

На правах рукописи

ПОТАПОВА

Алёна Андреевна

**«ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С НАРУШЕНИЕМ
СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПЛОДА»**

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2022

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

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Ходжаева Зульфия Сагдуллаевна
Бокерия Екатерина Леонидовна

Официальные оппоненты:

Стрижаков Александр Николаевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России;

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

Ведущая организация: ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России

Защита состоится «21» июня 2021 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.022.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации <https://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/Potapova%20AA-disser.pdf?1753918341>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Калинина Елена Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Нарушения сердечного ритма и проводимости у плода (ФНР), встречаются с частотой от 0,1 до 5% всех беременностей и являются причиной мертворождения, неонатальной и младенческой смертности (Бокерия Е.Л. 2005). В настоящее время недостаточно изучен этиологический фактор в развитии заболевания проводящей системы сердца плода. В доступной литературе имеются данные о фетальных аритмиях, связанных с врожденными пороками развития сердца плода, обусловленные системным аутоиммунным ревматологическим заболеванием матери (Ambrosi A. et al. 2012, Brito-Zerón P. et al. 2015); единичные работы описывают случаи ФНР у беременной, перенесшей острую инфекцию (Srinivasan S. et al. 2008, Shah A. et al. 2012, Yuan S.M. 2019, O'Leary E.T. et al. 2020). Полученные данные требуют дальнейшего изучения анамнестических данных женщины и особенностей течения беременности с целью определения группы высокого риска фетальной аритмии, последующего динамического контроля и ранней диагностики.

Наджелудочковая тахикардия (НЖТ) и трепетание предсердий (ТП) составляют до 90% от всех случаев ФНР и осложняются развитием неиммунной водянки плода в 30-50% беременностей, увеличивая перинатальную смертность до 17-43% (Shah A. et al. 2012, Yuan S.M. 2019, O'Leary E.T. et al. 2020). Своевременное начало антиаритмической и патогенетической терапии способствует антенатальному восстановлению ритма, регрессу неиммунной водянки, снижая перинатальную заболеваемость и смертность.

Использование в терапии фетальной тахиаритмии антиаритмических препаратов, во избежание интоксикации или отсутствия антиаритмического эффекта, предусматривает индивидуализацию режима дозирования (Сычев Д.А. и соавт. 2006). Проведенные общемировые исследования генетической предрасположенности к особенностям фармакокинетики (ФК) и

фармакодинамики (ФД) лекарственного средства (Gaikovitch E.A. et al. 2003, Казаков Р.Е. и соавт. 2017) представляют интерес в изучении вклада полиморфизма гена детоксикации ксенобиотиков (ABCB1) в эффективность проводимой трансплацентарной антиаритмической терапии (ТАТ) ФНР.

Немногочисленные литературные данные трансплацентарной ФК и ФД характеризуют плацентарный перенос лекарственных препаратов (Oudijk M.A. et al. 2003, Островская А.В. и соавт 2010), однако ограничение динамического контроля содержания лекарственного средства (ЛС) на территории плода по очевидным этическим причинам обуславливает интерес к разработке корреляционной модели соответствия концентрации антиаритмического препарата в сыворотке крови плода по содержанию ЛС в сыворотке крови или моче беременной.

Среди фетальных брадиаритмий ведущее место по тяжести и необратимости последствий для проводящей системы плода занимает атриовентрикулярная (AV) блокада III степени, встречающаяся с частотой 1 на 20000 беременностей. Неонатальная смертность от данного вида аритмии составляет 30% и может достигать 100% при сопутствующем пороке развития и/или заболевании сердца. В то же время, после рождения дети с AV блокадой в 75% случаев нуждаются в имплантации кардиостимулятора в течение первого года жизни (Brito-Zerón P. et al. 2015). Отсутствие единого международного руководства по антенатальной терапии атриовентрикулярной блокады у плода и выбора тактики и схемы лечения обуславливают активный исследовательский интерес к проблеме фетальных брадиаритмий.

Решение этих вопросов позволит оптимизировать диагностику ФНР и персонифицировать тактику ведения беременности, срок и метод родоразрешения, а также будет способствовать улучшению перинатальных исходов и профилактике повреждения проводящей системы сердца плода.

Цель исследования:

Оптимизация акушерской тактики ведения беременных с фетальными нарушениями ритма сердца на основании комплексной оценки клинико-диагностических, молекулярно-генетических маркеров и лекарственного мониторинга.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности течения беременности и родов у беременных с нарушением сердечного ритма у плода.
2. Представить клинико-анамнестические факторы риска развития заболеваний проводящей системы сердца плода.
3. Оценить эффективность проводимой патогенетической терапии с учетом этиологических факторов развития фетальной брадиаритмии.
4. Определить возможную взаимосвязь особенностей течения беременности и эффективности ТАТ с результатами генотипирования по полиморфному локусу С3435Т гена ABCB1.
5. Определить возможности трансплацентарного терапевтического лекарственного мониторинга при ФНР.
6. Разработать алгоритм диагностики и тактики ведения беременных с нарушением ритма сердца у плода.

Научная новизна

В результате исследования проведена клинико-анамнестическая характеристика беременных с ФНР, что позволило определить факторы риска развития этих заболеваний.

Впервые выполнен анализ особенностей ремоделирования сердца и показателей степени регургитации на атриовентрикулярных клапанах по данным эхокардиографии у плодов и новорожденных с нарушениями ритма сердца по типу тахиаритмии.

Проведен анализ различных методов внутриутробного лечения ФНР, а также их влияние на неонатальную заболеваемость. Определена зависимость между эффективностью внутриутробной терапии и концентрацией антиаритмического препарата (дигоксин, соталол) в различных биологических жидкостях. Проведена корреляция между уровнями антиаритмического препарата в сыворотке крови беременной, моче, околоплодных водах и сыворотке крови новорожденного. Разработана математическая модель расчета содержания дигоксина и соталола в сыворотке крови плода по содержанию ЛС в сыворотке крови матери.

Впервые изучена связь полиморфизма гена ABCB1, эффективности ТАТ и особенностей течения беременности у обследованных. Объективизирована тактика ведения беременности у женщин с ФНР сердца в зависимости от данных тестов функциональной диагностики, а также обоснованы оптимальные сроки и методы родоразрешения.

Практическая значимость

Проведенное исследование доказывает патогенетическую роль инфекционного фактора в развитии фетальных нарушений ритма сердца по типу тахиаритмий, что позволяет выделить группы высокого риска и проводить динамический контроль с целью ранней диагностики ФНР. Выявление потенциального инфекционного агента позволило объективизировать патогенетическую терапию у данного контингента беременных.

Показано, что регресс неимунной водянки, показателей ремоделирования сердца и степени регургитации на атриовентрикулярных клапанах при фетальной тахиаритмии является показателем эффективности ТАТ.

Данная работа демонстрирует важность своевременной диагностики системного аутоиммунного ревматологического заболевания беременной и проведение эхокардиографического исследования плода в группах высокого

риска в сроках 18-26 недель беременности с целью ранней диагностики и своевременного начала патогенетически обоснованной терапии.

Генотипирование беременной и плода по полиморфному локусу С3435Т гена ABCB1 позволяет оптимизировать подбор ТАТ, прогнозировать сроки восстановления сердечного ритма, вероятность развития побочных эффектов.

Полученные данные линейного возрастания концентрации антиаритмического препарата в организме беременной и сохраняющаяся со сроком беременности степень корреляции между уровнями лекарственного средства (ЛС) в сыворотке крови беременной, моче, околоплодных водах и сыворотке крови новорожденного позволили разработать математическую модель определения концентрации ЛС у плода по данным концентрации ЛС у матери.

В результате проведенного исследования разработан алгоритм диагностики и тактики ведения беременности, направленный на снижение частоты необоснованного преждевременного родоразрешения у беременных с ФНР, основанный на дифференциальном диагностическом подходе и тактике ведения беременных в зависимости от вида ФНР.

Положения, выносимые на защиту

1. Анамнестическим фактором риска развития фетальных тахиаритмий является высокий инфекционный индекс. Возможными триггерами фетальной тахиаритмии являются повторные ОРВИ во II и III триместрах, обострение хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, бессимптомная бактериурия, нарушение микробиоты влагалища и угрожающие преждевременные роды. Потенциальный инфекционный агент выявлен у 83,33% беременных.

2. Среди фетальных тахиаритмий наджелудочковая тахикардия встречается с частотой 55,1%, экстрасистолия в 29,2%, трепетание предсердий в 15,7%. Для

НЖТ характерно наиболее осложненное течение: неиммунная водянка, сложность подбора ТАТ, частые срывы ритма при попытке снижения дозы препаратов. При ТП регистрируются наиболее выраженные морфологические и гемодинамические изменения показателей ЭХО-КГ. Рецидив нарушения ритма сердца в раннем неонатальном периоде после достигнутой антенатальной медикаментозной кардиоверсии отмечается в 49,6% случаев.

3. Аллель Т полиморфного маркера С3435Т гена ABCB1 ассоциируется с более выраженным снижением ЧСС женщины вследствие повышенной биодоступности ЛС, ранним восстановлением сердечного ритма и возможностью снижения дозы препарата. Аллель С полиморфного маркера С3435Т гена ABCB1 ассоциируется с высокой частотой развития побочных реакций у беременной в ходе ТАТ. Выявленные корреляции концентрации препарата в околоплодных водах и материнской плазме позволяют проводить трансплацентарный лекарственный мониторинг. Интранатальная КТГ при неполной кардиоверсии неинформативна. Антенатальная диагностика и терапия фетальной аритмии позволяют снизить частоту преждевременного родоразрешения в 2 раза.

4. Целесообразность разделения на тяжелую и умеренную брадикардию плода обусловлена различной степенью тяжести нарушения ритма (AV блокада, синусовая брадикардия) и прогнозом для новорожденного. Умеренная брадикардия связана со снижением частоты выработки электрического импульса у плода, тяжелая брадикардия в подавляющем большинстве случаев обусловлена «материнским» аутоиммунным фактором блокады проведения импульса сердца. Комплексное обследование беременной с тяжелой фетальной брадиаритмией в 66,7% случаев выявляет дебют аутоиммунного ревматологического заболевания. Потребность в кардиостимуляторе после рождения отмечалась в 66,7% случаев тяжелой брадиаритмии.

Личный вклад автора

Автор принимала непосредственное участие в определении и постановке цели и задач исследования, разработке дизайна, а также систематизации данных литературы по теме диссертации. Автор лично принимала участие в качестве хирурга или ассистента хирурга в большинстве оперативных и инвазивных диагностических вмешательств, осуществляла забор (околоплодные воды, кровь, моча) и пробоподготовку биологического материала, участвовала в постановке молекулярных методов исследования. Диссертантом проведен анализ медицинской документации, статистическая обработка данных и научное обобщение полученных результатов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4. – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 2, 4 и 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Апробация результатов

Основные результаты данной диссертационной работы представлены на I Национальном конгрессе с международным участием «Лабораторные технологии в репродуктивной медицине и неонатологии: от науки к практике» (23 апреля 2019, Москва); на XXXV Международном конгрессе «Плод как пациент: внутриутробная медицина» (22-23 мая 2019, Москва); на XX, XXI и XXII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2019-2021гг).

Обсуждение диссертации состоялось на межклинической конференции сотрудников акушерских отделений (23.07.2021) и заседания апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦАГП им. В.И.Кулакова Минздрава России» (15.11.2021 протокол №7).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практику акушерских отделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, а также представляются клиническим ординаторам и аспирантам в рамках лекционного материала и практических занятий.

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них – 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 170 страницах и состоит из введения, четырех глав, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 52 таблицами и 20 рисунками. Список литературы включает 145 источников, из них 26 работ отечественных и 119 – зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа выполнялась в акушерских отделениях ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России с 2018 года 2021 год. В исследование были включены 151 беременная с нарушением ритма сердца у плода/новорожденного и 50 беременных группы сравнения, которые проходили обследование, лечение и родоразрешены в Центре. Учитывая высокую гетерогенность сроков диагностики и видов нарушения ритма сердца плода/новорожденного, для детализации беременные были разделены на группы и подгруппы, представленные в таблице 1.

Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Данная работа была одобрена комиссией по этике биомедицинских исследований.

Таблица 1. Распределение беременных

Группы / подгруппы	Характеристика группы	Количество беременных
I группа	Беременные с диагностированным нарушением ритма сердца у плода/новорожденного по типу тахикардии	136
I А группа	Беременные с пренатально диагностированным нарушением ритма сердца у плода по типу тахикардии и проведением ТАТ	89
I Б группа	Беременные с впервые выявленным нарушением ритма сердца у новорожденного в раннем неонатальном периоде	47
II группа	Беременные с пренатально диагностированным нарушением ритма сердца у плода по типу брадикардии	15
II А подгруппа	Беременные с синусовой брадикардией у плода	9
II Б подгруппа	Беременные с атриовентрикулярной блокадой у плода (I-III степени тяжести)	6
III группа	Беременные с физиологически протекающей беременностью и отсутствием заболевания новорожденного	50

Критерии включения беременных в I А и II группу исследования:

1. Наличие ФНР (НЖТ, ТП, экстрасистолия (ЭС), АВ-блокада, синусовая брадикардия);
2. Одноплодная беременность;
3. Информированное согласие на участие в исследовании;
4. Проведение фетальной терапии;
5. Добровольное информированное согласие пациентки на проведение процедуры трансабдоминального амниоцентеза (для пациенток, включенных в исследование околоплодной жидкости).

Критерии включения для I Б группы:

1. Отсутствие пренатально диагностированного нарушения ритма сердца у плода;
2. Наличие нарушения ритма сердца новорожденного в раннем неонатальном периоде (НЖТ, ТП, ЭС).

Критерии включения для III группы – группы сравнения:

1. Отсутствие пренатально и постнатально диагностированного врожденного порока развития и нарушения ритма сердца у плода/новорожденного.

Критерии невключения для всех групп исследования:

1. Многоплодная беременность;
2. Хромосомные аномалии у плода;
3. Заболевания матери, исключающие использование фетальной терапии;

Критерии исключения для всех групп исследования:

1. Отсутствие возможности продолжить проведение всех мероприятий, запланированных в данном исследовании со стороны больного;
2. Желание больного добровольно прекратить участие в исследовании;
3. Возникновение выраженных побочных эффектов на фоне проводимой терапии, требующих безотлагательной коррекции состояния здоровья беременной по жизненным показаниям.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. На первом этапе у всех пациенток оценивались клинико-anamнестические данные, особенности течения беременности. Диагноз ФНР устанавливали на основании изменения частоты и/или регулярности сердечных сокращений плода при аускультации или УЗ-исследовании и подтверждения фетальной аритмии при эхокардиографическом исследовании с помощью ультразвуковой системы Voluson E8 (GE MedicalSystems, Zipf, США).



Рис.1. Дизайн исследования.

На втором этапе, в группе ФНР по типу тахикардии после подписания информированного согласия беременной и проведения врачебного консилиума по назначению ЛС off-label, проводилась ТАТ, выполнен диагностический трансабдоминальный амниоцентез под УЗ-ассистенцией с целью детекции инфекционного этиологического фактора в развитии заболевания проводящей системы сердца плода; определены концентрации антиаритмического препарата (дигоксин, соталол) в плазме крови беременной и новорожденного, моче и околоплодных водах с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией в соответствии со схемой исследования (таблица 2); проведено определение генотипа полиморфного локуса С3435Т гена ABCB1 беременной и новорожденного методом ПЦР «примыкающих проб».

Таблица 2. Схема проведения специальных методов обследования

Перечень биоматериалов	Сыворотка крови беременной	Моча беременной	Околоплодные воды	Сыворотка крови новорожденного
Точка исследования				
1. Начало трансплацентарной антиаритмической терапии (на 6-8 полные дни приема лекарственного препарата)	+	+	+	-
2. Через 24-48 часов от 1-й точки	+	+	+	-
3. Через 24-48 часов от 2-й точки	+	+	-	-
4. Родоразрешение	+	+	+	+

В группе ФНР по типу брадикардии выполнено определение спектра аутоантител в сыворотке крови беременной и новорожденного с помощью иммуноферментного анализа антител класса G к экстрагируемым ядерным антигенам (SSA/Ro, SSB/La, Sm), двуспиральной ДНК и антинуCLEARных

антител. На третьем этапе проводилось родоразрешение и оценка состояния новорожденных.

Результаты обследования вносились в специально разработанные тематические карты и в электронные таблицы MS Excel. Статистическая обработка данных выполнялась на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета статистической программы StatTech v. 1.2.0 (ООО «Статтех», Россия).

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Клинико-анамнестическая характеристика беременных с тахиаритмиями у плода/новорожденного

Беременные были разделены на 3 группы: 1-я - беременные с пренатально диагностированным нарушением ритма сердца у плода (группа IA), 2-я - беременные с недиагностированным нарушением ритма сердца плода и нарушением ритма сердца новорожденного в раннем неонатальном периоде (группа IB), 3-я – группа сравнения - беременные с физиологически протекающей беременностью (группа III).

Беременные в группе IA и IB статистически чаще имели хронические инфекционные заболевания ($p < 0,001$) по сравнению с беременными с физиологически протекающей беременностью. Анализ особенностей течения беременности показал наиболее частую заболеваемость беременных из группы IA и IB острыми респираторными заболеваниями ($p = 0,025$), угрожающими преждевременными родами ($p = 0,013$), бессимптомной бактериурией ($p = 0,053$) с необходимостью проведения антибактериальной терапии в 13,48-14,89% случаев ($p = 0,006$). В большинстве случаев угрожающие преждевременные роды ($p < 0,001$), обострения хронических заболеваний ($p = 0,037$) и нарушения микрофлоры влагалища ($p = 0,002$) также встречались в IA и IB группах.

Комплексное обследование, включающее в себя микробиологическое обследование отделяемого влагалища, оценку результатов теста Фемофлор-16, микроскопическое и ПЦР исследование околоплодных вод позволило выделить потенциальный инфекционный агент у 25 (83,33%) из 30 беременных с фетальной тахиаритмией (рисунок 2).

Средние сроки диагностики нарушения ритма сердца у плода соответствовали срокам беременности, при которых выявлялись инфекционно-воспалительные осложнения. Это позволило выделить группы высокого риска для заболеваний проводящей системы сердца у плода и разработать алгоритм обследования при диагностике ФНР (приложение 1).

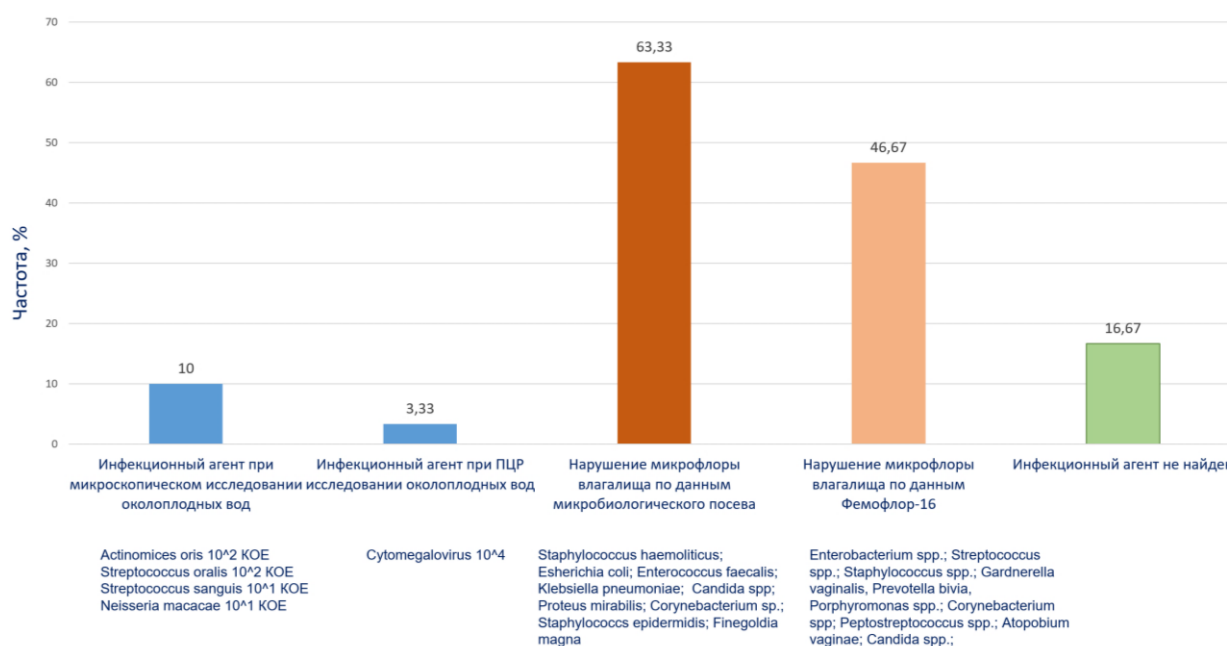


Рис.2. Результаты выявляемости инфекционного фактора в группе ФНР.

Наименьший средний срок родоразрешения был в группе беременных с недиагностированной тахикардией у плода (ІБ), а наибольший - в группе беременных с физиологически протекающей беременностью ($p=0,014$). Частота преждевременного родоразрешения в ІА и ІБ группе составила 12,3% и 23,4% от всех случаев соответственно. Антенатальная терапия фетальной тахикардии показала снижение частоты преждевременного родоразрешения в 2 раза. Анализ частоты родоразрешения через естественные родовые пути в группах ІІІ и ІА показал сопоставимые результаты, что отражает возможность не только пролонгирования беременности, но и родоразрешения через естественные родовые пути в случае своевременной диагностики и эффективной антиаритмической терапии при тахикардии у плода.

В ходе исследования проведен детальный анализ течения заболевания проводящей системы сердца в антенатальном и неонатальном периодах. Средний срок диагностики тахикардии составлял $30,4 \pm 3,8$ недель и был сопоставим между группами наиболее часто регистрируемых типов нарушения ритма сердца: НЖТ регистрировалась в 55,1% случаев, ЭС диагностировалась у

29,2% плодов с ФНР, а ТП в 15,7% случаев. Анализ частоты неиммунной водянки плода показал большую вероятность развития при НЖТ ($p=0,050$), детальная оценка показала значимые различия в частоте развития асцита ($p=0,018$).

Проведенный анализ особенностей ТАТ в зависимости от вида нарушения ритма выявил статистически значимые различия в частоте динамического наблюдения без использования антиаритмических препаратов в группе ЭС ($p<0,001$). Анализ терапии НЖТ показал статистически значимые различия в частоте применения внутривенных форм дигоксина ($p<0,001$) и назначении второго антиаритмического препарата – соталола ($p<0,001$). Регистрация эпизодов восстановления ритма при ТАТ достигалась в 85,71-91,89% случаев, в то время как полная медикаментозная кардиоверсия была достигнута в 34,6-71,4% случаев. Эпизоды срыва ритма плодом как на первоначальной терапии, так и при попытке снижения дозировки антиаритмического препарата, статистически чаще отмечались в группе фетальной НЖТ ($p=0,015$). Антенатально достигнутое стойкое восстановление ритма сердца плода характеризовалось регрессом неиммунной водянки. Рецидив нарушения ритма сердца в раннем неонатальном периоде после достигнутой антенатальной медикаментозной кардиоверсии отмечался в 49,6% случаев.

Следующий этап анализа в нашей работе состоял в сопоставлении показателей эхокардиографии плодов и новорожденных с нарушением ритма по типу тахиаритмии. Характерный спектр эхографических изменений у плодов с фетальной тахиаритмией был наиболее выражен при диагностике трепетания предсердий плода. Так, отмечалось более выраженное увеличение конечного диастолического размера левого и правого желудочков ($p<0,001$; $p_{\text{ТП}} - \text{нжт}} < 0,001$; $p_{\text{ТП}} - \text{эс}} = 0,001$) и высокая частота недостаточности митрального и трикуспидального клапанов ($p=0,02$ и $p=0,004$ соответственно). Детальный анализ эхографических показателей в группах новорожденных показал наиболее

частое увеличение левого предсердия и степени регургитации на митральном клапане ($p=0,004$ и $p=0,004$ соответственно) в группе с ТП, чем в группе с НЖТ и ЭС.

Молекулярно-генетическое исследование

Нами выполнено определение полиморфного маркера rs1045642 (С3435Т) гена ABCB1 в крови 30-ти беременных и 18-ти новорожденных в группе беременных IA.

Проведенный анализ течения беременности по триместрам в зависимости от результатов генотипирования не выявил статистически значимых различий между группами. Тем временем, симптомы угрозы прерывания беременности и токсикоза реже выявлялась у пациентов с генотипом ТТ по сравнению с носителями аллеля С (генотипы СС и СТ): 12,5% против 15,4% и 22,2% соответственно, а необходимость проведения гормональной поддержки в течение беременности была у каждой третьей беременной с генотипом СС и СТ: 33,3% и 30,8% против 0% в группе с генотипом ТТ.

Следующим этапом работы была оценка переносимости беременной проводимой антиаритмической терапии фетальной аритмии (рисунок 3). Общая частота развития побочных явлений, требующих отмены и/или снижения дозировки антиаритмического препарата, составила 23,3% (7 беременных). Следует отметить, что частота развития побочных реакций у беременных генотипом СС была в 3 раза выше, чем у носителей аллеля Т (44,4% против 14,3%, $p=0,056$). ТАТ сопровождалась динамическим контролем ЧСС матери и данных электрокардиографии: отмечалось более выраженное снижение частоты сердечных сокращений у женщин носителей аллеля Т ($p = 0,011$).

При сопоставлении дня медикаментозной кардиоверсии и генотипа С3435Т гена ABCB1 отмечен более ранний ответ на ТАТ в группе плодов носителей аллеля Т (5-7е сутки) в сравнении с носителями аллеля С (10-е сутки), однако статистически значимых различий ($p = 0,519$) выявлено не было.

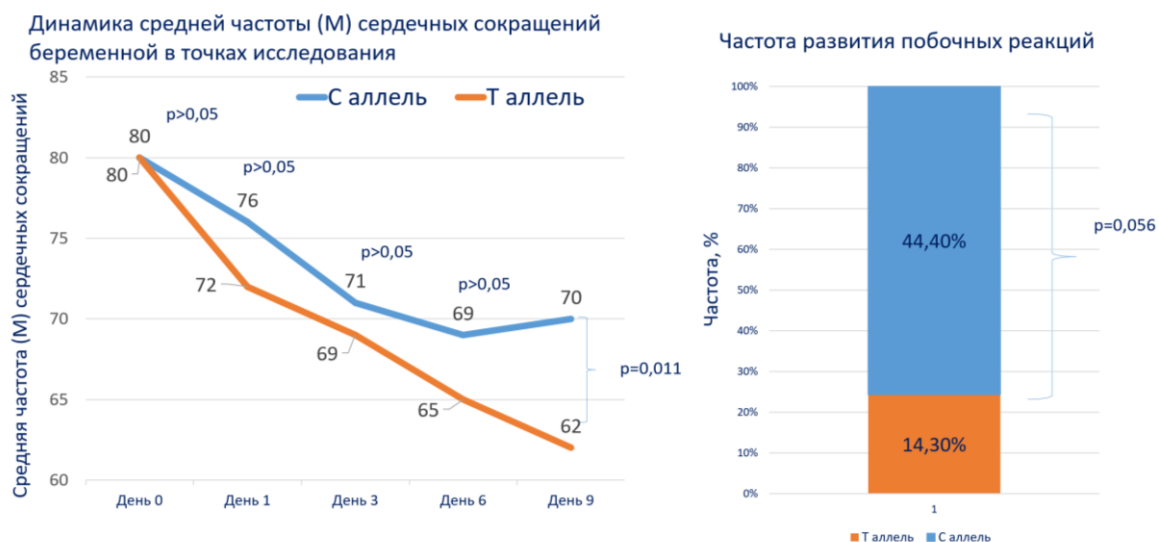


Рис.3. Частота нежелательных явлений и побочных реакций в зависимости от генотипа локуса С3435Т гена ABCB1.

Трансплацентарный терапевтический лекарственный мониторинг

В ходе нашего исследования выполнялось динамическое определение концентрации антиаритмических препаратов (дигоксин, соталол) в сыворотке крови, моче и околоплодных водах беременной из группы IA и сыворотке крови новорожденного.

Нами проведен корреляционный анализ концентрации дигоксина в точках исследования (таблица 2). Линейное возрастание содержания антиаритмического препарата в организме и сохраняющаяся со сроком беременности степень корреляции между уровнями дигоксина в сыворотке крови беременной, моче, околоплодных водах и сыворотке крови новорожденного (рисунок 4) позволила вычислять предположительную концентрацию ЛС у плода по данным матери. Так, математическая модель содержания дигоксина в сыворотке крови плода будет описываться уравнением: $Y_{\text{новорожденного}} = 0,024 + 0,374 \times X_{\text{беременной}}$, где Y и X концентрации дигоксина в сыворотке крови

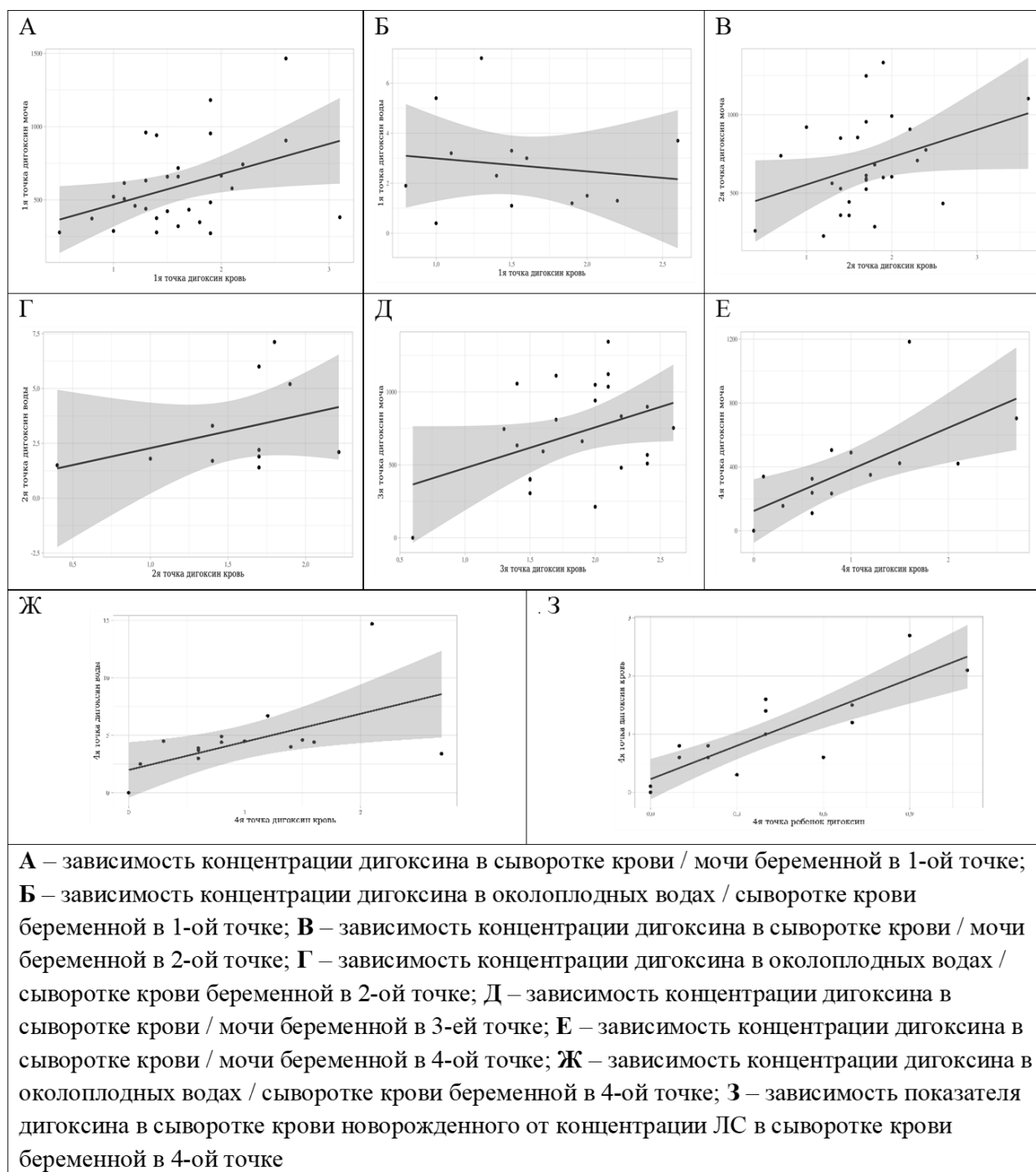


Рис.4. Графики регрессионной функции, характеризующие зависимость концентрации дигоксина (нг/мл).

Рассчитана средняя концентрация дигоксина в сыворотке плода в момент медикаментозной кардиоверсии (таблица 3).

Таблица 3. Средняя концентрация дигоксина (нг/мл) в сыворотке крови беременной и плода

Концентрация дигоксина, М ± SD	В сыворотке крови матери (1)	В околоплодных водах (2)	В сыворотке крови новорожденного / плода (3)	Соотношение
День восстановления ритма	1,61±0,56	2,72±1,87	0,626±0,21	1:3 = 0,389 2:3 = 4,35
День родоразрешения	1,02±0,74	4,00±1,22	0,47±0,31	1:3 = 0,460 2:3 = 8,52

Таким образом, рассчитанное соотношение концентрации дигоксина в сыворотке крови плода к сыворотке крови беременной составило 0,389-0,460.

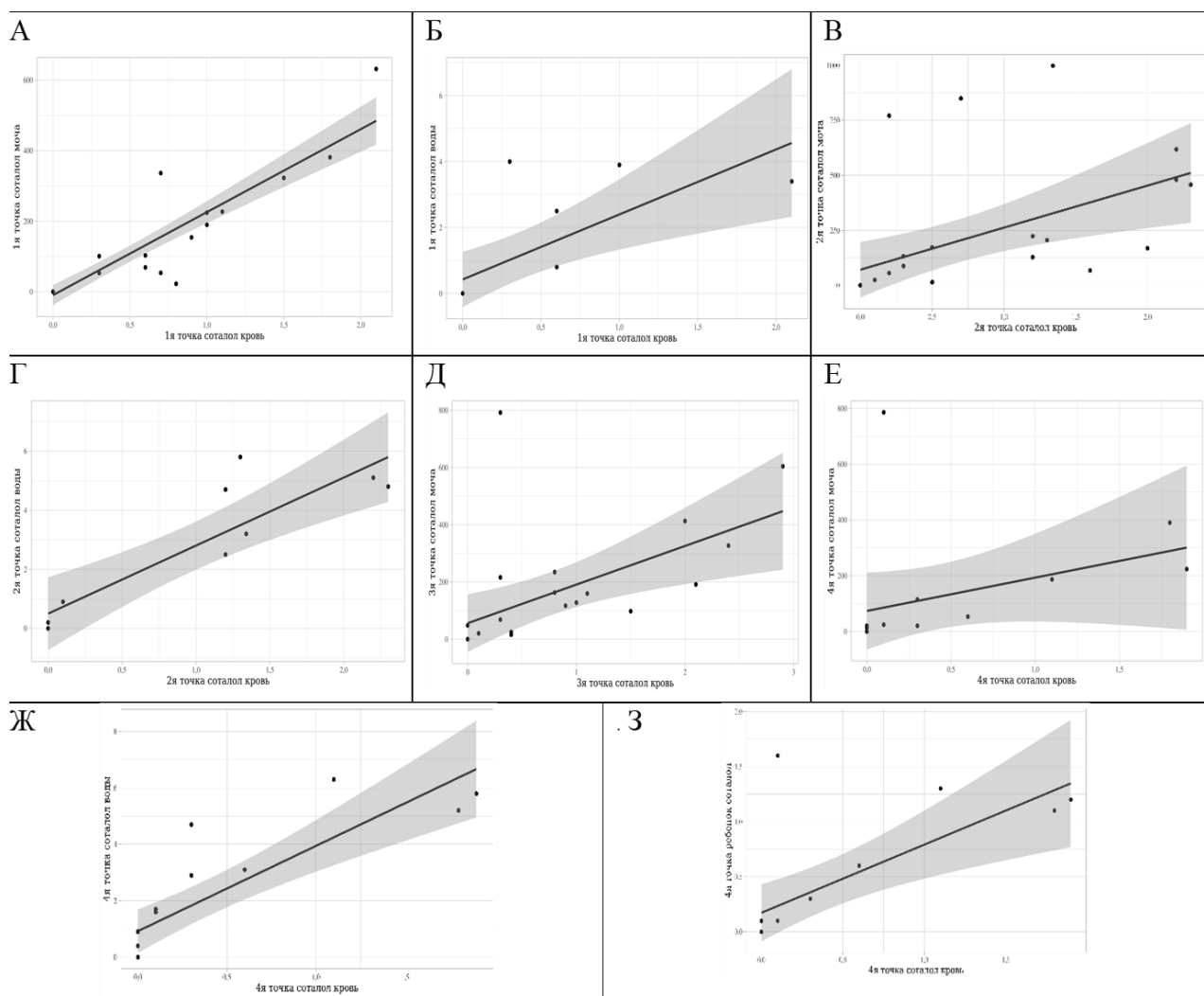
Параллельным направлением нашего исследования была оценка трансплацентарной ФК соталола в сыворотке крови, моче и околоплодных водах (рисунок 5). Наблюдаемая зависимость уровня соталола в сыворотке крови новорожденного от концентрации ЛС в сыворотке крови беременной описывается уравнением парной линейной регрессии:

$Y_{\text{плода}} = 0,36 + 0,483 \times X_{\text{беременной}}$, где Y и X концентрации соталола в сыворотке крови.

На основе полученной модели рассчитана средняя концентрация соталола в сыворотке плода на момент восстановления ритма (таблица 4). Рассчитанное соотношение концентрации лекарственного средства в сыворотке крови плода к сыворотке крови беременной составило 0,859-0,936.

Таблица 4. Средняя концентрация соталола в сыворотке крови беременной и плода

Концентрация соталола, М ± SD, мкг/мл	В сыворотке крови матери	В сыворотке крови новорожденного / плода	Соотношение
День восстановления ритма	0,96±0,53	0,82±0,25	0,859
День родоразрешения	0,78±0,74	0,73±0,57	0,936



А – зависимость концентрации сotalола в сыворотке крови / мочи беременной в 1-ой точке; **Б** – зависимость концентрации сotalола в околоплодных водах / сыворотке крови беременной в 1-ой точке; **В** – зависимость концентрации сotalола в сыворотке крови / мочи беременной в 2-ой точке; **Г** – зависимость концентрации сotalола в околоплодных водах / сыворотке крови беременной в 2-ой точке; **Д** – зависимость концентрации сotalола в сыворотке крови / мочи беременной в 3-ей точке; **Е** – зависимость концентрации сotalола в сыворотке крови / мочи беременной в 4-ой точке; **Ж** – зависимость концентрации сotalола в околоплодных водах / сыворотке крови беременной в 4-ой точке; **З** – зависимость показателя сotalола в сыворотке крови новорожденного от концентрации ЛС в сыворотке крови беременной в 4-ой точке

Рис.5. Графики регрессионной функции, характеризующие зависимость концентрации сotalола (мкг/мл) в точках исследования.

Полученные данные делают возможным проведение неинвазивного терапевтического лекарственного мониторинга концентрации ЛС плода по данным исследования сыворотки крови беременной.

Клинико-анамнестическая характеристика беременных
с фетальными брадиаритмиями

Критерием тяжести фетальной брадиаритмии (ФБ) является наличие AV-блокады у плода, которое имело место у 6 (40%) из 15 беременных. Исходя из этого, мы посчитали возможным разделить ФНР по типу брадиаритмии на две группы: ПА – умеренная ФБ с атриовентрикулярной проводимостью 1:1 и ПБ – тяжелая ФБ с AV-блоком у плода. Тяжелая брадиаритмия с ЧСС плода 45-78 уд/мин была диагностирована в сроке от 18 до 26 недель беременности в 100% случаев. Умеренная брадиаритмия с ЧСС 86-110 уд/мин регистрировалась в сроке более 27 недель беременности в 100% случаев (рисунок 6).

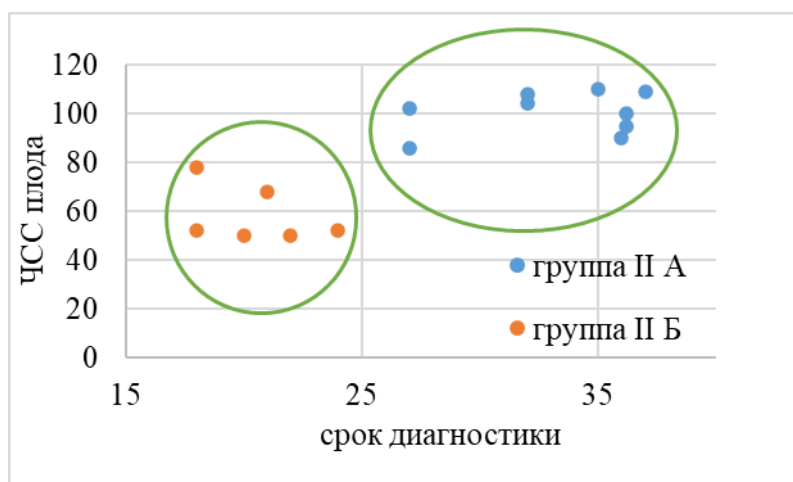


Рис.6. Разделение беременных с ФБ на две группы.

При сравнительном анализе экстрагенитального анамнеза у обследованных женщин статистически значимо выше отмечалась частота аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром Шегрена и др) у пациенток с тяжелой брадиаритмией у плода ($p=0,01$). При этом у 4 (66,7%) из 6 беременных с тяжелой ФБ был диагностирован дебют аутоиммунного заболевания.

Проведенный анализ результатов специальных лабораторных методов исследования (таблица 5), выявил, что титр аутоантител к SSA (Ro), к SSB (La), а также антиядерных антител так же был значимо выше в группе ПБ.

Таблица 5. Результаты иммуносерологического исследования

Показатель	II А группа	II Б группа	p-value
Антитела к SSA (Ro), Ед/мл*	5 (3-6)	333 (286-397)	0,004
Антитела к SSB (La), Ед/мл*	4 (3-5)	14 (8-14)	0,046
Антиядерные антитела (IgG)**	1 ± 0 (0-1)	7 ± 2 (1-13)	0,003
*- данные представлены как Me (Q1-Q3), U-критерий Манна-Уитни; **- данные представлены как M±SD (95% ДИ), t-критерий Стьюдента.			

Учитывая «материнский» фактор фетальной брадиаритмии, базисной была терапия аутоиммунного ревматологического заболевания, направленная на снижение общего воспалительного ответа и профилактику фиброза кардиомиоцитов. В группе тяжелой брадикардии использовались эфферентные методы терапии (лечебный плазмаферез), пульс-терапия дексаметазоном, прием глюкокортикостероидов и гидроксихлорохина в качестве базисной терапии. На фоне комплексной терапии при динамическом контроле сохранялся высокий титр аутоантител, однако у 2-х (33,3%) из 6 беременных отмечалась регрессия АВ блокады у плода до I-II степени. В IIА группе (умеренная ФБ у плода) в 8 из 9 случаев (88,8%) назначения специфической терапии не потребовалось.

Все пациентки с умеренной и тяжелой брадиаритмией у плода были родоразрешены в доношенные сроки беременности.

У 3 (33%) из 9 новорожденных IIА группы были диагностированы множественные пороки развития сердечно-сосудистой и легочной систем; 4 (44%) из 9 - сохранили нарушение ритма сердца после рождения в виде синусовой брадикардии, неполной блокады правой ножки пучка Гиса или WPW синдрома. Лишь у 2 (22%) из 9 новорожденных данной группы неонатальное нарушение ритма сердца не регистрировалось. Диагностированное внутриутробно нарушение ритма сердца в виде АВ блокады III степени с частотой сердечных сокращений 50-70 ударов в минуту и сохраняющееся в первые часы жизни новорожденного потребовало перевода в кардиохирургический стационар для

установки постоянного электрокардиостимулятора 4-м (66,7%) из 6-ти новорожденных.

Таким образом, тяжелая фетальная брадиаритмия ассоциируется с высокой частотой аутоиммунных заболеваний, нередко - их дебютом во время беременности, а раннем неонатальном периоде нередко требуют установки кардиостимулятора.

Разделение фетальной брадиаритмии на умеренную и тяжелую позволяет прогнозировать течение заболевания у плода и новорожденного, определить степень риска необратимости последствий для проводящей системы сердца и вероятность установки кардиостимулятора в раннем неонатальной периоде.

ВЫВОДЫ

1. Анамнестическим фактором риска развития фетальных тахиаритмий является высокий инфекционный индекс. Особенности течения беременности у женщин с фетальными тахиаритмиями выявили ассоциацию с повторными ОРВИ ($p=0,025$), бессимптомной бактериурией ($p=0,053$), нарушением микрофлоры влагалища ($p=0,002$) и угрожающими преждевременными родами ($p=0,013$). Потенциальный инфекционный агент был выявлен у 83,33% беременных.

2. Наджелудочковая тахиаритмия характеризуется сложностью подбора антиаритмической терапии, частыми срывами ритма. Неимунная водянка плода наиболее часто встречается при наджелудочковой тахиаритмии и характеризуется антенатальным регрессом при стойком восстановлении сердечного ритма у плода.

3. При трепетании предсердий на ЭХО-КГ плода регистрируются наиболее выраженные морфологические (гипертрофия миокарда, увеличение конечного диастолического размера левого и правого желудочков) и гемодинамические (регургитация на атриовентрикулярных клапанах)

изменения. Отсутствие эхокардиографических признаков прогрессирования недостаточности кровообращения и показателей ремоделирования являются критериями эффективности трансплацентарной антиаритмической терапии.

4. Аллель Т полиморфного маркера С3435Т гена ABCB1 ассоциируется с более выраженным снижением частоты сердечных сокращений женщины вследствие повышенной биодоступности антиаритмического препарата, ранним восстановлением сердечного ритма у плода и, соответственно, возможностью снижения дозы препарата. Аллель С полиморфного маркера С3435Т гена ABCB1 ассоциируется с высокой частотой развития побочных реакций у беременной в ходе ТАТ.

5. Математическая модель, основанная на корреляции между уровнями антиаритмического препарата в сыворотках крови беременной и новорожденного позволяет вычислять предположительную лекарственную нагрузку плода по сыворотке крови матери.

6. Дебют аутоиммунного заболевания выявляется у 66,7% беременных с тяжелой брадиаритмией у плода в виде АВ-блокады III степени и требует перевода новорожденного в первые часы жизни в кардиохирургический стационар для установки постоянного электрокардиостимулятора.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На этапе предгравидарной подготовки необходимо выявления факторов высокого риска заболевания проводящей системы сердца плода, включающее иммуносерологическое, микробиологическое обследование, оценку инфекционного и соматического анамнеза с последующей коррекцией выявленных изменений (санация хронических очагов инфекции, консультации смежных специалистов и подбор необходимой терапии).

2. Проведение микробиологического исследования отделяемого влагалища и околоплодных вод, взятых в ходе диагностического амниоцентеза, позволяет определить потенциальный инфекционный агент развития фетальной тахикардии и своевременно начать патогенетическую терапию.

3. Назначение дигоксина и достижение «терапевтического окна» концентрации в крови беременной позволяет ожидать соотношение сыворотки плода к сыворотке крови беременной, равное 0,389-0,460; прием соталола и достижение его равновесной концентрации в крови беременной позволяет ожидать практически идентичного уровня (0,859-0,936) в фетальной сыворотке, что может использоваться в качестве трансплацентарного терапевтического лекарственного мониторинга антиаритмического препарата в крови плода.

4. Для своевременного предупреждения развития осложнений течения беременности с диагностированной фетальной тахикардией рекомендовано молекулярно-генетическое исследование матери и плода:

а) Аллель Т полиморфного локуса С3435Т гена ABCB1 для предикции выраженного снижения частоты сердечных сокращений у беременной женщины и раннего восстановления сердечного ритма у плода.

б) Аллель С полиморфного локуса С3435Т гена ABCB1 для определения группы беременных с высокой частотой развития побочных явлений ТАТ.

5. В группе беременных с диагностированным системным аутоиммунным ревматологическим заболеванием с целью ранней диагностики необратимого

повреждения проводящей системы сердца плода (атриовентрикулярная блокада III ст.) целесообразно проведение скринингового исследования УЗИ сердца плода с 18 по 28 недель беременности.

6. При фетальной брадиаритмии рекомендовано обследование на наличие ревматологических заболеваний для выявления причин нарушения ритма сердца плода, определения комплексной антенатальной терапии, прогноза возможного развития неиммунной водянки плода и риска необратимых последствий для проводящей системы сердца.

7. Интерпретацию КТГ при тахиаритмии (ЧСС выше 170 уд/мин) или брадиаритмии плода (ЧСС менее 100 уд/мин) необходимо проводить совместно с данными эхокардиографии и УЗ-доплерометрического исследования кровотока системы мать-плацента-плод с обязательным подсчетом частоты сердечных сокращений на уровне предсердий и желудочков.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1) Клинико-диагностическое значение аутоантител к экстрагируемым ядерным антигенам у беременных с брадиаритмией плода / Менжинская И.В., Ходжаева З.С., Бокерия Е.Л., Клименченко Н.И., **Потапова А.А.**, Ванько Л.В., Кречетова Л.В., Кошелева Н.М.// Акушерство и гинекология, 2020, №7, с. 53-60.
- 2) Опыт ведения беременности у женщин с атриовентрикулярной блокадой сердца плода / **Потапова А.А.**, Ходжаева З.С., Бокерия Е.Л.// Материалы XXI Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя», 28-30 сентября 2020, Москва. – с. 35.
- 3) Особенности заболеваний проводящей системы сердца плода / **Потапова А.А.**, Ходжаева З.С., Бокерия Е.Л. // Материалы XXI Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя», 28-30 сентября 2020, Москва. – с. 36.
- 4) Брадиаритмии плода в акушерской практике: диагностика, возможности терапевтических подходов, профилактика / **Потапова А.А.**, Тимошина И.В., Ходжаева З.С., Бокерия Е.Л.// Акушерство и гинекология, 2021, №1, с. 12-17.
- 5) Обследование беременных и терапевтические подходы при фетальной брадиаритмии / Ходжаева З.С., **Потапова А.А.**, Клименченко Н.И., Кирсанова Т.В., Тимошина И.В., Бокерия Е.Л.// Акушерство и гинекология, 2021, №3, с. 74-80.
- 6) Неонатальная волчанка в последовательных беременностях / Кирсанова Т.В., Яроцкая В.Ю., Рюмина И.И., Тимошина И.В., **Потапова А.А.**, Марычева Н.М.// Акушерство и гинекология, 2021, №9, с. 227-231

Приложение 1.

Алгоритм диагностики ФНР и последующего обследования беременной

