

РОЛЬ ПАРВОВИРУСА B19 В РАЗВИТИИ НЕИММУННОЙ ВОДЯНКИ ПЛОДА

Пулатова Г.А., Юсупбаев Р.Б.,

Республиканский специализированный научно - практический медицинский центр акушерства и гинекологии, Ташкент, Узбекистан.

✓ Резюме,

Несмотря на многочисленные достижения в диагностике и лечении заболеваний в перинатальном периоде, неиммунная водянка плода в настоящее время остается актуальной и играет значительную роль в структуре перинатальной заболеваемости и смертности. Особую проблему в практической работе акушеров - гинекологов в определении ранних признаков неиммунной водянки плода вызванной парвовирусом B19 заключается в отсутствии классической картины, а в половине случаев - бессимптомное течение заболевания у беременных. В данной статье представлены современные подробные сведения о различных аспектах проблемы неиммунной водянки плода вызванной парвовирусом B19. На основании анализа данных литературы описаны этиология, эпидемиология, клинические проявления, диагностика и лечение заболевания. Основное внимание уделяется неблагоприятному воздействию парвовируса B19 на плод.

Ключевые слова: роль парвовируса B19, развитии неиммунной водянки плода, современные методы исследования и лечения.

ROLE OF PARVOVIRUS B19 IN THE DEVELOPMENT OF NONIMMUNE HYDROPS FETALIS

Pulatova G.A., Yusupbaev R.B.,

Republican specialized scientific and practical medical center of obstetrics and gynecology Tashkent, Uzbekistan 100124, Tashkent, Mirzo-Ulugbek district, Mirzo-Ulugbek St., 132-a.

✓ Resume,

Despite of numerous advances in the diagnosis and treatment of diseases in the perinatal period, non-immune hydrops fetalis currently remains relevant and plays a significant role in the structure of perinatal morbidity and mortality. A particular problem in the practical work of obstetricians-gynecologists in identifying the early signs of non-immune hydrops fetalis caused by parvovirus B19 is the lack of a classic picture and in half of cases the asymptomatic course of the disease in pregnant women. This article provides up-to-date detailed information on various aspects of the problem of non-immune hydrops fetalis caused by parvovirus B19. Based on the analysis of literature data, etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment of the disease are described. The focus is on the adverse effects of parvovirus B19 on the fetus.

Keywords: role of parvovirus b19, the development of no immune hydro's fatalism, modern methods of research and treatment.

NOIMMUN HOMILA SHISHI RIVOJLANISHIDA PARVOVIRUS B19 NING ROLI

Pulatova G.A., Yusupbaev R.B.,

Respublika ixtisoslashtirilgan akusherlik va ginekologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi. Toshkent. O'zbekiston.

✓ Rezyume,

Perinatal davrdagi kasalliklarni tashxislash va davolashda erishilayotgan ko'plab yutuqlarga qaramasdan noimmun homila shishi hozirgi kunda ham dolzarb muammolardan biri bo'lib qolmoqda va perinatal kasallanish va o'lim strukturasi ahamiyatli rol o'ynaydi. Parvovirus B19 tufayli kelib chiqqan noimmun homila shishini erta belgilarini aniqlashda akusher ginekologlarni amaliy ish faoliyatida kelib chiqayotgan o'ziga xos muammolardan biri - bu hozirgi kunda kasallikni klassik ko'rinishlarini deyarli uchramasligi, ko'plab holatlarda esa homilador ayollarda kasallikni simptomiz kechishi hisoblanadi. Ushbu maqolada parvovirus B19 tufayli kelib chiqqan noimmun homila shishi kasalligining turli jihatlari haqida zamonaviy ma'lumotlar keltirilgan. Adabiyotlardan olingan ma'lumotlar tahlili asosida kasallikning etiologiyasi, epidemiologiyasi, klinik ko'rinishi, tashxislash va davolash usullari tasvirlangan. Asosiy e'tibor parvovirus B19ning homilaga bo'lgan salbiy ta'siriga qaratilgan.

Kalit so'zlar: parvovirus B19 tufayli kelib chiqqan noimmun homila shishi kasalligi, zamonaviy patogenetik davolash usullari.

Актуальность

Водянка плода - это полиэтиологическое заболевание, которое характеризующееся патологическим избыточным накоплением жидкости в серозных полостях и мягких тканях плода. Водянка плода является последней стадией для ряда внутриутробных болезней. Распространенность водянки составляет 1 на 1000 - 14000 родов. Обычно с таким диагнозом выживает не

более 20-33% новорожденных. Только в случае применения современных медицинских технологий в антенатальном периоде и интенсивного ведения детей в неонатальном периоде этот показатель достигает 80% [45]. Водянка плода согласно МКБ X пересмотра, подразделяют на: 1) водянку плода, обусловленную гемолитической болезнью (иммунный отёк - P56) и 2) водянку плода, не связанную с гемолитической болезнью (неиммунный отёк - P83.2). Отличие между им-

мунной и неиммунной водянкой впервые было определено в 1943 году Эдит Поттером. В то время редко встречалась неиммунная водянка и составляла менее четверти детей рожденных с водянкой [13]. В настоящее время учитывая, что частота иммунной водянки плода снизилась в связи с широким распространением профилактики резус-сенсibilизации, неиммунная водянка плода (НВП) стала доминирующей формой водянки плода. Среди всех случаев водянок плода неиммунная водянка составляет до 90 % [12,40]. Ее частота, по данным масштабных исследований, колеблется между 1:2000-1:3000 беременных [13]. По данным Society for Maternal-Fetal Medicine (2015), НВП - это состояние, характеризующееся наличием двух и более аномальных скоплений фетальной жидкости при отсутствии аллоиммунизации эритроцитов. Типичными признаками НВП при УЗИ являются: генерализованный отек подкожной клетчатки, гидроторакс, асцит, перикардиальный выпот (>5 мм на уровне черепа или грудной стенки). Диагноз подтверждается обнаружением накопления жидкости более чем в одной серозной полости тела плода. Этот признак отличает НВП от изолированных гидроторакса, асцита, перикардиального выпота, кистозной гигромы или отека затылочной области. Развитие отека кожи, особенно в области головы, является признаком генерализации водянки и часто является признаком поздней стадии НВП. Эти диагностические результаты часто совпадают с многоводием (40-75%) и плацентомегалией (толщина плаценты во втором триместре ≥ 4 см, в третьем триместре ≥ 6 см) [12,48]. Первым проявлением НВП часто является увеличение толщины воротникового пространства, что позволяет заподозрить наличие порока сердца или хромосомной аномалии уже в 10-15 нед беременности [28]. По данным R. Kharrat и соавт. если при УЗИ исследовании в 1 триместре толщина воротникового пространства превышает 3 мм, то в 40% наблюдений в дальнейшем выявляется НВ плода [30].

Как правило, плод умирает из-за сердечной недостаточности и гипоксии. У выживших новорожденных может возникать респираторный дистресс-синдром, бледная кожа, тяжелые отеки (локализованные в основном в брюшной полости), гепато- и спленомегалии [12].

Данная патология связана с достаточно высокой летальностью, как в антенатальном, так и в постнатальном периоде. В свою очередь, НВП составляет около 6% от всех причин перинатальной смертности [42]. До установления диагноза беременная может отмечать снижение двигательной активности плода. Это состояние часто ассоциируется с многоводием и тахикардией плода. У матери может развиваться массивный общий отек, гипертензия и протеинурия (т.н. зеркальный синдром). Mirror syndrome или материнский зеркальный синдром (МЗС), редкое состояние, характеризующееся выраженной водянкой плода как иммунной, так и неиммунной этиологии, сопровождающейся также водянкой матери. МЗС впервые был описан John William Ballantyne в 1882 г. Обычно клиника МЗС развивается с 22 до 27 нед гестации. Клиническая картина у матери, помимо водянки (80-100%), может сопровождаться умеренной гипертензией (57-78%) и протеинурией (20-56%), умеренной анемией (46 %), повышением печеночных ферментов (20%), повышением мочевины и креатинина (25%), олигурией (16 %), головной болью и нарушениями зрения (14 %), тром-

боцитопенией (7 %) [16]. В половине наблюдений может развиваться преэклампсия. Однако наличие всех симптомов наблюдается не во всех случаях. Обязательным проявлением МЗС считается водянка матери, осложняющаяся отеком легких в 21 %. Клиническая картина МЗС у матери обычно исчезает через 5-14 дней после родов [24,47].

Однако НВП может вызывать огромное количество этиологических факторов. Несмотря на увеличение доступности диагностических тестов для конкретных причин, около 18 % остаются категоричными как идиопатическими [13].

В остальных случаях причинами являются:

- сердечно-сосудистые расстройства (20% врожденные пороки сердца, нарушения сердечного ритма),
- хромосомная патология (15%-20% синдром Дауна, синдром Шершевского Тернера),
- инфекции (10%-15% *Toxoplasma gondii*; вирус краснухи; цитомегаловирус; вирус Herpes simplex; энтеровирус; сифилис; вирус ветрянки; болезнь Лайма; СПИД; парвовирус В19),
- гематологические нарушения (5%-15% синдром водянки плода с гемоглобином Барта),
- аномалии грудной полости (6,0 % врожденный кистозный аденоматозный порок легких, диафрагмальная грыжа, асфиктическая дисплазия грудной клетки; объемные внутригрудные новообразования),
- обструкция или нарушение лимфатического оттока (синдром Тернера, хилоторакс, хилоперитонеум. 5,7 %),
- фето-фетальный трансфузионный синдром (5%)
- врожденные метаболические нарушения (1%-5% дефицит трансальдолазы, мукополисахаридоз, болезнь Ниманна - Пика типа С, ганглиозидоз GM1 типа I),
- пороки развития мочевыводящих путей (2,3 %),
- генные болезни (1% дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, гомозиготная α -талассемия, синдромы Пена-Шокея, Нунан, синдром множественных птеригиумов, ахондрогенез, ахондроплазия);
- экстраторакальные опухоли (0,7 %),
- желудочно-кишечные расстройства (0,5 %) и другие (3,7 % сосудистые мальформации, аномалии плаценты) [12,48].

В механизме происхождения неиммунной водянки существует в основном 6 факторов - первичная сердечная недостаточность, вторичная сердечная недостаточность, падение онкотического давления, увеличение проницаемости капилляров, обструкция или нарушение лимфатического оттока, обструкция венозного возврата [13].

Инфекции у беременной могут вызвать тяжелые последствия для плода. Наиболее частые причины НВП это - токсоплазма, краснуха, герпес, сифилис, цитомегаловирус, парвовирус В-19, последние две инфекции вызывают анемию у плода [22]. Известные инфекционные возбудители таких заболеваний, как краснуха, токсоплазмоз или цитомегаловирус, уже достаточно описаны в литературе, доказано их патогенетическое влияние на плод и течение беременности. Парвовирус В19 менее известен широкой публике. Однако парвовирусная инфекция очень опасна для беременных, так как может привести к выкидышу или внутриутробной смерти плода [23,25].

В свою очередь парвовирусная В19 инфекция - наиболее часто встречающаяся инфекция при неиммунном отеке у плода, она выявляется у 27% плодов, не

имеющих пороков развития и хромосомной патологии, и у 8% погибших плодов с неиммунным отеком [12,20].

Острая симптомная парвовирусная инфекция у матери в I и II триместрах беременности в 100% случаев вызывает негативные последствия для плода. Установлено, что частота инфицирования беременных женщин парвовирусом B19 составляет приблизительно 1 случай на 400 беременностей [23].

Впервые о парвовирусе у человека в 1975 году в Лондоне сообщил Ивон Коссарт во время исследования антигена HBs в сыворотках донорской крови. Вирус был назван B19 по номеру на резервуаре с кровью 19-го пациента из группы В [19]. Только в 1981 году установили роль вируса в возникновении острой эритробластопении среди больных с врожденной гемолитической анемией. Затем, в 1983 году, была установлена его роль в эпидермальной мегаэритеме (или "пятой болезни" по Anderson). В 1995 году парвовирус человека был отнесен к роду Erythrovirus в связи с его высоким родством к клеткам-предшественникам эритроцитов и переименован в "B19V". В 2002 г. доказана генетическая неоднородность парвовируса и выделены его подгруппы [39], в 2005 г. - идентифицированы другие патогенные для человека вирусы семейства Parvoviridae - боксавирусы и парвовирус человека 4 (PARV4) [7].

Первые описания поражений плода с наличием водянки были сделаны в 1984 году Т. Броуном [18].

Парвовирус B19 (parvus, латин. - маленький) - относится к однопитевым ДНК вирусам, семейства Parvoviridae из рода Erythrovirus, размером около 20 нм в диаметре, лишен оболочки. Отсутствие вирусной оболочки позитивно влияет на резистентность вируса во внешней среде.

Согласно современным представлениям клеточным рецептором для парвовируса B19 является антиген Р системы Globoside. Этот рецептор представлен гликолипидом и обеспечивает связывание вируса на поверхности клетки. Антиген Р присутствует на эритроцитах - 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 $\alpha\beta 1$, обеспечивающего переход вируса в ядро клетки, где происходит его последующая репликация и цитолиз [9,18,19,20,48]. В настоящее время выделено три генетических группы вируса, значительно отличающихся от прототипа вируса (более 9 % отличий в последовательности нуклеотидов генома). К первому генотипу относят B19V, ко второму - штаммы Lali и A6, к генотипу 3a - штамм V9, генотипу 3b - штамм D91.1 [27,36]. Показано, что генотипы 1 и 2 циркулировали в Северной Европе с одинаковой частотой, однако около 50 лет назад генотип 2 исчез из популяции и обнаруживается у лиц, родившихся до 1973 г. При этом генотип 3 в этом регионе никогда не был широко распространен [27]. В недавнем мультицентровом исследовании, проведенном в 11 странах Европы, Азии и Западной Африки, на основании филогенетического анализа генома было подтверждено доминирование генотипа 1 и высказано предположение о распространении генотипа - 91,5% пациентов с лихорадкой и сыпью были инфицированы

1 генотипом вируса и только 8,5% генотипом 3 [27]. Последний является доминирующим в некоторых неафриканских странах. Несмотря на генетические расхождения, спектр клинических проявлений при заражении разными генотипами вируса схож [36]. Штамм B19V патогенен только для человека, а штаммы парвовируса животных не опасны для человека.

Эпидемиология. Парвовирусная инфекция (ПВИ) широко распространена. Распространенность вируса, по данным разных авторов, более высокая в развитых странах и менее в изолированных обществах. Частота встречаемости серологических маркеров зависит от возраста и возрастает от 2-10 % в возрастной категории до 5 лет, до 40-60 % у лиц молодого и среднего возраста и до 85 % в старшей возрастной группе [5,13,36]. Среди женщин репродуктивного возраста около 40-45% серонегативны и составляют группу риска по инфицированию во время беременности [4,13]. Источник инфекции - человек (особенно больные ПВИ с клиникой транзитного апластического криза). Пути передачи инфекции: воздушно-капельный, гемоконтактный (реализуется чаще при переливании гемоконцентратов), при трансплантации органов и вертикальный - от матери к плоду [6,13,29].

Для парвовирусной инфекции характерны сезонные колебания с подъемом заболеваемости в зимне-весенний период. Эпидемии обычно повторяются каждые четыре года [9,13,48]. После перенесенной инфекции сохраняется длительный иммунитет, однако описаны случаи повторного заражения и персистенции инфекции у лиц с ослабленным иммунитетом [13].

Среди 40-50 % беременных, не имеющих иммунитета к B19V, сероконверсия по специфическому Ig G выявляется в 1,5-13,5 % случаев, частота заражения значительно повышается в случае постоянного контакта беременной с детьми дошкольного и школьного возраста [9,13,33]. Согласно сообщениям ряда исследователей, риск инфицирования беременных парвовирусом B19 и развития B19-связанной водянки плода выше в 6-13 раз во время эпидемии, чем в межэпидемический период [33,36]. Примерно в 30-50% случаев происходит передача вируса от зараженной матери к плоду. В случае инфицирования плода риск фетальной потери достигает 11% [33]. В Великобритании и США риск трансплацентарной передачи среди инфицированных беременных составляет 30 %, внутриутробной гибели плода - 5-9 %, частота случаев неиммунной водянки плода, ассоциированной с ПВИ -10-20%. Согласно данным К. Broliden и соавт. [17], в результате изучения 93 случаев внутриутробной гибели плода в 7,5 % случаев в тканях плаценты и плода была обнаружена ДНК B19 при отсутствии других причин смерти плода, что подтверждает этиологическую роль парвовируса B19 в развитии внутриутробной гибели плода.

До 50 % инфицированных беременных переносят заболевание атипично или бессимптомно. Часто у зараженных беременных наблюдаются гриппоподобные симптомы. Сравнительно редко встречаются такие типичные для парвовирусной инфекции симптомы, как артралгия и сыпь. Редко наблюдаются тромбоцитопения, неврологические симптомы и миокардит. Клинические симптомы у беременной, как правило, проявляются на 10-14-й день после инфицирования, однако инкубационный период, следствием которой является инфицирование плода, достигает пика на 7-й день. Заражение парвовирусом B19 при пониженной продукции или повы-

шенной 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 [9,13,33,48].

К доказанным В19V-связанным клиническим проявлениям у беременных относятся самопроизвольный аборт, антенатальная гибель плода, анемия и неиммунная водянка плода [9,13,48,33]. Исходы заражения плода зависят от срока гестации, на котором произошло инфицирование. В среднем риск внутриутробной гибели плода в случае инфицирования беременной оценивается в 10–11 % [33,48]. При заражении в первые 20 недель гестации риск развития врожденной ПВИ составляет примерно 12,5–25 % [21]. Примерно 3 % спонтанных абортов в первом триместре связаны с В19-инфекцией. Заражение с развитием внутриутробной инфекции в третьем триместре заканчивается гибелью плода в 4 – 6 % случаев, чаще наблюдается преждевременные роды клинически здорового ребенка с серологическими маркерами инфицирования в пуповинной крови [21,46].

Наиболее тяжелые последствия внутриутробного заражения наблюдаются при инфицировании между 10 и 20 неделям гестации: анемия и неиммунная водянка плода, миокардит и застойная сердечная недостаточность, внутриутробная гибель плода. Наиболее частое проявление парвовирусной инфекции В19 у плода – это неиммунная водянка. Ее частота составляет 2–6% всех случаев инфицирования беременных и достигает максимума в 17–24 нед беременности, значительно снижаясь с увеличением срока беременности [9,13,33,48]. 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 фиброзеластоз, 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 [13,20,33,48].

После проникновения в клетку парвовирус запускает механизмы цитотоксического повреждения, приводящего к гибели клетки путем апоптоза. Лизис предшественников эритроцитов приводит к угнетению эритропоэза, уменьшению числа эритроцитов периферической крови, снижению концентрации гемоглобина и развитию анемии. Поражение плода развивается через 1–3 недели после заражения матери, для появления признаков водянки плода требуется еще примерно 4 недели. Тяжелые проявления при внутриутробном инфицировании В19V являются, в основном, результатом анемии, вызванной поражением эритроидного ростка кроветворения, но также могут быть вызваны гипоальбуминемией, миокардитом и плацентитом. В конечном итоге развивается сердечная недостаточность с последующей неиммунной водянкой и гибелью плода. Во втором триместре риск заражения плода с не-

благоприятными последствиями значительно выше, чем в третьем триместре. Это связано с высоким содержанием Р-антигена в виде гликопротеида на поверхности клеток трофобласта во втором триместре беременности. Этот рецептор используется вирусом для проникновения в ткани плаценты, где Р-антиген широко представлен в течение первого и второго триместров, но практически отсутствует в третьем. Развитие сердечной недостаточности у плода может быть как результатом тяжелой анемии, так и непосредственного воздействия парвовируса на миокардоциты с последующим развитием миокардита. Плацентит, закономерно возникающий в ответ на внедрение В19-инфекции, может привести к плацентарной недостаточности и неблагоприятным последствиям у плода, несмотря на отсутствие признаков его инфицирования [3,8,37,43,46,50]. Гибель плода обычно наступает через 4–6 недель после инфицирования матери парвовирусом В19 [15].

Сам парвовирус не обладает тератогенным действием. Поражение головного мозга может развиваться в результате глубокой анемии и/или тромбоцитопении, что может осложняться кровоизлиянием и ишемией мозга.

Материнская серология является первым шагом для подтверждения инфекции парвовируса В19 у пациентов в группе риска. Внедрение вируса вызывает активацию в основном гуморального звена иммунитета. Вирусемия, как правило, развивается приблизительно через 7 дней после инокуляции вируса и сохраняется на высоком уровне в большинстве случаев менее 7 дней. На 7–14 день после заражения (2–3 дня после начала клинических проявлений острой инфекции) в сыворотке крови регистрируются специфические иммуноглобулины Ig M, достигая пика через 10–14 дней, а затем быстро снижается в течение 2 или 3 месяцев. После контакта между матерью и вирусом существует 7-дневное окно, в течение которого и IgM, и IgG остаются отрицательными. Это может привести к ложноотрицательному результату, если беременная проверяется в это время [14].

Иммуноглобулины класса G определяются в крови на 24–28 день инфицирования (или спустя 7 дней после появления первых клинических проявлений). Ig G сохраняются в сыворотке крови в течение нескольких лет или пожизненно, реагируя повышением титра на повторное внедрение вируса. Описаны случаи персистенции вирусной ДНК в материнской крови в течение всей беременности, а также низкого уровня ДНК В19 в периферической крови и ткани костного мозга у иммунокомпетентных лиц в течение нескольких лет после первичной инфекции [26]. Обнаружение парвовирусной ДНК в крови беременной методом ПЦР является доказательством инфицирования и указывает на острый период инфекции (при уровне вирусемии > 6 log). Лабораторную диагностику парвовирусной В19 инфекции проводят тремя методами: серологическим, ПЦР (полимеразная цепная реакция) и ЛЦР (лигазная цепная реакция). Для доказательства внутриутробного инфицирования В19V наиболее информативными считаются обнаружение вирусного материала методами ПЦР и ЛЦР (лигазная цепная реакция) в амниотической жидкости, крови плода (при кордоцентезе), в образцах тканей плаценты и умерших плодов. При серологическом исследовании обнаруживают в сыворотке крови беременных специфические антите-

ла 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, 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. Гистологическое выявление специфических ядерных включений в клетках эритроидного ростка - "цветной фонарик", на фиксированных препаратах плаценты или тканей плода также подтверждает инфицирование [1,11,20,31,35].

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, отек подкожной клетчатки более 5 мм, асцит, плевральный выпот, перикардальный выпот и отек плаценты. Многоводие обнаруживается в 50-75% наблюдений, маловодие выявляется редко [12,33,48,49].

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 [32].

В настоящее время основным диагностическим критерием тяжелой анемии у плода, требующей проведения лечебных мероприятий, является повышение пиковой скорости систолического выброса (PSV) в средней мозговой артерии (MSA) более $\geq 1,50$ MOM (Multiple of Median) и скорости венозного потока при доплерографии, что является показателем увеличения сердечного выброса и снижения вязкости плазмы [9,13,33,48].

В то же время исследования последних лет указывают на универсальность данного подхода для диагностики анемического синдрома у плода вне зависимости от его этиологии. Чувствительность измерения MCA-PSV обладает 100% специфичность [13,33].

Плод должен быть проверен на наличие анемии или признаков водянки в течение 4 недель после подтвержденной материнской инфекции. В случае отрицательного ультразвукового исследования следует проводить повторное сканирование каждые 1 или 2 недели до 10 недель после воздействия. После этого риск заболевания плода минимален. Если нет патологии плода во время или после 30 недель беременности, мать может быть уверена, что неблагоприятные последствия от инфекции парвовируса В19 маловероятны. Если ультразвук показывает признаки анемии или явного отека плода, пациент должен быть направлен в центры с высоким уровнем квалификации для внутриутробного переливания крови. Переливание крови плода оправданно при отечном плоде, поскольку это приводит к улучшению результатов внутриутробного развития по сравнению с выжидательной тактикой [14].

Аntenatalная терапия. Парвовирус не чувствителен ко всем современным противовирусным препаратам. Специфическая иммунопрофилактика находится в стадии клинических испытаний. Неиммунная водянка плода может разрешиться самопроизвольно после внутриутробного переливания или без него.

По данным Rodis J. F. et al., примерно треть случаев неиммунной водянки плода заканчивается выздоровлением, треть плодов погибает без переливания, и ещё треть выздоравливает после трансфузии эритрома-массы [41]. 83,5% плодов с водянкой выживают после внутриутробного переливания [2,34,44].

Внутриутробная гемотрансфузия показана при MSA PSV более $\geq 1,50$ MOM, при водянке плода и при тяжелой анемии плода - гемоглобин ниже 80 г/л [48]. Большинство исследователей считает необходимым предусмотреть запас тромбомассы, так как зачастую уровень тромбоцитов плода также оказывается критическим. В некоторых случаях внутриутробное лечение может включать в себя торакоамниотический дренаж, введение антиаритмических препаратов (напр., дигоксин, соталол, пропранолол) для лечения аритмии [12]. При подтверждении врожденной парвовирусной инфекции на поздних сроках рекомендуются досрочные роды (цель - ускорить созревание легочной ткани и увеличить насыщаемость гемоглобина кислородом) [44]. Неоднократно предпринимавшиеся попытки использовать в лечении введение высокотитражных специфических Ig G показали ограниченную эффективность этих методик [34].

Возможности профилактики. В настоящее время доказан эффективность вакцин против парвовирусов животных [38], показана безопасность и иммуногенность рекомбинантной вакцины для человека [10], однако эти исследования пока еще находятся на стадии клинических испытаний. Из-за отсутствия специфических методов профилактики основное внимание следует уделять беременным женщинам, у которых нет иммунитета к парвовирусу. Беременным женщинам с признаками заболевания следует своевременно проводить серологические обследования и мониторинг во время беременности.

Необходимо учитывать сезонную распространенность парвовирусной инфекции у детей, минимизировать контакт беременных женщин с детьми во время эпидемических вспышек, особенно женщин, имеющих профессиональный риск (работающие в дошкольных учреждениях и школах).

Заключение

Сегодня в нашей стране нет точных данных о статистике неиммунной водянки плода а также ПВИ среди женщин репродуктивного возраста. Следует отметить, что отсутствие классических клинических симптомов инфекции у беременных затрудняет своевременную диагностику инфицирования плода. Исследование сыворотки крови на маркеры парвовирусной инфекции не входит в стандарт обследования беременных женщин. Крайне редкое обследование беременных на ПВИ позволяет предполагать, что часть случаев перинатальной смертности и врожденных инфекций "неустановленной этиологии" связана именно с трансплацентарной передачей парвовирусов. Беременные женщины имеющие признаки заболевания и входящие в группу риска следует своевременно проводить серо-

логические обследования и мониторинг во время беременности. Большое значение имеет ранняя диагностика неиммунной водянки плода вызванной парвовирусом В19, это позволяет своевременно определить возможность и проведение тактику терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Колобов А.В., Карев В.Е., Воробцова И.Н., Орёл В.И. Журнал Инфектологии. 2013; 5(2): 109-111.
2. Курцер М.А. Неиммунная водянка плода: диагностика и тактика // Акушерство и гинекология. 2009; 2: 37-40.
3. Матвеев В.А. Клинико-лабораторная характеристика В19 парвовирусной инфекции // Инфекционные болезни. 2008; 6(3): 33-37.
4. Островская О.В. Внутриутробные инфекции, клинико-морфологическая оценка современной специфической диагностики : /Дисс. докт. мед. наук: 14.00.09, 03.00.06 // Хабаровск : ГОУ ВПО ДВГМУ Росздрава - 2009; 319.
5. Филатова Е.В. Определение маркеров парвовируса В19 в крови доноров // Журн. микробиологии. 2010; 5: 67-70.
6. Цвирукун О.В. Клинико-эпидемиологические особенности вспышки инфекционной эритемы // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2005; 2: 21-25.
7. Allander T. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2005; 102: 12891- 12896.
8. Anderson M.J. Experimental parvoviral infection in humans // Infect. Dis. -1985; 152: 257-265.
9. Aubrey Milunsky, Jeff Milunsky. Genetic Disorders and the Fetus Diagnosis, Prevention and Treatment. 2016; 7: 942-976.
10. Ballou W.R. Safety and immunogenicity of a recombinant parvovirus B19 vaccine formulated with MF59C // Infect. Dis. 2003; 187: 675-678.
11. 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 // Clin. Virol. 2005; 34(1): 71-75.
12. Bellini C., Hennekam R.C. Non-immune hydrops fetalis: a short review of etiology and pathophysiology //Am J Med Genet A. - 2012; 158(3): 597-605.
13. Beth M. Kline-Fath., Dorothy I. Bulas, Ray Bahado-Singh. Fundamental and advanced fetal imaging : ultrasound and MRI 2015; 803-822.
14. Bidyut Kumar, Zarko Alfi revic. Fetal medicine. 2016; 201-216.
15. Bonvicini F. Gestational and fetal outcomes in B19 maternal infection: a problem of diagnosis // Clinical. Microbiol. 2011; 49(10): 3514-3518.
16. Braun T., Brauer M., Fuchs I., Czernik C., Dudenhausen J.W., Heinrich W., Sarioglu N. Mirror syndrome: a systematic review of fetal associated conditions, maternal presentation and perinatal outcome// Fetal Diagn Ther. 2010; 27(4): 191-203.
17. Broliden K. Detection of parvovirus B19, cytomegalovirus and enterovirus infections in cases of intrauterine fetal death // Perinat. Med. 2004; 32(6): 516-521.
18. Brown T., Anand A., Ritchie L.D., Clewley J.P., Reid T.M. Intrauterine parvovirus infection associated with hydrops fetalis // Lancet 1984; 2: 1033.
19. Cossart Y.E., Field A.M., Cant B., Widdows D. Parvovirus like particles in human sera // Lancet. -1975; 72-73.
20. De Jong E.P., de Haan T.R., Kroes A.C., Beersma M.F., Oepkes D., Walther F.J. Parvovirus B19 infection in pregnancy // Clin. Virol 2006; 36(1): 1-7.
21. Douvovyianni M., Litman N., Goldman D.L. Neurologic manifestations associated with parvovirus B19 infection // Clin. Infect. Dis. 2009; 48(12): 1713-1723.
22. Dreux S., Salomon L.J., Rosenblatt J., Favre R., Houfflin-Debarge V., Broussin B., Guimiot F., Fenaux H., Delezoide A.L., Muller F. Biochemical analysis of ascites fluid as an aid to etiological diagnosis: a series of 100 cases of nonimmune fetal ascites// Prenat Diagn. 2015; 35(3): 214.
23. Ergaz Z., Ornoy A. Parvovirus B19 in pregnancy // Reprod. Toxicol. -2006; 21(4): 421-435.
24. Goeden A.M., Orthington D. Spontaneous resolution of mirror syndrome // Obstetrics and Gynecology -2005; 106(5): 1183-1186. View at Scopus.
25. Goff M. Parvovirus B19 in pregnancy // Midwifery Womens Health. -2005; Nov/Dec; 50(6): 536-538.
26. Gustafsson I. Evaluation of parvovirus B19 infection in children with malignant or hematological disorders // Clin. Infect. Dis. 2010; 50(10): 1426-1427.
27. H?bschen J.M. Phylogenetic analysis of human parvovirus B19 sequences from eleven different countries confirms the predominance of genotype 1 and suggests the spread of genotype 3b // Clin. Microbial. - 2009; 47: 3735-3738.
28. Jauniaux E. Prenat. Diagn. -1997; 17(13): 1261-1268.
29. Kelly H.A. The age-specific prevalence of human parvovirus immunity in Victoria, Australia compared with other parts of the world // Epidemiol. Infect. 2000; 124: 449-457.
30. Kharat R., Yamamoto M., Roume J. Prenat. Diagn. -2006; 26(4): 369-372.
31. Koppelman M.H.G.M. Quantitative real-time detection of parvovirus B19 DNA in plasma // Transfusion. 2004; 44(1): 97-103.
32. 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; 5(6): 400-405.
33. Mark D. Kilby, Anthony Johnson, Dick Oepkes..Fetal therapy : scientific basis and critical appraisal of clinical benefits. -2019; 2: 224-226.
34. Matsuda H. Intrauterine therapy for parvovirus B19 infected symptomatic fetus using B19 IgG-rich high titer gammaglobulin // Perinat. Med. 2005; 33(6): 561-563.
35. Morgan-Capner P., Crowcroft N.S. Guidelines on the management of, and exposure to, rash illness in pregnancy (including consideration of relevant antibody screening programmes in pregnancy) // Commun. Dis. Public Health - 2002; 5: 59-71.
36. Mossong J. Parvovirus B19 infection in five European countries: seroepidemiology, force of infection and maternal risk of infection // Epidemiol. Infect. -2008; 136: 1059-1068.
37. Norja P. Bioportfolio: lifelong persistence of variant and prototypic erythrovirus DNA genomes in human tissue // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. -2006; 103: 7450-7453.
38. Palmer G.A. A nonproliferation parvovirus vaccine vector elicits sustained, protective humeral immunity following a single intravenous or intranasal inoculation // Virol. -2004; 78: 1101-1108.
39. Plummer F.A. An erythema infectious-like illness caused by human parvovirus infection // N. Engl. J. Med. -1985; 3(13): 74-79.
40. Randenberg A.L. Nonimmune hydrops fetalis, part I: etiology and pathophysiology// Neonatal Netw. -2010; 29(5): 281-295.
41. Rodis J.F. Management of parvovirus infection in pregnancy and outcomes of hydrops: a survey of members of the Society of Perinatal Obstetricians // Obstet. Gynecol. -1998; 179: 985-988.
42. Rodr?guez M.M. Value of autopsy in nonimmune hydrops fetalis: series of 51 stillborn fetuses // Pediatr. Dev. Pathol. -2002; 5(4): 365-374.
43. Servant-Delmas A. Advances in human B19 erythrovirus biology // Virol. -2010; 84(19): 9658-9665.
44. Simms R.A. Management and outcome of pregnancies with parvovirus B19 infection over seven years in a tertiary fetal medicine unit // Fetal. Diagn. Ther. -2009; 25(4): 373-378.
45. Taeusch H.W. Ballard R.A., Avery M. E. Diseases of the Newborn // Philadelphia: Saunders - 1991; 567.
46. Valeur-Jensen A.K. Risk factors for parvovirus B19 infection in pregnancy // Am. Med. Assoc. -1999; 281: 1099-1105.
47. Vidaeff A.C., Pschirrer E.R., Mastrobattista J.M., Gilstrap L.C., Ramin S.M. Mirror syndrome: a case report // Journal of Reproductive Medicine for the Obstetrician and Gynecologist -2002; 47(9): 770-774. View at Scopus.
48. Vincenzo Berghella. Maternal-Fetal Evidence Based Guidelines 2017; 3: 447-451, 477-488.
49. Von Kaisenberg C.S., Jonat W. Fetal parvovirus B-19 infection / // Ultrasound Obstet. Gynecol. -2001; 18(3): 280-288.
50. Zadori Z. A viral phospholipase A2 is required for parvovirus infectivity //Dev. Cell -2001; 1: 291-302.

Поступила 09.04. 2020