

КАДЫРБЕРДИЕВА
Файна Залимхановна

**НЕИММУННАЯ ВОДЯНКА ПЛОДА: ДИАГНОСТИКА И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ
БЕРЕМЕННОСТИ**

14.01.01 - Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Шмаков Роман Георгиевич

доктор медицинских наук

Бокерия Екатерина Леонидовна

Официальные оппоненты:

Михайлов Антон Валерьевич - доктор медицинских наук, профессор, главный врач СПб ГБУЗ «Родильный дом №17», профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Коноплянников Александр Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «15» июня 2021 года в 13:00 на заседании диссертационного совета Д 208.125.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» по адресу: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д.4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

<https://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/Kadyrberdieva%20F.Z.-dissertation.pdf>

Автореферат разослан « ___ » _____ 2021 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Калинина Елена Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В последнее десятилетие во всем мире особое внимание уделяется развитию и улучшению перинатальной помощи. Плод рассматривается как пациент, в связи с возможностью внутриутробной коррекции тяжелых патологических состояний. Одним из таких антенатальных состояний является неиммунная водянка плода.

В основе неиммунной водянки плода лежат различные причины (более 150 нозологий), которые, по результатам проведенного крупномасштабного международного исследования Bellini и соавт. распределены на 14 категорий [49]. На территории Российской Федерации (РФ) распространенность и структура причин неиммунной водянки плода не определена ввиду отсутствия общемедицинского реестра и крупных исследований по данной проблеме.

Пренатальная ультразвуковая диагностика водянки плода не вызывает трудностей, но при этом выявление этиологии неиммунной водянки плода является сложной диагностической задачей и успех, во многом, зависит от лабораторной и инструментальной оснащенности учреждений. Ввиду того, что в РФ крупномасштабных исследований по неиммунной водянке плода не проводилось, алгоритма обследования женщин с данной патологией плода до 2018 года не было.

Ранее проведенные зарубежные исследования показали влияние этиологии на срок манифестации неиммунной водянки плода и ее исходы: неиммунная водянка плода, манифестирующая до 22 недели беременности, ассоциирована с высоким риском хромосомных аномалий и неблагоприятными исходами, тогда как после 22 недели прогноз является более благоприятным [37,51,52,54,58,59]. Отечественными исследователями хорошо изучена неиммунная водянка плода вследствие фетальных нарушений ритма [7,8,10-13]. Так, наиболее часто к неиммунной водянке плода приводит наджелудочковая тахикардия. При этом выявлено, что чем раньше манифестирует наджелудочковая тахикардия, тем более тяжелой формой водянки она сопровождается [7,8,12].

Пристальное внимание к проблеме этиологии неиммунной водянки плода связано с тем, что именно она является определяющей при выборе тактики ведения беременности, возможности и перспективности внутриутробного лечения. Так, согласно данным Канадского общества акушеров-гинекологов (SOGC), в случае нормального кариотипа плода, срока беременности более 18 недель возможно и перспективно проведение фетальной терапии и/или хирургических вмешательств [69]. Вид внутриутробных вмешательств определяется этиологией, клиническими проявлениями неиммунной водянки плода и сопутствующей патологией.

Результаты зарубежных исследований демонстрируют увеличение выживаемости после проведенного внутриутробного лечения [47,52,73,78-81,87]. Так, в исследовании, проведенном французскими учеными удалось достичь снижения смертности с 58% до 20% после проведения торако-амниотического шунтирования при врожденном хилотораксе с неиммунной водянкой плода, а внутриутробное купирование явлений водянки произошло в три раза чаще (в 53% наблюдений по сравнению с 17% без лечения) [78]. Таким образом, внутриутробное лечение при неиммунной водянке плода является предпочтительным, так как в результате лечения пролонгируется беременность, купируются проявления неиммунной водянки плода, и улучшаются перинатальные исходы.

Отсутствие алгоритмов диагностики и тактики ведения беременности с неиммунной водянкой плода в нашей стране существенным образом влияет на перинатальные исходы при данной патологии. Диагностированная при ультразвуковом исследовании неиммунная водянка плода нередко являются поводом для необоснованного прерывания беременности. Детальное исследование причин неиммунной водянки на пренатальном этапе позволит выделить категорию пациентов, перспективных для проведения фетальной терапии и фетальных хирургических вмешательств. Данная работа заполнит пробел в области фетальных вмешательств в российском здравоохранении, и тем самым будет способствовать снижению перинатальной смертности. При этом снизятся прямые медицинские затраты для лечения и выхаживания недоношенных детей с неиммунной водянкой, уменьшится количество проведенных койко-дней в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

Все вышеизложенное определило цель настоящего исследования.

Цель исследования

Разработать алгоритм диагностики и тактики ведения беременности у женщин с неиммунной водянкой плода для улучшения перинатальных исходов.

Задачи исследования

1. На основании ретро- и проспективного анализа изучить структуру причин неиммунной водянки плода;
2. Изучить клинико-anamнестические данные и особенности течения беременности у беременных с неиммунной водянкой плода, родоразрешенных в ФГБУ «НМИЦАГП им. В.И. Кулакова»;
3. Оценить диагностическую ценность разработанного алгоритма обследования на антенатальном этапе при неиммунной водянке плода;

4. Сравнить исходы при выжидательной (без лечения) и активной (с лечением) тактике ведения беременности с неиммунной водянкой плода;
5. Выявить прогностические признаки неблагоприятных исходов при неиммунной водянке плода;
6. На основании полученных данных разработать алгоритм диагностики и тактики ведения беременности при неиммунной водянке плода.

Научная новизна

Впервые в РФ неиммунная водянка плода рассмотрена не как проявление различных патологий плода крайне степени тяжести, являющейся маркером неблагоприятного исхода, а как «стартовая точка» к началу поиска ее причин и возможности ее внутриутробной коррекции.

Выявленные причины неиммунной водянки плода структурированы в категории причин по международным стандартам. Полученные данные сопоставлены с наиболее крупномасштабными зарубежными исследованиями.

Проанализированы сроки манифестации неиммунной водянки плода и исходы в зависимости от выявленных причин. Описаны особенности анамнеза и течения беременности у пациенток с неиммунной водянкой плода. Выявлены наиболее успешно антенатально корригируемые причины неиммунной водянки плода, а также факторы, потенциально неблагоприятно влияющие на перинатальные исходы. Описаны особенности течения неонатального периода и особенности лечебных мероприятий.

Практическая значимость исследования

В данной работе впервые в РФ разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм диагностики неиммунной водянки плода и основанный на нем алгоритм тактики ведения беременности. Внедрение данного протокола обследования позволяет увеличить выявляемость причин неиммунной водянки плода на антенатальном этапе, что позволило создать систему менеджмента пациенток с неиммунной водянкой плода. Данный протокол позволяет более детально оценить морфологическое и функциональное состояние плода, провести лечебные мероприятия, а также оценивать их эффективность в динамике. Подробно описаны показания к внутриутробному лечению и применяемые методы фетальной хирургии и терапии.

Положения, выносимые на защиту

1. Неиммунная водянка плода является полиэтиологической патологией, основными причинами которой являются: хромосомные аномалии – 22,1%, сердечно-сосудистая

патология – 13,6%, внутриутробные инфекции – 10,0%. Срок манифестации неиммунной водянки плода и перинатальные исходы, чаще всего, зависят от основной патологии, лежащей в основе неиммунной водянки плода.

2. Пациентки с неиммунной водянкой плода по сравнению с контрольной группой статистически значимо чаще имеют отягощенный акушерский анамнез (самопроизвольный выкидыш ($p=0,017$) и преждевременные роды ($p=0,027$)), и осложненное течение данной беременности (угрожающий выкидыш ($p=0,003$), угрожающие преждевременные роды ($p<0,001$), анемию во 2 и 3 триместрах ($p=0,005$ и $p=0,009$ соответственно), преэклампсию ($p=0,018$)).
3. Проведение антенатального обследования, согласно разработанному алгоритму, позволяет структурировать причины неиммунной водянки плода и выбрать обоснованную тактику ведения беременности. Применение современных методов лечения при неиммунной водянке плода позволяет улучшить перинатальные исходы. Выживаемость новорожденных после внедрения протокола составила 60,5% (26/43) по сравнению с 18,8% (3/16) в ретроспективной группе ($p<0,001$). Новорожденные из подгруппы активной тактики ведения беременности при рождении имели более высокую оценку состояния по шкале Апгар, меньшую потребность в проведении ИВЛ, кардиотонической терапии, торакоцентезе.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в определении и постановке цели и задач, разработке дизайна, систематизации данных литературы по теме диссертации. Автором лично разработана анкета для сбора анамнеза, проведен анализ клинико-анамнестических данных и данных медицинской документации 240 беременных женщин. Автор участвовал в перинатальном консилиуме ФГБУ «НМИЦАГП им. В.И. Кулакова», где проводился отбор пациенток с неиммунной водянкой плода для проведения фетальной терапии и хирургических вмешательств, ассистировал при проведении инвазивных процедур, родоразрешении. Сбор, анализ, статистическая обработка полученных данных, написание и публикация результатов исследования выполнены автором лично.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 2, 4 паспорта акушерства и гинекологии.

Апробация работы

Основные результаты данной диссертационной работы представлены на XXXV Международном конгрессе «Плод как пациент» (Москва, 2019), XX Юбилейном Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя - 2019» (Москва, 2019), XII Региональном научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Сочи, 2019), XXI Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2020).

Обсуждение диссертации состоялось на межклинической конференции сотрудников акушерских отделений (25 декабря 2020 года) и заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦАГП им. В.И. Кулакова Минздрава России» (28 декабря 2020 года, протокол №38).

Внедрение результатов исследования в практику

Основные рекомендации, основанные на результатах исследования, внедрены и используются в практической работе акушерских отделений, отделения ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦАГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Материалы и результаты исследования используются в учебном процессе в виде лекций и практических занятий для клинических ординаторов на базе ФГБУ «НМИЦАГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 110 страницах и состоит из введения, четырех глав, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 24 таблицами, 12 рисунками, 2 клиническими наблюдениями. Список литературы включает 150 источников, из них 35 работ отечественных и 115 зарубежных авторов.

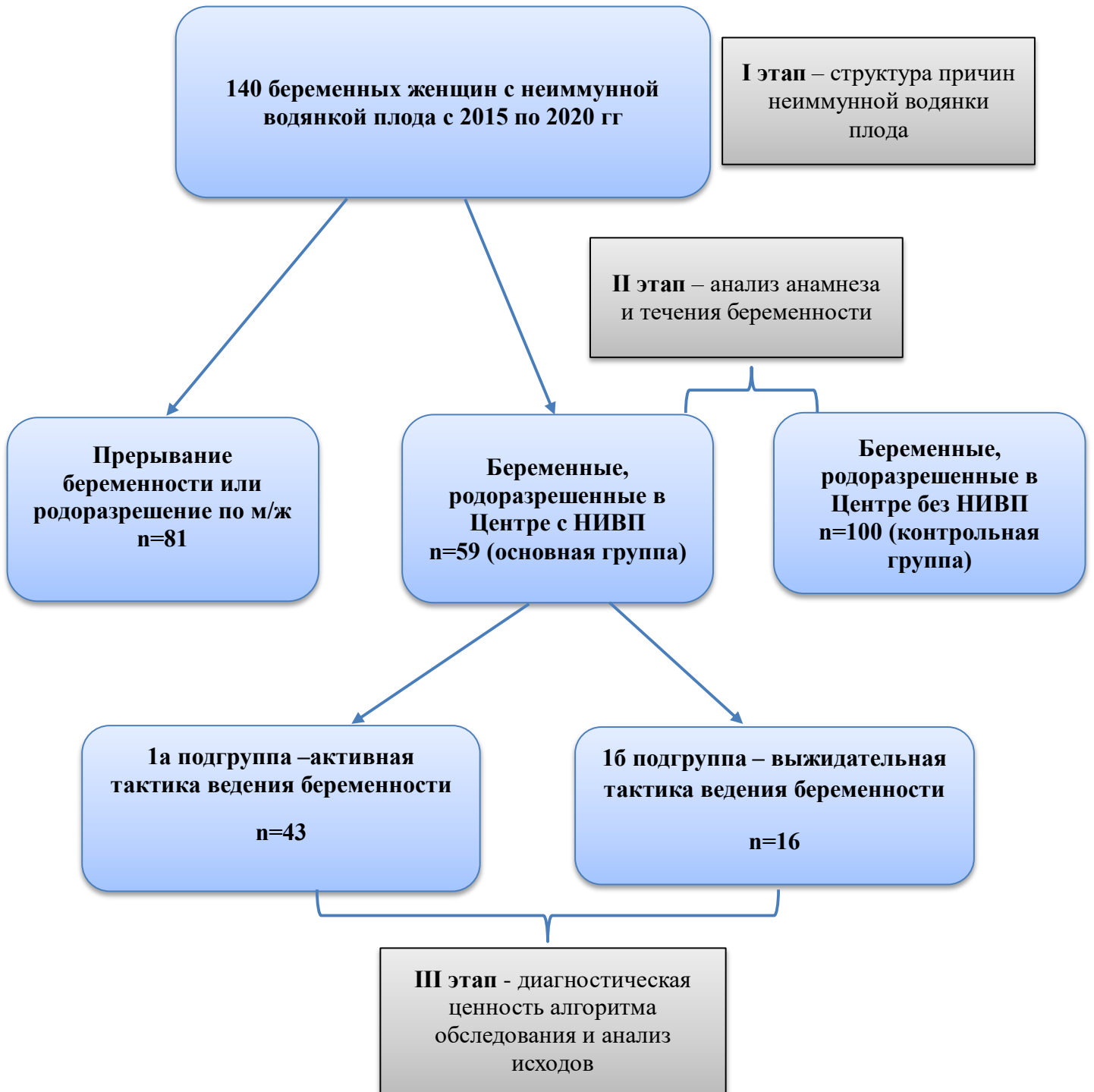
СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦАГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор - академик РАН Г.Т. Сухих).

В исследование были включены 240 беременных женщин. Основную группу составили 140 беременных с неиммунной водянкой плода, из которых 59 беременных родоразрешены в ФГБУ «НМИЦАГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (далее Центр). В контрольную группу вошли 100 беременных без неиммунной водянки плода, родоразрешенных в Центре, отобранные слепым методом.

Дизайн исследования



I этап исследования

В I этап исследования включены 140 беременных женщин с неиммунной водянкой плода, обратившихся на перинатальный консилиум Центра с 2015 по 2020 гг. Были проанализированы данные предоставленной медицинской документации. В зависимости от полученных данных все случаи были распределены в одну из 14 категорий заболеваний, предложенных Bellini и соавт. (2015).

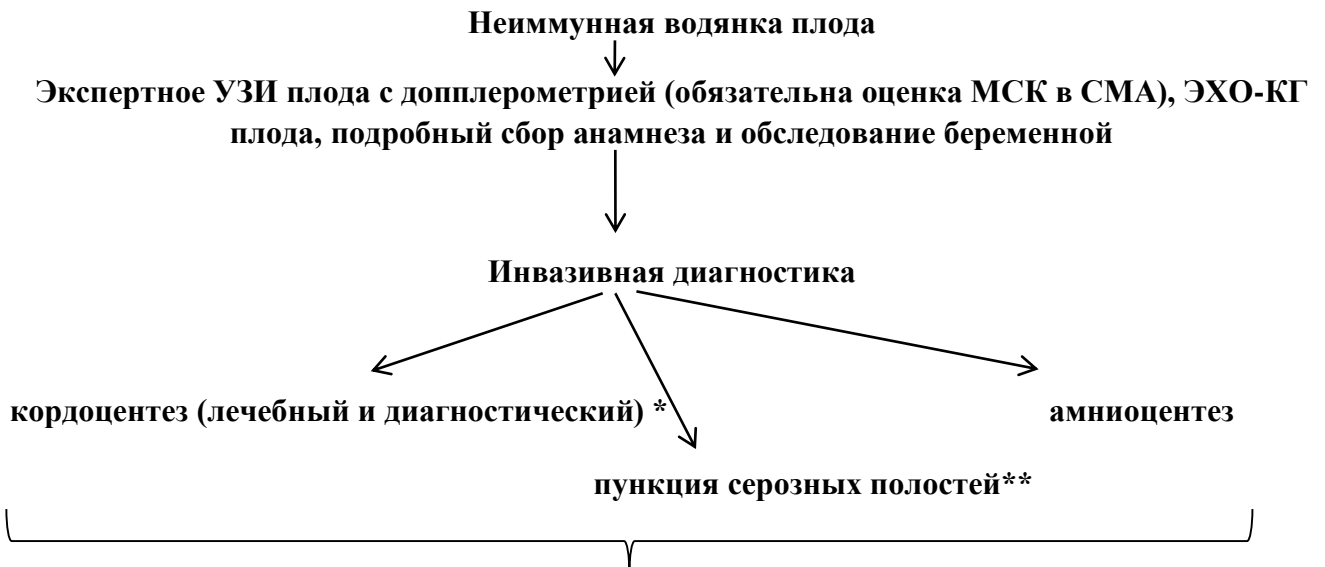
II этап исследования

На II этапе исследования были проанализированы клинико-анамнестические данные и течение беременности у 159 женщин, родоразрешенных в Центре с 2015 по 2020 гг. Основную группу составили 59 беременных с неиммунной водянкой плода, контрольную – 100 беременных без признаков неиммунной водянки плода, отобранных слепым методом.

III этап исследования

В III этап исследования были включены беременные с неиммунной водянкой плода, родоразрешенные в Центре. Были выделены 2 подгруппы: в подгруппу 1а (n=43) (активная тактика ведения беременности) вошли беременные с неиммунной водянкой плода антенатально обследованные по разработанному протоколу (см.ниже) и, в части случаев, получившие внутриутробное лечение (проспективная группа с 2018 по 2020 гг), а в подгруппу 1б (n=16) (выжидательная тактика ведения беременности) вошли беременные, не обследованные и не пролеченные антенатально (ретроспективная группа с 2015 по 2018 гг).

Обследование в 1а подгруппе



- 1) Инфекционный поиск – бактериологический посев, определение ДНК цитомегаловируса, парвовируса В19, вируса простого герпеса 1,2,6,7 типов, токсоплазмы, вируса Эпштейна-Барра, вируса краснухи, *Listeria monocytogenes*, вирус Варицелла-Зостер методом ПЦР в околоплодных водах, пуповинной крови, выпоте из серозных полостей плода;
- 2) Молекулярно-генетическое кариотипирование на ДНК-микроматрицах высокого разрешения;
- 3) Сохранение биоматериала беременной, плода, новорожденного в биобанке;
- 4) *При наличии анемии у плода проводится кордоцентез, исследуется пуповинная кровь – группа крови, резус фактор, система Kell, клинический анализ крови, проба Кумбса;
- 5) **При наличии показаний проводится пункция и декомпрессия серозных полостей – клинический и биохимический выпотной жидкости.

Рис. 1. Протокол обследования при неиммунной водянке плода

В проведенной работе использованы общеклинические, инструментальные и специальные методы исследования:

- ✓ Экспертное УЗИ плода с обязательной оценкой МСК в СМА;
- ✓ ЭХОКГ плода;
- ✓ Генетическое обследование (кариотипирование цитогенетическим методом, микроматричный хромосомный анализ, полноэкзомное секвенирование);
- ✓ Бактериологический посев, определение ДНК цитомегаловируса, парвовируса В19, вируса простого герпеса 1,2,6,7 типов, токсоплазмы, вируса Эпштейна-Барра, вируса краснухи, *Listeria monocytogenes*, вирус Варицелла-Зостер методом ПЦР в биологическом материале плода;
- ✓ Анализ пуповинной крови при кордоцентезе – группа крови, резус фактор, система Kell, клинический анализ крови, проба Кумбса;
- ✓ Клинический и биохимический анализ выпотной жидкости при пункции серозных полостей плода;
- ✓ УЗИ и ЭХОКГ новорожденного;
- ✓ Скрининг на наследственные болезни обмена методом тандемной масс-спектрометрии;
- ✓ Аутопсия в случае смерти.

Оценивалась эффективность применения алгоритма обследования на антенатальном этапе при неиммунной водянке плода и сравнивались исходы при выжидательной и активной тактике ведения беременности с неиммунной водянкой плода.

В 1а подгруппе (активная тактика ведения беременности) в зависимости от причины, клинических проявлений неиммунной водянки плода и срока беременности формировался комплексный подход к внутриутробному лечению и подбирались необходимые варианты лечения (этиопатогенетическая терапия, симптоматическая терапия или этиопатогенетическая+симптоматическая терапия).

- 1) **этиопатогенетическая терапия:** антиаритмическая терапия, внутриутробное переливание эритроцитной массы, противовирусная терапия, иммуноглобулинотерапия, антибиотикотерапия, интерстициальная лазерная коагуляция сосудов, питающих крестцово-копчиковую тератому.
- 2) **симптоматическая терапия:** амниоредукция, торакоцентез, парацентез, торако-амниотическое шунтирование, трансплацентарная кардиотоническая терапия дигоксином, введение кортикостероидов.

На заключительном этапе исследования с целью выявления предикторов перинатальных исходов были проанализированы случаи с благополучным исходом (выписались из стационара

живыми, $n=29$) и случаи с неблагоприятным исходом (антенатальная гибель плода, неонатальная смерть, $n=30$). Были проанализированы данные антенатального и постнатального периода.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы IBM SPSS Statistica 22 (США), StatTech v1.0.0 (Россия).

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Структура причин неиммунной водянки плода, выявленная в Центре с 2015 по 2020 гг и сопоставленная с крупномасштабными зарубежными исследованиями представлена в таблице 1. Анализ структуры причин показал, что наиболее часто к развитию неиммунной водянки плода приводили: хромосомные аномалии – 22,1% (31/140), сердечно-сосудистая патология – 13,6% (19/140), инфекции – 10,0% (14/140). Как идиопатические были расценены 19,3% (27/140) случаев неиммунной водянки плода.

Таблица 1. Сравнительный анализ структуры причин неиммунной водянки плода, полученных в НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова с результатами зарубежных исследований

категории	НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова		Laterre et al.,2017		Hartge et al.,2015		Bellini et al.,2015	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Хромосомные аномалии	31	22,1	33	32.4	85	39.0	120	9.0
Патология лимфатической системы	7	5,0	14	13.7	1	0.5	201	15.0
Сердечно-сосудистая патология	19	13,6	10	9.8	33	15.1	269	20.1
Синдромальная патология	9	6,4	10	9.8	12	5.5	74	5.5
Инфекции	14	10,0	8	7.8	9	4.1	93	7.0
Гематологические заболевания	8	5,7	8	7.8	0	0.0	124	9.3
Торакальные аномалии	11	7,9	2	2.0	0	0.0	31	2.3
Фето-фетальный трансфузионный синдром	0	0	1	1.0	2	0.9	55	4.1
Патология мочевыводящей системы	2	1,4	1	1.0	1	0.5	12	0.9
Опухоли экстраторакальной	6	4,3	1	1.0	1	0.5	10	0.7

локализации								
Болезни обмена веществ	2	1,4	0	0.0	3	1.4	18	1.3
Патология желудочно-кишечного тракта	4	2,9	0	0.0	4	1.8	18	1.3
Другие причины	0	0,0	0	0.0	13	6.0	48	3.6
Идиопатическая	27	19,3	14	13.7	54	24.8	265	19.8
Итого случаев	140	100,0	102	100,0	218	100,0	1338	100,0

Среди хромосомных аномалий наиболее часто диагностировались трисомия 21 и моносомия X – 45,1% (14/31) и 35,5% (11/31) соответственно. На долю трисомии 13 приходилось лишь 6,5% (2/31). В основном анеуплоидии были диагностированы антенатально – 93,5 % (29/31), постанатально были выявлены в 2 случаях: в одном случае - трисомия 21, в другом случае – трисомия 13.

Из категории сердечно-сосудистой патологии наиболее часто к развитию неиммунной водянки плода приводили нарушения ритма сердца – 63,2% (12/19), из которых 83,3% (10/12) приходилось на тахикардии, а 16,7% (2/12) на брадикардии. Структурная патология сердца являлась причиной неиммунной водянки плода в 36,8% (7/19).

Инфекционные агенты, вызвавшие неиммунную водянку плода, были выявлены в 10% (14/140): ЦМВ – 42,9% (6/14), парвовирус В19 – 35,7% (5/14), токсоплазма – 7,1% (1/14), вирус простого герпеса - 7,1% (1/14), и микст-инфекцией (*Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*) - 7,1% (1/14).

Нами также были проанализированы сроки обнаружения неиммунной водянки плода и исходы в зависимости от этиологии (рисунок 2).

Обращает на себя внимание ранняя манифестация неиммунной водянки плода при хромосомных аномалиях по сравнению с другими категориями причин. Так, медиана срока беременности при выявлении неиммунной водянки плода вследствие анеуплоидий составляла 12,5 (12,2;15) недель, и являлась статистически значимой ($p < 0,001$). Тенденцию к более позднему клиническому проявлению явлений неиммунной водянки плода имели случаи вследствие сердечно-сосудистой патологии – медиана срока беременности составила 29 (27;32) недель, что может быть объяснено тем, что основная доля причин приходилась на тахикардии. Неиммунная водянка плода вследствие анемий также имела относительно позднюю манифестацию – 25,2 недели (24,1;26,5).

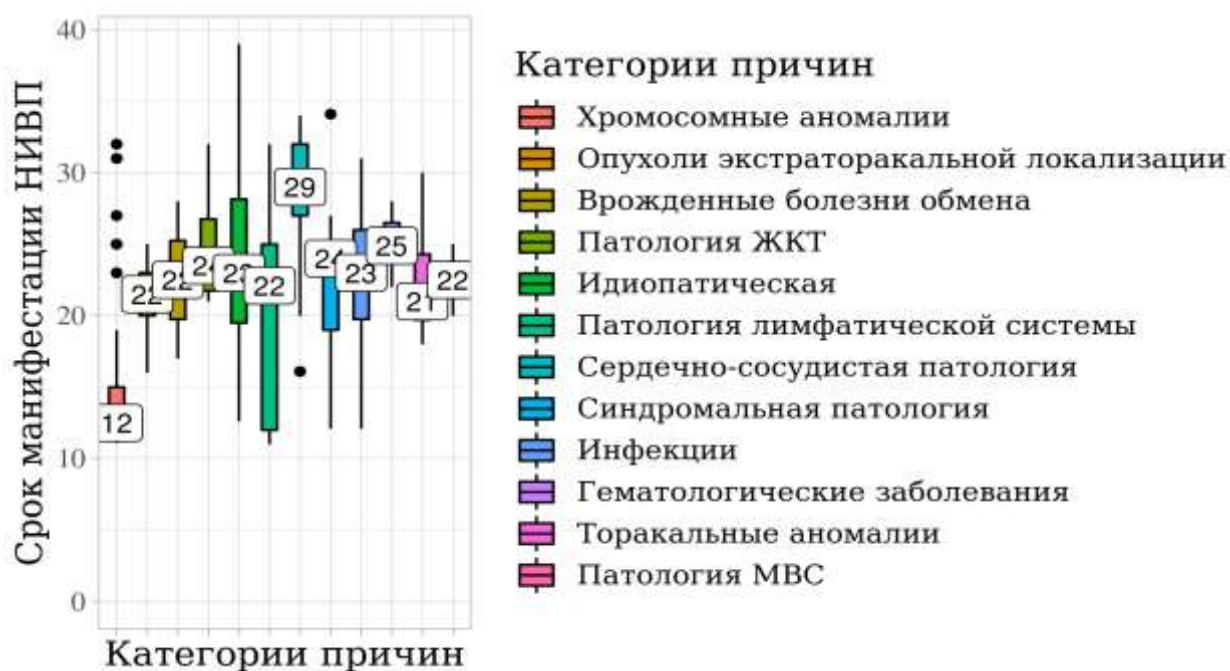


Рис.2. Сроки манифестации неиммунной водянки плода в зависимости от категории причин

По данным литературы, неиммунная водянка плода ассоциирована с высокой частотой неблагоприятных исходов. Из 100 женщин, пролонгировавших беременность в 68% (68/100) были рождены живые дети, однако практически в половине случаев произошла неонатальная смерть – ранняя неонатальная смерть в 44,1% (30/68), поздняя неонатальная смерть в 2,9% (2/68) (таблица 2). Наилучшая выживаемость наблюдалась в категории сердечно-сосудистой патологии – 75% (12/16), гематологических заболеваний – 100% (7/7), патологии ЖКТ – 100% (4/4).

Таблица 2. Исходы беременностей с неиммунной водянкой плода

Категории причин	Исход			
	Прерывание беременности по желанию, абс. (%)	Неразвивающаяся беременность, абс. (%)	Антенатальная гибель плода, абс. (%)	Живорождение, абс. (%)
Хромосомные аномалии	24 (77,42)	3 (9,68)	2 (6,45)	2 (6,45)
Патология лимфатической системы	3 (42,86)	0 (0)	2 (28,57)	2 (28,57)
Сердечно-сосудистая патология	2 (10,53)	0 (0)	1 (5,26)	16 (84,21)
Синдромальная патология	1 (11,11)	0 (0)	2 (22,22)	6 (66,67)
Инфекции	2 (14,29)	0 (0)	4 (28,57)	8 (57,14)

Гематологические заболевания	0 (0)	0 (0)	1 (12,5)	7 (87,5)
Торакальные аномалии	1 (9,09)	1 (9,09)	1 (9,09)	8 (72,73)
Патология мочевыводящей системы	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)
Опухоли экстраторакальной локализации	0 (0)	1 (16,67)	5 (83,33)	0 (0)
Нарушения обмена веществ	1 (50)	0 (0)	0 (0)	1 (50)
Патология желудочно-кишечного тракта	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (100)
Идиопатическая	6 (22,22)	3 (11,11)	6 (22,22)	12 (44,44)
Итого	40	8	24	68

На II этапе исследования при сопоставлении клинико-анамнестических данных и течения беременности женщин с неиммунной водянкой плода с женщинами без неиммунной водянки плода было выявлено, что беременные с неиммунной водянкой плода статистически значимо чаще имеют отягощенный акушерский анамнез и составляют группу риска по реализации акушерских осложнений (рисунок 3).

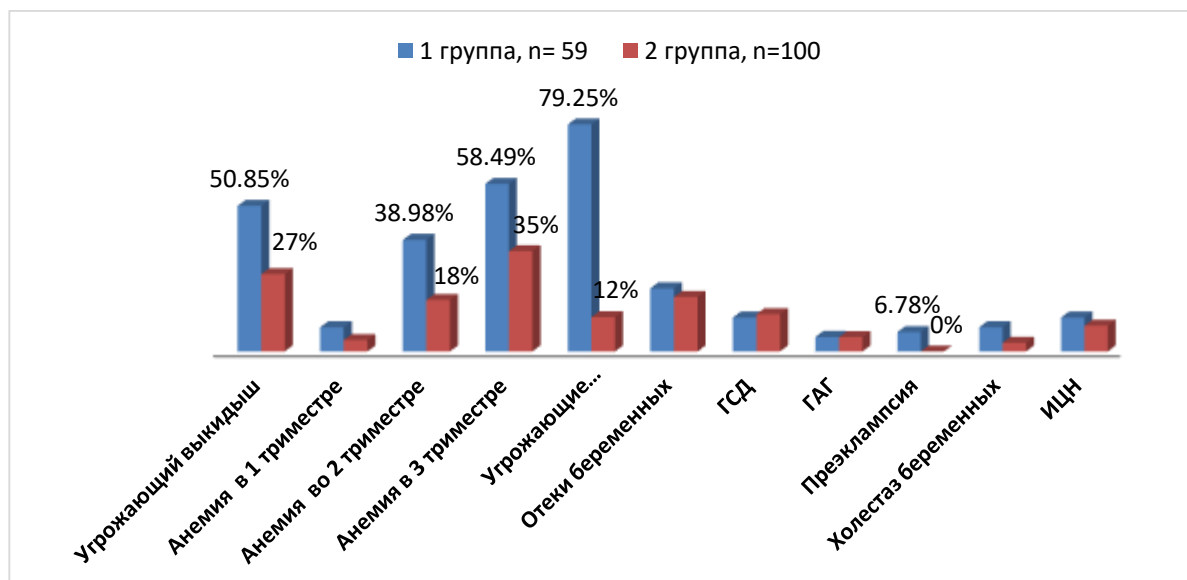


Рис.3. Характеристика течения беременности в исследуемых группах

Так, течение беременности у женщин с неиммунной водянкой плода характеризовалось рядом особенностей: статистически значимо чаще встречались угрожающий выкидыш до 22 недели беременности ($p=0,003$), угрожающие преждевременные роды ($p<0,001$), анемия во 2 и 3 триместрах ($p=0,005$ и $p=0,009$ соответственно), преэклампсия ($p=0,018$). Также было выявлено, что многоводие и плацентомегалия встречались статистически чаще у женщин с неиммунной

водяной плода, чем у женщин без неиммунной водянки плода: 27 (45,76%) против 4 (4%) ($p<0,001$) и 21 (35,59%) против 1 (1%) ($p<0,001$) соответственно.

На III этапе исследования проводился анализ эффективности применения алгоритма обследования на антенатальном этапе при неиммунной водянке плода (см.рис.1). На основании принятого протокола обследования этиология неиммунной водянки плода в 1а подгруппе антенатально установлена в 83,7% (36/43) случаев, а 16,3% (7/43) случаев отнесены к идиопатической категории. Проведенное постнатальное обследование подтвердило антенатально установленные причины. В 1б подгруппе этиология антенатально была установлена в 56,2% (9/16) случаев (на основании УЗИ плода), а в 25% (4/16) случаев постнатально. Постнатально в данной группе были выявлены следующие причины неиммунной водянки плода: в 1 случае герпетическая инфекция, в 1 случае синдром Нунан, в 1 случае трисомия по 18 хромосоме и в 1 случае хилоторакс.

В таблице 3 представлены основные нозологии, выявленные на III этапе исследования.

Таблица 3. Нозологии, приведшие к неиммунной водянке плода и их частота

Категории, n	Основные нозологии	Количество случаев, абс. (%)
<i>Хромосомные аномалии (n=2)</i>	Трисомия 18	1 (1,7%)
	Трисомия 21	1 (1,7%)
<i>Сердечно-сосудистая патология (n=13)</i>	Тахикардии	10 (16,9%)
	Атриовентрикулярная блокада	2 (3,4%)
	Гемодинамический синдром гипоплазии левых отделов сердца (гипоплазия системы аорты (аортального клапана, восходящего отдела, дуги и перешейка).	1 (1,7%)
<i>Синдромальная патология (n=6)</i>	Множественные пороки развития, при подтвержденном нормальном кариотипе	4 (6,8%)
	Носительство патогенной мутации в гене SCN5A (синдром Бругада)	1 (1,7%)
	Наследственная лимфедема	1 (1,7%)
<i>Инфекции (n=5)</i>	Парвовирус В19	1 (1,7%)
	Парвовирус В19+ЦМВ	1 (1,7%)
	ЦМВ	1 (1,7%)
	Герпесвирусная инфекция	1 (1,7%)
	Микст-инфекция	1 (1,7%)
<i>Торакальные аномалии (n=5)</i>	Кистозно-аденоматозный порок развития легких	4 (6,8%)
	Тератома переднего средостения	1 (1,7%)

<i>Патология лимфатической системы (n=4)</i>	Кистозная гигрома шеи с нормальным кариотипом	1 (1,7%)
	Лимфангиома левой половины грудной клетки	1 (1,7%)
	Хилоторакс	1 (1,7%)
	Лимфангиома брюшной полости	1 (1,7%)
<i>Опухоли экстраторакальной локализации (n=4)</i>	Крестцово-копчиковая тератома	4 (6,8%)
<i>Патология ЖКТ (n=3)</i>	Внутриутробный перитонит	3 (5,0%)
<i>Гематологические заболевания (n=7)</i>	Анемия у плода	7 (11,9%)
<i>Идиопатические (n=10)</i>		10 (16,9%)
<i>Итого случаев</i>		59 (100 %)

Таким образом, в 1а подгруппе, где проводилось антенатальное обследование, спектр причин неиммунной водянки плода был шире, и содержал не только пороки развития плода, но и инфекционные, гематологические причины и генетические отклонения. Структура причин неиммунной водянки плода в 1б подгруппе антенатально представлена лишь пороками развития плода, и только более детальное постнатальное обследование позволило уточнить и дополнить этиологическую структуру путем диагностики инфекционных, хромосомных, синдромальных, гематологических факторов.

После обследования в 1а подгруппе на основании этиологии и клинических проявлений неиммунной водянки плода был применен дифференцированный подход к внутриутробному лечению – в 81,4% (35/43) случаев были применены различные методы внутриутробного лечения (табл.4). В остальных 18,6% (8/43) случаях показаний для внутриутробных вмешательств не было и проводилось динамическое ультразвуковое и эхокардиографическое наблюдение для своевременной диагностики и коррекции тех или иных проявлений и осложнений неиммунной водянки плода.

Таблица 4. Методы внутриутробного лечения и исходы в зависимости от основной нозологии

Срок беременности при выявлении и НИВП	Нозология	Лечение	Срок родоразрешения, нед	Исход
27	Парвовирус В19, ЦМВ	Внутриутробное переливание ЭМОЛТ (№2), введение иммуноглобулина в вену пуповины, парацентез, трансплацентарная кардиотоническая терапия	37,2	Жив

23	Парвовирус В19	Внутриутробное переливание ЭМОЛТ (№2), введение иммуноглобулина в вену пуповины, трансплацентарная кардиотоническая терапия	32	Ранняя неонатальная смерть
24,5	ЦМВ	Внутриутробное переливание ЭМОЛТ (№3), введение иммуноглобулина в вену пуповины, трансплацентарная кардиотоническая терапия	27,4	Аntenатальная гибель плода
28	Микст-инфекция (Staphylococcus warneri, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus hominis)	Антибактериальная терапия, парацентез, амниоредукция	31,6	Жив
28,4	Тахикардия	Комбинированная антиаритмическая терапия	35	Жив
33	Тахикардия	Комбинированная антиаритмическая терапия	39,5	Жив
27	Тахикардия	Комбинированная антиаритмическая терапия, амниоредукция	38,2	Жив
28	Тахикардия	Комбинированная антиаритмическая терапия, амниоредукция	36,2	Жив
32	Тахикардия	Комбинированная антиаритмическая терапия	34,1	Жив
30	Тахикардия	Комбинированная антиаритмическая терапия	38	Жив
32	Тахикардия	Комбинированная антиаритмическая терапия	35,6	Жив
30	Тахикардия	Комбинированная антиаритмическая терапия	38,6	Жив
32	Тахикардия	Комбинированная антиаритмическая терапия	39	Жив
29	Тахикардия	Комбинированная антиаритмическая терапия	38,2	Жив
27	Трепетание предсердий, АВ-блокада 3 ст	Антиаритмическая терапия, пульс терапия дексаметазоном, плазмаферез, иммуносупрессивная терапия, иммуноглобулинотерапия	37,5	Жив
23	АВ-блокада 3 ст	Пульс терапия дексаметазоном, плазмаферез, иммуносупрессивная терапия, иммуноглобулинотерапия	30,1	Аntenатальная гибель плода
28	Анемия у плода	Внутриутробное переливание ЭМОЛТ (№1)	35,2	Жив

26	Анемия у плода	Внутриутробное переливание ЭМОЛТ(№3), трансплацентарная кардиотоническая терапия	32,4	Жив
25,5	Анемия у плода (хорионангиома)	Внутриутробное переливание ЭМОЛТ (№1), трансплацентарная кардиотоническая терапия	34,3	Жив
24	Анемия у плода	Внутриутробное переливание ЭМОЛТ(№6), трансплацентарная кардиотоническая терапия	34,3	Жив
24,3	Анемия у плода	Внутриутробное переливание ЭМОЛТ (№3), трансплацентарная кардиотоническая терапия	31,4	Жив
23	Анемия у плода	Внутриутробное переливание ЭМОЛТ (№3), трансплацентарная кардиотоническая терапия	34,6	Жив
28	Анемия у плода	Внутриутробное переливание ЭМОЛТ (№1)	31,2	Жив
20,5	КАПРЛ	Торакоцентез, торако-амниотическое шунтирование	38,5	Ранняя неонатальная смерть
19,4	КАПРЛ	Торако-амниотическое шунтирование, амниоинфузия	19,6	Антенатальная гибель плода
30	КАПРЛ	Амниоредукция, трансплацентарная кардиотоническая терапия	34	Ранняя неонатальная смерть
31	Трисомия 21	Торако-амниотическое шунтирование, амниоредукция	32,5	Ранняя неонатальная смерть
27	Мутация в гене SCN5A	Трансплацентарная терапия б-блокаторами	36,5	Жив
20	Крестцово-копчиковая тератома	Интерстициальная лазерная коагуляция сосудов, питающих крестцово-копчиковую тератому, амниоредукция	24,4	Антенатальная гибель плода
20	Крестцово-копчиковая тератома	Интерстициальная лазерная коагуляция сосудов, питающих крестцово-копчиковую тератому, амниоредукция	23,1	Антенатальная гибель плода
23	Крестцово-копчиковая тератома	Интерстициальная лазерная коагуляция сосудов, питающих крестцово-копчиковую тератому	30,1	Антенатальная гибель плода

20	Крестцово-копчиковая тератома	Трансплацентарная кардиотоническая терапия	24,4	Аntenатальная гибель плода
28,3	Идиопатическая	Торакоцентез, парацентез	32,1	Ранняя неонатальная смерть
21	Идиопатическая	Торакоцентез, торако-амниотическое шунтирование	34,3	Ранняя неонатальная смерть
20	Идиопатическая	Трансплацентарная кардиотоническая терапия	30	Ранняя неонатальная смерть

При анализе клинических проявлений неиммунной водянки плода перед родоразрешением выявлено, что в 1б подгруппе статистически значимо чаще по сравнению с 1а подгруппой наблюдался отек мягких тканей и выраженный двусторонний гидроторакс: 87,5% (14/16) против 41,86% (18/43) ($p=0,003$) и 68,75% (11/16) против 16,28% (7/43) ($p<0,001$) соответственно. Вторичная гипоплазия легких чаще встречалась в 1б подгруппе ($p=0,045$), что является очевидным последствием длительного компрессионного воздействия гидроторакса на легочную ткань. При оценке асцита и гидроперикарда, которые встречались в обеих подгруппах, статистически значимых различий не выявлено.

В большинстве случаев родоразрешение проводилось путем операции кесарева сечения – 71,1% (42/59): в экстренном порядке – 80,9% (34/42), в плановом порядке – 19,1% (8/42). Роды через естественные родовые пути произошли в 28,9% (17/59) случаев, из них в 52,9% (9/17) мертвым плодом.

Частота живорождения статистически значимо не отличалась между подгруппами – 79% (34/43) в 1а подгруппе против 75% (12/16) в 1б подгруппе ($p=0,735$). Однако, частота неонатальной смертности была статистически значимо выше в 1б подгруппе по сравнению с 1а подгруппой – 75% (9/12) против 23,5% (8/34) ($p=0,034$). Таким образом, общая выживаемость в 1а подгруппе составила 60,5% (26/43), тогда как в 1б подгруппе 18,8% (3/16).

Основные характеристики при рождении представлены в таблице 5.

Таблица 5. Основные характеристики при рождении у живорожденных детей

Показатель	1а подгруппа (n=34)	1б подгруппа (n=12)	p value
Водянка новорожденного, абс. (%)	19 (55,8%)	12 (100%)	0,002
Срок гестации при родоразрешении, Ме(Q1;Q3)	35 (32;38)	34 (33;36)	0,473

Вес новорожденных, Me(Q1;Q3)	2794 (2558;3029)	2668 (2153;3183)	0,595
Длина новорожденных, Me(Q1;Q3)	47 (46;49)	45 (42;49)	0,284
Оценка по Апгар на 1 мин, Me(Q1;Q3)	7 (5;7)	4 (3;5)	< 0,001
Оценка по Апгар на 5 мин, Me(Q1;Q3)	8 (7;8)	6 (5;7)	0,002

Срок беременности при родоразрешении и массо-ростовые среди детей, родившихся живым не имели статистически значимой разницы ($p>0.05$). Однако, новорожденные из 1б подгруппы имели более тяжелое состояние при рождении по сравнению с новорожденными из 1а подгруппы: так, медиана оценки состояния новорожденных по шкале Апгар на 1 минуте составила 4 (3;5) и 7 (5;7) баллов ($p<0,001$), на 5 минуте 6 (5;7) и 8 (7;8) ($p=0,002$) соответственно.

Анализ проведенных лечебных мероприятий в неонатальном периоде (см.табл.6) выявил, что в 1б подгруппе ИВЛ потребовалась всем детям – 100% (12/12), а в 1а подгруппе – 38,2% (13/34), разница между подгруппами являлась статистически значимой ($p=0,001$). Выявлена также статистически значимая разница в частоте проведения торакоцентеза: новорожденным из 1б подгруппы торакоцентез проводился чаще, чем новорожденным из 1а подгруппы.

Таблица 6. Лечебные мероприятия, проведенные детям в неонатальном периоде

Показатель	1а подгруппа (n=34)	1б подгруппа (n=12)	P value
Искусственная вентиляция легких, абс. (%)	13 (38,2)	12 (100)	0,001
Процедура EXIT, абс. (%)	2 (6,45)	1 (8,33)	1
Торакоцентез в операционной, абс. (%)	3 (8,82)	6 (50)	0,002
Лапароцентез в операционной, абс. (%)	3 (8,82)	4 (33,33)	0,064
Торакоцентез в отделении, абс. (%)	4 (11,76)	8 (66,67)	< 0,001
Лапароцентез в отделении, абс. (%)	5 (14,71)	4 (33,33)	0,211
Установка плеврального дренажа, абс. (%)	3 (8,82)	3 (25)	0,394
Кардиотоническая терапия, абс. (%)	15 (44,11)	12 (100)	0,003
Антибактериальная терапия, абс. (%)	27 (81,82)	12 (100)	0,275
Введение сурфактанта, абс. (%)	7 (21,21)	1 (8,33)	0,577
Гемотрансфузия, абс. (%)	8 (24,24)	6 (50)	0,198
Трансфузия СЗП, абс. (%)	13 (40,62)	8 (66,67)	0,23

Неонатальный период имел осложненное течение в обеих подгруппах, однако статистически значимая разница выявлена в частоте развития ДВС-синдрома и анемии - в 1б подгруппе чаще по сравнению с 1а подгруппой – 75% (9/12) против 26,47% (9/34) ($p=0,011$) и 83,3% (10/12) против 41,1% (14/34) ($p=0,036$) соответственно.

Также были выявлены прогностические признаки неблагоприятного исхода при неиммунной водянке плода. Основными выявленными факторами антенатального периода были: ранняя манифестация признаков неиммунной водянки плода ($p=0,007$), плацентомегалия ($p=0,013$), выраженный двусторонний гидроторакс ($p<0,001$), смещение органов средостения ($p=0,002$) и наличие ВПР ($p=0,003$), ВПС ($p=0,005$). К факторам постнатального периода отнесены: наличие водянки при рождении ($p<0,001$), вторичной гипоплазии легких ($p<0,001$), развитие ДВС-синдрома ($p<0,001$) и легочной гипертензии ($p=0,033$).

На основании полученных данных был модифицирован ранее разработанный алгоритм диагностики и тактики ведения беременности при неиммунной водянке плода (приложение 1).

ВЫВОДЫ

1. Неиммунная водянка плода представляет собой симптомокомплекс с полиэтиологической структурой. Выявленная в данном исследовании структура причин согласуется с мировыми данными - наиболее часто к развитию неиммунной водянки плода приводят хромосомные аномалии, патология сердечно-сосудистой системы. Среди выявленных анеуплоидий наиболее часто к развитию неиммунной водянки плода приводят трисомия 21 – 45,1% (14/31) и моносомия X – 35,5% (11/31). В категории сердечно-сосудистой патологии в основном причиной являются тахикардии – 56,2% (10/19).
2. Этиология неиммунной водянки плода ассоциирована со сроком манифестации и перинатальными исходами. Так, наиболее ранняя манифестация неиммунной водянки плода отмечена при хромосомных аномалиях по сравнению с другими категориями причин. Медиана срока беременности при выявлении неиммунной водянки плода составила 12,5 (12,2;15) недель, и являлась статистически значимой ($p<0,001$). Тенденцию к более позднему клиническому проявлению неиммунной водянки плода имели случаи вследствие сердечно-сосудистой патологии и гематологических заболеваний – медиана срока беременности составила 29 (27;32) недель и 25,2 (24,1;26,5) недель соответственно.
3. Неиммунная водянка плода ассоциирована с неблагоприятными перинатальными исходами. Из 100 женщин, пролонгировавших беременность в 24% (24/100) произошла антенатальная гибель плода, в 68% (68/100) были рождены живые дети, однако

практически в половине случаев произошла неонатальная смерть – ранняя неонатальная смерть в 44,1% (30/68), поздняя неонатальная смерть в 2,9% (2/68).

4. Хромосомные аномалии, выраженный двусторонний гидроторакс и торакальные аномалии (КАПРЛ), приводящие к развитию выраженной вторичной гипоплазии легких, являются факторами неблагоприятного перинатального исхода.
5. Течение беременности у женщин с неиммунной водянкой плода характеризовалось рядом особенностей: так, статистически значимо чаще встречались угрожающий выкидыш до 22 недели беременности ($p=0,003$), угрожающие преждевременные роды ($p<0,001$), анемия во 2 и 3 триместрах ($p=0,005$ и $p=0,009$ соответственно), преэклампсия ($p=0,018$). Высокая частота угрозы прерывания беременности, возможно, связана с сопутствующим многоводием и плацентомегалией - 27 (45,76%) и 21 (35,59%) соответственно.
6. Внедрение протокола обследования привело к увеличению выявляемости причин неиммунной водянки плода на антенатальном этапе, особенно тех причин, которые не связаны с пороками развития у плода. Данный протокол позволил более детально оценить морфологическое и функциональное состояние плода, провести лечебные мероприятия.
7. Наиболее успешно внутриутробный регресс явлений неиммунной водянки наблюдается на фоне применения этиопатогенетической терапии тахикардий и анемий у плода.
8. Новорожденные из подгруппы активной тактики ведения беременности имели более высокую оценку состояния по шкале Апгар, меньшую потребность в проведении ИВЛ, кардиотонической терапии, торакоцентезе. Лечение во внутриутробном периоде улучшает перинатальные исходы по сравнению с выжидательной тактикой.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении неиммунной водянки плода, на первом этапе необходимо проведение экспертного УЗИ и ЭХОКГ плода, при котором оцениваются наличие и вид структурного порока, структурное и функциональное состояние сердца, а также топика скопления жидкости. Данная информация может указать на основную этиологию неиммунной водянки плода. В дальнейшем необходимо проводить обследование согласно представленному алгоритму с обязательным проведением генетического и инфекционного тестирования.
2. При выявлении неиммунной водянки плода в 1 триместре беременности первостепенное значение отводится кариотипированию.

3. В случае выявления хромосомных аномалий, пороков развития и заболеваний с крайне неблагоприятным прогнозом для жизни, тяжелых инвалидизирующих заболеваний необходимо предложить женщине прерывание беременности.
4. В случае выявления неиммунной водянки плода во 2 и 3 триместрах беременности, при нормальном кариотипе и отсутствии пороков развития плода неблагоприятно влияющих на постнатальный прогноз, беременную необходимо направлять в перинатальный центр 3-его уровня для решения вопроса о диагностике и возможности проведения внутриутробного лечения.
5. При идиопатической неиммунной водянке плода или повторных случаях неиммунной водянки плода необходимо проводить дополнительное расширенное генетическое исследование (полноэкзомное секвенирование) с целью выявления генных и геномных мутаций, ассоциированных с неиммунной водянкой плода.
6. Решение вопроса о целесообразности пролонгирования беременности при неиммунной водянке плода необходимо принимать на основании выявленной причины, срока беременности, клинических проявлений неиммунной водянки плода, сопутствующей патологии. В случае выбора активной тактики ведения беременности длительность, кратность и эффективность методов внутриутробного лечения определяется в динамике на основании данных УЗИ и ЭХО-КГ плода.
7. Беременность при неиммунной водянке плода должна быть пролонгирована как можно дольше, желательно до доношенного срока беременности, особенно в случае выбора активной тактики ведения беременности. Преждевременное родоразрешение при неиммунной водянке плода не улучшает перинатальные исходы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Неиммунная водянка плода: основные причины / **Ф.З. Кадырбердиева**, Р.Г. Шмаков, Е.Л. Бокерия, Н.К. Тетруашвили, К.В. Костюков, А.Е. Донников, Д.М. Белоусов // Материалы XII Региональный научно-образовательный форум и Пленум Правления Российского общества акушеров-гинекологов "Мать и Дитя 2019". – 2019 – С.3-4.
2. Структура причин неиммунной водянки плода / **Ф.З. Кадырбердиева**, Р.Г. Шмаков, Е.Л. Бокерия, Н.К. Тетруашвили, К.В. Костюков, А.Е. Донников // Материалы XX Юбилейный Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя - 2019». - 2019 - С.31.
3. Новая отечественная модель торако-амниотического шунта при выраженном плевральном выпоте у плода с неиммунной водянкой / **Ф.З. Кадырбердиева**, Е.Л.

- Бокерия, К.В. Костюков, Ю.Л. Подуровская, Н.К. Тетруашвили, Р.Г. Шмаков, М.Г. Шнейдерман // XX Юбилейный Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя - 2019». -2019 - С.30.
4. Неиммунная водянка плода: современные принципы диагностики и лечения / **Ф.З. Кадырбердиева**, Р.Г. Шмаков, Е.Л. Бокерия // **Акушерство и гинекология.** – 2019. - №10. С.28-34.
 5. Неиммунная водянка плода: основные причины / **Ф.З. Кадырбердиева**, Р.Г. Шмаков, Е.Л. Бокерия, Н.К. Тетруашвили, К.В. Костюков, А.Е. Донников, Д.М. Белоусов // **Акушерство и гинекология.** – 2019. - №11. С.186-191.
 6. Неиммунная водянка плода, вызванная парвовирусом В19 / **Ф.З. Кадырбердиева**, Н.К. Тетруашвили, Е.Л. Бокерия, Р.Г. Шмаков, К.В. Костюков, А.Е. Донников, Ю.Л. Подуровская // Материалы «XIV Международный конгресс по репродуктивной медицине». - 2020 - С.35-36.
 7. Новая отечественная модель торако-амниотического шунта и его применение для декомпрессии плевральных полостей у плода / **Ф.З. Кадырбердиева**, М.Г. Шнейдерман, Р.Г. Шмаков, Е.Л. Бокерия, Н.К. Тетруашвили, К.В. Костюков, Ю.Л. Подуровская // Материалы «XIV Международный конгресс по репродуктивной медицине». - 2020 - С.176-177.
 8. Эффективность применения алгоритма обследования на антенатальном этапе при неиммунной водянке плода / **Ф.З. Кадырбердиева**, Р.Г. Шмаков, Е.Л. Бокерия, Н.К. Тетруашвили, К.В. Костюков // **Акушерство и гинекология.** – 2020. - №7. С.71-78.
 9. Успешный исход беременности при неиммунной водянке плода, обусловленной парвовирусом В19 / **Ф.З. Кадырбердиева**, Р.Г. Шмаков, Е.Л. Бокерия, Н.К. Тетруашвили, К.В. Костюков, Ю.Л. Подуровская, Л.В. Ким // **Акушерство и гинекология.** – 2020. - №3. С.238-244.
 10. Сравнительный анализ активной и выжидательной тактики ведения беременных с неиммунной водянкой плода / **Ф.З. Кадырбердиева**, Р.Г. Шмаков, Е.Л. Бокерия, Н.К. Тетруашвили, К.В. Костюков // **Акушерство и гинекология.** – 2021. - №2. С.55-60.

Приложение 1

Алгоритм диагностики и тактики ведения беременности при неиммунной водянке плода

