

ПАРВОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ В19 В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ

Ушакова Р.А.

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ, Екатеринбург

PARVOVIRUS B19 INFECTION B19 IN THE PRACTICE OF A PEDIATRICIAN: FEATURES OF CLINICAL MANIFESTATIONS AND WAYS TO SOLVE THE PROBLEM

Ushakova R.A.

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Ural state medical university» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg

Аннотация. Желтуха может быть клиническим маркёром врождённого гепатита, билиарной атрезии, генетически детерминированных заболеваний. Поражения гепатобилиарной системы у новорождённых и детей первого года жизни часто инициируются инфекционными факторами риска. Актуальность изучаемой проблемы обусловлена высокой частотой распространения врождённых инфекций, затратными технологиями, направленными на поиск этиологически значимых факторов риска, лечение. Полноценная программа обследования, проведённая в предельно короткие сроки, позволяет обнаружить маркёры активной репликации TORCH-ассоциированных инфекций на раннем этапе прогрессирования болезни, помогает предложить пациентам персонализированную программу лечения. Автором представлены и описаны материалы собственных наблюдений за детьми с врождённым гепатитом парвовирусной этиологии, а положительный опыт позволил оформить патент на изобретение «Способ лечения парвовирусной инфекции В19 у детей раннего возраста».

Ключевые слова: парвовирусная инфекция, новорожденные, дети, желтуха, гепатит.

Annotation. Jaundice can be a clinical marker of congenital hepatitis, biliary atresia, genetically determined diseases. Lesions of the hepatobiliary system in newborns and children of the first year of life are often initiated by infectious risk factors. The relevance of the problem under study is due to the high frequency of the spread of congenital infections, costly technologies aimed at finding etiologically significant risk factors, and treatment. A full-fledged examination program, carried out in an extremely short time, allows detecting markers of active replication of TORCH-associated infections at an early stage of disease progression, and helps to offer patients a personalized treatment program. The author presents and describes the materials of his own observations of children with congenital hepatitis of parvovirus etiology, and the positive experience allowed him to file a patent for the invention “Method for the treatment of parvovirus infection B19 in young children.”

Key words: parvovirus infection, newborns, children, jaundice, hepatitis.

Введение

Парвовирусная инфекция В19 (ПВИ) широко распространена в человеческой популяции и часто дебютирует в виде инфекционной эритемы. Однако у беременных женщин вирус может приводить к спонтанному аборт, многоводию, водянке и анемии плода, возможно мертворождение [1, 2, 3, 4, 10].

Парвовирус В19 (PV В19) – мелкий вирус, содержащий одноцепочечную ДНК, является патогенным для человека, впервые выделен из крови здоровых доноров в 1975 году. Мишенью для вируса является Р-антиген клеток эритроцитарного ростка костного мозга, который обнаружен также на клетках плаценты, миокарда, синовиальной оболочки, эндотелии сосудов, гепатоцитах. Лизис «красных клеток» костного мозга приводит к тяжёлой форме анемии, возможно также снижение числа тромбоцитов, гранулоцитов, лимфоцитов. Вирус передаётся воздушно-капельным путём, интенсивно распространяясь среди школьников в феврале-мае. Доля серопозитивных детей младше 5 лет достигает 2-9%, у детей от 5 до 18 лет – 40-60%, у взрослых – 60-85% [1, 2, 4].

Парвовирус В19 вызывает инфекционную эритему, которая описывается за рубежом как «пятая болезнь», острый артрит, апластические кризы у больных с гемолитической анемией [1, 5, 6, 7, 9]. Для инфекционной эритемы характерны яркие пятна на лице по типу «отшлепанных щёк», может быть мелкое шелушение. Затем сыпь распространяется на туловище, руки, ягодицы, напоминает кружево, сопровождается зудом, исчезает и вновь появляется. Сыпь становится яркой под действием тепла или солнца, может быть атипичной везикуло-папулёзной, у ½ больных увеличиваются заднешейные лимфоузлы. Артриты при парвовирусной инфекции чаще наблюдаются у лиц женского пола, бывают симметричными, поражаются межфаланговые суставы кисти, лучезапястные, голеностопные и коленные суставы [2, 5, 7].

Вертикальная передача вируса от матери плоду происходит в 1-3% случаев. Большинство беременных женщин, инфицируясь, переносят болезнь атипично, бессимптомно [2]. Наибольший риск заражения плода отмечается в 10-26 недель гестации при первичной инфекции у беременной женщины, риск инфицирования возрастает в родах или *in utero* до 5-10% [1, 3]. Врождённая ПВИ проявляется неиммунной водянкой плода и новорождённого в 18-27% случаев, которая напоминает отёчно-анемическую форму гемолитической болезни новорождённых (ГБН), описаны случаи вирусного кардита и гепатита с гемосидерозом печени. При УЗ-исследовании плода, заражённого вирусом, выявляют асцит, отёк кожи, плевральный и перикардальный выпот. У новорождённых прогрессивно нарастают желтуха и анемия, отмечается пастозность и отёчность тканей, наблюдается гепато-лиенальный синдром, может развиваться холестатический гепатит, печёночная недостаточность с кровотечением, регистрируется ПП ЦНС гипоксически-ишемического генеза, внутричерепная гипертензия. Отдалёнными последствиями врождённой ПВИ являются апластические кризы у больных гемолитической анемией, резидуальные явления ПП ЦНС, возможно хроническое течение гепатита [4].

Этиотропная терапия ПВИ у детей раннего возраста не разработана [1, 2, 3, 4]. Правильно выбранная диагностическая тактика даёт шанс предложить оптимальный вариант персонифицированного протокола лечения и прогнозировать благоприятный исход заболевания [8, 10].

Цель исследования – изучить особенности анамнеза и клинико-лабораторных проявлений врожденного гепатита у детей первого года жизни, инфицированных парвовирусом В19, и предложить пути оптимизации протокола лечения.

Материалы и методы исследования

Применяли стандартный протокол клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования. С целью идентификации возбудителей вирусных гепатитов и TORCH-комплекса использовали тест-системы для ИФА и ПЦР-диагностики. Определяли маркеры хламидиоза (*Chl.trachomatis*, *Chl.pn.*), микоплазма (*Mycو.hom.*, *Mycو.gen.*, *Mycو.pn.*, *Ur.urea.*), вирусных гепатитов (HBV, HCV), герпесвирусных инфекций (HSV1, HSV2, HHV4 – EBV, HHV5 – CMV, HHV6, HHV7), токсоплазма (*Toxo*), парвовируса (PVB19), краснухи (Rub) и ВИЧ (HIV). Проводили медико-генетическое консультирование детей с идентификацией наследственных заболеваний фенилкетонурия, галактоземия, врожденный гипотиреоз, муковисцидоз, адреногенитальный синдром, а также определяли уровень альфа-фетопротеина (AFP), креатинфосфокиназы (КФК), глюкозы, α 1-антитрипсина (α 1-AT), ферритина, церулоплазмина и меди. На этапах обследования и проведения персонализированной терапии было получено информированное согласие родителей.

Результаты исследования и их обсуждение

Проблема ПВИ остаётся актуальной из-за доступной легкости путей реализации инфицирования. Крайне редкое предложение по обследованию беременных женщин и детей раннего возраста на выявление маркёров PV B19 позволяет предполагать, что часть случаев врожденных инфекций «неопределённой этиологии» имеет связь с возможной транспланцитарной передачей возбудителя. В настоящее время предложения по специфическому лечению заболевания нет. Согласно имеющимся данным, при тяжелых формах анемии и апластических кризах, которые являются вариантами течения ПВИ, требуются неотложные меры, как ингаляция кислорода, переливание препаратов крови, эритроциты либо вводится иммуноглобулин внутривенно [1, 2, 4]. Чаще всего проводится симптоматическое лечение и поддерживающая терапия. С целью демонстрации положительного опыта применения индивидуального протокола лечения приводится описание одного клинического случая из практики (табл. 1).

Мальчик Г., родился доношенным, масса 3200 г., длина 49 см. Во время первой беременности произошел выкидыш. Женщина во время настоящей беременности наблюдалась с признаками маловодия, ХФПН, констатирована хроническая гипоксия плода. Ребёнок по шкале Апгар был оценен на 4/5/6 баллов, в течение 4-х дней находился на ИВЛ, быстро анемизировался до 3-й степени: уровень гемоглобина к 12-му дню жизни составил 86 г/л, на 21-й день снизился до 63 г/л, отмечались тромбоцитопения до $93 \cdot 10^9$ /л и нейтропения 900 клеток. Желтуха длилась три недели, но с 4-го дня жизни у ребёнка отмечали проявления гепатита в виде повышения ферментов печени: АЛТ 498,7 ед/л и АСТ 199,3 ед/л. При осмотре регистрировали увеличение размеров печени и селезёнки. Далее было зафиксировано увеличение шейных лимфатических узлов и диагностированы перинатальное поражение ЦНС (ПП ЦНС), миотонический синдром. Первоначально в отделении патологии новорождённых ребёнку до 14-го дня жизни провели антибактериальную терапию, инфузионную терапию, вводили викасол. Препараты феррум лек, фолиевую кислоту и рекормон назначили для лечения анемии неясного генеза. Неонатологи провели обследование на маркёры TORCH-инфекций, были исключены бактериальный сепсис, листериоз, токсоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция, Эпштейна-Барр и герпесвирусные инфекции 1, 2, 6 типов, хламидиоз, микоплазмоз, сифилис, ВИЧ-инфекция, врождённая краснуха, гепатиты В и С.

Ребёнок был выписан домой, но мальчик мало прибывал в весе, гемоглобин нарастал медленно: в возрасте 1,5 мес. – 78 г/л, в 3 мес. – 96 г/л. Врачи-гематологи предложили наблюдение в динамике, не могли объяснить причину болезни, регулярно оформляли медицинский отвод от прививок. При обследовании в возрасте 1,5 месяцев повторно были исключены TORCH-ассоциированные заболевания, а в 2 месяца выявили маркёры парвовирусной инфекции В19. При УЗ-исследовании в возрасте 2-х месяцев зафиксировали увеличение размеров печени и селезёнки. В дальнейшем на протяжении трёх месяцев был проведен протокол рекомендованной терапии [8]. На фоне лечения нормализовались размеры печени и селезёнки, показатели гемоглобина и ферментов достигли возрастной нормы, антропометрические данные соответствовали возрастным стандартам.

Информацию о втором клиническом случае можно найти в таблице 1.

Поскольку вирусемия сохраняется на высоком уровне чаще всего не более недели, то ПЦР-тестирование рекомендуется проводить в дебюте острого заболевания на 5-12-й день [1]. Специфические же антитела класса IgM достигают пика к 21-24 дню болезни, персистируя продолжительное время до 3-4 месяцев. Принимая во внимание тот факт, что они могут быть достоверными маркерами врожденной инфекции, врач-педиатр может смело планировать обследование младенца с затянувшейся желтухой и синдромом цитолиза на фоне длительной некупируемой анемии на предмет идентификации парвовирусной инфекции В19 (табл. 1).

Таблица 1

**Динамика анамнестических и клинико-лабораторных данных
на примере двух клинических случаев заболевания гепатитом детей при
парвовирусной инфекции В19**

Признаки	1 клинический случай	2 клинический случай
Течение беременности	1я беременность – выкидыш; 2я беременность, 1е роды: маловодие, ХФПН, хроническая гипоксия плода.	1я беременность, 1е роды: Rh-фактор отрицательный, без нарастания титров. За месяц до родов было ОРЗ.
Новорожденный	ГВ 39 недель, М3200 г.; L49 см.	ГВ 39-40 недель, М3340 г.; L51 см.
Оценка по Апгар	4/5/6 баллов	4/5/7 баллов
Особенности течения периода новорожденности	ИВЛ 4 дня. ОБил 118 мкмоль/л. Нв 86 г/л (12д.); Нв 63 г/л (21д.). Тр-пения $93 \cdot 10^9$ /л; N-пения 900 кл. Желтуха. ОБил 65,6 мкмоль/л (21д.) АлАТ 498,7 ед/л и АсАТ 199,3 ед/л	ОБил 277 мкмоль/л. Нв 80 г/л. ЗПК однократно. Сыпь по типу «потницы». Желтуха. ОБил 45,0 мкмоль/л (21д.) АлАТ 75,5 ед/л и АсАТ 55,8 ед/л
Ребенок, 1,5 мес. Затяжная желтуха. Цитолиз.	Нв 78 г/л. ЖДА 2 ст. Желтуха. ОБил 45 мкмоль/л. АлАТ 186,4 ед/л и АсАТ 122,2 ед/л	Нв 89 г/л. ЖДА 2 ст. Желтуха. ОБил 37,8 мкмоль/л. АлАТ 154 ед/л и АсАТ 98 ед/л
Гепатолиенальный синдром	Возраст 2 мес. Печень +3+2 см; селезенка +5 см. УЗИ закл.: Гепатоспленомегалия	Возраст 2,5 мес. Печень +3+4 см; селезенка +3 см. УЗИ закл.: Гепатоспленомегалия
Лимфаденопатия	Увеличение шейных л/узлов	Увеличение шейных л/узлов

Невролог / заключение	ПП ЦНС. Миатонический синдром	ПП ЦНС. Миатонический синдром Пирамидная недостаточность
Задержка физического развития	Да	Да
Маркеры TORCH-комплекса методом ИФА и ПЦР диагностики	2х-кратно отрицательно	2х-кратно отрицательно
ИФА к вирусу РVВ19 / ребенок	IgM+, IgG+ в 2 месяца	IgM+, IgG+ в 2,5 мес
ИФА к вирусу РV В19 / мать	IgM-, IgG+	IgM-, IgG+
Динамика показателей через 3 месяца (на фоне ПВТ)	Возраст 5 мес. Печень +0,5 см; селезенка край. Нв 110 г/л. Обил 9,8 мкмоль/л. АлАт 31,0 ед/л и АсАТ 36,9 ед/л	Возраст 5,5 мес. Печень +0,5 см; селезенка край. Нв 112 г/л. Обил 8,7 мкмоль/л. АлАт 21,0 ед/л и АсАТ 24,0 ед/л

Примечание. ГВ – гестационный возраст в момент рождения; М – масса тела новорожденного; L – длина тела; ХФПН – хроническая фетоплацентарная недостаточность; ОРЗ – острое респираторное заболевание; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ЖДА 2 ст. – железодефицитная анемия средней степени тяжести; Нв – гемоглобин; Тг – тромбоциты; N – нейтрофилы; Обил – общий билирубин; ЗПК – заменное переливание крови; ПВТ – противовирусная терапия; АлАТ и АсАТ – трансаминазы печени; IgM, IgG – антитела класса М, G.

Наряду с этим идёт нарабатывание антител класса IgG, которые сохраняются в сыворотке переболевших в течение многих лет, реагируя повышением титра на повторную встречу с вирусом. Чтобы быть убедительным в точности диагноза, отвечая на вопрос матери о происхождении инфицирования, рекомендуется проводить обследование в паре «мать-дитя» до 6-месячного возраста. В описанных наблюдениях у женщин также были обнаружены антитела класса IgG к вирусу «пятой болезни».

Комбинированная программа лечения, реализованная у пациентов с гепатитом парвовирусной этиологии, была направлена на коррекцию нарушений через подавление репликации парвовируса В19 с использованием интерферона альфа-2b, ликвидацию синдрома желтухи под влиянием урсодезоксихолевой кислоты, устранение анемии путём нормализации фолатного цикла и купирования сидеропении, восстановление неврологического статуса и функциональной активности кардиомиоцитов с помощью L-карнитина, улучшая метаболизм в митохондриях и повышая энергообеспеченность тканей [8].

Выводы

Врожденная парвовирусная инфекция В19 может протекать с поражением гепатобилиарной системы у младенцев в виде затяжной желтухи, гепатолиенального синдрома, гиперферментемии, что принято называть гепатитом, с формированием ПП ЦНС, пирамидной недостаточности и/или миатонического синдрома на фоне анемии и лимфаденопатии.

На этапе дифференциальной диагностики гепатитов важно верифицировать возбудителей TORCH-инфекции методами ИФА и ПЦР-тестирования, в том числе до 6-месячного возраста рекомендуется обследовать пару «мать-ребёнок». Подобная тактика позволяет своевременно выявить этиологию гепатита, провести адекватное лечение и плановую иммунизацию ребёнка в периоде реконвалесценции.

Список литературы

1. Белан Ю.Б. Парвовирусная инфекция В19 / Ю.Б. Белан, М.В. Старикович // Лечащий врач. – 2014. - №11. – С. 51-54.
2. Васильев В.В. Парвовирусная [В19V] инфекция у беременных и детей раннего возраста / В.В. Васильев, Е.А. Мурина, С.В. Сидоренко, А.Л. Мукомолова, С.Х. Куюмчъян // Журнал инфектологии. – 2011. – Т.3. - №4. – С. 26-33.
3. Врождённые, перинатальные и неонатальные инфекции / Под ред. А. Гриноу, Дж. Осборна, Ш. Сазерленд. Пер. с англ. – М.: Медицина, 2000. – 288 с.
4. Инфекционные болезни у детей / Под ред. Д. Марри. Пер. с англ. – М.: Практика, 2006. – 928 с.
5. Климович Н.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика парвовирусной В19 инфекции : дис. канд. мед. наук. – Минск, 2017. – 25 с.
6. Парвовирусная инфекция у детей / В.А. Анохин, А.М. Сабитова, Т.А. Аглямова, У.Ю. Минаева, Н.А. Марченкова, О.Ю. Князева // Детские инфекции. – 2019. – 18(1). – С. 22-28.
7. Парвовирусная инфекция В19 у детей в практике врача участкового-педиатра / Э.А. Каширина, А.А. Рубцова, Н.М. Югай, О.Б. Карбанова, С.Г. Загидуллина // Медицинский совет. – 2016. - №7. – С. 120-123.
8. Ушакова Р.А. Способ лечения парвовирусной инфекции В19 у детей раннего возраста / Р.А. Ушакова. – Патент RU 2487708 С1. – приоритет 12.03.2012. – регистрация 20.07.2013. – С. 7.
9. Шарипова Е.В. Клинико-лабораторные особенности парвовирусной инфекции у детей / Е.В. Шарипова, И.В. Бабаченко, А.Л. Мукомолова // Детские инфекции. – 2013. – №1. – С. 5-7.
10. Szenborn L. Significance of diagnostics and treatment in preventing congenital infections with *Toxoplasma gondii* (Tg), cytomegalovirus (CMV) and parvovirus B 19 (PVB19) / L. Szenborn // Przegl Lek. – 2010. – 67(1): 54-57.