

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**
федеральное государственное бюджетное учреждение
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА»**

На правах рукописи

КАДЫРБЕРДИЕВА
Фаина Залимхановна

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

14.01.01 - Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Шмаков Р.Г.

доктор медицинских наук Бокерия Е.Л.

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ НЕИММУННОЙ ВОДЯНКИ ПЛОДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	10
1.1 Эпидемиология, этиология и патогенез неиммунной водянки плода.....	10
1.2 Диагностика неиммунной водянки плода.....	14
1.3 Тактика ведения беременности при неиммунной водянке плода.....	19
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	26
2.1 Дизайн проведенного исследования.....	26
2.2 Методы исследования.....	29
2.3 Статистические методы.....	33
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	35
3.1 Структура причин неиммунной водянки плода.....	35
3.2 Клиническая характеристика беременных исследуемых групп, родоразрешенных в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова».....	43
3.3 Сравнительный анализ активной и выжидательной тактики ведения беременности с неиммунной водянкой плода на основании антенатального протокола обследования.....	50
3.4 Прогностические признаки неблагоприятного исхода при неиммунной водянке плода.....	79
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	83
ВЫВОДЫ.....	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	94
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	96
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	97

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и 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 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 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 сих пор нет.

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 проведенных 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

снизились 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 «НМИЦ АГП 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 клиничко-анамнестических данных и данных медицинской документации 240 беременных женщин. Автор участвовал в перинатальном консилиуме ФГБУ «НМИЦ АГП 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 «НМИЦ АГП 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 «НМИЦ АГП 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 «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 5 тезисов, 5 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

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.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ НЕИММУННОЙ ВОДЯНКИ ПЛОДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиология, этиология и патогенез неиммунной водянки плода

Неиммунная водянка плода – определяется как скопление экстраваскулярной жидкости в двух и более серозных полостях и тканях плода, возникающее на различных сроках беременности, при отсутствии циркулирующих антител к антигенам мембраны эритроцитов. Скопление жидкости может быть в подкожном пространстве (более 5мм), перикардальной, плевральной и брюшной полостях [36,69].

Неиммунная водянка плода впервые описана в 1892 г J.W.Ballantyne [41]. Ранее преобладала иммунная форма водянки, однако после разработки и внедрения в клиническую практику антирезусного иммуноглобулина, в настоящее время в мире 85-90 % случаев водянка носит неиммунный характер [59,86].

Зарегистрированная частота неиммунной водянки плода составляет около 3 на 10 000 родов, однако, заболеваемость значительно выше, в связи с самопроизвольным или искусственным прерыванием беременности в первом и во втором триместрах [48].

По мнению некоторых авторов, неиммунная водянка плода «финальный этап болезни, после которой наступает летальный исход» [3].

В основе неиммунной водянки плода лежат различные причины (более 150 нозологий), которые, по результатам проведенного крупномасштабного исследования Bellini и соавт. (систематический обзор, включавший анализ 5437 случаев неиммунной водянки плода) распределены на 14 категорий: хромосомные аномалии, патология лимфатической системы, сердечно-сосудистая патология, синдромальная патология, инфекции, гематологические заболевания, торакальные аномалии, фето-фетальный трансфузионный синдром, патология мочевыводящей системы, опухоли экстраторакальной локализации, наследственные болезни обмена, патология желудочно-кишечного тракта, другие причины,

идиопатические [49,112]. Хромосомные аномалии представлены трисомиями, триплоидиями и моносомией X, вне зависимости от наличия сопутствующих пороков развития плода. К патологии лимфатической системы относятся не только случаи пороков, но и состояния с подтвержденным хилезным выпотом. К категории сердечно-сосудистой патологии относятся врожденные пороки сердца, аритмии и опухоли, к синдромальной патологии – случаи множественных пороков развития плода с нормальным кариотипом, и генетические отклонения, за исключением случаев, относящихся к наследственным болезням обмена, которые составляют отдельную категорию. Случаи внутриутробной анемии, вызванной инфекционными агентами, относятся к категории инфекции, а остальные случаи анемий относятся к категории гематологических заболеваний. К инфекционным агентам, приводящим к развитию неиммунной водянки плода, относятся цитомегаловирус (ЦМВ), парвовирус В19, вирусы простого герпеса 1,2,6,7 типов, токсоплазма, вирус Эпштейн-Барра, вирус краснухи, бледная трепонема и, редко, другие бактерии. Категорию торакальных аномалий составляют пороки, которые вызывают нарушение венозного возврата, и включают кистозно-аденоматозный порок развития легкого (КАПРЛ), секвестр легкого, диафрагмальную грыжу, опухоли средостения и другие. В категорию патологии мочевыводящей системы входят врожденные пороки развития почек, опухоли и заболевания мочеточника, мочевого пузыря, уретры. Фето-фетальный трансфузионный синдром является осложнением многоплодной беременности с монохориальным типом плацентации. Патология желудочно-кишечного тракта включает атрезию двенадцатиперстной кишки, дивертикул двенадцатиперстной кишки, атрезию тонкой кишки, мекониевый перитонит, кишечную непроходимость и другие более редкие расстройства. К категории другие причины относятся случаи патологии плаценты, например хорионангиома плаценты. Если этиология остается не выявленной, то эти случаи относятся к категории идиопатические.

На территории РФ распространенность и структура причин неиммунной водянки плода не определена ввиду отсутствия крупных исследований по данной проблеме и общемедицинского реестра.

Laterre и соавт. (2017) провели сравнительный анализ причин неиммунной водянки плода (табл. 1) по данным крупномасштабных исследований [50].

Таблица 1 - Сравнительный анализ причин неиммунной водянки плода, распределенных по категориям

Категории	Laterre et al.,2017		Hartge et al.,2015		Bellini et al.,2015	
	<i>Количество случаев</i>	<i>%</i>	<i>Количество случаев</i>	<i>%</i>	<i>Количество случаев</i>	<i>%</i>
Хромосомные аномалии	33	32.4	85	39.0	120	9.0
Патология лимфатической системы	14	13.7	1	0.5	201	15.0
Сердечно-сосудистая патология	10	9.8	33	15.1	269	20.1
Синдромальная патология	10	9.8	12	5.5	74	5.5
Инфекции	8	7.8	9	4.1	93	7.0
Гематологические заболевания	8	7.8	0	0.0	124	9.3
Торакальные аномалии	2	2.0	0	0.0	31	2.3
Фето-фетальный трансфузионный синдром	1	1.0	2	0.9	55	4.1
Патология мочевыводящей системы	1	1.0	1	0.5	12	0.9
Опухоли экстраоракальной локализации	1	1.0	1	0.5	10	0.7
Нарушения обмена веществ	0	0.0	3	1.4	18	1.3
Патология желудочно-кишечного тракта	0	0.0	4	1.8	18	1.3
Другие причины	0	0.0	13	6.0	48	3.6
Идиопатическая	14	13.7	54	24.8	265	19.8
Итого случаев	102	100	218	100	1338	100

В исследованиях проведенных Hartge и соавт.[38] и Laterre и соавт.[50] наиболее распространенной причиной неиммунной водянки плода были хромосомные аномалии (32% и 39% соответственно), тогда как у Bellini и соавт. [49] - сердечно-сосудистая патология (20,1%). Данная разница объясняется тем, что Bellini и соавт. относили случаи пороков сердца к категории сердечно-сосудистой патологии вне зависимости от кариотипа плода, а Hartge и соавт. и Laterre и соавт. ориентировались на кариотип как на первопричину, приводящую к формированию пороков сердца. Второй наиболее распространенной причиной у

Bellini и соавт. и Laterre и соавт. были патология лимфатической системы (13,7% и 15% соответственно). В данную категорию были включены случаи, связанные с кистозной гигромой, кишечной лимфангиоэктазией и хилезными расстройствами. В исследованиях Hartge и соавт. заболевания лимфатической системы составляли лишь 0,5%, хотя следует отметить, что в 4 из 54 случаев в идиопатической категории выявили кистозную гигрому шеи. Это говорит о том, что до конца не отработаны международные критерии распределения причин неиммунной водянки плода по категориям.

Среди отечественных исследователей наиболее крупное исследование, включавшее 78 случаев неиммунной водянки плода, представили М.Курцер и соавт. [14]. Согласно данным исследователей, наиболее частыми причинами неиммунной водянки плода являлись хромосомные анеуплоидии (41%), инфекции (8,9%), сердечно-сосудистая патология (5,1%). В 44,8% наблюдений этиологию неиммунной водянки определить не удалось, и данные случаи отнесены в идиопатическую категорию.

Патогенетический механизм развития неиммунной водянки плода не всегда очевиден. Плод предрасположен к формированию отеков ввиду особенностей его тканей: высокая проницаемость капилляров, большая емкость интерстициального пространства, зависимость движения лимфы от центрального венозного давления [113].

Ниже приведены основные патофизиологические механизмы формирования неиммунной водянки плода [72]:

- 1) Первичная миокардиальная или сердечная недостаточность, вызванная, в большинстве случаев, врожденными пороками сердца, аритмией или миокардитом;
- 2) Вторичная миокардиальная или сердечная недостаточность, обусловленная тяжелой анемией, атриовентрикулярным шунтом, опухолью плаценты или синдромом фето-фетальной трансфузии;
- 3) Падение онкотического давления, вследствие уменьшения продукции белков при врожденном циррозе/гепатите или увеличения потери белков,

связанное с врожденной нефропатией. Гипопротеинемия приводит к снижению онкотического давления, что определяет вторичное повреждение капилляров и обуславливает дополнительные потери протеинов;

- 4) Увеличение проницаемости капилляров, вызванное выраженной гипоксией, инфекцией, тяжелой анемией и др.;
- 5) Обструкция или нарушение лимфатического оттока, например, при синдроме Тернера, хилотораксе, хилоперитонеуме;
- 6) Обструкция венозного возврата, обусловленная объемными повреждениями, такими как, кистозно-аденоматозный порок развития легкого, дефект диафрагмы.

1.2. Диагностика неиммунной водянки плода

Выявление неиммунной водянки плода при ультразвуковом исследовании (УЗИ) не представляет сложностей, однако выявление основной этиологии требует комплексного разностороннего подхода.

Этиология неиммунной водянки плода играет важную роль в сроках манифестации и исходах [37,51,52,54,58,59]. Так, Ота и соавт. [37] показали, что неиммунная водянка плода, манифестирующая до 22 недели беременности, ассоциирована с высоким риском хромосомных аномалий и неблагоприятными исходами, тогда как после 22 недели - в основе неиммунной водянки плода лежат другие причины, а прогноз при этом является более благоприятным. Данную тенденцию подтвердили исследования, проведенные Shiyo и соавт. [51] в Японии с 2000 по 2012 гг: медиана срока беременности при постановке диагноза неиммунной водянки плода из-за трисомии, врожденного порока сердца и синдрома Нунана (тернероидный синдром с нормальным кариотипом) были 18 недель (диапазон 11-31 неделя), 30 недель (диапазон 22-36 недель) и 30 недель (диапазон 22-33 недели) соответственно. При этом неиммунная водянка плода, вызванная трисомией или синдромом Тернера, ассоциировалась с высокой частотой прерывания беременности. Исследователи также отметили, что выживаемость при неиммунной водянке плода диагностированной до 22 недели, между 22 и 25 неделями, между 26 и 29 неделями, и после 30 недели составляли

12%, 5%, 23% и 26% соответственно. Таким образом, данные результаты показывают, что не только этиология, но также и срок беременности при манифестации неиммунной водянки плода влияют на исходы.

Клиническая картина неиммунной водянки плода непатогномонична, однако, иногда, можно выявить косвенные признаки, указывающие на основную этиологию. Например, при врожденном хилотораксе выпот в плевральной полости является первичным и доминантным по сравнению с другими признаками неиммунной водянки плода [114]. При КАПРЛ, врожденных пороках сердца, генетических заболеваниях, хромосомных аномалиях и других патологиях выпот в плевральной полости, чаще всего, является вторичным [114-116]. При внутриутробной анемии чаще наблюдается асцит и отек мягких тканей по сравнению с другими признаками неиммунной водянки плода [119]. При неиммунной водянке плода вследствие лизосомных болезней накопления чаще встречается висцеромегалия (гепатомегалия, спленомегалия и гепатоспленомегалия) по сравнению с другими причинами, приведшими к развитию неиммунной водянки плода [120].

Остается до конца неясным влияет ли топика скопления жидкости при неиммунной водянке плода на исходы. Так, одни исследователи показали, что скопление жидкости в плевральной и перикардальной полостях плода ассоциирована с низкой выживаемостью, тогда как другие авторы не выявили данной взаимосвязи [74,75,77]. Эти несоответствия выводов, по всей видимости, основываются на том, что основополагающей является все же причина неиммунной водянки плода, а не затронутая полость.

Причины развития водянок могут отличаться среди различных популяций. Так, например, в Юго-Восточной Азии и Тайване наиболее распространенной причиной неиммунной водянки плода являются гемоглобинопатии, в то время как в западных странах - хромосомные аномалии или инфекционные заболевания [65,132,133].

В настоящее время отсутствуют российские рекомендации в отношении диагностики и тактики ведения беременности при неиммунной водянке плода. В

клинических рекомендациях Канадского общества акушеров-гинекологов (SOGC) [69] и Американского общества медицины матери и плода (SMFM) [36] представлен алгоритм обследования беременных женщин с неиммунной водянкой плода, который помимо экспертного УЗИ, ЭХОКГ плода, включает диагностический амниоцентез, являющийся одним из важнейших этапов диагностики. При этом в первую очередь проводится обследование на хромосомные аномалии и инфекции. Наиболее предпочтительным методом первичного генетического тестирования является молекулярное кариотипирование на ДНК-микроматрицах [123,127,128]. В зависимости от этиологии спектр методов генетического обследования может варьировать от стандартного цитогенетического кариотипирования при хромосомных анеуплоидиях до полноэкзомного секвенирования при генных мутациях [121,123-126,129]. Anne H.Mardy и соавт. в своей работе приводят основные фенотипические проявления различных генетических заболеваний и синдромов, приводящих к развитию неиммунной водянки плода, что может помочь на этапе пренатальной диагностики в выборе метода генетического обследования [129]. Важность поэтапного генетического обследования наглядно демонстрируют Huda и соавт. – из 125 случаев идиопатической неиммунной водянки плода (после исключения анеуплоидий, инфекций и структурных пороков развития как причины неиммунной водянки плода) после проведения полноэкзомного секвенирования в 28 случаях обнаружены лизосомные болезни накопления (галактосиалидоз, болезнь накопления сиаловой кислоты, мукополисахаридоз VII типа, болезнь Гоше, сиалидоз, GM1 ганглиозидоз, болезнь Ниманна-Пика тип С, муколипидоз II / III тип) [120].

Примерно в 10-15% случаев неиммунная водянка плода обусловлена инфекционными агентами [49]. Так, наиболее часто приводят к развитию неиммунной водянки плода ЦМВ, парвовирус В19, токсоплазма, вирус краснухи, вирусы герпеса 1,2,6,7 типов, вирус Коксаки, вирус Эпштейна-Барр, *Listeria monocytogenes*, вирус Варицелла-Зостер [102-106,140,145]. Из вышеперечисленных инфекционных агентов чаще всего неиммунная водянка

плода ассоциирована с парвовирусом В19 [130]. Обычно, рутинный серологический скрининг проводится только на инфекции из TORCH-комплекса [1,2]. Однако, например, в случае подозрения на острую парвовирусную инфекцию обследование необходимо начинать с серологического исследования крови беременной [105]. Так, антитела IgM к парвовирусу В19 обычно определяются в сыворотке женщины через 10-12 дней после инфицирования и могут сохраняться до 6 месяцев, а антитела IgG определяются через несколько дней после появления IgM и в дальнейшем определяются в крови в течение всей жизни [57]. Однако, возможно и отсутствие IgM в крови беременной женщины после инфицирования уже через 6-12 недель (за счет быстрого клиренса антител), что может привести к ложноотрицательным результатам [141,142]. Ввиду вышесказанного, при выявлении неиммунной водянки плода обязательным является обследование плода на инфекционные агенты путем определения ДНК вируса в амниотической жидкости или пуповинной крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с определением количества ДНК копий/мл [36,50,69].

При проведении фетальных лечебных мероприятий (кордоцентез с внутриутробным переливанием ЭМОЛТ, пункция серозных полостей) весь полученный биологический материал плода также необходимо направлять на инфекционное тестирование [36,69].

Обследование обязательно должно включать оценку максимальной скорости кровотока (МСК) в средней мозговой артерии (СМА) плода, усиление которого более 1,505 МоМ является специфичным симптомом внутриутробной анемии. Анемия у плода может развиваться вследствие наследственной гемоглобинопатии, фето-материнской трансфузии, инфекции [70,76,98,99]. При проведении кордоцентеза с внутриутробным переливанием эритроцитной массы, обедненной лейкоцитами и тромбоцитами, с целью диагностики тяжести и природы анемии необходимо произвести забор пуповинной крови для определения группы крови, резус-фактора, клинического анализа крови, проведения пробы Кумбса и теста Клейхауэра-Бетке и инфекционного поиска [131]. Наследственные гемоглобинопатии чаще всего встречаются у жителей стран Средиземноморья,

Западной Азии и Африки, которым необходимо проводить исследование на наличие носительства мутаций в генах HBA1 и HBA2 [132,133].

В случае проведения пункции серозных полостей плода, помимо обследования на инфекции, рекомендуется проводить цитологическое и биохимическое исследование выпотной жидкости для определения ее характера (гидроторакс или хилоторакс) и природы (транссудат или экссудат). Выпот считается хилезным при выявлении уровня лимфоцитов более 80 % и триглицеридов более 1,1 ммоль/л [134,150].

Однако и после проведения всех предложенных исследований частота идиопатической неиммунной водянки может остаться достаточно высокой. В исследованиях Bellini и соавт. в 2009 и 2015 гг. частота идиопатической неиммунной водянки плода составила 17,8% и 19,8 % соответственно. Авторы считают, что данные результаты, возможно, связаны с гиподиагностикой заболеваний из группы наследственных болезней обмена [49,112]. Так, в 2017 г во Франции было проведено проспективное исследование, включающее 6 случаев идиопатической неиммунной водянки. Использовался метод секвенирования на панели HydFet для выявления заболеваний из группы наследственных болезней обмена. С использованием данной панели было выявлено пять заболеваний, приведших к развитию неиммунной водянки плода (болезнь Нимана-Пика тип С, синдром Барта, дефицит HNF1B, GM1- ганглиозидоз, болезнь Гоше) [71]. Наследственные болезни обмена являются причиной в 1-3% всех случаев неиммунной водянки плода и до 30% случаев из идиопатической категории [71,120]. В случае отсутствия антенатального обследования на заболевания из данной категории постнатальное обследование проводится методом tandemной масс-спектрометрии или полноэкзомного секвенирования [120,121].

Отечественные исследователи рекомендуют проводить посмертное МРТ исследование для объективной оценки характера и степени выраженности анасарки и патологических скоплений жидкости в серозных полостях в качестве обязательного компонента патологоанатомического вскрытия тел плодов и новорожденных, погибших вследствие неиммунной водянки [15]. Проведение

постнатального МРТ также позволит уточнить наличие и характер антенатально выявленных структурных пороков развития.

Накопленный мировой опыт делает перспективным дальнейшие исследования в плане диагностики неиммунной водянки плода, что позволит усовершенствовать и обосновать тактику ведения беременности с неиммунной водянкой плода.

1.3. Тактика ведения беременности при неиммунной водянке плода

Неиммунная водянка плода ассоциирована с высоким риском перинатальной смертности и заболеваемости. Антенатальная диагностика неиммунной водянки плода способствует выбору оптимальной тактики ведения беременности. Ведение беременности при неиммунной водянке плода требует дифференцированного комплексного подхода и участия междисциплинарных специалистов на всех этапах оказания медицинской помощи, как в антенатальном, так и в постнатальном периоде. Дифференцированный подход к тактике ведения беременности основывается на основной этиологии и клинических проявлениях неиммунной водянки плода.

Согласно клиническим рекомендациям Канадского общества акушеров-гинекологов (SOGC) [69] основополагающим при выборе тактики ведения беременности с неиммунной водянкой плода является кариотип. Диагностика хромосомных аномалий плода является крайне актуальной, так как по данным Bellini и соавт. (2015 г) именно анеуплоидии являются одной из частых причин неиммунной водянки плода. При выявлении анеуплоидий пациенткам должно быть предложено прерывание беременности. В случае нормального кариотипа и курабельности плода возможно проведение фетальной терапии и/или хирургических вмешательств, которые возможны после 18 недели беременности [49].

M. Dorsi и соавт. сделали выводы, что внутриутробное лечение при неиммунной водянке плода является предпочтительным, так как в результате лечения пролонгируется беременность и купируются признаки неиммунной водянки плода, следовательно, улучшаются перинатальные исходы [78].

Были обобщены все представленные в зарубежной и отечественной литературе возможные методы фетальной терапии и хирургических вмешательств и сгруппированы в зависимости от воздействия на этиопатогенез и клинические проявления неиммунной водянки плода:

- 1) **этиопатогенетическая терапия:** антиаритмическая терапия, внутриутробное переливание эритроцитарной массы, обедненной лейкоцитами и тромбоцитами, альбумина, противовирусная терапия, иммуноглобулинотерапия, антибиотикотерапия, интерстициальная лазерная коагуляция сосудов, питающих крестцово-копчиковую тератому.
- 2) **симптоматическая терапия:** амниоредукция, торакоцентез, парацентез, торако-амниотическое шунтирование, введение сердечных гликозидов, введение кортикостероидов.

Наиболее важной частью внутриутробного лечения является этиопатогенетический подход, который определяется этиологией, вызвавшей неиммунную водянку плода. В литературе представлены также методы симптоматического воздействия, целью которых является профилактика или купирование осложнений и пролонгирование беременности, как можно дольше, желательно до доношенного срока, а этиопатогенетическое лечение проводится в неонатальном периоде. Такая ситуация часто встречается при хирургической патологии.

Внутриутробные фетальные аритмии осложняют течение беременности в 1% случаев. Большинство фетальных аритмий являются доброкачественными интермиттирующими, которые не требуют терапии [88-91]. Устойчивые фетальные тахиаритмии встречаются реже, примерно 1 случай на 1000 беременностей, но именно они значительно ассоциированы с осложнениями и смертностью [94]. В случае отсутствия антиаритмической терапии, фетальные тахиаритмии приводят к нарушению гемодинамики плода и развитию неиммунной водянки. Неиммунная водянка плода осложняет течение фетальных тахиаритмий практически в половине случаев, а смертность при этом составляет в среднем 9% [89,95,96].

В систематическом обзоре и мета-анализе, проведенном Tarek Alsaied и соавт. (2017), сравнивали эффективность и безопасность антиаритмических препаратов (дигоксина, соталола, амиодарона и флекаинида) при трансплацентарной терапии фетальных тахиаритмий. Оценивались 537 случаев: 291 женщин получали дигоксин, 137 - флекаинид, 102 – соталол и 7 - амиодарон. При приеме дигоксина наблюдалась более низкая частота восстановления нормального ритма сердца по сравнению с флекаинидом (OR:0,773; 95%CI 0,605–0,987; $I^2 = 34\%$). Не было существенных различий в частоте материнских осложнений между группами дигоксина и флекаинида (OR: 1,134; 95% CI 0,129–9,935; $I^2= 80,79\%$) Не было также существенной разницы в гибели плода между группами флекаинида и дигоксина (OR: 0,767; 95% CI 0,140–4,197; $I^2 = 44\%$). Таким образом, авторы пришли к выводу, что флекаинид является более эффективным средством лечения, чем дигоксин, и должен применяться в качестве препарата первой линии для терапии наджелудочковой тахикардии у плода [97]. Однако на территории РФ антиаритмический препарат флекаинид не зарегистрирован и не используется в клинической практике.

Согласно данным отечественных авторов (2011), антиаритмическая терапия показана при наджелудочковой тахикардии и частой экстрасистолии с симптомами недостаточности кровообращения у плода, при этом препаратом выбора является дигоксин. В случае отсутствия или недостаточности антиаритмического эффекта применяется комбинированная терапия дигоксином и соталолом [7,8].

Патогенетическим механизмом развития неиммунной водянки плода при внутриутробной анемии является увеличение проницаемости капилляров, вызванное выраженной гипоксией, инфекцией, а также миокардит и сердечная недостаточность [72]. При диагностированной внутриутробной анемии у плода патогенетическим является внутриутробное переливание эритроцитной массы, обедненной лейкоцитами и тромбоцитами. Данная методика является эффективным и безопасным методом лечения внутриутробной тяжелой анемии у плода [70,99,131].

Дискутабельным является вопрос о необходимости и эффективности применения противовирусных препаратов при подтвержденной внутриутробной вирусной инфекции. Marianne Leruez-Ville и соавт. (2016) провели исследование, в котором, при подтверждении внутриутробной ЦМВ инфекции, женщины получали противовирусный препарат - валцикловир 8,0 грамм в сутки (16 таблеток) до родоразрешения (*категория действия на плод по FDA - B*). После проведенного лечения 34 из 43 детей не имели клинических признаков ЦМВ-инфекции при рождении и оставались бессимптомными в течение всего периода наблюдения (1 год). Исследователи выявили, что на фоне противовирусной терапии валацикловиром, вирусная нагрузка в крови плода достоверно снизилась ($p=0,01$), а количество тромбоцитов достоверно увеличилось ($p<0,001$). По сравнению с исторической когортой, значительно увеличилась доля бессимптомных новорожденных с 43% без лечения до 82% с лечением. Стоит отметить хорошую переносимость терапии и отсутствие побочных эффектов, несмотря на высокую дозировку валацикловира [100,101]. Валацикловир обладает широким спектром противовирусного действия – он также активен в отношении других возбудителей, приводящих к развитию неиммунной водянки плода - вирусов Herpes simplex типов 1 и 2, Varicella zoster, вируса Эпштейна-Барр, вируса герпеса человека 6 типа.

Welz и соавт. (2016) также сообщают о снижении вирусной нагрузки в крови беременной женщины и плода на фоне противовирусной терапии валганцикловиром (*категория действия на плод по FDA - C*). На фоне лечения прогрессирования УЗ-признаков ЦМВ-инфекции у плода не наблюдалось. Побочных эффектов при применении валганацикловира со стороны матери не отмечено [103].

При выявлении в крови беременной женщины IgM к парвовирусу B19, Канадское общество акушеров-гинекологов (SOGC) рекомендует проводить ультразвуковое исследование плода каждые 1-2 недели в течение 12 недель, для своевременной диагностики осложнений – внутриутробной анемии и водянки плода. При выявлении признаков неиммунной водянки и/или внутриутробной

тяжелой анемии у плода необходимо направить женщину в учреждение третьего уровня, для проведения внутриутробного переливания [69].

Не менее важным подходом во внутриутробном лечении является, так называемый, симптоматический подход, направленный на купирование отдельных симптомов неиммунной водянки плода и предупреждение развития тяжелых осложнений. Может являться дополнением к этиопатогенетической терапии или применяться в случае невозможности или низкой эффективности консервативного лечения.

Пункция серозных полостей (парацентез, торакоцентез) или установка шунта с целью создания постоянного оттока выпотной жидкости применяется при гидротораксе, асците, наличии КАПРЛ, кист и секвестров легкого [36,69]. Необходимость данных процедур не вызывает сомнений: данные процедуры позволяют пролонгировать беременность, предупредить развитие тяжелых осложнений, ассоциированных с высокой смертностью - легочной гипертензии, гипоплазии легких у плода и прогрессирования хронической сердечности недостаточности.

A.Chon и соавт. (2018) показали, что установка торако-амниотического шунта у плодов с одно- или двусторонним плевральным выпотом, осложнившимся неиммунной водянкой плода, привела к антенатальному разрешению водянки в 58,6% случаев (17 из 29), а выживаемость составила 72% (21 из 29)[73]. Nimrah Abbasi и соавт. (2019) показали преимущество торако-амниотического шунтирования перед торакоцентезом при плевральном выпоте, при котором наблюдается повторное скопление жидкости в плевральных полостях [87].

Антенатальное введение кортикостероидов (дексаметазон или бетаметазон) показано при микрокистозном типе КАПРЛ у плода, при этом отмечается более высокая частота антенатального регресса неиммунной водянки плода и перинатальной выживаемости [136,137].

Неиммунная водянка плода, в ряде случаев, сопровождается развитием декомпенсации сердечной недостаточности, которая усугубляет течение

внутриутробного периода и является прогностически неблагоприятным фактором, как в плане выживаемости, так и результатов терапии [108]. В ведущих европейских рекомендациях терапией первой линии сердечной недостаточности у плода является дигоксин, обладающий положительным инотропным эффектом [63,108]. Схема терапии зависит от основной этиологии, стадии сердечной недостаточности, и проводится под контролем ЭКГ, ЭХО-КГ, уровня дигоксина в крови, который должен находиться в пределах референсных значений (0,3-2,0).

При хирургической патологии, лежащей в основе неиммунной водянки плода (крестцово-копчиковая тератома, секвестр легкого, кистозно-аденоматозный порок развития легкого), возможно проведение открытых оперативных вмешательств на плоде или применение лазерных и радиочастотных технологий [36,69, 82,85,149].

Отек плаценты (определяемый, как толщина плаценты 4 см и более во втором триместре или 6 см и более в третьем триместре) и многоводие часто сопутствуют неиммунной водянке плода, однако не являются обязательными критериями определения [69,107,139]. Было выявлено, что данные признаки чаще встречались при торакальной аномалии, чем при неторакальной - 88,89% против 73,74% ($p=0,037$). Анализ перинатальной смертности показал, что в группе неиммунной водянки плода с плацентомегалией и/или многоводием внутриутробная гибель плода встречалась значительно реже (11 из 32), чем в группе неиммунной водянки плода без плацентомегалии и/или многоводия (21 из 121) ($p=0,049$). Также было выявлено, что спонтанные преждевременные роды достоверно чаще встречались в группе неиммунной водянки плода с плацентомегалией и/или многоводием ($p=0,045$). Это может быть связано с тем, что миометрий растягивается в условиях многоводия, что увеличивает риск преждевременного излития околоплодных вод и преждевременных родов. Для предупреждения данных осложнений необходимо проведение амниоредукции [107].

Внутриутробное разрешение неиммунной водянки плода не только улучшает перинатальные исходы, но и снижает риск материнских осложнений.

Одним из тяжелых осложнений неиммунной водянки плода является «зеркальный синдром» у беременной [109-111]. Клиническая картина «зеркального синдрома» характеризуется наличием в 90% случаев отеков, в 60%-гипертензией, в 40%-протеинурией. «Зеркальный синдром» необходимо дифференцировать от преэклампсии, ввиду схожей клинической картины, поэтому распространенность и патогенез данного осложнения не установлены. Обзор литературы, проведенный Braun T. и соавт. показал, что среди 56 случаев «зеркального синдрома», наиболее частым осложнением был отек легких (21%). Разрешение «зеркального синдрома» произошло вскоре после начала внутриутробного лечения, после прерывания беременности или родоразрешения (в среднем через 8 суток) [109].

При отсутствии показаний для проведения фетальной терапии и хирургических вмешательств рекомендуется выжидательная тактика с динамическим ультразвуковым и эхокардиографическим контролем. Это связано с тем, что явления неиммунной водянки плода могут не нарастать или подвергаться регрессу [43].

Таким образом, неиммунная водянка плода является сложной полиэтиологической патологией. Несмотря на достигнутый прогресс в современной перинатологии, смертность при неиммунной водянке плода остается довольно высокой и составляет 55-95% [69]. Важную роль при постановке диагноза неиммунной водянки плода играет своевременный поиск этиологических факторов, выявление которых позволит определить дальнейшую тактику ведения беременности.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн проведенного исследования

Исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ АГП 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 «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (далее Центр). В контрольную группу вошли 100 беременных без неиммунной водянки плода родоразрешенных в Центре, отобранные слепым методом.

Набор пациентов осуществлялся на основании критериев включения и исключения.

Критерии включения для участников исследования:

1. Информированное согласие на участие в исследовании;
2. Возраст пациенток 18-45 лет;
3. Наличие неиммунной водянки плода;
4. Отсутствие пороков развития плода (для контрольной группы в задаче №2);
5. Родоразрешение в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (в задачах № 2-5).

Критерии невключения для участников исследования:

1. Многоплодная беременность с развитием осложнений, специфичных для монохориального типа плацентации;
2. Пороки развития плода с крайне неблагоприятным прогнозом для жизни (для основной группы в задачах № 2-5);
3. Отсутствие данных медицинской документации.

Критерии исключения для участников исследования:

1. Желание пациента добровольно прекратить участие в исследовании.

В соответствии с целью исследования и поставленными задачами были выделены следующие клинические группы:

- 1) группа 1 (основная) (n=59) – беременные с неиммунной водянкой плода, родоразрешенные в Центре с 2015 по 2020 гг:
 - а) подгруппа 1а (n=43) - беременные с неиммунной водянкой плода антенатально обследованные по разработанному протоколу и, в части случаев, получившие внутриутробное лечение (проспективная группа с 2018 по 2020 гг) – активная тактика ведения беременности;*
 - б) подгруппа 1б (n=16) - беременные, не обследованные и не пролеченные антенатально (ретроспективная группа с 2015 по 2018 гг) – выжидательная тактика ведения беременности.*
- 2) группа 2 (n=100) – беременные без неиммунной водянкой плода, родоразрешенные в Центре с 2015 по 2020 гг.

I этап исследования

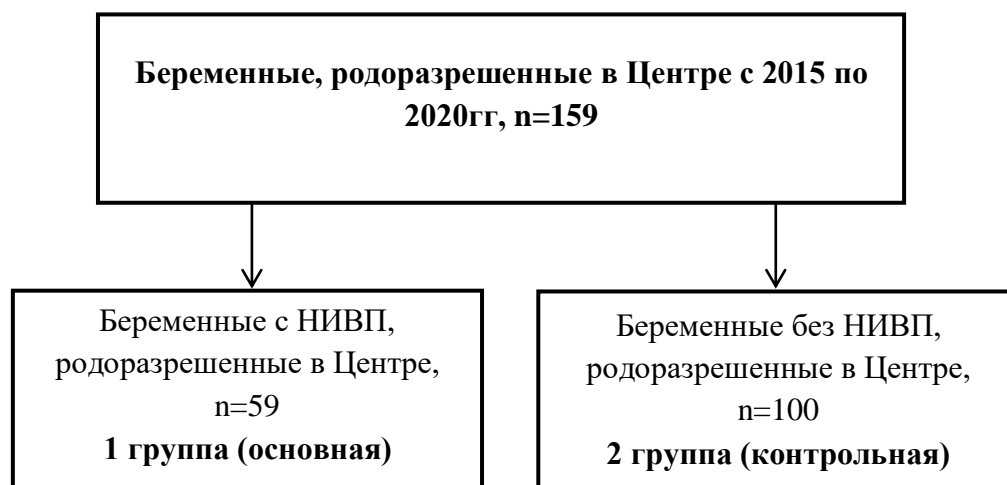
В I этап исследования включены 140 беременных женщин с неиммунной водянкой плода, обратившихся на перинатальный консилиум Центра с 2015 по 2020 гг. В 57,9% (81/140) случаев женщины прервали беременность или были родоразрешены по месту жительства, в остальных 42,1% (59/140) случаев беременные были родоразрешены в Центре. Были проанализированы данные антенатального и постнатального обследования: результаты генетического исследования (кариотипирование цитогенетическим методом, микроматричный хромосомный анализ, полноэкзомное секвенирование), инфекционного поиска, данные УЗИ плода и новорожденного, ЭХОКГ плода и новорожденного, скрининга на наследственные болезни обмена и патологоанатомическое заключение на основании 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 клиничко-анамнестические данные и течение беременности у 159 женщин, родоразрешенных в Центре с 2015 по 2020 гг. Основную группу составили 59

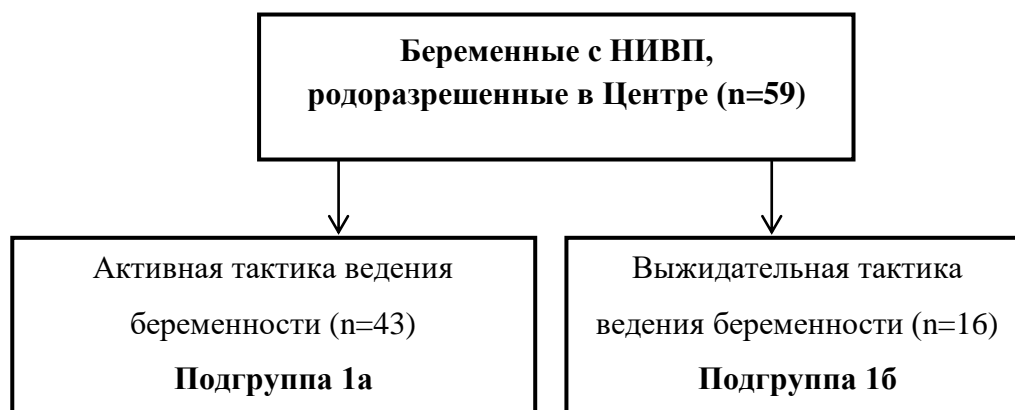
беременных с неиммунной водянкой плода, контрольную – 100 беременных без признаков неиммунной водянки плода, отобранных слепым методом.

Были проанализированы следующие клинико-анамнестические данные: возраст, социально-экономическое положение, профессиональные вредности, менструальная функция, экстрагенитальная и гинекологическая патология, паритет, особенности течения текущей беременности.



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). 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 дальнейшем были проанализированы случаи с благополучным исходом (выписались из стационара живыми, n=29) и случаи с неблагоприятным исходом (антенатальная гибель плода, неонатальная смерть, n=30).

2.2 Методы исследования

2.2.1 Инструментальные методы исследования

Всем пациенткам, обратившимся на перинатальный консилиум проведено экспертное УЗИ плода на аппарате VOLUSON E8 GE. При проведении УЗИ плоду с неиммунной водянкой оценивались следующие параметры: наличие и вид структурной патологии плода, количество серозных полостей с выпотом, объем выпота, наличие и степень гипоплазии легких, компрессии сердца, наличие, толщина и распространенность отека мягких тканей плода, а также количество околоплодных вод и толщина плаценты. После 16 недели беременности доплерометрически измерялась максимальная скорость кровотока в средней мозговой артерии плода, усиление которого больше 1,505 МоМ являлось признаком внутриутробной анемии. ЭХОКГ плоду проводилось с целью определения структурной или функциональной патологии сердца, клапанов и магистральных сосудов, наличия выпота в полости перикарда и его объем, а также ряд параметров, оценивающих функциональное состояние сердца плода.

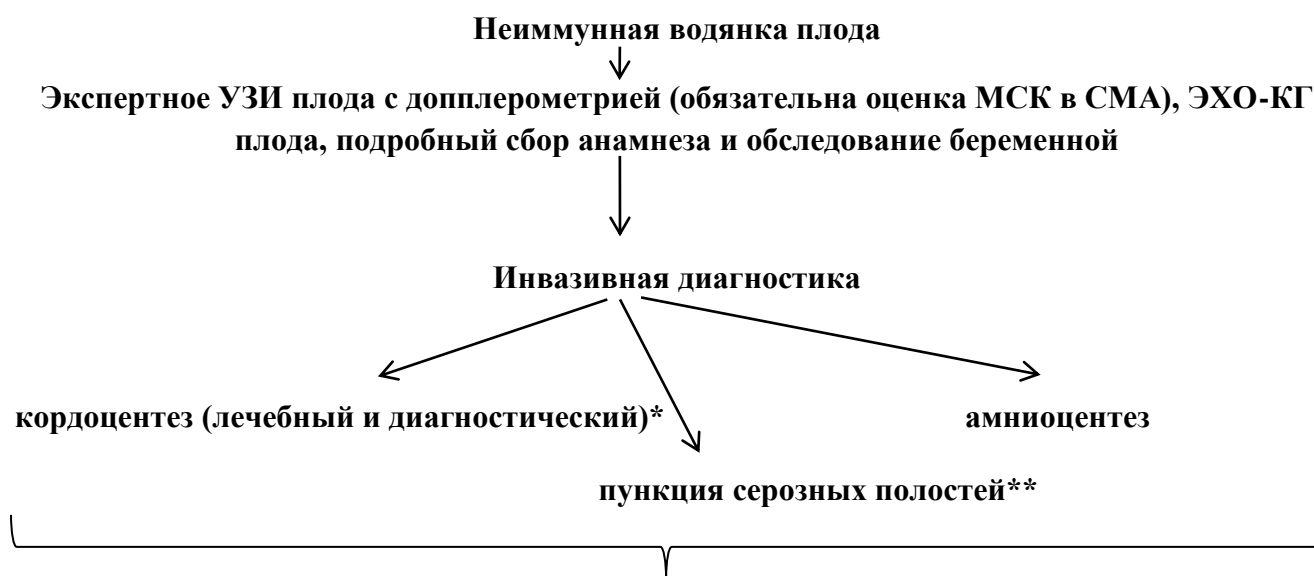
2.2.2 Общеклинические методы исследования

При поступлении беременных в Центр для родоразрешения проводился подробный сбор данных анамнеза, анализ соматической и гинекологической патологии, сведений о предыдущих беременностях, их исходах и сведения о

текущей беременности и ее течении. Клинико-лабораторное и инструментальное обследование проводилось в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»".

Обследование в 1а подгруппе

На основании рекомендаций по ведению беременных с неиммунной водянкой плода ведущих мировых сообществ [36,49,50,69], а также клинико-диагностических возможностей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» был сформирован внутренний протокол обследования беременных женщин с данной патологией плода и внедрен в клиническую практику с 2018 года (рисунок 1).



- 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.*

Рисунок 1 - Протокол обследования при неиммунной водянке плода

Первостепенное значение при выявлении неиммунной водянки плода необходимо отводить проведению экспертного УЗИ и ЭХОКГ плода, при котором оцениваются наличие и вид структурного порока, структурное и функциональное состояние сердца, а также топике скопления жидкости. Данная информация может указать на основную этиологию неиммунной водянки плода. Однако, несмотря на высокую диагностическую ценность данных УЗ методов исследования, необходимо проводить инвазивную диагностику с целью выявления генетических отклонений и инфекционных агентов.

При отсутствии противопоказаний проводился диагностический амниоцентез. Спектр антенатального обследования включал молекулярно-генетическое кариотипирование, обследование на внутриутробные инфекции, при проведении лечебных мероприятий - клинический и биохимический анализ выпотной жидкости, клинический анализ пуповинной крови. Постнатально проводилось обследование на наследственные болезни обмена веществ у новорожденного. В случае смерти проводилось патологоанатомическое вскрытие. С 2020 года в протокол обследования внедрен новый метод диагностики генетических заболеваний – высокопроизводительное секвенирование экзома.

Молекулярно-генетическое кариотипирование проводилось на ДНК-микроматрицах высокого разрешения (Cytoscan 750K, Affymetrix). ДНК выделялась из свежей цельной крови или амниотической жидкости с помощью набора «Pure Link Genomic DNA Kit» (Invitrogen, США). Количество и качество полученной ДНК оценивалось с помощью спектрофотометра Implen (Германия). Пробоподготовка образцов ДНК (рестрикция, лигирование с адапторами, амплификация, очистка ПЦР-продуктов, фрагментирование, мечение флуорофором) производилась в соответствии с протоколом производителя

микрочипов компании Аффиметрикс (Affymetrix Inc., США). После прохождения образцами всех контролей качества, требуемых производителем, полученные образцы наносились на микрочипы Cytoscan 750K после чего проводилась ДНК-гибридизация в течение 18 часов при температуре 50 С. После гибридизации проводилась промывка и окрашивание микрочипов на приборе Fluidic Station 450 (Affymetrix Inc., США) и сканирование их с помощью Scanner 3000 7G (Affymetrix Inc., США). Результаты были проанализированы в программе Chromosome Analysis Suite (ChAS) и оценивались с учетом рекомендаций Американского колледжа медицинской генетики. Согласно рекомендациям, обнаруженные вариации числа копий ДНК (copy number variation – CNV) интерпретировали как патогенные, с неопределенной клинической значимостью или доброкачественные.

Взятие биологического материала (амниотическая жидкость, выпот, пуповинная кровь) для обследования на внутриутробные инфекции осуществляли также в ходе лечебных мероприятий. Осаждение клеток из 1 мл амниотической жидкости или выпота из серозных полостей проводили путем центрифугирования при 13000G в течение 10 минут. Полученные клетки ресуспендировали в 100 мкл физиологического раствора. Пуповинную кровь для исследования брали в количестве 100 мкл. Выделение ДНК из образцов клинического материала проводили при помощи набора ПРОБА-ЦИТО (ООО НПО «ДНК-Технология», Россия) согласно инструкции. Сущность метода заключается в щелочном высокотемпературном лизисе клеток, что обеспечивало максимальную чувствительность диагностики, так как эффективность выделения ДНК из клинического материала приближается к максимально возможной, а потери минимизированы. Амплификацию специфических фрагментов ДНК инфекционных агентов проводили с помощью коммерческих комплектов реагентов ООО НПО «ДНК-Технология», Россия в режиме “реального времени” на приборе «ДТ-964» (ООО НПО «ДНК-Технология», Россия). Измерение уровня флуоресценции проводили на каждом цикле амплификации по каналам FAM,

HEX, ROX и Су5. Обработка результатов осуществлялась автоматически с помощью программного обеспечения к прибору.

При проведении хирургических вмешательств (парацентез, торакоцентез, торако-амниотическое шунтирование) производился забор выпотной жидкости с последующим ее клиническим и биохимическим анализом. Оценивались уровни общего белка, альбумина, лимфоцитов и триглицеридов для определения характера и природы выпотной жидкости. Выпот считается хилезным при выявлении уровня лимфоцитов более 80 % и триглицеридов более 1,1 ммоль/л.

Постнатальное обследование на наследственные болезни обмена веществ проводилось методом тандемной масс-спектрометрии. Показаниями для его проведения являлись случаи идиопатической неиммунной водянки или клинико-лабораторные проявления, характерные для заболеваний этой группы.

С 2020 года в протокол обследования внедрен новый метод диагностики генетических заболеваний – высокопроизводительное секвенирование экзома. Целью данного исследования является поиск патогенных и вероятно патогенных вариантов в генах, ассоциированных с неиммунной водянкой плода. Анализ ДНК проводился на секвенаторе нового поколения NextSeq.

Весь биологический материал плода и матери подвергался биобанкированию.

В 16 подгруппе антенатального обследования и внутриутробного лечения не проводилось, а постнатальное обследование проводилось индивидуально по показаниям. В случае множественных пороков развития и признаков дизэмбриогенеза по заключению врача генетика постнатально проводилось генетическое исследование.

2.3 Статистические методы

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы IBM SPSS Statistica 22 (США), StatTech v1.0.0 (Россия). Вначале при анализе данных в группах сравнения определяли вид распределения данных (тест Колмогорова-Смирнова). Для описания количественных данных оценивались медианы и интерквартильный размах (Me, (Q1;Q3)). Для оценки количественных различий в группах использовались методы непараметрической статистики (U-

критерий Манна - Уитни). Для оценки качественных различий в группах применяли методы непараметрической статистики (точный критерий Фишера, критерий Хи-квадрат Пирсона, Критерий Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йетса). Статистическую значимость различий между двумя величинами оценивали по значению p-value. При величине p-value $\leq 0,05$ отличие принимали за статистически значимое.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Структура причин неиммунной водянки плода

Для изучения структуры причин неиммунной водянки плода проанализированы данные медицинской документации 140 беременных женщин с неиммунной водянкой плода, обратившихся в НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова с 2015 по 2020 гг.

Критериями включения в исследование являлось наличие жидкости в двух и более серозных полостях плода или в одной полости в сочетании с отеком мягких тканей более 5 мм.

Из 140 беременных женщин у 81 женщины прерывание беременности или родоразрешение было проведено по месту жительства, остальные 59 беременных были родоразрешены в Центре.

На первом этапе были проанализированы данные УЗИ и ЭХОКГ плода, затем данные медицинской документации, предоставленные женщинами. Особое внимание уделялось данным кариотипирования, инфекционному скринингу. В случае родоразрешения оценивались также данные постнатального УЗИ, ЭХОКГ, клиничко-лабораторных исследований, скрининга на наследственные болезни обмена веществ и заключения смежных специалистов, патологоанатомическое заключение в случае смерти.

Все случаи в зависимости от клинических признаков, данных клиничко-лабораторных и инструментальных исследований, согласно критериям распределения Bellini и соавт. (2015), отнесены в одну из 14 категорий заболеваний и были сопоставлены с данными зарубежных крупномасштабных исследований (таблица 1).

Категории причин неиммунной водянки плода и классифицирующие критерии:

1. Хромосомные аномалии – на основании данных цитогенетического или молекулярного кариотипирования (вне зависимости от данных УЗИ, ЭХОКГ плода);

2. Патология лимфатической системы – кистозная гигрома шеи, лимфангиома с нормальным кариотипом, а также случаи с подтвержденным хилезным выпотом при торакоцентезе и/или парацентезе;
3. Сердечно-сосудистая патология (включает врожденные пороки сердца и нарушения ритма плода) – на основании данных ЭХОКГ плода;
4. Синдромальная патология – на основании данных молекулярного исследования, секвенирования экзома, и данных аутопсии. К данной категории относятся и случаи с множественными пороками развития плода с нормальным кариотипом;
5. Инфекции – при выявлении инфекционных агентов методом ПЦР, микробиологического исследования, а также данных серологического исследования. Основные инфекционные агенты, ассоциированные с неиммунной водянкой - ЦМВ, парвовирус В19, токсоплазма, бледная трепонема, Herpes1,2,6,8 типов, вирус Варицелла-Зостер, *Listeria monocytogenes*;
6. Гематологические заболевания – случаи внутриутробной анемии после исключения случаев, вызванных инфекционными агентами и сенсбилизации по редким факторам. Определяется по максимальной скорости кровотока в средней мозговой артерии плода;
7. Торакальные аномалии – пороки развития органов грудной полости, диагностированные по данным УЗИ;
8. Фето-фетальный трансфузионный синдром – при монохориальной двойне, данная категория не вошла в исследование;
9. Патология мочевыводящей системы – пороки развития мочевыводящей системы, диагностированные по данным УЗИ;
10. Опухоли экстраторакальной локализации – например, крестцово-копчиковая тератома;
11. Наследственные болезни обмена – по данным скрининга методом tandemной масс-спектрометрии (только постнатально) или по

результатам высокопроизводительного секвенирования (антенатально или постнатально);

12. Патология желудочно-кишечного тракта – случаи пороков развития органов желудочно-кишечного тракта, диагностированные по данным УЗИ;
13. Другие причины – например, патология плаценты (хорионангиома);
14. Идиопатическая – после исключения всех вышеуказанных классифицирующих признаков.

Структура причин неиммунной водянки плода представлена в таблице 2. Этиология неиммунной водянки плода была выявлена в 80,7% (113/140) случаев. 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 2 - Сравнительный анализ структуры причин неиммунной водянки плода, полученных в НМИЦ АГИП им. В.И.Кулакова с результатами зарубежных исследований

категории	НМИЦ АГИП им.В.И.Кулакова		Laterre et al.,2017		Hartge et al.,2015		Bellini et al.,2015	
	<i>Количество во случаях</i>	<i>%</i>	<i>Количество во случаях</i>	<i>%</i>	<i>Количество о случаях</i>	<i>%</i>	<i>Количество во случаях</i>	<i>%</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 экстраоракальной локализации	6	4,3	1	1.0	1	0.5	10	0.7
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

На следующем этапе данные нашего исследования были сопоставлены с данными крупномасштабных зарубежных исследований. При этом было установлено, что структура причин неиммунной водянки плода, выявленная в нашем исследовании, сопоставима с данными зарубежных авторов [38,49,50] и имеет аналогичную тенденцию - наиболее часто в основе неиммунной водянки плода лежат хромосомные аномалии и патология сердечно-сосудистой системы. В исследовании Bellini и соавт. (2015) ведущей причиной является сердечно-сосудистая патология - 20,1% (269/1338), тогда как у Laterre и соавт. (2017) анеуплоидии - 32,4% (33/102). Это связано с тем, что Bellini и соавт. (2015) распределяли случаи по выявленному пороку, вне зависимости от кариотипа, тогда как Laterre и соавт. (2017) ориентировались на кариотип (как на первопричину).

Известно, что анеуплоидии могут приводить к формированию врожденных пороков развития плода и пороков сердечно-сосудистой системы, которые являются причиной развития неиммунной водянки плода. В нашем исследовании, все случаи с подтвержденными анеуплоидиями, вне зависимости от наличия порока развития, отнесены к категории хромосомных аномалий, так как именно она является первопричиной. Структура анеуплоидий представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Структура хромосомных аномалий

Хромосомные аномалии	Количество случаев, абс. (%)
Трисомия 21	14 (45,1%)
Моносомия X	11 (35,5%)
Трисомия 18	4 (12,9%)
Трисомия 13	2 (6,5%)
Итого	31 (100%)

Так, 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).

Внутриутробная анемия, не ассоциированная с инфекционными агентами, была причиной неиммунной водянки плода в 5,7% (8/140).

Заболевания из группы болезней обмена веществ были выявлены методом пренатального полноэкзомного секвенирования. Так, у семейной пары с повторным случаем неиммунной водянки плода (в 2016г ранняя неонатальная смерть новорожденного с неиммунной водянкой и в 2019г прерывание беременности на сроке 21 неделя в связи с неиммунной водянкой плода) было проведено полноэкзомное секвенирование по сохраненному биологическому

материалу от предыдущих беременностей. У погибшего ребенка в 2016г и у плода в 2019 г были выявлены патогенные мутации в гене GUSB (ENST00000304895.4 с1040G>T и rs767239546 ENST00000304895.4 с.352A>G). Эти варианты с очень высокой вероятностью являются причиной неиммунной водянки плода в 2016 и 2019 гг. Мукополисахаридоз VII типа (синдром Слая) является заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования, с высоким риском повторения в каждую беременность (25%). В семье может проводиться пренатальная и преимплантационная диагностика.

Структурные пороки развития плода являлись причиной в 21,4% (30/140) случаев – большинство из которых отнесены к категории торакальных аномалий – 36,7% (11/30).

Зарубежные исследования показали влияние этиологии на срок манифестации неиммунной водянки плода и ее исходы [37,51,52,54,58,59]. Нами также были проанализированы сроки обнаружения неиммунной водянки плода и исходы в зависимости от этиологии. Данные представлены ниже в таблицах 4 и 5.

Таблица 4 – Срок беременности при обнаружении неиммунной водянки плода в зависимости от этиологии

Категория причин	Срок беременности при обнаружении НИВП, нед	
	Me	Q1;Q3
Хромосомные аномалии	12,5	12,2;15
Патология лимфатической системы	22,1	12;25
Сердечно-сосудистая патология	29	27;32
Синдромальная патология	24	19;25
Инфекции	23	20,1;26
Гематологические заболевания	25,2	24,1;26,5
Торакальные аномалии	21	20;24,3
Патология мочевыводящей системы	22,5	21,2;24,1
Нарушения обмена веществ	22,5	20,1;25,2

Патология желудочно-кишечного тракта	23,5	22,1;27,1
Идиопатическая	23	19,5;28,1

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. Одним из возможных факторов развития тахикардий является перенесенная вирусная инфекция, так называемая “ОРВИ-ассоциированная аритмия” [8]. Неиммунная водянка плода вследствие анемий также имела относительно позднюю манифестацию – 25,2 недели (24,1;26,5).

Таблица 5 – Исходы беременностей с неиммунной водянкой плода

Категории причин	Исход			
	Прерывание беременности и по желанию, абс. (%)	Неразвивающаяся беременность, абс. (%)	Аntenатальная 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

Исходы беременностей при хромосомных аномалиях оценить сложно, так как, в основном, беременности прерывались по желанию женщины - 77,42% (24/31). Однако и в случае пролонгирования беременности с хромосомными аномалиями у плода исходы были неблагоприятными: в 9,68% (3/31) – неразвивающаяся беременность, в 6,45% (2/31) - антенатальная гибель плода, в 6,45% (2/31) – ранняя неонатальная смерть. Также обращает на себя внимание высокая частота антенатальной гибели плода в категории опухолей экстраторакальной локализации – 83,3% (5/6), которые представлены крестцово-копчиковой тератомой в 100% (6/6). В категории сердечно-сосудистой патологии неблагоприятные исходы были связаны с ВПС, лежащими в основе неиммунной водянки плода, основная доля которых приходилась на патологию легочной артерии – в 1 случае атрезия легочной артерии, в 2 случаях стеноз клапана легочной артерии.

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 6). Наилучшая выживаемость

наблюдались в категории сердечно-сосудистой патологии – 75% (12/16), гематологических заболеваний – 100% (7/7), патологии ЖКТ – 100% (4/4).

Таблица 6 - Исходы у детей, родившихся живыми

Категории причины	Исходы у детей, родившихся живыми		
	Ранняя неонатальная смерть, абс. (%)	Поздняя неонатальная смерть, абс. (%)	Выписаны живыми, абс. (%)
Хромосомные аномалии	2 (100)	0 (0)	0 (0)
Патология лимфатической системы	1 (50)	0 (0)	1 (50)
Сердечно-сосудистая патология	4 (25)	0 (0)	12 (75)
Синдромальная патология	3 (50)	1 (16,67)	2 (33,33)
Инфекции	2 (25)	0 (0)	6 (75)
Гематологические заболевания	0 (0)	0 (0)	7 (100)
Торакальные аномалии	7 (87,5)	1 (12,5)	0 (0)
Патология мочевыводящей системы	2 (100)	0 (0)	0 (0)
Нарушения обмена веществ	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Патология желудочно-кишечного тракта	0 (0)	0 (0)	4 (100)
Идиопатическая	9 (75)	0 (0)	3 (25)
Итого	30	2	36

3.2 Клиническая характеристика беременных исследуемых групп, родоразрешенных в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова»

Проведен сбор анамнеза пациенток исследуемых групп, родоразрешенных в ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»: проанализирован возрастной состав, социально-экономическое положение, менструальная функция, наличие и характер экстрагенитальной и гинекологической патологии, паритет и исходы предыдущих беременностей, особенности течения данной беременности.

Возраст женщин в исследуемых группах варьировал от 21 до 42 лет, медиана возраста составила 39 (20;40) лет (рисунок 2). Женщины обеих групп были сопоставимы по возрасту и не имели статистически значимых различий: в 1 группе медиана возраста беременных составила 32 (25;40) года, а во 2 группе 31 (22;46) лет ($p=0,64$).

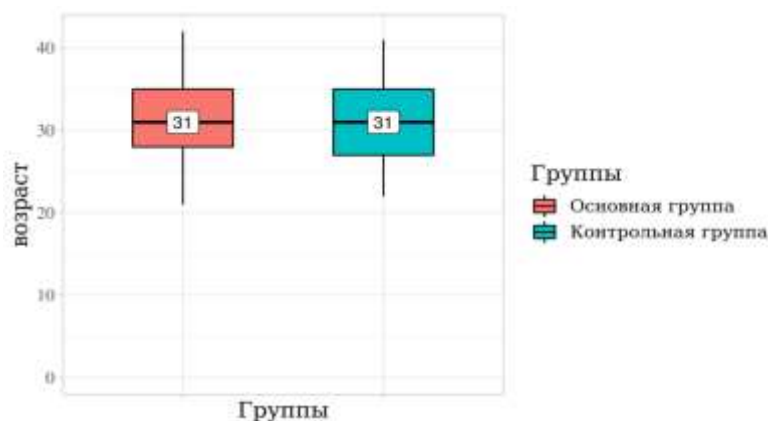


Рисунок 2 – Возрастной состав женщин исследуемых групп

Социально-экономические показатели (уровень образования, семейное положение, наличие или отсутствие работы), а также наличие вредных привычек у пациенток (курение до беременности и во время) не различались в группах сравнения ($p>0,05$).

Анализ основных характеристик менструальной функции также не выявил статистически значимых различий ($p>0,05$). Так, медиана возраста наступления менархе в 1 и во 2 группах составила соответственно 13 (11;14) и 12 (11;15) лет. Менструальный цикл был регулярным у большинства женщин - в 1 группе у 93,2% (55/59) женщин, во 2 группе у 89% (89/100). Медиана длительности менструации в 1 группе составила 5 (3;7) дней, во 2 группе - 4 (3;7) дня. Длительность менструального цикла в группах была одинакова – в 1 группе 28 (26-30) дней, во 2 группе – 28 (23-41) дней.

Структура экстрагенитальной патологии у женщин исследуемых групп представлена в таблице 7. Статистически значимых различий между группами по изучаемым признакам также не выявлено.

Таблица 7 - Структура экстрагенитальной патологии у женщин исследуемых групп

Заболевания	Группы		p
	1 группа, n=59	2 группа, n=100	
Заболевания сердечно-сосудистой системы, абс. (%)	9 (15,25)	16 (16)	1
Заболевания дыхательной системы, абс. (%)	7 (11,86)	8 (8)	0,417
Заболевания желудочно-кишечного тракта, абс. (%)	14 (23,73)	22 (22)	0,846
Заболевания мочевыделительной системы, абс. (%)	11 (18,64)	16 (16)	0,668
Заболевания эндокринной системы, абс. (%)	15 (25,42)	23 (23)	0,848
Офтальмологические заболевания, абс. (%)	21 (35,59)	47 (47)	0,186
Хроническая артериальная гипертензия, абс. (%)	1 (1,69)	2 (2)	1
Аутоиммунные заболевания, абс. (%)	3 (1,69)	1 (1)	0,98

Структура заболеваний желудочно-кишечного тракта представлена: гастритом, язвенной болезнью, холециститом, дискинезией желчевыводящих путей. К заболеваниям сердечно-сосудистой системы был отнесен только пролапс митрального клапана, так как в результате анализа не было выявлено других заболеваний из данной группы. Хроническая артериальная гипертензия рассматривалась как отдельная нозология. Структура мочевыделительной системы была представлена хроническим циститом, хроническим пиелонефритом, мочекаменной болезнью. Заболевания эндокринной системы включали аутоиммунный тиреоидит, гипертиреоз, гипотиреоз, СД 1 и 2 типов. К офтальмологическим заболеваниям относились миопия, астигматизм и ретинодистрофия сетчатки. Особое внимание при сборе анамнеза уделялось наличию аутоиммунных заболеваний, которые могут являться причиной АВ-блокады у плода и как следствие приводить к развитию неиммунной водянки

плода. В 1 группе в 2 случаях у беременных с АВ-блокадой у плода были выявлены высокие титры антител к SSA (Ro) и антитела к dsDNA. Антифосфолипидный синдром был выявлен в 2 случаях – у 1 женщины из 1 группы и у 1 женщины из 2 группы.

При анализе гинекологической патологии статистически значимой разницы встречаемости различных заболеваний выявлено не было. Структура и встречаемость представлена в таблице 8.

Таблица 8 - Структура гинекологической патологии у женщин исследуемых групп

Заболевания	Группы		p
	1 группа, n=59	2 группа, n=100	
Патология шейки матки, абс. (%)	14 (23,73)	22 (22)	0,846
Миома матки, абс. (%)	8 (13,56)	8 (8)	0,26
Эндометриоз, абс. (%)	2(3,39)	7 (7)	0,7
Кисты яичников, абс. (%)	6 (10,17)	12 (12)	0,801
Воспалительные заболевания органов малого таза, абс. (%)	3 (5,08)	3 (3)	0,671
Гиперпластические заболевания эндометрия, абс. (%)	4 (6,78)	12 (12)	0,415
Врожденные пороки развития матки, абс. (%)	2 (3,39)	0	0,136

Паритет и исходы предыдущих беременностей представлены в таблице 9. При анализе репродуктивной функции, выявлено, что в 1 группе репродуктивные потери встречались чаще – так, статистически значимая разница выявлена при анализе количества самопроизвольных выкидышей ($p=0,017$) и преждевременных родов ($p=0,027$). Это, по всей видимости, было связано с тем, что первобеременных было статистически значимо больше во 2 группе по сравнению с 1 группой: 46 (47,42%) против 16 (27,12%) ($p=0,019$). По этой же причине и выявлена статистически значимая разница при анализе своевременных родов в анамнезе - 36 (61,02) в 1 группе против 34 (34) во 2 группе ($p=0,002$).

Таблица 9 - Исходы предыдущих беременностей у женщин исследуемых групп

Исходы беременностей	Группы		p
	1 группа, n= 59	2 группа, n=100	
Артифицированный аборт, абс. (%)	6 (10,17)	20 (20)	0,124
Самопроизвольный выкидыш, абс. (%)	11 (18,64)	6 (6)	0,017
Неразвивающаяся беременность, абс. (%)	11 (18,64)	14 (14)	0,501
Внематочная беременность, абс. (%)	2 (3,39)	2 (2)	0,628
Аntenатальная гибель плода, абс. (%)	1 (1,69)	0	0,371
Преждевременные роды, абс. (%)	5 (8,47)	1 (1)	0,027
Своевременные роды, абс. (%)	36 (61,02)	34 (34)	0,002

Текущая беременность наступила в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий у 13 женщин – в 1 группе у 7 (11,86%) женщин, во 2 группе у 6 (6%) женщин ($p= 0,235$). В таблице 10 представлена характеристика течения беременности у женщин обеих групп.

Таблица 10 - Характеристика течения беременности в исследуемых группах

Осложнения течения беременности	Группы		p
	1 группа, n= 59	2 группа, n=100	
Угрожающий выкидыш (до 22 недели беременности), абс. (%)	30 (50,85)	27 (27)	0,003
Анемия беременных в 1 триместре, абс. (%)	5 (8,47)	4 (4)	0,294
Анемия беременных во 2 триместре, абс. (%)	23 (38,98)	18 (18)	0,005
Анемия беременных в 3 триместре, абс. (%)	31 (58,49)	35 (35)	0,009

Угрожающие преждевременные роды (с 22 по 37 неделю беременности), абс. (%)	42 (79,25)	12 (12)	<0,001
Отеки беременных, абс. (%)	13 (22,03)	19 (19)	0,685
Гестационный сахарный диабет, абс. (%)	7 (11,86)	13 (13)	1
Гестационная артериальная гипертензия, абс. (%)	3 (5,08)	5 (5)	1
Преэклампсия, абс. (%)	4 (6,78)	0	0,018
Внутрипеченочный холестаз беременных, абс. (%)	5 (8,47)	3 (3)	0,148
Истмико-цервикальная недостаточность, абс. (%)	7 (11,86)	9 (9)	0,592

Течение беременности в 1 группе 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 ($p=0,018$).

В литературе встречаются данные, что при многоводии и плацентомегалии, которая часто встречается при неиммунной водянке плода, миометрий растягивается и приводит к значительному увеличению частоты угрожающего выкидыша и угрожающих преждевременных родов [107]. В связи с этим проанализированы данные УЗИ плода перед родоразрешением и особое внимание уделяли количеству околоплодных вод (рисунок 3) и толщине плаценты. Так, выявлено, что в 1 группе статистически значимо чаще наблюдалось многоводие и плацентомегалия, чем во 2 группе: 27 (45,76%) против 4 (4%) ($p<0,001$) и 21 (35,59%) против 1 (1%) ($p < 0,001$) соответственно.



Рисунок 3 - Распределение количества околоплодных вод по группам

Несмотря на то, что в 1 группе частота многоводия и плацентомегалии была выше, частота преждевременного излития околоплодных вод в исследуемых группах не имела статистически значимых различий – 25,42% против 24% ($p=0,851$) в 1 и во 2 группах соответственно.

Определенный интерес представляет то, что в 1 группе анемия, осложняла течение беременности в 3 триместре более, чем в половине случаев 58,49% (31/59) (рисунок 4), и встречалась практически в 2 раза чаще во 2 и 3 триместрах, чем во 2 группе - 23 (38,98%) против 18 (18%) ($p=0,005$) и 31 (58,49%) против 35 (35%) ($p=0,009$) соответственно.

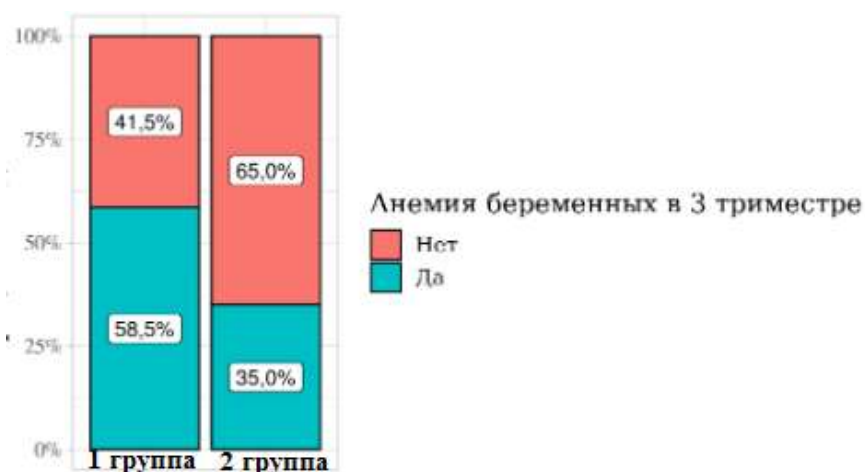


Рисунок 4 – Анемия беременных в 3 триместре в исследуемых группах

3.3 Сравнительный анализ активной и выжидательной тактики ведения беременности с неиммунной водянкой плода на основании антенатального протокола обследования

В исследование были включены беременные с неиммунной водянкой плода, родоразрешенные в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» с 2015 по 2020гг (1 группа, n=59), которые были разделены на 2 подгруппы: в 1а подгруппу (n=43) вошли беременные с неиммунной водянкой плода антенатально обследованные по разработанному протоколу и, в части случаев, получившие внутриутробное лечение (проспективная группа с 2018 по 2020 гг с активной тактикой ведения беременности), в 1б подгруппу (n=16) – антенатально не обследованные и не получившие внутриутробного лечения (ретроспективная группа с 2015 по 2018 гг с выжидательной тактикой ведения беременности).

При отсутствии противопоказаний в 1а подгруппе проводился диагностический амниоцентез и обследование согласно вышеуказанному протоколу. В части случаев при наличии показаний одномоментно проводились и лечебные мероприятия. В зависимости от причины, клинических проявлений неиммунной водянки плода и срока беременности формировался комплексный подход к внутриутробному лечению (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.

При анемии тяжелой степени у плода (МСК в СМА более 1,50 МоМ) проводилось внутриутробное внутрисосудистое переливание эритроцитной массы, обедненной лейкоцитами и тромбоцитами. После экспресс диагностики

уровня гемоглобина, гематокрита рассчитывалась доза эритроцитарной массы, обедненной лейкоцитами и тромбоцитами. Расчет объема трансфузии рассчитывалась по калькулятору <https://medicinafetalbarcelona.org/calc/> или вручную по формуле:

$$\frac{Ht3-Ht1}{Ht2}$$

$$V = \left(\frac{Ht3-Ht1}{Ht2} \right) \times \text{ПМП} \times V1 \text{ (+3-5 мл фетальные потери)}$$

$$Ht2$$

V-необходимый объем трансфузии, Ht1-предоперационный гематокрит плода, Ht2-гематокрит донорской крови, Ht3-нормальный уровень гематокрита для данного гестационного возраста, ПМП- предполагаемая масса плода, V1- ОЦК плода для данного срока.

При внутриутробной анемии вследствие внутриутробной инфекции, в вену пуповины плода вводился раствор иммуноглобулина, из расчета 1,0 мл на кг массы тела плода, соответствующего данному сроку беременности. При цитомегаловирусной инфекции - иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный, в остальных случаях - неспецифический иммуноглобулин человека нормальный. Эффективность проводимой терапии проводилась на основании данных МСК в СМА, купирования анемии, уменьшения количества копий ДНК вируса в биологических жидкостях плода, регресса явлений неиммунной водянки.

Трансплацентарная антиаритмическая терапия проводилась при выявлении тахикардии по данным УЗИ, ЭХОКГ плода. Трансплацентарная антиаритмическая терапия начиналась с комбинации дигоксина и соталола, с одновременным назначением препаратов калия. Метод введения, кратность и дозировки подбирались в зависимости от клинической ситуации, а также переносимости женщиной терапии. Предполагаемая терапия любым антиаритмическим препаратом требовала обязательного предварительного обследования матери. Необходимый минимум исследований включал ЭКГ и ЭХО-КГ женщины. Регистрация ЭКГ беременной, ЭХО-КГ и доплерометрия плода проводились каждые 3 дня. Уровень дигоксина в крови женщины

контролировался 1 раз в 3 дня методом масс-спектрометрии, при этом уровень дигоксина должен быть в пределах референсных значений (0,3-2,0). Эффективность проведения антиаритмической терапии оценивался по восстановлению ритма и регрессу явлений неиммунной водянки по УЗИ и ЭХОКГ плода.

Антибактериальная терапия при микст-инфекции проводилась в зависимости от данных бактериологического посева и чувствительности к антибиотикам.

Пероральный прием сердечных гликозидов (дигоксина) беременной женщиной проводился для трансплацентарной кардиотонической терапии недостаточности кровообращения у плода, выявленной по данным ЭХО-КГ сердца. Необходимый минимум исследований включал ЭКГ и ЭХО-КГ женщины. Регистрация ЭКГ беременной, ЭХО-КГ и доплерометрия плода проводились каждые 3 дня. Уровень дигоксина крови должен быть в пределах референсных значений (0,3-2,0). Эффективность кардиотонической терапии дигоксином оценивалась по уменьшению недостаточности трикуспидального клапана, уменьшению кардио-торакального индекса, регрессу водянки.

Интерстициальная лазерная коагуляция сосудов, питающих крестцово-копчиковую тератому, проводилась с целью уменьшения кровообращения в опухоли. Данная процедура приводит к ограничению роста опухоли и уменьшению ее размеров.

Парацентез - лечебная и/или диагностическая пункция интраперитонеального пространства, которая осуществлялась под ультразвуковым наведением. Оценка динамики нарастания выпотной жидкости проводилась 1 раз в 5-7 дней. При родоразрешении данная методика проводилась при выраженном асците для более бережного извлечения плода перед операцией кесарева сечения.

Торакоцентез – эвакуация выпотной жидкости из плевральной полости плода с диагностической и/или лечебной целью. Аспирация свободной жидкости из плевральной полости плода производилась с помощью пункционной иглы под

УЗ-контролем. Показанием для проведения торакоцентеза являлся большой одно- или двусторонний плевральный выпот со смещением средостения, компрессией сердца.

Установка торако-амниотического шунта с целью постепенной и медленной эвакуации выпотной жидкости проводилась первостепенно или в случае повторного накопления жидкости в плевральной полости после торакоцентеза. Показанием для проведения данной процедуры являлся большой плевральный выпот со смещением средостения, компрессией сердца.

Амниоредукция - эвакуация амниотической жидкости, которая позволяет уменьшить внутриматочное давление, улучшить состояние кровотока у плода, способствуя пролонгированию беременности. Амниоредукция выполнялась под УЗ-контролем. В течение процедуры измерялся уровень околоплодных вод. Эвакуация околоплодных вод производилась до достижения нормального уровня (максимальный вертикальный карман (МВК) — 80 мм) по данным УЗИ. Измерение МВК околоплодных вод выполнялось 1 раз в 7–10 дней.

Выбор оптимальной схемы и кратности фетальных вмешательств подбирались индивидуально, в зависимости от этиологии, клинических проявлений неиммунной водянки плода, срока беременности, и ответа на терапию. После проведения фетальных вмешательств динамическое наблюдение за состоянием женщины и плода проводилось в условиях стационара.

Беременные из 16 подгруппы поступали в Центр только для родоразрешения. Обследование на поиск этиологии неиммунной водянки плода, в части случаев, проводилось постнатально.

После госпитализации в Центр, проводился подробный сбор соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, тщательный физикальный осмотр. При сборе анамнеза беременной важное внимание было уделено выявлению аутоиммунных и гематологических заболеваний, перенесенным инфекционным заболеваниям, особенно сопровождавшихся подъемом температуры во время беременности. Данные факторы могут являться причинами развития неиммунной водянки плода. С момента госпитализации беременной в стационар и до

родоразрешения за состоянием плода проводили динамический ультразвуковой, доплерометрический и кардиомониторный контроль.

При сопоставлении возрастного состава женщин исследуемых подгрупп были выявлены существенные различия: так, женщины из 1а подгруппы были моложе - средний возраст женщин из 1а подгруппы составил 30 ± 5 лет, тогда как во 1б подгруппе – 34 ± 6 лет ($p=0,023$). При сравнении паритета и исходов предыдущих беременностей существенных различий по изучаемым признакам выявлено не было. Анализ клинико-anamнестических характеристик также не показал каких-либо значимых различий по экстрагенитальной и гинекологической патологии у женщин исследуемых подгрупп.

Данная беременность наступила в результате использования ВРТ у 7 женщин – у 3 женщин из 1а подгруппы, у 4 женщин из 1б подгруппы ($p=0,078$). Особенности течения данной беременности у женщин исследуемых подгрупп представлена в таблице 11. Обращает на себя внимание то, что женщины с неиммунной водянкой плода имеют осложненное течение беременности. Так, угрожающий выкидыш наблюдался у половины женщин, включенных в исследование – 51,1% (22/43) у женщин 1а подгруппы и 50% (8/16) у женщин 1б подгруппы ($p=1$). По мере прогрессирования беременности наблюдалось увеличение частоты угрозы прерывания беременности: так, частота угрожающих преждевременных родов у женщин 1а подгруппы составила 78,3% (29/43), аналогичная тенденция наблюдалась и в 1б подгруппе – 81,2% (13/16) ($p=1$). Также наблюдалось значительное увеличение частоты анемии у беременных: так, если в 1 триместре анемия была диагностирована у 11,6% (5/43) женщин с 1а подгруппы, то к 3 триместру беременности анемию имели уже 67,5% (25/43) женщин из 1а подгруппы и 37,5% (6/16) женщин из 1б подгруппы. В целом, женщины исследуемых подгрупп не имели статистически значимых различий по частоте осложнений беременности и были сопоставимы по изучаемым признакам.

Таблица 11 - Особенности течения беременности у женщин с неиммунной водянкой плода в исследуемых подгруппах

Осложнения течения беременности	Группы		p
	1а подгруппа, n= 43	1б подгруппа, n=16	
Угрожающий выкидыш (до 22 недели беременности), абс. (%)	22 (51,1)	8 (50)	1
Анемия беременных в 1 триместре, абс. (%)	5 (11,6)	0 (0)	0,31
Анемия беременных во 2 триместре, абс. (%)	16 (37,2)	7 (43,7)	0,766
Анемия беременных в 3 триместре, абс. (%)	25 (67,5)	6 (37,5)	0,083
Угрожающие преждевременные роды (с 22 по 37 неделю беременности), абс. (%)	29 (78,3)	13 (81,2)	1
Отеки беременных, абс. (%)	11 (25,5)	2 (12,5)	0,481
Гестационный сахарный диабет, абс. (%)	6 (13,9)	1 (6,2)	0,661
Гестационная артериальная гипертензия, абс. (%)	2 (4,6)	1 (6,2)	1
Преэклампсия, абс. (%)	3 (6,9)	1 (6,2)	1
Внутрипеченочный холестаз беременных, абс. (%)	2 (4,6)	3 (18,7)	0,118
Истмико-цервикальная недостаточность, абс. (%)	4 (9,3)	3 (18,7)	0,375

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 Нуна, в 1 случае

трисомия по 18 хромосоме и в 1 случае хилоторакс. Распределение выявленных причин по категориям представлено в таблице 12.

Таблица 12 – Причины неиммунной водянки плода в исследуемых подгруппах и их частота

Категории	1а подгруппа, n (%)	1б подгруппа, n (%)
Хромосомные аномалии	1 (2,3%)	1 (6,3%)
Патология лимфатической системы	0 (0%)	4 (25%)
Сердечно-сосудистая патология	13 (30,2%)	0 (0%)
Синдромальная патология	2 (4,7%)	4 (25%)
Инфекции	4 (9,3%)	1 (6,3%)
Гематологические заболевания	7 (16,3%)	0 (0%)
Торакальные аномалии	4 (9,3%)	1 (6,3%)
Фето-фетальный трансфузионный синдром	0 (0%)	0(0%)
Патология мочевыводящей системы	0 (0%)	0 (0%)
Опухоли экстраторакальной локализации	4 (9,3%)	0 (0%)
Нарушения обмена веществ	0 (0%)	0 (0%)
Патология желудочно-кишечного тракта	1 (2,3%)	2 (12,5%)
Другие причины	0 (0%)	0 (0%)
Идиопатическая	7 (16,3%)	3 (18,7%)
<i>Итого случаев</i>	<i>43 (100%)</i>	<i>16 (100%)</i>

В таблице 13 указаны основные нозологии, приведшие к развитию неиммунной водянки плода.

Таблица 13 – 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%)

Патология ЖКТ (n=3)	Внутриутробный перитонит	3 (5,0%)
Гематологические заболевания (n=7)	Анемия у плода	7 (11,9%)
Идиопатические (n=10)		10 (16,9%)
Итого случаев		59 (100 %)

При анализе данных УЗИ плодов частота встречаемости ВПР была статистически значимо выше в 1б подгруппе – 68,7% (11/16) по сравнению с 1а подгруппой – 25,5% (11/43) ($p=0,005$). Структура ВПР и их частота представлены в таблице 13.

К категории сердечно-сосудистой патологии в 1а подгруппе отнесены случаи нарушений ритма сердца у плода и комбинированный ВПС: в 23,3% (10/43) тахикардии, в 4,7% (2/43) атриовентрикулярная блокада (АВ блокада) и в 2,3 % (1/43) синдром гипоплазии левых отделов сердца и рестриктивное овальное окно. АВ-блокада у плода была следствием аутоиммунного заболевания у беременных – были обнаружены антитела к SSA (Ro) в высоких титрах и антиядерные антитела. После прохождения через плаценту материнские антитела к SSA (Ro) и антиядерные антитела перекрестно реагируют с L-типами кальциевых каналов в клетках сердца у плода, вследствие чего возникает замедление атриовентрикулярной проводимости (АВ-блокада).

ВПС, как сопутствующая патология, встречались как изолированно, так и в сочетании с ВПР [63]. Антенатально ВПС были выявлены в 30,5% (18/59) случаев: в 1а подгруппе у 25,5% (11/43), а в 1б подгруппе у 43,7% (7/16) женщин ($p=0,348$). В 1а подгруппе наблюдалась следующая структура ВПС: в 7 случаях дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), в 1 случае ДМЖП в сочетании с гипоплазией аорты, в 1 случае гипоплазия дуги и перешейка аорты, в 1 случае стеноз и недостаточность легочного клапана, в 1 случае стеноз и недостаточность трикуспидального клапана (4+) с участками фиброэластоза в левом желудочке и выраженным снижением сократительной способности обоих желудочков. В 1б подгруппе ДМЖП выявлен в 4 случаях, ДМЖП с перерывом дуги аорты и гипоплазией восходящего отдела аорты в 1 случае, коарктация аорты в 1 случае,

ДМЖП с гипоплазией всей системы аорты и гипоплазией левых отделов сердца в 1 случае.

Не менее важная роль в диагностике отводится оценке МСК в СМА плода. Так, анемия у плода в 1а группе была выявлена в 23,2% (10/43) случаях, при этом в 6,9% (3/43) анемия была обусловлена инфекционными агентами – в 1 случае парвовирусом В19, в 1 случае ЦМВ, в 1 случае парвовирусом В19 и ЦМВ. В1б подгруппе антенатальная оценка МСК в СМА проводилась не во всех случаях, и при рождении в 25% (3/12) случаев по данным клинического анализа крови была диагностирована врожденная анемия тяжелой степени и потребовала коррекции в раннем неонатальном периоде. Из них в 2 случаях анемия наблюдалась у новорожденных с множественными пороками развития, и в 1 случае у новорожденного с врожденной герпетической инфекцией, которая также была диагностирована постнатально.

В 1а подгруппе молекулярно-генетическое кариотипирование проводилось на ДНК-микроматрицах высокого разрешения на биологическом материале плода. Преимуществом данного генетического метода исследования перед стандартным цитогенетическим кариотипированием является возможность анализа множества отдельных фрагментов генома, что позволяет выявить возможные патогенные микроделеции, микродупликации и транслокации. Так, благодаря данной методике в 1 случае была выявлена трисомия 21, и в 1 случае дупликация 22q11 с вовлечением 17 генов, описанных в базе данных OMIM. Подобные дупликации описываются в базе данных DECIPHER как неясной клинической значимости (в том числе унаследованные от здоровых родителей) и значительно реже как патогенные (в основном ассоциированные с расстройствами аутистического спектра).

В 1б подгруппе кариотипирование проводилось постнатально по показаниям цитогенетическим методом - выявлен 1 случай трисомии 18 у новорожденного с множественными ВПР.

С 2020 года в протокол обследования включен метод диагностики генетических отклонений – пренатальное секвенирование экзома.

Описание клинического случая неиммунной водянки плода с мутацией в гене *SCN5A*

Пациентка Б., 29 лет, госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова», в связи с выявленной по месту жительства неиммунной водянкой плода. Неиммунная водянка плода впервые выявлена в 27 недель беременности.

В 28 недель беременности в Центре проведено УЗИ плода, выявлена неиммунная водянка плода (умеренный асцит, незначительный правосторонний гидроторакс, отек туловища, кожи головы и конечностей, гидрперикард), гепатомегалия, кардиомегалия, многоводие (рисунок 5,6).



Рисунок 5 – На данном снимке, сделанном в 28 недель, визуализируется отек мягких тканей плода и скопление жидкости в брюшной полости (умеренный асцит)



Рисунок 6 – Гепатомегалия у плода с неиммунной водянкой

По данным ЭХОКГ плода: аневризма межпредсердной перегородки, преобладание правых отделов сердца, трикуспидальная регургитация + 2.

В соматическом анамнезе женщины обращает на себя внимание наличие неполной блокады правой ножки пучка Гиса и передне-верхней ветви левой ножки пучка Гиса.

Акушерский анамнезотягощен – в 2018г преждевременные (32 недели) оперативные роды в связи с антенатальной гибелью плода с неиммунной водянкой. Родился мертвый мальчик массой 2700г, длиной 44 см. Причина неиммунной водянки плода не выявлена.

Проведено обследование согласно принятому протоколу при неиммунной водянке плода. По данным молекулярно-генетического кариотипирования на ДНК-микроматрицах высокого разрешения выявлен нормальный мужской кариотип $arr(1-22)x2,(XY)x1$. Инфекционный фактор исключен.

*В связи с повторным случаем неиммунной водянки плода проведено пренатальное полноэкзомное секвенирование: обнаружена мутация в гене *SCN5A* в гетерозиготном состоянии $rs137854607$ с.4783G>A, ассоциированная с аутосомно-доминантными *Brugada syndrome 1* (601144) и *Heartblock progressive, type IA* (113900). Синдромы, связанные с выявленной мутацией, входят в группу состояний внезапной сердечной смерти. Чаще всего данные патологии развиваются в старшем возрасте, однако описаны случаи развития неиммунной водянки плода. Предполагается также действие в качестве дополнительного модифицирующего клиническую картину заболевания фактора частого полиморфизма в гене *SCN5A* $rs1805124$ с.1673A>G, найденного у плода в гетерозиготном состоянии.*

*Учитывая выявленную мутацию в гене *SCN5A*, ассоциированную с внезапной сердечной смерти, с 33 недель беременности женщина получала β -блокаторы (конкор 2,5 мг) на фоне приема которого наблюдалось полное купирование явлений неиммунной водянки плода в течение 10 дней, уменьшение печени до нормальных размеров и нормализация внутрисердечной гемодинамики (рисунок 7).*



Рисунок 7 – На данном снимке визуализируется полное купирование неиммунной водянки плода

Согласно клиническим рекомендациям «Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи», β -блокаторы рекомендуются для лечения всех категорий больных, имеющих повышенный риск внезапной сердечной смерти и нуждающихся в ее первичной или вторичной профилактике (класс рекомендаций I, уровень достоверности A). Доказано, что β -блокаторы играют ключевую роль в достоверном снижении частоты случаев внезапной сердечной смерти (класс рекомендаций I, уровень достоверности A).

В дальнейшем проводилось динамическое наблюдение за состоянием беременной и плода в течение 9 недель. Еженедельно проводилось экспертное ультразвуковое исследование и ЭХОКГ плода.

В 36 недель 5 дней в связи с нарушением состояния плода проведено кесарево сечение в экстренном порядке без технических особенностей. Родился живой недоношенный мальчик массой 3130 г, длиной 49 см, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. При рождении отмечалась умеренная общая пастозность, признаков свободной жидкости в серозных полостях не выявлено.

В профильном отделении новорожденному проведено ЭХО-КГ и ЭКГ-мониторинг – пороков сердца и нарушений ритма не выявлено. Ребенок выписан из стационара на 12-ые сутки жизни.

Таким образом, в 1a 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. Своевременное выявление причины неиммунной водянки плода позволило бы изменить тактику ведения беременности в данной подгруппе.

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. Примененные фетальные вмешательства и исходы беременности представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Методы внутриутробного лечения и исходы в зависимости от основной нозологии

Срок беременности и при выявлении 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	Антенатальная 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	Антенатальная 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),	34,3	Жив

		трансплацентарная кардиотоническая терапия		
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	Аntenатальн ая 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 b-блокаторами	36,5	Жив
20	Крестцово- копчиковая тератома	Интерстициальная лазерная коагуляция сосудов, питающих крестцово- копчиковую тератому, амниоредукция	24,4	Аntenатальн ая гибель плода
20	Крестцово- копчиковая тератома	Интерстициальная лазерная коагуляция сосудов, питающих крестцово- копчиковую тератому, амниоредукция	23,1	Аntenатальн ая гибель плода
23	Крестцово- копчиковая тератома	Интерстициальная лазерная коагуляция сосудов, питающих крестцово- копчиковую тератому	30,1	Аntenатальн ая гибель плода
20	Крестцово- копчиковая тератома	Трансплацентарная кардиотоническая терапия	24,4	Аntenатальн ая 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

Неиммунная водянка вследствие тахикардии у плода была выявлена в 10 случаях и является одной из наиболее успешно антенатально корригируемых причин. Трансплацентарная антиаритмическая терапия начиналась с комбинации дигоксина и соталола, с одновременным назначением препаратов калия. К моменту родоразрешения 90% (9/10) новорожденных не имели признаков неиммунной водянки. Антиаритмическая терапия после рождения потребовалась 5 детям, остальные 5 детей не имели рецидива нарушения ритма за весь период стационарного наблюдения.

В 2 случаях неиммунная водянка плода была обусловлена АВ-блокадой 3 степени у плода вследствие аутоиммунного процесса у матери, причем в 1 случае наблюдалось сочетание трепетания предсердий с АВ-блокадой 3 степени. В обоих случаях у матерей были выявлены сверхвысокие титры анти-SSA (Ro) и анти-dsDNA. Была назначена комплексная терапия женщинам, которая включала иммуносупрессивную терапию (метипред, плаквенил), курсы лечебного плазмафереза после чего была проведена пульс-терапия дексаметазоном и внутривенная иммуноглобулинотерапия. Ввиду того, что в 1 случае наблюдалось трепетание предсердий, с целью медикаментозной кардиоверсии была проведена трансплацентарная антиаритмическая терапия дигоксином. На фоне комплексной терапии трепетание предсердий у плода и неиммунная водянка были купированы. В другом случае, несмотря на проведение терапии, произошла антенатальная гибель плода. Неблагоприятный исход в данном случае был связан с поздней диагностикой аутоиммунного заболевания. Таким образом, пациентки с аутоиммунными заболеваниями составляют группу риска по развитию АВ-блокады у плода, при этом, чем позже начата терапия у беременной, тем хуже перинатальные исходы.

Проведение кордоцентеза с внутриутробным переливанием донорских эритроцитов потребовалось в 10 случаях, в 3 из которых дополнительно в вену пуповины вводился иммуноглобулин с противовирусной целью (в 2 случаях Октагам при парвовирусе В19 и в 1 случае Неоцитотект при ЦМВ). Выживаемость после внутриутробной коррекции анемии составила 80% (8/10): в 1 случае произошла антенатальная гибель плода с ЦМВ-инфекцией, в 1 случае - ранняя неонатальная смерть у ребенка с парвовирусом В19, несмотря на выраженный внутриутробный регресс явлений неиммунной водянки. Из 8 новорожденных детей признаки неиммунной водянки имел только 1 ребенок, что было связано с тем, что родоразрешение произошло через 2 дня после проведения первой процедуры внутриутробного переливания. В остальных случаях признаки неиммунной водянки плода были купированы внутриутробно. Количество проведенных внутриутробных переливаний ЭМОЛТ указано в таблице 13.

Декомпрессия серозных полостей плода посредством парацентеза и торакоцентеза носили лишь временный характер - наблюдалось повторное скопление выпотной жидкости в течение последующих 24-72 часов. Зарубежные исследователи рекомендуют в случае повторного накопления выпота рассмотреть вопрос об установке торако-амниотического шунта [79,80,83]. В данном исследовании торако-амниотическое шунтирование проведено в 4 случаях: в 2 случаях при КАПРЛ, в 1 случае при выраженном правостороннем гидротораксе у плода с трисомией 21 (рисунок 8) и в 1 случае при выраженном двустороннем гидротораксе, после двух ранее проведенных процедур торакоцентеза. На фоне торако-амниотического шунтирования в 1 случае (КАПРЛ у плода) удалось достигнуть полного купирования явлений неиммунной водянки и пролонгировать беременность до доношенного срока, однако на 4-ые сутки произошла неонатальная смерть вследствие сердечно-легочной недостаточности. В случае шунтирования правостороннего гидроторакса произошла ранняя неонатальная смерть, в остальных 2 случаях произошла антенатальная гибель плода. Необходимо отметить, что перед проведением торако-амниотического

шунтирования проводится торакоцентез с целью забора выпотной жидкости для изучения состава и природы выпота.



Рисунок 8 – Антенатально установленный торако-амниотический шунт в правой плевральной полости (указана стрелкой). Фотография выполнена на 15 минуте жизни

Парацентез проведен в 3 случаях. В 1 случае совместно с торакоцентезом, этиология неиммунной водянки не выявлена, произошла ранняя неонатальная смерть. В 1 случае у плода с выраженным асцитом, признаками компрессии сердца - в асцитической жидкости выявлена микст-инфекция (*Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*), была назначена антибактериальная терапия, ребенок был выписан домой. И в 1 случае у плода с парвовирусной и ЦМВ инфекцией парацентез был выполнен дважды: перед внутриутробным переливанием ЭМОЛТ и перед операцией кесарева сечения в связи с выраженным асцитом (для бережного извлечения плода).

Описание клинического случая неиммунной водянки плода вследствие парвовируса В19 и ЦМВ

Пациентка Д., 31 года госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова», со сроком беременности 28 недель 1 день, с неиммунной водянкой плода (выраженный асцит, отек туловища, кожи головы и конечностей, гидроперикард). Проведено обследование согласно принятому протоколу при неиммунной водянке плода.

Учитывая выраженный асцит (окружность живота соответствовала 41 неделе - более 100 центиля), показатели кардиоторакального индекса (63%), данные о компрессии сердца у плода проведен диагностический и лечебный парацентез - эвакуировано 160 мл насыщенно желтой асцитической жидкости. По результатам пренатального молекулярного кариотипирования на ДНК-микроматрицах у плода нормальный мужской кариотип ($arr(1-22) \times 2, (XY) \times 1$). Вирусологическое исследование околоплодных вод и асцитической жидкости методом ПЦР выявило ДНК парвовируса В19 и ЦМВ, в связи с чем женщине назначена противовирусная терапия Ацикловиром по 500 мг 3 раза в день и неспецифическая иммуноглобулиноterapia (Октагам). В связи с явлениями декомпенсации сердечной деятельности у плода назначена трансплацентарная кардиотоническая терапия дигоксином под контролем его концентрации в крови.

В сроке беременности 29 недель по данным доплерометрии у плода диагностирована анемия тяжелой степени. С целью коррекции тяжелой анемии у плода инфекционного генеза проведено внутриутробное переливание донорских эритроцитов плоду (0(I) отр.) в объеме 40 мл и введение в вену пуповины иммуноглобулина (Октагам) 1,0 мл на кг массы тела плода, соответствующего данному сроку беременности.

В дальнейшем, в течение 8 недель 2 дней проводилось динамическое наблюдение за состоянием беременной и плода. Еженедельно проводилось экспертное ультразвуковое исследование и ЭХОКГ плода, отмечен регресс клинических проявлений неиммунной водянки плода (по УЗИ сохранился только выраженный асцит у плода), а также отмечено улучшение морфофункциональных характеристик сердца.

Учитывая доношенный срок беременности (37 недель 2 дня), значительный внутриутробный регресс клинических проявлений неиммунной водянки плода, от дальнейшего пролонгирования беременности было решено отказаться. Ввиду наличия рубца на матке после предыдущего кесарева сечения, большой окружности живота плода за счет выраженного асцита (по данным УЗИ объем

асцитической жидкости около 1000 мл - см.рисунок 9) оптимальным методом родоразрешения являлось кесарево сечение.



Рисунок 9 - Выраженный асцит у плода. Визуализируются поджатые петли кишечника. Фотография выполнена перед выполнением процедуры парацентеза

Для бережного извлечения плода на первом этапе в операционной проведен трансабдоминальный амниоцентез, парацентез, эвакуация асцитической жидкости у плода - медленно эвакуировано 1200,0 мл насыщенно желтой асцитической жидкости.

На втором этапе проведено плановое кесарево сечение без технических особенностей. Родился живой доношенный мальчик массой 3186г, длиной 51 см. Оценка по шкале Апгар 5/7 баллов. При осмотре отмечается пастозность мягких тканей, кожа на передней брюшной стенке перерастянута, истончена, на поверхности обширная капиллярная сеть с экхимозами (рисунок 10).



Рисунок 10 - Новорожденный с неиммунной водянкой (фотография выполнена на 10-ой минуте жизни)

Выраженное снижение количества ДНК парвовируса В19 на фоне введения иммуноглобулина плоду отмечено в пуповинной крови – с 10^8 копий/мл до 10^5 копий/мл (табл.15).

Таблица 15 - Динамика содержания ДНК вируса (копий/мл) до и после противовирусной терапии

Биоматериал	Кол-во ДНК вируса (копий/мл) до начала терапии		Кол-во ДНК вируса (копий/мл) перед родоразрешением	
	ПВ В19	ЦМВ	ПВ В19	ЦМВ
Околоплодные воды	$10^{5,9}$	$10^{4,5}$	$10^{5,0}$	0
Асцитическая жидкость	$10^{5,6}$	0	$10^{4,2}$	0
Пуповинная кровь	$10^{8,0}$	0	$10^{5,0}$	0

Ребенок выписан на 33-и сутки жизни с незначительным количеством свободной жидкости в брюшной полости.

В данном клиническом наблюдении, на фоне комплексного внутриутробного лечения, отмечено улучшение морфофункциональных характеристик сердца - по данным ЭХОКГ уменьшились кардиоторакальный индекс (с 63% до 54%) и выраженность трикуспидальной регургитации (с 4+ до I+). Этиопатогенетический подход к терапии (иммуноглобулинотерапия, внутриутробное переливание донорских эритроцитов плоду (0(I) отр.) позволил прервать патогенетический механизм формирования неиммунной водянки плода (парвовирус В19 → тяжелая анемия → увеличение проницаемости капилляров → вторичная сердечная недостаточность). А применение симптоматического подхода (кардиотоническая терапия, парацентез и эвакуация содержимого брюшной полости) позволило улучшить функциональные возможности сердца.

Интерстициальная лазерная коагуляция сосудов, питающих крестцово-копчиковую тератому (n=3) не дали значимого эффекта как в плане уменьшения

размеров опухоли, так и в плане регресса явлений неиммунной водянки плода – во всех 3 случаях произошла антенатальная гибель плодов.

Явления декомпенсации сердечной деятельности у плода являлись показанием для трансплацентарной терапии дигоксином. Важным признаком, характеризующим тяжесть внутриутробной сердечной недостаточности, является недостаточность трикуспидального клапана (НТК) [8]. Так, кардиотоническая терапия дигоксином была назначена в 13 случаях, однако в 5 случаях ввиду антенатальных потерь или длительности приема препарата менее 1 недели, в анализ вошли только 8 случаев. Для оценки эффективности терапии производился расчет степени НТК до начала приема дигоксина и перед родоразрешением. Так, медиана степени НТК до начала терапии дигоксином составила +2,5 (2;3), тогда как на фоне комплексного внутриутробного лечения, перед родоразрешением составила +1(0;2). В основном кардиотоническая терапия дигоксином назначалась при неиммунной водянке плода вследствие внутриутробной анемии. В анализ не вошли случаи неиммунной водянки вследствие нарушений ритма у плода, так как дигоксин при этом назначается с целью медикаментозной кардиоверсии.

В связи с выраженным многоводием в 7 случаях проведена амниоредукция.

Длительность, кратность и эффективность методов внутриутробного лечения определялась в динамике на основании данных УЗИ и ЭХО-КГ плода.

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.

Были проанализированы данные УЗИ плода перед родоразрешением, которые представлены в таблице 16.

Таблица 16 - Данные УЗИ плода перед родоразрешением

УЗ признаки	1а подгруппа (n=43)	1б подгруппа (n=16)	p value
Отек мягких тканей и ПЖК, абс. (%)	18 (41,86)	14 (87,5)	0,003
Гидроперикард, абс. (%)	18 (41,86)	6 (37,5)	1

Асцит, абс. (%)	<i>незначительный</i>	5 (11,63)	0 (0)	0,053
	<i>умеренный</i>	6 (13,95)	6 (37,5)	
	<i>выраженный</i>	13 (30,23)	7 (43,75)	
Гидроторакс двусторонний, абс. (%)	<i>незначительный</i>	2 (4,65)	1 (6,25)	< 0,001
	<i>умеренный</i>	0 (0)	1 (6,25)	
	<i>выраженный</i>	7 (16,28)	11 (68,75)	
Задержка роста плода, абс. (%)		4 (9,3)	2 (12,5)	0,658
Укорочение трубчатых костей, абс. (%)		5 (12,2)	7 (43,75)	0,024
Гепатомегалия, абс. (%)		10 (23,26)	1 (6,25)	0,259
Спленомегалия, абс. (%)		5 (11,63)	1 (6,25)	1
Смещение органов средостения, абс. (%)		6 (13,95)	4 (26,67)	0,468
Гипоплазия легких, абс. (%)		8 (18,6)	8 (50)	0,045
Плацентомегалия, абс. (%)		13 (30,23)	7 (43,75)	0,366
Количество околоплодных вод, абс. (%)	<i>Многоводие</i>	16 (37,21)	11 (68,75)	0,036
	<i>Маловодие</i>	6 (13,95)	3 (18,75)	
	<i>Нормальное количество околоплодных вод</i>	21 (48,84)	2 (12,5)	

При анализе клинических проявлений неиммунной водянки плода 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.

Особый интерес вызывает наличие по данным УЗИ укорочения трубчатых костей у плода, не ассоциированного с генетическими отклонениями. Чем обусловлено уменьшение размеров трубчатых костей ниже возрастной нормы неизвестно, однако данный УЗ признак имели 13 плодов, причем в 1б подгруппе он встречался чаще – 43,75% (7/16) против 12,2% (5/43) в 1а подгруппе ($p=0,024$).

Также статистически значимая разница выявлена при сравнении количества околоплодных вод между подгруппами: в 1а подгруппе чаще наблюдалось нормальное количество околоплодных вод по сравнению с 1б подгруппой – 48,84% (21/43) против 12,5% (2/16) ($p=0,036$). Данная разница, по всей видимости, была связана с тем, что в 1а подгруппе проводилась коррекция многоводия посредством амниоредукции и внутриутробное лечение, на фоне которого, в некоторых случаях, происходило уменьшение количества околоплодных вод до нормы. Стоит отметить, что каждый третий случай неиммунной водянки плода сопровождался плацентомегалией, однако статистически значимой разницы между подгруппами по данному признаку не выявлено – 30,23% (13/43) против 43,75% (7/16) ($p=0,366$). Не было также выявлено статистически значимой разницы и в частоте преждевременного излития околоплодных вод – 18,6% (8/43) против 43,7% (7/16) ($p=0,089$) в 1а подгруппе и 1б подгруппе соответственно.

По остальным изучаемым УЗ признакам статистически значимых различий выявлено не было.

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. Статистически значимой разницы между сроком беременности при родоразрешении и методами родоразрешения в исследуемых подгруппах не выявлено. Данные представлены в таблице 17.

Таблица 17 - Срок беременности и методы родоразрешения в исследуемых подгруппах

Показатель	1а подгруппа (n=43)	1б подгруппа (n=16)	p value
Срок беременности при родоразрешении, Me(Q1;Q3)	34 (32-37)	34 (31-36)	0,939
Экстренное кесарево сечение, абс. (%)	26 (60,5)	10 (62,5)	0,824
Плановое кесарево сечение, абс. (%)	6 (14)	1 (6,3)	

Самопроизвольные роды, абс. (%)	11 (25,5)	5 (32,2)	
---------------------------------	-----------	----------	--

Структура исходов беременностей с неиммунной водянкой плода в изучаемых подгруппах представлена в таблице 18.

Таблица 18 - Исходы беременностей при неиммунной водянке плода в исследуемых подгруппах

Исходы	1а подгруппа (n=43)	1б подгруппа (n=16)	p value
Аntenатальная гибель плода, абс. (%)	9 (20,9)	4 (25)	0,735
Родились живыми, абс. (%)	34 (79)	12 (75)	0,735
Ранняя неонатальная смерть, абс. (%)	8 (23,5)	7 (58,3)	0,034
Поздняя неонатальная смерть, абс. (%)	0 (0)	2 (16,7)	
Выписались живыми, абс. (%)	26 (60,5)	3 (18,8)	<0,001

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 19. Признаки водянки имели чаще новорожденные из 1б подгруппы – 100% (12/12) новорожденных против 55,8% (19/34) ($p=0,002$). Наиболее успешно внутриутробный регресс явлений неиммунной водянки наблюдался на фоне применения этиопатогенетической терапии тахикардий и анемий у плода.

Таблица 19 - 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, Ме(Q1;Q3)	2794 (2558;3029)	2668 (2153;3183)	0,595
Длина новорожденных, Ме(Q1;Q3)	47 (46;49)	45 (42;49)	0,284
Оценка по Апгар на 1 мин, Ме(Q1;Q3)	7 (5;7)	4 (3;5)	< 0,001
Оценка по Апгар на 5 мин, Ме(Q1;Q3)	8 (7;8)	6 (5;7)	0,002

Срок беременности при родоразрешении среди детей, родившихся живыми не имел статистически значимых различий, однако был выше в 1а подгруппе: в 1а подгруппе медиана срока беременности составила 35 (32;38) недель, тогда как в 1б подгруппе 34 (33;36) недели ($p=0,473$). Статистически значимо не различались и массо-ростовые показатели новорожденных: так медиана веса в 1а подгруппе составила 2794 (2558;3029) граммов, а в 1б подгруппе 2668 (2153;3183) граммов ($p=0,595$), длина тела 47 (46;49) см, против 45 (42;49) см ($p=0,284$) соответственно. 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.

Проведен анализ проведенных лечебных мероприятий и особенностей течения неонатального периода, данные представлены в таблице 20 и 21 соответственно. После рождения потребность в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) имели более половины детей: так, в 1б подгруппе ИВЛ потребовалась всем детям, а в 1а подгруппе – 38,2% (13/34), разница между подгруппами являлась статистически значимой ($p=0,001$). В связи с выраженным гидротораксом или асцитом для декомпрессии серозных полостей проводились процедуры торакоцентеза и лапароцентеза. Выявлена статистически значимая разница в частоте проведения торакоцентеза: новорожденным из 1б подгруппы торакоцентез проводился чаще чем новорожденным из 1а подгруппы – 50% (6/12) против 8,82% (3/34) ($p=0,002$) и 66,67% (8/12) против 11,76% (4/34) ($p<0,001$) в

операционной сразу после рождения и в неонатальном отделении соответственно. Данная разница является закономерной, так как у новорожденных из 1б подгруппы частота выраженного гидроторакса была значительно выше, чем в 1а подгруппе. В частоте проведения лапароцентеза статистически значимой разницы не выявлено. Процедура EXIT (ex utero intrapartum treatment) проведена 3 новорожденным – 2 в 1а подгруппе и 1 в 1б подгруппе ($p=1$) (рисунок 11).



Рисунок 11 - Процедура EXIT выполняется во время операции кесарева сечения на непересеченной пуповине - проводится интубация трахеи

Анализ лекарственной терапии показал статистически значимую разницу только в частоте использования кардиотонической терапии: новорожденные из 1б подгруппы чаще требовали кардиотоническую терапию по сравнению с новорожденными из 1а подгруппы – 100% (12/12) против 44,11% (15/34) ($p=0,03$) соответственно.

Таблица 20 - 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,	3 (8,82)	3 (25)	0,394

абс. (%)			
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

Как следует из представленных в таблице 21 данных неонатальный период имел осложненное течение в обеих подгруппах, при этом 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 83,33% (10/12) против 41,18% (14/34) ($p=0,036$) соответственно.

Таблица 21 - Структура неонатальных осложнений

Показатель	1а подгруппа (n=34)	1б подгруппа (n=12)	Pvalue
Респираторный дистресс синдром	14 (41,18)	2 (16,67)	0,17
ДВС-синдром	9 (26,47)	9 (75)	0,011
Легочное кровотечение	6 (17,6)	6 (50)	0,08
Желудочное кровотечение	4 (11,76)	3 (25)	0,556
Внутрижелудочковое кровоизлияние	8 (24,24)	4 (33,33)	0,819
Легочная гипертензия	8 (24,24)	3 (25)	1
Неонатальные судороги	1 (2,94)	0 (0)	1
Транзиторное тахипноэ новорожденных	4 (11,76)	1 (8,33)	1
Анемия	14 (41,18)	10 (83,33)	0,036

В структуре неонатальной заболеваемости статистически значимых различий между изучаемыми подгруппами не выявлено, данные представлены в таблице 22.

Таблица 22 - Структура неонатальной заболеваемости

Заболевание	1а подгруппа (n=34)	1б подгруппа (n=12)	P value
Сепсис	1 (2,94)	1 (8,33)	0,458
Некротический энтероколит	2 (5,88)	0 (0)	1
Инфекция специфичная для неонатального периода	7 (20,59)	1 (8,33)	0,66
Угнетение ЦНС	8 (23,53)	2 (16,67)	0,579
Возбуждение ЦНС	2 (5,88)	0 (0)	0,79
Врожденная пневмония	6 (17,65)	5 (41,67)	0,124
Неонатальный холестаз	2 (5,88)	1 (8,33)	1
Гипербилирубинемия	8 (23,53)	1 (8,33)	0,408

Необходимо отметить, что при расширенном постнатальном обследовании было выявлено, что 3 случая антенатально трактуемых как водянка плода неиммунного генеза (вследствие внутриутробной анемии), имели иммунный генез и были следствием гемолитической болезни плода по редким антигенам.

3.4 Прогностические признаки неблагоприятного исхода при неиммунной водянке плода

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: причина неиммунной водянки плода, срок обнаружения, данные УЗИ, половая принадлежность плодов, наличие сопутствующих ВПР, ВПС, наличие признаков неиммунной водянки плода на момент рождения, состояние новорожденных при рождении, данные клинико-лабораторных методов обследования, особенности течения неонатального периода и примененные лечебные мероприятия.

При анализе исходов в зависимости от категории причин неиммунной водянки плода (таблица 23) установлено, что все случаи из категории хромосомные аномалии, торакальные аномалии (КАПРЛ), опухоли

экстраторакальной аномалии (крестцово-копчиковая тератома) имели неблагоприятный исход.

Таблица 23 – Перинатальные исходы в зависимости от категории неиммунной водянки плода

Категория	Неблагоприятный исход, n=30	Благоприятный исход, n=29
Хромосомные аномалии, абс. (%)	2 (6,67)	0 (0)
Патология лимфатической системы, абс. (%)	3 (10)	1 (3,45)
Сердечно-сосудистая патология, абс. (%)	1 (3,33)	12 (41,38)
Синдромальная патология, абс. (%)	4 (13,33)	2 (6,9)
Инфекции, абс. (%)	3 (10)	2 (6,9)
Гематологические заболевания, абс. (%)	0 (0)	7 (24,14)
Торакальные аномалии, абс. (%)	5 (16,67)	0 (0)
Опухоли экстраторакальной локализации, абс. (%)	4 (13,33)	0 (0)
Патология желудочно-кишечного тракта, абс. (%)	0 (0)	3 (10,34)
Идиопатическая, абс. (%)	8 (26,67)	2 (6,9)

Проведенный анализ выявил статистически значимые ante- и постнатальные факторы неблагоприятного исхода, данные представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Статистически значимые ante- и постнатальные данные в группе неблагоприятного исхода

Показатель	Неблагоприятный исход, n=30	Благоприятный исход, n=29	P value
Срок обнаружения НИВП в неделях, М ± SD	25 ± 6	28 ± 3	0,007
Данные УЗИ плода перед родоразрешением, n=59			
Плацентомегалия, абс. (%)	15 (50)	5 (17,24)	0,013
Выраженный двусторонний гидроторакс, абс. (%)	17 (56,67)	1 (3,45)	<0,001

Отек мягких тканей и ПЖК, абс. (%)	26 (86,67)	6 (20,69)	<0,001
Смещение органов средостения, абс. (%)	10 (34,48)	0 (0)	0,002
Наличие ВПР, абс. (%)	17 (56,67)	5 (17,24)	0,003
Наличие ВПС, абс. (%)	15 (50)	4 (13,79)	0,005
Состояние при рождении, n=59			
Водянка при рождении, абс. (%)	29 (96,67)	10 (34,48)	<0,001
Гипоплазия легких постнатально, абс. (%)	19 (86,36)	0 (0)	<0,001
Состояние живорожденных детей при рождении, n=46			
Срок гестации при родоразрешении, М ± SD	34 ± 3	36 ± 2	0,014
Водянка новорожденного, абс. (%)	16 (94,12)	10 (34,48)	< 0,001
Вес новорожденных, М ± SD	2447 ± 646	2945 ± 668	0,018
Длина новорожденных, М ± SD	44 ± 5	48 ± 4	0,005
Оценка по Апгар на 1 мин, Me(Q1;Q3)	3 (2;4)	7(5;8)	<0,001
Оценка по Апгар на 5 мин, Me(Q1;Q3)	5 (4;6)	8 (7;8)	<0,001
Осложнения неонатального периода и лечебные мероприятия, n=46			
ИВЛ, абс. (%)	17 (100)	9 (31,03)	<0,001
Кардиотоническая терапия, абс. (%)	17 (100)	11 (37,93)	<0,001
Трансфузия СЗП, абс. (%)	14 (82,35)	7 (24,14)	<0,001
ДВС-синдром, абс. (%)	16 (94,12)	3 (10,34)	<0,001
Легочное кровотечение, абс. (%)	11 (64,71)	2 (6,9)	<0,001
Легочная гипертензия, абс. (%)	8 (47,06)	4 (13,79)	0,033

Основными выявленными факторами антенатального периода были: ранняя манифестация признаков неиммунной водянки плода, плацентомегалия, выраженный двусторонний гидроторакс, отек мягких тканей и подкожно-жировой

клетчатки, смещение органов средостения и наличие ВПР, ВПС. К факторам постнатального периода отнесены: наличие водянки при рождении, вторичной гипоплазии легких, развитие ДВС-синдрома и легочной гипертензии. Новорожденные из группы неблагоприятного исхода имели меньший гестационный возраст при рождении, массо-ростовые показатели, более тяжелое состояние при рождении, высокую потребность в проведении ИВЛ, кардиотонической терапии и трансфузии СЗП.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема неиммунной водянки плода активно изучается во всем мире.

Сложность диагностики и внутриутробного лечения связана с полиэтиологичностью неиммунной водянки плода, а также высокой перинатальной смертностью.

В отечественной литературе работы по диагностике и применению методов внутриутробного лечения при неиммунной водянке плода ограничиваются лишь серией случаев [8,14,19,22]. Чаще всего, при выявлении неиммунной водянки плода, пациентки направляются на прерывание беременности в связи с потенциально неблагоприятным прогнозом, при этом поиск причинного фактора не проводится ни на антенатальном, ни на постнатальном этапах. Зарубежные исследования демонстрируют высокий диагностический поиск, направленный на выявление причины неиммунной водянки плода и основанное на этом внутриутробное патогенетическое лечение. Применение такого подхода приводит к возможности полноценного медико-генетического консультирования семей, выбору обоснованной тактики ведения беременности и улучшению перинатальных исходов при неиммунной водянке плода.

Все это послужило основанием для проведения данного исследования, основной целью которого является разработка диагностического алгоритма и обоснованной тактики ведения беременности и внутриутробного лечения при неиммунной водянке плода.

Исследование было проведено в несколько этапов. На первом этапе исследования были проанализированы случаи неиммунной водянки плода за 5-летний период. Причины были структурированы и сопоставлены с данными зарубежных исследований: наиболее часто к развитию неиммунной водянки плода приводят хромосомные аномалии и патология сердечно-сосудистой системы, что согласуется с данными зарубежных исследователей [38,49,50]. Среди хромосомных анеуплоидий наиболее часто были диагностированы трисомия 21(45,1%) и моносомия X (35,5%), реже – трисомия 18 (12,9%) и трисомия 13 (6,5%). Патология сердечно-сосудистой системы, в основном,

представлена аритмиями (63,2%) - тахиаритмии встречались в 83,3%, брадиаритмии в 16,7%. На долю врожденных пороков сердца пришлось 36,8% всех случаев.

Анализ сроков манифестации и исходов беременности выявил, что неиммунная водянка плода, манифестирующая в 1 триместре или в начале 2 триместра, ассоциирована с высоким риском анеуплоидий и неблагоприятными перинатальными исходами - медиана срока беременности при выявлении неиммунной водянки плода вследствие анеуплоидий составила 12,5 (12,2;15) недель. Беременности в данной категории, в основном, прерывались по медицинским показаниям – 77,42%, в остальных 22,58% случаев наблюдались перинатальные потери. Тенденцию к более поздней манифестации признаков неиммунной водянки имели случаи из категории сердечно-сосудистой патологии и гематологических заболеваний - 29 (27;32) недель и 25,2 (24,1;26,5) соответственно. Случаи из данных категорий имели наилучшую перинатальную выживаемость – 84,21% и 87,5% соответственно.

Несмотря на то, что общая частота живорождения составила 68%, цифры неонатальной смертности остаются высокими: практически половина живорожденных детей погибли в течение неонатального периода - ранняя неонатальная смерть произошла в 44,1% (30/68), поздняя неонатальная смерть в 2,9% (2/68).

Зарубежные исследователи описывают, что течение беременности при неиммунной водянке плода ассоциирована с высокой частотой осложнений [42]. В этой связи были изучены и сопоставлены клиничко-анамнестические данные и течение беременности у 59 женщин с неиммунной водянкой плода и у 100 женщин без неиммунной водянки плода. Анализ экстрагенитальной и гинекологической патологии не выявил статистически значимых различий между группами. При анализе акушерского анамнеза было выявлено, что женщины с неиммунной водянкой плода имели отягощенный акушерский анамнез. Так, статистически значимая разница выявлена при анализе количества

самопроизвольных выкидышей ($p=0,017$) и преждевременных родов ($p=0,027$) у женщин с неиммунной водянкой плода по сравнению с группой контроля.

Течение беременности у женщин с неиммунной водянкой плода было осложненным и 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 ($p=0,018$). К одним из факторов, повышающим частоту угрожающего выкидыша и угрожающих преждевременных родов при неиммунной водянке плода, относят многоводие и плацентомегалию, которые приводят к чрезмерному растяжению миометрия и повышают тонус матки [107]. В связи с этим проанализирована частота многоводия и плацентомегалии в исследуемых группах: выявлено, что у женщин с неиммунной водянкой плода статистически значимо чаще наблюдалось многоводие и плацентомегалия, 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. Однако, несмотря на это, частота преждевременного излития околоплодных вод статистически значимо не отличалась между исследуемыми группами – 15 (25,42%) против 24 (24%) ($p=0,851$).

Таким образом, беременные с неиммунной водянкой плода составляют группу риска по реализации осложнений беременности и требуют более тщательного обследования и наблюдения.

Наиболее важным аспектом при выявлении неиммунной водянки плода является выбор тактики ведения беременности: рекомендовать прерывание или пролонгирование беременности? В случае пролонгирования беременности каковы шансы благоприятного исхода? Однозначно ответить на эти вопросы невозможно, однако выявление причины неиммунной водянки плода может обосновать решение о выборе тактики ведения беременности. В связи с этим, был сформирован внутренний протокол обследования при неиммунной водянке плода [32]. Ввиду того, что ранняя манифестация неиммунной водянки плода ассоциирована с высокой частотой анеуплоидий, в данную часть исследования

вошли женщины с неиммунной водянкой плода со сроком беременности более 18 недель, после прохождения 2 скрининга.

Для оценки эффективности внедрения протокола были проанализированы беременные с неиммунной водянкой плода, родоразрешенные в Центре (1 группа, n=59). В 1а подгруппе (n=43, проспективные данные) проводилось антенатальное обследование по разработанному протоколу и, в части случаев, внутриутробное лечение, в 1б подгруппе (n=16, ретроспективные данные) – антенатального обследования и внутриутробного лечения не проводилось.

На основании принятого протокола обследования этиология неиммунной водянки плода антенатально установлена в 83,7% (36/43) случаев, а 16,3% (7/43) случаев отнесены к идиопатической категории. В 1б подгруппе, где антенатально проводилось только УЗИ и в некоторых случаях ЭХОКГ плода, этиология была установлена в 56,2% (9/16) случаев. Постнатальное обследование позволило выявить этиологию еще в 25% (4/16) случаев. Анализ выявленных причин показал, что при применении антенатального протокола обследования спектр выявляемых причин более шире и включает не только структурные пороки развития плода. Однако, несмотря на эффективность данного протокола, частота идиопатических случаев неиммунной водянки плода остается высокой. Одной из возможных причин, по мнению *Benedicte S.* и соавт., является гиподиагностика заболеваний из категории наследственных болезней обмена [71]. Другой возможной причиной может являться то, что применяемые методы диагностики генетических отклонений (кариотипирование цитогенетическим методом, молекулярное кариотипирование на ДНК-микроматрицах) не позволяют выявить нехромосомную синдромальную и моногенную патологию. В связи с вышеизложенным, в протокол обследования с 2020 года внедрен новый метод диагностики – пренатальное полноэкзомное секвенирование. Метод пренатального полноэкзомного секвенирования приобретает существенное медицинское значение. Его роль особенно важна при повторных случаях неиммунной водянки плода, которые, по всей видимости, обусловлены генетическими заболеваниями. Внедрение метода полноэкзомного

секвенирования позволило расширить спектр выявляемых генетических отклонений – были выявлены патогенные мутации, ассоциированные с синдромом Бругада и синдромом Слая (мукополисахаридоз VII типа).

Особое внимание заслуживают гематологические заболевания плода. Важную роль играет обследование беременной, особенно в случае наличия у плода анемии, как в плане выявления причины неиммунной водянки плода, так и в плане лечения. Гемоглобинопатии клинически у женщины проявляется анемией на протяжении всей жизни. Данное генетическое заболевание может проявляться уже внутриутробно анемией и как следствие развитием неиммунной водянки плода [55].

При выявлении АВ-блокады у плода обследование беременной должно быть направлено на поиск аутоиммунных заболеваний [10,11,92] – в данном исследовании были выявлены 2 случая с дебютом аутоиммунного заболевания. При наличии у беременных женщин антител как к Ro/SS-A, так и к SS-B/La рибонуклеопротеинам, риск рождения ребенка с врожденной полной поперечной блокадой сердца очень высок [35].

На основании протокола обследования был применен дифференцированный подход к внутриутробному лечению – в 81,4% (35/43) случаев были применены различные методы внутриутробного лечения. На этапе планирования внутриутробного лечения необходима комплексная оценка клинической ситуации – анализ этиологии, клинических проявлений неиммунной водянки плода, особенностей сердечной деятельности, наличие сопутствующих ВПР и ВПС, многоводия.

Эффективность внутриутробного лечения оценивалась на основании динамического УЗИ и ЭХОКГ плода. Критериями эффективности являлись внутриутробный регресс явлений неиммунной водянки плода, улучшение морфофункциональных характеристик сердца (уменьшение кардиоторакального индекса, явлений недостаточности трикуспидального и митрального клапанов), в случае тахикардии – восстановление ритма сердца плода, в случае анемии – нормализация скорости кровотока в средней мозговой артерии.

Этиопатогенетический подход к терапии тахиаритмии и анемии у плода позволяет прервать патогенетический механизм формирования неиммунной водянки и как следствие приводит к его внутриутробному регрессу. Наиболее неблагоприятными в плане внутриутробного лечения и исходов являются идиопатические случаи неиммунной водянки плода и вследствие ВПР, так как редко удается воздействовать на патогенетический механизм формирования неиммунной водянки плода.

В части случаев показаний для внутриутробных вмешательств не было, при этом, чаще всего, этиология неиммунной водянки плода оставалась неизвестной. В таких случаях необходимо проводить регулярное динамическое ультразвуковое и эхокардиографическое наблюдение для своевременной диагностики и коррекции тех или иных проявлений и осложнений неиммунной водянки плода. В некоторых случаях явления неиммунной водянки плода могут не нарастать или подвергаться регрессу, что является предиктором благоприятного прогноза. В двух случаях, где внутриутробного лечения не проводилось, после родоразрешения наблюдался самостоятельный регресс явлений неиммунной водянки, дети выписаны домой.

Срок беременности, массо-ростовые показатели при рождении статистически значимо между подгруппами не различались. Однако новорожденные из 1б подгруппы имели более тяжелое состояние при рождении, более высокую потребность в проведении реанимационных мероприятий, ИВЛ, кардиотонической терапии по сравнению с новорожденными из 1а подгруппы. Несмотря на то, что частота живорождения между изучаемыми подгруппами не имела статистически значимых различий, частота неонатальной смертности была статистически значимо выше в 1б подгруппе по сравнению с 1а подгруппой - 75% (9/12) против 23,5% (8/34) ($p=0,034$). Выживаемость в 1а подгруппе составила 60,5% (26/43) по сравнению с 18,8% (3/16) в 1б подгруппе ($p<0,001$). Таким образом, на основании полученных данных, можно сделать вывод, что внедрение протокола обследования не только повышает выявляемость причин неиммунной водянки плода, но и позволяет выбрать обоснованную тактику ведения

беременности с применением различных методов внутриутробного лечения, при этом значительно улучшаются перинатальные исходы.

Учитывая, что новорожденные из 16 подгруппы находятся в более тяжелом состоянии уже при рождении, то, по всей видимости, предикторами, влияющими на перинатальные исходы, являются факторы антенатального периода. Так, с целью выявления факторов, потенциально влияющих на исходы, был проведен IV этап исследования.

На IV этапе исследования были проанализированы случаи с благополучным исходом (выписались из стационара живыми, $n=29$) и случаи с неблагоприятным исходом (антенатальная гибель плода, неонатальная смерть, $n=30$).

Анализ ante- и постнатальных данных выявил статистически значимые различия в факторах, потенциально влияющих на перинатальные исходы.

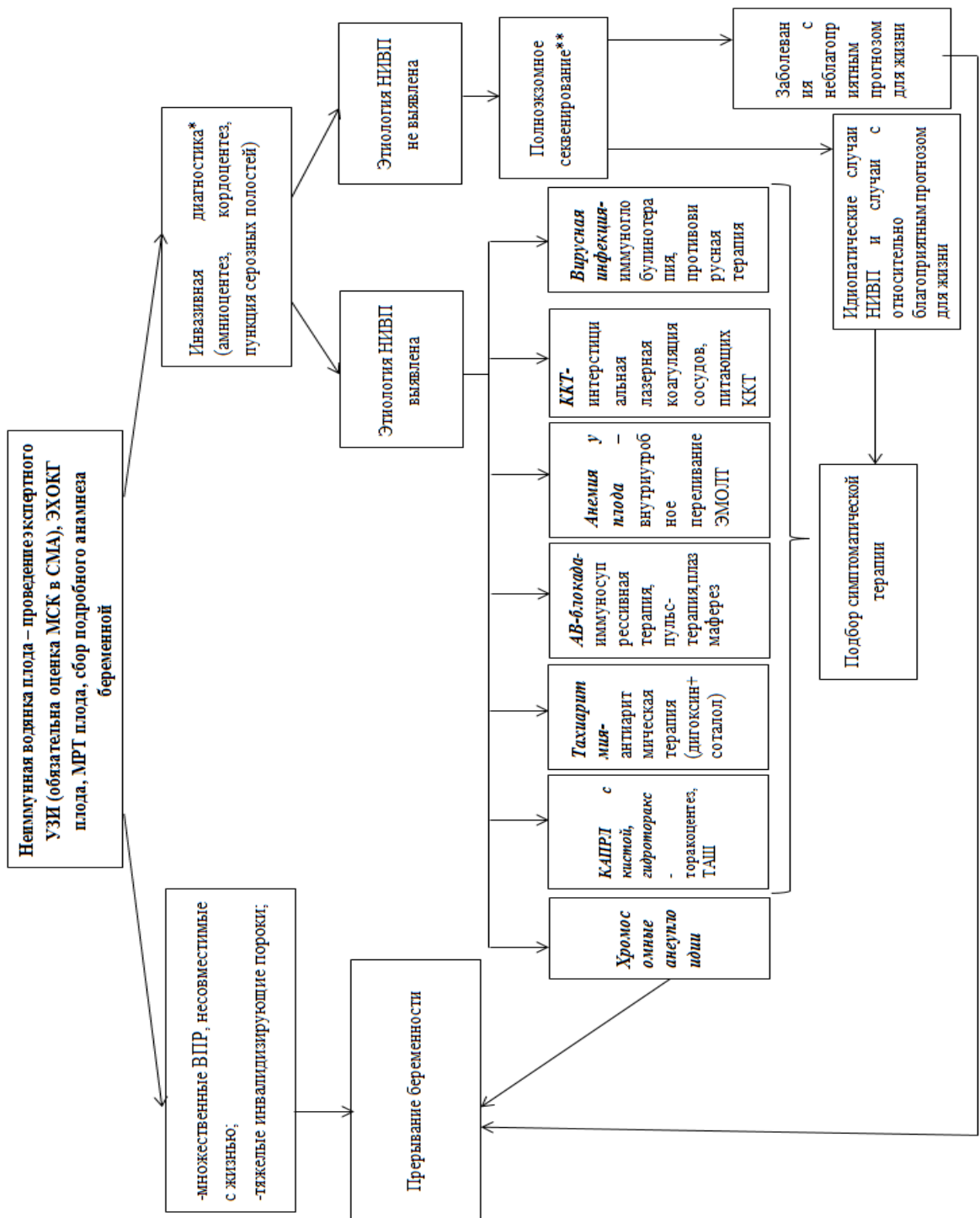
К факторам антенатального периода, неблагоприятно влияющими на перинатальные исходы относятся наличие ВПР. Так, случаи неиммунной водянки плода, вследствие ВПР ассоциированы с ante- и постнатальными потерями. Так, в категории торакальных аномалий, опухолей экстраторакальной локализации наблюдается 100% смертность, несмотря на предпринятые методы их антенатальной коррекции (торакоцентез, установка торако-амниотического шунта, интерстициальная лазерная коагуляция сосудов, питающих крестцово-копчиковую тератому). Все это требует расширения показаний и оптимизации хирургической тактики при внутриутробных вмешательствах при данной патологии.

Также к факторам антенатального периода относятся более ранний срок манифестации неиммунной водянки плода, наличие плацентомегалии, выраженного двустороннего гидроторакса, отека мягких тканей и подкожно-жировой клетчатки, смещения органов средостения. Выраженный двусторонний гидроторакс, торакальные аномалии часто приводят к развитию выраженной гипоплазии легких, которая ассоциирована с высоким риском постнатальной смерти [114,116]. Так, вторичная гипоплазия легких наблюдалась в большинстве случаев с неблагоприятным исходом – в 86,36%.

Однако, ввиду небольшого количества наблюдений, неравномерного распределения случаев по категориям причин, мы можем лишь предположить, что данные факторы являются неблагоприятно влияющими на перинатальные исходы, требуется более масштабное и длительное исследование.

На основании полученных данных был модифицирован ранее разработанный алгоритм диагностики и тактики ведения беременности при неиммунной водянке плода (рисунок 12).

Рисунок 12 - Алгоритм диагностики и тактики ведения беременности при неиммунной водянке плода



*При наличии показаний к лечебным мероприятиям одновременно проводится забор биологического материала плода с диагностической целью:

- 1) Инфекционный поиск – микробиологический посев, определение ДНК цитомегаловируса, парвовируса В19, вируса простого герпеса 1,2,6,7 типов, токсоплазмы, вируса Эпштейна-Барра, вируса краснухи, вируса Варицелла-Зостер, *Listeria monocytogenes* 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.

**Пренатальное полноэкзомное секвенирование необходимо проводить в случае, если после проведения вышеуказанных диагностических мероприятий этиология остается неизвестной и при повторных случаях неиммунной водянки плода.

На основании данных обследования принимается решение о возможности и целесообразности пролонгирования беременности. В случае выявления анеуплоидий, пороков развития и заболеваний с крайне неблагоприятным прогнозом для жизни, тяжелых инвалидизирующих заболеваний необходимо предложить женщине прерывание беременности. В остальных случаях рассмотреть вопрос о возможности внутриутробной коррекции этиологии неиммунной водянки плода, ее клинических проявлений и сопутствующих осложнений.

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 из категории 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, а также выраженный двусторонний гидроторакс и торакальные аномалии (КАПРЛ), приводящие к развитию выраженной вторичной гипоплазии легких, являются факторами неблагоприятного 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 СОКРАЩЕНИЙ:

АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада

ВПС – врожденный порок сердца

ВПР – врожденный порок развития

ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

КАПРЛ – кистозно-аденоматозный порок развития легкого

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСК – максимальная скорость кровотока

НИВП – неиммунная водянка плода

НТК – недостаточность трикуспидального клапана

СЗП – свежезамороженная плазма

СМА – средняя мозговая артерия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦМВ – цитомегаловирус

ЭКГ – электрокардиография

ЭХОКГ – эхокардиография

ЭМОЛТ – эритроцитная масса, обедненная лейкоцитами и тромбоцитами

Анти-SSA (Ro) – антитела к цитоплазматическому антигену

Анти-dsDNA – антитела к двухцепочечной ДНК

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Акушерство: национальное руководство / Савельева, Г.М. [и др.] – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1080 с.
2. Акушерство. Национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1218 с.
3. Неиммунная водянка плода. Современный взгляд на проблемы этиологии, патогенеза и перинатального исхода. /П.В. Козлов [и др.] // Проблемы репродукции.-2014.-№6.-с.83-87.
4. Современные алгоритмы и новые возможности пренатальной диагностики наследственных и врожденных заболеваний: методические рекомендации / В.С. Баранов [и др.]. – СПб.: Изд- во Н-Л, 2013. – 150 с.
5. Молекулярно-генетические методы в пренатальной диагностике хромосомных аномалий / О.А. Буяновская [и др.] //Акушерство и гинекология. -2012. -№ 8.- с.3-9.
6. Диагностика и лечение кардиальной патологии у плода / Е.Д. Беспалова, О.Г. Суратова, Е.Л. Бокерия [и др.]. - Издательство: Научный центр сердечно-сосудистой хирургии РАМН. 2015. - 244 с.
7. Бокерия, Е.Л. Фетальные органические тахикардии: опыт лечения / Е.Л. Бокерия, Е.Д. Беспалова, О.Г. Суратова // Анналы аритмологии. – 2011.-№2.- с.36-44.
8. Бокерия, Е.Л. Фетальные и неонатальные аритмии (клиника, диагностика, лечение): дис. ...док. мед. наук / Е.Л. Бокерия. – Москва, 2011.
9. Эхографическая оценка состояния сердца плода в аспекте возникновения нарушений ритма / Беспалова, Е.Д. [и др.]. - М.: ЦНМБ ММА им. И.М.Сеченова, 200. - 15 с.
10. Аспекты ведения беременности и родов у женщин с полной идиопатической атриовентрикулярной блокадой / О.А. Питиримова [и др.]. // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева «Сердечно-сосудистые заболевания». – 2003. - т.4.- № 6. - с. 194.

11. Пителимова, О.А. Аспекты ведения беременности и родов у женщин с полной идиопатической атриовентрикулярной блокадой / О.А. Пителимова, Е.Л. Бокерия, А.Э. Тюменева // *Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины.* – 2004. - №5.- с.19.
12. Бокерия, Е.Л. Жизнеугрожающие фетальные аритмии (диагностика и лечение) / Бокерия Е.Л. // *Анналы аритмологии.* - 2005. - № 1.- с.5-14.
13. Е.Л. Бокерия. Характер изменений морфометрических показателей сердца при различных видах фетальных нарушений ритма сердца и проводимости на сроке 22-29 недель гестации / Бокерия, Е.Л., Беспалова, Е.Д., Суратова, О.Г. // *Вопросы диагностики в педиатрии.*- 2011.- т. 3.-№ 6.- с.33-39.
14. Неиммунная водянка плода: диагностика и лечение / Курцер, М.А., Гнетецкая, В.А., Мальмберг, О.Л. [и др.]. // *Акушерство и гинекология.*- 2009.- №2.-с.37-40.
15. Посмертная МРТ характеристика неиммунной водянки плода / Туманова, У.Н., Ляпин, В.М., Быченко, В.Г. [и др.]. // *Акушерство и гинекология.*- 2018. - №8.-с.172-183.
16. Внутривентрикулярная тератома у новорожденного: посмертная КТ и МРТ оценка при патологоанатомическом исследовании / Туманова, У.Н., Ляпин, В.М., Дорофеева, Е.И. [и др.]. // *REJR.* - 2020. - №10.- с.133-149.
17. Медведев, М.В. Неиммунная водянка плода: патогенез, диагностика, лечение и акушерская тактика / Медведев, М.В. // *Акушерство и гинекология.* - 1989.- № 9.- с.8–12.
18. Стрижаков, А. Н. Эхографическая диагностика неиммунной водянки плода / Стрижаков, А.Н., Медведев, М.В., Григорян, Т.А. // *Акушерство и гинекология.*- 1989.- №1.- с. 23–26.
19. Башмакова, Н.В. Фетальная хирургия: достижения и проблемы / Башмакова, Н.В., Косовцова, Н.В. // *Доктор.Ру.* - 2017.- № 13. - с. 31–36.
20. Коноплянников, А.Г. Современные аспекты патогенеза гемолитической болезни плода и новорожденного / Коноплянников, А. Г. // *Вестник РГМУ.*- 2008.-№ 6.-с. 38–42.

21. Вариант внутриутробной коррекции осложнения гипопластического синдрома левых отделов сердца / Косовцова, Н. В. [и др.]. // Российский вестник акушера-гинеколога.- 2015.- №14.- с.56–59.
22. Коррекция патологии плода методами внутриутробной хирургии / Башмакова, Н.В. [и др.]. // Вестник Росздравнадзора.- 2016.- № 3.- с.19-26.
23. Сидорова, И.С. Внутриутробная инфекция: ведение беременности, родов и послеродового периода: учебное пособие / И.С. Сидорова, И.О. Макаров, Н.А. Матвиенко. – М.: МЕД пресс-информ.- 2008. –160 с.
24. Матвеев, В.А. Клинико-лабораторная характеристика В19 парвовирусной инфекции / В.А. Матвеев [и др.] //Инфекционные болезни. –2008. –Т. 6, № 3. –с. 33–37.
25. Врожденные инфекции: клиника, диагностика, лечение, профилактика: учебное пособие для врачей / под ред. заслуженного деятеля науки РФ академика РАМН Ю.В. Лобзина. – СПб. 2016.- 62 с.
26. Парвовирусная инфекция у беременных и детей раннего возраста / В.В. Васильев [и др.]. // Журнал инфектологии.- 2011.-№ 4.-с. 26-33.
27. Слепушкина, О.Н. Роль ультразвукового скрининга в раннем выявлении неиммунной водянки плода. / Слепушкина, О.Н. // Управление качеством медицинской помощи.- 2013.- с.67-70.
28. Болезнь Гоше как причина неиммунной водянки плода во II триместре беременности. / Гусина Н.Б. [и др.]. // Пренатальная диагностика.- 2012.-№ 2.- с.120-125.
29. Биомаркеры в диагностике и мониторинге лечения болезней клеточных органелл / Крылова, Т.Д. [и др.]. // Медицинская генетика.- 2016.-№7.-с.3-10.
30. Кадырбердиева, Ф.З. Неиммунная водянка плода: современные принципы диагностики и лечения / Кадырбердиева, Ф.З., Шмаков, Р.Г., Бокерия, Е.Л. //Акушерство и гинекология.- 2019.-№10.-с.28-34.
31. Неиммунная водянка плода: основные причины / Кадырбердиева, Ф.З. [и др.]. // Акушерство и гинекология.-2019.-№11.-с.186-191.

32. Эффективность применения алгоритма обследования на антенатальном этапе при неиммунной водянке плода / Кадырбердиева, Ф.З. [и др.]. // Акушерство и гинекология.- 2020.-№7.-с.71-78.
33. Успешный исход беременности при неиммунной водянке плода, обусловленной парвовирусом В19 / Кадырбердиева, Ф.З. [и др.]. // Акушерство и гинекология.- 2020.-№ 3.-с. 238-244.
34. Сравнительный анализ активной и выжидательной тактики ведения беременных с неиммунной водянкой плода / Кадырбердиева, Ф.З. [и др.].// Акушерство и гинекология.- 2021.-№2.-с.55-60.
35. Б. Маиш. Иммунологические основы нарушений ритма и проводимости сердца / Б. Маиш, А. Д. Ристик. // Анналы аритмологии.- 2004.-№1.-с.9-21.
36. Mary, E.N. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline#7:nonimmune hydrops fetalis. / Mary, E. N., Suneet P.C., Jodi S.D. // American Journal of Obstetrics & Gynecology.- 2015.
37. Perinatal and one-year outcomes of non-immune hydrops fetalis by etiology and age at diagnosis / Ota, S., et al. // J. Obstet. Gynecol. Res. 2015.- №42(4).-p.385–391.
38. Confirmation of etiology in fetal hydrops by sonographic evaluation of fluid allocation patterns / Hartge, D.R. et al. // Eur. J. Obstet. Gynecol. 2015.- №195.- p.128–132.
39. The many faces of hydrops / Derderian, S.C. et al. // J. Pediatr. Surg. 2015.-№ 50.- p.50–54.
40. Brock, W.W. Congenital Chylothorax / Brock, W.W., Bradshaw, W.T. // Neonatal Care. 2016.-№16(2).-p.114–123.
41. Ballantyne, J.W. The Diseases and Deformities of the Fetus / Ballantyne, J.W. // Edinburgh:Oliver & Boyd.-1892.
42. Non-immune hydrops fetalis was rare in Sweden during 1997-2015, but cases were associated with complications and poor prognosis / Whybra C. et al. // Acta Paediatr.- 2020.-№1.p. 1– 8.

43. Hydrops fetalis: a retrospective review of cases reported to a large national database and identification of risk factors associated with death / Abrams M.E., et al. // *Pediatrics*.- 2007.-№ 120.-p.84-89.
44. Prenatal screening for fetal aneuploidy in singleton pregnancies / Chitayat, D., et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Can.*- 2011.-№33.-p.736-750.
45. A cardiovascular profile score in the surveillance of fetal hydrops / Hofstaetter, C., et al. // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.*- 2006.-№19.-p.407-413.
46. Nonimmune hydrops fetalis in a childrens hospital: A six-year series / Ng Z.M., et al. // *Singapore Med. J.*- 2013.-№54(9).-p.487-490.
47. Short-term and long-term outcomes of 214 cases of non-immune hydrops fetalis / Fukushima, K., et al. // *Early Hum. Dev.*- 2011.-№87(8).-p.571-575.
48. Milunsky A. Genetic disorders of the fetus: diagnosis, prevention and treatment/ Milunsky A. // 5th ed. Baltimore: John Hopkins University Press.- 2004.
49. Etiology of non-immune hydrops fetalis: An update / Bellini, C., et al.// *Am. J. Med. Genet. Part A.*- 2015.- №167(5).-p.1082-1088.
50. Improved diagnosis in non-immune hydrops fetalis using a standardized algorithm / Marie Laterre, et al. // *J. Obstet. Gynecol.*- 2017.-№16(2).-p.119-126.
51. Perinatal and one-year outcomes of non-immune hydrops fetalis by etiology and age at diagnosis / Shiyo, Ota, et.al. // *J. Obstet. Gynecol.*- 2016.- №42(4).-p.385-391.
52. Analysis of outcome in hydrops fetalis in relation to gestational age at diagnosis, cause and treatment / Sohan, K., et.al. // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* -2001.-№80.-p.726-730.
53. Lallemand, A.V. Investigation of nonimmune hydrops fetalis: Multidisciplinary studies are necessary for diagnosis; review of 94 cases / Lallemand, A.V., Doco-Fenzy, M., Gaillard, D.A. // *Pediatr. Dev. Pathol.*- 1999.- №2.-p.432-439.
54. Etiology and outcome of non-immune hydrops fetalis in southern Thailand / Suwanrath-Kengpol, C., et.al. // *Gynecol. Obstet. Invest.*- 2005.-№59.-p.134-137.
55. Carrier screening for thalassemia and hemoglobinopathies in Canada / Langlois S., et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Can.*- 2008.- №30.-p.950-971.

- 56.No.348-Joint SOGC-CCMG guideline: update on prenatal screening for fetal aneuploidy, fetal anomalies, and adverse pregnancy outcomes / Audibert, F., et al. // J. Obstet. Gynaecol. Can.-2017.-№39.-p.805–817.
- 57.Mossong, J. Parvovirus B19 infection in five European countries: seroepidemiology, force of infection and maternal risk of infection / Mossong, J. // J. Epidemiol. Infect.-2008.-№136.-p.1059–1068.
- 58.Etiology and outcome of hydrops fetalis / Yang Y.H., et al. // J. Formos. Med. Assoc.-1998.-p.16–20.
- 59.Etiology and outcome of hydrops fetalis / Ismail, K.M., et al. // J. Matern. Fetal Med.- 2001.-№10.-p.175–181.
- 60.Heinonen, S. Etiology and outcome of second trimester non-immunologic fetal hydrops / Heinonen, S., Ryyananen, M., Kirkinen, P. // Acta Obstet. Gynecol. Scand.-2000.-№79.-p.15–18.
- 61.Randenbergh, A.L. Nonimmune hydrops fetalis part II: does etiology influence mortality? / Randenberg A.L. // Neonatal. Netw.- 2010.-№29.-p.367-380.
- 62.Postnatal outcome in patients with fetal tachycardia / Moodley S. et al. // Pediatr. Cardiol.- 2013.-№34.-p.81-87.
- 63.Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association / Donofrio, M.T., et al. American Heart Association Adults with Congenital Heart Disease Joint Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young and Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing // Circulation.-2014.-№129.-p.2183-2242.
- 64.Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity / Boppana, S.B., et al. // N. Engl. J. Med.-2001.-№344.-p.1366-1371.
- 65.Incidence, causes and pregnancy outcomes of hydrops fetalis at Srinagarind Hospital, 1996-2005: A 10-year review / Ratanasiri T., et al. // J. Med. Assoc. Thai.-2009.-№92.-p.594–599.

- 66.** Karyotype and outcome of fetuses diagnosed with cystic hygroma in the first trimester in relation to nuchal translucency thickness / Kharrat, R. et al. // *Prenat. Diagn.*- 2006.-№26.-p.369–372.
- 67.** Management of non-immune hydrops: 8 years' experience / Anandakumar C. et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.*- 1996.-№8.-p.196–200.
- 68.** Fetal and perinatal autopsy in prenatally diagnosed fetal abnormalities with normal karyotype / Desilets V., Oligny L.L., Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecology Canada, et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Can.*- 2011.-№33.-p.1047–1057.
- 69.** No. 363-Investigation and Management of Non-immune Fetal Hydrops / Valérie Désilets, et al. // *J. Obstet. Gynecol. Can.*- 2018.-№40(8).-p.1077–1090.
- 70.** Intrauterine Blood Transfusion: Current Indications and Associated Risks / Irene T.M., et al. // *Fetal. Diagn. Ther.*- 2014.-№36.-p.263–271.
- 71.** Metabolic causes of nonimmune hydrops fetalis: A next-generation sequencing panel as a first-line investigation / Bénédicte, S.A., et al. // *Clinica Chimica Acta.*- 2018.-№ 481.-p.1–8.
- 72.** Nonimmunologic hydrops fetalis / S.S.Im, et al. // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.*- 1984.-№5.-p.566-569.
- 73.** Long-Term Outcomes After Thoracoamniotic Shunt for Pleural Effusions With Secondary Hydrops / Andrew, H.C., et al. // *Journal of surgical research.*- 2019.-№233.-p.304-309.
- 74.** Long-term outcome of 51 liveborn neonates with non-immune hydrops fetalis / Nakayama, H., et al. // *Acta Paediatr.*- 1999.-№88.-p.24–28.
- 75.** Smoleniec, J. Predictive value of pleural effusions in fetal hydrops / Smoleniec, J., James, D. // *Fetal Diagn. Ther.*- 1995.-№10.-p.95–100.
- 76.** Wylie, B.J. Fetomaternal hemorrhage / Wylie, B.J., D'Alton, M.E. // *Obstet. Gynecol.*- 2010.-№115.-p.1039-1051
- 77.** Liu, C.A. Retrospective analysis of 17 liveborn neonates with hydrops fetalis / Liu, C.A., Huang, H.C., Chou, Y.Y. // *Chang Gung Med. J.*- 2002.-№25.-p.826–831.

- 78.** Prenatal factors associated with neonatal survival of infants with congenital chylothorax / M. Dorsi, et al. // *Journal of Perinatology*.- 2018.-№38.-p.31–34.
- 79.** Thoracoamniotic shunts: fetal treatment of pleural effusions and congenital cystic adenomatoid malformations / Wilson, R.D. et al. // *Fetal Diagn. Ther.*- 2004.-№19.-p.413-420.
- 80.** Fetal thoracoamniotic shunting for large macrocystic congenital cystic adenomatoid malformations of the lung / Schrey, S. et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.*- 2012.-№39.-p.515-520.
- 81.** Prediction of pediatric outcome after prenatal diagnosis and expectant antenatal management of congenital cystic adenomatoid malformation / Yong, P.J. et al. // *Fetal Diagn. Ther.*- 2012.-№31.-p.94–102.
- 82.** Isaacs, H. Jr. Fetal hydrops associated with tumors / Isaacs, H. Jr. // *Am. J. Perinatol.*- 2008.-№25.-p.43–68.
- 83.** Perinatal outcome following fetal chest shunt insertion for pleural effusion / Yinon Y. et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.*- 2010.-№36.-p.58-64.
- 84.** Society for Maternal-Fetal Medicine, Simpson L.L. Twin-twin transfusion syndrome / Society for Maternal-Fetal Medicine, Simpson L.L. // *Am. J. Obstet. Gynecol.*- 2013.-№208.-p.3-18.
- 85.** Lee, H. The North American Fetal Therapy Network Registry data on outcomes of radiofrequency ablation for twin-reversed arterial perfusion sequence / Lee, H., Bebbington, M., Crombleholme, T.M. // *Fetal Diagn. Ther.*- 2013.-№33.-p.224-229.
- 86.** Antenatal classification of hydrops fetalis / Santolaya, J. et al. // *Obstet. Gynecol.*- 1992.-№79.-p.256-259.
- 87.** Nimrah Abbasi. Fetal primary pleural effusions: Prenatal diagnosis and management / Nimrah Abbasi, Greg Ryan. // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology*, <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.01.005>.
- 88.** Shenker L. Fetal cardiac arrhythmias / Shenker L. // *Obstet. Gynecol.Surv.*- 1979.-№34.-p.561–572.
- 89.** Kleinman C.S. Cardiac arrhythmias in the human fetus / Kleinman, C.S., Nehgme, R.A. // *Pediatr. Cardiol.*- 2004.-№25.-p.234–251.

90. Isolated atrioventricular block in the fetus: a retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients / Eliasson H. et al. // *Circulation*.- 2011.-№124.-p.1919–1926.
91. Jaeggi, E. Fetal and neonatal arrhythmias / Jaeggi, E., Ohman, A. // *Clin. Perinatol.*- 2016.-№43.-p.99–112.
92. Plasma exchange effectively removes 52- and 60-kDa anti-Ro/SSA and anti-La/SSB antibodies in pregnant women with congenital heart block / Tonello, M., et al. // *Transfusion*.- 2015.-№55(7).-1782-1786.
93. Plasmapheresis, intravenous immunoglobulins and bethametasone - a combined protocol to treat autoimmune congenital heart block: a prospective cohort study / Ruffatti, A. et al. // *Clin. Exp. Rheumatol.*- 2016.-№34(4).-p.706-713.
94. Flecainide versus digoxin for fetal supraventricular tachycardia: comparison of two drug treatment protocols / Sridharan, S. et al. // *Heart Rhythm*.- 2016;.-№13.-p.1913–1919.
95. Review of diagnosis, treatment, and outcome of fetal atrial flutter compared with supraventricular tachycardia / Krapp, M. et al. // *Heart*.- 2003.-№89.-p.913–917.
96. Management outcome and follow-up of fetal tachycardia / van Engelen, A.D. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.*- 1994.-№ 24.-p.1371–1375.
97. First-Line Antiarrhythmic Transplacental Treatment for Fetal Tachyarrhythmia: A Systematic Review and Meta-Analysis / Tarek Alsaied et al. // *Journal of the American Heart Association*.- 2017.-p.1-9.
98. Moise, K.J. The usefulness of middle cerebral artery Doppler assessment in the treatment of the fetus at risk for anemia / Moise, K.J. // *Am. J. Obstet. Gynecol.*- 2008.-№198.-p.161–164.
99. Outcome of severely anaemic fetuses treated by intrauterine transfusions / Weisz, B. et al. // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*- 2009.-№ 94.-p.201–204.
100. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study / Marianne Leruez-Ville et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.*- 2016.-№215.-p.1-10.
101. Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection / F.Jacquemard et al. // *BJOG*.- 2007.-№114.-p.1113–1121.

- 102.** Detection of cytomegalovirus, parvovirus B19 and herpes simplex viruses in cases of intrauterine fetal death: association with pathological findings / Syridou G. et al. // *J. Med. Virol.*- 2008.-№80.-p.1776-1782.
- 103.** Intrauterine Therapie der fetalen CMV Infektion mit Valganciclovir, eine Falldarstellung / Welz J. et al. // *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* .-2016.-№76.-p.40.
- 104.** Real-time PCR quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid samples from mothers with primary infection / Gouarin S. et al. // *J. Clin. Microbiol.*- 2002.-№40.-p.1767–1772.
- 105.** Parvovirus B19 Infection in Pregnancy / Joan Crane et al. // *J. Obstet. Gynecol. Can.*- 2014.- №36(12).-p.1107–1116.
- 106.** Nonimmune hydrops fetalis due to herpes simplex virus type / Dubois-Lebbe, C. et al. // *Prenat. Diagn.*- 2007.-№27.-p.188-189.
- 107.** Non-Immune Hydrops Fetalis. Do Placentomegaly and Polyhydramnios Matter? / Victoria K. Berger et al. // *J. Ultrasound. Med.*- 2017.-№33.-p.224-229.
- 108.** J.C. Huhta. Guidelines for the Evaluation of Heart Failure in the Fetus With or Without Hydrops / J.C. Huhta. // *Pediatr. Cardiol.*- 2004.-№25.-p.274–286.
- 109.** Mirror syndrome: a systematic review of fetal associated conditions, maternal presentation and perinatal outcome / Braun, T. et al. // *Fetal Diagn. Ther.*- 2010.- p. 191-203.
- 110.** Preeclampsia due to fetal non-immune hydrops: mirror syndrome and review of literature / Gedikbasi, A. et al. // *Hypertens. Pregnancy.*- 2011.- №30.-p.322-330.
- 111.** Mirror syndrome: a novel approach to therapy with fetal peritoneal-amniotic shunt / Livingston, J.C. et al. // *Obstet. Gynecol.*- 2007.-№110.-p.540-543.
- 112.** Etiology of non immune hydrops fetalis: A systematic review/ Bellini, C. et al. // *Am. J. Med. Genet.*-2009.-№149.-p.844–851.
- 113.** Lymphodynamic sin the fetus and newborn / Bellini C. et al. // *Lymphology.*- 2006.-№39.-p.110–117.
- 114.** Isolated fetal hydrothorax with hydrops: a systematic review of prenatal treatment options / Deurloo, K.L. et al. // *Prenat. Diagn.*- 2007.-№27.-p.893-899.

- 115.** Common etiologies of neonatal pleural effusion / Shih, Y.T. et al. // *Pediatr. Neonatol.*- 2011.-№52.-p.251-255.
- 116.** Yinon, Y. Fetal pleural effusions / Yinon, Y., Kelly, E., Ryan, G. // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*-2008.-№22.-p.77-96.
- 117.** Outcomes of fetuses with primary hydrothorax that undergo prenatal intervention (prenatal intervention for hydrothorax) / Mon, R.A., et al. // *J. Surg. Res.*-2018.-№221.-p.121-127.
- 118.** Thoracoamniotic shunting for fetal hydrothorax: predictors of intrauterine course and postnatal outcome / Mallmann, M.R. et al. // *Fetal Diagn. Ther.*- 2017.-№41.-p.58-65.
- 119.** Sonographic evaluation of hydrops fetalis / Saltzman, D.H. et al. // *Obstet. Gynecol.*- 1989.- №74(1).-p.106-111.
- 120.** Huda B. Al-Kouatly. Lysosomal storage disease spectrum in nonimmune hydrops fetalis: a retrospective case control study / Huda B. Al-Kouatly, Laura F., Mona M. // *Prenatal Diagnosis.*- 2020.-№40.-p.738–745.
- 121.** Fast protocol for the diagnosis of lysosomal diseases in nonimmune hydrops fetalis / Gort L. et al. // *Prenat Diagn.*-2012.-№32.-p.1139–1142.
- 122.** Lysosomal storage disorders in Nonimmune Hydrops Fetalis (NIHF): an Indian experience / Sheth, J. et al. // *JIMD Rep.*-2017.-№35.-p.47–52.
- 123.** Wapner, R.J. Integration of microarray technology into prenatal diagnosis: counselling issues generated during the NICHD clinical trial / Wapner, R.J., Driscoll, D.A., Simpson, J.L. // *Prenat Diagn.*-2012.-№32.-p.396–400.
- 124.** Nonimmune hydrops fetalis: identifying the underlying genetic etiology / Sparks, T.N. et al. // *Genet Med.*- 2019.-№21(6).-p.1339-1344.
- 125.** Sporadic In Utero Generalized Edema Caused by Mutations in the Lymphangiogenic Genes VEGFR3 and FOXC2 / Ghalamkarpour, A. et al. // *J. Pediatr.*- 2009.-№155(1).-p.90–93.
- 126.** Prenatal diagnostic testing of the Noonan syndrome genes in fetuses with abnormal ultrasound findings / Croonen, E.A. et al. // *Eur. J. Hum. Genet.*- 2013.-№21(10).-p.936–942.

- 127.** Current concepts of infections of the fetus and newborn infant / Klein, J.B. et al. // 2013.-p.128-139.
- 128.** Infectious diseases of the fetus and newborn infant / Remington J.S. et al. // Philadelphia: Elsevier Saunders.- 2006.- p.58-72.
- 129.** A system-based approach to the genetic etiologies of non-immune hydrops fetalis / Anne H. Mardy et al. // Prenatal Diagnosis.-2019.-p.1–19.
- 130.** Risk of fetal hydrops and non-hydropic late intrauterine fetal death after gestational parvovirus B19 infection / Enders M. et al. // J. Clin. Virol.- 2010.-№49.- p.163-168.
- 131.** Fetal blood sampling / Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Stanley M. Berry et al. // Am. J. Obstet. Gynecol.- 2013.-p.170-180.
- 132.** Nonimmune hydrops fetalis diagnosed during the second half of pregnancy in Southern China / Liao, C. et al. // Fetal Diagn. Ther.- 2007.-№22.-p.302-305.
- 133.** Etiology and outcome of non-immune hydrops fetalis in southern Thailand / Suwanrath-Kengpol, C. et al. // Gynecol. Obstet. Invest.- 2005.- №59.-p.134-137.
- 134.** Lange, I.R. Antenatal diagnosis of congenital pleural effusions / Lange, I.R., Manning, F.A. // Am. J. Obstet. Gynecol.- 1981.-№140.-p.839-840.
- 135.** Gimovsky, A.C. Lysosomal storage diseases as an etiology of non-immune hydrops: a systematic review / Gimovsky, A.C., Luzi, P., Berghella, V. // Am. J. Obstet. Gynecol.- 2014.
- 136.** S.C. Derderian. Favorable outcomes in high-risk congenital pulmonary airway malformations treated with multiple courses of maternal betamethasone / S.C. Derderian, A.M. Coleman, C. Jeanty // Journal of Pediatric Surgery.- 2015.-p.515–518.
- 137.** William H. Peranteau. Effect of single and multiple courses of maternal betamethasone on prenatal congenital lung lesion growth and fetal survival / William H. Peranteau, Matthew M. Boelig, Nahla Khalek //Journal of Pediatric Surgery.- 2016.-№5.-p.28–32.

- 138.** Santo, S. Prenatal diagnosis of non-immune hydrops fetalis: what do we tell the parents? / Santo S., Mansour S., Thilaganathan B. // *Prenat. Diagn.*- 2011.-№31(2).- p.186–95.
- 139.** Lee, A.J. Placental thickness in the second trimester: a pilot study to determine the normal range / Lee, A.J., Bethune, M., Hiscock, R.J. // *J. Ultrasound Med.*- 2012.-№ 31.-p.213-218.
- 140.** American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants / Kearney, H.M. et al. // *Genet. Med.*-2011.-№13(7).-p.680-685.
- 141.** Parvovirus B19 infection in pregnancy: new insights and management / de Jong E.P. et al. // *Prenat. Diagn.*-2011.-№31.-p.419–425.
- 142.** Parvovirus B19 in pregnancy: prenatal diagnosis and management of fetal complications / Dijkmans, A.C., et al. // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*- 2012.-№24.- p.95–101.
- 143.** Malm, C. Heart failure after parvovirus B19 infection / Malm, C., Fridell, E., Jansson, K. // *Lancet.*-1993.-№341.-p.1408–1409.
- 144.** Leduc, L. Stillbirth and bereavement: guidelines for stillbirth investigation / Leduc, L.; SOGC Maternal-Fetal Medicine Committee // *J. Obstet. Gynaecol. Can.*- 2006.-№28.-p.540–552.
- 145.** Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection / Nigro, G. et al. // *N. Engl. J. Med.*-2005.-№353.-p.1350–1362.
- 146.** Non-immune fetal hydrops: etiology and outcome according to gestational age at diagnosis / G. Sileo et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.*-2020.-№56.-p.416–421.
- 147.** Prognostic factors and clinical features in liveborn neonates with hydrops fetalis / Huang, H. et al. // *Am. J. Perinatol.*-2007.-№24.-p.33-38.
- 148.** Bellini, C. Non-immune hydrops fetalis: a short review of etiology and pathophysiology / Bellini, C., Hennekam, R. // *Am. J. Med. Genet.*-2012.-№158 .- p.597–605.

- 149.** Damjanov, I. The human teratomas - experimental and clinical biology / Damjanov, I., Knowles, B. B., Solter, D. // Springer Science & Business Media.- 2012.-p.47–90.
- 150.** Biochemical analysis of ascites fluid as an aid to etiological diagnosis: a series of 100 cases of nonimmune fetal ascites / Dreux, S. et al. // Prenat. Diagn.-2015.- №35(3).-p.214.