

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ [ПРОЕКТ] ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И  
ПРОФИЛАКТИКЕ ВРОЖДЕННОЙ ИНФЕКЦИИ,  
ВЫЗВАННОЙ ПАРВОВИРУСОМ В19V**

## Содержание

Авторы клинических рекомендаций .....	3
Область применения .....	5
Общие положения .....	5
Методология .....	5
Термины и определения .....	8
Сокращения .....	9
Введение .....	9
Общие сведения .....	9
Этиология .....	9
Эпидемиология .....	9
Патогенез и патоморфология врожденной ПВИ .....	10
Классификации врожденной ПВИ-инфекции .....	11
Клиническая картина врожденной ПВИ-инфекции .....	11
Диагностика врожденной ПВИ .....	12
Диагностика врожденной ПВИ в антенатальном периоде .....	12
Диагностика врожденной ПВИ у детей первого года жизни .....	13
Общие положения .....	13
Критерии диагностики врожденной ПВИ. Формулировка диагнозов .....	14
Лечение врожденной ПВИ .....	15
Антенатальная терапия .....	15
Неиммунная водянка плода может разрешиться самопроизвольно после внутриутробного переливания компонентов крови, до 80 % плодов с водянкой выживают после внутриутробного переливания (С) .....	15
Постнатальная терапия .....	15
Организационные аспекты .....	15
Этиотропная терапия .....	16
Патогенетическая терапия .....	16
Симптоматическая терапия, физиотерапия .....	16
Профилактика врожденной ПВИ .....	16
Библиография .....	16

## Авторы клинических рекомендаций

Настоящие клинические рекомендации разработаны:

Фамилии, имена, отчества разработчиков	Место работы с указанием занимаемой должности, ученой степени и звания	Адрес места работы с указанием почтового индекса	Рабочий телефон с указанием кода города*
Васильев Валерий Викторович	Руководитель отдела врожденной инфекционной патологии – ведущий научный сотрудник ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России, профессор кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова, профессор, доктор медицинских наук	191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41 (кафедра – ул. Миргородская, д.3, КИБ им. С.П.Боткина, 8-е отделение)	
Володин Николай Николаевич	Президент РАСПИМ, ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева		
Горланов Игорь Александрович	Заведующий кафедрой дерматовенерологии СПбГПМУ, профессор, доктор медицинских наук	194100 Санкт-Петербург, Литовская 2, кафедра дерматовенерологии	
Горшков Дмитрий Александрович	Врач реаниматолог отделения реанимации новорожденных ФБГУ «СЗФМИЦ им. В.А.Алмазова»,	197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2	
Иванов Дмитрий Олегович	Директор института перинатологии и педиатрии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А.Алмазова», заведующий кафедрой инфекционных болезней ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова профессор, доктор медицинских наук	197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2	
Кузьмин Владимир Николаевич	Профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии, д.м.н.	Ленинский проспект, 117	
Курцер Марк Аркадьевич	Председатель совета директоров группы компаний «Мать и Дитя», член-корр РАН, профессор	МО, д. Лапино	

Леина Лариса Михайловна	Доцент кафедры дерматовенерологии СПбГПМУ, кандидат медицинских наук	194100 Санкт-Петербург, Литовская 2, кафедра дерматовенерологии	
Лобзин Юрий Владимирович	Директор ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА России, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук	197022, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 9.	
Милявская Ирина Романовна	Доцент кафедры дерматовенерологии СПбГПМУ, кандидат медицинских наук	194100 Санкт-Петербург, Литовская 2, кафедра дерматовенерологии	
Овсянников Дмитрий Юрьевич	Зав кафедрой педиатрии РУДН, д.м.н.	Москва, Ул. Миклухо Маклая, 1	
Панкратьева Людмила Леонидовна	ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, зав. Отделением, к.м.н.	Москва, ул. Саморы Машела, 1	
Петренко Юрий Валентинович	Заведующий НИЛ физиологии и патологии новорожденных института перинатологии и педиатрии ФБГУ «СЗФМИЦ им. В.А.Алмазова», главный неонатолог СЗФО России	197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2	
Федосеева Татьяна Александровна	Старший научный сотрудник НИЛ физиологии и патологии новорожденных института перинатологии и педиатрии ФБГУ «СЗФМИЦ им. В.А.Алмазова»		
Шабалов Николай Павлович	Заведующий кафедрой детских болезней Военно-медицинской Академии им. С.М. Кирова	197245, Санкт-Петербург, ул. Боткинская д. 8	

\*Вопросы и обращения к авторам Рекомендаций направляйте по электронной почте на адрес [info@raspm.ru](mailto:info@raspm.ru), указывая в теме письма «Проект клинических рекомендаций по врожденным инфекциям».

## **Область применения**

Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике врожденной инфекции, вызванной парвовирусом В19V, предназначены для применения в медицинских организациях Российской Федерации вне зависимости от формы их собственности, а так же физическими лицами, осуществляющими медицинскую помощь в частном порядке.

## **Общие положения**

Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике врожденной инфекции, вызванной парвовирусом В19V, разработаны для решения следующих задач:

- ▲ установление единых требований к порядку диагностики, лечения, реабилитации детей, больных врожденной инфекцией, вызванной парвовирусом В19V, профилактике данного заболевания;
- ▲ унификация разработок базовых программ обязательного медицинского страхования и оптимизация медицинской помощи больным детям, больным врожденной инфекцией, вызванной парвовирусом В19V;
- ▲ обеспечение оптимальных объемов, доступности и качества медицинской помощи, оказываемой пациенту в медицинской организации;
- ▲ обоснования программы государственных гарантий оказания медицинской помощи населению, в том числе и детям;
- ▲ проведения экспертизы и оценки качества медицинской помощи объективными методами и планирования мероприятий по его совершенствованию;
- ▲ выбора оптимальных технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации для конкретного больного;
- ▲ защиты прав пациента и врача при разрешении спорных и конфликтных вопросов.

Область распространения настоящих клинических рекомендаций – медицинские организации вне зависимости от их форм собственности.

## **Методология**

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE, электронную библиотеку ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)). Глубина поиска составляла 5 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- ▲ консенсус экспертов;
- ▲ оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Рейтинговая схема для оценки уровней доказательств (Таблица 1):

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические обзоры или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические обзоры или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- ▲ обзоры опубликованных мета-анализов;
- ▲ систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований, и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус

экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (таблица 2)

Сила	Описание
<b>A</b>	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор, или РКИ, оцененные, как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
<b>B</b>	группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 1++ или 1+
<b>C</b>	группа доказательств, включающая результаты исследований оцененные, как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2++
<b>D</b>	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства, из исследований, оцененных, как 2+

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points — GPPs):

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

При наличии отечественных данных по эффективности затрат на анализируемые вмешательства в рекомендованных для селекции/сбора доказательств базах данных, они учитывались при принятии решения о возможности рекомендовать их использование в клинической практике.

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались

Метод валидации рекомендаций:

▲ внешняя экспертная оценка;

▲ внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев, с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если

же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Последние изменения в настоящих рекомендациях представлены для дискуссии в предварительной версии. Предварительная версия выставлена для широкого обсуждения на сайте Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) [www.gaspm.ru](http://www.gaspm.ru), для того, чтобы лица, не участвующие в конгрессе, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации:

Сила рекомендаций (A-D), уровни доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики - good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

Ведение протокола:

Ведение клинических рекомендаций (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям (Протокол) больным менингококковой инфекцией осуществляется Институтом перинатологии и педиатрии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» и ФГБУ НИИДИ ФМБА России.

Система ведения предусматривает взаимодействие со всеми медицинскими организациями, оказывающими медицинскую помощь детям при инфекционных заболеваниях.

## Термины и определения

В данных клинических рекомендациях использованы следующие термины, определения и сокращения.

**Инфекция, вызванная парвовирусом В19V** – широко распространенное вирусное заболевание, представляющее собой серьезную проблему для иммунокомпрометированных лиц и пациентов с нарушениями кроветворения. У иммунокомпетентных пациентов парвовирус В19V является этиологическим агентом так называемой инфекционной эритемы («пятой болезни»).

**Врожденная инфекция, вызванная парвовирусом В19V** – тяжелое инфекционное заболевание плода (новорожденного), развивающееся вследствие антенатальной трансплацентарной передачи возбудителя. Характеризуется анемией, миокардитом, застойной сердечной недостаточностью, гепатитом с гемосидерозом, возможно развитие задержки психомоторного развития.



## **Сокращения**

ПВ – парвовирус В19V  
ПВИ – инфекция, вызванная парвовирусом В19V  
ИГХ – иммуногистохимический анализ  
ИФА – иммуноферментный анализ  
ИЦХ – иммуноцитохимический анализ  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
ЦНС – центральная нервная система  
(А), или (В), (С), (D) – сила рекомендаций А (В, С, D – соответственно)

## **Введение**

Инфекция, вызванная парвовирусом В19V (далее – ПВИ), является широко распространенным вирусным заболеванием.

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. Среди женщин репродуктивного возраста около 40% серонегативны и составляют группу риска по инфицированию во время беременности.

Среди 30-50 % беременных, не имеющих иммунитета к В19V, сероконверсия по специфическому Ig G выявляется в 1,5-13,5 % случаев, частота заражения значительно повышается в случае постоянного контакта беременной с детьми дошкольного возраста.

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%.

## **Общие сведения**

### **Этиология**

Парвовирус В19V является ДНК-содержащим вирусом в форме двадцатигранника, не имеющим оболочки. Геном представлен единственной цепочкой ДНК, кодирующей, помимо капсидных белков, один неструктурный белок, NS1.

Выделено три генетических группы вируса. К первому генотипу относят В19V, ко второму – штаммы Lali и A6, к генотипу 3a – штамм V9, генотипу 3b – штамм D91.1. Несмотря на генетические расхождения, спектр клинических проявлений при заражении разными генотипами вируса примерно одинаков.

Штамм В19V патогенен только для человека, а штаммы парвовируса животных не опасны для человека.

### **Эпидемиология**

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; **от матери плоду вирус передается трансплацентарно.**

Для ПВИ характерны сезонные колебания с подъемом заболеваемости в зимне-весенний период. Цикличность эпидемических вспышек составляет 3-6 лет.

После перенесенной инфекции сохраняется длительный иммунитет, однако описаны случаи повторного заражения и персистенции инфекции у лиц с ослабленным иммунитетом.

Среди беременных, не имеющих иммунитета к В19V, сероконверсия по специфическому Ig G выявляется в 1,5-13,5 % случаев, частота заражения значительно повышается в случае постоянного контакта беременной с детьми дошкольного возраста. Риск инфицирования беременных парвовирусом В19V с развитием водянки плода в 6-10 раз выше во время эпидемии, чем в межэпидемический период.

При заражении беременной парвовирусом В19V во втором триместре риск трансплацентарной передачи возбудителя с неблагоприятными последствиями значительно выше, чем в третьем триместре. Это обусловлено высоким содержанием Р-антигена на поверхности клеток трофобласта во втором триместре беременности (этот рецептор используется вирусом для проникновения в ткани плаценты) и его практически отсутствием в третьем триместре.

### ***Патогенез и патоморфология врожденной ПВИ***

Парвовирус В19V (далее – ПВ) обладает высоким сродством к клеткам-предшественникам эритроцитов, которое обусловлено присутствием на их поверхности Р-антигена, благодаря которому вирус способен проникать внутрь клетки. Р-антиген обнаружен также на поверхности эритробластов, клеток эндотелия, трофобласта, печени плода и миокарда. Люди, у которых этот антиген отсутствует, не чувствительны к ПВ, а инфицирование не приводит к развитию аплазии эритроидного ростка.

После проникновения в клетку, ПВ 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 ПВ 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 процесс кроветворения у плода переходит от желточного мешка к печеночному гемопоэзу, из-за повышения потребностей растущего плода происходит резкое увеличение количества эритроцитов, сопровождающееся одновременным сокращением продолжительности жизни красных кровяных клеток до 45-70 дней. Эти обстоятельства делают плод особенно уязвимым для факторов, влияющих на эритропоэз. Неиммунная водянка плода в 80% случаев развивается именно во втором триместре беременности (17-28 неделя гестации).

Развитие сердечной недостаточности у плода может быть как результатом тяжелой анемии, так и непосредственного воздействия ПВ на миокардоциты с последующим развитием миокардита. Плацентит, закономерно возникающий в ответ на внедрение ПВ, может привести к плацентарной недостаточности и неблагоприятным последствиям у плода, несмотря на отсутствие признаков его инфицирования.

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 10-12 день после заражения (2-3 день после начала клинических проявлений острой инфекции), в сыворотке крови регистрируются специфические иммуноглобулины Ig M, достигая максимального уровня к 21- 24 дню. Персистенция Ig M продолжается 2-3 месяца, в отдельных случаях до 6 месяцев.

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. Механизм этого явления неизвестен.

Имеются отдельные сообщения о связи этого заболевания плода с пороками ЦНС, лицевой части черепа, глаз.

### ***Классификации врожденной ПВИ-инфекции***

МКБ-10:

R35.8 Другие врожденные вирусные инфекционные заболевания

Клиническая классификация:

- врожденная ПВИ-инфекция, манифестная форма (с указанием степени тяжести – легкая, средней степени тяжести, тяжелая, крайне тяжелая, и доминирующих клинических проявлений);

- врожденная ПВИ-инфекция, субклиническая форма.

### ***Клиническая картина врожденной ПВИ-инфекции***

*Инкубационный период* составляет 4-14 дней.

Клиническими проявлениями манифестной формы врожденной ПВИ являются неиммунная водянка плода и новорожденного, анемия, миокардит, застойная сердечная недостаточность, сопровождающиеся нейтропенией, тромбоцитопенией или панцитопенией (В).

Данные о повышении риска развития врожденных аномалий у плода при врожденной ПВИ противоречивы, отдельные исследователи сообщают о связи этого заболевания плода с пороками ЦНС, лицевой части черепа, глаз (С). Однако большинство зарубежных источников отрицают связь между инфицированием В19 и развитием «истинных», связанных с повреждением генома, врожденных уродств (С).

К неонатальным последствиям врожденной ПВИ относятся печеночная недостаточность, миокардит, посттрансфузионная анемия (если применялась внутриутробная гемотрансфузия), отставание в психомоторном развитии и патологию ЦНС (В). Тяжелая длительная ПВ-ассоциированная анемия может являться причиной неврологических нарушений у новорожденных (С).

Субклиническая форма врожденной ПВИ характеризуется отсутствием значимых клинико-лабораторных проявлений и диагностируется по результатам лабораторных исследований (см. Диагностика врожденной ПВИ).

## Диагностика врожденной ПВИ

### Диагностика врожденной ПВИ в антенатальном периоде

Основной группой риска развития врожденной ПВИ являются серонегативные беременные (В) (частота повторного заражения ПВ во время беременности является низкой, риск трансплацентарной передачи возбудителя в этой ситуации не превышает 4 %) (С).

Обследование беременных с целью оценки риска врожденной ПВИ федеральными документами не предусмотрено, но может реализовываться на региональном уровне.

Для диагностики ПВИ инфекции у беременной рекомендуется использовать серологические методы определения специфических иммуноглобулинов в сыворотке крови и количественную ПЦР для определения уровня вирусемии (В).

Рекомендуемая интерпретация результатов серологического обследования беременной (С):

- Выявление специфических Ig G при отсутствии Ig M свидетельствует о наличии иммунитета у женщины, при этом риск врожденной инфекции отсутствует.
- При отсутствии иммуноглобулинов Ig M и Ig G беременная считается неиммунной и относится к группе риска возможного заражения парвовирусом. Подобные результаты серологии также характерны для инкубационного периода, поэтому необходимо повторить исследование через 2-4 недели.
- В случае обнаружения Ig M, при отсутствии Ig G речь идет о недавнем инфицировании или возможен ложноположительный результат. Рекомендуется повторить исследование через 2 недели для подтверждения сероконверсии.
- Одновременное присутствие Ig M и IgG подтверждает острую инфекцию парвовирусом В19 или недавнее инфицирование. Нарастание количества Ig G в динамике расценивается как сравнительно недавнее инфицирование, а снижение титра считается признаком заражения более 6 месяцев назад.

Обнаружение парвовирусной ДНК в крови беременной методом ПЦР является доказательством заражения и указывает на острый период инфекции (при уровне вирусемии  $> 6 \log$ ) (С).

После подтверждения острой ПВИ рекомендуется УЗИ-мониторинг состояния плода с целью своевременной диагностики развития неиммунной водянки. каждые 2 недели в течение 8-12 недель после диагностирования острой ПВИ (С).

В случае развития *неиммунной водянки*, выявляются следующие УЗИ признаки у плода: асцит, отек подкожной клетчатки, плевральный и перикардиальный выпот, отек плаценты, многоводие и кардиомегалия как результат развившейся сердечной недостаточности (С).

Если беременная указывает на уменьшение подвижности плода, следует предложить женщине ежедневно фиксировать частоту движений плода (С).

Косвенные признаки врожденной ПВИ плода – увеличение сердечного выброса и снижения вязкости плазмы при определении пиковой скорости систолического выброса средней мозговой артерии и скорости венозного потока при доплерографии (С), снижение уровня гемоглобина плода (при проведении хордоцентеза) (С).

Для доказательства поражения плода наиболее информативными являются обнаружение вирусного материала методами ПЦР и лигазной цепной реакции в амниотической жидкости, крови плода (при хордоцентезе), в образцах тканей

плаценты и умерших плодов (С). Может использоваться гистологическое выявление специфических ядерных включений в клетках эритроидного ростка на фиксированных препаратах плаценты или тканей плода (С).

Следует учитывать, что в РФ подозрение на врожденную инфекцию не является основанием для проведения амниоцентеза (кордоцентеза).

## **Диагностика врожденной ПВИ у детей первого года жизни**

### **Общие положения**

Показания к лабораторно-инструментальному обследованию для исключения/верификации врожденной ПВИ у детей первого года жизни:

- наличие у новорожденного клинических признаков врожденной инфекции безотносительно к возможной этиологии;
- документированная первичная/повторная ПВИ у матери во время беременности независимо от наличия/отсутствия клинических проявлений заболевания у ребенка;
- признаки поражения последа ПВ при патоморфологическом исследовании, а также выявление антигенов ПВ в последе иммуногистохимическим (далее – ИГХ) или иммуноцитохимическим (далее – ИЦХ) методами, генетического материала возбудителя методом ПЦР (если такие исследования проводились);
- признаки инфекции плода, выявленные антенатально.

Базовые исследования (общий анализ крови, мочи, биохимические исследования крови, нейровизуализация, люмбальная пункция, исследования ликвора и др.) выполняются по общим показаниям.

Необходимый минимум исследований для этиологической верификации заболевания при подозрении на врожденную ПВИ у **новорожденных**:

- исследование сыворотки крови (ликвора) новорожденного (**и матери, субстрат – сыворотка крови**) одновременно количественно на Ig M и Ig G к антигенам ПВ методом ИФА (или ХЛИА) с указанием пороговых значений чувствительности по данной тест-системе (для Ig G – в МЕ/мл, для Ig M – в условных единицах, в виде коэффициента позитивности или величин оптической плотности исследуемого образца и положительной контрольной сыворотки) (B);
- исследование крови, ликвора на наличие генетического материала ПВ методом ПЦР (B);
- исследование тех же биосубстратов на наличие антигенов ПВ методами ИЦХ, ИГХ с использованием моноклональных сывороток) (С), в реакции иммунофлюоресценции (D).

Другие лабораторные и инструментальные исследования выполняются по клиническим показаниям.

Базовые исследования и первичное обследование для установления этиологии врожденной инфекции выполняется в максимально ранние сроки жизни (в родильном доме). При переводе новорожденного в отделение патологии новорожденных (детской больницы, перинатального центра и др.) результаты исследований, выполненных в родильном доме, вносятся в переводной эпикриз с обязательным указанием даты забора биологических образцов, порогов чувствительности тест-систем и контактной информации лабораторий, проводивших исследование.

Если первичное обследование в родильном доме не выполнено, оно должно быть проведено в отделении патологии новорожденных в течение первых суток

после поступления больного. При этом следует учитывать, что повторные лабораторные исследования целесообразно выполнять в той же лаборатории, где были выполнены первичные (D).

Если в родильном доме по результатам наблюдения матери во время беременности документирована первичная/повторная ПВИ или такую возможность нельзя было исключить), или выявлялись антенатальные признаки врожденных инфекций, но клинических проявлений врожденной ПВИ у новорожденного в период пребывания в родильном доме не выявлено, мать и ребенок выписываются под наблюдение педиатра и инфекциониста поликлиники. В выписном эпикризе максимально подробно указываются результаты проведенных исследований (или даты забора биологических образцов с указанием – «в работе») с указанием порогов чувствительности серологических реакций и контактная информация лабораторий, выполнявших исследования.

Если в этих ситуациях окончательный диагноз не сформулирован в родильном доме (исследования не проводились или их результаты не были получены), в рекомендациях по выписке указывается необходимость обследования новорожденного и реализации динамического наблюдения в амбулаторных условиях для исключения/подтверждения врожденной ПВИ.

В этом случае верификация (исключение) врожденной ПВИ осуществляется амбулаторно специалистами детской поликлиники (педиатр, инфекционист) на основании исследований уровней специфических антител и авидности Ig G в сыворотке крови, результатов ПЦР и ИЦХ в доступных биологических субстратах, выполненных в динамике (С). При невозможности выполнить ПЦР- и ИЦХ-исследования и недостаточной информативности динамических серологических исследований для дополнительного обследования ребенок должен быть направлен в перинатальный центр (или другое учреждение, осуществляющее полноценное обследование и лечение детей, больных врожденными инфекциями, определенное локальными руководящими документами).

Другие лабораторные и инструментальные исследования (биохимические, лучевые и т.д.) на амбулаторном этапе выполняются по клиническим показаниям.

С целью диагностики врожденного токсоплазмоза в антенатальном периоде проведение биопсии хориона нецелесообразно. Наиболее оптимальным методом диагностики является амниоцентез и кордоцентез. При этом принятие решения о проведении инвазивной диагностики должно осуществляться комиссионно с участием инфекциониста и неонатолога.

### ***Критерии диагностики врожденной ПВИ. Формулировка диагнозов***

Диагноз **«Врожденная ПВИ, манифестная форма»** устанавливается новорожденному **при наличии клинических проявлений** заболевания, **и этиологической верификации** одним из следующих способов:

- наличия положительной ПЦР в крови, ликворе (В) или выявлении антигенов ПВ методом ИЦХ в мазках-отпечатках, в заведомо стерильных субстратах (кровь, ликвор) (С);

- обнаружение специфических Ig M в количестве в 2 и более раз превышающем порог чувствительности реакции (выявленных дважды с интервалом между исследованиями 5-7 суток методами ИФА или ХЛИА) (С);

- идентификации ПВ вирусологическим методом в заведомо стерильных образцах в первые две недели жизни (А).

Степень тяжести манифестной формы врожденной ПВИ определяется на основании комплексной оценки клинико-лабораторных проявлений (степень

анемии, наличие миокардита, сердечной недостаточности и их выраженность).

Диагноз субклинической формы врожденной ПВИ устанавливается в случае отсутствия у ребенка первого года жизни клинико-лабораторных и инструментальных признаков заболевания при выявлении сероконверсии (в первые 3 месяца жизни) (С), либо положительной ПЦР (В), либо персистенции специфических Ig G в течение первых 12 месяцев жизни (С).

При формулировке диагноза указывается нозологическая форма с указанием способа этиологической верификации диагноза («врожденная парвовирусная В19V инфекция (ПЦР положительна от... , кровь)»), клиническая форма (манифестная, субклиническая), степень тяжести, основные проявления (анемия ... степени, миокардит от ..., и т.д.).

## **Лечение врожденной ПВИ**

### ***Антенатальная терапия***

Парвовирус не чувствителен ко всем современным противовирусным препаратам.

Внутриутробная гемотрансфузия (эритромаасса) показана при тяжелой анемии плода – гемоглобин ниже 80 г/л (В). При необходимости – трансфузии тромбоцитарной массы, лейкоконцентрата (В).

Неиммунная водянка плода может разрешиться самопроизвольно после внутриутробного переливания компонентов крови, до 80 % плодов с водянкой выживают после внутриутробного переливания (С).

При подтверждении врожденной ПВИ после 32 недели гестации рекомендуются досрочные роды (цель – ускорить созревание легочной ткани и увеличить насыщаемость гемоглобина кислородом) (С).

### ***Постнатальная терапия***

### **Организационные аспекты**

Лечение **новорожденных с врожденной ПВИ проводится в стационарных условиях** и должно быть начато сразу же после постановки предварительного диагноза, не дожидаясь результатов этиологической верификации заболевания (В).

В условиях родильного дома применяются патогенетические, включая трансфузии компонентов крови, и симптоматические средства, при необходимости проводятся реанимационные мероприятия (В). Ребенок должен быть переведен в отделение патологии новорожденных (детской многопрофильной больницы, регионального перинатального центра – в зависимости от принятой в регионе практики) в максимально возможные ранние сроки (D).

Лечение должно быть полностью закончено в период пребывания ребенка в стационаре.

Лечение на амбулаторном этапе проводится специалистами поликлиники (педиатр, инфекционист – обязательно, другие специалисты – при наличии показаний) с учетом установленного окончательного диагноза, рекомендаций родильного дома, специалистов отделения патологии новорожденных, сформулированных в соответствующих выписках, а так же специалистов перинатальных центров или других учреждений, определенных локальными руководящими документами, осуществляющих полноценное обследование и лечение детей, больных врожденными инфекциями).

Рекомендации по организации питания и режиму определяются наличием и

степенью выраженности нарушений со стороны органов и систем.

### **Этиотропная терапия**

Этиотропная терапия не разработана (D). Попытки использовать в лечении введение высокотитражных специфических Ig G показали ограниченную эффективность этих методик (C), в РФ эти препараты не зарегистрированы.

### **Патогенетическая терапия**

Заместительная патогенетическая терапия путем внутривенных трансфузий компонентов крови является основой терапии врожденной ПВИ (B). Состав вводимых компонентов крови, объем, кратность введения определяются динамикой клинико-лабораторных показателей (B).

**Интенсивная терапия** осуществляется по общим правилам, принятым в реаниматологической практике.

### **Симптоматическая терапия, физиотерапия**

Симптоматическая терапия, физиотерапевтические методы лечения применяются в качестве составляющей части комплексной терапии. Перечень конкретных методик и способы их применения зависят так же от доминирующих клинических проявлений (C).

### **Профилактика врожденной ПВИ**

Показана безопасность и иммуногенность рекомбинантной вакцины, однако в практической медицине она до сих пор не нашла широкого применения (C).

Лабораторный скрининг женщин, планирующих беременность, и беременных на наличие/отсутствие антител к ПВ не регламентирован на федеральном уровне.

Согласно зарубежным рекомендациям, обследованию на ПВИ (детекция специфических Ig M, Ig G и ПЦР крови) подлежат беременные с клинической симптоматикой (сыпь, артралгия), подвергшиеся контакту с больным, работающие с детьми дошкольного возраста или имеющие детей дошкольного возраста, особенно посещающих дошкольные учреждения (B).

### **Библиография**

1. Allander T. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples / Allander T., Tammi M. T., Eriksson A, Bjerckner A., Tiveljung-Lindell A., Andersson B. / Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. –2005. –Vol.102. –P.12891-12896.
2. Anderson M. J. Experimental parvoviral infection in humans / Anderson M. J., Higgins P. G., Davis L. R., Willman J. S., Jones S. E., Kidd I. M., Pattison J. R., Tyrrell D. A. // J. Infect. Dis. – 1985. –Vol. 152. –P. 257-265.
3. Ballou W.R. Safety and immunogenicity of a recombinant parvovirus B19 vaccine formulated with MF59C / Ballou W.R. , Reed J.L., Noble W., Young N.S., Koenig S. //J. Infect. Dis. –2003. –Vol. 187. –P.675–678.
4. Butchko A.R. Comparison of three commercially available serologic assays used to detect human parvovirus B19-specific immunoglobulin M (IgM) and IgG antibodies in sera of pregnant women / Butchko A.R., Jordan J.A. // J. Clin. Microbiol. – 2004. –Vol. 42. –P. 3191-3195.
5. Crane J. Parvovirus B 19 infection in pregnancy / Crane J., Mundle W., Boucoiran I.; Maternal Fetal Medicine Committee, Gagnon R., Bujold E., Basso M. et al // J Obstet Gynaecol Can. –2014. –Vol. 36. – № 12. –P. 1107-16.



6. Elnifro E. Seroprevalence of parvovirus B19 among pregnant women in Tripoli, Libya / Elnifro E., Nisha A.K., Almabsoot M., Daeki A., Mujber N., Muscat J. // *J. Infect. Dev. Ctries.* – 2009. –Vol. 3. –P. 218-220.
7. Enders M. Current epidemiological aspects of human parvovirus B19 infection during pregnancy and childhood in the western part of Germany / Enders M., Weidner A., Enders G. // *Epidemiol. Infect.* –2007. –Vol. 135. –P. 563-569.
8. Enders M. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases / Enders M., Weidner A., Zoellner I., Searle K., Enders G. // *Prenat. Diagn.* – 2004. –Vol. 24, № 7. –P.513-518.
9. Jones M. S. New DNA viruses identified in patients with acute viral infection syndrome / Jones M. S., Kapoor A., Lukashov V.V., Simmonds P., Hecht F., Delwart E. // *J. Virol.* –2005. –Vol.79. –P.8230-8236.
10. Kaufmann B. The structure of human parvovirus B19 / Kaufmann B., Simpson A.A., Rossmann M.G. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* –2004. –Vol. 101. –P.11628-11633.
11. Kelly H.A. The age-specific prevalence of human parvovirus immunity in Victoria, Australia compared with other parts of the world / Kelly H.A., Siebert D., Hammond R., Leydon J., Kiely P., Maskill W. // *Epidemiol. Infect.* –2000. –Vol. 124. –P. 449-457.
12. Koch W.C. Fifth (human parvovirus) and sixth (herpesvirus 6) diseases / Koch W.C. // *Curr. Opin. Infect. Dis.* –2001. –Vol. 14. –P.343-356.
13. Koppelman M.H.G.M. Quantitative real-time detection of parvovirus B19 DNA in plasma / Koppelman M.H.G.M., Cuypers H.T.M., Emrich T., Zaaijer H.L. // *Transfusion.* – 2004. –Vol 44, № 1. –P. 97-103.
14. Lassen J. Parvovirus B19 infection in pregnancy and subsequent morbidity and mortality in offspring / Lassen J., Bager P., Wohlfahrt J., Böttiger B., Melbye M. // *Int J Epidemiol.* –2013. –Vol. 42. –№ 4. –P. 1070-1076.
15. Lindenburg I.T. Long-term neurodevelopmental and cardiovascular outcome after intrauterine transfusions for feyala anaemia: a review / Lindenburg I.T., van Klink J.M., Smits-Wintjens V.E., van Kamp I.L., Oepkes D., Lopriore E. // *Prenat Diagn.* –2013. –Vol. 33. –№ 9. –P. 815-822.
16. Matsuda H. Intrauterine therapy for parvovirus B19 infected symptomatic fetus using B19 IgG-rich high titer gammaglobulin/ Matsuda H., Sakaguchi K., Shibasaki T., Takahashi H., et al. // *J. Perinat. Med.* – 2005. –Vol. 33, № 6. –P. 561-563.
17. Morgan-Capner P. Guidelines on the management of, and exposure to, rash illness in pregnancy (including consideration of relevant antibody screening programmes in pregnancy) / Morgan-Capner P., Crowcroft N.S. // *Commun. Dis. Public Health* – 2002. –Vol. 5. –P. 59-71.
18. Mossong J. Parvovirus B19 infection in five European countries: seroepidemiology, force of infection and maternal risk of infection / Mossong J., Hens N., Friederichs V., Davidkin I., Broman M., et al. // *Epidemiol. Infect.* – 2008. –Vol. 136. –P.1059-1068.
19. Nagel H.T. Long-term outcome after fetal transfusion for hydrops associated with parvovirus B19 infection / Nagel H.T., de Haan T.R., Vandenbussche F.P., Oepkes D., Walther F.J. // *Obstet. Gynecol.* – 2007. –Vol. 109. –P. 42-47.
20. Nicolay N. Clinical and epidemiological aspects of parvovirus B19 infections in Ireland, January 1996–June 2008 / Nicolay N., Cotter S. // *Euro Surveill.* – 2009. –Vol. 14. –P.1-5.
21. Norja P. Bioportfolio: lifelong persistence of variant and prototypic erythrovirus DNA genomes in human tissue / Norja P., Hokynar K., Aaltonen L.M., Chen R., Ranki A. et al // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* –2006. –Vol. 103. –P.7450-7453.
22. Nunoue T. Human fetal infection with parvovirus B19: maternal infection time in gestation, viral persistence and fetal prognosis / Nunoue T., Kusuhara K., Hara T. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2002. –Vol. 21, № 12. –P. 1133-1136.

23. O'Malley A. Parvovirus infects cardiac myocytes in hydrops fetalis / O'Malley A., Barry-Kinsella C., Hughes C., Kelehan P., Devaney D., et al. // *Pediatr. Dev. Pathol.* – 2003. –Vol. 6, № 5. –P. 414-420.
24. Palmer G.A. A nonproliferating parvovirus vaccine vector elicits sustained, protective humoral immunity following a single intravenous or intranasal inoculation / Palmer G.A., Brogdon J.L., Constant S.L., Tattersall P. // *J. Virol.* – 2004. –Vol. 78. –P.1101-1108.
25. Riipinen A. Parvovirus b19 infection in fetal deaths / Riipinen A., Väisänen E., Nuutila M., Sallmen M., Karikoski R., et al. // *Clin. Infect. Dis.* –2008. –Vol. 47, № 12. –P. 1519-1525.
26. Savarese I. Atypical manifestations of congenital parvovirus B19 infection / Savarese I., De Carolis M.P., Costa S., De Rosa G., De Carolis S., et al. // *Eur. J. Pediatr.* – 2008. –Vol. 167, № 12. –P. 1463-1466.
27. Servant-Delmas A. Advances in human B19 erythrovirus biology / Servant-Delmas A., Lefrère J-J., Morinet F., Pillet S., // *J. Virol.* –2010. –Vol. 84, № 19 –P. 9658–9665.
28. Simms R.A. Management and outcome of pregnancies with parvovirus B19 infection over seven years in a tertiary fetal medicine unit / Simms R.A., Liebling R.E., Patel R.R., Denbow M.L., Abdel-Fattah S.A., et al. // *Fetal Diagn. Ther.* – 2009. –Vol. 25. –P. 373-378.
29. Stelma F.F. Occupational risk of human cytomegalovirus and parvovirus B19 infection in female day care personnel in the Netherlands; a study based on seroprevalence / Stelma F.F., Smismans A., Goossens V.J., Bruggeman C.A., Hoebe C.J. // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* –2009. –Vol. 28. –P. 393-397.
30. Васильев В.В. Парвовирусная (B19V) инфекция у беременных и детей раннего возраста / Васильев В.В., Мурина Е.А., Сидоренко С.В., Мукомолова А.Л. и соавт. // *Журнал инфектологии.* -2011. - Т. 3, № 4. –С.26-33.
31. Дудина К.Р. Парвовирусная 19 инфекция и ее клинические проявления / Дудина К.Р., Знойко О.О., Ющук Н.Д. // *Тер. архив.* –2007. –Т. 79, № 11. –С.75-78.
32. Курцер М.А. Неиммунная водянка плода: диагностика и тактика / Курцер М.А., Гнетецкая В.А., Мальмберг О.Л., Белковская М.Э., Лукаш Е.Н. и соавт. // *Акушерство и гинекология.* –2009. –№ 2. –С. 37-40.
33. Матвеев В.А. Клинико-лабораторная характеристика B19 парвовирусной инфекции / Матвеев В.А., Прощаева Н.В., Самойлович Е.О., Ермолович М.А. // *Инфекционные болезни.* –2008. –Т. 6, № 3. –С. 33-37.
34. Филатова Е.В. Определение маркеров парвовируса В 19 в крови доноров / Филатова Е.В., Зубкова Н.В., Новикова Н.А., Голицина Л.Н., Кузнецов К.В. // *Журн. Микробиологии.* –2010. –№ 5. –с.67-70.
35. Цвиркун О.В. Клинико-эпидемиологические особенности вспышки инфекционной эритемы / Цвиркун О.В., Москалева Т.Н., Герасимова А.Г., Тихонова Н.Т., Чава О.О., и соавт. // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* –2005. –№ 2. –С. 21-25.