 18. No. 3. P. 280–288.
- Башмакова М.А., Савичева А.М. Парвовирусная инфекция В19 при беременности. Свойства вируса, клиническая картина заболевания, патогенез, диагностика // *Пренатальная диагностика.* 2005. Т. 4. С. 94–96.
- Chisaka H., Morita E., Yaegashi N., Sugamura K. Parvovirus B19 and the pathogenesis of anaemia // *Rev. Med. Virol.* 2003. V. 13. No. 6. P. 347–359.
- Cossart Y.E., Field A.M., Cant B., Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera // *Lancet.* 1975. V. 1. No. 7898. P. 72–73.
- Brown K.E., Hibbs J.R., Gallinella G., Anderson S.M., Lehman E.D., McCarthy P., Young N.S. Resistance to parvovirus B19 infection due to lack of virus receptor (erythrocyte P antigen) // *N. Engl. J. Med.* 1994. V. 330. No. 17. P. 1192–1196.
- Intrauterine infection with human parvovirus // *Lancet.* 1986. V. 1. No. 8478. P. 448–449.
- Bosman A., Wallinga J., Kroes A.C. Fifth disease every four years: parvovirus B19 // *Infectieziekten Bulletin.* 2002. No. 6. P. 215–219.
- Heegaard E.D., Brown K.E. Human parvovirus B19 // *Clin. Microbiol. Rev.* 2002. V. 15. No. 3. P. 485–505.

19. Norbeck O., Papadogiannakis N., Petersson K., Hirbod T., Broliden K., Tolfvenstam T. Revised clinical presentation of parvovirus B19-associated intrauterine fetal death // *Clin. Infect. Dis.* 2002. V. 35. No. 9. P. 1032–1038.
20. Медицинская микробиология / Под общ. ред. В.И. Покровского, О.К. Поздеева. М.: Медицина, 1999. С. 768–769.
21. Anderson L.J., Hurwitz E.S. Human parvovirus B19 and pregnancy // *Clin. Perinatol.* 1988. V. 15. No. 2. P. 273–286.
22. De Krijger R.R., van Elsacker-Neile A.M., Mulder-Stapel A., Salimans M.M., Dreef E., Weiland H.T., van Krieken J.H., Vermeij-Keers C. et al. Detection of parvovirus B19 infection in first and second trimester fetal loss // *Pediatr. Pathol. Lab. Med.* 1998. V. 18. No. 1. P. 23–34.
23. Hall C.J. Parvovirus B19 infection in pregnancy // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 1994. V. 71. No. 1. P. F4–F5.
24. Beersma M.F., Claas E.C., Sopaheluakan T., Kroes A.C. Parvovirus B19 viral loads in relation to VP1 and VP2 antibody responses in diagnostic blood samples // *J. Clin. Virol.* 2005. V. 34. No. 1. P. 71–75.
25. Heinonen S., Ryyananen M., Kirkinen P. Etiology and outcome of second trimester non-immunologic fetal hydrops // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2000. V. 79. No. 1. P. 15–18.
26. Machin G.A. Differential diagnosis of hydrops fetalis // *Am. J. Med. Genet.* 1981. V. 9. No. 4. P. 341–350.
27. Mari G., Adrignolo A., Abuhamad A.Z., Pirhonen J., Jones D.C., Ludomirsky A., Copel J.A. Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in the pregnancy complicated by maternal blood group immunization // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1995. V. 5. No. 6. P. 400–405.
28. Mari G. Middle cerebral artery peak systolic velocity for the diagnosis of fetal anemia: the untold story // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2005. V. 25. No. 4. P. 323–330.
29. Павлова Н.Г., Шелаева Е.В., Нагорнева С.В. Допплерометрия мозгового кровотока плода для диагностики тяжелых форм гемолитической болезни // *Пренатальная диагностика.* 2007. Т. 6. № 3. С. 176–180.
30. Cosmi E., Mari G., Delle Chiaie L., Detti L., Akiyama M., Murphy J., Stefos T., Ferguson J.E. 2nd, Hunter D., Hsu C.D., Abuhamad A., Bahado-Singh R. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia resulting from parvovirus infection // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002. V. 187. No. 5. P. 1290–1293.
31. Delle Chiaie L., Buck G., Grab D., Terinde R. Prediction of fetal anemia with Doppler measurement of the middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by maternal blood group alloimmunization or parvovirus B19 infection // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2001. V. 18. No. 3. P. 232–236.
32. Hernandez-Andrade E., Scheier M., Dezerega V., Carmo A., Nicolaidis K.H. Fetal middle cerebral artery peak systolic velocity in the investigation of non-immune hydrops // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2004. V. 23. No. 5. P. 442–445.
33. Шелаева Е.В., Павлова Н.Г. Перинатальные исходы при лечении тяжелых форм изоиммунизации // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2010. № 5. С. 44–50.
34. Nicolaidis K.H., Soothill P.W., Rodeck C.H., Clewell W. Rh disease: intravascular fetal blood transfusions by cordocentesis // *Fetal Ther.* 1986. V. 1. No. 4. P. 185–192.
35. Nicolaidis K.H., Clewell W., Rodeck C.H. Measurement of human fetoplacental blood volume in erythroblastosis fetalis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987. V. 157. No. 1. P. 50–53.
36. Van Kamp I.L., Klumper F.J., Bakkum R.S., Oepkes D., Meerman R.H., Scherjon S.A., Kanhai H.H. The severity of immune fetal hydrops is predictive of fetal outcome after intrauterine treatment // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001. V. 185. No. 3. P. 668–673.

Prenatal Diagnosis and Treatment of Fetal Anemia due to Parvovirus Fetal Infection

E.V. Shelaeva, N.G. Pavlova

Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint-Petersburg

E.V. Shelaeva – M.D., Ph.D., Senior Researcher, Fetal Physiology and Pathophysiology Laboratory, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint-Petersburg. N.G. Pavlova – M.D., Ph.D., Professor, Head of Fetal Physiology and Pathophysiology Laboratory, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint-Petersburg.

Article presents literature review regarding to parvovirus B19 infection in pregnant women, diagnosis and treatment of anemia in fetus with non-immune hydrops, and own case reports. Efficacy of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity assessment for diagnosis of severe anemia in fetus with non-immune hydrops was shown. Positive perinatal outcomes after single intrauterine washed red blood cells transfusion for fetuses were shown as well.

Key words: *prenatal ultrasound diagnosis, fetal middle cerebral artery peak systolic velocity, parvovirus B19 infection, non-immune hydrops fetalis, fetal anemia, intrauterine transfusion.*