

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

На правах рукописи

ПОТАПОВА
Алёна Андреевна

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

3.1.4. - акушерство и гинекология

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научные руководители:

**доктор медицинских наук, профессор
Ходжаева З.С.
доктор медицинских наук, профессор
Бокерия Е.Л.**

Москва 2022

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 4 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 16 |
| 1.1. Классификация | 16 |
| 1.2. Особенности диагностики фетального нарушения ритма сердца | 17 |
| 1.3. Тахиаритмии | 21 |
| 1.3.1. Трансплацентарная антиаритмическая терапия. Оценка эффективности | 23 |
| 1.3.2. Современные инструменты персонализированной терапии нарушения ритма сердца плода | 29 |
| 1.4. Брадиаритмии | 35 |
| 1.4.1. Патогенез АОБП | 38 |
| 1.4.2. Тактика лечения брадиаритмии | 40 |
| 1.4.3. Профилактика фетальной брадиаритмии | 44 |
| Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 46 |
| 2.1. Материалы исследования | 46 |
| 2.1.1. Критерии включения в исследование | 47 |
| 2.1.2. Схема исследования | 49 |
| 2.2. Методы исследования | 51 |
| 2.2.1. Общеклинические методы исследования | 51 |
| 2.2.2. Инструментальные методы исследования | 53 |
| 2.2.2.1. Антенатальная кардиотокография | 53 |
| 2.2.2.2. Экспертная ультразвуковая диагностика | 53 |
| 2.2.2.3. Ультразвуковое доплерометрическое исследование параметров сосудов маточного и плодово-плацентарных кровотоков | 55 |
| 2.2.2.4. Антенатальная эхокардиография плода | 56 |
| 2.2.3. Специальные методы исследования | 57 |
| 2.2.5 Статистические методы | 65 |
| Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ | 67 |
| 3.1. Клинико-anamnestическая характеристика беременных в группе фетальных тахикардий | 67 |
| 3.2. Влияние типа тахиаритмии на особенности течения антенатального и неонатального нарушения ритма | 83 |
| 3.3. Результаты генотипирования беременных | 92 |
| 3.3.1 Фармакогенетическое обследование новорожденных | 99 |

| | |
|--|-----|
| 3.2. Трансплацентарный терапевтический лекарственный мониторинг | 104 |
| 3.3. Клинико-anamnestическая характеристика беременных в группе фетальных брадиаритмий | 120 |
| Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ..... | 131 |
| ВЫВОДЫ..... | 150 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ | 151 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ | 153 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 154 |
| Приложение 1. Кардиотокография плода с ФНР..... | 168 |
| Приложение 2. Алгоритм диагностики ФНР и последующего обследования беременной | 170 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Нарушения сердечного ритма и проводимости у плода встречаются с частотой от 0,1 до 5 % всех беременностей и являются причиной мертворождения, неонатальной и младенческой смертности [1]. Регистрация аномальной частоты сердечных сокращений плода с последующим эхокардиографическим и лабораторным методами обследования способствует определению вида фетального нарушения ритма сердца (ФНР) и тактики ведения беременности. Повышение осведомленности врачей акушеров-гинекологов в диагностике фетальной аритмии и возможностях антенатальной антиаритмической терапии будут способствовать снижению частоты необоснованного преждевременного родоразрешения.

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 и/или обусловленных системным аутоиммунным ревматологическим заболеванием матери [2,3]. Единичные работы описывают случаи развития нарушения ритма сердца плода у беременной, перенесшей острую инфекцию (Токсоплазма, Коклюш, Вирус простого герпеса, Коксаки В3 и В4, парвовирус В19, энтеровирус и др.), осложняющуюся развитием миокардита у плода с формированием эктопического очага аритмии [1,12–17]. Полученные данные требуют дальнейшего изучения анамнестических данных женщины и особенностей течения беременности, в том числе в критических сроках формирования проводящей системы сердца плода, с целью определения группы высокого риска фетальной аритмии, последующего динамического контроля и ранней диагностики.

Единичная желудочковая и предсердная экстрасистолия, синусовая тахикардия встречаются в 15-32% случаев беременности, как правило не

сопровождается назначением специфической терапии [1,7,8]. Наджелудочковая тахикардия и трепетание предсердий составляют до 90% от всех случаев ФНР и осложняются развитием неиммунной водянки плода в 30-50% беременностей, увеличивая перинатальную смертность до 17-43% [12–14]. Своевременное начало антиаритмической и патогенетической терапии в случае фетальной тахиаритмии способствует антенатальному восстановлению ритма, регрессу неиммунной водянки и показателей ремоделирования сердца, снижая перинатальную заболеваемость и смертность. Однако, до настоящего времени остается нерешенным вопрос оптимальной тактики и схемы лечения ввиду отсутствия единого согласованного консенсуса или международных руководств фетальной терапии. В доступной литературе, помимо сложности подбора эффективной антиаритмической терапии плоду, описывается значительная вариабельность как в сроках медикаментозного восстановления ритма (от 1-5 дней (Me 1 день) по данным Shah et al. [15], 1–35 дней (Me 7,5 дней) для Van der Heijden et al. [16] и Me 12 дней в работе Jaeggi et al.[17], так и в частоте медикаментозной кардиоверсии при отсутствии (27,8-96%) и наличии сопутствующей неиммунной водянки плода (38-86%) [12,15–17]. Предлагаемые зарубежными авторами противоречивые схемы терапии фетальной тахиаритмии обуславливают поиск оптимальных лекарственных средств для трансплацентарной терапии плода.

Использование в терапии фетального нарушения ритма антиаритмических препаратов с известным узким «терапевтическим окном», во избежание интоксикации или вероятности отсутствия антиаритмического эффекта, предусматривает индивидуализацию выбора режима дозирования [18,19]. Проведенные общемировые исследования генетической предрасположенности к особенностям фармакокинетики (всасывания, распределения, метаболизма, элиминации) и фармакодинамики (модификация мишени препарата, изменение чувствительности к фармакологическим эффектам и др.) лекарственного средства [20–24] представляют интерес в изучении вклада вариантов полиморфизма гена детоксикации ксенобиотиков (ABCB1) в эффективность проводимой

трансплацентарной антиаритмической терапии нарушения ритма сердца плода. Анализ полученных данных позволит прогнозировать сроки достижения оптимальной концентрации лекарственного препарата и объективизировать оптимальную насыщающую и поддерживающую схемы терапии.

Немногочисленные литературные данные трансплацентарной фармакокинетики и фармакодинамики характеризуют плацентарный перенос лекарственных препаратов [20,25–28], однако общепринятые методики терапевтического лекарственного мониторинга при беременности, осложненной ФНР, отсутствуют. Ограничение динамического контроля содержания лекарственного средства на территории плода по очевидным этическим причинам обуславливает интерес к разработке корреляционной модели соответствия концентрации антиаритмического препарата в сыворотке крови плода по содержанию лекарственного средства в сыворотке крови или моче беременной.

Не смотря на высокую частоту антенатальной гибели плода и высокую частоту последующей заболеваемости новорожденных, до настоящего времени в Российской Федерации не существует акушерского протокола ведения беременных с ФНР, а отечественные рекомендации терапии фетальной аритмии, учитывая непрерывное развитие методов диагностики и точек приложения для индивидуализации терапии, на данный момент требуют уточнения.

Среди фетальных брадаритмий ведущее место по тяжести и необратимости последствий для проводящей системы плода занимает атриовентрикулярная (AV) блокада III степени, встречающаяся с частотой 1 на 20000 беременностей [2] и чаще других нарушений ритма приводящая к развитию неиммунной водянки [1,29]. Неонатальная смертность от данного вида аритмии составляет 30% и может достигать 100% при сопутствующем пороке развития и заболевании сердца [2,30,31]. Тем временем частота развития доброкачественной синусовой брадикардии плода остается неизвестной и не требует антенатального лечения. Следует отметить, что только 81% беременностей с брадиаритмией плода, приводит к рождению живого ребенка путем операции кесарево сечение в 75 %

случаев и средним гестационным сроком 34–37 недель [32]. После рождения дети с АВ блокадой в 75% случаев нуждаются в имплантации кардиостимулятора в течение первого года жизни, из них почти в двух третях случаев в течение первых 10 дней после рождения. [2]. Описанный в литературе патогенез развития атриовентрикулярной блокады сердца плода обосновывает терапевтический подход к данной фетальной аритмии. Представляет интерес проведение дальнейших исследований в связи с отсутствием единого международного руководства антенатальной терапии атриовентрикулярной блокады сердца плода и выбора тактики и схемы лечения

Решение этих вопросов позволит оптимизировать диагностику ФНР и персонифицировать тактику ведения беременности, срок и метод родоразрешения, а также способствует 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-anamnestические 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 нарушения ритма сердца плода.

Впервые выполнен анализ особенностей ремоделирования сердца и показателей степени регургитации на атриовентрикулярных клапанах по данным эхокардиографии в группах плодов и новорожденных с нарушения 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, отработана методика мониторинга и контроля уровня лекарственного препарата в крови беременных. Проведена корреляция между уровнями антиаритмического препарата в сыворотке крови беременной, мочой, околоплодными водами и сывороткой крови новорожденного. Разработана математическая модель соответствия содержания дигоксина и соталола в сыворотке крови плода по содержанию ЛС в сыворотке крови матери.

Впервые изучена связь полиморфизма гена ABCB1, эффективности проведения трансплацентарной антиаритмической терапии и особенностей

течения беременности в группах обследованных. Объективизирована тактика ведения беременности женщин с ФНР сердца в зависимости от данных тестов функциональной диагностики, а также обоснованы оптимальные сроки и методы родоразрешения.

Теоретическая и практическая значимость работы

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 заболевания проводящей системы сердца плода. Выявление потенциального инфекционного агента позволило объективизировать патогенетическую антибактериальную и противовирусную 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 трансплацентарной антиаритмической терапии.

Данная работа демонстрирует значимость своевременной диагностики системного аутоиммунного ревматологического заболевания беременной и проведение эхокардиографического исследования плода в группах высокого риска во 2 триместре беременности с целью ранней диагностики и своевременного начала патогенетически обоснованной терапии нарушения ритма сердца плода по типу брадиаритмии.

Генотипирование беременной и плода по полиморфному локусу С3435Т гена ABCB1 позволяет оптимизировать подбор трансплацентарной антиаритмической терапии, 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 ЛС в сыворотке крови беременной, мочой, околоплодными водами и сывороткой 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 регулярном динамическом обследовании и лечении в зависимости от показателей эхокардиографии, результатов терапевтического лекарственного мониторинга, данных фармакогенетического исследования и оценки исследования спектра аутоантител к экстрагируемым ядерным антигенам. Указанный алгоритм направлен на снижение частоты акушерских осложнений и улучшение перинатальных исходов.

Методология и методы исследования

Работа выполнялась на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – профессор, академик РАН Г.Т. Сухих). Клиническая часть работы выполнена в 1-ом отделении акушерском патологии беременности (заведующий – кандидат мед. наук, Гладкова К.А.). Ультразвуковое исследование всех беременных выполнялось в отделении ультразвуковой и функциональной диагностики (заведующий – доктор мед. наук, профессор Гус А.И.). Специальные методы исследования включали в себя определение концентрации антиаритмических препаратов (дигоксин, соталол) в плазме крови беременной и новорожденного, моче и околоплодных водах беременной в лаборатории протеомики репродукции человека ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (заведующий - кандидат биол. наук Стародубцева Н.Л.); определение полиморфизма гена ABCB1 в крови беременной и новорожденного в лаборатории молекулярно-генетических методов исследования

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (заведующий – кандидат мед. наук Донников А.Е.); определение спектра аутоантител к экстрагируемым ядерным антигенам в сыворотке крови беременной и новорожденного в лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (заведующая – доктор мед. наук Кречетова Л.В.).

В исследование были включены 151 пациентка с нарушением ритма сердца у плода/новорожденного и 50 беременных женщин группы сравнения, обратившиеся в ФГБУ «НМИЦ АГП имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Было получено разрешение локального этического комитета НМИЦ АГП на проведение данного исследования (протокол №9 от 22.11.2018).

В работе использованы следующие методы исследования: клинические (подробный сбор анамнеза, общий и акушерско-гинекологический осмотр), клинико-лабораторные (определение группы крови и резус фактора, анализ крови на антитела к сифилису, ВИЧ, гепатиту В и С, клинический анализ крови, гемостазиограмма, биохимический анализ крови с определением печеночных ферментов, электролитного состава крови (натрия, калия, хлора), С-реактивного белка, гликированного гемоглобина, гормоны крови (тиреотропный гормон, свободный трийодтиронин, антитела к рецепторам тиреотропного гормона, антитела к тиреопероксидазе), общий анализ мочи, мазок на флору из влагалища, микробиологическое исследование посева из заднего свода влагалища), инструментальные (электрокардиография, кардиотокография, ультразвуковое исследование, УЗ-доплерометрическое исследование параметров сосудов маточного и плодово-плацентарных кровотоков, эхокардиография). По результатам исследования все беременные консультированы врачом терапевтом, эндокринологом, ревматологом. Специальные методы включали определение путем ПЦР в околоплодных водах цитомегаловируса, кори, краснухи, парвовируса

В19, токсоплазма, вируса простого герпеса, вируса Коксаки, респираторных вирусов; бактериологическое исследование посева околоплодных вод; анализ полиморфизма С3435Т гена АВСВ1 в крови матери и крови новорожденного; определение концентрации антиаритмических препаратов (дигоксин, соталол) в плазме крови беременной и новорожденного, моче и околоплодных водах плода; оценка спектра аутоантител к экстрагируемым ядерным антигенам в сыворотке крови беременной и новорожденного.

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 наджелудочковой тахикардии характерно наиболее осложненное течение: неиммунная водянка, сложность подбора ТАТ, частые срывы ритма при попытке снижения дозы препаратов. При трепетании предсердий 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 АВСВ1 ассоциируется с более выраженным снижением ЧСС женщины вследствие повышенной биодоступности ЛС, ранним восстановлением сердечного ритма и возможности снижения дозы препарата. Аллель С полиморфного маркера С3435Т гена АВСВ1 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 работы

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 Юбилейном всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2019); на XXI Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2020); на международном симпозиуме The Fetal and Neonatal Heart: Implication for adult life (23-30 июня 2020, Санкт-Петербург); на XXII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2021).

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Классификация

Фетальные аритмии это разнородная группа заболеваний проводящей системы сердца плода, характеризующаяся внутриутробным изменением частоты, ритмичности и последовательности сокращений камер сердца [33,34].

Фетальные нарушения ритма (ФНР) подразделяются на брадиаритмии с частотой сердечных сокращений ниже 110 ударов в минуту, тахиаритмии с частотой сердечных сокращений выше 160-180 ударов в минуту и экстрасистолию.

Наиболее частым ФНР (до 75,5% всех случаев) является наджелудочковая экстрасистолия, обусловленная преждевременным возбуждением и сокращением камер сердца. В большинстве случаев данный вид аритмии исчезает пренатально спонтанно и не сопровождается назначением специфической терапии [1,10,11], однако, в случае сочетания с неиммунной водянкой плода и/или заблокированным проведением частой предсердной экстрасистолии с частотой сокращения желудочков от 70 до 90 ударов в минуту, может потребоваться проведение трансплцентарной антиаритмической терапии [12].

Фетальная тахиаритмия с частотой сердечных сокращений выше 160-180 ударов в минуту подразделяется на пароксизмальную и постоянную формы нарушения ритма. Наджелудочковая тахиаритмия (НЖТ), являясь наиболее частой формой тахиаритмии плода, диагностируется в 73,2% случаев и осложняется развитием неиммунной водянки плода в 40,5% случаев и увеличивает перинатальную смертность до 27% [12,35]. Трепетание предсердий составляет 25-30% всех случаев ФНР и осложняясь развитием неиммунной водянкой плода 38,6% случаев, так же увеличивает перинатальную смертность. К редким вариантам жизнеугрожающей постоянной фетальной тахиаритмии (0,6%) относят желудочковую и идиопатическую предсердную тахикардию, фибрилляцию предсердий, эктопическую AV-узловую и мультифокальную тахикардию [12,36].

Пароксизмальные нарушения ритма сердца плода встречаются, по данным литературы в 15-32% всех тахикардий, как правило, сопровождаются доброкачественным течением и не требуют назначения специфической терапии [37].

Несмотря на относительную редкость регистрации брадикардии у плода, данная группа заболеваний занимает ведущее место по тяжести и необратимости последствий для проводящей системы плода. Так, атриовентрикулярная (AV) блокада III степени, встречающаяся с частотой 1 на 20000 беременностей [2], чаще других нарушений ритма приводит к развитию неиммунной водянки [1,29]. Неонатальная смертность от данного вида аритмии составляет 30% и может достигать 100%.

Тем временем, частота развития фетальной синусовой брадикардии остается неизвестной, при этом постоянная брадикардия может быть обнаружена у плодов с изомерией левого предсердия, а преходящие эпизоды могут быть результатом стимуляции сердца блуждающим нервом, вследствие давления УЗ-датчиком на плод или приемом беременной седативных препаратов/ β -блокаторов. Данный вид нарушения ритма сердца плода, как правило, является доброкачественным, не вызывает нарушения гемодинамики и не требует антенатального лечения [33,38].

1.2. Особенности диагностики фетального нарушения ритма сердца

Своевременная диагностика фетальных нарушений ритма (ФНР) - важная задача современной перинатальной медицины. Совместное использование ультразвуковых и лабораторных методов обследования при диагностике заболеваний проводящей системы сердца плода способствует определению причины возникновения данной патологии и обеспечивает выбор тактики ведения пациентки, в том числе необходимость проведения патогенетически обоснованной терапии [34,39-41].

Диагноз нарушения ритма сердца устанавливается на основании электрофизиологических особенностей работы сердца, учитывая объяснимые

сложности в регистрации антенатальной электрокардиограммы, наиболее часто фетальные нарушения ритма сердца диагностируются при рутинной аускультации фетального сердцебиения, проведении ультразвукового исследования и доплерометрии [33,42,43].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) плода и доплерометрическое исследование кровотока системы мать-плацента-плод являются доступными скрининговыми методами диагностики нарушения ритма сердца плода [37]. Следует отметить, что в стандартном протоколе исследования указывается частота сердечных сокращений плода, основанная, в большинстве случаев, на измерении сигнала от пуповины, в то время как для диагностики ФНР принципиальное значение имеет отдельное измерение частоты сокращений предсердий и желудочков [44]. Отсутствие в протоколах УЗИ данного дифференцированного подхода регистрации сокращений зачастую приводит к ошибочной диагностике и выбору активной акушерской тактики, которая может явиться фатальной для плода и новорожденного. Так, фетальная атриовентрикулярная блокада III степени при УЗИ определяется как выраженная брадикардия и может быть расценена в качестве остро возникшего нарушения состояния плода, в то время как отдельное измерение частоты сокращений сердца в области овального окна и выводного отдела левого желудочка позволяет увидеть разницу в ЧСС между камерами сердца и предотвратить преждевременное родоразрешение [33,37].

На сегодняшний день наиболее информативным методом диагностики нарушения ритма сердца плода является магнитоэлектрокардиография - бесконтактный метод исследования сердечной деятельности, основанный на регистрации изменений во времени магнитной составляющей электродвижущей силы сердца. [33,45]. Возможности фетальной магнитоэлектрокардиографии позволяют, начиная с 15 недели беременности, определить волны деполяризации предсердий и желудочков (зубцы Р и Т, интервал QRS), практически соответствующие электрокардиограмме, что позволяет выполнить неинвазивную топическую диагностику нарушения ритма сердца плода [12,45]. Данный метод

малодоступен, ввиду дороговизны и отсутствия технического обеспечения перинатальных центров. Невозможность использования магнитоэлектрокардиографии в качестве рутинного исследования в диагностике ФНР делает золотым стандартом эхокардиографическое (ЭХО-КГ) исследование [37].

Эхокардиография

Золотым стандартом диагностики заболевания сердца плода по-прежнему остается эхокардиографическое ультразвуковое исследование. Согласно рекомендации Lindsey D. Allan, визуализация фетального сердца в четырехкамерной позиции в течение определенного периода времени позволяет оценить регулярность и синхронность сокращений всех камер сердца [34], определению частоты сердечных сокращений и контролю проводимой терапии [1]. Исследование частоты сокращения предсердий проводится путем регистрации и оценки кровотока через открытое овальное окно. Для подсчета частоты сокращений желудочков можно использовать кривые скоростей кровотока на уровне любой магистральной артерии с последующим сопоставлением предсердной и желудочковой частоты [37,42]. Среди недостатков данного метода диагностики следует отметить невозможность проведения топической диагностики нарушения ритма сердца плода и сложность в визуализации сердца на поздних сроках беременности.

Аntenатальная кардиотокография

Кардиотокография (КТГ) является методом функциональной оценки состояния плода во время беременности и в родах путем регистрации частоты сердечных сокращений и их изменений в зависимости от сократительной активности матки, состояния матери, действия внешних факторов или активности самого плода [46].

Всемирной федерацией гинекологов и акушеров (FIGO) в 2015г была предложена классификация КТГ, анализ которой основывается на базовых определениях (базальная линия, вариабельность, акцелерации, децелерации и

маточные сокращения), позволяющих соотнести кардиотокографическую кривую к одному из трех типов в соответствии с таблицей 1.

Таблица 1

Классификация КТГ по FIGO (2015 г.)

| Тип КТГ Параметр ЧСС | Нормальная | Сомнительная | Патологическая |
|---|--------------------------------|--|--|
| Базальная ЧСС плода, уд/мин | 110 - 160 | Не хватает хотя бы одной характеристики нормы, но без патологических признаков | Менее 100 |
| Вариабельность базального ритма, уд/мин | 5 - 25 | | Сниженная вариабельность. Повышенная вариабельность. Синусоидальная кривая |
| Децелерации | Нет повторяющихся децелераций* | | Повторяющиеся, поздние или пролонгированные (длительные) децелерации в течение более 30 мин. (или более 20 мин. при сниженной вариабельности). Пролонгированные децелерации длительностью более 5 мин. |
| *Децелерации считаются повторяющимися, когда они связаны с более чем 50% схваток. Отсутствие акцелераций в родах не имеет определенной значимости | | | |

Следует отметить, что интерпретация КТГ при тахикардии (ЧСС выше 170 уд/мин) или брадикардии плода (ЧСС менее 100 уд/мин) затруднительна, а регистрация ритма плода при ЧСС выше 220 уд/мин или менее 50 уд/мин невозможна в связи с техническими ограничениями метода исследования (приложение 1 - Кардиотокография плода с ФНР, рисунок 15-20). В этом случае полученные данные соответствуют патологическому, реже сомнительному типу кардиотокограммы и, согласно рекомендации FIGO (2015 г.), требуют незамедлительного принятия мер, вплоть до немедленного родоразрешения.

При установленном диагнозе нарушения ритма сердца плода и регистрации периодов восстановления синусового ритма с последующим подсчетом количества эпизодов и их продолжительности (сек./мин.) в течение всего времени исследования, кардиотокографическая кривая может быть критерием эффективности проводимой специфической, в том числе трансплацентарной антиаритмической, терапии [12].

С целью верификации диагноза и минимизации активной акушерской тактики, при фетальной аритмии оценку полученных результатов рутинной аускультации

и/или кардиотокографии 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.

1.3. Тахиаритмии

Фетальная тахиаритмия – нарушение ритма сердца плода с частотой сердечных сокращений выше 160-180 ударов в минуту, предполагает проведение ЭХО-КГ с целью дифференциальной диагностики. ФНР в 90% случаев обусловлено циркуляцией волны возбуждения - повторным входом электрического импульса (механизм re-entry) по замкнутому кругу в миокарде и возвращением к месту своего возникновения (circus movement). Волны re-entry могут возникать в синусовом и AV-узлах, предсердиях, желудочках и в любом участке проводящей системы сердца, где может появиться диссоциация проведения возбуждения. Возникновение circus movement внутри предсердий вызывает такие нарушения ритма как фибрилляция и трепетание (ТП) предсердий, а механизм повторного входа между предсердием и желудочком через дополнительный путь проведения импульса является причиной пароксизмальной наджелудочковой тахикардии (НЖТ) [12,47].

Наиболее распространенная фетальная аритмия вызвана возникновением преждевременного импульса в очаге, не являющимся естественным водителем ритма – экстрасистолией. Эктопический предсердный импульс, проведенный на желудочки, и эктопический желудочковый ритм диагностируются на ЭХО-КГ как раннее и менее интенсивное сокращение желудочков сердца, в связи с меньшим временем завершения наполнения перед началом преждевременного сокращения.

Для нарушения сердечного ритма по типу наджелудочковой тахикардии (НЖТ) характерно атриовентрикулярное проведение 1:1 с ЧСС от 200 до 280 уд/мин. Данное ФНР диагностируется в одномерном УЗ-режиме с

позиционированием курсора через предсердие и стенку желудочка или через предсердие и аортальный клапан при обязательном сохранении четкой взаимосвязи сокращений предсердий и желудочков с одинаковой частотой.

При ФНР по типу трепетания предсердий (ТП) характерна частота сокращений предсердий от 300 до 500 уд/мин и желудочков от 150 до 250 уд/мин в связи с блокированием проведения импульса на уровне атриовентрикулярного узла и, как следствие, соотношением частоты сокращений (ЧСС) предсердий к ЧСС желудочкам 2:1 или 3:1. Данное нарушение ритма диагностируется в одномерном режиме ЭХО-КГ исследования (курсор проходит через стенку левого желудочка, митральный клапан и стенку правого предсердия) или с помощью доплерэхокардиографии одновременно для артериального и венозного потоков.

В настоящее время недостаточно изучен «пусковой» этиологический фактор в развитии тахиаритмии плода. Так, помимо известных ФНР, связанных с врожденными пороками развития сердца плода (аномалия Эбштейна), в литературе имеются данные об ассоциации дебюта ФНР и вирусной или бактериальной инфекцией у беременной (Токсоплазма, Коклюш, Вирус простого герпеса, Коксаки В3 и В4, парвовирус В19, энтеровирус и др.) [5–9,37]. Полученные литературные данные о перенесенной во время беременности инфекции, осложнившейся развитием миокардита у плода с формированием эктопического очага аритмии, предполагают дальнейшее детальное изучение инфекционных (вирусных и бактериальных) причин развития ФНР [37]. Определение вероятного этиопатогенеза поражения фетального миокарда позволит разработать алгоритм обследования беременной и выделить группы высокого риска заболевания проводящей системы сердца плода.

Наджелудочковая тахиаритмия (НЖТ), являясь наиболее частой формой тахиаритмии плода по данным литературы, диагностируется в 73,2% от всех ФНР и является причиной перинатальной смертности у 5% плодов с данным заболеванием проводящей системы сердца. [35]. Постоянная форма НЖТ, осложняясь развитием неиммунной водянки плода в 40,5% случаев, увеличивает

перинатальную смертность до 27% [12,35]. В связи с чем, назначение трансплацентарной антиаритмической терапии в интересах плода с последующей медикаментозной кардиоверсией ритма сердца способствуют постепенному регрессу явлений неиммунной водянки, улучшая перинатальный исход.

Трепетание предсердий составляет 25-30% всех случаев ФНР и наиболее часто диагностируется в III триместре беременности, что объясняется рядом авторов увеличением размеров предсердий к сроку 27-30 недель беременности и высокой уязвимостью к наджелудочковым экстрасистолам в качестве триггера [11,35,48]. В литературе описаны случаи ассоциации фетального ТП с врожденными пороками развития сердца (аномалия Эбштейна и вторичное увеличение предсердий), миокардитом и трансплацентарным переходом анти-SSA/SSB антител [10]. Неиммунная водянка плода осложняет 38,6% случаев всех трепетаний предсердий [12,36]. Положительным эффектом от проведения трансплацентарной антиаритмической терапии ТП считается как восстановление ритма, так и урежение частоты сокращений желудочков до нормальных значений. В настоящее время при сохранении трепетания предсердий после родоразрешения рекомендовано проведение электрической синхронизированной кардиоверсии или чреспищеводной электрокардиостимуляции. Рецидив ТП возникает редко и, как правило, не требует длительного лечения [35].

1.3.1. Трансплацентарная антиаритмическая терапия. Оценка эффективности

Пренатальная антиаритмическая терапия нарушения ритма сердца плода может осуществляться различными методами «доставки» препарата, как трансплацентарно путем приема лекарственного средства беременной, так и непосредственно на территорию плода во время кордоцентеза или лапароцентеза, путем интраамниального, внутримышечного, внутрисердечного введения ЛС [41,43,49]. Методы введения препарата непосредственно плоду требуют больших компетенций от врачей и обладают высокими рисками осложнений.

К основным принципам трансплацентарной антиаритмической терапии (ТАТ) нарушения ритма сердца плода является [20,25]:

- прохождение лекарственного средства через плаценту;
- не токсичность для матери и плода;
- отсутствие тератогенного эффекта;
- низкая кумуляция в экстракардиальных тканях.

Начало приема антиаритмического препарата необходимо начинать в условиях стационара, после клинико-лабораторного обследования беременной и проведения электрокардиограммы в 12 отведениях для исключения заболеваний, ограничивающих проведение ТАТ. Динамическое обследование общего состояния, анализ результатов ЭКГ и концентрации антиаритмического препарата проводятся для контроля состояния матери и регистрации побочных реакций/нежелательных явлений, исключающих дальнейшую ТАТ.

Во многих центрах препаратом первой линии терапии фетальной тахиаритмии является дигоксин, назначаемый беременной как внутривенно, так и энтерально [13,50,51]. Сердечный гликозид способствует замедлению частоты желудочковых сокращений, удлиняет диастолу, улучшает внутрисердечную и системную гемодинамику плода. Стандартной начальной терапевтической дозировкой дигоксина является 0,75мг (по 0,25мг каждые 8 часов внутривенно/внутри) с последующей коррекций в зависимости от состояния беременной, плода и/или наступления медикаментозной кардиоверсии.

Биодоступность дигоксина при всасывании из ЖКТ составляет 70-80% и снижается при приеме пищи с большим количеством клетчатки или наличии ряда кишечных бактерий, метаболизирующих дигоксин в неактивные производные [52,53]. Дигоксин метаболизируется в печени и выводится преимущественно почками в 50-70% в неизменном виде, что позволяет определять концентрацию лекарственного средства (ЛС) как в сыворотке крови, так в и моче беременной. Известные данные органогенеза почек плода (начало образования мочи и мочеиспускание с 8 и 11 недели развития соответственно) позволяют определять

трансплацентарную концентрацию ЛС в околоплодных водах с 11 недели беременности [54].

Следующим препаратом терапии фетальной аритмии, как в виде монотерапии, так и в комбинации является соталол - неселективный β -адреноблокатор [15,16]. Антиаритмическое действие ЛС заключается в увеличении времени реполяризации камер сердца и удлинении рефрактерного периода во всех участках проводящей системы сердца, за счет чего происходит замедление AV-проводимости и уменьшение ЧСС. Согласно ряду исследований, препарат эффективен при аритмиях с механизмом re-entry.

Начальная дозировка для терапии ФНР составляет 80 мг дважды в день с интервалом 12 часов и при отсутствии медикаментозной кардиоверсии может достигать 240 мг трижды в день [15]. Биодоступность соталола при приеме внутрь составляет 89–100%, и может снижаться на 17-20% при совместном употреблении в пищу молочных продуктов. Препарат не метаболизируется печенью (менее 1%) и выводится в 80-90% в неизменном виде почками за счет клубочковой фильтрации.

Препараты третьей линии терапии назначаются в качестве монотерапии или в сочетании с дигоксином и относятся к III (амиодарон) и I (пропафенон, флекаинид) классам антиаритмических препаратов [50,55]. К сожалению, флекаинид, активно используемый в зарубежных схемах терапии ФНР и показывающий высокую частоту медикаментозной кардиоверсии, в том числе и при неиммунной водянке плода, не зарегистрирован в РФ [11,13,49,51,56].

Наиболее часто назначаемый препарат третьей линии терапии – пропафенон [55], являясь антиаритмическим препаратом Ic класса с слабо выраженной β -адреноблокирующей активностью, замедляет проведение импульса по волокнам Пуркинье, удлиняет время проведения синоатриального узла, увеличивает рефрактерный период в предсердиях, AV узле и желудочках. Стартовой дозировкой пропафенона считается 300 мг трижды в день с интервалом 8 часов. Препарат, с известной абсорбцией при приеме внутрь более 95%, подвергается

значительной (до 90%) и насыщаемой пресистемной биотрансформации с помощью изофермента CYP2D6, выводится из организма с мочой и желчью. Пропафенон проникает через плаценту и составляет 30% концентрации ЛС в пупочном канатике от концентрации в крови матери.

При трансплацентарной антиаритмической терапии ФНР возможен как полный эффект - достижение медикаментозной кардиоверсии, регресса или купирования неиммунной водянки, так и относительный, в виде уменьшения частоты сокращений желудочков, сохранения ламинарного кровотока в полых венах и минимизации недостаточности на атриовентрикулярных клапанах.

По данным Vatra A.S и соавт., монотерапия дигоксином способствует медикаментозной конверсии ритма в 62% случаев НЖТ и последующей 96% выживаемостью в неонатальном периоде. Наличие сопутствующей неиммунной водянки ухудшает результаты проводимой терапии, так, авторы показали, что только 20% плодов с данным осложнением восстановили ритм [57]. Работа Simpson J.M и соавт. указывает эффективность дигоксина в 60—85% случаев терапии всех тахиаритмий плода при отсутствии неиммунной водянки и 30—50% при его наличии [58].

Shi-Min Yuan и соавт. описывают частоту восстановления ритма сердца плодом у 21 беременной в 43% случаев на монотерапии соталолом и 57% частоту при назначении комбинации соталол + дигоксин в качестве первой линии терапии [43]. Однако, по данным Van der Heijden и соавт. ТАТ с использованием соталола способствует медикаментозной кардиоверсии у 78% плодов с НЖТ. Авторы показывают, что отсутствие эффекта от проводимой монотерапии в течение 5-8 суток, и последующее назначение комбинации с дигоксином или флекаинидом приводят к успешной ТАТ в 100% случаев со средним интервалом 5 (от 1 до 75) дней от начала терапии до медикаментозной кардиоверсии [16]. Работа Shah A. и соавт., показывает эффективность соталола в качестве препарата первой линии терапии в 85% случаев тахиаритмии плода и регресс симптомов неиммунной водянки в 62,5% случаев (5 из 8 плодов) [15]. Данные мета-анализа Tarek Alsaied и

соавт. показывают отсутствие различий между дигоксином и соталолом в терапии НЖТ (ОШ: 1,009; 95% ДИ, 0,515–1,976; $I^2 = 68\%$) [51]. В работах Van der Heijden и соавт. монотерапия соталолом при тахиаритмии плода, осложненной неиммунной водянкой, способствует медикаментозной кардиоверсии и регрессу водянки в 67% случаев (у четырех из шести пациентов) [16].

Данные мета-анализа Tarek Alsaied и соавт. не показывают статистически значимой разницы по частоте медикаментозной кардиоверсии между дигоксином и соталолом в терапии трепетания предсердий (ТП) как с сопутствующей неиммунной водянкой плода, так и без (ОШ: 0,658; 95% ДИ, 0,240–1,803; $I^2 = 48,3\%$). Ряд авторов отмечает, что средний срок от начала терапии препаратом из группы β -блокаторов до восстановления ритма сердца плодом при ТП больше, в сравнении с НЖТ [43,51].

Garick D. Hill и соавт. рекомендуют назначение соталола при ТП плода и использование флекаинида и дигоксина при НЖТ, как препараты с лучшим антиаритмическим эффектом [56]. Использование амиодарона в качестве препарата третьей линии в терапии плода с НЖТ и неиммунной водянкой показывает частоту восстановления ритма и регресса водянки в 62,5% (5/8) плодов со средним сроком разрешения симптомов 28,4 дня [51].

Отмена препаратов для трансплацентарной терапии нарушения ритма сердца плода может быть обусловлена как состоянием плода и сменой схемы лечения, так и развитием побочных эффектов у беременной. Отмечаемые побочные эффекты при приеме антиаритмических препаратов встречаются с частотой 30-38,8% и представлены преимущественно легкой головной болью, умеренной тошнотой и диареей, которые купируются самостоятельно при снижении дозировки препарата [59,60].

Данные антиаритмические препараты назначаются здоровой беременной женщине по показаниям, не утверждённым в официальной инструкции по применению ЛС (нарушение ритма сердца у плода) и относятся к категории действия на плод по FDA - В и С. Согласно консенсусу врачебного сообщества,

совместно с представителями производителей лекарственных средств off-label-use от 2007г [61], назначение ЛС вне инструкции возможно при выполнении следующих критериев:

1. Наличие у пациента тяжелого (угрожающего жизни или серьёзно на длительное время нарушающего качество жизни) заболевания;
2. Отсутствие альтернативных, специфических средств лечения;
3. Анализ научных данных дает основание предположить, что данным препаратом может быть достигнут эффект у данного пациента [61].

Таким образом, использование антиаритмических препаратов при трансплацентарной терапии ФНР соответствует всем критериям консенсуса off-label-use и возможно только после подписания информированного согласия беременной и проведения врачебного консилиума по назначению ЛС off-label.

Одним из основных является вопрос в отношении срока и методов родоразрешения, связанный с тем, что реальная оценка состояния плода при наличии ФНР крайне затруднена и практически невозможна при стойком нарушении ритма. В большинстве случаев выбирается родоразрешение путем операции кесарева сечения в связи с трудностями проведения КТГ-мониторинга в родах, возможной дополнительной нагрузкой на сердечно-сосудистую систему плода и высоким риском срыва ритма при родоразрешении через естественные родовые пути. Использование трансплацентарной антиаритмической терапии ФНР плода способствует пролонгированию беременности до доношенного срока со средним сроком при родоразрешении $39,8 \pm 1,2$ недель [16].

Несмотря на улучшение выживаемости, обусловленной успешным проведением реанимационных мероприятий, достижениями в совершенствовании ухода за новорожденными, в последние десятилетия заболеваемость, перинатальная и неонатальная смертность при фетальном нарушении ритма остается высокой. Таким образом, изучение влияния фетальной антиаритмической терапии на клиническую картину, параметры динамического ЭХО-КГ сердца плода позволит оптимизировать выбор тактики ведения беременности, срока и

метода родоразрешения при фетальных нарушениях ритма, а также способствует улучшению перинатальных исходов.

1.3.2. Современные инструменты персонализированной терапии нарушения ритма сердца плода

Персонализированная медицина – это перспективная организационная модель построения медицинской помощи в современном здравоохранении в основе которой лежит использование новых методов молекулярного анализа для улучшения оценки предрасположенности пациента к развитию и течению заболевания, методам профилактики и схемам терапии.

Благодаря развитию фармакогенетики, наиболее активного направления персонализированной медицины, непосредственный интерес представляют однонуклеотидные полиморфизмы ферментов биотрансформации I, II фазы (цитохром P450 (CYP), глюкуронилтрансфераза (UGT) и др.), транспортеров лекарственных средств (ABCB1, SLCO1B1 и др), а также белковых компонентов рецепторов и транспортных каналов клеточной мембраны. Вышеописанные генетические биомаркеры влияют на эффективность и безопасность проводимой терапии путем изменения фармакокинетики (всасывания, распределения, метаболизма, элиминации), либо фармакодинамики лекарственного средства ЛС (модификация мишени препарата, изменение чувствительности к фармакологическим эффектам лекарственного средства и др.).

Фармакогенетические различия, обусловленные различной активностью ферментов, отвечающих за ацетилирование, гидролиз, окисление или метаболизм лекарственных веществ, могут варьировать в значительных пределах и иметь клинические последствия [18,24,25,62]. Литературные данные позволяют разделить всех пациентов на две группы: быстро метаболизирующие лекарственные средства (БМЛС) и медленно метаболизирующие лекарственные средства (ММЛС). Данное фармакогенетическое разделение позволяет назначить

более высокие дозы и/или использовать более частую кратность приема ЛС для достижения терапевтической концентрации препарата в крови в группе БМЛС, а в группе ММЛС, во избежание интоксикации препаратами с малым «терапевтическим окном» действия, назначение препарата в меньших дозах с меньшей кратностью приема [63].

Полиморфизм гена ABCB1

Ген ABCB1 (MDR – multidrug resistance gene) расположен в локусе 7q21 и состоит из 28 экзонов размером от 49 до 587 пар нуклеотидов. Наибольшее число фармакогенетических исследований данного гена посвящено клинической значимости трех однонуклеотидных полиморфных локуса: C1236T (rs1128503), C3435T (rs1045642), G2677T/A (rs2032582), определяющих активность Р-гликопротеина и выведения ряда ЛС [24,64].

Р-гликопротеин (Pgp, MDR1 – multidrug resistance protein 1), состоящий из 1280 аминокислот массой 170 кДа, является АТФ-зависимым мембранным транспортёром, обеспечивающим биодоступность и клиренс ЛС и эндогенных субстратов. MDR1 синтезируется в печени на поверхности гепатоцитов и апикальной поверхности малых билиарных протоков, в тонком и толстом кишечнике на апикальной поверхности эпителиальных клеток, в почках на мембране проксимальных канальцев, в поджелудочной железе на апикальной поверхности малых протоков. Также Pgp обнаружен в эндотелиоцитах гистогематических барьеров (гематоэнцефалического, гематоовариального, гематотестикулярного и гематоплацентарного), в клетках иммунной системы – зрелых макрофагах, клетках-киллерах, Т- и В-лимфоцитах, моноцитах, в эпителиальных клетках коры надпочечников [62,65–68].

Полиморфизмы C1236T (в 12-м экзоне) и C3435T (в 26-м экзоне), наследуемые как аутосомно-рецессивный признак, не приводят к изменению структуры гликопротеина и связаны с изменением экспрессии гена множественной лекарственной устойчивости. У пациентов с генотипом 3435TT отмечается низкая экспрессия гена ABCB1, предопределяющая сниженное количество Pgp в

кишечнике, печени, почках и эндотелии гистогематического барьера. В данном случае, при назначении среднетерапевтических доз ЛС, являющихся субстратами гликопротеина-Р, наблюдаются более высокие концентрации ЛС (C_{max}) в плазме крови из-за увеличения биодоступности, за счет более полного всасывания энтероцитами тонкого и толстого кишечника, и угнетения выведения почками и печенью.

Частота выявления полиморфизма С3435Т гена ABCB1 среди населения центральной РФ составляет 30,0% (24.8–35.6) для генотипа ТТ, 48,6% (42.7–54.5) для генотипа СТ и 21,4% (16.8–26.6) для СС [21,69]. Таким образом, при назначении средних терапевтических дозировок пациент не получает ожидаемую оптимальную концентрацию препарата, так как каждый третий является медленно метаболизирующим лекарственные средства (ММЛС) с высокой частотой развития побочных явлений и нежелательных реакций, а каждый пятый – БМЛС с вероятностью отсутствия терапевтического ЛС. В связи с вышесказанным, при выявлении у пациента генотипа ТТ по полиморфному маркеру С3435Т гена ABCB1, ряд авторов рекомендует использовать индивидуальный подход в дозировании ЛС – субстрата гликопротеина-Р с узким терапевтическим диапазоном, и в частности использовать низкие терапевтические дозы [18,70].

Терапевтический лекарственный мониторинг

Необходимость рационального дозирования ЛС в соответствии с учетом индивидуальных особенностей метаболизма предполагает проведение терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ), с целью определения концентрации лекарственного вещества, его метаболитов и биологически активных веществ в плазме крови, других тканях и биологических жидкостях организма. В настоящее время лекарственный мониторинг проводится при назначении ЛС с узким «терапевтическим окном», в группе пациентов с сопутствующими заболеваниями печени и почек, у лиц с высоким риском нежелательного лекарственного взаимодействия при использовании трёх и более препаратов, в группе детского и пожилого возраста [71].

Как частный пример необходимости проведения ТЛМ обращают на себя внимание данные «Центра клинической фармакологии и фармакотерапии» г. Ставрополь. Согласно исследованию Батурина В.А. и соавт., при назначении дигоксина в кардиологическом стационаре в 54% исследований отмечался низкий уровень ЛС с высокой вероятностью отсутствия терапевтического эффекта сердечного гликозида, а также превышение терапевтического диапазона у 15% пациентов, приводящий к высокой частоте побочных эффектов. Таким образом, при назначении стандартной терапевтической дозы дигоксина, оптимальная концентрация ЛС была достигнута только у трети пациентов (31%), в то время как у значительного числа лиц наблюдались существенные индивидуальные вариации концентрации сердечного гликозида в плазме крови [19].

В настоящее время нет достаточных данных, свидетельствующих о влиянии вариантов генотипа С3435Т полиморфного локуса гена детоксикации на функцию почек, в частности на скорость клубочковой фильтрации, в европейской популяции. Так, Murielle Vochud и соавт. в 2008г показала наличие ассоциации в африканской популяции между генотипами СС и GG (полиморфные маркеры 3435Т и 2677Т гена ABCB1) и увеличением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на $4,4 \pm 2,3$ ($p=0,06$) и на $10,6 \pm 2,9$ ($p < 0,001$) мл/мин соответственно. Однако работа того же автора не показала зависимости между данными полиморфными маркерами гена ABCB1 и функцией почек среди европейского населения, а выявленные однонуклеотидные полиморфизмы rs17327624 ($p=0,0006$), rs4148733 ($p=0,0008$) и rs17327442 ($p=0,0008$) требуют дальнейшего подтверждения [23].

Учитывая использование дигоксина в качестве препарата первой линии трансплацентарной антиаритмической терапии нарушения ритма сердца плода, существует потребность в оптимизации фармакотерапии дигоксина, которую можно осуществить путем индивидуализации выбора его режима дозирования, в том числе с помощью генотипирования.

Трансплацентраная фармакокинетика и фармакодинамика

Успех проведения трансплацентарной антиаритмической терапии во многом зависит от выбора оптимальной схемы и дозировки препарата, проникающего через плаценту к плоду. Немногочисленные исследования трансплацентарной фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) во многом ограничены по очевидным этическим причинам, однако известные особенности ФК в период беременности обусловлены физиологическими изменениями организма матери и наличием дополнительного фетоплацентарного круга кровообращения (плацента-плод), влияющего на распределение, метаболизм и элиминацию ЛС [25,72].

Активность трансплацентарного переноса препарата зависит от особенностей перфузии плаценты, значений рН крови матери и плода и физико-химических свойств лекарственной молекулы (размеры, способность связываться с белками, жиро-/водорастворимость). По данным ряда авторов, концентрация большинства лекарственных препаратов «за плацентой» (плазма крови плода, околоплодные воды) варьирует от 20 до 80% от уровня в крови матери [26,27,72].

В результате низкой функциональной зрелости почек плода, элиминация лекарств из крови происходит главным образом путем обратной диффузии через плаценту в кровотоки матери. Часть метаболитов ЛС становятся более полярными, ухудшая трансплацентарное выведение, и накапливаются в различных тканях плода, что пролонгирует лекарственное воздействие. С увеличением срока беременности отмечается созревание мочевыделительной системы плода и экскреция ЛС в амниотическую жидкость, откуда по мере заглатывания плодом метаболитов, препараты попадают в желудочно-кишечный тракт и повторно вступают в метаболический цикл [72].

Особый интерес в данной работе представляют назначаемые в качестве терапии фетальной аритмии лекарственные средства, имеющие особенности трансплацентарной ФК и ФД. Дигоксин и соталол являются препаратами с известным отсроченным наступлением равновесной концентрации, таким образом при длительном приеме отмечается линейное увеличение уровня ЛС. Описанный в

литературе, диапазон терапевтической концентрации дигоксина составляет 0,8–2 нг/мл [59], тем временем использование иммуноферментного анализа, широко распространённого метода определения концентрации дигоксина, ограничено пределом обнаружения метода при назначении низких поддерживающих дозировок ЛС. Данные масс-спектрометрии позволяют анализировать низкие концентрации антиаритмических препаратов в крови, моче и околоплодных водах, позволяя совершенствовать данные трансплацентарной фармакокинетики ЛС [73].

При отсутствии неиммунной водянки плода, рядом авторов описано соотношение концентрации в сыворотке крови плода к сыворотке крови беременной 1,11 (диапазон от 0,67 до 2,87, стандартное отклонение 0,63) при приеме соталола и 0,84 (диапазон 0,6 – 1,0) в случае назначения дигоксина. Наличие сопутствующего отека плода ухудшает трансплацентарную ФК данных препаратов [4,26,27][74,75]. Относительно высокая концентрация соталола в околоплодных водах по отношению к крови плода, составляющая 3,2 (диапазон от 1,28 до 5,8, стандартное отклонение 1,4), рядом авторов объясняется активной почечной экскрецией ЛС, не подвергающегося метаболизму [27]. В то же время соотношение концентрации дигоксина в околоплодных водах по отношению к крови плода, согласно ряду авторов, составляет 6,0 (диапазон от 4,0 до 8,0), по другим данным литературы - 0,82 (диапазон от 0,72 до 0,96, стандартное отклонение 0,09) и, вероятно, обусловлено появлением активных метаболитов дигоксина, не учитываемых в ряде исследований [26].

Таким образом, прием соталола и достижение его равновесной концентрации в крови беременной позволяет ожидать практически идентичного уровня в моче матери и в фетальной сыворотке, что может использоваться как индикатор уровня ЛС в крови плода. Накопление данного антиаритмического препарата в околоплодных водах обусловлено эффективной почечной экскрецией, превышающей обратное заглатывание в желудочно-кишечный тракт плода соталола, не имеющего активных метаболитов. Назначение дигоксина и достижение «терапевтического окна» концентрации в крови беременной позволяет

ожидать практически идентичного уровня в сыворотке крови плода, что так же может использоваться в качестве контроля уровня ЛС в крови плода.

1.4. Брадиаритмии

Брадикардия плода, проявляющаяся снижением частоты сердечных сокращений ниже 110 ударов в минуту, приводит к гемодинамическим нарушениям, а именно снижению перфузии жизненно важных органов, в первую очередь развивающегося головного мозга, что и определяет необходимость терапии.

В группе фетальных брадиаритмий разделяют три степени AV – блокады. Наличие нормальной частоты сердечных сокращений плода затрудняет диагностику AV блокады I степени, только при наличии факторов риска у беременной и последующем прицельном исследовании удлинённого интервала между началом пика А (сокращения предсердий) и началом сокращения желудочков (пик V), в норме составляющее 80-140 мсек, можно подтвердить данный диагноз. При эхокардиографическом исследовании плода AV-блокада II степени определяется как закономерное выпадение желудочковых сокращений, а блокада III степени (полная) представлена диссоциацией сокращений предсердий и желудочков. При данном нарушении ритма, предсердия и желудочки сокращаются в своем собственном регулярном ритме с ЧСС желудочков 40-90 уд/мин [1,42]. Тем временем, синусовая брадикардия характеризуется ЧСС менее 110 уд/мин и наиболее часто встречается у плода с левым изомеризмом ушек предсердий, перерывом нижней полой вены и другими врожденными аномалиями развития сердца.

По данным литературы, в патогенезе брадиаритмии у плода описаны две большие группы этиологических факторов: фетальные (врожденные аномалии развития сердца и генетически обусловленные каналопатии), вызывающие нарушения выработки и проведения электрического импульса и приобретенные

«материнские» (обусловленные заболеванием матери) блокады проведения импульса сердца. [2]

Врожденные пороки развития сердца (дефект предсердно-желудочковой перегородки, стеноз легочной артерии, тетрада Фалло, аномалии магистральных артерий) и генетически обусловленные каналопатии (синдром Бругада, синдром слабости синусового узла, синдром длинного QT, синдром Андерсена-Танила) нарушают электрофизиологическую преемственность передачи импульса между предсердиями и желудочками. По данным ряда авторов, данная группа заболеваний сердца плода вызывает до 25% всех случаев брадиаритмии. [2,29,76].

В 3 из 4 случаев всех брадиаритмий плода данное нарушение ритма и проводимости сердца может быть связано со следующими факторами: [2]

- заболеваниями обмена веществ у матери (фенилкетонурия, сахарный диабет 2 типа);
- вирусными инфекциями (цитомегаловирус, коксаки, аденовирус);
- приемом лекарственных средств (антиконвульсанты, ретиноиды, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, препараты лития, препараты аденозин превращающего фермента);
- ишемические заболевания миокарда;
- инфильтративные заболеваниями миокарда, связанные с трансплацентарным переносом материнских Ro / La аутоантител.

Наибольшую распространенность, от 50% до 80%, по данным различных авторов [2,29–31,37], всех случаев внутриутробной брадиаритмии имеет аутоиммунно-опосредованная брадикардия плода (АОБП), связанная с наличием у матери аутоиммунного заболевания, такого как синдром Шегрена, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, антифосфолипидный синдром, заболевания соединительной ткани и недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

Антинуклеарные антитела, специфичные для аутоиммунного заболевания матери, представляют собой антитела к экстрагируемым ядерным антигенам

(растворимым компонентам ядра клетки - рибонуклеопротеинам) и в норме отсутствуют в организме [77]. Так, например, SS-B/La (Lane)-антиген это нуклеоплазматический комплекс 48kDa фосфопротеина с RoРНК, являющийся терминальным транскрипционным фактором для РНК полимеразы III. Анти-SS-B/La (антитела к антигену В синдрома Шегрена), также известны как: анти-SSB антитела, антитела к SSB/La-антигену обнаруживаются в сыворотках крови 15-35% больных с системной красной волчанкой и 15-60% больных с синдромом Шегрена. SS-A/Ro (Robert)- антиген — полипептиды 60 kDa и 52kDa, так же образуют комплекс с RoРНК. Анти-SS- A/Ro (антитела к антигену А синдрома Шегрена), также известны как: анти-SSA антитела, антитела к SSA/Ro –антигену обнаруживаются в сыворотках крови 25% больных с системной красной волчанкой и 40-45% больных с синдромом Шегрена [30].

Вышеописанные антитела, попадая из кровотока матери в кровоток плода, взаимодействуют с Ro/La-антигенами тканей плода и вызывают в них воспалительную реакцию. Это подтверждено данными иммуногистологических исследований (наличие воспаления, отложения IgG и комплемента в пораженных органах плода) [29,31]. Данный симптомокомплекс, диагностированный у новорожденных, матери которых страдают аутоиммунными ревматическими заболеваниями, и проявляемый двумя основными признаками: поражением кожи и сердца, называется неонатальной волчанкой (НВ) [77]

Приблизительно в половине всех описанных случаев НВ представлена в виде изолированного кожного заболевания, а в другой половине наблюдений – как изолированная атриовентрикулярная блокада сердца или дисфункция синусового узла. В 10% случаев имеется сочетание этих синдромов. В то время как некардиальные проявления волчанки у новорожденных имеют преходящий характер благодаря выведению материнских антител из кровотока новорожденного, болезнь проводящей системы, по существу, необратима [76].

Неонатальная волчанка, являясь человеческой моделью пассивно приобретенного аутоиммунного заболевания, возникает в 2–5% беременностей с

положительными анти-Ro / SSA и антителами к La / SSB, и имеет частоту рецидивов 12–25% при последующей беременности. Важно отметить, что в подавляющем большинстве случаев, нарушение ритма сердца плода является первым сигналом о подозрении заболевания у матери и служит основанием для ее обследования [37]. Перинатальная смертность новорожденных с аутоиммунно-опосредованным заболеванием сердца достигает 30% и возрастает до 100% при наличии сопутствующего эндокардиального фиброэластоза и / или дилатационной кардиомиопатии [78–80]. Ряд авторов считает, что 64–70% новорожденных с АОБП, а именно полной AV блокадой сердца, требуют имплантации кардиостимулятора [77,81,82].

Хотя связь между материнскими аутоантителами и врожденной блокадой сердца новорожденного давно известна [3], молекулярные механизмы, лежащие в основе патогенеза данного заболевания, требуют отдельного изучения.

1.4.1. Патогенез АОБП

К настоящему времени проведено множество эпидемиологических и клинических и иммуногистологических исследований, получены экспериментальные данные *in vivo* и *in vitro*, доказывающие участие материнских анти-Ro и анти-La-антител в патогенезе аутоиммунно-опосредованной брадикардии плода. [3,29,32,77].

Причину избирательной тропности антител, которые вызывают наибольшее повреждение в проводящей системе плода (пептид SSB / La 48 кДа и два пептида SSA / Ro 52 кДа и 60 кДа), объясняют совпадением сроков онтогенеза сердца плода и увеличенного трансплацентарного пассажа материнских аутоантител в кровотоки плода (концентрация их в крови плода возрастает с 400 до 800 мг/дл) [77].

По данным ряда авторов, [3,77] анти-Ro (SSA) и анти-La (SSB) антитела, попав в кровотоки плода, могут напрямую связываться с кальциевыми каналами L-типа кардиомиоцитов и обратимо подавлять их активность. Однако, в ряде случаев, по неустановленным до настоящего времени причинам, длительное воздействие

данных антител приводит к интернализации кальциевых каналов, нарушая метаболизм кальция в кардиомиоцитах плода, что служит причиной апоптоза клетки. Иммуногистохимическими исследованиями было показано, что поглощение макрофагами апоптотических клеток приводит к выработке провоспалительных цитокинов, экспрессия которых наряду с компонентами комплемента генерирует устойчивую воспалительную реакцию в миокарде плода. Данная стадия морфофункциональных нарушений является обратимой, однако длительно текущий воспалительный процесс, в конечном итоге, приводит к постоянному повреждению проводящей системы сердца и вызывает полную АВ блокаду [76,83]. Эта теория получила название «теории кальциевых каналов» и на сегодняшний день наиболее полно и логично объясняет патогенез патологии проводящей системы сердца плода при аутоиммунных заболеваниях матери [3].

В то же время, согласно Lindsey E. Hunter, нет убедительных доказательств того, что всем случаям полного АВ-блока предшествуют более низкие степени АВ-блока. АВ-блокада III степени, как сообщается, не имеет тенденции самопроизвольного возврата к синусовому ритму, несмотря на медикаментозную терапию в полном объеме [76,84].

Поиск иных путей патогенеза, объясняющих развитие брадиаритмии плода, состоит в исследовании сопутствующих материнских аутоантител, отличных от анти-Ro и анти-La антител, зависящих от основного ревматологического заболевания матери. Ряд авторов связывает с развитием АВ блокады плода обнаружение антител к двуспиральной ДНК (dsDNA), антинуклеарных антител (anti-Sm), ревматоидного фактора и антител против рибонуклеопротеина (RNP) [2], таких антигенов как кальретикулин, мускариновый рецептор ацетилхолина M1, α -фодрин (также известный как α -цепь спектрина), α -энолазу и серотонинергический 5-гидрокситриптамин (5-HT₄) рецептор, однако роль данных антигенов и антител, не были показана в крупных международных исследованиях, и их этиопатогенная и клиническая значимость неясна [2]. Учитывая редкость аутоиммунно-опосредованной брадикардии плода в общей популяции, поиск генетической

предрасположенности к развитию данного заболевания является сложной задачей и предметом дальнейших исследований [83,84]. Поскольку атриовентрикулярная блокада первой степени может внутриутробно перейти в полную AV блокаду, ранняя диагностика, своевременная пренатальная оценка и надлежащее лечение имеют решающее значение для предотвращения прогрессирования и необратимого повреждения проводящей системы сердца плода [37].

1.4.2. Тактика лечения брадиаритмии

Основываясь на предполагаемом патогенезе аутоиммунно-опосредованной брадикардии плода, поиск оптимального подхода к лечению направлен на снижение общего воспалительного ответа и профилактику фиброза, однако, эффективность пренатального лечения и возможность выбора препаратов для терапии брадикардии плода ограничена.

В настоящее время описаны четыре группы препаратов, показавших свою эффективность в терапии аутоиммунно-опосредованной брадикардии плода: гидроксихлорохин, бета-адренергические препараты, кортикостероиды и иммуноглобулины [12,85–88]. Другие менее распространенные методы терапии включают В-лимфатические клетки и плазмаферез, а также иммуносупрессоры азатиоприн и циклофосфамид [88,89]. В литературе имеются данные не только о пероральном приеме или внутривенном введении лекарственных средств матери, но и доставке препарата непосредственно в кровотоки плода при кордоцентезе [90].

Гидроксихлорохин является одним из наиболее часто назначаемых лекарств у пациентов с ревматическим заболеванием, вследствие блокады Toll-подобных рецепторов (ТПР). Показано, что ДНК, высвобождающаяся в результате повреждения клеток, может индуцировать ТПР-9-зависимую продукцию цитокинов. Экспериментальные исследования ТПР-9 демонстрируют преимущественно противовоспалительный эффект, предположительно связанный с индукцией синтеза интерферона I типа [91,92]. В недавнем контролируемом исследовании Р.М. Izmirly и соавт. [93] было показано, что назначение

гидроксихлорохина беременным с системной красной волчанкой и позитивным по Ro/SSA-антителам снижает риск возникновения кардиальных нарушений у плодов и новорожденных [77].

Кортикостероиды (преднизолон, бетаметазон и дексаметазон) использовались в качестве базовой терапии ревматологического заболевания и исторически являются первыми препаратами для терапии АОБП. Плацентарная 11 β -дегидрогеназа 2-го типа, экспрессируемая в синцитиальных трофобластных клетках, конвертирует в неактивные кето-формы до 67% вещества нефторированных стероидов (преднизолон) и до 2% вещества фторированных стероидов (дексаметазон или бетаметазон), чем и обусловлен выбор последней группы препаратов в терапии АОБП [94]. Доказано, что дексаметазон и бетаметазон снижают общую материнскую нагрузку от аутоантител, но не защищают миокард и проводящую систему сердца плода от иммунологического действия аутоантител [91].

По данным ретроспективного исследования Салеба С. И соавт. [95], из 47 матерей, с диагностированным АОБП, в 28 случаях было начато лечение фторированными стероидами (дексаметазоном или бетаметазоном). Авторами не было выявлено различий в смертности, недоношенности, степени атриовентрикулярной (AV) блокады к моменту родоразрешения или потребности в кардиостимуляторе для новорожденного в зависимости от вида кортикостероидной терапии. Однако на фоне приема кортикостероидов было отмечено уменьшение перикардального или плеврального выпотов, а также уменьшение степени выраженности асцита и водянки плода. Было высказано предположение, что использование фторированных стероидов «облегчает» степень AV-блокады сердца, что может предотвратить необходимость в установке кардиостимулятора в первые дни после рождения. В целом, это исследование, хотя и ограниченное по количеству пациентов и основанное на ретроспективных данных, помогло популяризировать использование фторсодержащих стероидов в качестве лечения АОБП. [8] И, хотя единого мнения по настоящее время не

существует, многие клиницисты используют дексаметазон в дозировке от 4 до 8 мг / сут. [49,85,87,96–98].

Отмеченный побочный эффект в виде тахикардии плода во время использования β -агонистов в качестве токолитического средства находит новое применение в терапии АОБП. Использование β -симпатомиметиков (тербуталина, сальбутамола и изопреналина) позволяет увеличить частоту сокращений желудочков плода (при <55 ударов в минуту) и улучшить сократительную способность миокарда, независимо от иммуно-опосредованного или анатомически обусловленного развития брадиаритмии плода [99,100]. По данным ряда авторов, прием сальбутамола (по 10 мг x 3 раза в день) повышает ЧСС плода на 5–10 ударов в минуту [11,76]. Гровс А.М соавт. отметили, что терапия сальбутамолом увеличивала частоту сокращения желудочков у плода и впоследствии улучшала функцию миокарда [101]. Вместе с тем имеются данные об отсутствии эффекта β -миметиков на увеличение частоты сердечных сокращений плода, однако авторами признается, что их применение предотвращает дальнейшее снижение частоты сердечных сокращений [102]. Использование тербуталина при хорошей переносимости плодом, как правило, сопровождается развитием проаритмогенного эффекта у матери в виде тахикардии в покое до 100–120 ударов в минуту и частой экстрасистолии [103]. К сожалению, применение β -симпатомиметиков ни в одном исследовании не показало снижения смертности от АОБП. В настоящее время это лечение является экспериментальным и не рекомендуется в качестве базовой терапии [87].

Известна эффективность высоких доз иммуноглобулина (ИГ) в лечении иммуноопосредованных и воспалительных заболеваний [104]. Многие из предполагаемых эффектов применения иммуноглобулина неспецифичны, опосредованы блокированием неонатального Fc-рецептора (FcRn), который увеличивает период полураспада аутоантител обеспечивает плацентарный транспорт материнского IgG к плоду [104,105]. Потенциальные механизмы фармакодинамики данного препарата включают снижение или даже устранение

материнских антител в кровотоке плода, усиление катаболизма материнских антител и уменьшение их трансплацентарного переноса. Таким образом, каскад развития АОБП может быть приостановлен в связи с уменьшением количества антител, доступных для связывания с кардиоцитами и их последующего апоптоза. Рядом авторов описывается усиление поверхностной экспрессии ингибирующего рецептора FcγRIIB на макрофагах плода, благодаря чему снижается секреция TNFα и увеличивается TGFβ. Вероятный прямой антиапоптотический эффект ИГ в настоящее время активно изучается [90]. Обоснование дозировки ИГ (0,4-1,0 г/кг) основано на незавершенном формировании плацентарного транспорта в начале второго триместра и незрелости самого плода как целевого пациента. Несмотря на накопленный опыт, оптимальные сроки введения и интервалы для повторного введения ИГ остаются неизвестными [90,106]. Влияние применяемой дозировки иммуноглобулина на темп снижения материнских антител в качестве потенциального биомаркера активности АОБП является перспективным направлением будущих исследований [90].

Использование плазменного обмена у беременных с АОБП помогает в профилактике и лечении данного заболевания, поскольку плазмаферез снижает уровень анти-Ro и анти-La антител, ответственных, в первую очередь, за формирование AV блокады. Однако данная терапия не была описана в крупных исследованиях в качестве основной и единственной линии терапии. В настоящее время опубликованы только сообщения о серии случаев, некоторые из которых не показывают преимуществ в лечении развившейся AV блокады сердца плода. Однако, ряд авторов, в связи с отсутствием снижения смертности в долгосрочной перспективе, считают данный метод отчаянной мерой и не рекомендуют к использованию [107,108]. Вместе с тем для окончательного решения требуется проведение рандомизированных контролируемых исследований.

Предварительные исследования *in vitro* выявили потенциальный механизм терапии с использованием β2-гликопротеина I. Данный гликопротеин связывается с Ro-60 на поверхности апоптотических клеток, блокируя дальнейшее развитие

АОБП. Необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности этой потенциальной терапии в клинических условиях [85,108,109].

Однако не всегда только лекарственная терапия обеспечивает благоприятный исход для плода. Так, Лопес и соавт. ретроспективно выявили 22 плода, с AV-блоком второй степени, чьи матери во время беременности не получали медикаментозную терапию. Согласно данному исследованию, в девяти случаях к моменту родоразрешения оставался AV блок второй степени; в четырех – восстанавливался синусовый ритм, а в девяти случаях отмечалось прогрессирование AV блока до полной AV блокады [86]. Предикция и профилактика постнатальной прогрессии блокады являются предметом дальнейшего изучения. Стоит отметить, что отдаленные исходы детей с АОБП и установленным кардиостимулятором благоприятные, частота 20 летней выживаемости составляет 95% [110].

Таким образом, лекарственная терапия брадиаритмий в большинстве случаев является эмпирической, основанной на теоретических предпосылках предполагаемого положительного эффекта. Сложность проведения рандомизированных контролируемых исследований связана, в первую очередь, с невысокой частотой этого вида нарушений ритма сердца. Вместе с тем своевременная диагностика аутоиммунных состояний ревматологического происхождения у матери, накопленный опыт применения современных терапевтических подходов создают определенные предпосылки для достижения желаемых благоприятных результатов.

1.4.3. Профилактика фетальной брадиаритмии

В настоящее время имеется ряд публикаций, указывающих на повышенный риск в развитии НВ связанный со старшим возрастом матери, зимним сезоном во время беременности. Описанное А. Амбрози влияние низкого уровня витамина D и повышенного риска вирусной инфекции было предложено в качестве потенциальных факторов риска, объясняющее связь НВ с зимним сезоном, и требует дальнейшего изучения [3].

Предупреждение тяжелых случаев НВ сводится к тщательному сбору анамнеза у беременной с целью выявления симптомов,стораживающих в отношении возможного развития соединительнотканного заболевания у нее и НВ у плода и новорожденного. Современные данные показывают, что отягощенный акушерский анамнез матери является основным фактором, повышающим риск АОБП: матери, имеющие в предыдущую беременность неонатальную волчанку, имеют в 9 раз больший риск (16%) при последующей беременности [2].

Считается, что женщины, у которых есть дети с врожденной AV блокадой сердца, эндокардиальным фиброэластозом, врожденным пороком развития клапанов сердца, а также установленный диагноз системного аутоиммунного ревматологического заболевания и/или положительный титр антинуклеарных антител в сыворотке крови, представляют группу высокого риска развития ФНР, поэтому их следует направлять в узкоспециализированное акушерское отделение [2].

Современный уровень знаний этиопатогенеза фетальных нарушений ритма позволил во многом снизить частоту необоснованного ятрогенного преждевременного родоразрешения. Однако многие вопросы по-прежнему требуют внимания исследователей:

- роль анамнестических данных и влияние перенесенной инфекции в период закладки и становления проводящей системы сердца плода;
- формирование группы беременных высокого риска с последующим определением маршрутизации и тактики ведения;
- определение факторов, влияющих на сроки медикаментозной кардиоверсии и объективизирующих схему приема и дозирования ЛС;
- возможности контроля уровня лекарственной нагрузки на плод.

Решению этих вопросов посвящается данное исследование.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

Работа выполнялась в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН Г.Т. Сухих). Клиническая часть работы выполнена в 1-ом отделении акушерском патологии беременности (заведующий – кандидат мед. наук, Гладкова К.А.). Ультразвуковое исследование беременных выполнялось в отделении ультразвуковой и функциональной диагностики (заведующий – доктор мед. наук, профессор Гус А.И.). Специальные методы исследования включали в себя определение концентрации антиаритмического препарата (дигоксин, соталол) в плазме крови беременной и новорожденного, моче и околоплодных водах беременной в лаборатории протеомики репродукции человека ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (заведующий – кандидат биол. наук Стародубцева Н.Л.); определение полиморфизма гена ABCB1 в крови беременной и новорожденного в лаборатории молекулярно-генетических методов исследования ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (заведующий – кандидат мед. наук Донников А.Е.); определение спектра аутоантител в сыворотке крови беременной и новорожденного в лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (заведующая – доктор мед. наук Кречетова Л.В.); определение в околоплодных водах методом количественного ПЦР цитомегаловируса, кори, краснухи, парвовируса В19, токсоплазмоза, вируса простого герпеса, вируса Коксаки, респираторных вирусов в лаборатории молекулярно-генетических методов исследования ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (заведующий – кандидат мед. наук Донников А.Е.); бактериологическое исследование посева околоплодных вод в отделе микробиологии, клинической фармакологии и эпидемиологии (заведующая – д.м.н. Т.В. Припутневич).

Сбор материала осуществлялся с октября 2018 года по январь 2021 года.

В соответствии с целью исследования и поставленными задачами в исследование были включены 151 беременная с нарушением ритма сердца у плода/новорожденного и 50 беременных группы сравнения. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Данная работа была одобрена комиссией по этике биомедицинских исследований при ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ (протокол № 9, от 22.11.2018).

Все беременные были разделены на 3 клинические группы (таблица 2).

Таблица 2

Распределение беременных

| Группы / подгруппы | Характеристика группы | Количество беременных |
|--------------------|---|-----------------------|
| I группа | Беременные с диагностированным нарушением ритма сердца у плода/новорожденного по типу тахиаритмии | 136 |
| I А группа | Беременные с пренатально диагностированным нарушением ритма сердца у плода по типу тахиаритмии и проведением трансплацентарной антиаритмической терапии | 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 брадиаритмии | 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 |
| Всего | | 201 |

2.1.1. Критерии включения в исследование

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. Подробнее методика диагностики нарушения ритма сердца плода описана в главе 1.2 Диагностика ФНР.

Критерии включения беременных в I А и II группу исследования:

1. Наличие ФНР (наджелудочковая тахикардия, трепетание предсердий, экстрасистолия, атриовентрикулярная 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 нарушение ритма сердца новорожденного в раннем неонатальном периоде (наджелудочковая тахикардия, трепетание предсердий, экстрасистолия).

Критерии включения для III группы – группы сравнения:

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

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.

2.1.2. Схема исследования

Все беременные были обследованы в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения России от 1 ноября 2012 г. № 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»".

На первом этапе (рисунок 1) у всех пациенток оценивались клинико-анамнестические данные. Всем пациенткам проводилось лабораторные (уровень электролитов крови, гормонов щитовидной железы, уровень гликированного гемоглобина) и инструментальные (электрокардиография, экспертное ультразвуковое исследование плода, УЗ-доплерометрия сосудов маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков, кардиотокография, эхокардиографическое исследование плода) исследования.



Рисунок 1. Дизайн исследования.

На втором этапе, после подписания добровольного информированного согласия, проводились следующие исследования:

В группе ФНР по типу тахикардии проводился диагностический трансабдоминальный амниоцентез под УЗ-ассистенцией с целью детекции инфекционного (вирусного и бактериального) этиологического фактора в развитии заболевания проводящей системы сердца плода в лаборатории молекулярно-генетических методов исследования и в отделе микробиологии, клинической фармакологии и эпидемиологии соответственно.

Проводилось определение концентрации антиаритмического препарата (дигоксин, соталол) в плазме крови беременной и новорожденного, моче и околоплодных водах беременной (таблица 3) с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС); определение генотипа полиморфного локуса С3435Т гена ABCB1 беременной и новорожденного (таблица 3) методом ПЦР «примыкающих проб» и определение температуры плавления однонуклеотидных проб с помощью детектирующего амплификатора ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-Технология»).

Таблица 3

Схема проведения специальных методов обследования

| Перечень биоматериалов Точка исследования | Венозная кровь беременной | Моча беременной | Околоплод- ные воды | Венозная кровь новорож- денного |
|---|---------------------------------|-----------------------------------|------------------------|--|
| Начало трансплацентарной антиаритмической терапии (на 6- 8 полные дни приема лекарственного препарата) | + | + | - | - |
| Через 24-48 часов от 1-й точки | + | + | + | - |
| Через 24-48 часов от 2-й точки | + | + | - | - |
| Родоразрешение | + | + | + | + |
| | (при продолжении терапии) | (при продолжении и терапии) | | |

| | | | | |
|-------------------------------------|---|---|---|---|
| Определение полиморфизма гена ABCB1 | + | - | - | + |
|-------------------------------------|---|---|---|---|

По схеме насыщения антиаритмического препарата время приема дигоксина составляло в 07.00 / 15.00 / 23.00 часов, соталола – в 08:00 / 20:00. Забор биоматериала для проведения лекарственного мониторинга осуществлялся в 10.00.

В группе ФНР по типу брадиаритмии проведено 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 антинуклеарных антител (АНА) с использованием наборов ORGENTEC Diagnostika (Германия).

На третьем этапе проводилось родоразрешение и оценка состояния новорожденных.

Экспертное ультразвуковое исследование и эхокардиография плодов была выполнена с помощью ультразвуковой системы Voluson E8 (GE MedicalSystems, Zipf, США).

2.2. Методы исследования

Основными принципами при проведении исследования были:

1. Подробное изучение данных анамнеза и течения беременности;
2. Комплексная оценка факторов риска развития нарушения ритма сердца плода в исследуемых группах;
3. Анализ течения и исхода беременности, сроков и методов родоразрешения, течения раннего неонатального периода во всех изучаемых группах;
4. Осуществление максимально сопоставимых друг с другом по времени и условиям проведения всех этапов исследования.

2.2.1. Общеклинические методы исследования

У всех пациенток, включенных в исследование, проведен тщательный анализ семейного анамнеза и анамнеза жизни, данных паритета и течения предыдущих беременностей. Особое внимание было обращено исследованию инфекционного анамнеза (частые воспалительные и/или хронические вирусные и бактериальные заболевания) и регистрации осложнений в течение настоящей беременности с поиском и оценкой связи заболевания с дебютом ФНР. Проведен анализ результатов клинико-лабораторного и функционального исследований, данных объективного обследования.

Объективное обследование включало в себя физикальные методы исследования (оценку общего состояния, измерение массы тела и роста с последующим подсчетом индекса массы тела (ИМТ)) и данные систем органов дыхания, сердечно-сосудистой, центральной нервной, эндокринной, выделительной систем и органов желудочно-кишечного тракта).

При наружном акушерском исследовании, помимо определения окружности живота, высоты стояния дна матки, положения и предлежания плода, отдельное внимание уделялось аускультации сердечного ритма плода при помощи фетального доплера в течение 4-5 минут. Проводилась оценка базальной частоты и регулярности сердечных сокращений плода.

Все беременные проходили стандартное госпитальное клинико-лабораторное обследование, включающее определение группы крови и фенотипа системы резус, наличия антител к ВИЧ, сифилису, гепатитам В и С, результатов общеклинических и биохимических анализы крови и мочи, гемостазиограммы, микробиологического исследования влагалищного отделяемого.

При изучении новорожденных произведена оценка масса-ростовых показателей, состояние по шкале Апгар на 1-ой и 5-ой минутах, длительность пребывания в палате интенсивной терапии и реанимации новорожденных, а также заболеваемость и смертность в раннем неонатальном периоде. Отдельное внимание уделялось данным функциональных методов исследования (ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, ЭХО-КГ) и специальным показателям периферической

крови (спектр аутоантител, мозговой натрийуретический гормон, биохимические маркеры повреждения миокарда: тропонин I, изофермент MB креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназа).

2.2.2. Инструментальные методы исследования

2.2.2.1. Антенатальная кардиотокография

Аntenатальная кардиотокография проводилась с 28 недели беременности на аппаратах «УНИКОС-01» и «Sonicaid Team» (Великобритания). Дважды в день в течение минимум 60 минут в положении беременной лежа на боку осуществлялась запись ЧСС и регистрация движений плода в режиме реального времени, скорость записи ленты составляла 1 см в минуту.

При анализе кардиотокограммы оценивалось изменение базальной частоты сердцебиения плода в течение времени исследования, вариабельность сердечных сокращений плода, количество и амплитуда акцелераций и децелераций. Особое внимание уделялось наличию и последующему подсчету количества эпизодов и продолжительности (сек./мин.) периодов восстановления синусового ритма в течение всего времени исследования в качестве критерия эффективности проведения трансплацентарной антиаритмической терапии.

Интегральный показатель состояния плода определялся автоматически по формуле ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России и при величине данных менее 1,05 подразумевалось отсутствие нарушений состояния плода. Оценка полученных результатов исследования производилась совместно с данными доплерометрического исследования кровотока системы мать-плацента-плод.

2.2.2.2. Экспертная ультразвуковая диагностика

Экспертное УЗИ проводилось с помощью ультразвуковой системы Voluson E8 (GE MedicalSystems, Zipf, США). Данное исследование выполнялось для

исключения грубых пороков развития плода, в том числе несовместимых с жизнью. Фетометрия включала измерение бипариетального размера и окружности головки плода, окружности живота, длины трубчатых костей. Полученные данные сопоставлялись с процентильными таблицами и нормативными показателями, рекомендуемыми при скрининговом ультразвуковом исследовании (М.В. Медведев и соавт., 1999).

Особое внимание уделялось определению признаков неиммунной водянки плода (рисунок 2, 3): наличие гидроторакса (прослойка жидкости между листками плевры более 2,0 мм), гидроторакса (прослойка жидкости между листками перикарда более 2,0-3,0 мм), асцита (прослойка жидкости между листками брюшины на уровне печени и на уровне кишечника), отека подкожно-жировой клетчатки (двухконтурность головки плода). При исследовании плаценты проводилось измерение ее толщины, описывались локализация и установления структурной зрелости по критериям Р.А. Grannum (1983). Так же при УЗ-исследовании отмечались «косвенные» признаки неиммунной водянки плода: плацента, имеющая вид «матового стекла» и толщину более 5,0 мм, диаметр живота плода (≥ 75 перцентилья), гепато- и спленомегалия. Расчёт индекса амниотической жидкости осуществлялся с помощью метода вертикальных «карманов», как сумма размеров наибольших карманов амниотической жидкости в четырех условно выделенных квадрантов матки.



Рисунок 2. Эхограмма асцита плода.

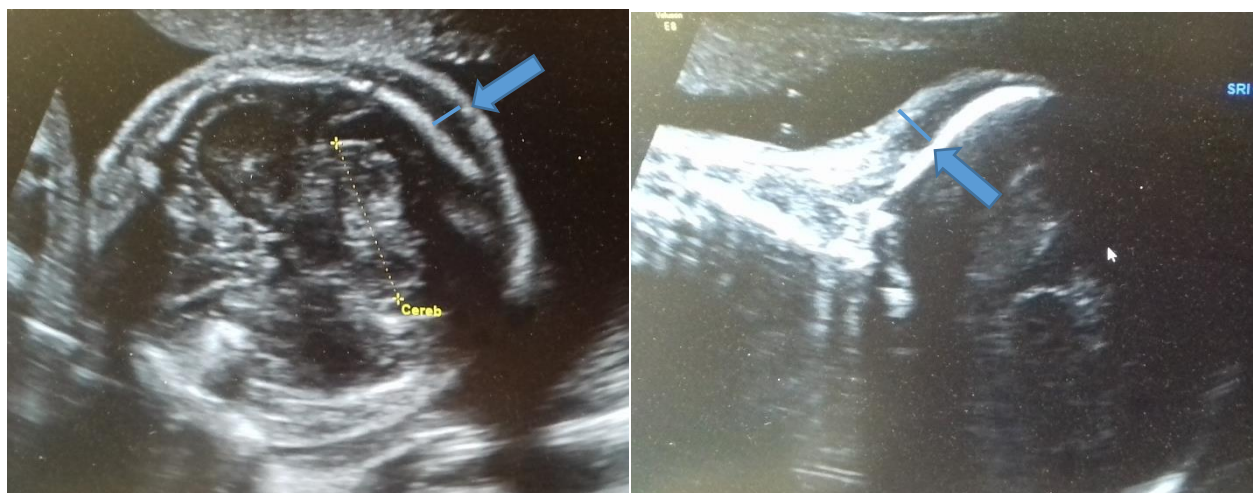


Рисунок 3. Эхограмма анasarки (отек подкожно-жировой клетчатки, двухконтурность головки плода - указаны стрелками).

2.2.2.3. Ультразвуковое доплерометрическое исследование параметров сосудов маточного и плодово-плацентарных кровотоков

УЗ-доплерометрическое исследование параметров кровотока системы мать-плацента-плод проводилось всем беременным каждые 24-48 часов для оценки состояния плода в динамике на фоне проводимой терапии с помощью ультразвуковой системы Voluson E8 (GE MedicalSystems, Zipf, США). Оценивался пульсационный индекс (PI) и индекс резистентности (RI) в обеих маточных артериях, аорте, среднемозговой и артерии свободной петли пуповины. Данные соотносились с нормативными результатами и процентильными показателями М.В. Медведева и соавт., 1999. Нарушенными считались показатели PI маточной и пупочной артерии выше 95го процентиля. Исследование параметров кровотока в аорте плода проводилось с обязательным подсчетом частоты сердечных сокращений.

2.2.2.4. Антенатальная эхокардиография плода

Эхокардиографическое исследование плода проводилось на ультразвуковых аппаратах Voluson E8 (GE MedicalSystems, Zipf, США) в режиме FETAL CARDIO. До проведения диагностики фетального сердца уточнялся срок беременности и определялось положение и предлежание плода для правильной интерпретации УЗ-изображения.

Эхокардиографическое исследование включало оценку изображения четырехкамерной позиции сердца с обязательным указанием его размеров, положения в грудной клетке, структуры, функции и исследование магистральных сосудов и дуги аорты. Полученные данные соотносились с нормативными результатами и процентильными таблицами Lindsey D. Allan et al 2009г.

Оценку сердечных сокращений плода выполняли в режиме реального времени в четырехкамерной позиции в поперечном сечении. При подтверждении ФНР использовалась эхография в двумерном режиме и доплерэхография для детального анализа сердечного ритма в целом и отдельной оценки частоты сокращения желудочков и предсердий с указанием наличия и/или отсутствия синхронности сокращения. (рисунок 4, 5)



Рисунок 4. Эхокардиограмма при нарушении ритма №1.

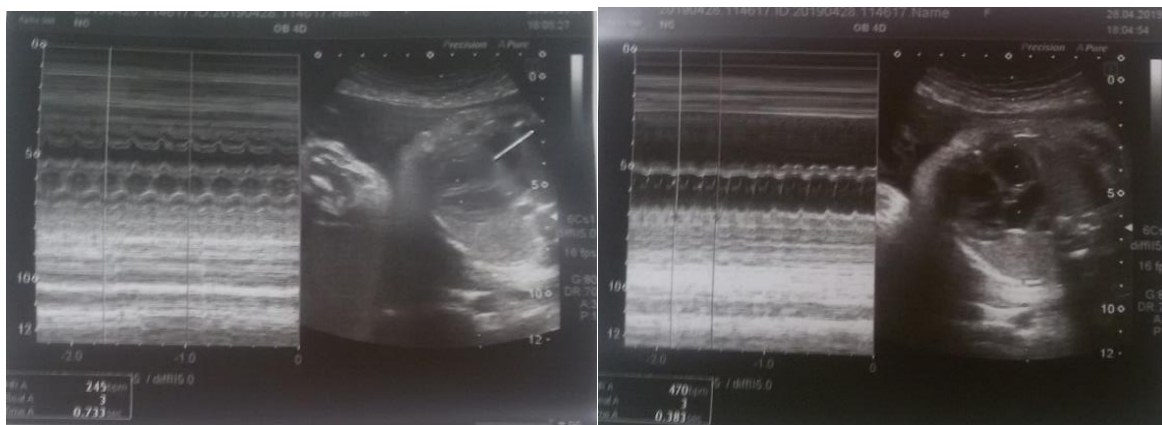


Рисунок 5. Эхокардиограмма (М-режим) при нарушении ритма №2.

2.2.3. Специальные методы исследования

Образцы амниотической жидкости, используемые для анализа, были получены при проведении трансабдоминального амниоцентеза под УЗ-контролем и при родоразрешении.

Трансабдоминальный амниоцентез проводился врачом ультразвуковой диагностики, сертифицированным специалистом FMF (Фонда Фетальной Медицины, Великобритания) и имеющим действующий сертификат на проведение инвазивных исследований на беременной матке. Все оперативные вмешательства выполняла одна команда хирургов.

Данная инвазивная диагностическая процедура проводилась в условиях малой операционной с использованием биопсийной аспирационной иглы Chiba 20G x 15 см (ООО «НМ-КОМПАНИ») и забором 40,0 мл амниотической жидкости в стерильные одноразовые 20,0 мл шприцы. После проведения амниоцентеза оценивалось состояние матери (артериальное давление, пульс) и плода (ЧСС, УЗ-доплерометрическое исследование кровотока системы мать-плацента-плод).

Околоплодные воды, полученные в момент амниоцентеза, были исследованы с целью детекции инфекционного (вирусного и бактериального) этиологического фактора в развитии заболевания проводящей системы сердца плода и проведения лекарственного мониторинга.

Для определения вирусного агента, амниотическая жидкость в объеме 20,0 мл была направлена в лабораторию молекулярно-генетических методов исследования ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (заведующий – кандидат мед. наук Донников А.Е.), где методом количественного ПЦР определялся титр цитомегаловируса, кори, краснухи, парвовируса В19, токсоплазмоза, вируса простого герпеса, вируса Коксаки и респираторных вирусов.

Комплексное микроскопическое и бактериологическое исследование посева околоплодных вод в объеме 5,0-10,0 мл было проведено в отделе микробиологии, клинической фармакологии и эпидемиологии (заведующая – д.м.н. Т.В. Припутневич).

Для определения концентрации антиаритмического препарата амниотическая жидкость в объеме 2,0-4,0 мл собиралась в пластиковую пробирку (15 мл) и центрифугировалась (обороты – 12000 G) в течение 10 минут при температуре 4°C. После первичной обработки отбирался супернатант и помещался в две (при достаточном количестве биоматериала - больше) пробирки эппендорф на 2 мл (2 или более аликвоты по 1,7 мл). Данные пробирки замораживались и хранились при температуре -80 до дальнейшего одномоментного исследования.

Венозная кровь беременной неоднократно забиралась в пробирку с ЭДТА в объеме не менее 3,0 мл, согласно схеме исследования (таблица 2). Полученный образец крови центрифугировался со скоростью 300 G в течение 20 мин при температуре 4°C. После центрифугирования надосадочная жидкость отбиралась и центрифугировалась повторно (12000 G) при комнатной температуре в течение 10 минут. Полученная плазма крови разливалась в 3 пробирки эппендорф на 2 мл (по 0,5-1 мл в каждую).

Средняя порция мочи беременной (не первой утренней) собиралась согласно схеме исследования (таблица 2) в асептических условиях в пластиковый контейнер (15 мл) в минимальном объеме 8,0-10,0 мл. Пробирка с мочой центрифугировалась (12000 G) в течение 10 минут при температуре 4°C. Супернатант отбирался и помещался в пробирки эппендорф на 2 мл (3 или более аликвоты по 1,7 мл).

Венозная кровь новорожденного, полученная в момент родоразрешения, собиралась в пробирку с ЭДТА в объеме не менее 1,0 мл. Биоматериал центрифугировался (при 300 G) в течение 20 минут при температуре 4⁰С. После первичной обработки супернатант отбирался и помещался в пробирку для повторного центрифугирования (при 12000 G) в течение 10 минут при комнатной температуре. Полученный супернатант отбирался и помещался в две пробирки эпендорф 0.5 мл (2 аликвоты по 0,3-0.4 мл).

Все пробирки подлежали обязательной маркировке, включающей дату и указание точки исследования согласно таблице 2. Обработка и закладка на хранение проводились в течение 30 минут после забора биоматериала. Промаркированные пробирки замораживались при температуре -80⁰ С и хранились до одномоментного исследования.

Определение концентрации антиаритмического препарата (дигоксин, соталол) в плазме крови беременной и новорожденного, моче и околоплодных водах беременной осуществлялись одномоментно с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (LC-MS/MS) в лаборатории протеомики репродукции человека ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (заведующий - кандидат биол. наук Стародубцева Н.Л.);

Материалы.

MTBE(>=99.5%) HPLC grade, Fisher Chemical. MeOH(99.9%) HPLC Basic, Scharlau. Дистиллированная деионизированная вода (miliQ). Ацетонитрил(99.9%) HPLC Gradient grade, Fisher Chemical. Муравьиная кислота(98%), sigma-aldrich. Ацетат аммония(98%), sigma-aldrich. Аналитический стандарт sotalol hydrochloride (308.82 g/mol), sigma-aldrich. Аналитический стандарт digoxin (780.94 g/mol), sigma-aldrich. Аналитический стандарт atenolol (266.34 g/mol), sigma-aldrich. Аналитический стандарт digitoxin (764.94 g/mol). Все сток-растворы готовились посредством растворения требуемого количества соталола, атенолола, дигоксина

или дигитоксина в 100% MeOH. До использования растворы хранились в холодильнике при температуре -80°C в стеклянных виалах.

Методика пробоподготовки.

Вследствие значительного различия взаимодействия аналитов (дигоксина и соталола) с поверхностью колонки, а также значительной разницей в их ожидаемых концентрациях были разработаны две отдельные методики пробоподготовки.

Методика пробоподготовки по соталолу:

1) К 100 мкл образца крови добавлялось 10 мкл внутреннего стандарта (IS), содержимое эппендорфа перемешиванием на вортексе (20 секунд) и центрифугировалось (15 секунд). В качестве IS использовался раствор атенолола в 100% MeOH с концентрацией 100 мкг/мл.

2) К образцу с внутренним стандартом добавлялись 1800 мкл смеси ACN с MeOH, взятых в соотношении 3:1. Далее содержимое эппендорфа перемешивалось на вортексе в течение 5 минут, затем центрифугировалось при комнатной температуре 5 минут, после чего, не затрагивая осадок, переносилось в виалу без вставки для последующего измерения на масспектрометре.

Методика пробоподготовки по дигоксину:

1) К 400 мкл образца крови добавлялось 20 мкл внутреннего стандарта, содержимое эппендорфа перемешивалось на вортексе (20 секунд) и центрифугировалось (15 секунд). В качестве IS использовался дигитоксин, разведенный в 100% MeOH, в концентрации 50 нг/мл.

2) К образцу с внутренним стандартом добавлялся 1 мл МТВЕ. Далее содержимое эппендорфа сначала перемешивалось на вортексе 5 минут, затем центрифугировалось 5 минут на 13000 оборотах при комнатной температуре, далее 850 мкл супернатанта переносилось в новый эппендорф.

3) Содержимое эппендорфа с супернатантом сушилось в токе N_2 при комнатной температуре до полного испарения МТВЕ, после чего разбавлялось 100 мкл смеси ACN:H₂O, взятых в соотношении 1:1, после чего центрифугировалось при 13000 оборотах в течение 5 минут и переносилось в виал со вставкой.

Калибровочная кривая.

В качестве матрицы использовалась сыворотка (для анализа образцов плазмы крови) или моча (для анализа образцов мочи или амниотической жидкости).

Калибровочная кривая для сатолола.

К 90 мкл матрицы добавлялось 10 мкл внутреннего стандарта и 10 мкл сток раствора требуемой концентрации аналита. Калибровочная строилась по 9 точкам (коэффициент корреляции выше 0.99) с концентрациями сатолола в диапазоне от 0.2 до 10 мкг/мл. В качестве контролей качества брались образцы с заданной концентрацией аналита: $QC_1=0.2$ мкг/мл, $QC_2=0.6$ мкг/мл, $QC_3=5$ мкг/мл и $QC_4=7.5$ мкг/мл. Для анализа сатолола в моче калибровочная кривая продлевалась до 1000 мкг/мл, а приготовленные образцы с извлеченным аналитом перед измерением дополнительно разбавлялись в 40 раз смесью АСН:МеОН=3:1 во избежание зашкала.

Калибровочная кривая для дигоксина.

К 380 мкл сыворотки крови добавлялось 20 мкл внутреннего стандарта и 20 мкл сток раствора требуемой концентрации аналита. Калибровочная кривая была построена по 9 точкам (коэффициент корреляции выше 0.99) с концентрациями дигоксина в диапазоне от 0.5 до 10 нг/мл. В качестве контролей качества брались образцы с заданной концентрацией аналита: $QC_1=0.5$ нг/мл, $QC_2=1.5$ нг/мл, $QC_3=5$ нг/мл и $QC_4=7.5$ нг/мл. Для анализа дигоксина в моче и амниотической жидкости калибровочная кривая продлевалась до 1 мкг/мл.

LC-MS/MS анализ:

Хроматографическое разделение осуществлялось в HPLC системе (Agilent Technologies 1260 infinity), состоящей из дегазатора, насоса, автосемплера и термостатической колонки.

LC-MS/MS параметры для сатолола

Для анализа на дигоксин использовалась колонка Waters SPHERISORB (2.1×150 мм, размер зерна 5 мкм) без предколонки. Подвижная фаза А подвижная фаза - дистиллированная H_2O с добавлением ацетата аммония в концентрации 10

ммоль/литр. Подвижная фаза В - АСN. Измерения проводились в изократическом режиме в течение 5 минут с постоянным соотношением фаз А/В=40/60. Скорость потока $W=800$ мкл/мин, объем вкола - 5 мкл, температура колонки - 40°C . Мертвое время системы в данных условиях не превышало 0.5 мин, время выхода IS - 2.7 мин, а время выхода соталола - 2.3 мин. В таблице 4 приведены параметры используемых MRM переходов

LC-MS/MS анализ для дигоксина:

Хроматографическое разделение осуществлялось в HPLC системе (Agilent Technologies 1260 infinity), состоящей из дегазатора, насоса, автосемплера и термостатической колонки. Для анализа на дигоксин использовалась колонка Poroshel 120 EC-C18 (2.1×100 мм, размер зерна 2.7 мкм) с предколонкой Poroshell 120 EC-C18 (2.1×5 мм, размер зерна 1.9 мкм). Подвижная фаза А подвижная фаза - дистиллированная H_2O с добавлением муравьиной кислоты в концентрации 0.1% и ацетата амония в концентрации 10 ммоль/литр. Подвижная фаза В - смесь 90% АСN и 10% H_2O с добавлением 0.1% муравьиной кислоты и ацетата амония в концентрации 10 ммоль/литр. Измерения проводились в градиентном режиме в течение 7 минут с меняющимся соотношением фаз: сначала соотношение фаз поддерживалось А/В=90/10 на протяжении 1.5 минут, далее оно мгновенно менялось на А/В=5/95 и поддерживалось в течение 3 минут, после чего возвращалось к исходному соотношению А/В=90/10 и выдерживалось еще 2.5 минуты для уравнивания системы. Скорость потока $W=500$ мкл/мин, объем вкола - 25 мкл, температура колонки - 25°C . Мертвое время системы в данных условиях не превышало 0.5 мин, время выхода IS - 3.6 мин, а время выхода дигоксина - 3.3 мин. В таблице 5 приведены параметры используемых MRM переходов

Параметры МРМ переходов для соталола

| Q1 mass, Da | Q3 mass, Da | Time, ms | ID | DP, V | EP, V | CE, V | CXP, V |
|-------------|-------------|----------|----------------|-------|-------|-------|--------|
| 273.0 | 255.000 | 120.0 | Sotalone 1 | 41.0 | 10.0 | 17.0 | 22.0 |
| 273.0 | 213.000 | 120.0 | Sotalone 2 | 41.0 | 10.0 | 25.0 | 22.0 |
| 273.0 | 133.100 | 120.0 | Sotalone 3 | 41.0 | 10.0 | 35.0 | 14.0 |
| 267.1 | 145.100 | 120.0 | Atenolol 1(IS) | 136.0 | 10.0 | 35.0 | 12.0 |
| 267.1 | 190.000 | 120.0 | Atenolol 2(IS) | 136.0 | 10.0 | 25.0 | 16.0 |
| 267.1 | 74.100 | 120.0 | Atenolol 3(IS) | 136.0 | 10.0 | 29.0 | 8.0 |

Таблица 5

Параметры МРМ переходов для дигоксина

| Q1 mass, Da | Q3 mass, Da | Time, ms | ID | DP, V | EP, V | CE, V | CXP, V |
|-------------|-------------|----------|-----------------|-------|-------|-------|--------|
| 798.4 | 651.4 | 80.0 | Digoxin 1 | 41.0 | 10.0 | 19.0 | 12.0 |
| 798.4 | 781.5 | 80.0 | Digoxin 2 | 41.0 | 10.0 | 13.0 | 16.0 |
| 798.4 | 97.1 | 80.0 | Digoxin 3 | 41.0 | 10.0 | 51.0 | 8.0 |
| 782.3 | 97.1 | 80.0 | Digytocin 1(IS) | 76.0 | 10.0 | 33.0 | 12.0 |
| 782.3 | 635.5 | 80.0 | Digytocin 2(IS) | 76.0 | 10.0 | 17.0 | 20.0 |
| 782.3 | 243.1 | 80.0 | Digytocin 3(IS) | 76.0 | 10.0 | 21.0 | 22.0 |

Определение полиморфизма гена ABCB1 в крови беременной и новорожденного методом ПЦР «примыкающих проб» и определение температуры плавления однонуклеотидных проб с помощью детектирующего амплификатора ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-Технология») в лаборатории молекулярно-генетических методов исследования ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (заведующий – кандидат мед. наук Донников А.Е.);

Клеточная фракция венозной крови беременной и новорожденного (эритроциты + лейкоциты) отбиралась при первом заборе биоматериала и была аликвотирована по 500 мкл в 3 пробирки типа эпендорф. Промаркированные

пробирки замораживались при температуре -80°C и хранились до одномоментного исследования. Выделение ДНК производилось с помощью комплекта реагентов ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА (ООО «НПО ДНК-Технология») согласно инструкции производителя. Полученные образцы ДНК хранили при -20°C до типирования. Концентрация ДНК, определенная на ДНК-минифлуориметре (Hoefler, США), составляла в среднем 50- 100 мкг/мл. Замены одиночных нуклеотидов, используя оригинальные олигонуклеотиды, находили модифицированным методом «примыкающих проб» (adjacent probes, kissing probes). Первым этапом выполняли ПЦР с праймерами, для идентификации замен одиночных нуклеотидов, далее уменьшали температуру реакционной смеси для гибридизации полученной матрицы с олигонуклеотидными пробами. Для определения варианта последовательности использовали два типа олигонуклеотидов, гибридизующихся на матрицу рядом. Первый тип олигонуклеотидов метили флуорофором, второй – гасителем флуоресценции. Taq-полимеразу, блокированную специфическими антителами, использовалась для предупреждения неспецифического отжига праймеров и улучшения чувствительности тест-систем. В ходе генотипирования применяли один общий олигонуклеотид с гасителем флуоресценции и два сиквенс-специфичных олигонуклеотида несущих различные флуорофоры. Олигонуклеотидные пробы, метили различными флуорофорами соответствующие тому или иному варианту последовательности, что допускает определять оба варианта в одной пробирке. Уровень флуоресценции в ходе температурной денатурации дуплексов олигонуклеотидов и полученных матриц в режиме реального времени измеряли после проведения ПЦР и гибридизации. Генотип определен путем анализа кривых плавления. Если подвергавшийся анализу образец содержал только один вариант нуклеотидной последовательности гена, т.е. был гомозиготен по данному полиморфизму, температура плавления для пробы, образующей совершенный дуплекс была существенно выше, нежели для пробы, образующей несовершенный дуплекс. Если же анализировали гетерозиготный образец, содержащий оба

варианта нуклеотидной последовательности, каждый из вариантов проб мог образовать совершенный дуплекс, поэтому температуры их плавления были практически одинаковы. Полимеразную цепную реакцию и определение температуры плавления олигонуклеотидных проб осуществляли с помощью детектирующего амплификатора ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия).

2.2.5 Статистические методы

Статистическая обработка данных выполнялась на персональном компьютере с использованием программы «Microsoft Excel» (США), GraphPadPrism 8 ([GraphPadSoftware](#)) и программы StatTech v. 1.2.0 (разработчик - ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 - Q_3).

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения - с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных

таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма.

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей), коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, представленных количественными показателями, разрабатывалась с помощью метода парной или множественной линейной регрессии.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клинико-анамнестическая характеристика беременных в группе фетальных тахикардий

Для характеристики клинико-анамнестических данных беременные были разделены на 3 группы: 1-я - беременные с пренатально диагностированным нарушением ритма сердца у плода (группа IА), 2-я - беременные с не диагностированным нарушением ритма сердца плода и нарушением ритма сердца новорожденного в раннем неонатальном периоде (группа IБ), 3-я – группа сравнения - беременные с физиологически протекающей беременностью (группа III) (таблица 2)

Средний возраст беременных составил $30,9 \pm 5,02$ лет, проведенный анализ между группами не показал статистически значимых различий ($p = 0,375$) (таблица б).

Таблица б

Возраст и антропометрические данные беременных по группам

| Возраст | | | |
|-------------------|------|-------------|-------|
| Группы беременных | Me | Q1-Q3 | p |
| I А | 31 | 28 - 34 | 0,375 |
| I Б | 30 | 27 - 34 | |
| III | 31 | 27 - 34 | |
| Рост | | | |
| I А | 1,65 | 1,62 - 1,68 | 0,282 |
| I Б | 1,65 | 1,62 - 1,7 | |
| III | 1,64 | 1,6 - 1,69 | |
| Вес | | | |
| I А | 68 | 63 - 75 | 0,355 |
| I Б | 73 | 65 - 81 | |
| III | 70 | 64 - 77 | |
| Прибавка в весе | | | |
| I А | 10 | 9 - 12 | 0,214 |
| I Б | 11 | 8 - 13 | |
| III | 12 | 10 - 15 | |

Анализ представленных в таблице б антропометрических данных так же не выявил значимых различий, пациентки имели сопоставимые значения роста ($p =$

0,282), веса ($p = 0,355$) и прибавки в весе за беременность ($p = 0,214$). Показатели ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) между группами не показали значимых различий ($p=0,314$), составляя в IA, IB и III группе 24,6, 26,3 и 26,0 соответственно.

В ходе работы выполнен анализ репродуктивного анамнеза и особенностей менструальной функции беременных (таблица 7 и 8).

Таблица 7

Данные репродуктивного анамнеза в подгруппах

| Беременность по счету | | | |
|--|-----------------|------------------|---|
| Группы беременных | Ме / абс | Q1-Q3 / % | p |
| IA | 2 | 1 - 3 | 0,367 |
| IB | 1 | 1 - 3 | |
| III | 2 | 1 - 2 | |
| Роды в анамнезе | | | |
| IA | 1 | 1 - 2 | < 0,001* p_{II-IA} < 0,001* p_{III-IA} < 0,001* |
| IB | 0 | 0 - 1 | |
| III | 0 | 0 - 1 | |
| Самопроизвольный выкидыш (абс.) | | | |
| IA | 10 | 11,2 | 0,695 |
| IB | 4 | 8,5 | |
| III | 7 | 14 | |
| Нерезвивающаяся беременность (абс.) | | | |
| IA | 9 | 10,1 | 0,050 |
| IB | 8 | 17,0 | |
| III | 13 | 26 | |
| Медикаментозное и инструментальное прерывание беременности (абс.) | | | |
| IA | 12 | 13,5 | 0,611 |
| IB | 5 | 10,6 | |
| III | 4 | 8 | |
| Внематочная беременность (абс.) | | | |
| IA | 2 | 2,2 | 0,581 |
| IB | 0 | 0 | |
| III | 1 | 2 | |
| * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$), критерий Краскела-Уоллиса, точный критерий Фишера для многопольных таблиц | | | |

Большая часть беременных были повторобеременные, однако, межгрупповой анализ среднего числа беременностей не выявил статистически значимых различий ($p = 0,367$). Согласно представленной таблице, наибольшая частота первородящих женщин была в группах IB и III (представляющих беременных без нарушения ритма сердца плода, в том числе с не

диагностированным нарушением ритма сердца плода), а повторнобеременных в группе IA (беременных с ФНР) ($p < 0,001$).

Частота самопроизвольных выкидышей и неразвивающихся беременностей была выше в группе беременных группы сравнения (группа III), однако межгрупповой анализ частоты медикаментозного и инструментального прерывания беременности, самопроизвольных выкидышей, внематочной и неразвивающейся беременности не выявил статистически значимых различий ($p = 0,611$; $p = 0,695$; $p = 0,581$; $p = 0,050$ соответственно).

Таблица 8

Особенности менструальной функции в подгруппах

| Возраст менархе, лет | | | |
|--|------------|--------------------------------|-------|
| Группы беременных | Me | Q ₁ -Q ₃ | p |
| I A | 13 | 12 – 14 | 0,800 |
| I Б | 13 | 12 – 14 | |
| III | 13 | 12 - 13 | |
| Длительность менструации, дней | | | |
| I A | 5 | 5 - 5 | 0,193 |
| I Б | 5 | 5 - 5 | |
| III | 5 | 5 - 5 | |
| Длительность цикла, дней | | | |
| I A | 28 | 28 - 30 | 0,128 |
| I Б | 28 | 28 - 30 | |
| III | 28 | 28 - 30 | |
| Регулярность цикла, абс (%) | | | |
| Категории | Да | Нет | p |
| I A | 8 (8,99) | 81 (91,01) | 0,427 |
| I Б | 3 (6,38) | 44 (93,62) | |
| III | 7 (14) | 43 (86) | |
| Характер выделений: Болезненные, абс (%) | | | |
| I A | 77 (86,52) | 12 (13,48) | 0,393 |
| I Б | 43 (91,49) | 4 (8,51) | |
| III | 41 (82) | 9 (18) | |
| Обильные, абс (%) | | | |
| I A | 77 (86,52) | 12 (13,48) | 0,431 |
| I Б | 37 (78,72) | 10 (21,28) | |
| III | 40 (80) | 10 (20) | |
| * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$), критерий Краскела-Уоллиса, точный критерий Фишера для многопольных таблиц | | | |

Средний срок начала половой жизни в подгруппах составил $18,3 \pm 3,4$ года, анализ показателя между группами не показал значимых различий ($p=0,853$), составляя в IА, IБ и III-й группе $18,6 \pm 4,0$; $18,5 \pm 2,3$ и $17,6 \pm 4,2$ соответственно.

При сравнении особенностей менструальной функции в группах не удалось установить статистически значимых различий по данным возраста менархе ($p = 0,800$), регулярности и длительности менструального цикла ($p=0,128$; $p=0,427$ соответственно), а также продолжительности menses ($p=0,193$). Сопоставление характера выделений при менструации так же не показало статистически значимых различий в группах ($p = 0,393-0,431$).

Оценка распространенности экстрагенитальной патологии у обследованных женщин начата с сопоставления частоты хронических заболеваний в анамнезе (таблица 9).

Таблица 9

Инфекционные воспалительные заболеваний в группах

| Хронические заболевания, абс. (%) | | |
|---|---------------------------------|--------------------------------|
| Группы беременных | Наличие хронических заболеваний | p |
| I А | 77 (86,52) | < 0,001* рIII - Ia < 0,001* |
| I Б | 34 (72,34) | |
| III | 25 (50) | |
| Перенесенные инфекции в детском возрасте абс. (%) | | |
| Ветряная оспа | | |
| I А | 71 (79,78) | 0,076 |
| I Б | 34 (72,34) | |
| III | 31 (62) | |
| Краснуха | | |
| I А | 30 (33,71) | 0,999 |
| I Б | 16 (34,04) | |
| III | 17 (34) | |
| Корь | | |
| I А | 6 (6,74) | 0,883 |
| I Б | 4 (8,51) | |
| III | 3 (6) | |
| Скарлатина | | |
| I А | 3 (3,37) | 0,600 |
| I Б | – | |
| III | 2 (4) | |

| <i>Продолжение таблицы 9</i> | | |
|---|------------|-------|
| Хронические заболевания, абс. (%) | | |
| Ротовой полости | | |
| I А | 15 (16,85) | 0,740 |
| I Б | 9 (19,15) | |
| III | 11 (22) | |
| Желудочно-кишечного тракта | | |
| I А | 18 (20,22) | 0,181 |
| I Б | 11 (23,4) | |
| III | 5 (10) | |
| Дыхательной системы | | |
| I А | 3 (3,37) | 0,214 |
| I Б | 5 (10,64) | |
| III | 2 (4) | |
| Мочевыделительной системы | | |
| I А | 14 (15,73) | 0,104 |
| I Б | 5 (10,64) | |
| III | 2 (4) | |
| * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$), точный критерий Фишера для многопольных таблиц | | |

Согласно представленным данным, беременные с физиологически протекающей беременностью статистически реже имели хронические инфекционные заболевания ($p < 0,001$) по сравнению с беременными с ФНР, тем временем детальный анализ инфекционного анамнеза не установил статистически значимые различия.

Сопоставление частоты неинфекционных заболеваний, представленных в таблице 10, не выявило статистически значимых различий между подгруппами. Так, заболевания сердечно-сосудистой системы (пороки развития, нарушения ритма сердца, хроническая венозная недостаточность и т.п.; $p=0,162$ и $p=0,876$), органов зрения (миопия, гиперметропия, периферическая витреохориоретинальная дистрофия, и т.п. $p=0,208$), заболевания опорно-двигательного аппарата (черепно-мозговые травмы, сколиоз, межпозвоночные грыжи и т.п. $p=0,6031$), были в равной степени распространены между группами.

Частота экстрагенитальной патологии в группах беременных

| Хроническая артериальная гипертензия, абс. (%) | | |
|---|-------------|--------|
| Группы беременных | Заболевание | p |
| I А | 4 (4,49) | 0,427 |
| I Б | 1 (2,13) | |
| III | 4 (8) | |
| Нарушение ритма сердца беременной, абс. (%) | | |
| I А | 6 (6,74) | 0,162 |
| I Б | – | |
| III | 1 (2) | |
| Заболевания сердечно-сосудистой системы, абс. (%) | | |
| I А | 10 (11,24) | 0,876 |
| I Б | 5 (10,64) | |
| III | 4 (8) | |
| Сахарный диабет, абс. (%) | | |
| I А | 2 (2,25) | 0,500 |
| I Б | – | |
| III | – | |
| Субклинический гипотиреоз, абс. (%) | | |
| I А | 16 (18) | 0,008* |
| I Б | 7 (18,4) | |
| III | – | |
| Заболевания органов зрения, абс. (%) | | |
| I А | 32 (35,96) | 0,208 |
| I Б | 13 (27,66) | |
| III | 11 (22) | |
| Заболевания опорно-двигательного аппарата, абс. (%) | | |
| I А | 5 (5,62) | 0,234 |
| I Б | 4 (8,51) | |
| III | 7 (14) | |
| * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$), точный критерий Фишера для многопольных таблиц | | |

Встречаемость такого эндокринного заболевания, как сахарный диабет, была сопоставима между группами ($p=0,500$), субклинический гипотиреоз был диагностирован в 18,0-18,4% случаев в группе беременных с нарушением ритма плода и новорожденного и отсутствовал в 100% случаев в группе беременных с физиологически протекающей беременностью ($p=0,008$).

Таким образом, в анамнезе женщин с фетальным и неонатальным нарушением ритма сердца отмечался высокий инфекционный индекс.

Особенности течения беременности и родоразрешения

В ходе работы выполнено сравнение особенностей течения беременности по триместрам в группах беременных. Учитывая описанную в литературе патогенетическую связь нарушения ритма сердца плода с перенесенным инфекционно-воспалительным заболеванием, проведен детальный анализ инфекционного анамнеза в беременность, включающий микроскопический, бактериологический и ПЦР методы исследования околоплодных вод и влагалищного отделяемого.

Согласно представленной таблице 11, анализ частоты осложнений течения I триместра не показал статистически значимых различий, значения p-value составляли от 0,108 до 0,852.

Таблица 11

Особенности течения беременности по триместрам в группах

| I триместр, абс. (%) | | | | |
|-------------------------------------|------------|------------|---------|--|
| Группы беременных / Показатель | I А | I Б | III | p |
| Предлежание хориона | 3 (3,37) | 1 (2,13) | – | 0,699 |
| Токсикоз | 19 (21,35) | 17 (36,17) | 10 (20) | 0,108 |
| Угрожающий выкидыш | 12 (13,48) | 12 (25,53) | 8 (16) | 0,202 |
| Ретрохориальная гематома | 4 (4,49) | 1 (2,13) | 2 (4) | 0,078 |
| Обострение хронического заболевания | 7 (7,87) | 2 (4,26) | 3 (6) | 0,852 |
| ОРВИ | 8 (8,99) | 3 (6,38) | 1 (2) | 0,263 |
| Заболевания дыхательной системы | 1 (1,12) | 1 (2,13) | – | 0,731 |
| Анемия | 6 (6,73) | – | – | 0,110 |
| Нарушения микрофлоры влагалища | 3 (3,37) | 2 (4,26) | 1 (2) | 0,872 |
| II триместр, абс. (%) | | | | |
| Предлежание плаценты | – | 2 (4,26) | – | 0,059 |
| Обострение хронического заболевания | 5 (5,62) | 5 (10,64) | 1 (2) | 0,185 |
| Анемия* | 25 (28,09) | 3 (6,38) | 9 (18) | 0,008* p_{Ia - Ib} = 0,018* |
| Угрожающие преждевременные роды* | 11 (12,36) | 14 (29,79) | 5 (10) | 0,013* |

| <i>Продолжение таблицы 11</i> | | | | |
|---|------------|------------|---------|---|
| ОРВИ* | 13 (14,61) | 8 (17,02) | 1 (2) | 0,025* |
| Заболевания дыхательной системы * | 6 (6,74) | – | – | 0,035* |
| Нарушения микрофлоры влагалища | 13 (14,61) | 3 (6,38) | 8 (16) | 0,309 |
| Бессимптомная бактериурия* | 2 (2,25) | 4 (8,51) | – | 0,053 |
| Проведение антибактериальной терапии* | 12 (13,48) | 7 (14,89) | – | 0,006* p_{IIa - Iб}=0,044* p_{III - Ia}=0,044* |
| Отеки беременных | 2 (2,25) | – | 4 (8) | 0,079 |
| III триместр, абс. (%) | | | | |
| Угрожающие преждевременные роды* | 35 (39,33) | 12 (25,53) | 1 (2) | < 0,001* p_{Ia - Iб}= 0,007* p_{III - Iб}= 0,006* p_{III - Ia}< 0,001* |
| Проведение профилактики РДС плода* | 30 (33,71) | 4 (8,51) | – | < 0,001* p_{Ia - Iб} = 0,005* p_{III - Ia}< 0,001* |
| Анемия | 2 (2,25) | – | – | 0,339 |
| Обострение хронического заболевания* | 13 (14,61) | 1 (2,13) | 2 (4) | 0,037* |
| ОРВИ | 6 (6,74) | 2 (4,26) | – | 0,152 |
| Заболевания дыхательной системы | 1 (1,12) | 1 (2,13) | – | 0,729 |
| Нарушения микрофлоры влагалища* | 27 (30,34) | 2 (4,26) | 13 (26) | 0,002* p_{Ia - Iб} = 0,003* p_{III - Iб}= 0,015* |
| Бессимптомная бактериурия | 5 (5,62) | 3 (6,38) | 3 (6) | >0,999 |
| Проведение антибактериальной терапии* | 31 (34,83) | 5 (10,64) | – | < 0,001* p_{Ia - Iб}=0,009* p_{III - Ia}< 0,001* |
| Артериальная гипертензия* | 4 (4,49) | 3 (6,38) | 11 (22) | 0,006* p_{III - Ia}= 0,011* |
| Преэклампсия | – | 2 (4,26) | 3 (6) | 0,061 |
| * – различия показателей статистически значимы (p<0,05), точный критерий Фишера для многопольных таблиц | | | | |

Анализ особенностей течения II триместра беременности показал наиболее частую заболеваемость беременных с фетальным нарушением ритма острыми респираторными заболеваниями (p=0,025), заболеваниями дыхательной системы (p=0,035), анемией (p=0,008), бессимптомной бактериурией (p=0,053) с необходимостью проведения антибактериальной терапии в 13,48-14,89% случаев

($p=0,006$). Наиболее часто угрожающие преждевременные роды осложняли течение беременности с фетальным нарушением ритма ($p=0,013$).

Детальная оценка частоты осложнений течения III триместра беременности так же показала наиболее высокую заболеваемость беременных с нарушением ритма сердца плода/новорожденного. Так, в большинстве случаев угрожающие преждевременные роды ($p<0,001$), обострения хронических инфекционных заболеваний ($p=0,037$) и нарушения микрофлоры влагалища ($p=0,002$) встречались в IA группе с ФНР плода. Получение лабораторных результатов инфекционного воспаления с последующей антибиотикотерапией было наибольшим в группе беременных с нарушением ритма сердца плода ($p<0,001$). Сопоставление частоты диагностирования артериальной гипертензии показало наибольшее значение в группе с физиологическим течением беременности ($p=0,006$).

Следует отметить, что при постановке диагноза фетального нарушения ритма и последующей госпитализации для проведения трансплацентарной антиаритмической терапии соматически здоровой беременной, без активно предъявляющих жалоб, выполнялось комплексное обследование, включающее в себя микробиологическое обследование отделяемого влагалища, оценка результатов фемофлор-16 и детекция инфекционного агента (вирусного и бактериологического) в околоплодных водах. В таблице 12 представлена частота выявления предполагаемого патогенного агента.

Таблица 12

Результаты выявляемости инфекционного фактора в группе ФНР

| Показатель | | Абс, (%) |
|---|--|-----------|
| Инфекционный агент при микроскопическом исследовании околоплодных вод | Actinomyces oris 10*2 КОЕ Streptococcus oralis 10*2 КОЕ Streptococcus sanguis 10*1 КОЕ Neisseria macacae 10*1 КОЕ | 3 (10,0%) |
| Инфекционный агент при ПЦР исследовании околоплодных вод | Cytomegalovirus 10*4 КОЕ | 1 (3,33%) |

| <i>Продолжение таблицы 12</i> | | |
|---|--|-------------|
| Нарушение микрофлоры влагалища по данным микробиологического посева | Staphylococcus haemolyticus; Esherichia coli; Enterococcus faecalis; Klebsiella pneumoniae; Csndida spp; Proteus mirabilis; Corynebacterium sp.; Staphylococcs epidermidis; Finegoldia magna | 19 (63,33%) |
| Нарушение микрофлоры влагалища по данным Фемофлор-16 | Enterobacterium spp.; Streptococcus spp.; Staphylococcus spp.; Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp.; Corynebacterium spp; Peptostreptococcus spp.; Atopobium vaginae; Candida spp.; | 14 (46,67%) |
| Нарушение микрофлоры влагалища по данным бактериального посева и фемофлора-16 | | 7 (23,33%) |
| Нормальная микрофлора влагалища, инфекционный агент не найден | - | 5 (16,67%) |

Таким образом, у 4 (13,33%) беременных с фетальным нарушением ритма сердца плода по результатам исследования околоплодных вод обнаружен потенциальный инфекционный агент. В случае выявления цитомегаловируса по данным ПЦР была проведена противовирусная и иммуноглобулинотерапия, в то время как антибактериальная терапия проводилась с учетом полученной чувствительности микроорганизмов. Следует отметить, что частота выявления нарушения микрофлоры влагалища составила 46,67% - 63,33%. Результаты работы показали, что при продолжающейся ТАТ достижение медикаментозной кардиоверсии произошло только по окончании курса данной патогенетической терапии.

Результаты выполненного ходе работы анализа срока родоразрешения представлены в таблице 13.

Таблица 13

Срок беременности на момент родоразрешения по группам

| Группы беременных | $M \pm SD$ | 95% ДИ | min срок | р | |
|-------------------|----------------|---------------|----------|--|--|
| I А | $38^3 \pm 1^6$ | $38^0 - 39^0$ | 34^0 | 0,014* $p_{III-Ib} = 0,047^*$ $p_{III-Ia} = 0,015^*$ | |
| I Б | $37^6 \pm 2^6$ | $37^0 - 38^6$ | 31^1 | | |
| III | $39^2 \pm 0^6$ | $39^1 - 39^5$ | 38^0 | | |

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$), критерий Краскела-Уоллиса, точный критерий Фишера для многопольных таблиц

Исходя из полученных данных следует, что наименьший средний срок родоразрешения был в группе беременных с не диагностированным нарушением ритма сердца плода, а наибольший в группе беременных с физиологически протекающей беременностью ($p=0,014$). Сопоставление минимально зарегистрированного (min) срока родоразрешения показало, что для беременных группы сравнения, в отличие от беременных Ia и Ib группы, не было характерно рождение недоношенного ребенка (38^0 и $34^0/31^0$ недель соответственно). Частота преждевременного родоразрешения в Ia и Ib группе составила 12,3% и 23,4% от всех случаев соответственно.

Метод родоразрешения определялся по совокупности акушерских показаний и состоянию плода. Исходя из полученных данных (рисунок 6), во всех группах беременных отмечалась статистически значимая частота родоразрешения *per vias naturalis* с значением *p-value* от 0,001 до 0,005. В группе беременных с физиологически протекающей беременностью регистрировалась наибольшая частота самопроизвольных родов (62% против 48,9% и 47,7%) и наименьшая частота оперативного родоразрешения (16% против 21,3% и 25,6%), однако статистически значимых различий выявлено не было ($p=0,081$). Следует отметить увеличение частоты родоразрешения путем операции кесарево сечения в экстренном порядке, связанное с ухудшением состояния плода по данным тестов функциональной диагностики, в группах Ia и Ib (26,7% и 29,8% соответственно) по сравнению с группой III (22%), тем не менее статистически значимых различий выявить не удалось ($p=0,246$).

Таким образом, детальный анализ особенностей течения беременности в группах показал характерное осложнённое течение у пациенток с фетальной и неонатальной аритмией. Течение гестации на фоне обострения хронического инфекционного заболевания, повторных эпизодов ОРВИ, анемии, угрозы прерывания, нарушения микрофлоры влагалища и бессимптомной бактериурии

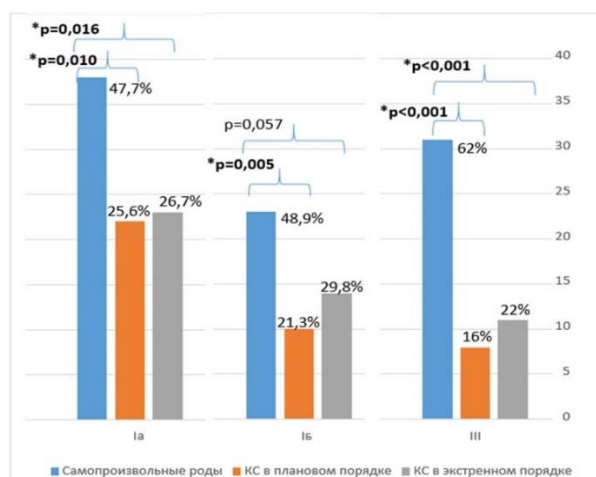


Рисунок 6. Методы родоразрешения обследованных женщин.

значимо чаще регистрировалось в группе беременных с фетальной аритмией и соответствовало срокам дебюта нарушения ритма сердца плода. Срок и метод родоразрешения определялись по совокупности акушерских показаний и состоянию плода. Полученные данные высокой частоты оперативного родоразрешения в экстренном порядке и минимальный срок родоразрешения в группе беременных с не диагностированной фетальной аритмией, вероятно, связаны с дебютом нарушения ритма и субоптимальной оценкой данных тестов функциональной диагностики и патологического типа кардиотокографии. Антенатальная терапия фетальной аритмии показала снижение частоты преждевременного родоразрешения в 2 раза. Анализ частоты родоразрешения через естественные родовые пути в группах III (физиологически протекающая беременность) и Ia (трансплацентарная антиаритмическая терапия фетальной аритмии) 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.

Характеристика новорожденных

На первом этапе работы был выполнен анализ гендерных различий (таблица 14). Следует отметить, что в группах с нарушением ритма сердца в чаще

встречались новорожденные мужского пола, однако статистически значимых различий выявлено не было ($p=0,388$).

Таблица 14

Гендерные различия новорожденных в группах

| Группы беременных | Женский, абс (%) | Мужской, абс (%) | р |
|-------------------|------------------|------------------|-------|
| IA | 36 (42,86) | 48 (57,14) | 0,388 |
| IB | 17 (36,17) | 30 (63,83) | |
| III | 25 (50) | 25 (50) | |

| Группа | Женский (%) | Мужской (%) |
|------------|-------------|-------------|
| IA группа | 42,86 | 57,14 |
| IB группа | 36,17 | 63,83 |
| III группа | 50 | 50 |

Вторым этапом оценки неонатального периода выполнено сопоставление данных масса-ростовых показателей (таблица 15). Следует отметить, что средняя длина новорожденного при рождении составляла $50,9 \pm 3,2$ см и была наибольшей в группе с физиологически протекавшей беременностью (IA группа - $50,8 \pm 2,8$ см; IB группа - $50,3 \pm 4,6$ см; III группа - $51,9 \pm 2,0$ см), однако статистической разницы между группами выявлено не было ($p=0,294$).

Таблица 15

Масса новорожденного при рождении и на момент выписки

| Группы беременных | Me | Q ₁ -Q ₃ | р |
|--------------------------|------|--------------------------------|--|
| При рождении | | | |
| IA | 3255 | 2949 - 3604 | 0,735 |
| IB | 3305 | 2800 - 3562 | |
| III | 3346 | 3020 - 3530 | |
| На момент выписки | | | |
| IA | 3678 | 3239 - 3900 | < 0,001* p_{IA-IB} = 0,003* p_{III-IA} < 0,001* |
| IB | 3270 | 2936 - 3668 | |
| III | 3178 | 2843 - 3439 | |

| Группа | При рождении (Me) | На момент выписки (Me) |
|--------|-------------------|------------------------|
| IA | 3255 | 3678 |
| IB | 3305 | 3270 |
| III | 3346 | 3178 |

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$), критерий Краскела-Уоллиса.

Согласно представленной таблице 15, масса новорожденного в момент рождения была сопоставима между группами, в то время как при выписке отмечались статистически значимые различия ($p < 0,001$) в группе IA, что, вероятно,

объясняется более длительной госпитализацией и подбором терапии новорожденному с неонатальным нарушением ритма.

Данные состояния новорожденного, оцениваемые врачом неонатологом при рождении на 1-й и 5-й минуте по шкале В.Апгар, представлены в таблице 16. Обращает на себя внимание значимо большая сумма баллов как на 1-й, так и на 5-й минуте в группе новорожденных у беременных с физиологически протекавшей беременностью ($p < 0,001$), что, по всей видимости, связано с отсутствием влияния антенатального и неонатального нарушения ритма.

Таблица 16

Оценка состояния новорожденных по шкале В.Апгар

| Группы беременных | Me | Q1-Q3 | p |
|---|----|-------|--|
| На 1-й минуте | | | |
| I А | 8 | 7 - 8 | < 0,001* p_{III - IБ} = 0,002* p_{III - Ia} < 0,001* |
| I Б | 8 | 7 - 8 | |
| III | 8 | 8 - 8 | |
| На 5-й минуте | | | |
| I А | 8 | 8 - 9 | < 0,001* p_{III - IБ} < 0,001* p_{III - Ia} < 0,001* |
| I Б | 9 | 8 - 9 | |
| III | 9 | 9 - 9 | |
| * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$), критерий Краскела-Уоллиса. | | | |

Третьим этапом в характеристике новорожденных выполнено сравнение маршрутизации и длительности госпитализации в неонатальные отделения (таблица 17).

Таблица 17

Длительность госпитализации в отделении физиологии/патологии новорожденных

| Группы беременных | Me | Q1-Q3 | p |
|---|----|--------|--|
| I | 13 | 9 - 22 | < 0,001* p_{Ia - IБ} = 0,01* p_{III - IБ} < 0,001* p_{III - Ia} < 0,001* |
| II | 8 | 6 - 14 | |
| III | 4 | 3 - 5 | |
| * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$), критерий Краскела-Уоллиса. | | | |

Согласно внутреннему протоколу ведения, новорожденный с заболеванием проводящей системы при рождении поступал в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для динамического наблюдения, круглосуточного ЭКГ-мониторинга и проведения по показаниям лекарственной терапии и электрической кардиоверсии. Средний срок пребывания в ОРИТ новорожденного с нарушением ритма составил $4,0 \pm 9,2$ дня. В соответствии с представленной таблицей длительность пребывания новорожденного в отделении физиологии в III группе была минимальной и составила 4 дня, в отличие от новорожденных с неонатальным нарушением ритма на втором этапе выхаживания (Медиана значений в Ia группе -13 дн, в Ib группе -8 дн), что позволило выявить статистически значимые различия ($p < 0,001$).

Таким образом, для течения раннего неонатального периода в группах беременных с фетальной и неонатальной аритмией характерна двухэтапная длительная госпитализация. Срок госпитализации новорожденных с заболеванием проводящей системы сердца объясняется необходимостью дообследования с последующим адекватным подбором антиаритмической терапии в условиях стационара.

Данные эхокардиографии новорожденных.

Эхокардиография является одним из методов оценки состояния сердечно-сосудистой системы новорожденного в процессе ранней адаптации. В ходе работы выполнено сопоставление показателей эхокардиографии (таблица 18), выполненной в первые сутки жизни в группах новорожденных с неонатально и антенатально диагностированным нарушением ритма (Ia и Ib группы) и детей без заболевания проводящей системы сердца (III группа).

Показатели ЭХО-КГ новорожденных по группам

| Группы новорожденных / показатель ЭХО-КГ | I A | I B | III | p-value |
|--|--------------------|---------------------|--------------------|---|
| Умеренное увеличение размеров ЛП* | 5 (5,95) | 2 (4,35) | – | 0,235 |
| Выраженное увеличение размеров ЛП* | 6 (7,14) | 5 (10,87) | – | 0,078 |
| Умеренное увеличение размеров ЛЖ* | 4 (4,76) | 3 (6,52) | 2 (6,9) | 0,864 |
| Выраженное увеличение размеров ЛЖ* | 4 (4,76) | 4 (8,7) | – | 0,134 |
| Конечный диастолический размер ЛЖ, см** | 1,6 (1,5 - 1,7) | 1,63 (1,5 - 1,8) | 1,7 (1,6 - 1,7) | 0,165 |
| Фракция выброса, %** | 68 (67 - 70) | 70 (68 - 70) | 68 (68 - 70) | 0,121 |
| Фракция укорочения, %** | 36 (32 - 36) | 36 (35 - 38) | 35 (33 - 35) | 0,111 |
| ФК АоК, мм** | 7 (7 - 8) | 8 (7 - 9) | 7 (7 - 8) | 0,117 |
| Умеренное увеличение размеров ПП* | 24 (28,57) | 15 (32,61) | 5 (17,24) | < 0,001 p_{III - Iб} = 0,001 p_{III - Ia} < 0,001 |
| Выраженное увеличение размеров ПП* | 35 (41,67) | 12 (26,09) | – | |
| Умеренное увеличение размеров ПЖ* | 24 (28,57) | 14 (30,43) | 8 (27,59) | < 0,001 p_{Ia - Iб} = 0,01 p_{III - Iб} = 0,016 p_{III - Ia} < 0,001 |
| Выраженное увеличение размеров ПЖ* | 40 (47,62) | 10 (21,74) | – | |
| Регургитация на ТК** | 1 (1 - 2) | 0 (0 - 1) | 0 (0 - 1) | < 0,001 p_{Ia - Iб} < 0,001 p_{III - Ia} < 0,001 |
| Регургитация на МК** | 0 (0-0) | 0 (0-0) | 0 (0-0) | 0,163 |
| Размеры МПС, мм** | 4 (4 - 5) | 3 (3 - 4) | 3 (3 - 4) | < 0,001 p_{Ia - Iб} < 0,001 p_{III - Ia} < 0,001 |
| Дополнительная хорда ЛЖ* | 72 (85,71) | 19 (41,3) | 29 (100) | < 0,001 p_{Ia - Iб} < 0,001 p_{III - Iб} < 0,001 |

ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек, ПП – правое предсердие, ФК – фиброзное кольцо, АоК – аортальный клапан, ТК – трикуспидальный клапан, МК – митральный клапан, МПС – межпредсердное сообщение
* - данные представлены как абс (%), χ^2 -тест, точный критерий Фишера для многопольных таблиц
** - данные представлены как Me (Q1-Q3), критерий Краскела-Уоллиса.

Наличие тахикардии в анте/неонатальный период, сопровождающееся развитием характерным спектром эхографических изменений, предопределило

полученные различия в группах новорожденных. Так, статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение размеров правого желудочка (ПЖ) сердца новорожденных IA и IB групп обусловлено снижением сократительной способности миокарда ПЖ вследствие высокой частоты сердечных сокращений. Закономерные статистически значимые различия в частоте регургитации на трикуспидальном клапане ($p < 0,001$) IA и IB групп новорожденных объясняются прогрессирующим увеличением размеров полости камер сердца и появлением недостаточности на атриовентрикулярном клапане. Выраженная недостаточность трикуспидального клапана, перегрузка правого предсердия и увеличенный сброс крови через открытое овальное окно предопределили полученные статистические различия ($p < 0,001$) в размерах правого предсердия и межпредсердного сообщения в группах новорожденных с анте/неонатальным нарушением ритма сердца.

3.2. Влияние типа тахикардии на особенности течения антенатального и неонатального нарушения ритма

В ходе исследования проведен детальный анализ влияния типа нарушения ритма на особенности течения заболевания проводящей системы сердца в антенатальном и неонатальном периодах.

Средний срок диагностики тахикардии составил $30,4 \pm 3,8$ недель и был сопоставим между группами наиболее часто регистрируемых типов нарушения ритма сердца плода/новорожденного: наджелудочковой тахикардии (НЖТ), трепетания предсердий (ТП) и наджелудочковой экстрасистолией (ЭС) (таблица 19).

Таблица 19

Характеристика типов тахикардии

| Тип тахикардии / показатель | НЖТ | ЭС | ТП | p-value |
|------------------------------------|-----------------|---------------------|-------------------|-------------------|
| Частота от всех ФНР | 49 (55,1) | 26 (29,2) | 14 (15,7) | < 0,001 |
| Срок диагностики | 31 (27 - 33) | 30,1 (29,2 - 32) | 31 (30,2 - 32) | 0,713 |

| <i>Продолжение таблицы 19</i> | | | | |
|---|------------|-----------|-----------|-------------------|
| Пароксизмальная форма | 29 (59,18) | 26 (100) | 5 (35,71) | < 0,001 |
| Постоянная форма | 19 (38,78) | – | 9 (64,29) | < 0,001 |
| Неиммунная водянка плода | 9 (18,4) | – | 1 (7,14) | 0,050 |
| Гидроперикард | 15 (30,61) | 3 (11,54) | 3 (21,43) | 0,204 |
| Гидроторакс | 3 (6,12) | – | 1 (7,14) | 0,466 |
| Анасарка | 5 (10,2) | – | 1 (7,14) | 0,217 |
| Асцит | 11 (22,45) | – | 1 (7,14) | 0,018 |
| Данные представлены как абс (%), χ^2 -тест, точный критерий Фишера для многопольных таблиц | | | | |

Как видно из таблицы 19, нами были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) между наиболее частыми нарушениями ритма сердца плода, так наджелудочковая тахикардия, регистрировалась в 55,1% случаев, экстрасистолия диагностировалась у 29,2% плодов с ФНР, а трепетание предсердий у 15,7%. Следует отметить статистические различия в форме заболевания проводящей системы сердца плода: в группе плодов с НЖТ и ЭС с большей частотой встречались пароксизмальные формы нарушения ритма, в то время как в группе ТП постоянная форма ($p < 0,001$).

Анализ частоты неиммунной водянки плода показал большую вероятность развития данного осложнения при НЖТ ($p = 0,050$), детальная оценка показала значимые различия в частоте диагностики асцита ($p = 0,018$).

В ходе работы выполнено сопоставление показателей пренатальной эхокардиографии, выполненной в момент диагностики нарушения ритма в группах фетальных тахикардий (таблица 20).

Таблица 20

Показатели пренатального ЭХО-КГ по группам

| Тип тахикардии / показатель ЭХО-КГ | НЖТ | ЭС | ТП | p-value |
|------------------------------------|----------|-------|-----------|--------------|
| Умеренное увеличение размеров ЛП* | 2 (4,65) | 2 (8) | 1 (7,14) | 0,803 |
| Выраженное увеличение размеров ЛП* | 1 (2,33) | – | 2 (14,29) | 0,113 |
| Увеличение размеров ЛЖ* | 2 (4,54) | 1 (4) | 4 (28,57) | 0,041 |

| <i>Продолжение таблицы 20</i> | | | | |
|---|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|---|
| Умеренное увеличение размеров ЛЖ* | 1 (2,27) | 1 (4) | 1 (7,14) | 0,766 |
| Выраженное увеличение размеров ЛЖ* | 1 (2,27) | – | 3 (21,43) | 0,018 |
| Конечный диастолический размер ЛЖ, мм** | 12 (11 - 14) | 12 (10 - 13) | 14 (13 - 15) | 0,002 $p_{\text{ТП - НЖТ}} = 0,004$ $p_{\text{ТП - ЭС}} = 0,003$ |
| ФК МК, мм*** | 10,5 ± 2,2 (9,8 – 11,2) | 10,5 ± 1,5 (9,8 – 11,1) | 12,3 ± 2,5 (10,8 – 13,8) | 0,016 $p_{\text{НЖТ - ТП}} = 0,017$ $p_{\text{ЭС - ТП}} = 0,03$ |
| Регургитация на МК** | 0 (0 - 0) | 0 (0 - 0) | 0 (0 - 2) | 0,02 $p_{\text{ТП - НЖТ}} = 0,023$ $p_{\text{ТП - ЭС}} = 0,021$ |
| Умеренное увеличение размеров ПП* | 3 (6,82) | 3 (12) | – | 0,293 |
| Выраженное увеличение размеров ПП* | 3 (6,82) | 1 (4) | 4 (28,57) | 0,089 |
| Умеренное увеличение размеров ПЖ* | 1 (2,27) | – | – | 0,629 |
| Выраженное увеличение размеров ПЖ* | 4 (9,09) | 3 (12) | 4 (28,57) | 0,333 |
| Конечный диастолический размер ПЖ, мм** | 12,9 (11 - 14,4) | 12,8 (11,7 - 14,1) | 16,4 (15,1 - 17,5) | < 0,001 $p_{\text{ТП - НЖТ}} < 0,001$ $p_{\text{ТП - ЭС}} = 0,001$ |
| ФК АоК, мм*** | 6 ± 1 (6 – 6) | 6 ± 1 (6 – 7) | 7 ± 1 (6 – 7) | 0,043 $p_{\text{НЖТ - ТП}} = 0,04$ |
| Максимальная скорость на Ао, см/сек ** | 0,62 (0,5 - 0,79) | 0,8 (0,66 - 0,89) | 0,69 (0,51 - 0,7) | 0,004 $p_{\text{ЭС - НЖТ}} = 0,008$ $p_{\text{ТП - ЭС}} = 0,014$ |
| Диаметр дуги и перешейка Ао, мм** | 3 (2 - 4) | 4 (3 - 4) | 4 (3 - 4) | 0,002 $p_{\text{ЭС - НЖТ}} = 0,041$ $p_{\text{ТП - НЖТ}} = 0,003$ |
| Диаметр нисходящего отдела Ао, мм*** | 5 ± 1 (4 – 5) | 5 ± 1 (5 – 6) | 6 ± 1 (5 – 6) | < 0,001 $p_{\text{НЖТ - ЭС}} = 0,011$ $p_{\text{НЖТ - ТП}} < 0,001$ |
| Регургитация на ТК** | 0 (0 - 0) | 0 (0 - 0) | 1 (0 - 2,25) | 0,004 $p_{\text{ТП - НЖТ}} = 0,006$ $p_{\text{ТП - ЭС}} = 0,006$ |
| Максимальная скорость на легочном клапане, см/сек** | 0,51 (0,45 - 0,6) | 0,62 (0,55 - 0,78) | 0,5 (0,44 - 0,56) | 0,004 $p_{\text{ЭС - НЖТ}} = 0,006$ $p_{\text{ТП - ЭС}} = 0,028$ |
| Размеры ООО, мм** | 4 (3 - 5) | 4 (4 - 5) | 5 (4 - 6) | 0,054 |
| Диаметр артериального протока, мм*** | 3 ± 1 (3 – 4) | 4 ± 1 (4 – 5) | 4 ± 1 (4 – 5) | < 0,001 $p_{\text{НЖТ - ЭС}} = 0,006$ $p_{\text{НЖТ - ТП}} = 0,004$ |

ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек, ПП – правое предсердие, Ао – аорта, ФК – фиброзное кольцо, АоК – аортальный клапан, ТК – трикуспидальный клапан, МК – митральный клапан, ООО – открытое овальное окно.
* - данные представлены как абс (%), χ^2 -тест, точный критерий Фишера для многопольных таблиц; ** - данные представлены как Ме (Q1-Q3), критерий Краскела-Уоллиса; *** - данные представлены как $M \pm SD$ (95% ДИ), дисперсионный анализ.

Описанный в **разделе 1.2.** характерный спектр эхографических изменений у плодов с фетальной тахикардией был наиболее выражен при диагностике трепетания предсердий плода. Так, при сопоставлении показателей ремоделирования сердца, отмечалось более выраженное увеличение конечного диастолического размера ЛЖ и ПЖ ($p < 0,001$; $p_{\text{ТП}} - \text{НЖТ} < 0,001$; $p_{\text{ТП}} - \text{ЭС} = 0,001$), высокая частота недостаточности митрального и трикуспидального клапанов ($p = 0,02$ и $p = 0,004$ соответственно). Наиболее высокая скорость на клапане аорты ($p = 0,004$), большой диаметр дуги, перешейка, нисходящей аорты, а так же артериального протока ($p = 0,002$; $p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно) отмечался в группе плодов с ТП. При проведении анализа ЭХО-КГ показателей в группе фетальной экстрасистолии отмечены наименьшие показатели ремоделирования сердца и степени регургитации на атриовентрикулярных клапанах, что предопределено типом нарушения ритма сердца.

Проведенный анализ особенностей терапии ФНР в зависимости от типа нарушения ритма выявил статистически значимые различия в частоте динамического наблюдения без использования антиаритмических препаратов в группе ЭС ($p < 0,001$), а сравнение терапии в группе НЖТ показало статистически значимые различия в частоте применения внутривенных форм дигоксина ($p < 0,001$) и назначении второго антиаритмического препарата – соталола ($p < 0,001$) (таблица 21).

Таблица 21

Терапия ФНР в группах

| Тип тахикардии / показатель* | НЖТ | ЭС | ТП | p-value |
|--|------------|------------|------------|-------------------|
| Без терапии, динамическое наблюдение | 11 (22,4) | 14 (53,8) | 0 (0) | < 0,001 |
| Использование ТАТ | 38 (77,6) | 12 (47,2) | 14 (100) | |
| Стартовый дигоксин внутривенно | 19 (50) | 1 (8,33) | 3 (21,43) | 0,038 |
| Стартовый дигоксин таблетированный | 19 (50) | 10 (83,33) | 11 (78,57) | 0,033 |
| Последующее снижение дозировки дигоксина | 25 (65,79) | 3 (25) | 8 (57,14) | 0,046 |

| <i>Продолжение таблицы 21</i> | | | | |
|--|--------------|--------------|--------------|--|
| Соталол | 32 (84,21) | 3 (25) | 8 (57,14) | < 0,001 $p_{\text{НЖТ-ЭС}} = 0,001$ |
| Последующее снижение дозировки соталола | 23 (60,53) | 1 (8,33) | 6 (42,86) | 0,004 $p_{\text{НЖТ-ЭС}} = 0,014$ |
| Ритмонорм | 5 (13,16) | – | – | 0,191 |
| Эпизоды восстановления ритма | 34 (91,89) | 11 (91,67) | 12 (85,71) | 0,838 |
| Восстановление ритма | 31 (63,3) | 9 (34,6) | 10 (71,4) | 0,027 |
| День восстановления ритма** | 5 (2 - 8) | 2 (1 - 6) | 6 (1 - 6) | 0,486 |
| Нет эпизодов срыва ритма на ТАТ | 23 (60,53) | 10 (83,33) | 9 (64,29) | 0,304 |
| Эпизоды срыва ритма на прежней дозировке ЛС | 2 (5,26) | 2 (16,67) | 4 (28,57) | 0,071 |
| Эпизоды срыва ритма на снижении дозировки ЛС | 13 (34,21) | – | 1 (7,14) | 0,015 |
| ЛС – лекарственное средство * - данные представлены как абс (%), χ^2 -тест, точный критерий Фишера для многопольных таблиц; ** - данные представлены как Ме (Q1-Q3), критерий Краскела-Уоллиса. | | | | |

Необходимо отметить, что каждой беременной с ФНР в ходе стационарного и амбулаторного наблюдения проводился динамический ежедневный контроль ЧСС плода по данным фетального карманного доплера. Регистрация эпизодов восстановления ритма при ТАТ расценивалась как неполная медикаментозная кардиоверсия нарушения ритма, достигалась в 85,71-91,89% случаев и равноценно встречалась между группами ФНР ($p=0,838$), в то время как полная медикаментозная кардиоверсия была достигнута в 34,6-71,4% случаев и значимо чаще регистрировалась в группах с НЖТ и ТП плода ($p=0,027$). Полный эффект от проводимой антиаритмической терапии отмечался по дню восстановления ритма плодом и регистрировался в $M \pm SD - 6,3 \pm 4,2$ дня, следует отметить, что при терапии ТП плода эффект от ТАТ считался положительным, при урежении частоты сокращений желудочков до 120-150 уд/мин, несмотря на сохранение трепетания предсердий. Таким образом, наибольший срок (Ме 6 дней, Q1-Q3: 1 – 7) до полной медикаментозной кардиоверсии фетальной тахиаритмии отмечался в группе с диагностированным трепетанием предсердий, а наименьший (Ме 2 дня, Q1-Q3: 1 –

б) в группе наджелудочковой экстрасистолии, однако статистически значимых различий получено не было ($p=0,486$).

Сопоставление частоты снижения дозировки антиаритмического препарата (дигоксин и соталол) при достижении медикаментозной кардиоверсии показало статистически значимые различия между группами ($p=0,046$ и $p=0,004$ соответственно). Как видно из таблицы 21, наименьший процент уменьшения дозировки лекарственного средства представлен в группе ЭС, а наибольший в группе НЖТ и ТП.

Следующим этапом анализа в нашей работе была оценка частоты срыва ритма плодом как на прежней терапии, так и при попытке снижения дозировки антиаритмического препарата. Отсутствие данного осложнения регистрировалось сопоставимо между группами ($p=0,304$), а частота срыва ритма при снижении дозировки лекарственного средства статистически чаще отмечалась в группе фетальной НЖТ ($p=0,015$).

Проведенный анализ срока родоразрешения в группах фетальных тахиаритмий не выявил статистически значимых различий ($p=0,084$), частота родоразрешения через естественные родовые пути и путем операции кесарева сечения была так же сопоставима ($p=0,929$) (таблица 22).

Таблица 22

Срок и метод родоразрешения в группах ФНР

| Тип тахиаритмии / показатель* | НЖТ (47) | ЭС (24) | ТП (14) | p-value |
|--|------------------------|--------------------------|----------------------|---------|
| Срок беременности на момент родоразрешения** | 38,5 (37,32 - 39,1) | 39,05 (38,42 - 39,62) | 38,2 (37,62 - 39) | 0,084 |
| Метод родоразрешения: Самопроизвольные роды* | 22 (45,83) | 12 (50) | 7 (50) | 0,929 |
| Плановое оперативное* | 11 (22,92) | 7 (29,17) | 4 (28,57) | 0,816 |
| Экстренное оперативное* | 15 (31,25) | 5 (20,83) | 3 (21,43) | 0,570 |

При проведении анализа гендерных различий, масса-ростовых показателей и оценки состояния новорожденных по шкале В.Апгар в группах тахиаритмий не удалось выявить статистически значимых различий (p -value составляло 0,419; 0,565; 0,874; 0,407 и 0,824 соответственно) (таблица 23).

Показатели новорожденных в группах ФНР

| Тип тахикардии / показатель* | НЖТ (46) | ЭС (24) | ТП (14) | p-value |
|---|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---|
| Половая принадлежность: Женский пол* | 18 (39,13) | 13 (54,17) | 5 (35,71) | 0,419 |
| Мужской пол* | 28 (60,87) | 11 (45,83) | 9 (64,29) | |
| Масса при рождении*** | 3202 ± 527 (3046 – 3359) | 3297 ± 542 (3063 – 3530) | 3351 ± 369 (3130 – 3572) | 0,565 |
| Масса при выписке*** | 3784 ± 771 (3553 – 4016) | 3579 ± 428 (3394 – 3763) | 3536 ± 436 (3274 – 3797) | 0,265 |
| Длина** | 51 (48 - 53) | 51 (50 - 53) | 52 (50 - 53) | 0,874 |
| Оценка по шкале В.Апгар: На 1-й минуте** | 8 (7 - 8) | 8 (7 - 8) | 8 (7 - 8) | 0,407 |
| На 5-й минуте** | 8 (8 - 9) | 8 (8 - 9) | 8 (8 - 9) | 0,824 |
| Длительность госпитализации: В ОХН/ОРИТН** | 2 (2 - 3) | 2 (1 - 2) | 2 (1 - 4) | 0,225 |
| В ОПН** | 18 (9 - 28) | 10 (7 - 13) | 13 (10 - 15) | 0,011 p_{ЭС-НЖТ}=0,009 |
| Нарушение ритма: Фетальное* | 15 (32,61) | 10 (41,67) | 9 (64,29) | 0,115 |
| Неонатальное* | 31 (67,39) | 14 (58,33) | 5 (35,71) | |
| * - данные представлены как абс (%), χ^2 -тест, точный критерий Фишера для многопольных таблиц; **- данные представлены как Me (Q1-Q3), критерий Краскела-Уоллиса; ***- данные представлены как M ± SD (95% ДИ), дисперсионный анализ. | | | | |

Проведенный анализ длительности госпитализации новорожденных показал сопоставимый срок пребывания в ОРИТН, однако оценка длительности терапии в отделении патологии новорожденных выявила статистически значимые различия ($p=0,011$). Так, новорожденным с наджелудочковой тахикардией требовался более длительный период динамического наблюдения и подбора терапии (Me 18 дней), в то время как новорожденные с экстрасистолией и трепетанием предсердий выписывались в среднем на 10-е и 13-е сутки соответственно.

Следующий этап анализа в нашей работе состоял в сопоставлении показателей эхокардиографии, выполненной в первые сутки после рождения в группах новорожденных (таблица 24).

Таблица 24

Показатели постнатальной эхокардиографии в группах новорожденных

| Группы новорожденных / показатель ЭХО-КГ | НЖТ (46) | ЭС (24) | ТП (14) | Здоровые новорожденные (50) | p-value |
|--|---------------------|--------------------|----------------------|-----------------------------|------------------|
| Умеренное увеличение размеров ЛП* | 3 (6,52) | 1 (4,17) | 1 (7,14) | – | 0,334 |
| Выраженное увеличение размеров ЛП* | 3 (6,52) | – | 3 (21,43) | – | 0,004 |
| Умеренное увеличение размеров ЛЖ* | 1 (2,17) | 1 (4,17) | 2 (14,29) | 2 (6,9) | 0,290 |
| Выраженное увеличение размеров ЛЖ* | 3 (6,52) | – | 1 (7,14) | – | 0,165 |
| Конечный диастолический размер ЛЖ, см** | 1,6 (1,5 - 1,67) | 1,6 (1,49- 1,7) | 1,65 (1,6 - 1,78) | 1,7 (1,6 - 1,7) | 0,177 |
| Фракция выброса, %** | 68 (67 - 70) | 68 (68 - 71) | 68 (53 - 72) | 68 (68 – 70) | 0,849 |
| Регургитация на МК** | 0 (0 - 0) | 0 (0 - 0) | 0 (0 - 1) | 0 (0 - 0) | 0,004 |
| Умеренное увеличение размеров ПП* | 15 (32,61) | 6 (25) | 3 (21,43) | 5 (17,24) | 0,060 |
| Выраженное увеличение размеров ПП* | 15 (32,61) | 11 (45,83) | 9 (64,29) | – | <0,001 |
| Умеренное увеличение размеров ПЖ* | 15 (32,61) | 7 (29,17) | 2 (14,29) | 8 (27,59) | 0,153 |
| Выраженное увеличение размеров ПЖ* | 18 (39,13) | 12 (50) | 10 (71,43) | – | <0,001 |
| Регургитация на ТК** | 1 (1 - 1,5) | 1 (1 - 1) | 1,25 (1 - 2) | 0 (0 - 1) | 0,001 |

ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек, ПП – правое предсердие, ТК – трикуспидальный клапан, МК – митральный клапан,
 * - данные представлены как абс (%), χ^2 -тест, точный критерий Фишера для многопольных таблиц;
 **- данные представлены как Ме (Q1-Q3), критерий Краскела-Уоллиса.

Детальный анализ эхографических показателей показал наиболее частое увеличение конечного диастолического размера ЛЖ и ПЖ, высокую частоту недостаточности трикуспидального клапана при диагностике трепетания предсердий новорожденного, чем в группе с НЖТ и ЭС, однако статистически

значимые различия были выявлены только в размерах ЛП и степени регургитации на митральном клапане ($p=0,004$ и $p=0,004$ соответственно). При сопоставлении показателей ЭХО-КГ детей с фетальным нарушением ритма и здоровых новорожденных отмечались статистически значимые различия в частоте выраженного увеличения размеров ЛП, ПП и ПЖ ($p=0,004$; $p<0,001$; $p<0,001$ соответственно), степени недостаточности атриовентрикулярных клапанов, составляя $p=0,004$ для митрального и $p=0,001$ для трикуспидального клапанов. Следует отметить менее выраженную разницу в показателях ремоделирования сердца в группах нарушения ритма у новорожденных в сравнении с аналогичными данными плодов, что, вероятно, объясняется эффективностью проведенной трансплацентарной антиаритмической терапии.

Дальнейший анализ в нашей работе состоял в сопоставлении методов терапии неонатального нарушения ритма (таблица 25).

Таблица 25

Методы терапии новорожденных с нарушением ритма

| Тип тахикардии / показатель* | НЖТ (46) | ЭС (24) | ТП (14) | p-value |
|--|------------|------------|-----------|-------------------|
| Фетальное нарушение ритма | 15 (32,6) | 10 (41,67) | 9 (64,29) | 0,106 |
| Неонатальное нарушение ритма | 31 (67,4) | 14 (58,33) | 5 (35,71) | |
| Терапия: Метаболическая | 10 (32,26) | 4 (28,57) | 3 (60,0) | 0,421 |
| Назначение АТФ | 14 (45,16) | – | 1 (20,0) | 0,009 |
| Электрическая кардиоверсия | 1 (3,23) | – | 4 (80,0) | < 0,001 |
| Антиаритмическая терапия: Дигоксин | 13 (41,94) | 1 (7,14) | 2 (40,0) | 0,064 |
| Пропафенон | 5 (16,13) | – | – | 0,183 |
| Кордарон | 26 (83,87) | 2 (14,29) | 2 (40,0) | < 0,001 |
| * - данные представлены как абс (%), χ^2 -тест, точный критерий Фишера для многопольных таблиц. | | | | |

Согласно представленной таблице 25, 40,5% новорожденных с ФНР и антенатально достигнутой стойкой медикаментозной кардиоверсией не имели нарушения ритма сердца в неонатальном периоде, а неиммунная водянка

характеризовалась антенатальным регрессом при стойком восстановлении сердечного ритма у плода. Следует отметить, что электрическая кардиоверсия применялась в 80% случаев новорожденных с ТП и у 3,23% пациентов с НЖТ ($p=0,009$). Частота использования АТФ и кордарона была наибольшей в группе новорожденных с НЖТ (p -value составлял от 0,001 до 0,009). Использование пропафенона в 100% случаев отмечено в группе детей с НЖТ, что объясняется более сложным и длительным подбором индивидуальной антиаритмической терапии до достижения стойкой медикаментозной кардиоверсии у данной группы новорожденных.

Анализ особенностей течения антенатального и неонатального нарушения ритма показал следующее распределение заболеваний проводящей системы сердца: наджелудочковая тахиаритмия - 55,1%, экстрасистолия - 29,2%, трепетание предсердий в 15,7% случаев. Среди фетальных тахиаритмий, наиболее осложненное течение характерно для наджелудочковой тахикардии (НЖТ). Так, частота развития неиммунной водянки плода, необходимость внутривенной формы введения ЛС, длительного подбора антиаритмической терапии, эпизоды срыва ритма при попытке снижения дозировки лекарственного препарата, более длительный период динамического неонатального наблюдения и подбора терапии статистически чаще отмечались в группе фетальной НЖТ. Тем временем, срок до антенатальной медикаментозной кардиоверсии, а также характерный спектр эхографических изменений были наибольшими при трепетании предсердий как плода, так и новорожденного.

3.3. Результаты генотипирования беременных

Гены детоксикации ксенобиотиков обеспечивают всасывание и выведение из организма большого числа лекарственных средств, применяемых в клинической практике. Знание генотипического варианта данных генов у пациента представит

информацию об индивидуальных особенностях фармакокинетики ЛС и, как следствие, возрастающем риске заболеваний и патологических состояний.

Нами выполнено определение полиморфного маркера rs1045642 (С3435Т) гена ABCB1 в крови 30-ти беременных и 18-ти новорожденных в группе беременных IA (таблица 26).

Таблица 26

Частота вариантов генотипа в группах беременных женщин и новорожденных

| Генотип | Беременные - 30 | Новорожденные - 18 |
|--------------|-----------------|--------------------|
| СС, абс. (%) | 9 (30) | 4 (22,2) |
| ТС, абс. (%) | 13 (43,3) | 11 (61,1) |
| ТТ, абс. (%) | 8 (26,7) | 3 (16,7) |

Варианты генотипа полиморфного локуса С3435Т гена детоксикации ABCB1 и вероятно ассоциированные особенности течения беременности представлены в таблице 27.

Таблица 27

Особенности течения беременности в зависимости от генотипа ABCB1

| Особенности течения беременности* | СС (9) | ТС (13) | ТТ (8) | p-value |
|---|-----------|------------|-----------|---------|
| I триместр | | | | |
| Угрожающий выкидыш | 2 (22,2) | 2 (15,4) | 1 (12,5) | 0,855 |
| Гормональная поддержка | 3 (33,3) | 4 (30,8) | 0 (0) | 0,189 |
| Токсикоз средней степени | 1 (11,1) | 3 (23,1) | 1 (12,5) | 0,711 |
| II триместр | | | | |
| Угрожающие преждевременные роды | 2 (22,2) | 1 (7,7) | 2 (25) | 0,509 |
| Анемия | 4 (44,4) | 5 (38,5) | 1 (12,5) | 0,331 |
| III триместр | | | | |
| Угрожающие преждевременные роды | 6 (66,7) | 5 (38,5) | 2 (25) | 0,201 |
| Анемия | 3 (33,3) | 4 (30,8) | 2 (25) | 0,930 |
| РДС | 6 (66,6) | 6 (46,2) | 2 (25) | 0,229 |
| Бак вагиноз | 3 (33,3) | 5 (38,5) | 1 (12,5) | 0,437 |
| *- данные представлены как абс. (%); χ^2 -тест, точный критерий Фишера для многопольных таблиц | | | | |

Проведенный анализ течения беременности по триместрам в зависимости от результатов генотипирования не выявил статистически значимых различий между группами. Тем временем, симптомы угрожающего выкидыша и токсикоза средней степени тяжести 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.

Анализ особенностей течения II триместра беременности показал сопоставимую частоту осложнения угрозы прерывания беременности и большую частоту развития анемии у беременных с аллелем С (генотипы СС и СТ): 44,4% и 38,5% соответственно против 12,5% у пациентов с генотипом ТТ. При оценке особенностей течения III триместра беременности выявлены сопоставимые значения по частоте госпитализации по поводу угрожающих преждевременных родов, необходимости проведения профилактики РДС плода и терапии бак.вагиноза между группами, однако наибольшая частота развития данных осложнений регистрировалась среди беременных с генотипом СС и СТ.

Описанные в работе Murielle Vochud et al. в 2008г противоречивые данные об ассоциации вариантов генотипа полиморфного локуса С3435Т гена ABCB1 и функции почек, сделали возможным провести анализ результатов скорости клубочковой фильтрации (СКФ), вычисляемой по формулам Кокрофта-Голта, MDRD, СКД-ЕРІ, а также уровня креатинина и данных генотипирования. (Таблица 28) Литературные данные об аутосомно-рецессивном характере наследования полиморфного маркера С3435Т позволили провести анализ между группами беременных с генотипом СС и пациентками с носителем аллеля Т.

При сопоставлении показателей скорости клубочковой фильтрации, вычисляемой по формуле Кокрофта-Голта, и данных генотипирования по ABCB1 статистически значимых различий выявить не удалось ($p = 0,774$). При оценке СКФ с учетом средней площади тела ($1,73 \text{ м}^2$) по формулам MDRD и СКД-ЕРІ большая

Результаты СКФ в зависимости от генотипа С3435Т гена АВСВ1

| Генотип | М ± SD | 95% ДИ | p-value |
|--|----------|-----------|---|
| СКФ по Кокрофту-Голту, мл/мин* | | | |
| C/C | 121 ± 27 | 96 – 146 | 0,774 РаллельТ- генотипСС = 0,499 |
| T/C | 116 ± 20 | 102 – 130 | |
| T/T | 113 ± 23 | 93 – 133 | |
| Генотип | Me | Q1-Q3 | p-value |
| СКФ по MDRD мл/мин/ 1,73 м2** | | | |
| C/C | 79 | 76 - 85 | 0,011 pT/C - C/C = 0,017 РаллельТ- генотипСС = 0,044 |
| T/C | 92 | 91 - 102 | |
| T/T | 84 | 81 - 89 | |
| СКФ СКD-EPI, мл/мин/ 1,73 м2** | | | |
| C/C | 87 | 84 - 94 | 0,01 pT/C - C/C = 0,016 pT/T - T/C = 0,045 РаллельТ- генотипСС = 0,044 |
| T/C | 102 | 100 - 113 | |
| T/T | 92 | 89 - 97 | |
| * – данные представлены как М ± SD (95% ДИ); дисперсионный анализ | | | |
| ** – данные представлены как Me (Q1-Q3); критерий Краскела-Уоллис. | | | |

скорость клубочковой фильтрации отмечена в группе беременных с гетерозиготным вариантом полиморфного локуса С3435Т гена АВСВ1. Анализ показателей скорости клубочковой фильтрации, вычисляемой по данным формулам, позволил выявить статистически значимые различия ($p = 0,011$ и $p = 0,01$ соответственно). Так же следует отметить значимые различия по скорости клубочковой фильтрации по формулам MDRD и СКD-EPI в группах беременных носителей аллеля Т и аллеля С ($p=0,044$).

Нами выполнен анализ уровня креатинина в сыворотке крови и данных генотипирования по АВСВ1, были установлены существенные различия между генотипами СС и ТС ($p = 0,03$) (таблица 29).

Таблица 29

Результаты креатинина сыворотки крови в зависимости от генотипирования по полиморфному локусу С3435Т гена АВСВ1

| Генотип | креатинин крови, мкмоль/л* | | p |
|--|----------------------------|---------|---|
| | Me | Q1-Q3 | |
| СС | 80 | 71 – 81 | 0,03 РаллельТ- генотипСС = 0,081 |
| ТС | 70 | 61 – 72 | |
| ТТ | 72 | 70 – 77 | |
| * – данные представлены как М ± SD (95% ДИ); критерий Краскела-Уоллис. | | | |

Следующим этапом работы была оценка переносимости беременной проводимой антиаритмической терапии фетальной аритмии (таблица 30).

Таблица 30

Частота развития побочных эффектов в группах беременных в зависимости от генотипа С3435Т гена АВСВ1

| Генотип (абс.) | Беременные с побочными явлениями* | р |
|--|-----------------------------------|-------------------------------|
| СС (9) | 4 (44,4%) | раллельТ-генотипСС = 0,056 |
| ТС (13) | 1 (7,69%) | |
| ТТ (8) | 2 (25%) | |
| * – данные представлены как абс (%); χ^2 тест, точный критерий Фишера для многопольных таблиц | | |

Таким образом, общая частота развития побочных явлений, требующих отмены и/или снижения дозировки антиаритмического препарата, составила 23,3% (7 беременных). Следует отметить, что, в то время как межгрупповой анализ показал сопоставимую частоту развития данного осложнения ($p=0,134$), частота развития побочных реакций у беременных генотипом СС была в 3 раза выше носителей аллеля Т (44,4% против 14,3%, $p=0,056$).

В ходе работы был выполнен анализ частоты сердечных сокращений беременной до начала приема антиаритмических препаратов в зависимости от результатов генотипирования (таблица 31), однако статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,762$).

Сопоставление показателей частоты сердечных сокращений по данным ЭКГ, выполняемой каждые 3 дня, и результатов генотипирования по полиморфному маркеру С3435Т гена АВСВ1, представлены в таблице 31.

Согласно полученным данным при оценке ЧСС на 12е сутки ТАТ в зависимости от вариантов генотипа, нами были установлены статистически значимые различия между носителями аллеля Т и С ($p = 0,011$). При оценке показателя ЧСС на третьи, шестые и девятые сутки ТАТ, в зависимости от данных генотипирования по полиморфному маркеру С3435Т гена АВСВ1, не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,403$, $p = 0,846$, $p = 0,931$ соответственно).

Таблица 31

Частота сердечных сокращений беременной в точках исследования в зависимости от данных генотипирования по полиморфному маркеру С3435Т гена АВСВ1

| ЧСС по данным ЭКГ | Генотип* | | РаллельТ- генотипСС |
|---------------------------|--------------|--------------------|---------------------|
| | СС | Аллель Т (ТС и ТТ) | |
| ЧСС точка 0 – без терапии | 86 (72 – 98) | 87 (78 - 99) | 0,894 |
| ЧСС 1 точка – 3и сутки | 76 (62 – 82) | 71 (61 - 85) | 0,403 |
| ЧСС 2 точка – 6е сутки | 70 (65 – 76) | 67 (62 - 78) | 0,846 |
| ЧСС 3 точка – 9е сутки | 69 (65 – 70) | 67 (61 - 84) | 0,931 |
| ЧСС 4 точка – 12е сутки | 70 (69 – 72) | 62 (58 - 68) | 0,011 |

* – данные представлены как Ме (Q₁-Q₃); критерий Краскела-Уоллис.

Запись и расшифровка результатов ЭКГ в 12 отведениях проводилась в одно и то же время суток, одним врачом функциональной диагностики для исключения конфаундеров и получения достоверных результатов. Заключение о нарушении реполяризации стенок желудочка устанавливалось при наличии неспецифических изменений ЭКГ (дугообразное/корытообразное снижение интервалов ST; уплощение, двухфазность или инверсия зубца Т; удлинение PQ и укорочение QT). Нарушения ритма, возникшие в ходе ТАТ, были представлены синусовой брадикардией (ЧСС до 42 уд/мин), АВ-блокадой I степени, преждевременным возбуждением желудочков (по типу бигеминии и тригеминии), блокадой правой ножки пучка Гиса и поочередным смещением электрической оси сердца влево и вправо.

При сравнении данных расшифровки ЭКГ в зависимости дня проведения исследования (3, 6, 9 и 12 сутки) и результатов генотипирования по полиморфному локусу С3435Т гена АВСВ1 (таблица 32), отмечались более выраженные изменения (частота нарушений реполяризации, нарушения ритма) и последующее снижение средней дозировки дигоксина в группе беременных носителей аллеля Т, однако нам не удалось выявить значимых различий ($p = 0,285$, $p = 0,461$, $p = 0,521$, $p = 0,971$ соответственно).

**Изменения ЭКГ беременной в точках исследования в зависимости от
генотипа С3435Т**

| Данные расшифровки ЭКГ и средняя дозировка ЛС | | Генотип | | Р аллельТ- генотипСС |
|--|--|-------------|-------------|-------------------------|
| | | СС | Аллель Т | |
| ЭКГ 0 точка – до начала терапии абс. (%) | соответствует норме | 4 (57,1) | 14 (77,8) | 0,228 |
| | нарушение реполяризации | 3 (42,9) | 4 (22,2) | |
| | нарушение ритма | 0 (0) | 0 (0) | |
| ЭКГ 1 точка – 3и сутки, абс. (%) | соответствует норме | 2 (22,2) | 2 (9,5) | 0,285 |
| | нарушение реполяризации | 7 (77,8) | 15 (71,4) | |
| | нарушение ритма | – | 4 (19,0) | |
| | средняя дозировка дигоксина (М), мг | 0,75 | 0,75 | |
| ЭКГ 2 точка – 6е сутки, абс. (%) | соответствует норме | 3 (37,5) | 4 (20,0) | 0,461 |
| | нарушение реполяризации | 5 (62,5) | 14 (70,0) | |
| | нарушение ритма | – | 2 (10,0) | |
| | средняя дозировка дигоксина (М), мг | 0,75 | 0,69 | |
| ЭКГ 3 точка – 9е сутки, абс. (%) | соответствует норме | 2 (28,6) | 2 (10,5) | 0,521 |
| | нарушение реполяризации | 4 (57,1) | 13 (68,4) | |
| | нарушение ритма | 1 (14,3) | 4 (21,1) | |
| | средняя дозировка дигоксина (М), мг | 0,72 | 0,64 | |
| ЭКГ 4 точка – 12е сутки, абс. (%) | соответствует норме | 1 (16,7) | 2 (13,3) | 0,971 |
| | нарушение реполяризации | 4 (66,7) | 10 (66,7) | |
| | нарушение ритма | 1 (16,7) | 3 (20,0) | |
| | средняя дозировка дигоксина (М), мг | 0,72 | 0,68 | |
| * – данные представлены как абс (%); χ^2 тест, точный критерий Фишера для многопольных таблиц | | | | |

Полученные данные подтверждают целесообразность генотипирования беременной по полиморфному маркеру С3435Т гена детоксикации ксенобиотиков АВСВ1. Описанная предрасположенность к снижению биодоступности препарата у пациентов с гомозиготным вариантом полиморфизма СС, показывает вероятную ассоциацию с симптомами угрожающего выкидыша и угрожающих преждевременных родов, токсикоза средней степени тяжести, анемии, а также бак.вагиноза. Полученные результаты объясняются повышением экспрессии гена АВСВ1, увеличением количества мембранных транспортёров и, как следствие, снижением всасывания лекарственных средств/макро/микроэлементов энтероцитами

тонкого и толстого кишечника в совокупности с активным их выведением почками и печенью. Описанные различия функции почек также показали ассоциацию с вариантами полиморфного локуса С3435Т гена ABCB1. Скорость клубочковой фильтрации с учетом средней площади тела ($1,73 \text{ м}^2$) по формулам MDRD и СКД-ЕРІ, а также уровень креатинина в сыворотке крови отмечены наибольшими в группе беременных носителей аллеля Т гена ABCB1. Данные динамической электрокардиографии в группах беременных на фоне проводимой трансплацентарной терапии показали наибольшую частоту осложнений в виде нарушения ритма, снижения частоты сердечных сокращений и появления неспецифических изменений ЭКГ среди носителей аллеля Т полиморфного маркера С3435Т гена ABCB1, что, вероятно, объясняется увеличением биодоступности ЛС и достижением более высоких концентрации антиаритмических препаратов (С max) в плазме крови.

3.3.1 Фармакогенетическое обследование новорожденных

Так как целью нашей работы не было проведение фармакогенетического исследования у плода, для ретроспективного исследования использовалась венозная кровь новорожденного, полученная в момент родоразрешения. Нами выполнен ретроспективный анализ влияния генотипа полиморфного локуса С3435Т гена детоксикации ABCB1 на длительность течения и особенности терапии нарушения ритма плода.

При сопоставлении дня медикаментозной кардиоверсии и генотипа С3435Т гена ABCB1 (таблица 33) отмечен более ранний ответ на трансплацентарную терапию в группе плодов носителей аллеля Т (5-7е сутки) в сравнении с генотипом СС (10-е сутки), однако статистически значимых различий ($p = 0,519$) выявлено не было.

Таблица 33

День восстановления ритма плодом в зависимости от генотипа полиморфного локуса С3435Т гена АВСВ1

| Генотип, абс. (%) | День восстановления ритма | | р |
|-------------------|---------------------------|--------|------------------------------------|
| | Ме | Q1-Q3 | |
| СС | 10 | 4 - 14 | 0,807 РаллельТ-генотипСС= 0,519 |
| ТС | 7 | 4 - 8 | |
| ТТ | 5 | 5 - 6 | |

Особенности трансплацентарной антиаритмической терапии представлены в таблице 34. Необходимость увеличения дозировки дигоксина в 100% случаев была в группе плодов с генотипом ТС, однако статистически значимых различий ($p = 0,739$) выявлено не было. При анализе частоты снижения дозировки дигоксина в группах так же не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,635$). Оценка необходимости добавления второго антиаритмического препарата, использования стартовой двухкомпонентной терапии (дигоксин+соталол) и снижения дозировки соталола в группах различных генотипов полиморфного маркера С3435Т гена АВСВ1 не показала значимых различий ($p=0,871$, $p=0,308$ и $p=0,635$ соответственно). Анализ частоты смены терапии на препарат третьей линии - ритмонорм в группах полиморфизма С3435Т гена АВСВ1 не выявил статистически значимых различий ($p > 0,999$).

Таблица 34

Особенности антенатальной терапии фетальной аритмии в зависимости от генотипа полиморфного локуса С3435Т гена АВСВ1

| Генотип | Показатель, абс. (%) | р |
|--|----------------------|-------------------------------------|
| Нет необходимости увеличения дозировки дигоксина | | |
| СС | 4 (100) | 0,739 РаллельТ-генотипСС > 0,999 |
| ТС | 8 (72,73) | |
| ТТ | 3 (100) | |
| Снижение дозировки Дигоксина | | |
| СС | 2 (50) | 0,635 РаллельТ-генотипСС= 0,569 |
| ТС | 7 (63,64) | |
| ТТ | 3 (100) | |
| Стартовая двухкомпонентная терапия (дигоксин + соталол) | | |
| С/С | 2 (50) | 0,308 РаллельТ-генотипСС > 0,999 |
| Т/С | 4 (57,14) | |
| Т/Т | 2 (100) | |

| <i>Продолжение таблицы 34</i> | | |
|---|-----------|---------------------------------------|
| Необходимость последующего добавления соталола | | |
| C/C | 2 (50) | 0,871 РаллельТ-генотипСС > 0,999 |
| T/C | 4 (36,36) | |
| T/T | 1 (33,33) | |
| Снижение дозировки соталола | | |
| C/C | 2 (50) | 0,640 РаллельТ-генотипСС = 0,569 |
| T/C | 7 (63,64) | |
| T/T | 3 (100) | |
| Нет необходимости смены терапии на монотерапию – ритмонорм | | |
| C/C | 4 (100) | > 0,999 РаллельТ-генотипСС > 0,999 |
| T/C | 9 (81,82) | |
| T/T | 3 (100) | |
| * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); точный критерий Фишера для многопольных таблиц | | |

Был проведен анализ частоты срывов ритма при ТАТ на прежней терапии и при снижении дозировки ЛС в группах новорожденных по полиморфному маркеру С3435Т гена ABCB1 (таблица 35)

Таблица 35

Осложнения трансплацентарной терапии (срыв ритма) в зависимости от генотипа полиморфного локуса С3435Т гена ABCB1

| Дигоксин | | | | |
|---|---|--|--|---|
| Генотип абс. (%) | Нет эпизодов срыва ритма при снижении дозировки ЛС | Срыв ритма при попытке снижения ЛС | Срыв ритма на прежней дозировке ЛС | р |
| C/C | 4 (100) | – | – | р_{СС-ТТ} = 0,033 РаллельТ-генотипСС = 0,276 |
| Аллель Т (ТС и ТТ) | 8 (38,1) | 5 (23,8) из них 3 (100) ТТ | 1 (4,7) | |
| Соталол (в составе двухкомпонентной терапии) | | | | |
| C/C | 4 (100) | – | – | р_{СС-ТТ} = 0,008 РаллельТ-генотипСС = 0,276 |
| Аллель Т (ТС и ТТ) | 8 (38,1) | 4 (19,0) из них 3 (100) ТТ | 2 (9,5) | |
| * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); χ^2 -тест, точный критерий Фишера для многопольных таблиц | | | | |

Детальный анализ между группами новорожденных с генотипом СС и носителями аллеля Т (генотипы ТТ и ТС) показал сопоставимые результаты ($p = 0,276$). Сравнение особенностей течения ФНР по частоте срывов ритма как при использовании прежней терапии, так и при снижении дозировки дигоксина

показало значимые различия среди плодов с гомозиготным генотипом С3435Т гена АВСВ1 ($p = 0,033$). Так, у четверых (100%) плодов с полиморфизмом СС, в отличие от генотипа ТТ, не отмечались эпизоды срыва ритма как на прежней терапии, так и при снижении дозировки ЛС. Плоды с генотипом ТТ в 100% случаев срывали ритм при попытке снижения дозировки ЛС и не имели данного осложнения при сохранении прежней дозировки. В результате оценки особенностей течения ФНР при терапии соталолом (в составе двухкомпонентной терапии) среди вариантов полиморфизма АВСВ1 были выявлены существенные различия ($p = 0,008$).

Далее, нами проведено сравнение показателей новорожденного в зависимости от генотипа полиморфного локуса С3435Т и, согласно представленной таблице 36, при сравнении массы и длины новорожденного при рождении, не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,421$ и $p = 0,606$ соответственно).

Таблица 36

Показатели новорожденного в зависимости от генотипа полиморфного локуса С3435Т гена АВСВ1

| Масса при рождении | | | |
|---------------------|------|--------------------------------|-------|
| Генотип абс. (%) | Me | Q ₁ -Q ₃ | p |
| СС | 2890 | 2685 - 3218 | 0,421 |
| ТС | 3020 | 2780 - 3670 | |
| ТТ | 3250 | 3175 - 3500 | |
| Длина | | | |
| СС | 48 | 47 - 50 | 0,606 |
| ТС | 51 | 48 - 52 | |
| ТТ | 51 | 50 - 52 | |

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); критерий Краскела-Уоллиса

Нами был проведен анализ частоты сохранения нарушения ритма в раннем неонатальном периоде в зависимости от результатов генотипирования по полиморфному маркеру С3435Т гена АВСВ1 (таблица 37).

Таблица 37

Частота неонатальной тахикардии в зависимости от генотипа полиморфного локуса С3435Т гена АВСВ1

| Генотип | Значение, абс. (%) | p |
|---------|--------------------|-------|
| С/С | 2 (50) | 0,409 |
| Т/С | 9 (81,82) | |
| Т/Т | 3 (100) | |

Согласно представленной таблице, при сравнении групп новорожденных по частоте спонтанного восстановления ритма сердца после рождения, нам не удалось выявить значимых различий ($p = 0,409$), однако у детей с генотипом СС после рождения в 50% случаев аритмия не отмечалась, а новорожденные с генотипом ТТ не имели такой тенденции в 100% случаев.

В ходе исследования выполнен анализ терапии новорожденного в зависимости от генотипа полиморфного локуса С3435Т гена детоксикации ксеобиотиков (таблица 38).

Таблица 38

Анализ терапии новорожденных в зависимости от генотипа полиморфного локуса С3435Т гена ABCB1

| Генотип | Значение, абс. (%) | p |
|---|--------------------|---------------|
| Дигоксин | | |
| СС | – | 0,295 |
| ТС | 4 (36,36) | |
| ТТ | 2 (66,67) | |
| Пропафенон | | |
| СС | – | 0,524 |
| ТС | 1 (9,09) | |
| ТТ | 1 (33,33) | |
| Кордарон | | |
| СС | – | 0,042* |
| ТС | 7 (63,64) | |
| ТТ | 3 (100) | |
| * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); точный критерий Фишера для многопольных таблиц | | |

В соответствии с представленной таблицей, новорожденные с генотипом СС не получали антиаритмическую терапию в 100% случаев в связи с спонтанным восстановлением ритма после рождения. При сравнении частоты назначения дигоксина и пропафенона в группах новорожденных с неонатальным нарушением ритма не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,295$, $p = 0,542$ соответственно). Согласно представленной таблице, при сопоставлении частоты назначения кордарона в группах новорожденных с аллелем Т полиморфного

маркера С3435Т гена АВСВ1, были установлены статистически значимые различия ($p = 0,042$). Так, необходимость смены терапии на кордарон потребовали 100% новорожденных с генотипом ТТ.

Таким образом, при диагностике фетальной аритмии показана целесообразность генотипирования плода по полиморфному маркеру С3435Т гена АВСВ1. Так, гомозиготный вариант ТТ полиморфизма С3435Т у плода показывает вероятную ассоциацию с более ранним ответом на трансплацентарную антиаритмическую терапию и срывами ритма при попытке снижения дозировки лекарственного средства. Детекция аллеля Т полиморфного локуса С3435Т у новорожденного показала ассоциацию с длительностью динамического наблюдения и последующего многоэтапного подбора антиаритмической терапии новорожденному. При этом спонтанное восстановление ритма после рождения отмечено у новорожденных с генотипом СС гена АВССВ1. Полученные противоречивые данные связаны с различиями в постнатальной экспрессии гена, количеством мембранных транспортеров и требуют проведения дальнейших исследований.

3.2. Трансплацентарный терапевтический лекарственный мониторинг

Трансплацентарная антиаритмическая терапия препаратами, в том числе с узким «терапевтическим окном», предполагает проведение лекарственного мониторинга и рационального дозирования в зависимости от индивидуальных особенностей метаболизма лекарственного вещества. В ходе нашего исследования выполнялось динамическое определение концентрации антиаритмических препаратов (дигоксин, соталол) в сыворотке крови, моче и околоплодных водах беременной женщины из группы IА, сыворотке крови новорожденного.

Дигоксин

В первую очередь нами была выполнена оценка прогресса накопления антиаритмического препарата в сыворотке крови беременной. Согласно рисунку 7, отмечалось сопоставимое линейное возрастание концентрации дигоксина как в

целом, так и в трех группах полиморфизма ABCB1, однако следует отметить раннее достижение диапазона терапевтической концентрации 0,8-2,0 нг/мл в группах ТТ и ТС.

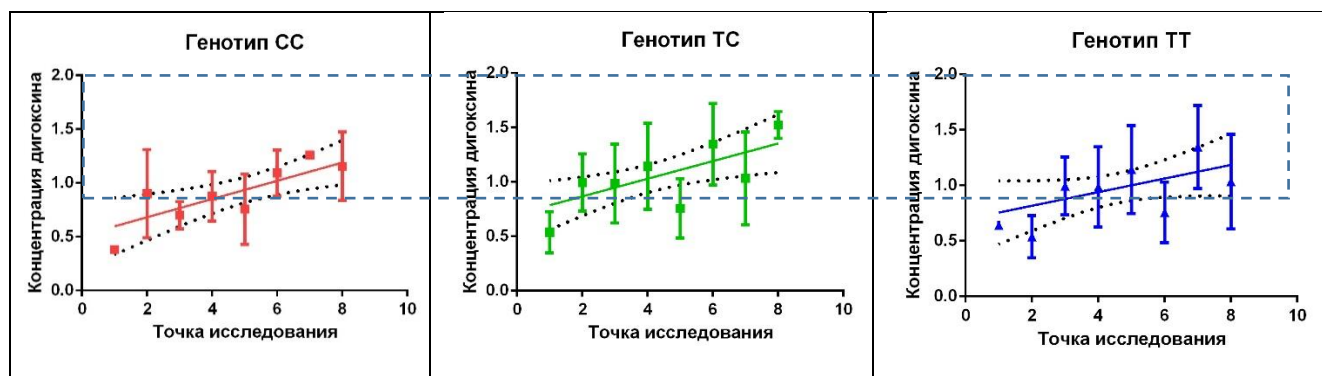


Рисунок 7. Линейное накопление концентрации дигоксина в сыворотке крови беременных (нг/мл, пунктиром выделен диапазон терапевтической концентрации).

Согласно официальной инструкции по применению дигоксина, способность ЛС накапливаться в тканях объясняет отсутствие корреляции между выраженностью фармакодинамического эффекта и концентрацией его в плазме крови в начале лечения. Как правило, при курсовом применении ЛС через 5 периодов полувыведения наступает равновесное состояние – равновесная концентрация. Данные инструкции антиаритмических препаратов при сохранной функции почек показали отсутствие кумулятивного эффекта соталола и его наличие у дигоксина, что, одновременно со знанием $T_{1/2}$ соталола составляющего 7-18 часов, и $T_{1/2}$ дигоксина 36-48 часа, позволило начать исследование трансплацентарной фармакокинетики антиаритмических препаратов спустя 6-8 полных суток приема ЛС.

Нами проведен корреляционный анализ взаимосвязи концентрации дигоксина в точках исследования в сыворотке крови беременной и моче / околоплодных водах (таблица 39).

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи концентрации дигоксина в сыворотке крови и моче/ околоплодных водах в точках исследования

| Точка исследования и показатели для анализа | Характеристика корреляционной связи | | |
|--|-------------------------------------|--------------------------------|--------------------|
| | r_{xy}/ρ | Теснота связи по шкале Чеддока | p |
| 1я точка кровь / моча (ρ) | 0,356 | Умеренная | 0,053 |
| 1я точка кровь / воды (r_{xy}) | -0,146 | Слабая | 0,634 |
| 2я точка кровь / моча (r_{xy}) | 0,365 | Умеренная | 0,056 |
| 2я точка кровь / воды (ρ) | 0,532 | Заметная | 0,092 |
| 3я точка кровь / моча (r_{xy}) | 0,39 | Умеренная | 0,066 |
| 4я точка кровь / моча (r_{xy}) | 0,684 | Заметная | 0,005* |
| 4я точка кровь / воды (ρ) | 0,602 | Заметная | 0,014* |
| 4я точка кровь беременной/новорожденного (r_{xy}) | 0,846 | Высокая | < 0,001* |
| * – связь показателей статистически значима ($p < 0,05$) | | | |

Наблюдаемая зависимость концентрации дигоксина в моче беременной от его показателя в сыворотке крови описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{1\text{я точка моча}} = 262,327 + 206,725 \times X_{1\text{я точка кровь}}, \text{ где } Y \text{ и } X \text{ концентрации дигоксина}$$

При увеличении уровня дигоксина в сыворотке крови на 1 следует ожидать увеличение его концентрации в моче на 206,725. В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 в полученной модели учтено 15,91% факторов, оказывающих влияние на значение ЛС в моче. (рисунок 8, А)

Зависимость уровня дигоксина в околоплодных водах от его значения в сыворотке крови так же описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{1\text{я точка воды}} = 3,51 - 0,519 \times X_{1\text{я точка кровь}}, \text{ где } Y \text{ и } X \text{ концентрации дигоксина}$$

Увеличение концентрации дигоксина в сыворотке крови на 1 вызовет уменьшение его содержание в околоплодных водах на 0,519. В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 в полученной модели учтено 2,13% факторов, оказывающих влияние на значение показателя ЛС в околоплодных водах. (рисунок 8, Б)

Уравнением линейной регрессии в исследовании 2-ой точки так же описывается зависимость концентрации дигоксина в моче беременной от его уровня в сыворотке крови:

$$Y_{2\text{я точка моча}} = 378,84 + 175,118 \times X_{2\text{я точка кровь}}, \text{ где } Y \text{ и } X \text{ концентрации дигоксина}$$

При увеличении показателя ЛС в сыворотке крови на 1 следует ожидать его увеличения в моче на 175,118. В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 в полученной модели учтено 13,34% факторов, оказывающих влияние на значение антиаритмического препарата в моче беременной (рисунок 8, В).

Наблюдаемая зависимость показателя дигоксина в околоплодных водах и сыворотке крови во 2-ой точке исследования описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{2\text{я точка воды}} = 0,739 + 1,542 \times X_{2\text{я точка кровь}}, \text{ где } Y \text{ и } X \text{ концентрации дигоксина}$$

При увеличении ЛС в сыворотке крови на 1 следует ожидать увеличение его уровня в околоплодных водах на 1,542. В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 в полученной модели учтено 13,71% факторов, оказывающих влияние на значение дигоксина в околоплодных водах. (рисунок 8, Г)

Зависимость концентрации дигоксина в моче в 3-ей точке исследования от его показателя в сыворотке крови так же описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{3\text{я точка моча}} = 197,755 + 279,78 \times X_{3\text{я точка кровь}}, \text{ где } Y \text{ и } X \text{ концентрации дигоксина.}$$

Увеличение содержание ЛС в сыворотке крови на 1 ожидаемо увеличивает его показатель в моче на 279,78. В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 в полученной модели учтено 15,18% факторов, оказывающих влияние на значение дигоксина в моче (рисунок 8, Д).

Наблюдаемая зависимость уровня дигоксина в моче от содержания в сыворотке крови при исследовании 4-ой точки описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{4\text{я точка моча}} = 123,695 + 260,516 \times X_{4\text{я точка кровь}}, \text{ где } Y \text{ и } X \text{ концентрации дигоксина}$$

При увеличении показателя ЛС в сыворотке крови на 1 следует ожидать его увеличения в моче на 260,516. В соответствии с коэффициентом детерминации R^2

в полученной модели учтено 46,73% факторов, оказывающих влияние на значение уровня дигоксина в моче (рисунок 8, Е).

Уравнением парной регрессии описывается наблюдаемая зависимость уровня дигоксина в околоплодных водах от его показателя в сыворотке крови беременной в исследовании 4-ой точки:

$$Y_{4\text{я точка воды}} = 1,988 + 2,444 \times X_{4\text{я точка кровь}}, \text{ где } Y \text{ и } X \text{ концентрации дигоксина}$$

Увеличение содержания дигоксина в сыворотке крови на 1 следует ожидать его увеличения в околоплодных водах на 2,444. В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 в полученной модели учтено 33,08% факторов, оказывающих влияние на значение ЛС в околоплодных водах (рисунок 8, Ж).

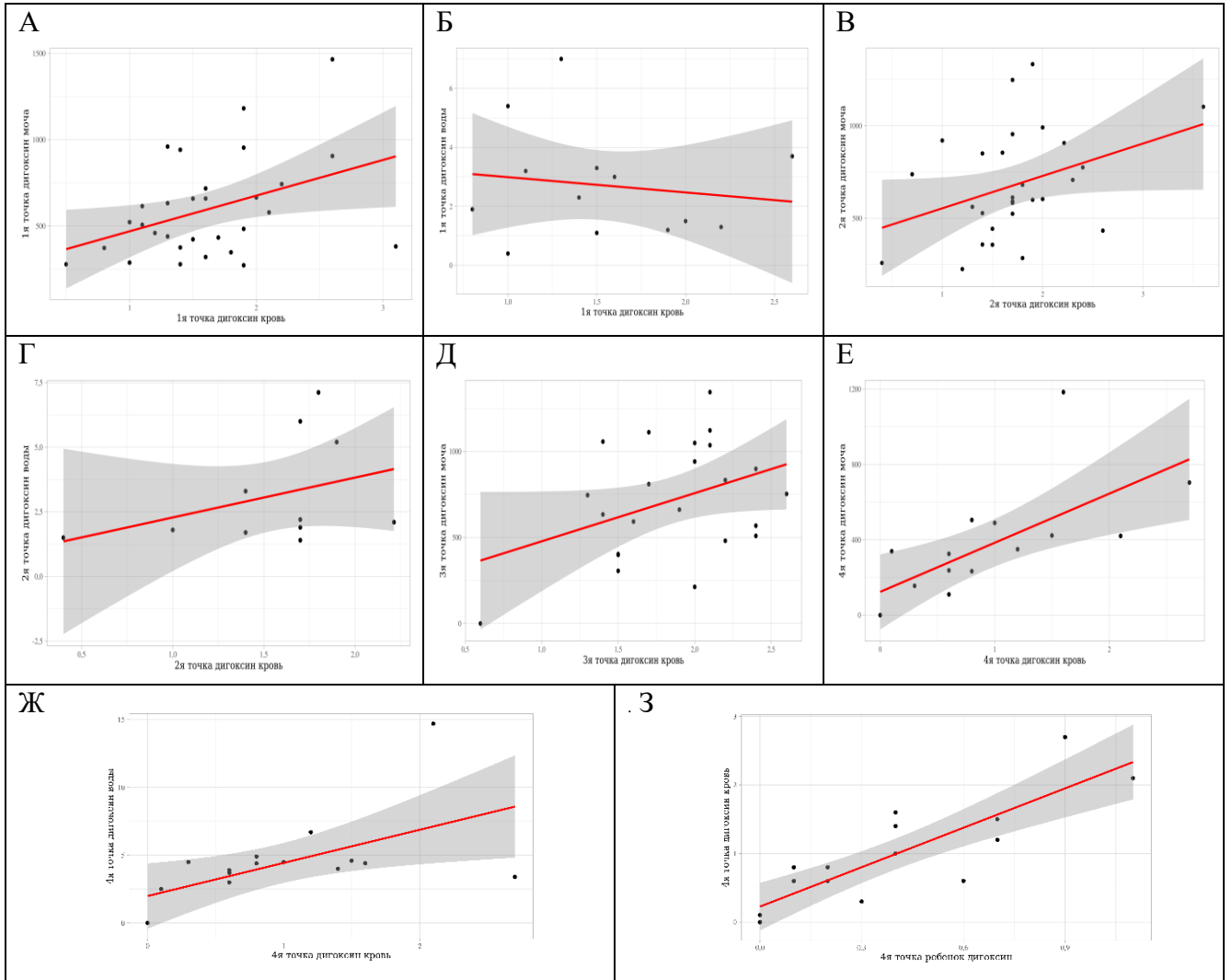
Наблюдаемая зависимость концентрации дигоксина в 4-ой точке в сыворотке крови новорожденного от его показателя в сыворотке крови беременной описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{4\text{я кровь беременной}} = 0,225 + 1,917 \times X_{4\text{я кровь новорожденного}}, \text{ где } Y \text{ и } X \text{ концентрации дигоксина.}$$

При увеличении показателя ЛС в сыворотке крови новорожденного на 1 следует ожидать увеличение его в сыворотке крови беременной на 1,917. В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 в полученной модели учтено 71,65% факторов, оказывающих влияние на значение ЛС в сыворотке крови беременной (рисунок 8, З).

Согласно полученным данным (рисунок 8, таблица 39), линейное возрастание содержание антиаритмического препарата в организме и сохраняющаяся со сроком беременности степень корреляции между уровнями дигоксина в сыворотке крови беременной, мочой, околоплодными водами и сывороткой крови новорожденного позволит вычислять предположительную концентрацию ЛС у плода по данным матери и содержание препарата в сыворотке крови матери по данным исследования мочи. Так, математическая модель для неинвазивного терапевтического лекарственного мониторинга будет описываться уравнением:

$$Y_{\text{сыворотки крови}} = 0,001 \times X_{\text{содержание в моче}} + 0,946, \text{ где } Y \text{ и } X \text{ концентрации дигоксина}$$



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

Рисунок 8. Графики регрессионной функции, характеризующие зависимость концентрации дигоксина (нг/мл) в точках исследования.

Математическая модель содержания дигоксина в сыворотке крови плода так же будет описываться уравнением:

$Y_{4\text{я точка кровь новорожденного}} = 0,024 + 0,374 \times X_{4\text{я точка кровь беременной}}$, где Y и X концентрации дигоксина

Таким образом, учитывая средний срок восстановления ритма сердца плодом в виде полного эффекта от проводимой антиаритмической терапии ($M \pm SD - 6,3 \pm 4,2$ дня), соответствующий 1 точке исследования, рассчитана средняя концентрация дигоксина в сыворотке плода на момент восстановления ритма (таблица 40).

Таблица 40

**Средняя концентрация дигоксина (нг/мл) в сыворотке крови
беременной и плода**

| Концентрация дигоксина, $M \pm SD$ | 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 |
| * - средняя концентрация дигоксина в сыворотке крови плода рассчитана согласно математической модели по данным уровня ЛС в сыворотке крови беременной, нг/мл | | | | |

Таким образом, рассчитанные соотношения концентрации лекарственного средства в сыворотке крови плода к сыворотке крови беременной и средней концентрации дигоксина в околоплодных водах по отношению к сыворотке плода составили 0,389-0,460 и 4,35-8,52 соответственно. В связи с чем нами проведен дальнейший анализ концентрации дигоксина в точках исследования в зависимости от данных генотипирования матери и плода по ABCB1 (таблица 41).

Таблица 41

Концентрация дигоксина (нг/мл) в сыворотке крови, моче и околоплодных водах в точках исследования в зависимости от данных генотипирования беременной по ABCB1

| Группы исследования, нг/мл | СС | Аллель Т | р |
|---------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-------|
| 1 точка | | | |
| Дигоксин крови* | 1,52 ± 0,47 (1,14 – 1,9) | 1,65 ± 0,60 (1,37 – 1,92) | 0,583 |
| Дигоксин мочи** | 459,3 (320,2 - 665,1) | 578,6 (381,5 – 742,5) | 0,354 |
| Дигоксин в околоплодных водах** | 2,25 (1,88 - 2,62) | 2,30 (1,25 – 3,5) | 0,844 |

| <i>Продолжение таблицы 41</i> | | | |
|--|---------------------------------------|--------------------------------------|-------|
| 2 точка | | | |
| Дигоксин крови** | 1,65 (1,22 - 1,7) | 1,75 (1,48 - 2,0) | 0,159 |
| Дигоксин мочи* | 612,91 ± 224,21 (425,46 - 800,35) | 706,5 ± 311,18 (560,86 - 852,13) | 0,448 |
| Дигоксин в околоплодных водах* | 2,1±0,76 (1,16 - 3,04) | 3,95 ±2,44 (1,4 - 6,51) | 0,127 |
| 3 точка | | | |
| Дигоксин крови* | 1,91 ± 0,28 (1,66 - 2,17) | 1,82 ± 0,53 (1,54 - 2,11) | 0,681 |
| Дигоксин мочи* | 879,79 ± 200,93 (693,96 - 1065,61) | 644,28 ± 357,81 (453,62 - 834,95) | 0,120 |
| 4 точка - родоразрешение | | | |
| Дигоксин крови* | 1,00 ± 0,47 (0,42 - 1,58) | 1,14 ± 0,84 (0,5 - 1,79) | 0,733 |
| Дигоксин мочи* | 531,17±464,22 (-207,5 - 1269,85) | 304,72±210,17 (163,52 - 445,91) | 0,203 |
| Дигоксин в околоплодных водах* | 4,08 ± 0,31 (3,69 - 4,47) | 3,95 ± 1,54 (2,77 - 5,14) | 0,860 |
| Дигоксин крови новорожденного* | 0,36±0,17 (0,15 - 0,57) | 0,54 ± 0,37 (0,23 - 0,85) | 0,265 |
| *- данные представлены как M ± SD (95% ДИ), дисперсионный анализ; | | | |
| **- данные представлены как Me (Q1-Q3), критерий Краскела-Уоллиса; | | | |

Согласно полученным данным, наибольшие концентрации дигоксина в сыворотке крови, моче и околоплодных водах были достигнуты в группе беременных носителей аллеля Т полиморфного локуса С3435Т в 1-2 точке исследования, с последующим снижением к 3-ей точке и моменту родоразрешения (4-я точка), однако значимых различий выявлено не было.

Следующим этапом исследования выполнено сравнение уровня дигоксина в группах новорожденных по данной полиморфизму (таблица 42).

Таблица 42

Концентрация дигоксина в сыворотке крови и околоплодных водах в зависимости от результатов генотипирования по полиморфному маркеру С3435Т новорожденного

| Гентип новорожденного | Me | Q1-Q3 | p |
|--------------------------|-----|------------|-------|
| В сыворотке крови | | | |
| СС | 0,3 | 0 - 0,67 | 0,828 |
| ТС | 0,4 | 0,2 - 0,48 | |
| ТТ | 0,3 | 0,2 - 0,5 | |

| <i>Продолжение таблицы 42</i> | | | |
|--|------|-------------|---|
| В околоплодных водах | | | |
| СС | 2,95 | 1,88 - 3,47 | 0,031* Р _{аллель Т - генотипСС} = 0,029* |
| ТС | 4,45 | 4,3 - 4,68 | |
| ТТ | 4,5 | 3,75 - 5,6 | |
| * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); критерий Краскела-Уоллиса | | | |

Согласно представленной таблице, уровень дигоксина в сыворотке крови при рождении был сопоставим в группах детей по полиморфизму гена ABCB1 ($p=0,828$). Тем временем, отмеченная наибольшая концентрация дигоксина в околоплодных водах в группе носителей аллеля Т (генотипы ТС и ТТ) позволила выявить значимые различия в содержании ЛС ($p=0,031$).

Для оценки влияния результатов генотипирования по ABCB1 на скорость насыщения дигоксина с 1го дня терапии (до 1 точки исследования (Ме 6,3 дня)) проводился корреляционный анализ между вариантом генотипа полиморфного локуса С3435Т и концентрацией антиаритмического препарата методом иммуноферментного анализа в зависимости от длительности приема: отмечалась обратная заметная взаимосвязь ($p<0,05$) (таблица 43, рисунок 9).

Таблица 43

**Концентрация антиаритмического препарата в зависимости от
длительности приема ЛС и генотипирования по полиморфному маркеру
С3435Т**

| Генотип / концентрация ЛС, М ± SD (нг/мл) | Дни приема дигоксина, сут | | | |
|--|---------------------------|-----------|------------|------------|
| | с 2 по 4 | с 5 по 9 | с 10 по 20 | с 20 по 30 |
| СС | 1,04±0,23 | 1,11±0,19 | 1,07±0,28 | 0,93±0,31 |
| ТС | 0,89±0,32 | 1,06±0,36 | 0,98±0,42 | 0,88±0,36 |
| ТТ | 0,87±0,46 | 0,87±0,46 | 1,11±0,45 | 1,08±0,42 |
| Коэффициент корреляции Спирмена (ρ) равен -0.500 Связь между исследуемыми признаками - обратная, теснота (сила) связи по шкале Чеддока – заметная. Число степеней свободы (f) составляет 1 $\rho_{набл} > \rho_{крит}$, зависимость признаков статистически значима ($p<0,05$) | | | | |

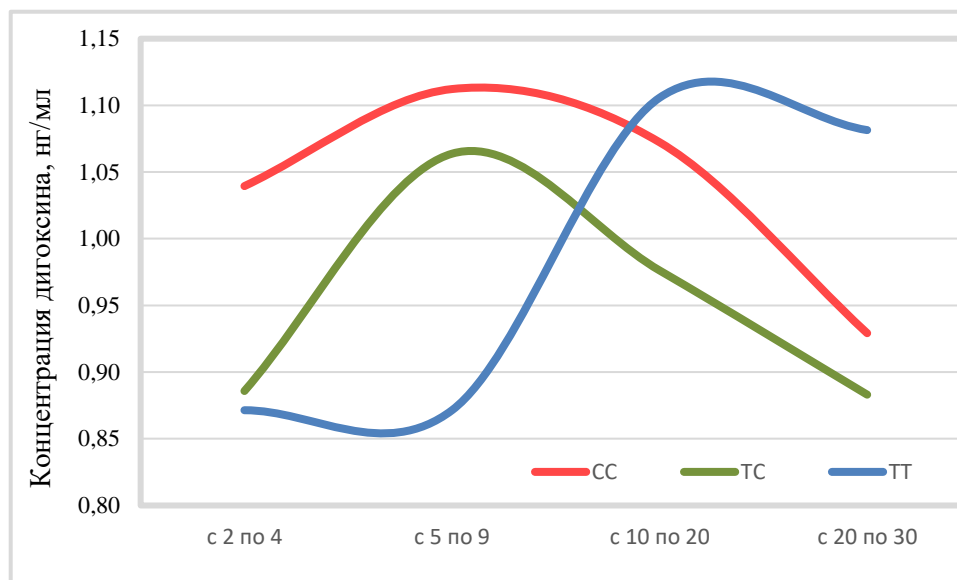


Рисунок 9. Концентрация антиаритмического препарата в зависимости от длительности приема ЛС в группах полиморфизма гена ABCB1.

Полученные в ходе работы различия в концентрации дигоксина в плазме крови у пациентов с генотипом TT по сравнению с уровнями дигоксина у пациентов с генотипами CC и CT при проведении трансплацентраной антиаритмической терапии подтверждают наличие различий в фармакокинетике и фармакодинамике лекарственных средств и позволяют объяснить особенности терапевтического эффекта антиаритмического препарата.

Соталол

Параллельным направлением нашего исследования была оценка трансплацентарной фармакокинетики соталола в сыворотке крови, моче и околоплодных водах в точках исследования (рисунок 10), учитывая литературные данные об отсутствии влияния полиморфизма гена ABCB1 на достижимую концентрацию соталола, данный анализ не проводился.

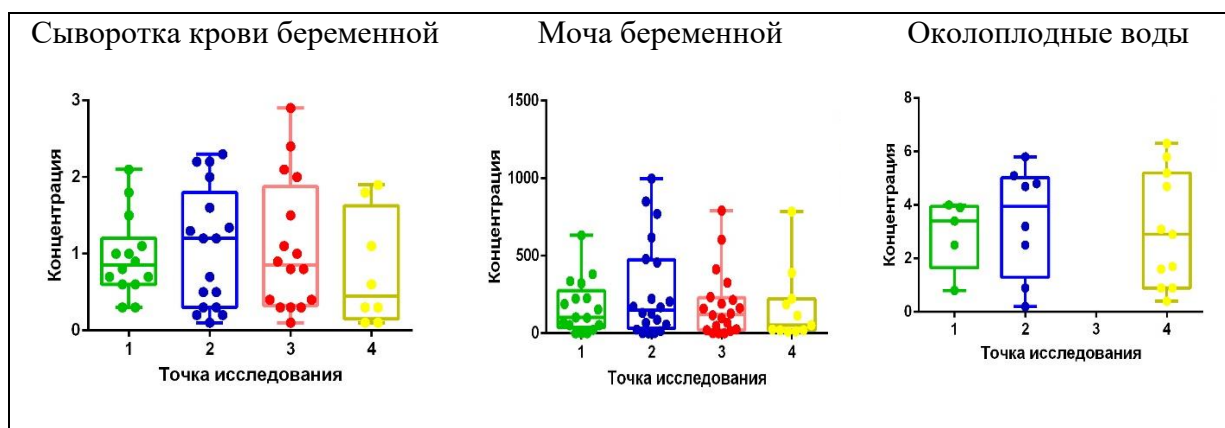


Рисунок 10. Концентрация соталолола в сыворотке крови, моче и околоплодных водах в 1-4 точках исследования, мкг/мл.

Полученные данные показывают линейное увеличение концентрации соталолола в 1-2 точке исследования в сыворотке крови, моче и околоплодных водах с последующим снижением содержания ЛС в 3й точке и к моменту родоразрешения (4-я точка) в связи с восстановлением ритма сердца плода и закономерным изменением назначаемой дозировки антиаритмического препарата.

Нами проведен корреляционный анализ взаимосвязи концентрации соталолола в точках исследования в сыворотке крови беременной и моче /околоплодных водах (таблица 44).

Таблица 44

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи концентрации соталолола в сыворотке крови и моче/ околоплодных водах в точках исследования

| Точка исследования и показатели для анализа | Характеристика корреляционной связи | | |
|---|-------------------------------------|--------------------------------|----------|
| | r_{xy}/ρ | Теснота связи по шкале Чеддока | p |
| 1я точка кровь / моча (ρ) | 0,971 | Весьма высокая | < 0,001* |
| 1я точка кровь / воды (ρ) | 0,92 | Весьма высокая | < 0,001* |
| 2я точка кровь / моча (ρ) | 0,867 | Высокая | < 0,001* |
| 2я точка кровь / воды (r_{xy}) | 0,891 | Высокая | < 0,001* |
| 3я точка кровь / моча (ρ) | 0,78 | Высокая | < 0,001* |
| 4я точка кровь / моча (ρ) | 0,822 | Высокая | < 0,001* |
| 4я точка кровь / воды (ρ) | 0,935 | Весьма высокая | < 0,001* |
| 4я точка кровь беременной / новорожденного (ρ) | 0,88 | Высокая | < 0,001* |

* – связь показателей статистически значима ($p < 0,05$)

Наблюдаемая зависимость концентрации соталола в сыворотке крови / мочи беременной в исследовании 1-ой точки описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{1\text{я точка моча}} = -9,357 + 235,181 \times X_{1\text{я точка кровь}}, \text{ где } Y \text{ и } X \text{ концентрации соталола.}$$

Увеличение концентрации соталола в сыворотке крови на 1 вызовет увеличение его содержания в моче на 235,181. В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 в полученной модели учтено 84,93% факторов, оказывающих влияние на значение ЛС в моче. (рисунок 11, А)

Зависимость концентрации соталола в околоплодных водах / сыворотке крови беременной в 1-ой точке так же описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{1\text{я точка воды}} = 0,425 + 1,972 \times X_{1\text{я точка кровь}}, \text{ где } Y \text{ и } X \text{ концентрации соталола}$$

При увеличении содержания ЛС в сыворотке крови на 1 следует ожидать увеличения его концентрации в околоплодных водах на 1,972. В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 в полученной модели учтено 53,66% факторов, оказывающих влияние на значение антиаритмического препарата в околоплодных водах. (рисунок 11, Б)

Уравнение парной линейной регрессии для зависимости содержания соталола в сыворотке крови / мочи беременной в 2-ой точке описывается так:

$$Y_{2\text{я точка моча}} = 70,897 + 191,167 \times X_{2\text{я точка кровь}}, \text{ где } Y \text{ и } X \text{ концентрации соталола.}$$

Увеличение содержания ЛС в сыворотке крови на 1 сопровождается его увеличением в моче на 191,167. В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 в полученной модели учтено 27,98% факторов, оказывающих влияние на значение концентрации соталола в моче. (рисунок 11, В)

Зависимость концентрации соталола в околоплодных водах / сыворотке крови беременной в 2-ой точке исследования описывается так:

$$Y_{2\text{я точка воды}} = 0,502 + 2,301 \times X_{2\text{я точка кровь}}, \text{ где } Y \text{ и } X \text{ концентрации соталола.}$$

Увеличении показателя соталола в сыворотке крови на 1 следует ожидать увеличение его концентрации в околоплодных водах на 2,301. В соответствии с

коэффициентом детерминации R^2 в полученной модели учтено 79,34% факторов, оказывающих влияние на значение ЛС в околоплодных водах. (рисунок 11, Г)

Наблюдаемая зависимость концентрации соталола в сыворотке крови / мочи беременной в исследовании 3-ей точки описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{3\text{я точка моча}} = 55,982 + 134,949 \times X_{3\text{я точка кровь}}, \text{ где } Y \text{ и } X \text{ концентрации соталола.}$$

При увеличении показателя концентрации соталола в сыворотке крови на 1 следует ожидать увеличение содержания соталола в моче на 134,949. В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 в полученной модели учтено 32,45% факторов, оказывающих влияние на значение концентрации антиаритмического препарата в моче. (рисунок 11, Д)

Исследование 4-ой точки и зависимости концентрации соталола в сыворотке крови / мочи беременной описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{4\text{я точка моча}} = 73,536 + 119,528 \times X_{4\text{я точка кровь}}, \text{ где } Y \text{ и } X \text{ концентрации соталола}$$

При увеличении концентрации соталола в сыворотке крови на 1 следует ожидать увеличение показателя содержания соталола в моче на 119,528. В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 в полученной модели учтено 13,4% факторов, оказывающих влияние на значение показателя ЛС в моче. (рисунок 11, Е)

Исследуемая зависимость концентрации соталола в околоплодных водах / сыворотке крови беременной в исследовании 4-ой точки так же описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{4\text{я точка воды}} = 0,922 + 3,024 \times X_{4\text{я точка кровь}}, \text{ где } Y \text{ и } X \text{ концентрации соталола}$$

Увеличение показателя концентрации антиаритмического препарата в сыворотке крови на 1 сопровождается увеличением содержания соталола в околоплодных водах на 3,024. В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 в полученной модели учтено 73,27% факторов, оказывающих влияние на значение показателя препарата в околоплодных водах. (рисунок 11, Ж)

Наблюдаемая зависимость показателя соталола в сыворотке крови новорожденного от концентрации ЛС в сыворотке крови беременной в 4–ой точке описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{4\text{я точка кровь новорожденного}} = 0,173 + 0,618 \times X_{4\text{я точка кровь беременной}}, \text{ где } Y \text{ и } X \text{ концентрации соталола}$$

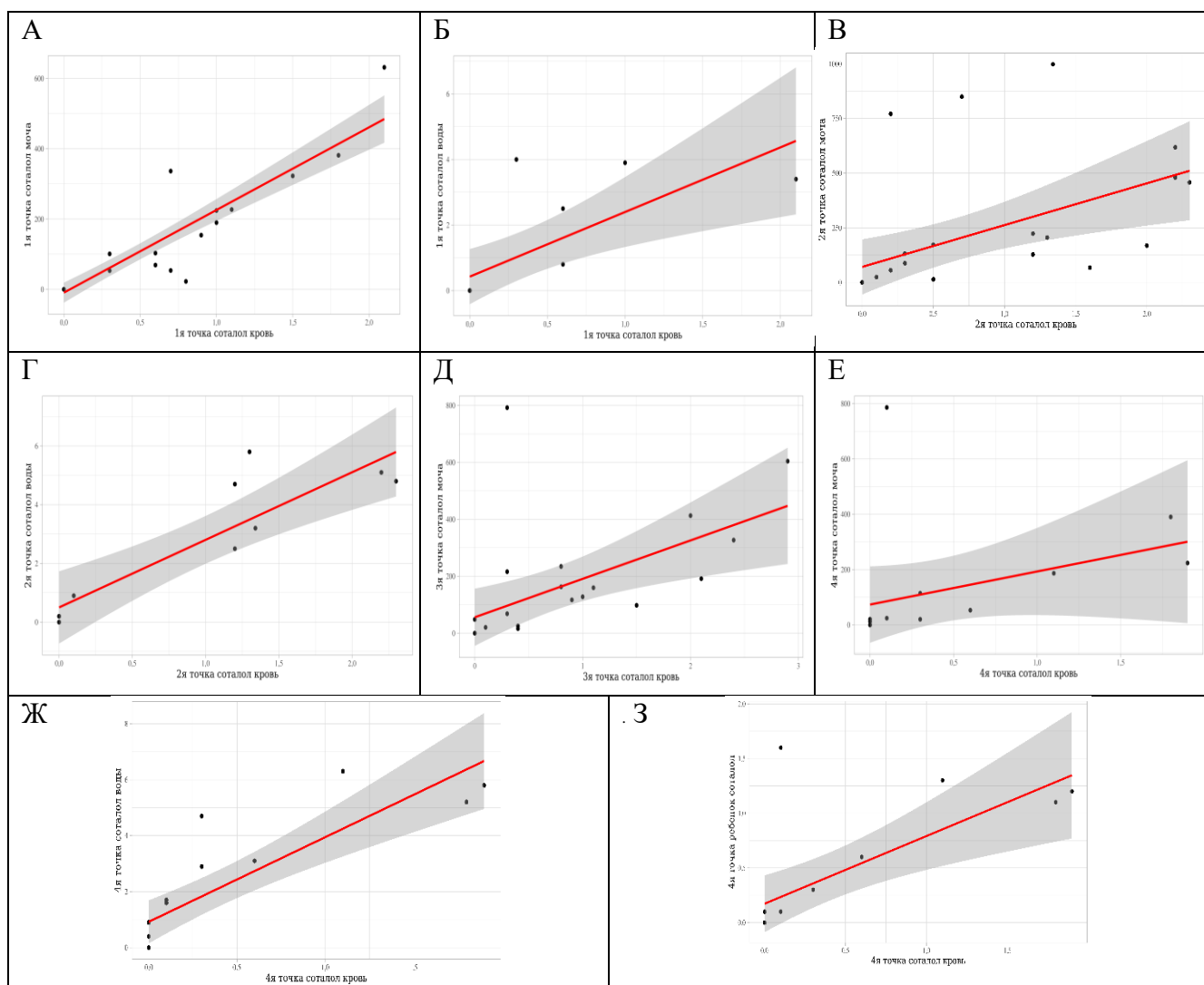
При увеличении содержания ЛС в сыворотке крови беременной на 1 следует ожидать увеличение концентрации соталола в сыворотке крови новорожденного на 0,618. В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 в полученной модели учтено 50,13% факторов, оказывающих влияние на значение соталола в сыворотке крови новорожденного. (рисунок 11, 3).

Согласно полученным данным (рисунок 11, таблица 44), линейное возрастание содержания антиаритмического препарата в организме и сохраняющаяся со сроком беременности высокая степень корреляции между уровнями соталола в сыворотке крови беременной, мочой, околоплодными водами и сывороткой крови новорожденного позволит вычислять предположительную концентрацию ЛС у плода по данным матери и концентрацию сыворотки крови матери по данным сореднания ЛС в моче. Так, математическая модель для неинвазивного терапевтического лекарственного мониторинга будет описываться уравнением:

$$Y_{\text{сыворотки крови}} = 0,003 \times X_{\text{концентрация мочи}} + 0,317, \text{ где } Y \text{ и } X \text{ концентрации соталола}$$

В то время как, математическая модель содержания соталола в сыворотке крови плода так же будет описываться уравнением:

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



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

Рисунок 11. Графики регрессионной функции, характеризующие зависимость концентрации соталола (мкг/мл) в точках исследования.

Таким образом, учитывая средний срок восстановления ритма сердцем плодом в виде полного эффекта от проводимой антиаритмической терапии ($M \pm SD$ - $6,3 \pm 4,2$ дня), соответствующий 1 точке исследования, рассчитана средняя концентрация соталола в сыворотке плода на момент восстановления ритма (таблица 45).

**Средняя концентрация соталола (мкг/мл) 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 |
| * - средняя концентрация соталола в сыворотке крови плода рассчитана согласно математической модели по данным уровня ЛС в сыворотке крови беременной | | | |

Рассчитанное соотношение концентрации лекарственного средства в сыворотке крови плода к сыворотке крови беременной и соотношение средней концентрации соталола в околоплодных водах по отношению к сыворотке плода составило 0,859-0,936 и 4,15 соответственно. Полученные данные подтверждают линейное возрастание содержания антиаритмического препарата и, сохраняющаяся со сроком беременности высокая степень корреляции между его уровнями в сыворотке крови, моче, околоплодных водах и сыворотке крови плода, делают возможным проведение неинвазивного терапевтического лекарственного мониторинга концентрации ЛС по данным исследования мочи. Следует отметить, что математическую модель содержания антиаритмического препарата в фетальной сыворотке крови и околоплодных водах потенциально можно использовать в качестве терапевтического трансплацентарного мониторинга лекарственной нагрузки плода.

Результаты работы позволяют объяснить особенности терапевтического эффекта в виде скорости наступления медикаментозной кардиоверсии, частоту развития осложнений в виде срыва ритма и объективизировать насыщающую и поддерживающую схемы трансплацентарной антиаритмической терапии.

3.3. Клинико-анамнестическая характеристика беременных в группе фетальных брадиаритмий

Критерием тяжести фетальной брадиаритмии (ФБ) является наличие АВ-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 АВ-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 12).

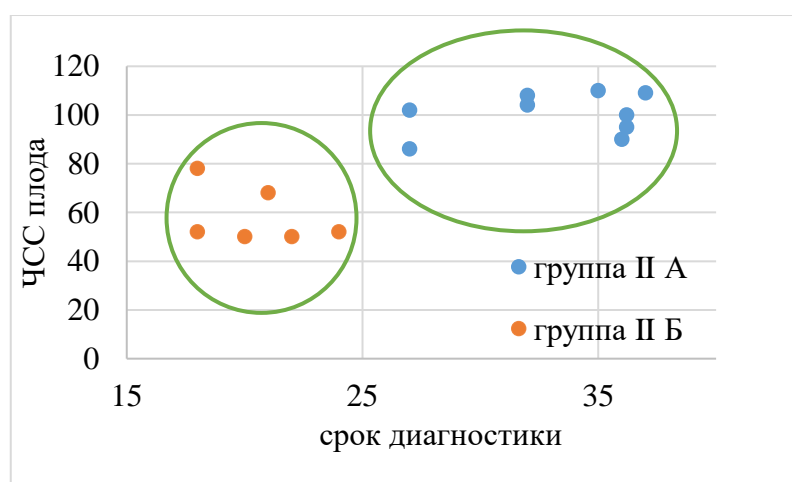


Рисунок 12. Разделение беременных с брадиаритмией у плода на две группы.

Общая характеристика беременных представлена в таблице 46. Возраст обследованных женщин варьировал от 19 до 40 лет и составил в среднем 30,3 ($\pm 5,3$) лет: в Па группе - 31,3 ($\pm 5,6$) лет, Пб группе - 28,8 ($\pm 4,0$) лет. Статистически значимых различий по возрастному составу между данными группами отмечено не было.

Таблица 46

Общая характеристика беременных

| Показатель | II А группа | II Б группа | p-value |
|-----------------------------|----------------|--------------|---------|
| Возраст беременной, лет *** | 31,3 (19 - 40) | 28,8 (22-35) | 0,823 |

| <i>Продолжение таблицы 46</i> | | | |
|--|--------------|------------|--------------|
| Первородящие* | 4 (44,4) | 4 (66,6) | 0,395 |
| Гестационный срок на момент установления диагноза ФНР, недель** | 32 (27 – 35) | 22 (19-24) | 0,080 |
| Среднее ЧСС плода, уд/мин** | 98 (89-105) | 60 (52-76) | 0,045 |
| AV блокада плода* | 0 | 6 | 0,001 |
| Неимунная водянка* | 0 | 1 | 0,833 |
| * - данные представлены как абс (%), χ^2 -тест; ** - данные представлены как Me (Q1-Q3), критерий Краскела-Уоллиса; *** - данные представлены как M \pm SD, t-критерий Стьюдента. | | | |

Все женщины проживали в одинаковых климато-географических условиях, преимущественно в центральном федеральном округе. При изучении социально-экономического статуса среди обследованных женщин статистически значимых различий выявлено не было.

Таблица 47

Частота экстрагенитальных заболеваний у обследованных женщин

| Показатель | II А группа | II Б группа | p-value |
|---|-------------|-------------|-------------|
| Аутоиммунное заболевание (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром Шегрена и др.) | 1 (11,1) | 5 (83,3) | 0,01 |
| Хроническая венозная недостаточность | 1 (11,1) | 0 (0) | >0,999 |
| Хроническая артериальная гипертензия | 1 (11,1) | 0 (0) | >0,999 |
| Заболевания мочеполовой системы (хронический пиелонефрит, хронический цистит) | 1 (11,1) | 1 (16,6) | >0,999 |
| Заболевания органов зрения (миопия высокой, средней степени) | 4 (44,4) | 2 (33,3) | >0,999 |
| * - данные представлены как абс (%), χ^2 -тест; | | | |

Как видно из представленных в таблице 47 данных, частота аутоиммунных заболеваний была статистически значимо выше в IIб группе пациенток с тяжелой брадиаритмией, ($p=0,01$). При этом у 4 из 6 (66,6%) беременных с тяжелой ФБ был диагностирован дебют аутоиммунного заболевания. При сравнительном анализе по

другим группам заболеваний не было выявлено статистически различий: так, заболевания мочеполовой системы, органов дыхания, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания щитовидной железы, а также ЛОР-органов были отмечены с одинаковой частотой.

Проведенный анализ не выявил значимых различий в значимых показателях менструальной функции. Частота встречаемости синдрома поликистозных яичников, эндометрита, наружного генитального эндометриоза сопоставима между группами.

При оценке особенностей течения I триместра беременности статистически значимых различий между группами по частоте раннего токсикоза, угрозы прерывания беременности и дисбиотических нарушений влагалищной микробиоты не было отмечено (таблица 48).

Таблица 48

Особенности течения беременности

| Показатель* | II А группа | II Б группа | p-value |
|--|-------------|-------------|---------|
| Токсикоз | 3 (33,3) | 2 (33,3) | >0,999 |
| Угроза прерывания беременности: | | | |
| в I триместре | 2 (22,2) | 3 (50,0) | 0,577 |
| во II триместре | 3 (33,3) | 0 (0) | 0,357 |
| в III триместре | 2 (22,2) | 2 (33,3) | 0,906 |
| ОРВИ в I триместре | 2 (22,2) | 3 (50,0) | 0,577 |
| во II триместре | 1 (11,1) | 2 (33,3) | 0,693 |
| в III триместре | 1 (11,1) | 0 (0) | >0,999 |
| Анемия | 1 (11,1) | 3 (50,0) | 0,095 |
| Гестационный сахарный диабет | 3 (33,3) | 1 (16,6) | 0,906 |
| Гестационная артериальная гипертензия | 1 (11,1) | 1 (16,6) | 0,759 |
| Дисбиотические нарушения влагалищной микробиоты | | | |
| в I триместре | 0 (0) | 0 (0) | >0,999 |
| во II триместре | 1 (11,1) | 1 (16,6) | 0,759 |
| в III триместре | 2 (22,2) | 3 (50,0) | 0,577 |
| Нарушение ФПК | 1 (11,1) | 3 (50,0) | 0,095 |
| Задержка развития плода | 1 (11,1) | 0 (0) | >0,999 |
| Мало-/многоводие | 0 (0) | 0 (0) | >0,999 |
| * - данные представлены как абс (%), χ^2 -тест; | | | |

Анализ особенностей течения второго триместра беременности показал, что угрожающий выкидыш и гестационный сахарный диабет несколько чаще

отмечались у пациенток с умеренной брадикардией плода (IIa группа), однако значимых различий получено не было.

При сравнении особенностей течения III триместра по частоте инфекционных осложнений беременности, антибиотикотерапии, угрожающих преждевременных родов, анемии и ОРВИ достоверных различий выявлено не было.

При динамическом УЗ-контроле у 3 из 6 (50%) беременных из IIб группы и 1 из 9 (11,1%) IIa группы отмечалось нарушение фето-плацентарного кровотока (ФПК), обусловленное проведением исследования на фоне выраженной брадикардии плода, однако достоверных различий между группами выявлено не было. В группе беременных с умеренной брадикардией данное нарушение имело транзиторный характер и спонтанно прошло до 36 недель беременности. В группе IIб у всех 3 беременных (100%) после начала специфической терапии при динамическом исследовании изменений фето-плацентарного кровотока выявлено не было. Частота диагностирования задержки развития плода, мало-/многоводия по данным УЗ-исследования была сопоставима между группами.

При сравнительном анализе результатов специальных лабораторных методов исследования (таблица 49) было выявлено, что титр аутоантител к SSA (Ro), к SSB (La), а также антиядерных антител был значимо выше в группе IIб. При оценке гормонального профиля щитовидной железы и теста толерантности к глюкозе в данных группах достоверных различий выявлено не было.

Таблица 49

Результаты иммуносерологического исследования при диагностировании ФБ

| 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 |
| Антитела к дцДНК, МЕд/мл** | 16±5 (11-20) | 21±11 (4-39) | 0,279 |
| 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. | | | |

Титры специфических анти-SSA/Ro антител, как вероятных маркеров неонатальной волчанки и ассоциированных нарушений сердечной проводимости у плода представлены на рисунке 13.

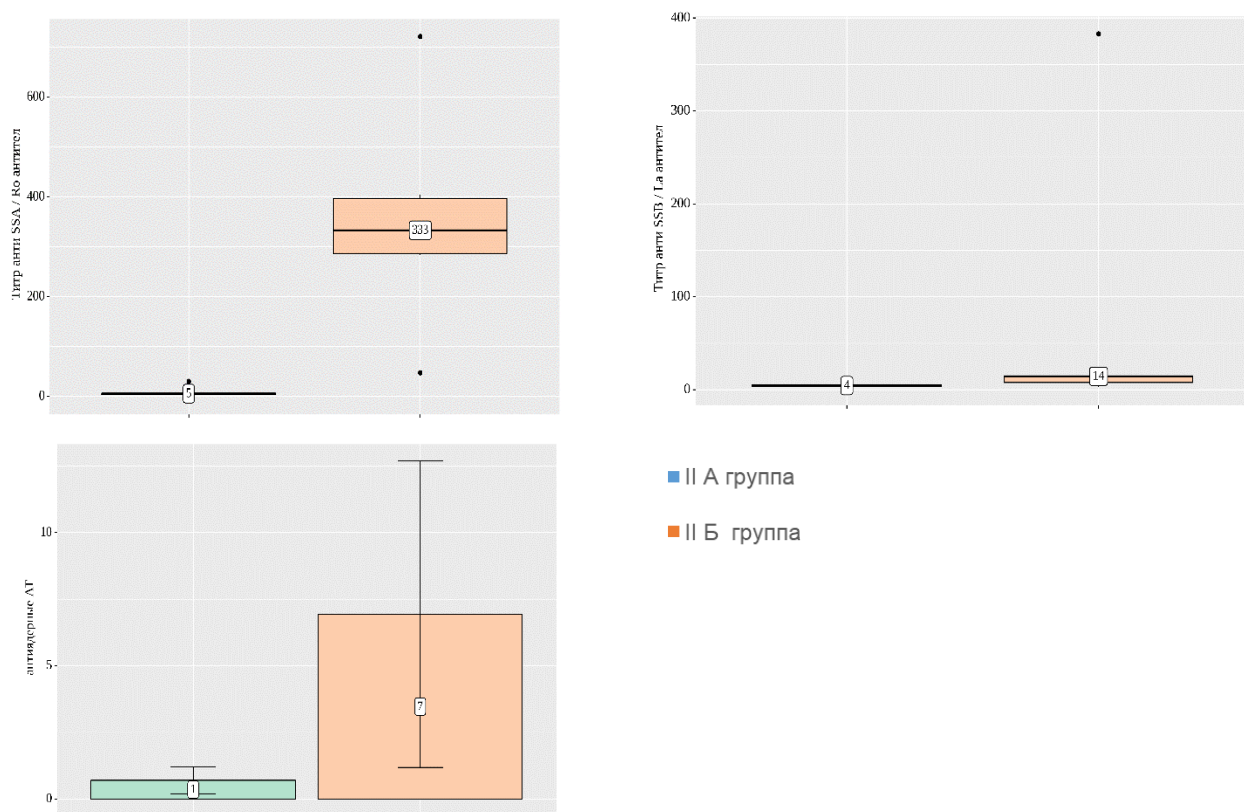


Рисунок 13. Титр анти SSA/Ro антител в группах.

Учитывая «материнский» фактор фетальной брадиаритмии, базисной была терапия аутоиммунного ревматологического заболевания, направленная на снижение общего воспалительного ответа и профилактику фиброза. Однако режимы и дозы лекарственных препаратов, проходящих через плацентарный барьер и, таким образом, воздействующих на проводящую систему сердца плода, потребовали дифференцированного терапевтического подхода с мониторингом основных параметров функционального состояния плода.

В группе тяжелой брадикардии достоверно чаще использовались эфферентные методы терапии (лечебный плазмаферез (ПА), курс из трех сеансов), пульс-терапия дексаметазоном, прием глюкокортикостероидов (метипред) и гидроксихлорохина (плаквенил) в качестве базисной терапии. (таблица 50).

Количество проводимых курсов лечебного плазмафереза и пульс-терапии системными кортикостероидами определялось индивидуально и зависело от тяжести нарушения ритма сердца плода и динамики титра аутоантител на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии. Так, в связи с прогрессированием степени АВ блокады плода и нарастанием титра анти-SSA(Ro) и анти-SSB (LA) антител, повторного курса эфферентных методов терапии потребовали 4 из 6 беременных (66,6%).

На фоне комплексной терапии при динамическом контроле сохранялся высокий титр аутоантител, однако у 2х из 6 беременных (33,3%) отмечалась регрессия AV блокады до 1-2 степени, а в остальных 4 случаях (66,6%) не отмечалось прогрессирования сердечной недостаточности и прогрессирования/или развития неиммунной водянки, что позволило пролонгировать беременность до доношенного срока.

В двух случаях (33,3%) тяжелой ФБ (Пб группа) в связи с ЧСС плода ниже 55 уд/мин применялись селективные В2-адреномиметики (кленбутерол), впоследствии новорожденным потребовалась установка электрокардиостимулятора в первые сутки жизни (таблица 50).

Таблица 50

Дифференцированные методы терапии

| Показатель | II А группа | II Б группа | p-value |
|--|-------------|-------------|--------------|
| Эфферентные методы лечения | 0 (0) | 5 (83,3) | 0,002 |
| Пульс-терапия, глюкокортикостероиды | 0 (0) | 5 (83,3) | 0,002 |
| Постоянная терапия (глюкокортикостероиды) | 1 (11,1) | 5 (83,3) | 0,01 |
| Иммуноглобулин человеческий нормальный | 0 (0) | 2 (33,3) | 0,14 |
| В-адреномиметики | 0 (0) | 2 (33,3) | 0,14 |
| * - данные представлены как абс (%), χ^2 -тест; | | | |

Частная модель индивидуального подбора терапии на примере беременной Ш.

Из анамнеза известно, что у пациентки с 2010 года диагностирован ревматоидный артрит, женщина получала системные кортикостероиды, однако в

2015 году в связи с планированием беременности и хорошим самочувствием по собственной инициативе отменила получаемую терапию.

В сроке 23 недель беременности в связи с брадикардией плода с частотой сердечных сокращений до 68 ударов в минуту проводилось дообследование для уточнения диагноза и определения тактики дальнейшей терапии. В сроке 24 недели диагностирован синдром Шегрена, высоко позитивные Ro/SSA (571,9 ЕД/л) и La/SSB- антитела (510,6 ЕД/л), инициирована терапия метипредом 4мг и плаквенилом 400мг.

Учитывая высокий риск развития AV блокады 3 степени плода в сроке беременности 24-25 недель проведено 3 курса лечебного плазмафереза, пульс терапия 32 мг дексаметазона. По данным ультразвукового исследования ЧСС плода в динамике отмечалась стойкая тенденция к учащению сердечных сокращений с 70-112 уд/мин до проведения эфферентных методов терапии до 148 уд/мин с редкими наджелудочковыми экстрасистолами к моменту выписки из стационара. К 30 неделе гестации отмечалось нарастание титра аутоантител на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии, прогрессирование нарушения ритма сердца плода (по данным УЗ-исследования ЧСС плода 116-119 уд/мин, частая наджелудочковая экстрасистолия по типу три/бигеминии), в связи чем проведен 2 сеанс лечебного плазмафереза и пульс терапия 32 мг дексаметазона. К 38 неделе беременности достигнут стойкий клинический эффект в виде сохранения синусового ритма до родоразрешения (таблица 51).

Таблица 51

Динамика титра антител и ЧСС плода на фоне лечения на примере беременной Ш.

| Параметры | Титр антител, ЕД/л, при сроке беременности | | | | | |
|---------------------|--|--------------------|---------|--------------------|---------|---------|
| | 24 | 26 1-й сеанс ПА | 28 | 30 2-й сеанс ПА | 33 | 38 |
| Антитела к SSA (Ro) | 571,9 | 405 | 473,4 | 478 | 486 | 248,1 |
| Антитела к SSB (LA) | 510,6 | 383 | 531,4 | 1362 | 336 | 261,5 |
| ЧСС плода, уд/мин | 68-94 | 70-112 | 132-148 | 110-119 | 128-145 | 135-144 |

В Па группе в 8 из 9 случаев (88,8%) назначения специфической терапии не потребовалось в связи с отсутствием развития неиммунной водянки плода и/или транзиторными эпизодами фетальной брадиаритмии по данным мониторинга за состоянием плода.

Метод родоразрешения определялся степенью выраженности ФБ. Так, учитывая стабильное состояние плода и ЧСС выше 95-100 уд/мин, роды через естественные родовые пути произошли у 4х из 9-ти (44,5%) Па и у одной из 6 беременных (16,7%) Пб группы. В остальных случаях в связи с выраженной брадикардией плода, признаками АВ-блокады 2-3 степени, было произведено оперативное родоразрешение путем кесарева сечения (55,5 и 83,3%, соответственно). Средний срок при родоразрешении в обеих группах составлял 38,4 ($\pm 1,1$) недель. Достоверных различий в сроках и методах родоразрешения между исследуемыми группами не было.

При изучении неонатальных исходов, представленных в таблице 52, не было выявлено статистически значимых различий по оценке состояния по шкале Апгар на 1 и 5 мин, длине и массе тела при рождении и при выписке.

Таблица 52

Данные новорожденных и неонатальные исходы

| Показатель | II А группа | II Б группа | p-value |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------|
| Масса при рождении, г* | 3130 \pm 419 (2779-3480) | 3245 \pm 302 (2764-3726) | 0,637 |
| Масса при выписке, г* | 3186 \pm 462 (2799-3572) | 3541 \pm 272 (3107-3975) | 0,192 |
| Длина, см* | 50 \pm 3 (48-53) | 51 \pm 1 (49-54) | 0,562 |
| Оценка по шкале Апгар на 1 минуте** | 8 (7-8) | 7 (7-8) | 0,919 |
| Оценка по шкале Апгар на 5 минуте** | 9 (8-9) | 8 (8-9) | 0,692 |
| ЧСС минимальная, уд/мин* | 104 \pm 35 (74-133) | 86 \pm 21 (52-119) | 0,376 |
| ЧСС средняя, уд/мин* | 124 \pm 38 (93-156) | 96 \pm 24 (58-135) | 0,215 |
| Маркер повреждения миокарда: тропонин* | 0,070 \pm 0,069 (-0,101-0,242) | 0,266 \pm 0,144 (-0,091-0,624) | 0,100 |
| N-терминальный натриуретический пептид* | 7634 \pm 5048 (-98-15966) | 9231 \pm 6056 (-5813-24275) | 0,769 |
| Установка электрокардиостимулятора*** | 0 (0) | 4 (66,7) | 0,024 |

*- данные представлены как $M \pm SD$ (95% ДИ), t-критерий Стьюдента;
 **- данные представлены как Me (Q1-Q3), критерий Краскела-Уоллиса;
 *** - данные представлены как абс (%), χ^2 -тест.

При оценке маркеров повреждения миокарда (тропонин, МВ фракция креатинфосфокиназы, N- терминальный натриуретический пептид, антитела к кардиомиоцитам), наибольший титр был отмечен в группе тяжелой ФБ, однако достоверно значимых различий не было выявлено.

У 3 из 9 (33%) новорожденных Па группы были диагностированы множественные пороки развития сердечно-сосудистой и легочной систем; 4 из 9 (44%) - сохранили нарушение ритма сердца после рождения в виде синусовой брадикардии, неполной блокады правой ножки пучка Гиса или WPW синдрома. При дальнейшем проспективном наблюдении по данным холтеровского мониторирования у 2 из 9 (22%) новорожденных с нарушением ритма сердца в виде синусовой брадикардии отмечены эпизоды удлинения QT-интервала свыше 450 мс. Лишь у 2 из 9 (22%) новорожденных данных за неонатальное нарушение ритма сердца не было отмечено.

Диагностированное внутриутробно нарушение ритма сердца в виде AV блокады 3 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. Отмечены достоверные ($p=0,043$) различия в доле новорожденных Па и Пб группы в необходимости установки электрокардиостимулятора (ЭКС) в первый месяц жизни. Во Пб группе кардиохирургическая помощь потребовалась 4 из 6 новорожденных (66,6%); при этом в одном случае после имплантации ЭКС сердце новорожденного не ответило на навязанный ритм в связи с тяжелой аритмогенной дисфункцией миокарда и возрасте двух суток жизни в связи с прогрессирующей сердечно-легочной недостаточностью на фоне кардиотонической и вазопрессорной терапии с

максимальными дозами диагностирована клиническая смерть. ВIVa группе ни одному новорожденному не потребовалась установка ЭКС.

Двое новорожденных Пб группы (33,3%) в течение первого месяца жизни наблюдались по поводу блокады правой ножки пучка Гиса и атриовентрикулярной блокады 1 и 2 степени (Мобитц 1, Мобитц 2).

Терапия новорожденных определялась видом нарушения ритма и частотой сокращения сердца, так, назначения глюкокортикостероидов потребовали 28% детей из Пб группы и 10% из Па группы, а 40% новорожденных из Па группы не потребовали назначения специфической терапии, проводилось динамическое наблюдение. Необходимость в проведении антибактериальной терапии в обеих группах была сопоставима и составляла 20%.

При дальнейшем проспективном наблюдении новорожденных с тяжелой брадиаритмией отмечалось снижение титра анти SSA/Ro и анти SSB/La антител в крови (рисунок 14).

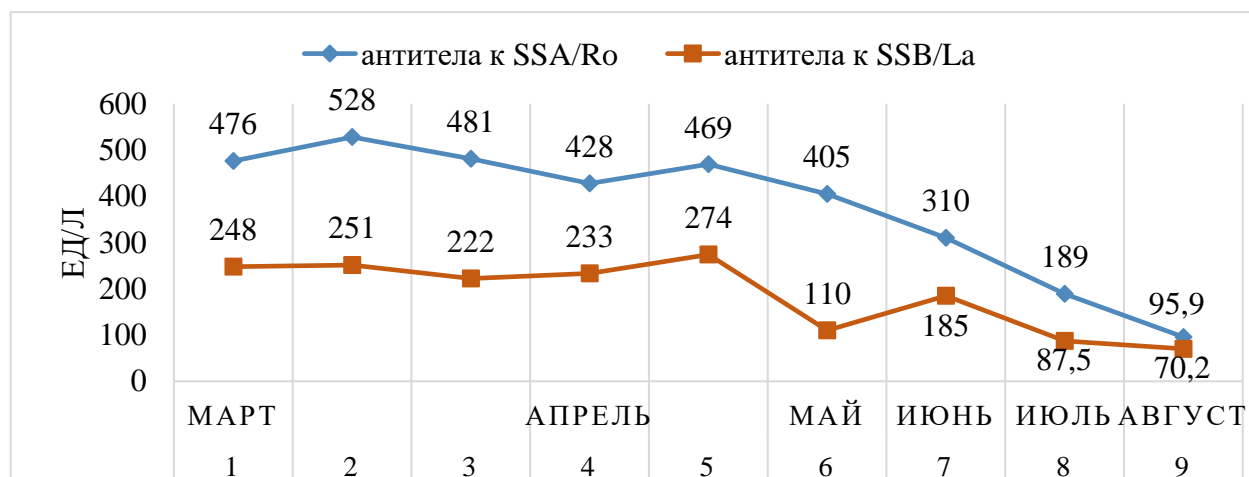


Рисунок 14. Динамика титра аутоантител в крови новорожденного Ш. из группы Пб.

Проведенное исследование демонстрирует значимость разделения фетальной брадиаритмии по степени выраженности брадикардии плода. Полученные результаты доказывают этиопатогенетическую роль системного аутоиммунного ревматологического заболевания беременной в группе тяжелой брадиаритмии, что позволяет выделять группы высокого риска и показывает необходимость динамического контроля ритма сердца с целью ранней диагностики заболевания

проводящей системы сердца плода. Идентификация вида и причины фетальной брадиаритмии способствует выбору схемы патогенетической терапии, прогнозу возможного развития неиммунной водянки плода и риска необратимости последствий для проводящей системы сердца, что обеспечивает комплексный и индивидуальный подход к терапии при данной фетальной патологии.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Фетальные тахикардии.

Распределение структуры фетальных нарушений ритма в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России согласуется с данными литературы, так, экстрасистолия, описанная рядом авторов в 15-32% случаев ФНР, в нашем исследовании составила 29,2% от всех диагностированных заболеваний проводящей системы сердца плода, а наджелудочковая тахикардия и трепетание предсердий составили 70,2% от всех плодов с нарушением ритма сердца, так же отражая общемировую тенденцию [14,35,48,111–113]. Средний срок диагностики тахикардии составлял $30,4 \pm 3,8$ недель и так же был сопоставим с данными литературы [10–12].

Следует отметить, что в нашем исследовании в ретроспективной (Iб) группе не регистрировались постоянные формы нарушения ритма по типу тахикардии, отягощенные неиммунной водянкой плода, имели место пароксизмальные ФНР, возникшие в сроке беременности близком к доношенному и не вызвавшие сердечную недостаточность плода. Данная особенность, вероятно, связана с отсутствием высокой осведомленности врачей ультразвуковой диагностики и акушеров-гинекологов в диагностике нарушения ритма сердца плода. Так же, следует отметить, что в случае возникновения жизнеугрожающей тахикардии и, как следствие, быстрого развития сердечной недостаточности без трансплацентарной антиаритмической терапии с последующим фатальным исходом, отсутствуют объективные критерии установки аритмогенной причины внутриутробной смерти [37,114–116].

Частота антенатальной гибели плода в сроке от 20 до 40 недель беременности составляет по разным данным от 4,8 до 5,3 на 1000 плодов в год [37,114–116]. Из них почти каждой второй причиной (до 43,2%) внутриутробной гибели является наличие критического врожденного порока развития в сочетании с хромосомными аномалиями, а каждой третьей (до 32%) аномалия плаценты и пуповины, включающие преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты и

плацентарную недостаточность [114]. По данным гистопатологического исследования плаценты и плода, среди причин, не связанных с аномалиями развития, на первое место (до 19%) [116] выходит восходящая инфекция и закономерные септические осложнения, приведшие к фатальным последствиям. По данным литературы, наибольшая смертность от данной причины регистрируется в сроках беременности 22 и 29-32 недели и, следует отметить совпадение последнего пика заболеваемости со средним сроком дебюта нарушения ритма сердца плода [116]. В группе антенатальных потерь, не связанных аномалиями развития, J. Man и соавт. в 2016г в своей работе отмечают наличие гистологических изменений плаценты не определенного значения для объяснения причины гибели плода в 20% случаев [116]. Вышеописанные данные не исключают, что истинная частота жизнеугрожающих нарушений ритма сердца у плода может значительно возрастать. Учитывая отсутствие объективного теста для определения роли аритмогенного фактора в конкретном случае гибели плода, ранняя диагностика начало терапии заболевания проводящей системы сердца плода является предметом дальнейших исследований.

В настоящее время недостаточно изучен этиологический фактор в развитии тахиаритмии плода, в связи с чем проведено детальное изучение анамнеза в развитии ФНР в группах беременных женщин. Согласно полученным данным, межгрупповой анализ антропометрических данных, паритета, гинекологического анамнеза и особенностей менструальной функции не показал статистических различий. Следует отметить, что беременные с физиологически протекающей беременностью имели статистически значимый низкий инфекционный индекс ($p < 0,001$) по сравнению с беременными с ФНР. Известное влияние тиреотропного гормона на сердечно-сосудистую систему в виде дисметаболических изменений, ослабления инотропной и хронотропной функций миокарда, а также ассоциации с нарушением ритма сердца в 30-60% случаев заболевания позволило провести анализ частоты диагностики субклинического гипотиреоза в группах беременных и его влияния на проводящую систему сердца плода [117–119]. Результаты нашей

работы показали 18,0-18,4% встречаемость в группе беременных с нарушением ритма плода и новорожденного, что значительно превышает заболеваемость при не осложненном течение беременности (до 15%) и почти в 7 раз превосходит таковую вне беременности (2,0-2,5%) [120–122]. Вышеописанные данные ассоциации фетальной аритмии и гипофункции щитовидной железы у беременной позволяют выделить данное заболевание в качестве фактора риска развития заболевания проводящей системы сердца плода.

Описание серии случаев вирусного заболевания и последующего нарушения ритма сердца плода по данным Hoi-Shan Chan et al. 2001г, Savarese et al. 2008г, Бокерия Е.Л. и соавт. 2008г, Takahashi et al. 2011г, Dejoj et al. 2015г позволяет обратить внимание на инфекционный анамнез беременной женщины, однако ассоциация бактериальной инфекции и заболевания проводящей системы сердца плода требует проведения дальнейших исследований [4–9,37]. Детальная оценка частоты осложнений течения беременности показала наиболее высокую заболеваемость беременных с нарушением ритма сердца плода/новорожденного во II и III триместрах гестации, что соответствует срокам дебюта нарушения ритма сердца плода. Анализ особенностей течения II триместра показал наиболее частую заболеваемость беременных повторными ОРВИ ($p=0,025$), бессимптомной бактериурией ($p=0,053$) и нарушением микрофлоры влагалища ($p=0002$) в группе женщин с фетальным нарушением ритма. Наиболее часто угрожающие преждевременные роды так же осложняли течение беременности с фетальным нарушением ритма ($p=0,013$).

Комплексное обследование, включающее в себя микробиологическое обследование отделяемого влагалища, оценку результатов фемофлор-16, микроскопическое и ПЦР исследование околоплодных вод, позволило выделить потенциальный инфекционный агент у 25 из 30 (83,33%) беременных с фетальным нарушением ритма сердца плода. Следует отметить, что частота выявления нарушения микрофлоры влагалища по данным микробиологического исследования отделяемого составила 46,67 – 63,33%, что минимум в дважды

превышает данный показатель по данным Naahr et al. в 2016г. и Reiter et al в 2016г (7 - 30%) [123,124] при физиологически протекающей беременности, что позволяет выделить нарушение микрофлоры влагалища в качестве фактора риска заболевания проводящей системы сердца плода и новорожденного [123].

Сопоставление полученных данных об ассоциации заболеваемости и осложнений течения беременности со средним сроком диагностики нарушения ритма сердца плода подтверждает инфекционную теорию возникновения данного заболевания и позволило разработать алгоритм обследования при диагностике ФНР (приложение 2) и, в последующем, выделению группы высокого риска заболевания проводящей системы сердца плода.

Особого внимания заслуживают результаты сопоставления частоты диагностирования хронической и гестационной артериальной гипертензии, так наибольшее значение данной группы осложнений отмечено в группе с физиологическим течением беременности ($p=0,006$). Данные различия, вероятно, обусловлены проводимой трансплацентарной терапией, так прием беременной неселективного β -блокатора, который, помимо прямого антиаритмического действия, может оказывать гипотензивный эффект, связанный с уменьшением симпатической стимуляции периферических сосудов, снижением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, восстановлением чувствительности барорецепторов дуги аорты и влиянием на центральную нервную систему [125]. Данные O'Hare et al. об успешной терапии гестационной артериальной гипертензии также показывают, что прием соталола, в том числе с целью медикаментозной кардиоверсии ритма сердца плода, способствует профилактике и терапии повышения артериального давления у беременной [126,127].

Срок и метод родоразрешения определялись по совокупности акушерских показаний и состоянию плода. Очевидно, что наибольшая частота самопроизвольных родов (62% против 48,9% и 47,7%) и наименьшая частота оперативного родоразрешения (16% против 21,3% и 25,6%) отмечалась в группе беременных с физиологически протекающей беременностью. Следует отметить,

что минимальный срок родоразрешения (31⁰ неделя) и высокая частота оперативного родоразрешения (28,9%) в экстренном порядке зарегистрированы в ретроспективной группе беременных с не диагностированным ФНР, что, вероятно, связано с дебютом нарушения ритма по данным тестов функциональной диагностики в совокупности с субоптимальной оценкой патологического типа кариотокографии. Описанный по данным Jaeggi, E. T et.al в 2011г [113] средний срок родоразрешения составлял 37.3 ± 2.5 нед был сопоставим с нашими данными $38,3 \pm 1,6$ нед. Частота преждевременного родоразрешения, зарегистрированная в 20,4% случаев по данным Takekazu Miyoshi et al в 2019г [128], по нашим данным в ретроспективной и проспективной группах составила 23,4% и 12,3% соответственно. Полученные результаты показывают эффективность проводимой трансплацентарной терапии, позволяющие снизить частоту необоснованного преждевременного родоразрешения в 2 раза и пролонгировать беременность до доношенного срока, тем самым улучшая перинатальные показатели.

Одним из этапов работы была оценка эффективности трансплацентарной антиаритмической терапии фетальной аритмии. Полученные результаты неполной медикаментозной кардиоверсии нарушения ритма регистрировались в 85,71-91,89% случаев и показали сопоставимые результаты в группах ФНР. Полная медикаментозная кардиоверсия достигалась в 34,6-71,4% случаев и значимо чаще регистрировалась в группах с НЖТ и ТП плода ($p=0,027$). Полученные результаты подтверждаются данными ряда авторов и показывают сопоставимую частоту медикаментозного восстановления ритма в 27,8-96% и 38-86% при отсутствии и наличие сопутствующей неиммунной водянки плода соответственно. [15–17,111].

Известные риски неонатальной смертности и подверженности респираторными заболеваниями и заболеваниями желудочно-кишечного тракта, зависящими от половой принадлежности новорожденного, позволили обратить внимание на гендерные различия в группе новорожденных с нарушением ритма сердца [129–131]. Согласно нашим данным, в группах с фетальной аритмией чаще встречались новорожденные мужского пола, однако статистически значимых

различий выявлено не было. Сопоставление групп по масса-ростовым показателям новорожденных не выявило сопоставимые значения, а закономерно большая сумма баллов как на 1-й, так и на 5-й минуте в группе беременных с физиологически протекавшей беременностью ($p < 0,001$), связана с отсутствием влияния нарушения ритма в антенатальном и раннем неонатальном периоде. Последующее сравнение длительности госпитализации в неонатальные отделения новорожденных показало минимальные значения в III группе (Me - 4 дня) в отличие от групп детей с неонатальным нарушением ритма (Me значений в I группе - 8 дн, в II группе - 13 дн). Данный срок госпитализации новорожденных с заболеванием проводящей системы сердца объяснялся необходимостью дообследования с последующим адекватным подбором антиаритмической терапии в условиях стационара.

В ходе исследования проведен детальный анализ влияния типа нарушения ритма на особенности течения заболевания проводящей системы сердца в антенатальном и неонатальном периодах. Сравнение осложнений ФНР представило сопоставимые результаты между типами нарушений ритма и показало почти двукратное уменьшение частоты регистрации неиммунной водянки плода в нашем исследовании по сравнению с данными Yuan et al. 2019г и O'Leary et al. в 2020г (18,4% против 30-50%) [12–14]. Детальная оценка показала большую вероятность развития сопутствующего гидроперикарда, гидроторакса и анасарки в группе НЖТ, тем не менее только частота развития асцита выявила статистически значимые различия. Полученные данные, вероятно, объясняются ранней диагностикой фетального нарушения ритма и своевременным началом трансплацентарной антиаритмической терапии с целью предотвращения и/или регресса явлений сердечной недостаточности плода [36,43,113].

Имеющиеся данные ряда авторов о частоте динамического наблюдения без использования лекарственных препаратов в группе фетальной экстрасистолии подтверждаются нашими результатами [1,7,8,34], так, в 53,8% случаев ($p < 0,001$) проведение антенатальной антиаритмической терапии не потребовалось.

Позитивные результаты ряда авторов, показывающие использование внутривенных форм антиаритмических препаратов дигоксина для быстрого дигиталисного насыщения и восстановления ритма сердца плодом [11,50,57,58,125] использовались в нашей работе. Так, учитывая наличие неиммунной водянки плода, наиболее часто ассоциированной с наджелудочковой тахиаритмией, выраженный отечный синдром плода и плаценты, уменьшение степени трансплацентарного переноса лекарственных средств, использовалась внутривенная форма дигоксина с положительным эффектом в виде медикментозной кардиоверсии и регресса неиммунной водянки плода.

Одним из этапов анализа эффективности проводимой трансплацентарной антиаритмической терапии (ТАТ) была оценка частоты срыва ритма плодом как на прежней терапии, так и при попытке снижения дозировки антиаритмического препарата. Следует отметить, что отсутствие данного осложнения регистрировалось сопоставимо между группами ($p=0,304$), а частота срыва ритма на снижении дозировки лекарственного средства статистически чаще отмечалась в группе фетальной НЖТ ($p=0,015$). Подтвержденные данными литературы, полученные результаты показывают сложность в проводимом индивидуальном подборе как стартовой схемы трансплацентраной терапии, так и схемы снижения дозировки ЛС в группах новорожденных [27,49,111].

Описанный рядом авторов позитивный результат самостоятельного домашнего контроля ритма сердца плода позволил продолжить индивидуальный подход к терапии нарушения ритма сердца плода в течение всего срока беременности [27,129]. Так, каждая беременная в процессе ТАТ на стационарном и амбулаторном этапах, помимо ультразвукового и кардиотокографического контроля ритма сердца плода, проводила динамический контроль ЧСС плода при помощи фетального карманного доплера самостоятельно и ежедневно передавала данные лечащему врачу и перинатальному кардиологу. Таким образом наша работа подтвердила данные Cuneo V. et al. в 2018г в возможности своевременной оценки

эффективности проводимой терапии и, при необходимости, оперативного решения смены терапии и/или изменения дозировки лекарственного средства [132].

Необходимо отметить, что 40,5% новорожденных с ФНР и антенатально достигнутой стойкой медикаментозной кардиоверсией не имели нарушения ритма сердца в неонатальном периоде, и, при стойком восстановлении сердечного ритма у плода, неимунная водянка характеризовалась антенатальным регрессом. Более сложный и длительный подбор индивидуальной антиаритмической терапии до достижения стойкой медикаментозной кардиоверсии у группы новорожденных с НЖТ на антенатальном этапе сохраняется и после рождения, так частота использования АТФ и кордарона была наибольшей в группе новорожденных с НЖТ, а назначение пропafenона в 100% случаев было группе детей с НЖТ.

Эхокардиография является одним из методов оценки состояния сердечно-сосудистой системы как плода, так и новорожденного в процессе ранней адаптации. Наличие тахиаритмии в анте/неонатальный период, сопровождающееся развитием характерным спектром эхографических изменений и подтвержденное в работах Беспаловой Е.Д., и соавт. в 2003г и Sonesson S. et al. в 2016г, предопределило полученные различия в группах новорожденных [38,133]. Снижение сократительной способности миокарда правого желудочка (ПЖ) вследствие высокой частоты сердечных сокращений сопровождалось статистически значимым ($p < 0,001$) увеличением размеров ПЖ сердца новорожденных Ia и Ib групп. Закономерное прогрессирующее увеличение конечных диастолических размеров полостей камер сердца и появление недостаточности на атриовентрикулярных клапанах позволило отметить значимые различия в частоте регургитации на трикуспидальном клапане ($p < 0,001$) Ia и Ib групп новорожденных. Выраженная недостаточность трикуспидального клапана, перегрузка правого предсердия и увеличенный сброс крови через открытое овальное окно предопределили полученные статистические различия ($p < 0,001$) в размерах правого предсердия и межпредсердного сообщения в группах новорожденных с анте/неонатальным нарушением ритма сердца. Следует

отметить, что описанный характерный спектр эхографических изменений у плодов с фетальной тахикардией был наиболее выражен при диагностике трепетания предсердий плода, а наименьшие показатели ремоделирования сердца и степени регургитации на атриовентрикулярных клапанах при фетальной экстрасистолии. Полученные данные, вероятно, объясняются отсутствием достижения полной медикаментозной кардиоверсии на фоне проводимой трансплацентарной терапии при ГП, а наиболее частый неполный эффект от ТАТ в виде урежения ритма сердца до 120-150 уд/мин при сохранении трепетания предсердий способствуют поддержанию соответствующих эхографических изменений. Имеющиеся данные Gussman W. et al в 2014г о возможности регистрации периодов восстановления синусового ритма с последующим подсчетом количества эпизодов и их продолжительности (сек./мин.) в течение всего времени исследования были подтверждены в нашей работе. Данные кардиотокографической кривой информативны в качестве критерия эффективности проводимой патогенетической и трансплацентарной антиаритмической терапии [12,41,134].

Генотипирование по ABCB1

Гены детоксикации ксенобиотиков обеспечивают всасывание и выведение из организма большого числа лекарственных средств, применяемых в клинической практике. Знание варианта полиморфизмов данных генов у пациента представит информацию об индивидуальных особенностях фармакокинетики ЛС и, как следствие, возрастающем риске заболеваний и патологических состояний [21,22,24,68,94,135,136].

В нашей работе выполнено определение полиморфизма гена ABCB1 в крови 30-ти беременных и 18-ти новорожденных и его влияния на течение беременности и фетального/антенатального нарушения ритма. Анализ особенностей течения беременности у пациентов с носителем аллеля С (генотипы ТС и СС) показал более высокую частоту угрожающего выкидыша и токсикоза средней степени тяжести, анемии, угрожающих преждевременных родов, и терапии бак.вагиноза. Следует

отметить, что 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. Полученные результаты подтверждаются данными Луниной С.Н. и соавт в 2016г., авторами показана высокая частота таких осложнений течения беременности как угрожающий выкидыш и угрожающие преждевременные роды при генотипе СС полиморфного маркера С3534Т гена детоксикации ксенобиотиков АВСВ1 [137]. Вышеописанные данные объясняются повышением экспрессии гена АВСВ1, увеличением количества мембранных транспортёров и, как следствие, снижением всасывания лекарственных средств/макро/микроэлементов энтероцитами тонкого и толстого кишечника в совокупности с активным их выведением почками и печенью. Однако, учитывая наличие в доступной литературе единичных работ по данной теме, необходимо продолжить проводимые исследования.

Описанные в работе Murielle Vochud et al. в 2008г. противоречивые данные об ассоциации вариантов полиморфизма генов АВСВ1 и функции почек сделали возможным провести анализ результатов скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в группах по полиморфизму гена детоксикации [23]. В ходе исследования установлены существенные различия между группами ТТ и СС по уровню креатинина в сыворотке крови ($p = 0,03$), СКФ по формуле MDRD ($p = 0,011$) и формуле СКД-ЕРІ ($p = 0,01$). Тем временем, скорость клубочковой фильтрации с учетом средней площади тела ($1,73 \text{ м}^2$) по формулам MDRD и СКД-ЕРІ, а также уровень креатинина в сыворотке крови отмечались наибольшими в группе беременных с гетерозиготным вариантом полиморфизма ТС гена АВСВ1. Полученная разница в скорости выведения препаратов в группах пациентов по полиморфному маркеру С3435Т гена АВСВ1 подтверждается данными Murielle Vochud et al. , однако, учитывая наличие в доступной литературе единичных работ по данной теме, необходимо проведение дальнейших исследований.

Параллельным этапом данной работы была оценка переносимости проводимой лекарственной терапии фетальной тахикардии. Побочные эффекты у

беременной, требующие отмены и/или снижения дозировки антиаритмического препарата, встречались в 1,6 раза реже данных Moatassim et al 2018г и Chimenea et al 2021г и составили 23,3% против 30-38,8% [59,60]. Данные побочные эффекты в виде диспептических расстройств, нарушения стула и головной боли купировались самостоятельно при снижении дозировки препарата. Побочные эффекты приема антиаритмических препаратов со стороны сердечно-сосудистой системы представлены депрессией сегмента ST, удлинением интервала PR и развитием проаритмогенного эффекта (экстрасистолии, тахикардии, AV блокада). В связи с чем, трансплацентарная антиаритмическая терапия нарушения ритма сердца плода сопровождалась динамическим контролем ЧСС матери и результатов электрокардиографии в 12 отведениях для исключения заболеваний и осложнений, ограничивающих дальнейшую ТАТ. В ходе работы был выполнен анализ частоты сердечных сокращений беременной до начала приема антиаритмических препаратов и в ходе проведения ТАТ. Согласно полученным данным, при оценке ЧСС на 12е сутки ТАТ в зависимости от вариантов полиморфизма, нами были установлены статистически значимые различия в группах TT и CC ($p = 0,011$). При оценке показателя ЧСС до начала приема ЛС, а также на третьи, шестые и девятые сутки ТАТ, не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,762$; $p=0,406$, $p = 0,998$, $p = 0,396$ соответственно). Сравнение данных расшифровки ЭКГ в зависимости дня проведения исследования (3, 6, 9 и 12 сутки) и полиморфизма ABCB1 показало большую частоту нарушений реполяризации в группе TT, однако значимых различий ($p = 0,56$, $p = 0,805$, $p = 0,52$, $p = 0,496$ соответственно) выявить не удалось. Полученные различия в частоте сердечных сокращений и неспецифических изменений электрокардиограммы в группе беременных с генотипом TT объясняются более низкой экспрессией гена ABCB1, предопределяющей сниженное количество Pgp в кишечнике, печени, почках и эндотелии гистогематического барьера. В данном случае, при назначении среднетерапевтических доз ЛС, являющихся субстратами гликопротеина-P, наблюдаются более высокие концентрации ЛС в плазме крови из-за увеличения

биодоступности, за счет более полного всасывания энтероцитами тонкого и толстого кишечника, и угнетения выведения почками и печенью, и как следствие более выраженного влияния на сердечно-сосудистую систему беременной [18,24,70].

В ходе работы впервые был проведен анализ влияния варианта полиморфизма гена детоксикации ABCB1 плода/новорожденного на длительность течения и особенности терапии нарушения ритма. Гомозиготный вариант TT полиморфизма C3435T плода показывает вероятную ассоциацию с более ранним ответом на трансплацентарную антиаритмическую терапию и срывами ритма при попытке снижения дозировки лекарственного средства. Детекция аллеля T полиморфного маркера C3435T у новорожденного показала ассоциацию с длительностью динамического наблюдения и последующего многоэтапного подбора антиаритмической терапии новорожденному, а спонтанное восстановление ритма после рождения отмечено у новорожденных с аллелем CC гена ABCB1. Полученные противоречивые постнатальные данные описаны рядом авторов [138,139], обусловлены различиями в экспрессии гена, количества мембранных транспортеров и зависят от гестационного и неонатального возраста. Вместе с тем для окончательного подтверждения ассоциации полиморфного маркера C3435T гена ABCB1 и особенностей течения фетальной аритмии требуются рандомизированные контролируемые исследования.

Терапевтический лекарственный мониторинг

Проведение трансплацентарной антиаритмической терапии препаратами, в том числе с узким «терапевтическим окном», предполагает проведение лекарственного мониторинга и рационального дозирования в зависимости от индивидуальных особенностей метаболизма лекарственного вещества [19,71]. В ходе работы выполнялось динамическое определение концентрации антиаритмических препаратов (дигоксин, соталол) в сыворотке крови, моче и околоплодных водах беременной женщины, сыворотке крови новорожденного.

В первую очередь нами была выполнена оценка прогресса накопления антиаритмического препарата в сыворотке крови беременной. Следует отметить, что наибольшие концентрации дигоксина в сыворотке крови, моче и околоплодных водах были достигнуты в группе беременных с полиморфизмом ТТ гена ABCB1 в 1-2 точке исследования с последующим снижением к 3-ей точке и моменту родоразрешения (4-я точка), однако значимых различий выявлено не было. Полученные динамические изменения уровня антиаритмического препарата, вероятно, свидетельствуют в пользу фармакогенетического разделения пациентов на быстро и медленно метаболизирующих лекарственных средства и объясняются скоростью восстановления ритма сердца плодом и последующим изменением схемы терапии в группе беременных с генотипом ТС и ТТ.

Впервые для оценки влияния результатов генотипирования по ABCB1 на скорость насыщения дигоксина с 1го дня терапии (до 1 точки исследования (Ме 6,3 дня)) проводился корреляционный анализ между вариантом полиморфизма и концентрацией антиаритмического препарата методом иммуноферментного анализа в зависимости от длительности приема: отмечалась обратная заметная взаимосвязь ($p < 0,05$), что так же свидетельствовало в пользу фармакогенетического разделения пациентов на быстро и медленно метаболизирующих лекарственных средства. Согласно полученным нами данным, максимальные значения концентрации дигоксина в группе ТТ достигнуты на 10-е сутки трансплацентарной терапии и сохранялись наивысшими среди групп беременных по полиморфизму ABCB1, что объясняется особенностями фармакокинетики, в частности замедленным выведением ЛС из организма в данной группе. Высокие концентрации антиаритмического препарата в начале терапии в группах беременных с генотипом ТС и СС, вероятно, объясняются начальными «пиковыми» концентрациями препарата в крови и его последующим быстрым выведением из организма с достижением равновесной концентрации после полных 10-суток приема дигоксина. Однако для подтверждения ассоциации полиморфного

маркера С3435Т гена АВСВ1 и особенностей фармакокинетики дигоксина при фетальной аритмии требуются дальнейшие исследования.

Полученные результаты уровня дигоксина при рождении были сопоставимы в группах детей по полиморфному маркеру С3435Т гена АВСВ1 ($p=0,828$), что, вероятно, объясняется ранним восстановлением ритма и последующим снижением дозировки ЛС в группах плодов с ТТ и ТС полиморфизмом и длительной терапией прежними дозами ЛС в группе СС. Следует отметить значимые различия в содержании дигоксина в околоплодных водах ($p=0,031$), так наибольшая концентрация в околоплодных водах была достигнута в группах ТС и ТТ, что объясняется медленным выведением антиаритмического препарата и подтверждает возможность фармакогенетического разделения пациентов.

Полученные данные о линейном возрастании содержания антиаритмического препарата в организме и сохраняющаяся со сроком беременности степень корреляции между уровнями дигоксина в сыворотке крови беременной, мочой, околоплодными водами и сывороткой крови новорожденного позволили вычислять предположительную концентрацию ЛС у плода по данным матери. Рассчитанное соотношение концентрации дигоксина в сыворотке крови плода к сыворотке крови беременной составило 0,389-0,460, что почти в два раза ниже данных литературы (Ме 0,84; диапазон 0,6 – 1,0). Соотношение средней концентрации дигоксина в околоплодных водах по отношению к сыворотке плода составило 4,35-8,52, что соответствует литературным данным (М 6,0; диапазон от 4,0 до 8,0). Полученные данные, вероятно, объясняются отменой препарата до родоразрешения и активным метаболизмом (распределение, выведение) препарата под влиянием полиморфизма гена АВСВ1 [4,26].

Рассчитанное соотношение концентрации соталола в сыворотке крови плода к сыворотке крови беременной составило 0,859-0,936, что соответствует данным литературы (Ме 1,11; диапазон от 0,67 до 2,87, отклонение 0,63). Соотношение средней концентрации соталола в околоплодных водах по отношению к сыворотке

плода составило 4,15 и так же соответствовало данным литературы (M 3,2; диапазон от 1,28 до 5,8, стандартное отклонение 1,4) [4,27,74,75].

Немногочисленные исследования трансплацентарной фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) во многом ограничены по очевидным этическим причинам, однако известные особенности ФК в период беременности обусловлены физиологическими изменениями организма матери и наличием дополнительного фетоплацентарного круга кровообращения (плацента-плод), влияющего на распределение, метаболизм и элиминацию ЛС. Необходимо отметить, что описанные в литературе данные влияния полиморфизма гена детоксикации на фармакокинетику ЛС сложно экстраполировать на полученные нами результаты в связи с особенностями проводимых исследований. Критериями включения в большинство общемировых исследований являлись больные средним возрастом $63,5 \pm 4,7$ лет с постоянной формой фибрилляции предсердий и давностью аритмии и терапии дигоксином не менее 1 года и 1 месяца соответственно [18]. Недостаточная предсказуемость между принимаемой беременной дозой ЛС и концентрацией достигнутой плодом предопределяет необходимость поиска корреляционной взаимосвязи, так как именно концентрация антиаритмического препарата более тесно связана с оказываемым терапевтическим эффектом и/или токсичностью, чем дозировка ЛС. Тем временем, плоды и новорожденные, антенатально получающие лекарственные препараты путем трансплацентарного переноса, обладают специфическими характеристиками фармакокинетики, заслуживающей особого внимания. Так, например, описанная в литературе невысокая почечная элиминация в раннем неонатальном периоде обусловлена в основном скоростью клубочковой фильтрации, зависящей от гестационного и постнатального возраста, антенатальной задержки развития, совместного применения лекарственных препаратов и наличия асфиксии в родах. Таким образом, метаболизм лекарственных средств может зависеть от конституциональных особенностей плода, факторов окружающей среды (состояния плацентарного барьера, межлекарственного взаимодействия, формы

вскармливания после рождения) и генетических особенностей (полиморфизмы генов детоксикации), что необходимо учитывать при проведении дальнейших исследований фармакокинетических особенностей [140].

Фетальные брадиаритмии

Фетальная брадиаритмия (ФБ) плода является редкой и тяжело диагностируемой патологией проводящей системы сердца плода, особенно до 20 недель беременности. Ранняя диагностика фетального нарушения ритма сердца, своевременное и комплексное обследование беременной способствует раннему началу терапии и профилактике необратимого повреждения проводящей системы сердца плода, что существенно влияет на неонатальные исходы. Крайне важна дифференциальная диагностика генеза ФБ, определяющего необходимость и объёмы проведения антенатальной терапии.

По данным ряда авторов, большинство случаев АОБП диагностируются начиная с 18 недели беременности, однако описание единичных случаев, диагностированных в сроке 16–17 недель, позволяет рекомендовать начало проведения скрининга с 16 недель беременности [141,142]. Еженедельное эхокардиографическое исследование сердца плода в группе беременных высокого риска может быть отменено при отсутствии данных за наличие АОБП после 26 недели гестации, так как по данным литературы менее 20% случаев брадикардии плода диагностируется после 30 недели беременности [141,142]. Описанные сроки регистрации AV блокады нашли свое подтверждение в нашей работе, так тяжелая брадикардия, представленная исключительно AV блокадой, диагностирована в сроке от 18 до 26 недель – ПА группа, а умеренная ФБ была зарегистрирована в сроке беременности более 27 недель – ПБ группа.

Вышеописанные значимые различия по сроку диагностики, степени тяжести фетальной брадиаритмии и титру аутоантител между группами позволяют сделать вывод о различном этиопатогенезе умеренной и тяжелой брадикардии. Нарушение ритма сердца плода у беременных Па группы наблюдалось в более поздние сроки

беременности и не было связано с иммунным статусом матери. В 77,7 % (7 из 9) случаев они были обусловлены «фетальным» фактором блокады проведения импульса, включающим врожденные аномалии развития сердца, каналопатии и синдром WPW. Раннее развитие ФБ сопряжено с тяжелым и порой необратимым поражением проводящей системы сердца плода вследствие участия в патогенезе аутоиммунных механизмов матери. Так, возникновение 83,3% (5 из 6) случаев ФБ в Пб группе обусловлено «материнским» генезом нарушения выработки и проведения электрического импульса сердца: трансплацентарным переходом вышеописанных аутоантител к экстрагируемыми ядерным рецепторам и, как следствие, генерацией устойчивой воспалительной реакции в миокарде плода.

Полученные нами сопоставимые результаты особенностей течения беременности между группами подтверждаются зарубежными публикациями в том, что наличие анти-SSA антител не влияет на развитие осложнений и исходы беременности, за исключением риска формирования АВ блокады III степени у плода [143].

К сожалению, на сегодняшний день в мировой практике отсутствует единый унифицированный подход терапии ФБ. Предпринимаются попытки лечения глюкокортикостероидами в различных режимах, препаратами с противовоспалительными свойствами, иммуноглобулинами, эфферентными методами. Применение данных методов лечения уменьшает материнскую нагрузку аутоантител, приостанавливая каскад развития аутоиммунно опосредованной брадикардии плода в связи с уменьшением титра анти-Ro и анти-La антител, доступных для связывания с кардиомиоцитами и их последующего апоптоза. Из-за малого числа наблюдений, убедительных доказательных данных терапии ФБ крайне недостаточно. Тем не менее, некоторые описанные в литературе методы терапии данной группы нарушений ритма сердца плода подтвердили свою эффективность в лечении и профилактике необратимого повреждения проводящей системы сердца плода [40,87,93]. Однако предикция и профилактика постнатальной прогрессии блокады являются предметом дальнейшего изучения.

Одним из основных является вопрос в отношении срока и методов родоразрешения, связанный с тем, что реальная оценка состояния плода при наличии ФБ крайне затруднена и практически невозможна при стойком нарушении ритма. В большинстве случаев нами был выбран оперативный метод родоразрешения в связи с трудностями проведения КТГ-мониторинга в родах и возможной дополнительной нагрузкой на сердечно-сосудистую систему плода при родоразрешении через естественные родовые пути. Представленные результаты так же согласуются с систематическим обзором 2015г, где родоразрешение путем операции кесарева сечения при АВ блокаде плода описано в 75% беременностей [144]. Самопроизвольные роды стали возможными у беременных Пб группы при регрессе АВ блокады до I степени в ходе проведения иммуносупрессивной терапии.

Наличие стабильного ритма в ходе динамического наблюдения и отсутствие прогрессирования сердечной недостаточности плода позволило родоразрешить через естественные родовые пути двух из девяти (22,2%) беременных Па группы. Высокий процент родоразрешения (44,4% - 4 из 9 беременных) путем операции кесарева сечения в родах в данной группе был обусловлен начавшимся нарушением состояния плода по данным КТГ и УЗ-доплерометрии. Данное осложнение, вероятно, вызвано возникновением дополнительной нагрузки на сердечно-сосудистую систему плода при развитии регулярной родовой деятельности.

В исследовании J.P. Vuyon и соавторов описана высокая неонатальная смертность (до 30 %) новорожденных с АВ блокадой III степени и последующая необратимая заболеваемость. Так, до 64–70% новорожденных при полной атриовентрикулярной блокаде требуют имплантации кардиостимулятора в первые 2 недели жизни. По нашим данным кардиохирургическую помощь потребовали 4 из 6 новорожденных из Пб группы. Результаты нашей работы показывают, что 88,8% случаев умеренной ФБ не нуждается в назначении специфической терапии,

проводится динамическое наблюдение, что так же согласуется с литературными данными [36,145,146].

Согласно рекомендациям Pilar Brito-Zerón [2], при отсутствии патологии проводящей системы сердца плода, обнаруженной внутриутробно или в течение первого месяца жизни новорожденного, отрицательных титров анти-Ro и La антител, динамический мониторинг сердца ребенка не рекомендуется. Отмеченное в ходе исследования снижение титра Ro/La антител в крови новорожденных в динамике за первые 6 месяцев жизни доказывает их трансплацентарный переход и подтверждается литературными данными, что данный вид ФБ является моделью пассивно приобретенного аутоиммунного заболевания [77].

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 тахиаритмии 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 тахиаритмией рекомендовано молекулярно-генетическое исследование матери и плода:

5. 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.

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

7. 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.

8. 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.

9. 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 СОКРАЩЕНИЙ

| Аббревиатура | Расшифровка |
|--------------|--|
| ФНР | Фетальное нарушение ритма |
| AV | Атриовентрикулярный |
| ФК | Фармакокинетика |
| ФД | Фармакодинамика |
| УЗИ | Ультразвуковое исследование |
| ЭХО-КГ | Эхокардиография |
| ЭКГ | Электрокардиография |
| КТГ | Кардиотокография |
| НЖТ | Наджелудочковая тахикардия |
| ЭС | Экстрасистолия |
| ТП | Трепетание предсердий |
| ЧСС | Частота сердечных сокращений |
| АОБП | Аутоимунно опосредованная брадикардия плода |
| НВ | Неонатальная волчанка |
| ТПР | Toll подобных рецепторов |
| ИГ | Иммуноглобулин |
| ТАТ | Трансплацентарная антиаритмическая терапия |
| ЛС | Лекарственные средства |
| БМЛС | Быстро метаболизирующие лекарственные средства |
| ММЛС | Медленно метаболизирующие лекарственные средства |
| Рgp | Р-гликопротеин |
| ТЛМ | Терапевтического лекарственного мониторинга |
| СКФ | Скорость клубочковой фильтрации |
| ИМТ | Индекс массы тела |
| ПА | Лечебный плазмаферез |
| ФБ | Фетальная брадикардия |
| ЭКС | Электрокардиостимулятор |
| РДС | Респираторный дистресс синдром |
| ОРИТ | Отделение реанимации и интенсивной терапии |
| ЛЖ | Левый желудочек |
| ЛП | Левое предсердие |
| ПЖ | Правый желудочек |
| ПП | Правое предсердие |
| ФК | Фиброзное кольцо |
| АоК | Аортальный клапан |
| ТК | Трикуспидальный клапан |
| МК | Митральный клапан |
| МПС | Межпредсердное сообщение |
| Ао | Аорта |
| ООО | Открытое овальное окно |

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бокерия Е.Л. Жизнеугрожающие Фетальные Аритмии (диагностика и лечение) // *Анналы Аритмологии*. 2005. Vol. 2, № 1. P. 5–14.
2. Brito-Zerón P. et al. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block // *Nat. Rev. Rheumatol.* Nature Publishing Group, 2015. Vol. 11, № 5. P. 301–312.
3. Ambrosi A., Wahren-Herlenius M. Congenital heart block: Evidence for a pathogenic role of maternal autoantibodies // *Arthritis Res. Ther.* 2012. Vol. 14, № 2.
4. Бокерия Е.Л., Беспалова Е.Д. Фетальные аритмии: результаты диагностики и лечения // *Анналы Аритмологии*. 2008. Vol. 2. P. 19–27.
5. Bonnin A. et al. Case of a healthy infant born following antenatal enterovirus myocarditis and hydrops // *J. Clin. Virol.* Elsevier B.V., 2014. Vol. 61, № 3. P. 459–462.
6. Takahashi H. et al. Reversible Atrioventricular Block and Junctional Ectopic Tachycardia in Coxsackievirus B3-Induced Fetal–Neonatal Myocarditis without Left Ventricular Dysfunction // *Am. J. Perinatol. Reports.* Georg Thieme Verlag KG, 2011. Vol. 1, № 01. P. 037–042.
7. Hoi-Shan Chan S., Lun K.S. Ventricular aneurysm complicating neonatal Coxsackie B4 myocarditis // *Pediatr. Cardiol.* 2001. Vol. 22, № 3. P. 247–249.
8. Savarese I. et al. Atypical manifestations of congenital parvovirus B19 infection // *Eur. J. Pediatr.* 2008. Vol. 167, № 12. P. 1463–1466.
9. Dejong S. et al. Perinatal management of fetal supraventricular tachycardia complicated by maternal pertussis // *BMJ Case Rep.* 2015. Vol. 2015. P. 2–4.
10. Donofrio M.T. et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: A scientific statement from the american heart association // *Circulation.* 2014. Vol. 129, № 21. P. 2183–2242.
11. Carvalho J.S. Fetal dysrhythmias // *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology.* Bailliere Tindall Ltd, 2019. Vol. 58. P. 28–41.

12. Yuan S.M. Fetal arrhythmias: Surveillance and management // *Hellenic Journal of Cardiology*. Hellenic Cardiological Society, 2019. Vol. 60, № 2. P. 72–81.
13. O’Leary E.T. et al. Low mortality in fetal supraventricular tachycardia: Outcomes in a 30-year single-institution experience // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* Blackwell Publishing Inc., 2020. Vol. 31, № 5. P. 1105–1113.
14. Srinivasan S., Strasburger J. Overview of fetal arrhythmias // *Current Opinion in Pediatrics*. 2008. Vol. 20, № 5. P. 522–531.
15. Shah A. et al. Effectiveness of sotalol as first-line therapy for fetal supraventricular tachyarrhythmias // *Am. J. Cardiol.* 2012. Vol. 109, № 11. P. 1614–1618.
16. Van Der Heijden L.B. et al. Sotalol as first-line treatment for fetal tachycardia and neonatal follow-up // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 42, № 3. P. 285–293.
17. Weber R., Stambach D., Jaeggi E. Diagnosis and management of common fetal arrhythmias // *J. Saudi Hear. Assoc. King Saud University*, 2011. Vol. 23, № 2. P. 61–66.
18. Сычев Д.А. и соавт. Значение фармакогенетических исследований гликопротеина р для индивидуализации фармакотерапии дигоксином: новый подход к старой проблеме // *Российский кардиологический журнал*. 2006. Vol. 4, № 60. P. 64–68.
19. Батурин В.А. и соавт. Рутинная практика терапевтического лекарственного мониторинга — некоторые итоги работы в системе ОМС. // *Качественная клиническая практика*. 2016. Vol. 1, P. 47–49.
20. Reshet’ko O. V., Lutsevich K.A., Klimenchenko N.I. Pharmacological safety during pregnancy: the principles of teratogenesis and teratogenicity of drugs // *Pediatr. Pharmacol.* 2016. Vol. 13, № 2. P. 105–115.
21. Gaikovitch E.A. et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2003. Vol. 59, № 4. P. 303–312.

22. Sae-Lim O. et al. Prediction of serum digoxin concentration using estimated glomerular filtration rate in Thai population // *Int. J. Gen. Med.* 2019. Vol. 12. P. 455–463.
23. Bochud M. et al. Association of ABCB1 genetic variants with renal function in Africans and in Caucasians // *BMC Med. Genomics.* Springer Science and Business Media LLC, 2008. Vol. 1, № 1.
24. Казаков Р.Е. и соавт. Перспективы использования полиморфизма С3435Т гена Р-гликопротеина ABCB1 в персонализированной медицине // *Вестник Научного Центра Экспертизы Средств Медицинского Применения.* 2017. Vol. 7, № 4. P. 212–220.
25. Островская А.В. и соавт. Особенности фармакокинетики лекарственных препаратов при беременности // *Педиатрическая фармакология.* 2010. Vol. 7, № 5.
26. Ebara H. et al. Digoxin-and digitoxin-like immunoreactive substances in amniotic fluid, cord blood, and serum of neonates // *Pediatr. Res.* 1986. Vol. 20, № 1. P. 28–31.
27. Oudijk M.A. et al. Treatment of fetal tachycardia with sotalol: Transplacental pharmacokinetics and pharmacodynamics // *J. Am. Coll. Cardiol.* Elsevier Masson SAS, 2003. Vol. 42, № 4. P. 765–770.
28. Schlebusch H. et al. Determination of Digoxin in the Blood of Pregnant Women, Fetuses and Neonates before and during Anti-arrhythmic Therapy, Using Four Immunochemical Methods // *Clin. Chem. Lab. Med.* 1991. Vol. 29, № 1. P. 57–66.
29. Gleicher N., Elkayam U. Preventing congenital neonatal heart block in offspring of mothers with anti-SSA/Ro and SSB/La antibodies: A review of published literature and registered clinical trials // *Autoimmun. Rev.* Elsevier B.V., 2013. Vol. 12, № 11. P. 1039–1045.
30. Wang B. et al. Arrhythmia and/or Cardiomyopathy Related to Maternal Autoantibodies: Descriptive Analysis of a Series of 16 Cases From a Single

- Center // *Front. Pediatr.* 2019. Vol. 7.
31. Ho A. et al. Isolated complete heart block in the fetus // *Am. J. Cardiol.* 2015. Vol. 116, № 1. P. 142–147.
 32. Buyon J.P. et al. Autoimmune-associated congenital heart block: Demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998. Vol. 31, № 7. P. 1658–1666.
 33. Суратова О.Г., Бокерия Е.Л., Бартагова М.Н. Диагностика и лечение кардиальной патологии у плода // Издательство: Национальный научно-практический центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева (Москва). 2015. P. 1–244.
 34. Allan L. Technique of fetal echocardiography // *Pediatr. Cardiol.* 2004. Vol. 25, № 3. P. 223–233.
 35. Jaeggi E., Öhman A. Fetal and Neonatal Arrhythmias // *Clinics in Perinatology.* W.B. Saunders, 2016. Vol. 43, № 1. P. 99–112.
 36. Bravo-Valenzuela N. et al. Fetal cardiac arrhythmias: Current evidence // *Annals of Pediatric Cardiology.* 2018. Vol. 11, № 2. P. 148–163.
 37. Bockerija E.L. Perinatal cardiology: The present and the future. Part II: Cardiac arrhythmias and conduction // *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii.* National Academy of Pediatric Science and Innovation, 2019. Vol. 64, № 4. P. 6–10.
 38. Беспалова Е.Д., Суратова О.Г., Бокерия Е.Л., Бартагова М.Н., Гасанова Р.М. Основы ультразвуковой диагностики врожденных пороков сердца у плода // Издательство: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. под ред. Л.А.Бокерия - Москва. 2003. Vol. Изд. 2. P. 1–201.
 39. Clowse M.E.B. et al. The prevention, screening and treatment of congenital heart block from neonatal lupus: A survey of provider practices // *Rheumatol. (United Kingdom).* 2018. Vol. 57, № August. P. V9–V17.
 40. Zhou K.Y., Hua Y.M. Autoimmune-associated Congenital Heart Block: A New Insight in Fetal Life // *Chin. Med. J. (Engl).* 2017. Vol. 130, № 23. P. 2863–2871.

41. Wacker-Gussmann A. et al. Diagnosis and treatment of fetal arrhythmia // American Journal of Perinatology. Thieme Medical Publishers, Inc., 2014. Vol. 31, № 7. P. 617–628.
42. Сафонова И.Н. Фетальные аритмии : антенальная ультразвуковая дифференциальная диагностика, прогнозирование постнатальных результатов и перинатальная практика // SonoAce Ultrasound. 2014. Vol. 26. P. 17–29.
43. Yuan S.M., Xu Z.Y. Fetal arrhythmias: Prenatal evaluation and intrauterine therapeutics // Italian Journal of Pediatrics. BioMed Central Ltd., 2020. Vol. 46, № 1.
44. Mivelaz Y. et al. Ultrasonographic diagnosis of delayed atrioventricular conduction during fetal life: A reliability study // Am. J. Obstet. Gynecol. Elsevier Inc., 2010. Vol. 203, № 2. P. 174.e1-174.e7.
45. Полякова И. П. Магнитокардиография: историческая справка, современное состояние и перспективы клинического применения // Биохимические маркеры. Современные методы диагностики в кардиологии. 2011. Vol. 2. P. 103–133.
46. Prikhodko A.M. et al. Modern principles of cardiotocography in childbirth // Meditsinskiy Sov. 2020. Vol. 2020, № 3. P. 90–97.
47. Чудновская Е.А. Нарушения сердечного ритма: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение // Русский медицинский журнал. 2003. Vol. 19. P. 1064.
48. Weber R., Stambach D., Jaeggi E. Diagnosis and management of common fetal arrhythmias // Journal of the Saudi Heart Association. 2011. Vol. 23, № 2. P. 61–66.
49. Maeno Y. et al. Fetal arrhythmia: Prenatal diagnosis and perinatal management // J. Obstet. Gynaecol. Res. 2009. Vol. 35, № 4. P. 623–629.
50. Pézarda P.G. et al. Fetal tachycardia: A role for amiodarone as first- or second-line therapy? // Arch. Cardiovasc. Dis. Elsevier Masson SAS, 2008. Vol. 101, №

10. P. 619–627.
51. Alsaied T. et al. First-line antiarrhythmic transplacental treatment for fetal tachyarrhythmia: A systematic review and meta-analysis // *Journal of the American Heart Association*. American Heart Association Inc., 2017. Vol. 6, № 12.
52. Haiser H.J. Drug Inactivation by the Human Gut Bacterium *Eggerthella lenta* // *Science* (80-.). 2014. Vol. 295, № 2013.
53. Harvard.University. Bacterial blockade: How gut microbes can inactivate cardiac drugs // *ScienceDaily*. 2013.
54. Юшко Е.И. Пренатальная урология: вчера, сегодня, завтра // *Урология*. 2009. Vol. 1. P. 75–81.
55. Vergani P. et al. Fetal arrhythmias: Natural history and management // *Ultrasound Med. Biol.* 2005. Vol. 31, № 1. P. 1–6.
56. Hill G.D. et al. Transplacental treatment of fetal tachycardia: A systematic review and meta-analysis // *Prenat. Diagn.* John Wiley and Sons Ltd, 2017. Vol. 37, № 11. P. 1076–1083.
57. Batra A.S., Balaji S. Fetal arrhythmias: Diagnosis and management // *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*. Indian Pacing and Electrophysiology Group, 2019. Vol. 19, № 3. P. 104–109.
58. Simpson J.M., Sharland G.K. Fetal tachycardias : management and outcome of 127 consecutive cases // *Heart*. 1998. Vol. 79. P. 576–581.
59. Chimenea Á. et al. Maternal effects induced by oral digoxin during treatment of fetal tachyarrhythmia: Case series and literature review // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2021. Vol. 256. P. 354–357.
60. Moatassim S. et al. Maternal complications induced by digoxin treatment of fetal tachycardia: A retrospective series of 18 cases // *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* Elsevier Masson SAS, 2018. Vol. 47, № 2. P. 35–38.
61. Fda. off-label-use [Electronic resource] // <http://www.vfa.de/de/presse/positionen/offlabeluse.html>. 2007.

62. Tanabe M. et al. Expression of P-glycoprotein in human placenta: Relation to genetic polymorphism of the multidrug resistance (MDR)-1 gene // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001. Vol. 297, № 3. P. 1137–1143.
63. Jennifer Le. Overview of Pharmacokinetics // Skaggs School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of California San Diego. 2019.
64. Сычѐв Д.А. и соавт. Влияние полиморфизмов генов ABCB1 (rs4148738) и CYP3A4*22 (rs35599367) на терапию блокатором медленных кальциевых каналов амлодипином у больных артериальной гипертензией // *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2018. Vol. 1. P. 31–37.
65. Nakamura T. et al. Effect of the mutation (C3435T) at exon 26 of the MDR1 gene on expression level of MDR1 messenger ribonucleic acid in duodenal enterocytes of healthy Japanese subjects // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002. Vol. 4. P. 297–303.
66. Siegsmund M. et al. Association of the P-Glycoprotein Transporter MDR1 C3435T Polymorphism with the Susceptibility to Renal Epithelial Tumors // *J Am Soc Nephrol* 13. 2002. Vol. 13. P. 1847–1854.
67. Oselin K., Gerloff T., Mrozikiewicz P.M. MDR1 polymorphisms G2677T in exon 21 and C3435T in exon 26 fail to affect rhodamine 123 efflux in peripheral blood lymphocytes // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2003. Vol. 17. P. 463–469.
68. Боброва О.П. и соавт. Значение полиморфизма гена MDR1 для индивидуализации анальгетической терапии в онкологии // *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2017. Vol. 1. P. 25–29.
69. Сычев Д.А., Шуев Г.Н., Рыжикова К.А., Мирзаев К.В., Гришина Е.А., Сналина Н.Е., Созаева Ж.А. Г.А.М. Comparison of CYP2C9 , CYP2C19 , CYP2D6 , frequency in Russian and Nanai populations // *Pharmgenomics. Pers. Med.* 2017. Vol. 10. P. 93–99.
70. Ташенова А.И. Транспортная система гликопротеина-P и фармакокинетика лекарственных средств // *Биомедицина.* 2010. Vol. 4. P. 24–32.
71. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. С.Г.. Терапевтический лекарственный

- мониторинг противовирусных препаратов // Клиническая фармакология. 2004. Vol. 1. P. 47–49.
72. Кукес В.Г. Особенности клинической фармакологии у беременных, кормящих матерей, новорожденных и пожилых. // Клиническая фармакология. 2021. P. 1–1022.
73. Kirby B.J. et al. Sensitive and specific LC-MS assay for quantification of digoxin in human plasma and urine // Biomed. Chromatogr. 2008. Vol. 22. P. 712–718.
74. Goryński K., Kiedrowicz A., Wojko B. Development of SPME-LC-MS method for screening of eight beta-blockers and bronchodilators in plasma and urine samples // J. Pharm. Biomed. Anal. 2016. Vol. 127. P. 147–155.
75. Hanyok J.J. Clinical pharmacokinetics of sotalol // Am. J. Cardiol. 1993. Vol. 72, № 08. P. 19–26.
76. Hunter L.E., Simpson J.M. Atrioventricular block during fetal life // J. Saudi Hear. Assoc. King Saud University, 2015. Vol. 27, № 3. P. 164–178.
77. Кошелева Н.М. А.З.С. Неонатальная Волчанка // Современная Ревматология. 2015. Vol. 9, № 4. P. 92–97.
78. Llanos C. et al. Recurrence rates of cardiac manifestations associated with neonatal lupus and maternal/fetal risk factors // Arthritis Rheum. 2009. Vol. 60, № 10. P. 3091–3097.
79. Friedman D.M. et al. Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block: Results of a multicenter, prospective, open-label clinical trial // Arthritis Rheum. 2010. Vol. 62, № 4. P. 1138–1146.
80. Pisoni C.N. et al. Failure of intravenous immunoglobulin to prevent congenital heart block: Findings of a multicenter, prospective, observational study // Arthritis Rheum. 2010. Vol. 62, № 4. P. 1147–1152.
81. Reid J.M., Coleman E.N., Doig W. Complete congenital heart block. Report of 35 cases // Br. Heart J. 1982. Vol. 48, № 3. P. 236–239.
82. De Carolis S. et al. Autoimmune Congenital Heart Block: A Review of

- Biomarkers and Management of Pregnancy // *Front. Pediatr.* 2020. Vol. 8, № December. P. 1–6.
83. Baruteau A.E. et al. Congenital and childhood atrioventricular blocks: pathophysiology and contemporary management // *Eur. J. Pediatr. European Journal of Pediatrics*, 2016. Vol. 175, № 9. P. 1235–1248.
 84. Hunter L.E., Simpson J.M. Prenatal screening for structural congenital heart disease // *Nat. Rev. Cardiol. Nature Publishing Group*, 2014. Vol. 11, № 6. P. 323–334.
 85. Izmirly P.M., Buyon J.P., Saxena A. Neonatal lupus: Advances in understanding pathogenesis and identifying treatments of cardiac disease // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2012. Vol. 24, № 5. P. 466–472.
 86. Lopes L.M. et al. Perinatal outcome of fetal atrioventricular block one-hundred-sixteen cases from a single institution // *Circulation.* 2008. Vol. 118, № 12. P. 1268–1275.
 87. Izmirly P.M. et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/ro-antibody - Associated cardiac manifestations of neonatal lupus // *Circulation.* 2012. Vol. 126, № 1. P. 76–82.
 88. Saxena A. et al. Prevention and treatment in utero of autoimmune // *Cardiol Rev.* 2014. Vol. 22, № 6. P. 263–267.
 89. Hon K.L., Leung A.K.C. Neonatal Lupus Erythematosus // *Autoimmune Dis.* 2012. Vol. 2012. P. 1–6.
 90. Julkunen H. et al. Isolated congenital heart block Long-Term Outcome of Mothers and Characterization of the Immune Response to SS-A / Ro and to SS-BILa // *Arthritis Rheum.* 1993. Vol. 36, № 11. P. 1588–1598.
 91. Волков М.Ю.. Роль Toll-подобных рецепторов и их эндогенных лигандов в патогенезе ревматоидного артрита (обзор литературы) // *Форум молодых ученых.* 2016. P. 78–85.
 92. Copel J., Dubin A. Spectrum and progression of conduction abnormalities in infants born to mothers with anti-SSA = Ro-SSB = La antibodies // *Lupus.* 2002.

- Vol. 11. P. 145–151.
93. Saxena A. et al. Prevention and treatment in utero of autoimmune-associated congenital heart block // *Cardiol. Rev.* 2014. Vol. 22, № 6. P. 263–267.
 94. Погоцкая А.А. et al. Методические указания по фармакогностической практике : для студентов 3 курса фармацевтического факультета. Министерст. Витебск : ВГМУ, 2014. 1–66 p.
 95. Saleeb S. et al. Comparison of treatment with fluorinated glucocorticoids to the natural history of autoantibody-associated congenital heart block Retrospective Review of the Research Registry for Neonatal Lupus // *Arthritis Rheum.* 1999. Vol. 42, № 11. P. 2335–2345.
 96. Eliasson H. et al. Isolated atrioventricular block in the fetus: A retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients // *Circulation.* 2011. Vol. 124, № 18. P. 1919–1926.
 97. Maternal H.B. et al. Outcome and Growth of Infants Fetally Exposed to // *Pediatrics.* 2008. Vol. 121, № 4. P. 803–809.
 98. A Brucato, M G Astori, R Cimaz, P Villa, M Li Destri, L Chimini, R Vaccari, M Muscara`, M Motta, A Tincani, F Neri S.M. Normal neuropsychological development in children with congenital complete heart block who may or may not be exposed to high-dose dexamethasone in utero // *Ann Rheum Dis.* 2006. Vol. 65. P. 1422–1427.
 99. Cuneo B.F. et al. Atrial and Ventricular Rate Response and Patterns of Heart Rate Acceleration during Maternal-Fetal Terbutaline Treatment of Fetal Complete Heart Block // *Am. J. Cardiol.* 2007. Vol. 100, № 4. P. 661–665.
 100. Beinder E. et al. Fetal sinus bradycardia and the long QT syndrome // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001. Vol. 185, № 3. P. 743–747.
 101. Groves Alison M.M., Allan Lindsey D. and R.E. Therapeutic Trial of Sympathomimetics in Three Cases of Complete Heart Block in the Fetus // *Circulation.* 1995. Vol. 92, № 12. P. 3394–3396.
 102. Fouron J.C. Fetal arrhythmias: The Saint-Justine hospital experience // *Prenat.*

- Diagn. 2004. Vol. 24, № 13. P. 1068–1080.
103. Ernst Beinder, Gernot Buheitel and Hofbeck M. Are some cases of sudden intrauterine unexplained death due to the long QT syndrome? // *Prenat. Diagn.* 2003. Vol. 23. P. 1097–1103.
 104. Nimmerjahn F., Ravetch J. V. The antiinflammatory activity of IgG: The intravenous IgG paradox // *J. Exp. Med.* 2007. Vol. 204, № 1. P. 11–15.
 105. Trucco S.M. et al. Use of intravenous gamma globulin and corticosteroids in the treatment of maternal autoantibody-mediated cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* Elsevier Inc., 2011. Vol. 57, № 6. P. 715–723.
 106. Ruffatti A. et al. Autoimmunity Reviews A combination therapy protocol of plasmapheresis , intravenous immunoglobulins and betamethasone to treat anti-Ro / La-related congenital atrioventricular block . A case series and review of the literature // *Autoimmun. Rev.* Elsevier B.V., 2013. Vol. 12, № 7. P. 768–773.
 107. Friedman, D., Duncanson, L. j., Glickstein, J., & Buyon, J. (2003). A review of congenital heart block. *Images in paediatric cardiology*, 5(3) 36–48. A review of congenital heart block // *Images Paediatr Cardiol.* 2005. Vol. 5, № 3. P. 36–48.
 108. Clancy R.M. When the Levee Doesn ' t Break : A Novel Role of $\alpha 2$ - Glycoprotein I to Protect Against Congenital Heart Block // *Arthritis Rheum.* 2009. Vol. 60, № 3. P. 636–638.
 109. Reed J.H. et al. Ro 60 Functions as a Receptor for B2 -Glycoprotein I on Apoptotic Cells // *ARTHRITIS Rheum.* 2009. Vol. 60, № 3. P. 860–869.
 110. Lin M.T. et al. Postnatal outcome of fetal bradycardia without significant cardiac abnormalities // *Am. Heart J.* 2004. Vol. 147, № 3. P. 540–544.
 111. Yuan S.M. Fetal arrhythmias: Surveillance and management // *Hell. J. Cardiol.* Elsevier Ltd, 2019. Vol. 60, № 2. P. 72–81.
 112. Bravo-Valenzuela N. et al. Fetal cardiac arrhythmias: Current evidence // *Annals of Pediatric Cardiology.* Wolters Kluwer Medknow Publications, 2018. Vol. 11, № 2. P. 148–163.
 113. Jaeggi E.T. et al. Comparison of transplacental treatment of fetal supraventricular

- tachyarrhythmias with digoxin, flecainide, and sotalol: Results of a nonrandomized multicenter study // *Circulation*. 2011. Vol. 124, № 16. P. 1747–1754.
114. Takita H. et al. Causes of intrauterine fetal death are changing in recent years // *J. Perinat. Med.* 2018. Vol. 46, № 1. P. 97–101.
115. Elizabeth S Draper, Ian D Gallimore, Lucy K Smith, Jennifer J Kurinczuk, Peter W Smith, Thomas Bobby, Alan C Fenton B.N.M. MBRRACE-UK Perinatal Mortality Surveillance Report. 2019. № December 2017. 1–266 p.
116. Man J. et al. Stillbirth and intrauterine fetal death : role of routine histopathological placental findings to determine cause of death // *Ultrasound Obs. Gynecol* 2016. 2016. № 7. P. 1–6.
117. Jiskra J. Hyperthyroidism and the heart // *Kardiol. Rev.* 2018. Vol. 20, № 3. P. 167–172.
118. Rajão K.M.A.B. et al. Subclinical thyroid dysfunction was not associated with cardiac arrhythmias in a cross-sectional analysis of the ELSA-Brasil study // *Arq. Bras. Cardiol.* 2019. Vol. 112, № 6. P. 758–766.
119. Baumgartner C. et al. Thyroid Function Within the Normal Range, Subclinical Hypothyroidism, and the Risk of Atrial Fibrillation // *Circulation*. 2017. Vol. 136, № 22. P. 2100–2116.
120. Maraka S. et al. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis // *Thyroid*. 2015. Vol. 26, № 4. P. 1–39.
121. Taylor P.N., Lazarus J.H. Hypothyroidism in Pregnancy // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2019. Vol. 48, № 3. P. 547–556.
122. Toloza F.J.K., Abedzadeh-Anaraki S., Maraka S. Subclinical hypothyroidism in pregnancy // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2019. Vol. 26, № 5. P. 225–231.
123. Haahr T. et al. Treatment of bacterial vaginosis in pregnancy in order to reduce the risk of spontaneous preterm delivery – a clinical recommendation // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2016. Vol. 95, № 8. P. 850–860.

124. Reiter S., Kellogg Spadt S. Bacterial vaginosis: a primer for clinicians // Postgrad. Med. Taylor & Francis, 2019. Vol. 131, № 1. P. 8–18.
125. Singh B.N. et al. Sotalol: A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Use // Drugs. 1987. Vol. 34, № 3. P. 311–349.
126. O’Hare M. et al. Sotalol in the management of hypertension complicating pregnancy [proceedings] // Br. J. Clin. Pharmacol. 1979. Vol. 8, № 4. P. 390P-391P.
127. O’Hare M.F. et al. Sotalol As a Hypotensive Agent in Pregnancy // BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol. 1980. Vol. 87, № 9. P. 814–820.
128. Miyoshi T. et al. Antenatal Therapy for Fetal Supraventricular Tachyarrhythmias: Multicenter Trial // J. Am. Coll. Cardiol. 2019. Vol. 74, № 7. P. 874–885.
129. Masato Ito, Masanori Tamura F.N. Role of sex in morbidity and mortality of very premature neonates // Japan Pediatr. Soc. 2017. Vol. 59. P. 898–905.
130. Emma Elsmen Steen, Karin Källén , Karel Maršál M.N. and L.H.-W. Impact of sex on perinatal mortality and morbidity in twins // J. Perinat. Med. 2013. Vol. 42, № 2. P. 1–7.
131. Fanaroff A.A. et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants // Am. J. Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 196, № 2.
132. Cuneo B.F. et al. Home Monitoring for Fetal Heart Rhythm During Anti-Ro Pregnancies // J. Am. Coll. Cardiol. 2018. Vol. 72, № 16. P. 1940–1951.
133. Sonesson S.E., Acharya G. Hemodynamics in fetal arrhythmia // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2016. Vol. 95, № 6. P. 697–709.
134. Chia L.E. et al. Ventricular bigeminy misdiagnosed as fetal bradycardia by cardiotocography - The value of non-invasive fetal electrocardiography // J. Perinat. Med. 2004. Vol. 32, № 6. P. 532–534.
135. Sun M. et al. Expression of the Multidrug Resistance P-Glycoprotein, (ABCB1 glycoprotein) in the Human Placenta Decreases with Advancing Gestation // Placenta. 2006. Vol. 27, № 6–7. P. 602–609.
136. Han L.W., Gao C., Mao Q. An update on expression and function of P-gp/ABCB1

- and BCRP/ABCG2 in the placenta and fetus // *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. Taylor and Francis Ltd, 2018. Vol. 14, № 8. P. 817–829.
137. Макаров О., Лунина С., Сальникова Л. Г.В. Роль полиморфизма генов детоксикации ксенобиотиков при лекарственной терапии угрожающего выкидыша // *Врач*. 2016. Vol. 5. P. 60–61.
138. Van Groen B.D. et al. Proteomics of human liver membrane transporters: a focus on fetuses and newborn infants // *Eur. J. Pharm. Sci.* Elsevier, 2018. Vol. 124, № June. P. 217–227.
139. Pogliani L. et al. Acute kidney injury in a preterm infant homozygous for the C3435T polymorphism in the ABCB1 gene given oral morphine // *Clin. Kidney J.* 2012. Vol. 5, № 5. P. 431–433.
140. Pauwels S., Allegaert K. Therapeutic drug monitoring in neonates // *Arch. Dis. Child*. 2016. Vol. 101, № 4. P. 377–381.
141. Callan N.A. et al. Fetal echocardiography : indications for referral , prenatal diagnoses , and outcomes // *Am. J. Perinatol.* 1991. Vol. 8, № 6. P. 390–394.
142. Kleinman C.S. et al. The American Fetal Echocardiography A Tool for Evaluation of In Utero Cardiac Arrhythmias and Monitoring of In Utero Therapy : Analysis of 71 Patients // *Am. J. Cardiol.* 1983. Vol. 51, № 2. P. 237–243.
143. Brucato A. et al. Pregnancy Outcomes in Patients with Autoimmune Diseases and Anti-Ro / SSA Antibodies // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2011. Vol. 40. P. 27–41.
144. Buyon J.P., Clancy R.M., Friedman D.M. Autoimmune associated congenital heart block : integration of clinical and research clues in the management of the maternal/foetal dyad at risk // *J. Intern. Med.* 2009. Vol. 265. P. 653–662.
145. Hofbeck M. et al. Prenatal findings in patients with prolonged QT interval in the neonatal period // *Heart*. 1997. Vol. 77. P. 198–204.
146. Mitchell J.L. et al. Fetal heart rate predictors of long QT syndrome // *Circulation*. 2012. Vol. 126, № 23. P. 2688–2695.

Приложение 1. Кардиотокография плода с ФНР.

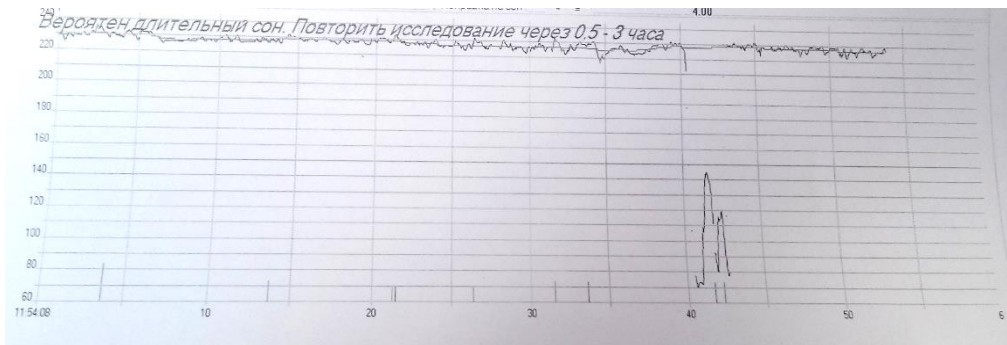


Рисунок 15. Кардиотокограмма плода с постоянной тахикардией (базальный ритм 220-230 уд/мин).

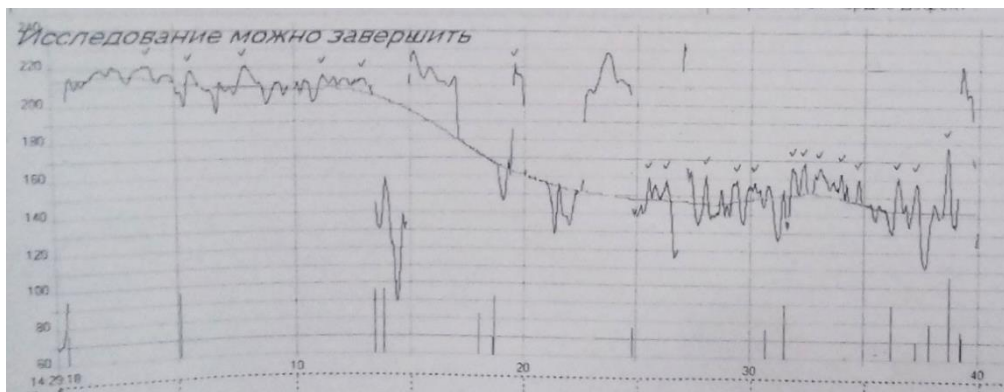


Рисунок 16. Кардиотокограмма плода с тахикардией и последующим восстановлением синусового ритма.

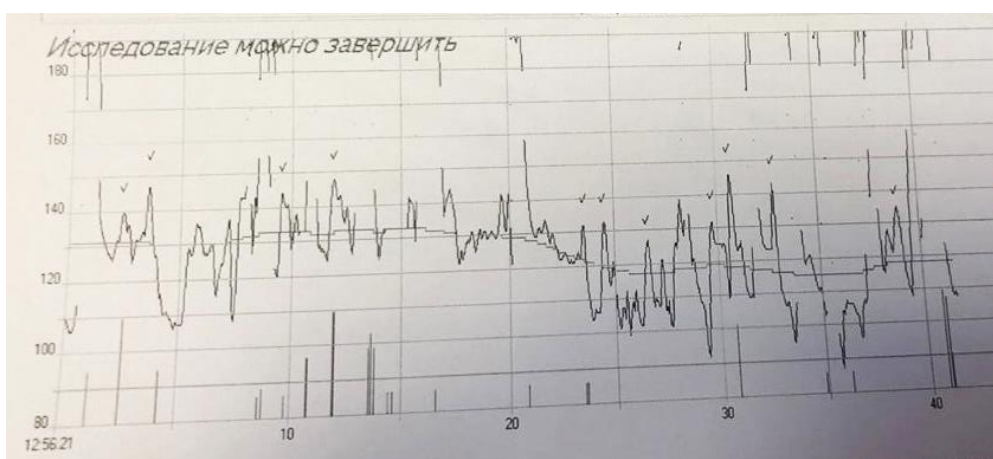


Рисунок 17. Кардиотокограмма плода с частой экстрасистолией №1.

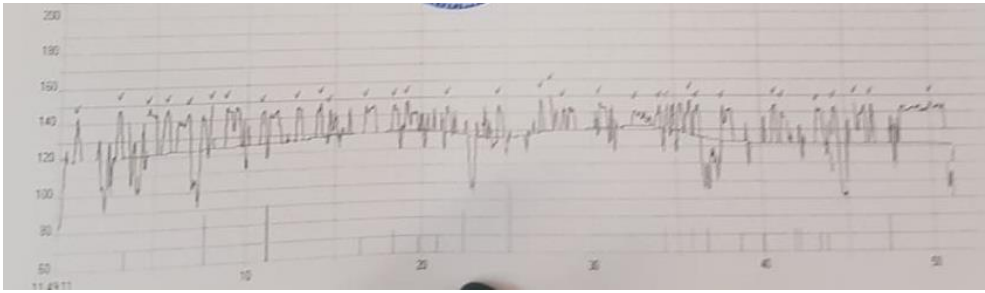


Рисунок 18. Кардиотокограмма плода с частой экстрасистолией №2.

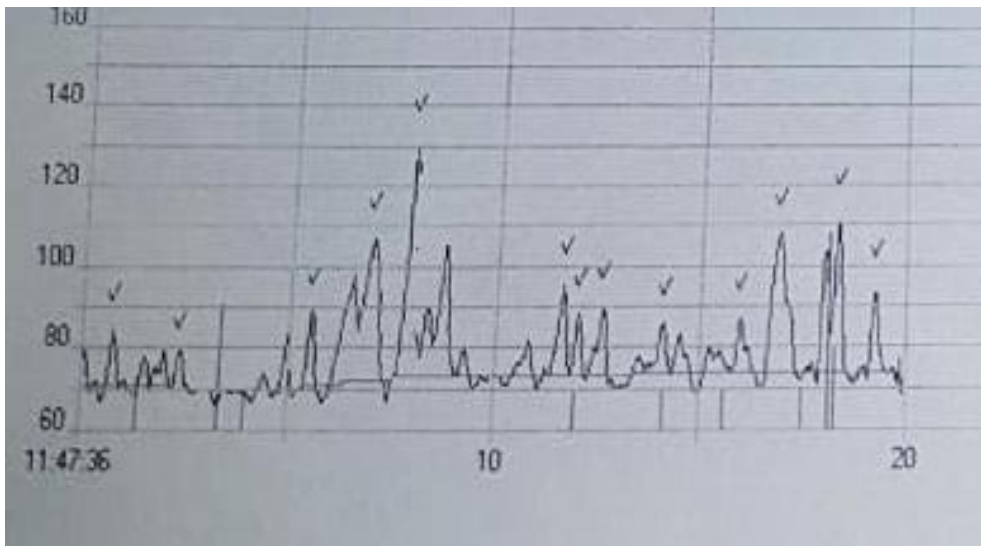


Рисунок 19. Кардиотокограмма плода с частыми блокированными предсердными экстрасистолами (базальный ритм 70-75 уд/мин).

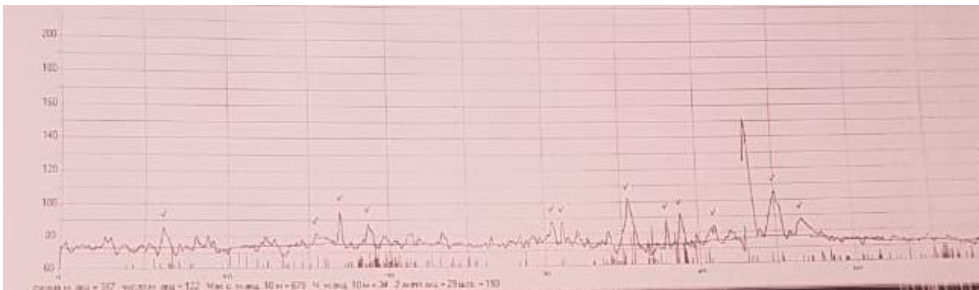


Рисунок 20. Кардиотокограмма плода с атриовентрикулярной блокадой III степени (базальный ритм 65-70 уд/мин).

Приложение 2. Алгоритм диагностики ФНР и последующего обследования беременной

