

# Неінвазивний метод діагностики фетальної анемії у плода з неімунною водянкою, індукованою парвовірусною інфекцією

*Н.П. Бондаренко, В.П. Лакатош, О.Я. Слободяник, А.В. Аксьонова*

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Перинатальний центр м. Києва

Шляхом доплерометричного вимірювання фетального пікового систолічного току крові у середній церебральній артерії визначали фетальну анемію при неімунній водянці у плода, проводили щотижневу ультразвукографічну діагностику з метою виявлення розвитку неімунної водянки плода у вагітних, інфікованих парвовірусною інфекцією. Установлено, що застосування даного методу у вагітних, інфікованих парвовірусом В-19, сприяє вчасному лікуванню анемії плода та запобігає загибелі плода.

**Ключові слова:** неімунна водянка плода, парвовірусна інфекція, середня церебральна артерія, піковий систолічний кровотік.

Фетальна водянка асоціюється з різноманітними розладами в організмі плода та матері. Серед цих розладів значна частка припадає на парвовірусну інфекцію. Доведено, що вплив парвовірусу В-19 на плід дуже небезпечний, особливо, коли інфікування матері відбулось протягом перших двох триместрів вагітності [4, 7, 9]. Саме в цей період, через швидкий еритропоез та слабку імунну систему у плода виникають значні ускладнення, включаючи неімунну водянку та загибель [12]. Унаслідок інфікування фетальних клітин – попередників еритроцитів зі скороченням тривалості життя, парвовірусна інфекція спричиняє тяжку анемію, призводячи до розвитку неімунної фетальної водянки. Пов'язане з вірусом В-19 пошкодження клітин еритроїдного походження відбувається через цитотоксичність вірусних білків. Р-антиген, який представлений у кардіоміоцитах, дозволяє парвовірусу В-19 інфікувати міокардіальні клітини плода і спричинювати міокардит, що призводить до серцевої недостатності [5, 6]. Не існує специфічного лікування парвовірусної інфекції під час вагітності, проте, профілактичні заходи можуть сприяти зниженню перинатальної смертності. Діагностику інфікування парвовірусом В-19 проводять на підставі клінічних ознак та серології крові, з визначенням специфічних IgM [2, 14]. Велике значення мають ультразвукометричні методи обстеження, якщо інфікований плід при фетометрії має ознаки водянки на пізніх термінах вагітності, тоді лікувальні заходи включають корекцію анемії у плода шляхом внутрішньоутробного переливання крові або розродження шляхом кесарева розтину [5, 8]. У зв'язку з тим, що серйозні проблеми, пов'язані з вірусом протягом вагітності виникають не часто, вони можуть бути фатальними [4]. Проте внутрішньоутробна загибель плода спостерігається найчастіше в тих випадках, коли вагітна була інфікована парвовірусом В-19 до 20 тиж вагітності. Мертвонародження, пов'язане з парвовірусною інфекцією без проявів водянки, спостерігається не часто [11].

Третина вагітних є сприйнятливими до цієї інфекції, тому рекомендується раннє обстеження під час вагітності у ви-

падках зараження чи підозри на її наявність для гарантування відповідного контролю та лікування.

Сучасні неінвазивні УЗД-методи витіснили традиційні інвазивні процедури для оцінювання стану плода з великим ризиком розвитку анемії, включаючи ізоімунізацію еритроцитів, парвовірусну інфекцію В-19 та таласемію. Мультицентрові дослідження дозволили встановити, що у 70% випадків проведення інвазивних процедур (амніоцентез і кордоцентез), які використовують для оцінювання стану плода у групі ризику щодо розвитку фетальної анемії, є недоцільним. Чутливість тесту, що базується на виявленні збільшення максимальної швидкості кровотоку (МШК) в середній церебральній артерії (СЦА), для прогнозування анемії середнього та тяжкого ступеня, склала 100% як за наявності, так і за відсутності водянки плода (95% довірчий інтервал, 86–100%), з хибнопозитивним результатом на рівні 12%. Роль пікового систолічного кровотоку (ПСК) по СЦА для скринінгу фетальної анемії доведена при різноманітних випадках анемії [1, 3, 10, 13]. Це допомагає здійснити вчасну внутрішньоутробну гемотрансфузію плода та зменшити ризик його загибелі. Відомо, що більше 95% ускладнень під час внутрішньоутробного розвитку плода виникають протягом 12 тиж після гострої парвовірусної інфекції під час вагітності [4, 7, 11]. Саме тому, щотижневий УЗД-моніторинг є зазвичай рекомендованим у цей період.

**Мета дослідження:** вивчення фетальної анемії у плода з неімунною водянкою, у вагітних, інфікованих парвовірусною інфекцією, шляхом визначення пікового систолічного кровотоку у СЦА.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Група обстежених жінок склала 30 вагітних з виявленими позитивними IgM до парвовірусу В-19 в термінах 22–35 тиж вагітності, серед яких у 11 (30,5%) вагітних були ознаки неімунної водянки плода. Інфіковані жінки склали основну групу вагітних, яким проводили щотижневий УЗД-моніторинг. З основної групи були сформовані 3 підгрупи: перша підгрупа включила 12 інфікованих парвовірусом вагітних з відсутніми ознаками неімунної водянки та фетальної анемії; друга підгрупа склала 10 інфікованих вагітних з ознаками фетальної анемії та відсутніми ознаками неімунної водянки; третя підгрупа – це 8 жінок з виявленою неімунною водянкою плода, індукованою парвовірусом. Контрольна група жінок склала 30 вагітних у відповідних термінах, не інфікованих парвовірусом В-19, які перебували на амбулаторному обліку з фізіологічним перебігом вагітності. УЗД їм виконували по тій самій схемі, щотижнево.

Пренатальну діагностику парвовірусної інфекції проводили вагітним з підозрою на розвиток неімунної водянки плода у термінах 22–35 тиж гестації. Проводили анкетуван-



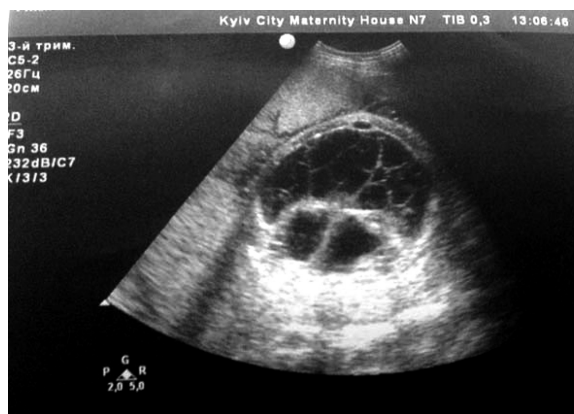
Мал. 1. Допплерометричне вимірювання ПСК по СЦА

ня вагітних із запитанням, чи були в анамнезі під час даної вагітності клінічні ознаки ГРВІ, характерні для парвовірусної інфекції, такі, як висип на обличчі, передпліччях та кистях рук, збільшення лімфатичних вузлів, катаральні явища, артралгії з підвищенням температури тіла під час вагітності, за відсутності інших TORCH-збудників. Ураховували епідеміологічні фактори поширення парвовірусної інфекції. Обстеження проводили з вересня 2012 року до травня 2013 року. Обстежені жінки переважно (82%) мали контакт з дітьми дошкільного та шкільного віку вдома чи на роботі.

Допплерометричні вимірювання ПСК у СЦА виконували щотижня вагітним, де існувала загроза розвитку фетальної анемії, через материнську парвовірусну інфекцію, серологічно доведена присутністю у сироватці крові специфічних IgM імуноферментним методом тест-системи виробництва фірми DRG (США). Гостру інфекцію встановлювали за наявністю в крові тільки IgM до парвовірусу В-19. При сероконверсії, з появою IgG, тривалість інфікування вважалась більше ніж 120 днів.

При проведенні доплерометричного дослідження вагітних було використане доплерометричне обладнання з режимами: 3D реального часу, двомірного сканування, імпульсної доплерографії. Дослідження проводили конвексним датчиком з частотою 3,5–5,0 МГц і радіусом кривизни сканувальної поверхні 40 мм, з реєстрацією профілю спектра кровотока в імпульсному режимі з використанням фільтра 50 Гц. Для ефективного проведення дослідження велике значення має дотримання наступних правил: плід повинен бути в стані спокою; відразу після визначення позиції плода необхідно отримати максимально збільшене зображення області розташування СЦА; МШК повинна визначатися на куті між ультразвуковим випромінюванням та напрямком кровотоку, близьким до 0 градусів; повинна враховуватися максимальна з зареєстрованих швидкостей кровотоку; контрольний об'єм імпульсно-хвильового доплера встановлюється максимально близько до місця відходження СЦА від внутрішньої сонної артерії. Середня мозкова артерія – є найбільша з гілок внутрішньої сонної артерії. Для сканування мозкового кровотоку необхідно вивести середній аксіальний зріз голівки плода на рівні ніжок мозку з візуалізацією кісткового кордону між передньою та середньою черепною ямкою в проекції розташування СЦА. Ідентифікація СЦА здійснюється за допомогою кольорового доплерометричного картування, що дозволяє чітко визначити як середню мозкову артерію, так і артерії вилізієвого кола (артеріального кола великого мозку).

Показники ПСК у СЦА та гемоглобіну відображувались як кратні числа середнього значення (MoM) та були позначені у графіку для порівняння з попередніми даними (мал. 1). У випадках, коли показники ПСК по СЦА свідчили про



Мал. 2. Асцит (неімунна водянка плода)

анемію (>1,50 МоМ), а також у разі виникнення помірного чи тяжкого фетального асциту, вагітним виконували кордоцентез. Неімунну водянку плода встановлювали ультразвуком методом за наявними ознаками асциту з або без набряку шкіри, ексудативного плевриту чи перикардиту. Оцінювали плацентомегалію та полігідрамніон (мал. 2).

Оцінювання показників МШК в СЦА проводили після визначення кратних чисел середнього значення відповідно до терміну гестації плодів за формулою:

$$MoM(Patient) = \frac{Result(Patient)}{Median(PatientPopulation)}$$

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Установлено, що інфікування парвовірусом В-19 під час вагітності є небезпечним для плода та виношування вагітності. Тяжка форма анемії у плода через аплазію еритроцитів та супресію кісткового мозку може призвести до неімунної водянки або загибелі плода. Основні прояви неімунної водянки у плода, інфікованого парвовірусом В-19 – це анасарка, асцит, ексудативний плеврит та перикардит, фіброз печінки, потовщена плацента та полігідрамніон. Причиною загибелі плода чи новонародженого, інфікованого парвовірусом, є серцево-судинна недостатність. Перспективи для виживання плода з неімунною водянкою залежать від терміну вагітності на час інфікування та ступеня анемізації плода.

Парвовірусна інфекція у вагітних з підозрою на фетальну анемію у плода була діагностована в діапазоні 22–35 тиж гестації у 30 жінок. Неімунна водянка плода вже мала місце у 11 жінок з цієї групи. Кольорове УЗД з застосуванням доплерометричного вимірювання кровотоку по СЦА проводили щотижня в усіх випадках інфікування у зв'язку з загрозою розвитку фетальної анемії.

Прискорення ПСК по СЦА припускало наявність фетальної анемії. Основна група досліджуваних жінок була поділена на три підгрупи:

I підгрупа складала 12 (40 %) інфікованих парвовірусом вагітних зі значенням показника пікового індексу кровотоку по СЦА у плодів <1,5 (інтервал 0,94–1,33) протягом щотижневих досліджень до 35 тиж вагітності від моменту виявлення позитивних антитіл класу М до парвовірусу В-19. Гестаційний термін при обстеженні на парвовірус В-19 у цій групі знаходився в межах 32–35 тиж;

II підгрупа складала 10 (33,3 %) інфікованих парвовірусом вагітних зі значенням показника пікового індексу кровотоку по СЦА  $\geq 1,5$  (інтервал 1,9–1,50) та терміном вагітності в межах 22–30 тиж;

III підгрупа включала 8 (26,8%) вагітних з наявною неімунною водянкою у плодів, індукованою парвовірусом, піковий індекс кровотоку по СЦА у плодів в цій групі був > 1,5 (інтервал 2,0–1,61), термін вагітності при обстеженні цих жінок знаходився в межах 29–34 тиж.

Наводимо нижче порівняльні графіки значень МоМ (кратні числа між МШК СЦА, отриманих при дослідженні до нормативних показників ПСК (Vps), СЦА відповідно до терміну гестації) та показників гемоглобіну, отриманих після кордоцентезу до та після проведенної внутрішньоутробної гемотрансфузії у трьох підгрупах вагітних з позитивними IgM до парвовірусу В-19, яким проводили щотижневий УЗД-моніторинг. Чутливість ПСК по СЦА (>1,50) для передбачення анемії, індукованої парвовірусною інфекцією, складає 94,1%; специфічність – 93,3%; позитивні та негативні прогностичні значення – 94,1% та 93,3% відповідно. Статистично визначено значне зменшення показників ПСК по СЦА після внутрішньоутробного переливання крові (P<0,0001).

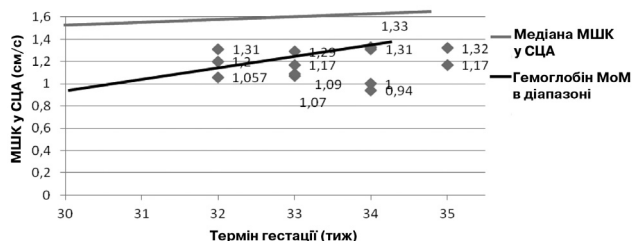
У I підгрупі за доплерометричними показниками рівень фетального гемоглобіну був в межах норми. Кордоцентез проведено п'ятьом жінкам з цієї підгрупи для визначення гемоглобіну крові плода, що знаходився в межах норми. У подальшому 9 жінок народили здорових доношених дітей, у 6 жінок пологи завершилися передчасно на 35–36-му тижні вагітності та в двох випадках діти при народженні мали помірну анемію. Перинатальних втрат в цій підгрупі не було (мал. 3).

Особливий інтерес викликали II та III підгрупи вагітних через значення доплерометричних показників, що свідчили про наявність у плодів фетальної анемії.

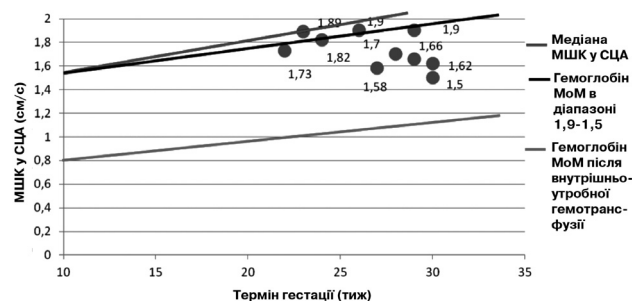
У II підгрупі у 4 плодів встановлено помірну фетальну анемію, у решти 6 плодів – тяжку анемію. У 2 плодів з тяжкою анемією виявлено асцит під час другого ультразвукографічного обстеження (див. мал. 2). Кордоцентез виконували всім вагітним з цієї підгрупи. Внутрішньоутробне переливання крові здійснювали всім вагітним з тяжкою фетальною анемією та розвитком асциту у плода як першою ознакою неімунної водянки плода.

Перинатальні втрати: плід з асцитом загинув внутрішньоутробно через тиждень після проведення кордоцентезу та переливання крові на 31-му тижні вагітності; 2 випадки антенатальної загибелі плодів у термінах 23 та 24 тиж до проведення планової внутрішньоутробної гемотрансфузії; 1 випадок ранньої неонатальної смерті в першу добу життя новонародженого гестаційним віком 26 тиж, ця вагітність ускладнилась передчасним розривом плодових оболонок та передчасними пологами через тиждень після проведення кордоцентезу (мал. 4).

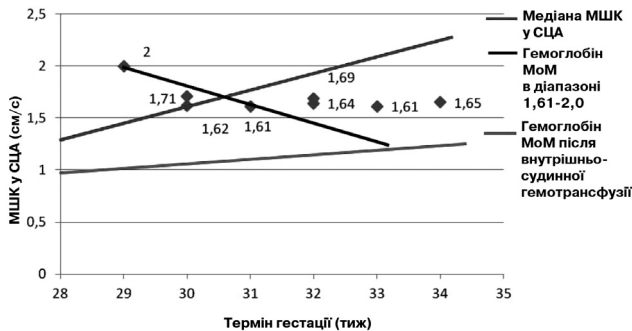
У всіх випадках серед вагітних III підгрупи за доплерометричними показниками кровотоку по середній церебральній артерії у плодів з неімунною водянкою встановлено фетальну анемію тяжкого ступеня. Кордоцентез виконували всім жінкам. Внутрішньоутробне переливання крові проведено 6 вагітним, які мали неімунну водянку плода та тяжку фетальну анемію. Трьом вагітним з неімунною водянкою плода, виявленою у термінах 32, 33 та 34 тиж вагітності проведено розродження шляхом кесарева розтину в терміні 35 тиж. Ці діти при народженні знаходились у важкому стані з тяжкою анемією та асцитом, після народження їм виконано гемотрансфузію та введено високотитрований імуноглобулін. В одному з цих випадків новонароджений помер на другу добу життя. У трьох плодів цієї підгрупи після проведення дворазового внутрішньоутробного переливання крові ознаки неімунної водянки зменшились, діти народились без ознак неімунної водянки в задовільному стані.



Мал. 3. Показники МШК в СЦА у вагітних з I підгрупи



Мал. 4. Показники МШК в СЦА у вагітних з II підгрупи



Мал. 5. Показники МШК в СЦА у вагітних з III підгрупи

Два плода з виявленою неімунною водянкою та тяжкою анемією в термінах 29 та 31 тиж загинули внутрішньоутробно до проведення гемотрансфузії, діти мали тяжку фетальну анемію, анасарку, ексудативний плеврит та перикардит (мал. 5).

Для порівняння щодо розвитку фетальної анемії у групі неінфікованих вагітних (контрольна група жінок) теж проводили моніторинг доплерометричного дослідження пікового індексу кровотоку по СЦА плодів. У цій групі не було встановлено відхилень показників. Фетальної анемії при народженні дітей у цих жінок виявлено не було.

### ВИСНОВОК

На основі проведених нами досліджень встановлена фетальна анемія, спричинена парвовірусною інфекцією, що може бути виявлена неінвазивним методом, а саме доплерографією за рахунок збільшення пікового систолічного кровотоку у середній церебральній артерії плода. Вчасна діагностика фетальної анемії дозволяє вирішити питання щодо проведення внутрішньоутробної гемотрансфузії плода, що збільшує відсоток виживання плода та попереджує негативний вплив парвовірусу В-19 на плід під час вагітності.

**Неинвазивный метод диагностики фетальной анемии у плода с неиммунной водянкой, индуцированной парвовирусной инфекцией**  
**Н.П. Бондаренко, В.П. Лакатош,**  
**О.Я. Слободяник, А.В. Аксенова**

**A non-invasive method of diagnosis of fetal anemia in the fetus with non-immune hydrops, induced by parvovirus infection**  
**N.P. Bondarenko, V.P. Lakatosh,**  
**O.J. Slobodyannik, A.V. Aksenov**

Путем доплерометрического измерения фетального пикового систолического тока крови в средней церебральной артерии определялась фетальная анемия при неиммунной водянке у плода, проводилась еженедельная ультрасонографическая диагностика с целью выявления развития неиммунной водянки плода у беременных, инфицированных парвовирусной инфекцией. Установлено, что применение данного метода у беременных, инфицированных парвовирусом В-19, способствует своевременному лечению анемии плода и предотвращает гибель плода.

By doppler measurement fetal peak systolic current of blood in MCA, the fetal anemia under non immune fetal hydrops was determined, weekly ultrasonographic diagnostics was conducted, with a view to determine the development of non immune edema in pregnancy, infected with parvovirus. It is found that, the use of such method in pregnancy infected with parvovirus B-19, facilitate timely treatment of fetal anemia and anticipate the fetal death.

**Ключевые слова:** неиммунная водянка плода, парвовирусная инфекция, средняя церебральная артерия, пиковый систолический кровоток.

**Key words:** non immune fetal hydrops, parvovirus infection, middle cerebral artery, peak systolic current of blood.

### Сведения об авторе

**Бондаренко Наталия Петровна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9

**Лакатош Владимир Павлович** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9

**Слободяник Олег Янович** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9

**Аксенова Анастасия Валериевна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9. E-mail: aks.anastasia@mail.ru

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Агеева М.И., Озерская И.А., Федорова Е.В., Митьков В.В. Допплерографическое исследование гемодинамики плода // Пособие для врачей. – М.: РМАПО, 2006. – С. 64.
2. Бондаренко Н.П., Широбок В.П.Б., Лакатош В.П., Бобир В.В., Гужевська І.В. Лабораторна діагностика та вплив на перебіг вагітності В19-парвовірусної інфекції //Здоровье женщины. – 2011. – № 5 (61): 84–87.
3. Медведев М.В. Основы доплерографии в акушерстве // Практическое пособие для врачей. – М.: Реал Тайм, 2007. – 72 с.
4. Al-Khan A., Caligiuri A., Apuzzio J. Parvovirus B19 infection during pregnancy.// Infect Dis Obstet Gynecol. 2003; 11 (3): 175–9.
5. Chan LW, Lau TK, Chung TK Fetal anaemia as a cause of fetal injury: diagnosis and management. // Curr Opin Obstet Gynecol. 2006 Apr;18 (2):100–5.
6. Chisaka H., Morita E., Yaegashi N., Sugamura K. Parvovirus B-19 and the pathogenesis of anaemia.// Rev Med Virol. 2003 Non-Dec; 13 (6): 347–59.
7. De Jong EP, de Haan TR, Kroes AC, Beersma MF, Oepkes D., Walther FJ Parvovirus B-19 infection in pregnancy.// J Clin Virol.2006 May; 36 (1):1-7.Epub 2006 Feb 20.
8. Dickinson JE, Keil AD, Charles AK Discordant fetal infection for parvovirus B19 in a dichorionic twin pregnancy // Twin Res Hum Genet.2006 Jun; 9(3):456–9.
9. 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 Jun; 24(7): 513–8.
10. Hernandez-Andrade E., Scheier M., Dezerega V., Carmo A., Nicolaidis KH Fetal middle cerebral artery peak systolic velocity in the investigation of non-immune hydrops. // Ultrasound Obstet Gynecol. 2004, May; 23(5): 442–5.
11. Makhseed M., Pacsas A., Ahmed MA., Essa SS. Pattern of parvovirus B19 infection during different trimesters of pregnancy in Kuwait.// Infect Dis Obstet Gynecol. 1999; 7(6): 287–92.
12. Marton T., Martin WL, Whittle MJ Hydrops fetalis and neonatal death from human parvovirus B19: an unusual complication.// Prenat Diagn.2005 Jun; 25(7):543–5.
13. Oppenheimer A., Jouannic JM, Carbonne B., Brodaty G., Renolleau S., Benifla JL. Contribution of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity in the management of non-immune hydrops. // J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2006 Apr; 35(2): 176–80.
14. Yaegashi N., Niinuma T., Chisaka H., Uehara S., Okamura K., Shinkawa O., Tsunoda A., Moffatt S., Sugamura K., Yajima A. Serologic study of human parvovirus B19 infection in pregnancy in Japan.// J Infect. 1999 Jan; 38(1): 30–5.

Статья поступила в редакцию 3.11.2014