

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М.
СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Родионова Александра Михайловна

**Дифференцированный подход к акушерской тактике при малых
аномалиях развития сердца и фетальной аритмии**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

член-корр. РАН, доктор медицинских наук

Ирина Владимировна Игнатко

Москва– 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | Стр. |
|--|------------|
| ВВЕДЕНИЕ | 3 |
| ГЛАВА 1. ФЕТАЛЬНЫЕ АРИТМИИ И МАЛЫЕ АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ СЕРДЦА (МАРС) ПЛОДА: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА КЛАССИФИКАЦИЮ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗ И ТАКТИКУ ВЕДЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) | 11 |
| ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 40 |
| 2.1 План проведения исследования..... | 40 |
| 2.2 Клиническая характеристика беременных, включенных в исследование..... | 42 |
| 2.3 Методы обследования..... | 44 |
| 2.4 Методы статистической обработки..... | 47 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 49 |
| 3.1 Результаты клинического и лабораторно-инструментального исследований пациенток ретроспективной группы..... | 49 |
| 3.2 Результаты обследования беременных основной группы..... | 67 |
| 3.2.1. Особенности анамнеза, течения настоящей беременности | 67 |
| 3.2.2. Особенности ультразвукового и кардиотокографического исследований..... | 72 |
| 3.2.3. Результаты иммуногистохимического анализа..... | 83 |
| 3.2.4. Особенности течения родов и перинатальные исходы..... | 91 |
| 3.3. Результаты обследования у беременных группы сравнения..... | 92 |
| 3.3.1. Особенности анамнеза, течения настоящей беременности | 92 |
| 3.3.2. Особенности ультразвукового и кардиотокографического исследований | 93 |
| 3.3.3. Результаты иммуногистохимического анализа..... | 94 |
| 3.3.4. Особенности течения родов и перинатальные исходы..... | 97 |
| 3.4. Сопоставление результатов обследования в основной и группе сравнения..... | 98 |
| ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ | 108 |
| 4.1 Обсуждение результатов исследования..... | 108 |
| 4.2 Ведение пациенток с «неорганическими» и «органическими» нарушениями сердечного ритма..... | 118 |
| 4.3 Нерешенные вопросы, оставшиеся после проведения исследования..... | 121 |
| ВЫВОДЫ | 127 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ | 128 |
| СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ | 130 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 131 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ | 144 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Репродуктивные потери представляют собой невосполнимую утрату жизненного потенциала популяции и являются безвозвратной потерей репродуктивного, трудового, интеллектуального, военного человеческого капитала (Стародубов В. И., Суханова Л.П., Сыченков Ю.Г., 2011г). В основе перинатальных потерь лежат плацентарная недостаточность, синдром задержки роста плода (СЗРП), гипоксия и асфиксия плода, инфекции, а также ошибки ведения беременности и родов (А.Н.Стрижаков, И.В.Игнатко, З.М.Мусаев, 2015).

Вместе с тем всевозрастающее число гестационных осложнений, антенатальной патологии плода является основной причиной фатальных исходов в период младенчества и детства. В частности, частота фетальных аритмий (ФА) хотя и невелика (3-8% наблюдений), но в структуре летальности новорожденных (составляющей 58-60% летальности у детей до 14 лет), значительное место занимают именно нарушения сердечного ритма плода (НСРП) (Байбарина Е.Н., 2015г.). Вообще же фатальные исходы ФА достигают 85%, при этом треть из них обозначается авторами (Котлукова Н.П., Хузина О.М., Прахов А.В., 2005; Wacker-Gussman A., Strasburger J.F., Guneo B.F., 2014; Creasy R.K., Resnik R., Iams J.D., 2014; James D., Steer Ph.J., Weiner C.P., 2011) как синдром внезапной гибели плода.

К сожалению, только кардиологический подход к такому многообразному по механизмам возникновения феномену как «Фетальная аритмия» (без учета акушерской и перинатальной специфики) не способствовал окончательному разрешению этой сложной проблемы – в настоящее время частота антенатальных фатальных исходов по данным Е.Л.Бокерия (2012) составляет 32 %.

Как представляется, достижение прогресса в решении проблемы ФА возможно только на междисциплинарном уровне – с привлечением акушерского, кардиологического, неонатологического подходов.

Дальнейшего прогресса в решении этой проблемы можно добиться созданием единой (универсальной) классификации ФА (приемлемой для кардиологов, аритмологов, неонатологов, педиатров и акушеров), определением значимых факторов риска ФА, созданием оптимального алгоритма ведения беременных с ФА (возникающих как на фоне МАРС, так и без них). От такого алгоритма следует ожидать существенную помощь акушерам и неонатологам в выработке лечебной тактики у плодов без пороков - ведь в акушерской практике наиболее часто встречаются именно нарушения ритма у плодов без органической патологии сердца.

Отметим, что феномен ФА без пороков сердца как акушерская проблема остается практически не изученным – в научной литературе имеются лишь единичные попытки описать этот вид ФА. В публикациях отсутствуют данные по этиологии, патогенезу и факторам риска ФА при отсутствии органической патологии. Кроме того, отсутствуют работы, учитывающие форму аритмии, время манифестации нарушений ритма плода и срок беременности, наличие/отсутствие эффекта от проводимого лечения, являющиеся крайне важным для выработки акушерской тактики.

Исходя из вышеизложенного, остаётся констатировать лишь одно: существующая в настоящее время тактика ведения беременных с ФА плода требует дальнейшего совершенствования.

В заключении этого раздела нельзя не сослаться на прогрессивно развивающуюся науку перинатологию, активно участвующую в «главной стратегической задаче государства – создании здорового поколения» (Путин В.В., 2018г.). Она, рассматривая плод в качестве полноправного пациента, а не как часть материнского организма (см. принцип римского права - «Nasciturus pro iam nato habetur, quotiens de commodis eius sagitur» - «зачатый

ребенок считается родившимся, если речь идет о его выгоде”), решает вопросы улучшения перинатальных исходов и снижения антенатальной и младенческой смертности.

Научная новизна

Впервые в ходе ретроспективного анализа выделены факторы риска ФА и МАРС, среди которых преобладал (86%) инфекционно-воспалительный.

Впервые изучено в материнской и пуповинной крови содержание специфических антимиеокардиальных (к кардиомиоцитам, клеткам проводящей системы и АНФ) и неспецифических (к гладкой мускулатуре и эндотелию сосудов) антител.

Впервые изучены так называемые «неорганические» фетальные аритмии.

Впервые сформулирована тактика ведения, определены показания к оперативному родоразрешению у беременных с ФА и МАРС плода.

Практическая значимость

Данная работа демонстрирует роль инфекционного фактора в развитии фетальной аритмии и малых аномалиях развития сердца плода.

На этапе ретроспективного исследования в ходе математико-статистического анализа выделены значимые факторы риска развития фетальной аритмии и малых аномалий развития сердца плода: иммуновоспалительные заболевания, хронические воспалительные заболевания, ОРВИ во время настоящей беременности, TORCH-инфекция во время настоящей беременности, угроза прерывания настоящей беременности, неспецифический вагинит во время настоящей беременности.

Определены титры антикардиальных антител (к кардиомиоцитам [а], к ядрам кардиомиоцитов [б], к клеткам проводящей системы [в], к эндотелию сосудов

[г], к гладкомышечным клеткам [д]) у беременных с сердечной патологией плода и без нее.

Выявлено значимое увеличение титра антикардиальных антител в крови беременных и плодов с аритмией и малыми аномалиями развития сердца. Полученные результаты помогли определить звено патогенеза формирования фетальной аритмии и малых аномалий развития сердца плода. На основании полученных данных разработан дифференцированный подход к акушерской тактике при малых аномалиях развития сердца плода и фетальной аритмии, определены особенности прегравидарной подготовки.

Цель и задачи планируемого исследования.

Целью исследования является разработка дифференцированного подхода к акушерской тактике при малых аномалиях развития сердца плода и фетальных аритмиях на основании изучения маркеров воспалительного повреждения миокарда с целью снижения перинатальной заболеваемости и смертности.

Для осуществления поставленной цели сформулированы следующие **задачи:**

1. изучить особенности семейного, акушерско-гинекологического и соматического анамнезов беременных при малых аномалиях развития сердца плода и фетальных аритмиях;
2. выявить факторы риска, определить значимость инфекционного статуса беременной при данной патологии плода;
3. оценить течение беременности и родов у пациенток при малых аномалиях развития сердца плода и фетальных аритмиях;
4. определить параллелизм между состоянием фетоплацентарной системы и кровообращения в системе «мать-плацента-плод», признаков дистресса плода и манифестацией нарушений сердечного ритма плода;

5. исследовать уровень антимиеокардиальных антител и неспецифических антител в материнской и пуповинной крови, как маркеров воспалительного поражения миокарда плода;
6. изучить перинатальные исходы у детей с неорганической аритмией и МАРС.

Положения, выносимые на защиту:

- 1) значимыми факторами риска возникновения ФА и МАРС плода являются иммуновоспалительные и хронические воспалительные в анамнезе, ОРВИ во время настоящей беременности, TORCH (герпесвирусная) –инфекция во время настоящей беременности, угроза прерывания настоящей беременности, неспецифический вагинит во время настоящей беременности;
- 2) основной причиной неорганических фетальных аритмий является иммуновоспалительное повреждение миокарда плода. Двукратное повышение (1:80) уровня антикардиальных антител в крови беременной и/или плода является основным определяющим маркером сформированных фетальных аритмии и малых аномалий развития сердца;
- 3) активная акушерская тактика (кесарево сечение) при органической (сроки ≥ 34 нед., при наличии сердечной недостаточности плода ≥ 28 нед.) и неорганической фетальной аритмии (срок ≥ 28 нед.) позволяет улучшить перинатальные исходы, способствует снижению заболеваемости и смертности – частота сохранения нарушений ритма сердца у новорожденного не превышала 3%, летальных исходов не было.

Личный вклад автора

Автор принимала непосредственное участие в выборе направления исследования, постановке задач, клиническом обследовании и лечении, родоразрешении пациенток, оценке данных иммунофлюоресцентного анализа. Диссертантом самостоятельно проведен сбор биологического материала, подготовка препаратов. Проведен анализ медицинской документации, статистическая обработка и научное обобщение полученных результатов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

Апробация работы.

Основные положения диссертации представлены и обсуждены на:

- XXXI Конгрессе Международного общества “Плод как Пациент” (г. Санкт-Петербург, 2015г.);
- Международном медицинском форуме «Вузовская наука. Инновации» (г. Москва, 2015г.; диплом победителя финального этапа общероссийского научно-практического мероприятия «Эстафета вузовской науки – 2015»);
- IX, XI, XII Международных конгрессах по репродуктивной медицине (г. Москва, 2015, 2017, 2019 гг.);
- 12-м международном семинаре «Неонатология» (г. Кальяри, 2016г.)
- XXV европейском конгрессе по перинатальной медицине (г. Маастрихт, 2016г.)

- XVIII Международном конгресса «Здоровье и образование в XXI веке: Глобальная интеграция современных исследований в медицину и образовательное пространство» (г. Москва, 2016г.)
- XI, XII, XIII конгрессе РАСМП (г. Москва, 2016-2018 гг.)
- XVII, XVIII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (г. Москва, 2016,2017 гг.)
- I всероссийской конференции с международным участием «Гемостаз и репродукция» (г.Санкт-Петербург, 2017г.)

Результаты работы доложены и обсуждены на заседании кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М.Сеченова 2019г. (Протокол № 2 от 19.09.2019 г.).

Внедрение результатов работы в практику.

Классификация и алгоритмы ведения пациенток с функциональной ФА внедрены в практику работы родильного дома при ГКБ им. С.С.Юдина. Результаты работы используются в учебном процессе студентов 4, 5, 6 курсов ФГАОУВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), школы мастерства «Медицина плода», а также в обучении клинических интернов, ординаторов и аспирантов, акушеров-гинекологов, неонатологов.

Публикации по теме диссертации.

По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, в том числе 3 в журналах индексируемых в системе Scopus, 7 в журналах, входящих в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных ВАК для кандидатских диссертаций, 5 в материалах зарубежных конференций.

Объём и структура диссертации.

Диссертация состоит из введения, 4 глав, в которых представлены обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования и

обсуждение результатов исследования, а также выводов, практических рекомендаций, библиографии и приложения.

Диссертация написана на русском языке в объеме 127 страниц машинописного текста, иллюстрирована 12 таблицами, 55 рисунками и 2 клиническими примерами. Библиографический указатель содержит 116 источников (36 отечественных и 80 зарубежных).

ГЛАВА 1. ФЕТАЛЬНЫЕ АРИТМИИ И МАЛЫЕ АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ СЕРДЦА (МАРС) ПЛОДА: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА КЛАССИФИКАЦИЮ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗ И ТАКТИКУ ВЕДЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).

1.1. Проблема классификации ФА, факторы риска.

Как известно, у эмбриона первыми формируются крупные сосуды и сердце, в котором эндокард и эпикард разделены толстым желатиновым слоем, так называемым сердечным желе. В этой основе есть «мезенхимальные сердечные миобласты», из которых развивается основа миокарда и формируется проводящая система сердца. Цитологическая дифференциация во время эмбрионального кардиогенеза приводит к развитию двух типов клеток: 1) составляющих основу миокарда и 2) специализированных клеток проводящей ткани, отличающихся от клеток первого типа гистологически, биохимически и физиологически.

Так, на 12-15-е сутки оно представлено двумя отдельными миоэндокардиальными трубками, затем сливающимися с формированием единой S-образной трубки, окруженной миоэпикардиальными пластинками (предшественниками миокарда и эпикарда) с инициацией сокращений мышечных клеток к 16-м суткам. На 3-й неделе сердечно-мышечная трубка уже ритмично сокращается, отмечается перемещение крови в эмбрионе. В начале 4-й недели формируются клапаны и перегородки с заполнением полостей сердца кровью, а с 28 дня вплоть до периода младенчества происходит формирование синусового узла и других звеньев проводящей системы. К 6-8-й неделе развития эмбриона синусовый узел имеет черты такового у взрослых. Атриовентрикулярный узел закладывается из двух зачатков, расположенных на задней стенке общего предсердия, на 30-32-й день развития эмбриона. Тогда же закладываются 4-я и 6-я артериальные дуги, формируется 5-я дуга, позже формирующие аорту. На 7-й неделе формируются полулунные клапаны - сердце становится четырехкамерным. Пучок Гиса возникает отдельно от атриовентрикулярного узла и соединяется с последним ко 2-му месяцу внутриутробной жизни. Далее происходит

разветвление окончания ветвей, образование сети из клеток Пуркинье, контактирующих с клетками миокарда. Таким образом, критический период формирования морфологических структур проводящей системы сердца относят к 18-45-му дню гестации. К 20 неделе беременности масса сердца увеличивается в 200 раз. К 10-й неделе формируется синоатриальный узел - ЧСС нарастает до 170 уд/мин. Урежение к 15 неделям сердечного ритма до 150 уд/мин обусловлено развитием парасимпатической иннервации (Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Белоцерковцева Л.Д., Игнатко И.В., 2004; Sadler T.W., 2012; Zarzoso M., Rysevaite K., Milstein M.L. et al., 2013; Li S.F., Wang Y., Li G. F. et al., 2018).

Значение фетальной аритмии в клинической медицине трудно переоценить, вместе с тем это не только социальная, но и экономическая проблема, определяемая высокой стоимостью пребывания новорожденного в отделении реанимации и интенсивной терапии, стоимостью возможного кардиохирургического вмешательства, а также длительностью и затратностью последующей реабилитации.

Частота фетальных аритмий (ФА) составляет 3-8% наблюдений от общего числа беременностей. 10-20% обращений за экспертной консультацией к перинатальным кардиологам составляют нарушения сердечного ритма плода (Котлукова Н.П., Хузина О.М., Прахов А.В., 2005; Бокерия Е.Л., 2012; Игнатко И.В., Стрижаков А.Н., Родионова А.М. и др., 2015; Avari J. N., Rhee E. K., 2006; Zaidi A. N., Ro P.S., 2006; Wacker-Gussmann A., Strasburger J.F., Cuneo B.F., 2014). В структуре смертности новорожденных, составляющей 58-60% летальности у детей до 14 лет, значительную роль играют нарушения сердечного ритма. Вообще же фатальные исходы ФА достигают 85%, а треть из них обозначается авторами как синдром внезапной гибели плода (Данилов Р.К., Боровая Т.Г., 2003; Бокерия Л.А., Туманян М.Р., Гудкова Р.Г., 2004; Бокерия Е.Л., 2012; Болсуновский В.А., 2014).

Фетальной аритмией в настоящее время обозначаются как нерегулярный сердечный ритм, так и регулярные сердечные сокращения плода, но выходящие за пределы физиологических параметров (Creasy R.K., Resnik R., Iams J.D., 2014; James D., Steer Ph.J., Weiner C.P., 2011). Американская коллегия акушеров-гинекологов (ACOG, 2009) и Национальный Институт Детского Здоровья и Развития Человека (2008) разработали критерии нормального сердечного ритма при проведении электронного фетального мониторинга и установили нормальные границы ЧСС плода 110-160 уд/мин. Причем, при развитии гипоксии плода его ЧСС может соответствовать данным критериям. Более того, большинство клиницистов уверены, что кардиальные электрофизиологические нарушения проявляются только нерегулярностью сердечного ритма, в то время, как большинство летальных нарушений развиваются при нормальной ЧСС плода и наличии регулярного ритма вследствие патологии деполяризации и реполяризации в проводящей системе сердца. Наиболее частыми вариантами нарушений ритма сердца у новорожденных являются экстрасистолия или респираторная синусовая аритмия, возрастающая при вдохе и снижающаяся при выдохе, что расценивается как вариант нормы и не требует дальнейшей оценки. Однако экстрасистолия наблюдается у 14% здоровых доношенных новорожденных и составляет 43-98% среди перинатальных аритмий (Бокерия Е.Л., 2012; Steer Ph.J., Weiner C.P. et al., 2011; Wacker-Gussman A., Strasburger J.F., Guneo B.F. et al., 2014; Creasy R.K., Resnik R., Iams J.D., 2014; James D., Steer Ph.J., Weiner C.P., 2011). В то же время, нераспознанные нарушения сердечного ритма плода, включающие кардиальные каналопатии (синдром удлинения сегмента QT) могут иметь кратковременный, преходящий, но злокачественный характер (Бокерия Е.Л., 2012; Steer Ph.J., Weiner C.P. Etal., 2011; Wacker-Gussman A., Strasburger J.F., Guneo B.F. e tal., 2014; Creasy R.K., Resnik R., Iams J.D., 2014; James D.).

Следует отметить отсутствие в литературе единого представления о нормальных показателях сердечного ритма плода у врачей разных специальностей - акушеров, кардиологов, педиатров. В частности, педиатры и акушеры по-разному определяют границы бради- и тахикардии. Так, педиатры считают нормальной ЧСС в пределах 120-160 уд/мин (ЧСС <100 уд/мин - брадикардия, ЧСС >180 уд/мин – тахикардия) (Бокерия Е.Л., Беспалова Е.Д., 2008; Бокерия Е. Л., Беспалова Е. Д., Суратова О. Г., 2011; Бокерия Е.Л., 2012). Акушеры же, напротив наблюдаемую в течение 10 мин. ЧСС <110 уд/мин. расценивают как брадикардию, а ЧСС >160 уд/мин. – как тахикардию (Запруднов А.М., Мазанкова Л.Н., Григорьев К.И. и др., 2001; Данилов Р.К., Боровая Т.Г., 2003; Егоров Д.Ф., Адрианов А.В., Малкина Е.В., 2006). A. Davignon, P. Rautaharju (1979) при оценке сердечного ритма у здоровых доношенных новорожденных первых суток жизни выявили, что ЧСС колеблется в пределах 88-168 уд/мин, со средним значением 123 уд/мин. Значения ниже 88 уд/мин расцениваются как брадикардия, выше 170 уд/мин - тахикардия. При пренатальной оценке сердечного ритма, по нашему мнению, следует придерживаться акушерской классификации с учетом гестационного срока (средние значения ЧСС при сроке менее 32 нед составляют 141 уд/мин (135-147 уд/мин), при сроке более 37 нед – 137 уд/мин (130-144 уд/мин) (Бокерия Л.А., Туманян М.Р., Гудкова Р.Г., 2004).

В настоящее время в литературе отсутствует единая классификация ФА. Так, U. Gembruch (2014) учитывает экстрасистолию, различные тахиаритмии (наджелудочковую/желудочковую тахикардии, трепетание предсердий) и сердечные блокады (атриовентрикулярную и полную). В классификации В.А. Болсуновского (2014) обозначены жизнеугрожающие аритмии. Им выделена группа суправентрикулярных тахикардий: предсердные (ЧСС 150-250 уд/мин), атриовентрикулярные (ЧСС 250-300 уд/мин) тахикардии и мерцательная аритмия (ЧСС 150-250 уд/мин). Жизнеугрожающими ФА также являются желудочковая тахикардия (ЧСС 150-300 уд/мин) и брадикардия

(ЧСС < 80 уд/мин) (Бекбосынова М.С., Никитина Т.Я., Голицын С.П., 2006; Бокерия Л.А., Туманян М.Р., Гудкова Р.Г., 2004).

Е. Л. Бокерия (2012) подразделяет ФА на злокачественную (наджелудочковая тахикардия – 5% наблюдений, трепетание предсердий, полная поперечная блокада – 3%) и транзиторную (единичная желудочковая и предсердная экстрасистолии, синусовая тахикардия – 32%) дизритмии. Автор подчеркивает, что злокачественная аритмия нередко сопровождается сердечной недостаточностью, ведущей в ряде случаев к антенатальной гибели плода. Е. Л. Бокерия свидетельствует, что вскоре после возникновения полной поперечной блокады сердца плода наступает компенсаторная гипертрофия предсердий. Касаясь же второй группы ФА – транзиторной – автор вообще не считает необходимым ее коррекцию (Бекбосынова М.С., Никитина Т.Я., Голицын С.П., 2006).

В качестве контртезиса «кардиологической» классификации приведем и «акушерскую». В ней описаны три группы НРСП. Первую сформировали тахикардии - предсердные (наджелудочковые) с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 150-250 уд/мин, атриовентрикулярные (ЧСС – 250-300 уд/мин), желудочковые (ЧСС – 150-300 уд/мин), синусовые, мерцательные аритмии (ЧСС - 150-250 уд/мин) и трепетание предсердий. Вторая группа включает в себя желудочковые брадикардии (ЧСС < 80 уд/мин), равно как и атриовентрикулярную и полную поперечную блокады. Последняя представлена экстрасистолиями: единичными желудочковыми и предсердными. Считаю необходимым привести и другую, как представляется, чрезвычайно важную в практическом плане, классификацию ФА, учитывающую две группы дизритмий - «органическую» и «неорганическую». Органическая аритмия обусловлена структурными изменениями сердца плода (пороки развития, опухоли, нарушение анатомии структур сердца плода при хронических заболеваниях матери). Функциональные же нарушения ритма сердца плода, возникающие при гипоксии, метаболическом ацидозе, гипо- или гипергликемии, гипокалиемии,

гипотермии, требуют безотлагательного принятия решения по тактике – определения необходимости родоразрешения. Так, фетальная аритмия, расцениваемая в качестве значимого проявления острой гипоксии плода, требует срочного трансабдоминального родоразрешения даже в более ранние (28-30 нед) сроки гестации (Игнатко И.В., Стрижаковым А.Н., Родионовой А.М. и др., 2015).

Этиологии ФА посвящено большое количество работ. Так, авторы описывают целый спектр причин возникновения нарушений сердечного ритма плода. Это системная красная волчанка (СКВ), антифосфолипидный синдром (АФС), сахарный диабет, воспалительные заболевания мочеполовой системы, бронхиальная астма, пороки и опухоли сердца плода, малые аномалии развития сердца (МАРС), внутриутробное инфицирование, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Из синдромов следует упомянуть гипотермию, гипоксию, дыхательную недостаточность, гипокалиемию (Котлукова Н.П., Хузина О.М., Прахов А.В., 2005; Котлукова Н.П., Хузина О.М., Немировский В.Б. и др., 2007; Данилов Р.К., Боровая Т.Г., 2003; Бокерия Л.А., Туманян М.Р., Гудкова Р.Г., 2004; Болсуновский В.А., 2014; Игнатко И.В., Стрижаков А.Н., Родионова А.М. и др., 2015; Heinonen S., Saarikoski S., 2001; Kleinman C.S., Neghme R.A., 2004; Tallini Y.N., Greene K.S., Shui B. et al., 2014). В частности, острые воспалительные заболевания матери сопровождаются поражением сердечной ткани плода с развитием дизритмии (Котлукова Н.П., Хузина О.М., Прахов А.В., 2005; Крастелева И.М., 2010, Новикова О.Н., Мустафина Л.Р., Ушакова Г.А. и др., 2015). Н.Н. Павлова (2006) предполагает, что они ведут к развитию воспалительно-деструктивных процессов в сердце плода вплоть до формирования пороков развития. Например, перенесенный хламидиоз способствует возникновению пролапса митрального клапана, а герпесвирусная инфекция – фетальной электрической нестабильности миокарда (Павлова Н.Н., 2006; Ключник Т.П., Ларионова А.Л., Школьников М.А. и др., 2002; Crovetto F., Fumagalli M., DeCarli A., 2017). Значение инфекционного фактора в развитии нарушений сердечного

ритма плода подтверждено экспериментально. Так, при введении овцам первой болюсной дозы липополисахаридов (ЛПС) грамм отрицательных бактерий отмечались тахикардия и повышенная активность рабочего миокарда у всех плодов с последующими транзиторными брадикардией и сниженной вариабельностью базального ритма (ВБР), что обусловлено повышенной индукцией цитокинов. Повторная инфузия вызывала двухфазный характер изменений: сначала кратковременное повышение ВБР, потом – прогрессирующую и продолжительную супрессию (Lear C.A. et al., 2014).

Малочисленные работы посвящены изучению аутоиммунного механизма повреждения клеток сердца плода при инфекционных, вирусных и системных заболеваниях матери. Зачастую это происходит на фоне уже имеющихся нарушений иммунологической реактивности. Так, при вирусном (грипп) поражении миокарда в крови больных выявляют различные признаки нарушения гуморального и клеточного иммунитета, а также снижение концентрации интерферонов. Известно, что в результате нарушения структуры эндотелия и кардиомиоцитов лейкоциты прочно фиксируются на их поверхности посредством взаимодействия лейкоцитарных адгезионных молекул с рецепторами клеток-мишеней. Эти адгезионные молекулы выступают в качестве лиганда для цитотоксических Т-лимфоцитов и аутоантигена. При этом клеточная стенка такого кардиомиоцита приобретает неоантигенные свойства, что приводит к выработке аутоантител. Индукцию аутоиммунных реакций также вызывают белки цитоскелета (аденозин-нуклеотидный транслокатор, актин, миозин, десмин, виметин), имеющие антигенную структуру, схожую с таковой вирусных мембран. Результатом аутоиммунной агрессии является нарушение проницаемости мембраны клетки, снижение энергопродукции, сократительной способности кардиомиоцита и его гибель. Известно, что аутоантитела повреждают различные структуры миокарда, в частности, выделяют антисарколеммальные, антифибриллярные, антимитохондриальные,

антинуклеарные и др. В частности, при СКВ у матери циркулирующие в её крови анти-Ro (SSA)- и анти-La (SSB)-антитела проникая трансплацентарно, поражают проводящую систему сердца плода с развитием фетальных атриовентрикулярных блокад (АВБ) различных степеней, вплоть до полной поперечной (Silverman E.D., 1993). Итогом этого является возникновение сердечной формы неонатальной волчанки - формирование миокардиального фиброза и отложение кальция (как проявление длительного хронического воспаления) непосредственно в зоне проводящей системы. У таких внутриутробных пациентов нередко наблюдают врожденные пороки сердца. По мнению авторов, механизм возникновения ФА у беременных с АФС тождественен вышеизложенному (Котлукова Н.П., Хузина О.М., Прахов А.В., 2005; Wacker-Gussman A., Strasburger J.F., Guneo B.F., 2014; Creasy R.K., Resnik R., Iams J.D., 2014; James D., Steer Ph.J., Weiner C.P., 2011).

Известны и другие виды АТ, влияющих на сердечный ритм. Так, при идиопатических аритмиях взрослых определяют антитела к β_1 – адренорецепторам, M2- холинорецепторам, L-типу кальциевых каналов, тяжелым цепям миозина и структурам проводящей системы сердца: синусовому и атриовентрикулярному узлам, стволу пучка Гиса, клеткам волокон Пуркинье. Эти виды антител, вырабатываемыми в норме, называют естественными (функциональными) (Благова Е.Л., 2012).

Другой вид антител вырабатывается в результате повреждения нормальных структур сердца и способствует поддержанию аутоиммунного воспаления. Антиген, с которым они взаимодействуют до сих пор остается неизвестен. К этим антителам относят АТ к тяжелым цепям миозина, АТ к структурам проводящей системы сердца (синусовому и атриовентрикулярному узлам, стволу пучка Гиса, клеткам волокон Пуркинье), и к структурам кардиомиоцитов (ядра, сократительные волокна). В нашей стране проведены исследования уровня этих антител у взрослых с различными видами «идиопатической» аритмии, включая синдром WPW и у

детей с СССУ – во всех случаях выявлено многократное повышение их концентрации (Благова Е.Л., 2012). Однако, в настоящее время работ по иммунологии плода практически нет, а роль этих АТ в развитии «функциональных» фетальных аритмии остается не изученной.

Касаясь негативного влияния сахарного диабета у матери на возникновение дизритмии плода, подчеркнем, что его неадекватная коррекция у беременных ведет к возникновению транзиторных фетальных брадиаритмий (90-100 уд/мин) (Pike J.I., Krishnan A., Kaltman J. et al., 2013). При этом такие нарушения сердечного ритма плода купируются грамотно подобранными дозами инсулина (Sletten J., Lund A., Ebbing C. et al., 2019). Вместе с тем, описаны случаи антенатальной гибели плода в поздние (≥ 38 недель) сроки гестации у больных с длительно текущим сахарным диабетом. Предположительно, причиной летального исхода является жизнеугрожающая мерцательная плодовая аритмия (Котлукова Н.П., Хузина О.М., Прахов А.В., 2005; Cahill A.G., Caughey A.V., Roehl K.A. et al. 2013; Sekarski N., Meijboom E.J., Di Bernardo S. et al., 2014).

Гипоксия, при которой страдают все звенья функциональной системы сердца, является одним из основных факторов возникновения фетальной дизритмии. В ее условиях нарушаются автоматизм, реполяризация и снижается сократительная способность сердца. Так, уже после 5 минут перфузии гипоксигенированной крови наблюдают значимые нарушения механической функции сердца (Бокерия Е.Л., Беспалова Е.Д. , 2008; Kazandi M., Sendag F., Akercan F., 2003; Sholapurkar S.L., 2013; Sholapurkar S.L., 2015). А длительно текущая хроническая гипоксия плода является причиной несвоевременного и асинхронного кардиогенеза, дисфункции проводящей системы сердца и нарушений вегетативной иннервации (Бокерия Е.Л., Беспалова Е.Д. , 2008; Gerry D.P. , 2013; Creasy R.K., Resnik R., Iams J.D. et al., 2014; Sholapurkar S.L., 2017). Отмечаемые в родах гипоксия и метаболический ацидоз, приводящие к нарушениям сердечного ритма (проявляющимся переменными децелерациями) могут спровоцировать фетальную

ишемическую энцефалопатию – главную причину церебрального паралича (Ross M.G. , 2011). В генезе тахикардии с/без нарушений регулярности сердечных сокращений имеет значение и лихорадка у матери (с повышением температуры выше 38°C) (McDonald S., Satterfield N.A., MayL.E. et al., 2018); брадикардия у плода отмечается при гипотермии у матери (Creasy R. K., Resnik R., Iams J.D. Etal.,2014, Mann D.G., Nassr A.A., Whitehead W.E.etal., 2018).

Описан лекарственный генез фетальной аритмии. Например, отрицательный хронотропный эффект лидокаина усиливается по мере увеличения гестационного возраста. В эксперименте нефидипин, обладающий отрицательным инотропным эффектом, вызывал остановку сердца у 90% эмбрионов крыс на 10 неделях гестации. Фенитоин на сроках 10-12 недель приводил к асистолии, в более поздние (13-15 нед.) сроки наблюдался его отрицательный хронотропный эффект (Nilsson M.F., Ritchie H., Webster W.S, 2013).

Касаясь лекарственной аритмии, Д.Д. Плетнев свидетельствовал: «...Доксиадес (иностр. автор – А.Р.) наблюдал у кроликов появление систолических и диастолических шумов в ответ на внутривенное введение холина. Последний, подобно калию, вызывает детонизацию сердечной мышцы, в связи с чем появляются неорганические шумы сердца. Артериальное давление низко. Пульс легко учащается. Электрокардиограмма в большинстве случаев не представляет отклонений от нормы. Капилляроскопическая картина показывает застой в венозном колене капилляров...» (Плетнев Д. Д., 1936).

Поражение самого сердца плода (малые аномалии развития сердца плода, его гипоплазия, опухоли) неизбежно приводит к нарушениям сердечного ритма плода. Так, наиболее часто (в 34%) нарушение автоматизма возникает при малых аномалиях развития сердца (МАРС) – атипичном расположении трабекул левого желудочка, микроаномалиях правого предсердия, пролапсе митрального клапана, пролапсе трикуспидального клапана, аневризме

межпредсердной перегородки, мелких дефектах межжелудочковой перегородки, погранично узком и широком корень аорты, дилатации синуса Вальсальвы, двустворчатом клапане аорты, асимметрии и пролапсе створок клапана аорты, эктопическом креплении хорд, нарушенном распределении хорд передней и (или) задней створки, «порхающих» хордах, дополнительных и аномально расположенных папиллярных мышцах и др. Предполагают, что дисплазия соединительной ткани матери (обуславливающей у нее миопию и варикозную болезнь) ведет к возникновению у плода МАРС. Деструкции внеклеточных матричных компонентов, кроме деградации фактора роста соединительной ткани, способствуют и нарушению системы протеогликанов. Характерным для МАРС является образование дополнительных локусов в миокарде, содержащих клетки или даже целые фрагменты проводящей системы сердца, что ведет к аномальному автоматизму – проведение импульса по типу re-entry (Giacobbe L., Williams P., Ramin K., 2011; Wacker-Gussman A., Strasburger J.F., Guneo B.F. et al., 2014). Особенностью такого механизма проведения является циркуляция импульса возбуждения миокарда по проводящим путям – при этом, по одной ветви петли возбуждение распространяется антеградно, а по другой – ретроградно (в зависимости от размеров петли циркуляции импульса выделяют *macro-* и *microre-entry*). Возникшее вследствие этого нарушение ритма протекает по типу предсердной тахикардии (Павлова Н.Н., 2006). Заметим при этом, что роль коллагенозов матери в развитии нарушения ритма у плода предстоит еще детально изучить.

Нередки случаи нерегулярных сокращений желудочков при сформировавшейся аневризме (Marijon E., Fermont O.P. et al, 2006; Giacobbe L., Williams P., Ramin K. Et al., 2011). Описаны случаи таких изменений после перенесенной вирусной инфекции.

Среди других причин развития ФА также называют синдром мезенхимальной дисплазии, сопровождающийся в 30% желудочковыми аритмиями, синоатриальными и атриовентрикулярными блокадами. В случае

мерцательной аритмии ее единственным предиктором является митральная регургитация.

Касаясь гипоплазии сердца плода, считаем необходимым привести следующую цитату: «у недоносков чаще встречаются остатки фетализма, чем у своевременно рождающихся детей. У первых правое сердце обычно увеличено, овальное отверстие дольше, чем в норме, иногда навсегда остается открытым. При капилляроскопии часто видно малое наполнение капилляров; артериальная амплитуда давления мала, наблюдается микросфигмия лучевого пульса... Помимо врожденных пороков сердца, наблюдается врожденное морфологическое и связанное с ним функциональное недоразвитие сердца – микрокардия. Особенно рельефны симптомы микрокардии у детей грудного возраста. Врожденная микрокардия наблюдается при нормальном весе и росте детей. Сущность сердечной слабости детей с микрокардией, когда они вырастают и когда с течением времени сердце до известной степени «догоняет» другие органы, сводится к отсутствию пропорциональных соотношений междусердечно-сосудистой системой и всем организмом» (Плетнев Д.Д., 1936).

Редко отмечаемые у плода опухоли сердца (в основном, рабдомиомы) всегда сопровождаются аритмиями: так, у 40% пациентов фиксируют удлинение P-волн, у 80% - синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (Wacker-Gussman A., Strasburger J.F., Guneo B.F. et al., 2014).

1.2 Современный методы диагностики ФА и МАРС.

Общеизвестно, что уже на 21-24 день после оплодотворения с помощью УЗИ определяют ритмичные сердечные сокращения с частотой 110 уд/мин. На сегодняшний день трудно переоценить значимость ультразвукового исследования в качестве первого метода диагностики сердцебиения эмбриона и фетальных аритмий (Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Белоцерковцева Л.Д., Игнатко И.В., 2004; Merz E. , 2005; Strasburger J.F. , 2005; Hajdu J., Pete B., Harmath A., 2009; James D., Steer Ph.J., Weiner C.P., 2011; Wacker-Gussman A., Strasburger J.F., Guneo B.F. et al., 2014; Creasy R. K., Resnik R., Iams J.D., 2014).

Эходопплеркардиография (ЭДКГ) является обязательной при подозрении на ФА–с помощью ее в М- и В-режимах отдельно определяют частоту сокращений как предсердий, так и желудочков, уточняя тем самым характер аритмии. 2D эхокардиография также позволяет исключить/обнаружить структурные дефекты сердца (Larmay H.J., Strasburge r.J.F., 2004; Chaoui R, Heling K. S., 2005; Merz E. , 2005; James D., Steer Ph.J., Weiner C.P., 2011; Wacker-Gussman A., Strasburger J.F., Guneo B.F. et al., 2014; Creasy R. K., Resnik R., Iams J.D., 2014). Отметим, что по сравнению с ЭДКГ рутинная для акушерской практики кардиотокография (КТГ) фиксирует лишь частоту сокращений желудочков плода, значительно проигрывая первой по информативности. КТГ не расценивают как метод диагностики фетальных нарушений ритма сердца плода – он может быть использован лишь в качестве ориентировочного, вспомогательного способа, позволяющего определить лишь частоту сердечных сокращений плода (Wacker-Gussmann A., Plankl C., Sewald M., 2018). Фетальная магнитокардиография или ФМКГ (основанная на изучении магнитного поля при электрической активности проводящей системы сердца плода) позволяет наиболее точно оценить характер нарушений ритма сердца и продолжительность его сокращений. Метод определяет морфологию Р-зубца, продолжительность комплекса QRS и характер зубца R, интервал QT и изменения зубца Т (Малкина Е.В., 2004; Quartero H.W., Stinstra J.G., Golbach E.G. et al., 2002; Grimm B., Haueisen J., Huotilainen M. Et al., 2003; Wiggins D. L., Strasburger J. F., Gotteiner N. L. Et al., 2013; Wacker-Gussman A., Strasburger J.F., Guneo B.F. et al., 2014; Wang Y., Fan M., Siddiqui F.A., et al., 2017).

Определенную помощь в диагностике фетальных аритмий и поиске их генеза играет и лабораторная диагностика. Так, для МАРС характерно повышение С-реактивного белка (СРБ), матриксной металлопротеиназы-1, матриксной металлопротеиназы-3, сердечной креатинфосфокиназы, α -1-антитрипсина, антикардиолипиновых антител класса Ig G (Wacker-Gussman A., Strasburger J.F., Guneo B.F. et al., 2014). Также выявлено значительное увеличение СРБ

при идиопатической фибрилляции предсердий и внезапной сердечной смерти (Killen, Stacy A.S.Mouledoux, Jessica H. Kavanaugh-McHugh, 2014; Klein R.M., Jiang H., Niederacher D. Et al., 2004; Korantzopoulos P., Kalantzi K., Siogas K. et al., 2008; Donofrio M.T., Moon-Grady A.J., Hornberger L.K. et al., 2014). Вместе с тем, диагностическое значение СРБ (как неспецифического маркера воспаления) в вышеописанных клинических ситуациях не столь велико, что потребовало продолжения дальнейших исследований. Последние направлены, в частности, на изучение роли кардиоспецифичных белков при нарушении ритма сердца (Wacker-Gussman A., Strasburger J.F., Guneo B.F. et al., 2014; Korantzopoulos P., Kalantzi K., Siogas K. et al., 2008; Killen, Stacy A.S. Mouledoux, Jessica H. Kavanaugh-McHugh, 2014; Henningsen K.M., Therkelsen S.K., Bruunsgaard H. Et al. 2009).

В литературе отсутствуют данные о современных методах лабораторной диагностики повреждений сердца плода. Вместе с тем, у детей эндомикардиальная биопсия правых отделов сердца обнаруживала воспалительную инфильтрацию (в 80%) и некрозы (30%), хотя на предварительном этапе у них не были выявлены маркеры аритмии (в виде эктопической тахикардии или блокады) (Бокерия Л.А., Туманян М.Р., Гудкова Р.Г., 2004; Болсуновский В.А., 2014; Егоров Д.Ф., Адрианов А.В., Малкина Е.В. , 2006). У взрослых же больных с патологией сердца возможна более точная диагностика - например, выявление иммунных комплексов и аутоантител к миокарду и его структурам, как маркер иммунопатологического воспаления (острая, подострая и хроническая фаза процесса). Например, рецидив хронических заболеваний или инфекционный процесс сопровождается повышением титра антител, фиксированных к кардиомиоцитам. Возможно определение комплексов аутоантитело-комплемент на кардиомиоцитах. Например, О.В.Благова, А.В.Недоступ(2010) выявили четырехкратное увеличение титра IgG к вирусам герпетической группы у подавляющего числа взрослых пациентов с идиопатической

аритмией(у половины из них на миндалинах обнаруживали стрепто- и стафилококк), что позволило судить о степени активации иммунологической реактивности (Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А. и др., 2010; Недоступ А.В., Благова О.В., Коган Е.А. и др.,2014; Недоступ А.В., Благова О.В., Сулимов В.А. и др.,2014).

В литературе отсутствуют данные о современных методах лабораторной диагностики повреждений сердца плода. Вместе с тем, у детей эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) правых отделов сердца обнаруживала воспалительную инфильтрацию (в 80% наблюдений) и некрозы (30%), хотя на предварительном этапе у них не были выявлены маркеры аритмии (в виде эктопической тахикардии или блокады)(Егоров Д.Ф., Адрианов А.В., Малкина Е.В., 2006;Малкина Е.В., 2004;Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А., Зайденов В.А. и др., 2010; Яковлева М.В., 2014, Яковлева М.В., 2013).По другим данным, проведенная 46 детям с различными аритмиями правых камер сердца (желудочка и предсердия) ЭМБ показала преобладание пограничного миокардита (53,8%) у 13 пациентов с тахиаритмиями и доминирование активного миокардита при упорных эктопических тахикардиях (Егоров Д.Ф., Адрианов А.В., Малкина Е.В., 2006).Кроме того, активный миокардит был выявлен у половины детей с брадиаритмиями, а пограничный –у трети детей (Егоров Д.Ф., Адрианов А.В., Малкина Е.В., 2006).

У взрослых же больных с патологией сердца возможна более точная диагностика - например, выявление иммунных комплексов и аутоантител к миокарду и его структурам, как маркер иммунопатологического воспаления (острая, подострая и хроническая фаза процесса).Например, рецидив хронических заболеваний или инфекционный процесс сопровождается повышением титра антител, фиксированных к кардиомиоцитам. Возможно определение комплексов аутоантитело-комплемент на кардиомиоцитах. Например, О.В.Благова и А.В. Недоступ (2014) выявили четырехкратное

увеличение титра IgGк вирусам герпетической группы у подавляющего числа взрослых пациентов с идиопатической аритмией (у половины из них на миндалинах обнаруживали стрепто- и стафилококк), что позволило судить о степени активации иммунологической реактивности.

1.3. Характеристика различных форм ФА, особенности тактики ведения при них.

1.Суправентрикулярная тахикардия (СВТ).Примерно половину всех фетальных аритмий составляет суправентрикулярная тахикардия (250-300 уд/мин). Наиболее частой причиной её возникновения являются сформированные дополнительные локусы клеток проводящей системы разных отделов миокарда, проявляющиеся нарушением проведения импульса по типу re-entry.Значительно реже (2%) СВТ наблюдают при аномалиях строения сердца. В 40% наблюдений СВТ сопровождается сердечной недостаточности у плода (KrappM., KohlT., SimpsonJ.M., 2003; Wacker-GussmanA., StrasburgerJ.F., GuneoB.F. et al., 2014). Препаратом выбора лечения СВТ является дигоксин, при этом в 40% случаев терапию дополняют амиодароном, флеканидом или соталололом (Ибрагимова Г.Х., Терегулова Я.Е., Евстратов А.А. и др.,2016; Frohn-MulderI.M., StewartP.A., Witsenburg M.,1995;Simpson L.L., 2000; SinghG.K., 2004; Alsaied T., Baskar S., Fares M.,2017;Wacker-Gussman A., Strasburger J.F., Guneo B.F. et al., 2014; Creasy R.K., Resnik R., IamsJ.D., 2014;JaeggiE.T., Carvalho J.S., DeGroot E.,et al., 2011; James D., SteerPh.J.,WeinerC.P.,2011; Sridharan S., Sullivan I., Tomek V.et.al, 2016; Strizek B., Berg C., Gottschalk I.et al, 2016). U. Gembruch (2014) рекомендует применять следующую схему лечения СТВ (рис.1).

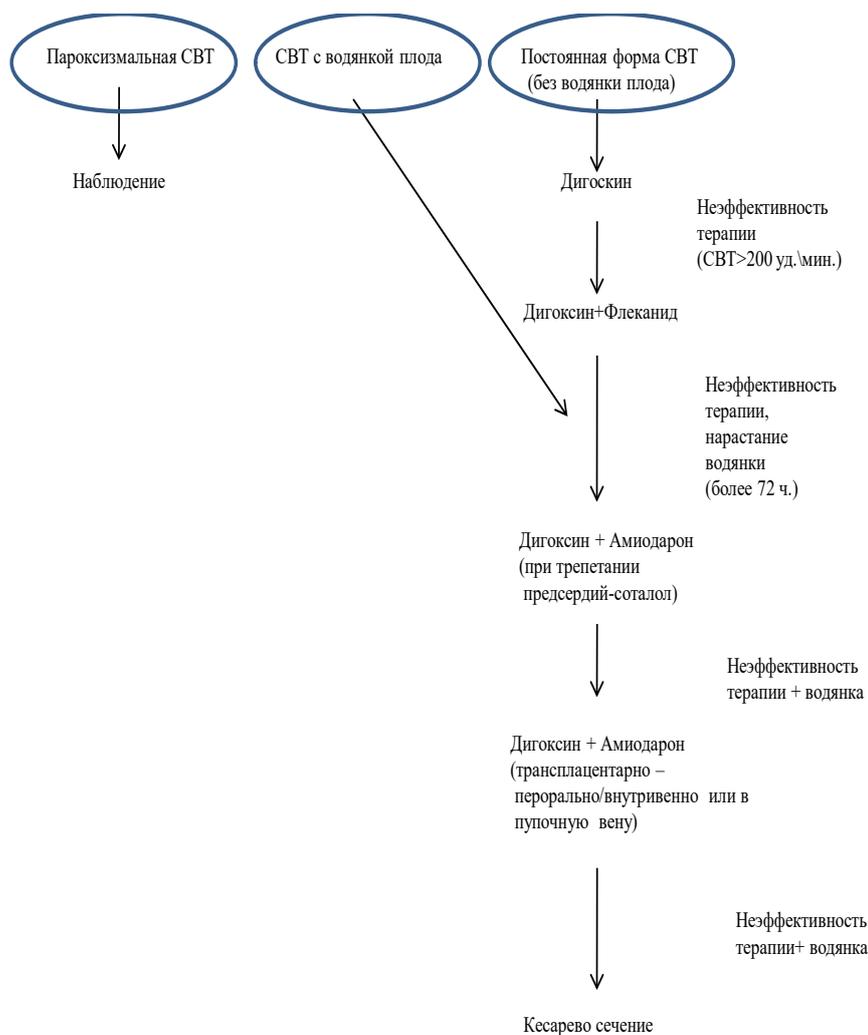


Рисунок 1. Алгоритм лечения СВТ плода (по Gembruch U., 2014).

Продолжительность желудочково-предсердного интервала сердца плода при СВТ диктует особенности консервативной терапии. Так, при коротком интервале целесообразна монотерапия дигоксином (положительный эффект - 85 %). Длинный желудочково-предсердный интервал требует сочетания дигоксина с другими препаратами (Краева О.А., Литвинова А.М., Касаткина Е.В., 2010; Бокерия Е. Л., Беспалова Е. Д., Суратова О. Г., 2011; Бокерия Е.Л., 2012; Котлукова Н.П., Хузина О.М., Прахов А.В., 2005; Wacker-Gussman A., Strasburger J.F., Guneo B.F. et al., 2014; Tanel R.E., Rhodes L.A, 2001; Ekman-Joelsson B-M., Mellander M., Lagnefeldt L., 2015). Особенности

дифференциальной диагностики и ведения беременных с СВТ представлены в таблице 1 (Wacker-Gussman A., Strasburger J.F., Guneo V.F. et al., 2014).

1. Желудочковая тахикардия (ЖТ – не более 200 уд/мин.). Пренатальная диагностика ЖТ, не оказывающей влияния на состояние плода, затруднительна. Показан приём пропранолола, прокаинамида, фенитоина, лидокаина (дигоксин противопоказан) (Лукьянова И.С., Медведенко Г.Ф., Жадан Е.Д. и др., 2016; Бокерия Е.Л., 2012; Котлукова Н.П., Хузина О.М., Прахов А.В., 2005; Van Engelen A.D., Weijtens O., Brenner J.I. et al. , 1994; Wacker-Gussman A., Strasburger J.F., Guneo V.F. et al., 2014; Tanel R.E., Rhodes L.A, 2001; Бокерия Е. Л., Беспалова Е. Д., Суратова О. Г., 2011; Copel J.A., Friedman A.H., Kleinman C.S., 1997; Jaeggi E.T., Nii M., 2005) (табл.1).

Таблица 1

Дифференциальный диагноз и тактика ведения фетальной тахикардии (по Waker-Gussman A., Strasburger J.F. (2015) с дополнениями)

| Дифференциальный диагноз | |
|--|---|
| Состояние беременной | Фетальный статус |
| Ревматические заболевания (СКВ и др.) | Фетальная тахикардия (СВТ, ЖТ, трепетание предсердий) |
| Заболевания щитовидной железы с клиническим гипертиреозом или с антитиреоидными антителами (даже при эутиреоидном состоянии) | Фетальный тиреотоксикоз (синусовая тахикардия) |
| Инфекция или лихорадка | Инфекция или миокардит (синусовая тахикардия) |
| Прием лекарственных или наркотических препаратов | Медикаментозно индуцированная синусовая тахикардия |

| | |
|--|--|
| (кокаин, β -симпатомиметики и др.) | |
| Травмы, шок | Первичная кардиомиопатия (синусовая тахикардия) |
| Тактика ведения | |
| Материнские рекомендации | Фетальные/неонатальные рекомендации |
| Избегать кофеина, никотина (курения), β -симпатомиметиков, наркотических препаратов, или их комбинаций | Избегать матерью кофеина, никотина (курения), β -симпатомиметиков, наркотических препаратов, или их комбинаций (включая передачу через грудное молоко) |
| ЭКГ, Эхо-КГ, Холтеровское мониторирование, консультация кардиолога | Экспертное УЗИ (исключение патологии щитовидной железы плода, маркеров ВУИ, плацентарной недостаточности, МАРС и др.) |
| Биохимический анализ крови с оценкой уровня электролитов и витамина Д | Оценка уровня электролитов, газов крови, лактата, и концентрации антиаритмических препаратов в пуповинной крови на момент рождения |
| Лекарственная терапия (дигоксин, соталол, флекаинид, амиодарон) | После рождения введение аденозина при сохранении тахикардии |

3. Трепетание предсердий (ТП – 250-500 уд/мин), часто сопровождающее атриовентрикулярную блокаду (АВБ), составляет 21% всех ФА. При отсутствии сердечной недостаточности плода используют дигоксин. В случае присоединившейся водянки плода (7% наблюдений) показано применение флеканида, прокаинамида или амиодарона (при эффективности терапии - более, чем в 80%). Неиммунная водянка плода требует более

длительной терапии, при этом обязательны тщательное динамическое мониторирование состояния плода (Simpson J.M., 1998; Бокерия Е.Л., 2012; Котлукова Н.П., Хузина О.М., Прахов А.В., 2005; Кострицова О.Н., 2017; Wacker-Gussman A., Strasburger J.F., Guneo V.F. et al., 2014).

4. Экстрасистолы предсердий (ЭП), зачастую возникающие при структурных аномалиях сердца (Бокерия Е.Л., 2012; Бокерия Е. Л., Беспалова Е. Д., Суратова О. Г., 2011; Wacker-Gussman A., Strasburger J.F., Guneo V.F. et al., 2014), прогностически благоприятны и не требуют специальной коррекции. Прогрессирование заболевания (в виде устойчивой тахикардии, иногда более 200 уд/мин) наблюдают при дистресс-синдроме плода (сочетающимся со снижением вариабельности базального ритма) и при хориоамнионите (с сопутствующей лихорадкой беременной).

5. Врожденная полная сердечная блокада (ВПСБ), одна из наиболее значимых бради-форм ФА, характеризуется урежением желудочкового ритма до 45 уд/мин на фоне физиологической частоты сокращений предсердий – так называемая «атриовентрикулярная разобщенность». В половине наблюдений ВПСБ возникает при патологии соединительной ткани (СКВ, синдром Шегрена) матери, при этом у половины плодов имеются врожденные пороки сердца (Котлукова Н.П., Хузина О.М., Прахов А.В., 2005; Колесникова Н.Б., Неретина А.В., Артымук Н.В. и др., 2015; Wacker-Gussman A., Strasburger J.F., Guneo V.F. et al., 2014; Creasy R. K., Resnik R., Iams J.D., 2014; James D., Steer Ph.J., Weiner C.P., 2011; Lazzerini P.E., Caracchi P.L., Guideri F. Et al., 2008). Гораздо реже (1:20 000) возникновение ВПСБ обусловлено трансплацентарным проникновением материнских аутоантител SSA / Ro и SSB / La – эти изменения описывают как «сердечная блокада аутоиммунного генеза». Так, обнаружена прямая связь между наличием анти-SSA / Ro антител у беременных и ВПСБ у плодов – у 85% таких женщин рождались дети с полной сердечной блокадой (Lazzerini P.E., Caracchi P.L., Guideri F. Et al., 2008). Авторы отмечают негативное влияние (быстрое прогрессирование заболевания) анти-SSA / Ro – антител на течение

патологического процесса – у таких плодов крайне быстро (менее, чем за 2 нед.) происходит трансформация нормального синусового ритма в блокаду II степени (Wacker-Gussman A., Strasburger J.F., Guneo B.F. et al., 2014, Lazzerini P.E., Capocchi P.L., Guideri F. Et al., 2008; Buyon J.P., Hiebert R., Copel J. Et al., 1998). Выявленные электрокардиографически удлинение интервала PR или АВ-блокада I степени являются неблагоприятными прогностическими признаками возникновения таких скоротечных значительных изменений (от невыраженных нарушений ритма до полной сердечной блокады) (Lazzerini P.E., Capocchi P.L., Guideri F. et al., 2008). Поэтому появление этих двух признаков в сроки 18-34 нед. гестации требуют тщательной динамической оценки интервала P (с помощью ФМКГ эту патологию выявляют на 20-24 нед.) (Buyon J.P., Clancy R.M., Friedman D.M., 2009). В 15% АВ-блокада III ст. является проявлением возникшего эндокардиального фиброэластоза (ЭФЭ). Для кардиомиопатии, как стигмы ЭФЭ, характерна низкая амплитуда сокращений желудочков (фетальная сердечная недостаточность), финалом ее является антенатальная гибель плода (Jaeggi E.T., Hamilton R.M., Silverman E.D., 2002; Lazzerini P.E., Capocchi P.L., Guideri F. Et al., 2008; Buyon J.P., Clancy R.M., Friedman D.M., 2009). К лечебным мероприятиям АВ-блокады I и II степени следует отнести ее гормональную коррекцию (дексаметазон), внутривенное введение иммуноглобулинов и плазмаферез. Вместе с тем, подчеркивают, что, во-первых, назначение высоких доз стероидов беременным с патологией соединительной ткани позволяет добиться желаемого результата, а, во-вторых, сама гормонотерапия приводит к снижению АВ-проводимости и возникновению миокардита (Buyon J.P., Clancy R.M., Friedman D.M., 2009; Copel J.A., Buyon J.P., Kleinman C.S., 1995). При полной же АВ-блокаде, когда заболевание имеет необратимый характер, глюкокортикостероидная терапия вообще неэффективна. Все же в ряде случаев симптоматическая терапия (тербуталин, изопротеренол, ритодрин, сальбутамол) приводит к увеличению ЧСС, иногда даже вызывая регресс водянки плода (Groves A.M.M., Allan L.D., Rosenthal E., 1995; Nahurij

N.D., Blom N.A., Lopriore E., 2011). Отметим, что родоразрешение пациенток с полной сердечной блокадой плода необходимо проводить в специализированных центрах, оснащенных реанимационной техникой (Бокерия Е. Л., Беспалова Е. Д., Суратова О. Г., 2011; Бокерия Е.Л., 2012; Groves A.M.M., Allan L.D., Rosenthal E., 1995). Большинству (60%) этих новорожденных уже в неонатальном периоде показана постоянная кардиостимуляция (Бокерия Е. Л., Беспалова Е. Д., Суратова О. Г., 2011; Бокерия Е.Л., 2012; Groves A.M.M., Allan L.D., Rosenthal E., 1995). Касаясь прогноза заболевания у новорожденных с ВПСБ, следует учитывать два существенных фактора: 1) наличие у них врожденных структурных аномалий сердца, 2) имеющуюся сердечную недостаточность (Болсуновский В.А., 2014). Так, в 50-98% наступает летальный исход при сочетании у плода дизритмии с сердечной недостаточностью (Wacker-Gussman A., Strasburger J.F., Guneo B.F. et al., 2014; Creasy R.K., Resnik R., Iams J.D., 2014; James D., Steer Ph.J., Weiner C.P., 2011).

6. Синдром удлиненного интервала QT (СУИQT), обусловленный врожденным дефектом ионных сердечных каналов (Chabaneix J., Andelfinger G., Fournier A. Et al., 2012; Ishikawa S., Yamada T., Kuwata T. et al., 2013; Cuneo B.F., Strasburger J.F., Yu S. Et al., 2013). Эта врожденная патология клеточной мембраны проявляется синусовой брадикардией (ЧСС < 110 уд/мин), атрио-вентрикулярной блокадой различных степеней, желудочковыми тахикардией и тахикардией, снижением variability сердечного ритма (Wacker-Gussman A., Strasburger J.F., Guneo B.F. et al., 2014; Chabaneix J., Andelfinger G., Fournier A. Et al., 2012; Ishikawa S., Yamada T., Kuwata T. et al., 2013). СУИQT заставляют предположить осложненный семейный анамнез, нарушения сердечного ритма плода по бради-типу – решение этой проблемы требует тщательной динамической ФМKG (Ishikawa S., Yamada T., Kuwata T. et al., 2013; Cuneo B.F., Strasburger J.F., Yu S. et al., 2013). Вообще же СУИQT как летальная сердечная аритмия

прогностически неблагоприятна(табл.2) (Бокерия Е.Л., 2012; Бокерия Е. Л., Беспалова Е. Д., Суратова О. Г.,2011;Chabaneix J., Andelfinger G., Fournier A. Et al. ,2012; Ishikawa S., Yamada T., Kuwata T. et al., 2013; Crotti L., Tester D.J., White W.M.,2013).

Таблица 2

Дифференциальный диагноз и тактика ведения фетальной брадикардии или синдрома удлиненного интервала QT(по Waker-GussmanA., Strasburger J.F. (2015) сдополнениями)

| Дифференциальный диагноз | |
|--|---|
| Состояние беременной/или семейный анамнез | Фетальный/неонатальный статус |
| <p>Синдром удлиненного интервала QT может быть заподозрен при наличии у беременной или отца ребенка в семейном анамнезе генерализованных судорожных припадков, рецидивирующие синкопальные состояния, внезапной смерти, нейро-сенсорная глухота, синдактилия.</p> <p>Синдром удлиненного интервала QT в большинстве наблюдений аутосомно-доминантное заболевание. При его наличии необходимо проведение ЭКГ и ЭхоКГ всем родственникам первой линии.</p> | <p>Фетальный/неонатальный синдром удлиненного интервала QT, проявляющийся у плода АВ блокадой, синусовой брадикардией, внезапной антенатальной гибелью. У новорожденных при наличии данного синдрома возможен синдром внезапной смерти.</p> |
| <p>Возможны и другие редкие наследственные варианты брадикардии</p> | <p>Синусовая или узловая брадикардия</p> |
| <p>Врожденные пороки сердца имеют разную степень наследственного</p> | <p>Синдром гетеротаксии (декстрокардия, сложный ВПС,</p> |

| | |
|--|---|
| риска. При наличии в семье ВПС необходимо ЭхоКГ обследование беременной в сроки 18-22 недели | удвоение верхней полой вены, прерывающаяся нижняя полая вена, аномальный дренаж легочных вен, гипоплазия синусового и AV узла и синусовая брадикардия или полная/неполная AV блокада. |
| Системные заболевания соединительной ткани, гипофункция щитовидной железы у беременной | трансплацентарное проникновение материнских аутоантител SSA / Ro и SSB / La – «сердечная блокада аутоиммунного генеза». |
| Медикаментозная аритмия (β -блокаторы и т.д.) | Вторичная медикаментозная аритмия |
| Инфекции матери | Внутриутробное инфицирование с синусовой брадикардией, полной/неполной блокадой |
| Идиопатические состояния | Редкие метаболические нарушения (гликогенозы и др.), синусовая брадикардия при растяжении шеи и других состояниях |
| Тактика ведения | |
| Материнские рекомендации | Фетальные/неонатальные рекомендации |
| Тщательное экспертное ЭхоКГ плода, электрофизиологическое обследование | Избегать прием матерью медикаментов, удлиняющих интервал QT |
| Избегать прием (или при необходимости их приема тщательно мониторировать состояние плода) медикаментов, удлиняющих интервал QT (одансетрон, питоцин, азитромицин, антидепрессанты и др.) | Неонатальный ЭКГ мониторинг (Холтер-мониторинг) |

| | |
|--|---|
| Исключить электролитные нарушения у беременной (гипомагниемия, дефицит витамина Д, гипокальциемия, гипокалиемия и др.) | Исключить аритмогенные электролитные нарушения у новорожденного (гипомагниемия, гипокальциемия, гипокалиемия и др.) |
| Во время беременности по возможности использование фетальной магнитокардиографии и/или ЭКГ | Взятие пуповинной крови для поиска генетических маркеров каналопатий |

Иллюстрируя приведенные виды ФА и особенности лечения каждой из них, сошлемся на литературные данные. Подчеркивается, что лишь 10% ФА носят устойчивый характер (Бокерия Е.Л., 2012; Котлукова Н.П., Хузина О.М., Прахов А.В., 2005; Wacker-Gussman A., Strasburger J.F., Guneo V.F. et al., 2014, Creasy R.K., Resnik R., Iams J.D., 2014; James D., Steer Ph.J., Weiner S.P., 2011; Бокерия Е. Л., Беспалова Е. Д., Суратова О. Г., 2011).

Кардиологи в ряде случаев беременной вводят антиаритмические (дигоксин, флекаинид, соталол, верапамил) средства, рассчитывая воздействовать на плод путем их трансплацентарной доставки, хотя есть единичные сообщения о непосредственном введении препаратов плоду при тяжелом течении ФА (сердечная недостаточность). Характеризуя фетальную хирургию вообще, укажем на вальвулопластику (при аортальном стенозе и атрезии легочной артерии) и атриосептостомию (при синдроме гипоплазии левых отделов сердца) (Бокерия Е. Л., Беспалова Е. Д., Суратова О. Г., 2011; Бокерия Е.Л., 2012; Котлукова Н.П., Хузина О.М., Прахов А.В., 2005; Yuan S.M., 2014). Вместе с тем, в литературе показания к этим вмешательствам четко не определены, а целесообразность их остается спорной.

Кроме того, кардиологи подчеркивают, что эффективность лечения ФА зависит от срока гестации на момент дебюта заболевания, формы дисритмии

и наличия/отсутствия осложнений (например, неиммунной водянки плода - НВП). Отмечено, что при манифестации ФА в ранние сроки беременности прогноз неблагоприятный – частота антенатальной гибели плода достигает 30% (Бокерия Е.Л., 2012; Zaidi A.N., RoP.S., 2006; Avari J.N., Rhee E.K., 2006; Wacker-Gussman A., Strasburger J.F., Guneo B.F. et al., 2014). Зафиксировано, что при НВП (как проявления сердечной недостаточности) и/или отеке плаценты эффективность антиаритмической терапии значительно снижается. Кардиологи же ставят вопрос о сроках и методе родоразрешения в зависимости от эффективности проведенной терапии. Так, при успешном лечении (равно как и при отсутствии осложнений) для выработки дальнейшей тактики ведения беременную госпитализируют в 35-36 нед. Напротив, злокачественная форма аритмии и сердечная недостаточность являются показанием к трансабдоминальному родоразрешению (Бокерия Е.Л., 2012).

При рассмотрении вопроса об акушерской тактике при ФА, следует учитывать особенности реактивности сердечно-сосудистой системы плода (РСССП) как основной фактор, определяющий перинатальный исход родов (Макаров И.О., Юдина Е.В., 2014; Манухин И.Б., Акуленко Л.В., Кузнецов М.И., 2015). Так, И.Б.Манухин, Л.В.Акуленко, М.И.Кузнецов (2015) с учетом данных КТГ, выделив 6 значимых показателей оценки РСССП, обосновали лечебную тактику ведения пациенток на основании предложенной шкалы анте/интранатальной оценки состояния плода (табл.3) (Манухин И.Б., Акуленко Л.В., Кузнецов М.И., 2015).

И.Б.Манухин, Л.В.Акуленко, М.И.Кузнецов (2015) предложили 5 степеней нарушений РСССП. Так, при нормальных показателях работы сердца (4,2 – 5,0 баллов) и легком (4,1-3,2 б.) нарушении РСССП тактику ведения беременной определяют в зависимости от состояния фетоплацентарного комплекса с обязательным динамическим проведением кардиотокографии в течение 2-3 недель. Авторы считают, что в этих ситуациях специальная терапия плацентарной недостаточности (ПН) не показана. Умеренное нарушение

РСССП (3,1-2,2 б.) требует выполнения доплерометрического исследования плодово-плацентарного кровотока (ППК).

Таблица 3

**Аntenатальная оценка РСССП при одноплодной беременности
(Макаров И.О., Юдина Е.В., 2014; Манухин И.Б., Акуленко Л.В.,
Кузнецов М.И., 2015г.).**

| Баллы | Базальная ЧСС, уд./мин | ВБР, уд./мин. | Акцелерации (А) | | Децелерации (D) | |
|-------|--|--|--|--|--|--|
| | | | A/n (n-кол-во шевелений плода/схваток) | Амплитуда, уд./мин. | D/n | Амплитуда, уд./мин. |
| 5 | 110-160 | 10-25 | A=n, или 3 | Нормальный, амплитуда до 30 уд.в мин. | - | Отсутствуют, или амплитуда до 15 уд.в мин. |
| 4 | 161-180 | 5-9 | A>n/2 | Высокоамплитудные (>30 уд.в мин.) | D>2, но ≤n | 15-30 |
| 3 | >180 | >25 | A<n/2 | Многовершинные и/или комплексы АДА | D=n/2 | 31-45 |
| 2 | 101-109 (нестабильная БЧСС – разница ≥ 10 ед.) | Переменяющаяся или трудно интерпретируемая | <n/3 или <3 | Неполное восстановление базального ритма после акцелерации | D>n/2. Вариабельные децелерации | 46-60 |
| 1 | 70-100 | <5 | Отсутствуют (стабильный ритм) | - | D=n. Монотонный ритм. Неполное восстановление ритма | 61-80 |
| 0 | <70 | Синусоидальный ритм (CP) | CP | CP | Увеличение продолжительности децелераций на 90-100% или CP | >80 (макс. урежение ЧСС< 70 уд./мин.) CP |

Например, И.Б.Манухин, Л.В.Акуленко, М.И.Кузнецов (2015) при нормальных значениях ППК считают необходимым проведение повторной оценки РСССП через 24 часа. Критическое нарушение кровотока в артерии пуповины вышеуказанные авторы расценивают как выраженное нарушение РСССП, настаивая на обязательной актограмме плода. И.Б.Манухин и др.(2015) предлагают лечение ПН с учетом состояния ППК – при выраженном нарушении РСССП (2,1-1,2баллов) наблюдение за пациенткой необходимо осуществлять только в акушерском стационаре, используя КТГ-мониторирование на фоне интенсивной терапии ПН. Выраженное нарушение РСССП требует решения вопроса о сроке и методе родоразрешения – при тяжелом нарушении РСССП (1,1-0,2 баллов) и терминальном состоянии плода (0,2–0 баллов) необходимо экстренное родоразрешение (Макаров И.О., Юдина Е.В., 2014; Манухин И.Б.,2015).

Приведем шкалу интранатальной оценки РСССП И. Б. Манухина с соавт. (2015) схожую с описанной выше (таблица 3). Отличие заключается лишь в показателе базальной ЧСС. Так, 5 баллам соответствует частота 115-160 уд/мин, 4-м баллам – 161-180 уд/мин, 3-м баллам – >180 уд/ мин, 2-м баллам – 114-101 уд/мин с нестабильной БЧСС – разница ≥ 10 ед., 1 баллу – 100-70 уд/мин, нулю баллам – ЧСС <70 уд/мин (Макаров И.О., Юдина Е.В., 2014; Манухин И.Б.,2015).

Кроме того, И.Б.Манухин и др. создали классификацию нарушений РСССП, обозначив особенности тактики ведения родов. Так, при удовлетворительном показателе РСССП (4.2-5,0 баллов),его повторную оценку проводят через 5 часов. При легком нарушении РСССП (3,2-4,1балла)контроль за сердечной деятельностью плода осуществляют через 3 часа. В случае необходимости коррекции родовой деятельности обязательно КТГ – мониторингирование через 2 часа (Манухин И.Б. с соавт.,2015). Умеренное нарушение РСССП (2,2 - 3,1балла): при отсутствии осложнений возможно консервативное ведение родов с непрерывным КТГ-мониторированием и оценкой данных каждые 40 мин (Макаров И.О., Юдина Е.В., 2014). В данном

случае нецелесообразно проводить родостимуляцию, часто сопровождающуюся прогрессированием гипоксии плода. Выраженное нарушение РСССП (1,2 - 2,1балла) требует непрерывного КТГ-мониторирования с оценкой показателей каждые 25-30 мин. При этом необходимо закончить роды в течение 2-3 часов (срочное трансабдоминальное родоразрешение, укорочение второго периода родов). Авторами считается противопоказанной коррекция родовой деятельности утеротоническими средствами. Тяжелое (0,2-1балл.) нарушение РСССП и терминальное (0 -0,2 балла) состояние плода являются показанием к экстренному родоразрешению (Макаров И.О., Юдина Е.В., 2014; Манухин И.Б.,2015).

Заключение

Несмотря на многочисленные данные литературы приведенный обзор продемонстрировал серьезный пробел по проблеме природы возникновения ФА, при этом отсутствует универсальная классификация дизритмий плода, не обозначена единая оптимальная лечебная тактика. Дальнейшее исследование проблемы ФА должно быть направлено на детальное изучение этиопатогенеза функциональных и немых нарушений сердечного ритма плода с использованием современных методов исследования, что позволит выработать оптимальную акушерскую тактику и уменьшить перинатальные потери, в частности, при функциональных аритмиях.

Глава 2. Клиническая характеристика обследованных беременных и методы исследования

2.1 План выполнения исследования

Критерии включения в исследование

В исследование были включены беременные с малыми аномалиями развития сердца плода и фетальной аритмией (ретроспективная и основная группы). Группу сравнения составили пациентки без МАРС и ФА.

Критерием невключения было наличие пороков развития сердца плода без нарушений сердечного ритма, а также возраст пациенток менее 18 лет

Критерием исключения явился отказ от участия в исследовании.

На первом этапе мы сформировали ретроспективную группу пациенток с установленными МАРС и ФА с целью выделения значимых факторов их возникновения. На втором этапе были созданы группы основная и сравнения. Основную группу составили пациентки с установленными нарушениями ритма сердца плода и/или МАРС, группу сравнения – беременные с нормальными фетальными ритмом и строением сердца. У всех пациенток произведен сбор жалоб, анамнеза, рутинное клиническое обследование, лабораторно-инструментальное исследование, включающее анализ крови на антикардиальные антитела (АКАТ). Целью использованного нами иммуногистохимического исследования было обнаружение иммуновоспалительного повреждения миокарда плода, что предположительно могло свидетельствовать о возможном миокардите. При регистрации неспецифичных изменений при кардиотокографии и выявленных повышенных титров антител, проводился дополнительный анализ клинических данных (диагноз у детей пересматривался).

На основании результатов исследования, исходов беременности и родов, состояния новорожденных нами был разработан алгоритм ведения пациенток с малыми аномалиями развития сердца плода и фетальной аритмией. Приводим схему проведенного исследования (Рис.2)

Проведение исследования одобрено Межвузовским комитетом по этике при Ассоциации Медицинских и фармацевтических ВУЗов (протокол №06 от 12.07.2017г.). В процессе проведения исследования больные подписывали информированное согласие, разработанные автором и одобренные Межвузовским комитетом по этике (полный текст информации для пациентов см. в Приложении): информация для пациента, которому предлагается участие в научном исследовании «Дифференцированный подход к акушерской тактике при малых аномалиях развития сердца и фетальной аритмии» (протокол №06-17).

I этап Ретроспективная группа пациенток

42 беременные
с ФА и МАРС, родоразрешенные
в 2008-2015гг.

↓
выявление особенностей соматического, акушерско-гинекологического
анамнезов, течения беременности и родов

↓
проведение статистического исследования (критерий χ^2 Пирсона) с целью
выделения значимых факторов риска ФА и МАРС плода

II этап Основная группа

44 беременные с ФА и МАРС

родоразрешены в 2015-2017гг.

Группа сравнения

40 беременных без ФА и МАРС

↓
Проведение клинико-лабораторного обследования (включая
иммунофлюоресцентный анализ) пациенток обеих групп с учетом
выявленных факторов риска ФА и МАРС плода

↓
Выделение патогенетических факторов риска ФА и МАРС плода



III этап Выработка алгоритма акушерской тактики у беременных с
ФА и МАРС плода

Рисунок 2. Дизайн проведенного исследования

Кроме того, в процессе обследования больные подписывали общепринятые в родильном доме при ГКБ им. С.С.Юдина согласия на обследование в рамках медико-экономических стандартов и на проведение ряда стандартных инструментальных исследований, оперативного родоразрешения (операции кесарево сечение и наложения акушерских щипцов).

2.2 Клиническая характеристика беременных, включенных в исследование

В родильном доме при ГКБ им. С.С. Юдина в период с 2008 по 2017 гг. проведено обследование 126 пациенток: 86 с малыми аномалиями развития сердца плода и/или фетальной аритмией и 40 без них. Исход беременности был отслежен у 125 пациенток.

Беременные с МАРС и ФА были разделены на две группы: ретроспективную и основную.

Ретроспективная группа была сформирована с целью выделения значимых факторов формирования МАРС и аритмии у плода и определения схемы обследования и ведения таких пациенток. Нами проанализированы истории болезни 42 беременных в возрасте 19÷38 лет (М 27,61±0,7) с гестационным сроком 32-40 недель (М 37, 9±0,22).

В структуре заболеваний сердца плода преобладали аритмии. Это были желудочковые тахи- (ЧСС 175÷220 уд. в мин.) и брадикардия (ЧСС 40÷90 уд. в мин.),экстрасистолия (ЧСС 140÷170 в мин.) по типу би- и тригемении, трепетание предсердий (ЧСС до 500 уд. в мин.) и неполная атриовентрикулярная блокада (ЧСС 110-150 уд. в мин.)

Малые аномалии развития сердца плода наблюдались в 16,6% , среди них гиперэхогенные фокусы правого/ левого желудочков, дополнительная хорда левого желудочка и аневризма межжелудочковой перегородки. У одной пациентки выявлены сочетанные МАРС плода. Эти аномалии были выявлены во втором и третьем триместрах беременности. Все пациентки были консультированы кардиологом и не получали антиаритмическую терапию. Пороков развития сердца выявлено не было.

Основную группу составили 44 пациентки с аритмией и/или МАРС у плода в возрасте 20÷42 года (М 31±0,93) на сроках беременности 21÷ 41 неделя (М37,41±0,58).

Нарушения сердечного ритма плода были представлены наджелудочковой и желудочковой экстрасистолиями (ЧСС 110-160 уд. в мин), желудочковыми бради- (ЧСС 90-70 уд. в мин.) и тахикардией (ЧСС 170-200 уд. в мин). У 12 ((27%) плодов выявлены пороки развития сердца, причем у 4 он был сочетанный. Это были тетрадаФалло – 1, транспозиция магистральных сосудов – 2, двойное отхождение магистральных сосудов – 1, коарктация аорты – 1, общий артериальный проток – 2, кардиомегалия – 1, гипоплазия сердца – 4, дефект межжелудочковой перегородки – 4, стеноз аортального клапана – 1, атрезия трикуспидального клапана – 1, атрезия клапана легочной артерии – 1.

Малые аномалии развития сердца были у 6 (13,6%) плодов – гиперэхогенные фокусы желудочков были выявлены у всех плодов, митрального и трикуспидального клапанов – в 1 , дополнительные папиллярные мышцы правого желудочка – в 1.

Все виды МАРС и нарушений ритма были диагностированы с помощью стандартного УЗИ, эхокардиографии плода и кардиотокографии после 20 недели беременности. Все пациентки с органическими изменениями сердца плода консультированы в специализированных кардиологических клиниках, где им были рекомендованы метод родоразрешения и дальнейшее хирургическое лечение (в случае больших пороков развития сердца). Все

пациентки с пороками развития у плода были консультированы кардиологом/кардиохирургом, специальная (антиаритмические, кортикостероидные препараты) терапия не назначалась. Беременные с ФА, как правило, не наблюдались у профильного специалиста, т.к. аномальный сердечный ритм был впервые обнаружен на этапе обследования в нашем родильном доме. Одной пациентке с внутриутробным инфицированием и неиммунной водянкой плода проводилась антибактериальная терапия (вильпрофен).

В *группу сравнения* были включены 40 беременных без аномалий развития сердца и нормальным сердечным ритмом у плода с целью определения значимости серологических маркеров миокардита.

Беременные обеих групп были сопоставимы по возрасту ($21\div 43$ года; $M 29,8\pm 0,99$; $t = 0,9$; $p > 0,5$) и сроку беременности ($31\div 41$ неделя; $M 37\pm 1,07$; $t = 0,8$; $p > 0,5$ соответственно).

2.3. Методы обследования.

Обследование и лечение больных проводилось на базе родильного дома при городской клинической больнице им. С.С. Юдина. Дополнительные исследования выполнялись в лаборатории трансплантационной иммунологии (группа иммуногистохимии) ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И.Шумакова РАН.

Клинико-инструментальное обследование всех пациенток включало:

1. Сбор жалоб, анамнеза и объективное обследование беременных.

Особое внимание уделялось сбору семейного (ранняя, внезапная, необъяснимая смерть родственников, аритмии), инфекционного (ангины, тонзилэктомия, различные формы герпетической инфекции, ОРВИ, гнойные инфекции, иммунодефицит), гинекологического (течение и осложнения беременности, воспалительные и опухолевые заболевания, мастопатия), аллергологического анамнеза, наличие сопутствующих иммуно-

воспалительных заболеваний, патологии щитовидной железы (тиреотоксикоз).

В анамнезе основного заболевания уточнялись время возникновения (недели беременности), связь дебюта заболевания с инфекцией, лихорадкой, алкоголем, другими факторами, скорость прогрессирования, наличие/отсутствие специфической терапии (кортикостероиды, антибиотики, др.) и ее эффект.

2. *Лабораторное обследование.* Оно включало выполнение клинического (с расчетом лейкоцитарной формулы), биохимического анализов крови матери и новорожденного (включая липидный спектр, уровень КФК), электрофореза белков, уровень СРБ, определение маркеров вирусных гепатитов В и С, антител к ВИЧ, комплекса серологических реакций на сифилис, коагулограммы с уровнем фибриногена. У части беременных выполнено исследование тиреоидных гормонов (свободных Т3, Т4, ТТГ, антител к тиреопероксидазе - ТПО).

3. *Регистрация КТГ.*

Исследование проводилось с помощью кардиотокографа «Fetal Monitor Corometrics 259» на скорости 25 мм/с и 1 см/мин. Оценка полученных данных всегда проводилась вручную.

3. *УЗИ плода, плодово-плацентарного кровотока с использованием цветового доплеровского режима.* Всем пациенткам выполнялся стандартный протокол УЗИ во втором и третьем триместрах беременности, включающий расчета срока беременности и предполагаемого срока родов, определение количества и положения плодов, фетометрию (оценку бипариетального и лобнозатылочного размеров, окружности головы и живота плода, длины трубчатых костей), оценку анатомических структур плода, описание провизорных органов, оценку количества околоплодных вод, доплерометрическое исследование маточно-плацентарного (маточные

артерии) и плодово-плацентарного кровотоков (аорта, артерии пуповины и спинномозговые, венозный проток). По показаниям проводилась цервикометрия и исследование состояния рубца на матке после операции кесарево сечение.

Особое внимание уделялось ультразвуковому исследованию сердца плода, в ходе которого исследовались морфологические и функциональные особенности сердца плода: состояние полостей сердца, межпредсердных перегородок, сердечных клапанов, магистральных сосудов, наличие/отсутствие пороков развития или МАРС, особенности сердечного ритма плода.

Из дополнительных исследований пациенткам выполнялись также, по показаниям - УЗИ щитовидной железы, УЗИ органов брюшной полости, консультация оториноларинголога, эндокринолога, офтальмолога и др. Для выявления причины фетальных МАРС и «неорганических» нарушений ритма дополнительно к основному обследованию проводилось определение уровня антикардиальных антител в крови плода (забор крови из пуповины) и матери. Уровень антител к структурам сердца был также исследован и у пациенток с пороками развития сердца плода.

Исследование проводилось в независимой лицензированной лаборатории иммуногистохимии ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И.Шумакова РАН. Определялись титры антител к антигенам эндотелия, кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры, волокон проводящей системы сердца, а также специфический антинуклеарный фактор (АНФ) с антигеном сердца быка. Повреждение кардиальных структур этими специфическими и неспецифическими АКАТ возникает в результате вирусных и бактериальных инфекций и влечет за собой нарушения функции сердца и разобщение процессов электромеханического сопряжения в миокарде. Значимое (в 2 и более раза) повышение титров этих АКАТ наблюдается при миокардите, кардиомиопатии, ремоделировании миокарда

различного генеза и ревматизме. Для определения титров АКАТ использовался метод иммунофлюоресцентного анализа с применением чистых антител против IgG и IgM человека, меченых ФИТЦ (флюоресцеинизотиоцианатом).

Кусочки ткани миокарда быка замораживали в жидком азоте, после чего готовили срезы в криостате и обрабатывали их сывороткой в различных разведениях и люминесцирующими антителами. Учет результатов проводили с помощью люминесцентных микроскопов Leica (Labor lux и DM4000B) при увеличении $\times 400$ и $\times 600$. В норме специфический АНФ в сыворотке отсутствует, антитела к различным антигенам сердца определяются в минимальном титре (1:40 при начальном разведении 1:20). Как диагностически значимое расценивалось обнаружение АНФ в любом титре, всех прочих антител - в титрах 1:80 и выше. При этом спектр антител оценивался в совокупности.

2.4. Методы статистической обработки.

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью программы SPSS11.5 for Windows. Результаты первичного и повторного клинического и лабораторно-инструментального обследования хранятся на бумажных носителях в индивидуальных файлах больных, а также в электронном виде и в базе данных в программе SPSS по двум группам (основная и группа сравнения).

Количественные признаки, распределение которых носит нормальный характер, представлены как $M \pm 8$ (среднее \pm одно стандартное отклонение). Для оценки влияния качественных факторов использовался анализ четырехпольных таблиц с использованием непараметрических статистических критериев (критерий χ^2 Пирсона), количественных факторов – корреляционный анализ Пирсона, независимых переменных - критерий

Стьюдента (различия считались значимыми при вероятности ошибки $p < 0,05$, очень значимыми при $p < 0,01$ и высоко значимыми при $p < 0,001$).

Результаты статистической обработки данных представлены в виде таблиц, выполненных на персональном компьютере, в том числе с помощью редакторов Microsoft Office Word2010 и Microsoft Office Power Point2010.

Глава 3. Результаты исследования.

3.1 Результаты клинического и лабораторно-инструментального исследований пациенток ретроспективной группы.

У обследованных нами пациенток в семейном анамнезе отсутствовали данные о какой-либо кардиологической или другой тяжелой патологии у родственников. Что касается самих беременных, то около половины из них (20 - 47,6%) имели хронические воспалительные заболевания (у троих пациенток они сочетались) – пиелонефрит (9 - 21,42%), тонзиллит (14 – 33,3%). Миопия наблюдалась у 13 (30,9%), аллергия (8 – 19%), заболевания щитовидной железы (6 – 14,2%), пролапс митрального клапана I-II ст.(4 – 9,5%), блокада левой ножки пучка Гиса (1 – 2,3%). Заболевания щитовидной железы не аутоиммунного характера, имеющиеся у 6 пациенток, протекали благоприятно и порой вообще не требовали медикаментозной коррекции. (Лишь 2 (4,8%) пациентки принимали эутирокс и препараты йода). В подавляющем (4 – 62,5% от числа пациенток с заболеваниями щитовидной железы) числе наблюдений они были выявлены до наступления беременности. Кроме того у 8(19%) были отмечены аутоиммунный тиреоидит, псориаз, хронические вирусные гепатиты В,С (Рис.3).



Рисунок 3. Структура соматических заболеваний у пациенток ретроспективной группы

В акушерско-гинекологическом анамнезе в 9 (21%) наблюдениях выявлены эрозия шейки матки, самопроизвольный выкидыш - в 8 (19%), хр. сальпингоофорит и кисты яичников – в 6 (14,2%).

Беременность почти у всех (39 – 92,8%) пациенток протекала на фоне бактериального вагиноза и/или TORCH-инфекции. ОРВИ отмечены почти у трети (13-31%) всех беременных.

Среди осложнений беременности в первой её половине часто наблюдались угроза прерывания беременности на разных сроках у 22 (52,4%), ранний токсикоз у 7 (16,6%) пациенток. Вторая половина сопровождалась отеками беременных 1 ст. у 19 (45,2%), преэклампсией средней степени тяжести у 8 (19%) женщин. Тяжелой преэклампсии среди пациенток ретроспективной группы не было. У 4 (9,5%) родильниц выявлена бессимптомная протеинурия (среднее значение – 0,63 г\л) через 24-48 часов после родов (Рис.4).



Рисунок 4. Особенности течения беременности у пациенток ретроспективной группы.

Из вредных привычек отметим у одной (2,3%) пациентки табакокурение (до и во время беременности, по 5-6 сигарет в день).

Изменения лабораторных показателей у беременных ретроспективной группы.

У 15(35,7%) пациенток с МАРС и ФА наблюдался лейкоцитоз (до 15×10^9 /л) и сдвиг формулы в сторону молодых форм. Анемию (Hb порядка $101 \div 108$ г/л), возникшую у 9 (21,4%) беременных мы не связывали с началом возникновения аритмии у плода и формированием МАРС, так как она возникала либо уже после манифестации этих заболеваний, либо была скорректирована задолго до их появления.

Уровень гормонов щитовидной железы у всех пациенток был в пределах нормы, равно как и антител к ТПО (у больных с аутоиммунным тиреоидитом).

Исследование на инфекции TORCH-комплекса показало наличие антител у 17(40,5%) пациенток. Отрицательный результат отмечен у 6 (14,2%) женщин ($p=0.001$). Однако, отметим, что 19 (45,2%) беременных на амбулаторном этапе были недообследованы - в их обменных картах таковы сведения

отсутствовали. Таким образом, у 73,9% обследованных женщин выявлены инфекции TORCH-комплекса (рис.5).

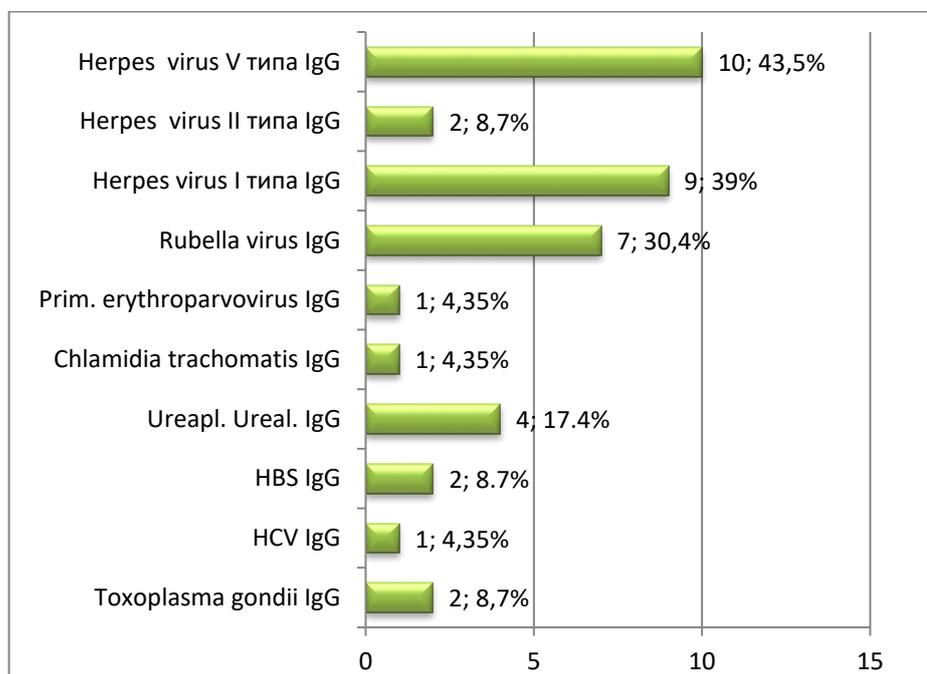


Рисунок 5. Инфекции TORCH-комплекса у беременных ретроспективной группы

Других каких-либо значимых изменений при исследованиях кровив выявлено не было.

При исследовании мочи у 2 (4,7%) - бактериурия, у 4 (9,5%) - лейкоцитурия, протеинурия- у 7 (16,6%) женщин.

Анализ отделяемого мочеполовых органов показал, что 35 (83%) всех беременных с МАРС и аритмией плода имеют вагинит. Возбудителями его стали *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus saprophytis*, *Staphylococcus coagulase*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, грибы рода *Candida*, а также их ассоциации. Количество лейкоцитов в пробах из влагалища и шейки матки варьировалось от 15 до 200 ед. в поле зрения.

Кардиотокография.

Мы проводили исследование всем пациенткам как при отсутствии родовой деятельности, так и в родах. Для нас рутинное КТГ, позволяющая определить ЧСС плода, была лишь ориентировочным методом исследования при нарушениях сердечного ритма. Диагноз ФА, в основном, мы устанавливали на основании данных УЗИ сердца плода.

Нами была проведена оценка кардиотокограмм у наших 42 пациенток ретроспективной группы по двум шкалам – Krebs, Fisher, а также по классификации FIGO. Средний показатель по Krebs составил $6,68 \pm 0,31$ балла, по Fisher – $5,76 \pm 0,28$ балла. По шкале Figo нормальный тип КТГ зафиксирован у 6 (14,2%) пациенток, сомнительный – у 16 (38 %), патологический – у 20 (47,6%). Детализация изменений на кардиотокограмме представлена на рисункеб.

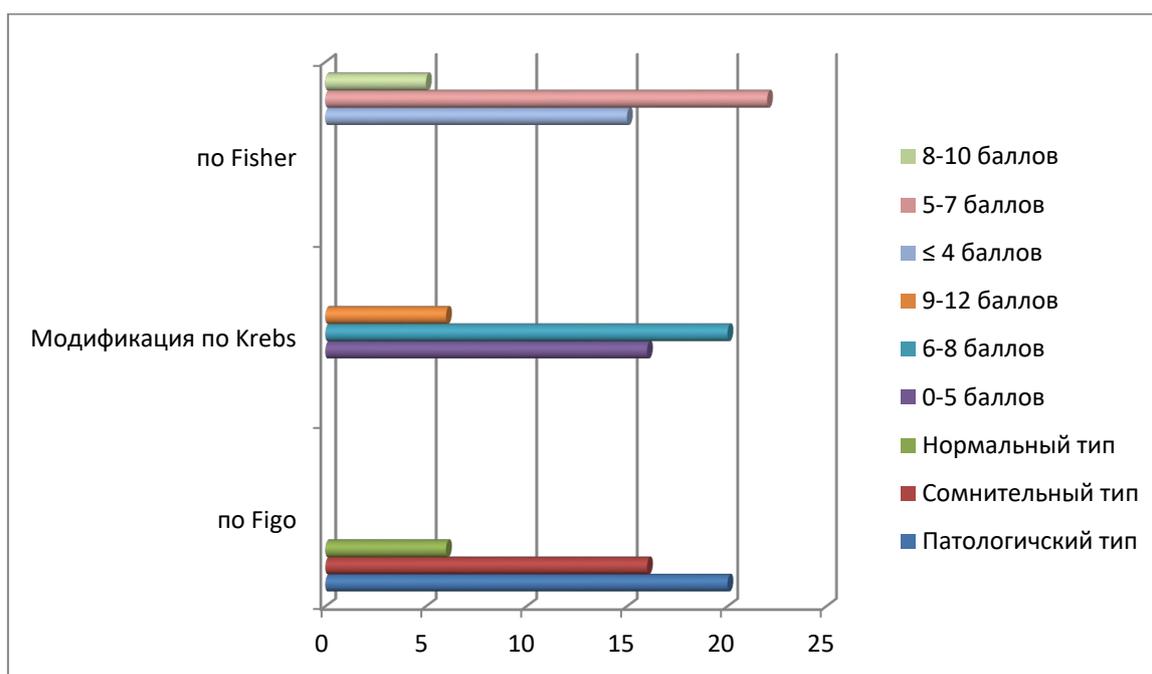


Рисунок 6. Оценка данных КТГ у беременных ретроспективной группы

Характеризуя данные КТГ пациенток с МАРС, следует указать лишь незначительные изменения в виде «выпадения» участков кривой – экстрасистолию. Полученные показатели КТГ у них мы расцениваем как удовлетворительные: так, средний показатель по Krebs – $11,17 \pm 0,32$ балла

(удовлетворительное состояние плода), по Fisher $-9,19 \pm 0,36$ балла (удовлетворительное состояние плода). Вообще же, с учетом классификации Figo кардиотокограмму у 6 (85,7%) из 7 беременных с МАРС плода можно обозначить в качестве «нормальной».

Иная КТГ-картина была обнаружена нами у подгруппы пациенток с неорганическими (без МАРС) нарушениями фетального ритма. У них отмечены значимые нарушения частоты сердечных сокращений: тахи- и брадикардия; изменение variability базального ритма (монотонный, saltatorный), децелерации. У всех обследованных этой подгруппы зафиксированы снижение балльной оценки и «сомнительный» и «патологический» типы КТГ. Оценка КТГ по Krebs $5,8 \pm 0,23$ (критическое компенсированное) составила балла, по Fisher $- 5,27 \pm 0,27$ балла (начальные признаки гипоксии плода), по классификации Figo – в 15 (42,7%) случаях кардиотокограмма была «сомнительной», в 20 (57,1%) – «патологической» (Рис.7).

При сравнении данных КТГ у всей ретроспективной группы (включающей пациенток с МАРС и неорганической ФА) с её частью (подгруппа пациенток только с неорганическими ФА) мы выявили у последней вообще отсутствие нормальных показателей КТГ. Так, в подгруппе пациенток без МАРС плода отсутствовала оценка в 9-12 баллов (по Krebs) и 8-10 баллов (по Fisher), характеризующая удовлетворительное состояние плода. Кроме того, ни у одной беременной с неорганическими ФА не был зафиксирован «нормальный» тип КТГ по классификации Figo.

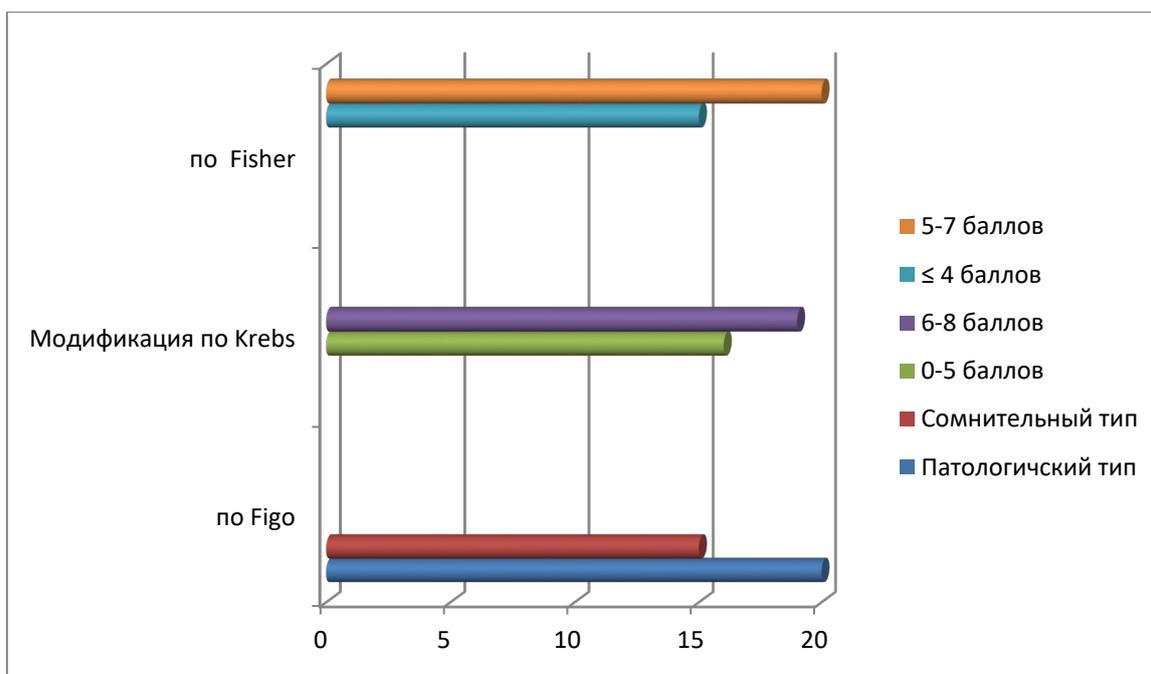
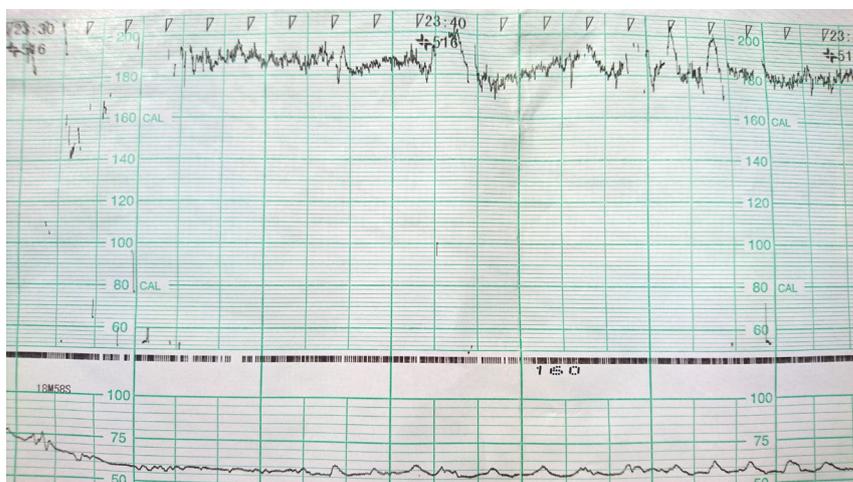
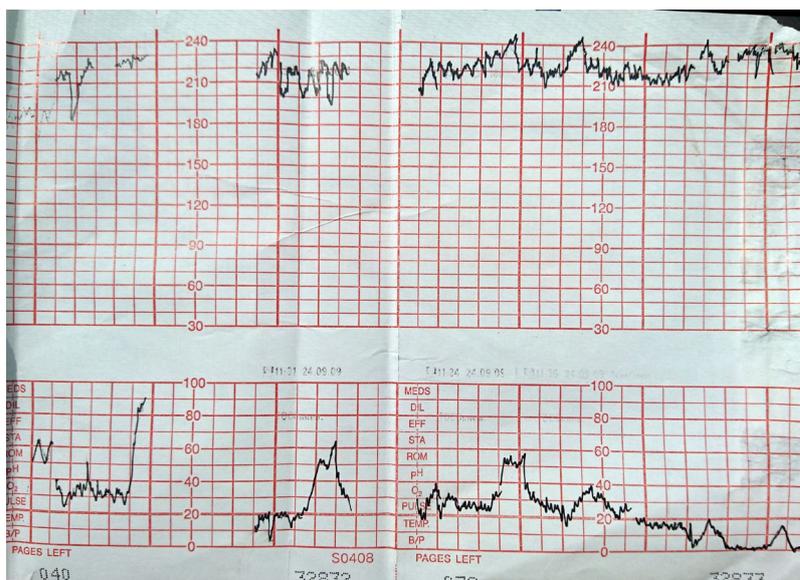


Рисунок 7. Данные КТГ –мониторирования у пациенток с неорганическими ФА

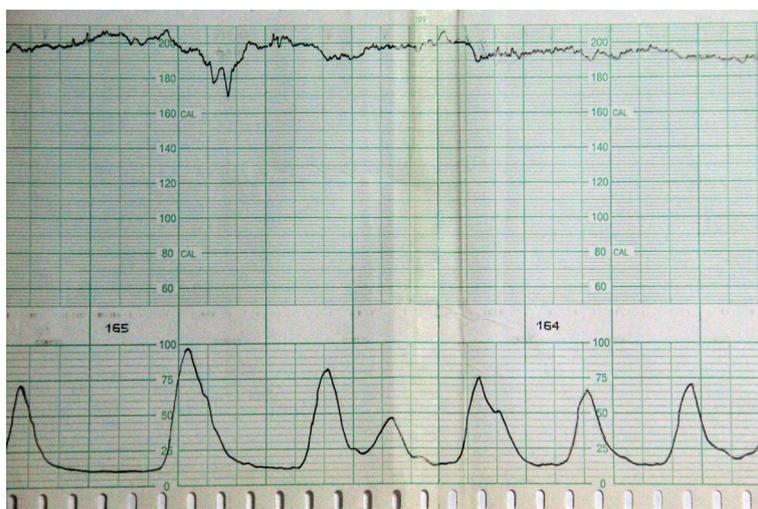
По нашей версии недоказанность статистически значимого различия ($p > 0,05$) объясняется небольшим (7 – 16%) числом беременных с МАРС плода. В связи с этим мы не можем игнорировать полученную разницу и считаем этот факт, требующими дальнейших разработок и анализа.

Приводим некоторые характерные кардиотограммы пациенток с ФА и МАРС плода (рис.8-12).



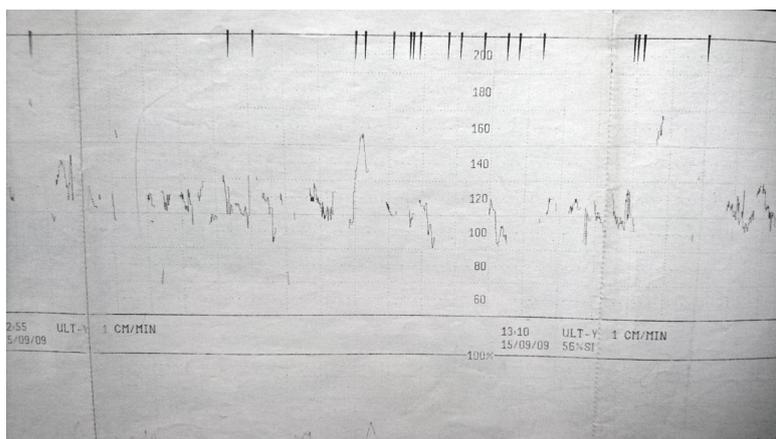


б



в

Рисунок 8. КТГ пациенток с желудочковой тахикардией плода: а) ЧСС 180-200 уд.в мин., увеличение variability базального ритма, глубокая, переменная децелерация до 140 уд в мин., тонус матки нормальный (39 нед.); б) ЧСС 210-240 уд. в мин., поздняя децелерация (до 180 уд. в мин.), регулярное повышение тонуса матки – схватки (40 нед.); в) ЧСС 190-200 уд.в мин., монотонный базальный ритм, поздняя переменная децелерация (до 170 уд. в мин.), регулярное повышение тонуса матки – схватки (38-39 нед.)



а



б

в

Рисунок 9. КТГ пациенток с желудочковой брадикардией плода: а) ЧСС- 100-110 уд.в мин., увеличение variability базального ритма, нерегулярное повышение тонуса матки (39 нед.); б) ЧСС – 60-90 уд. в мин., монотонный базальный ритм (38 нед.); в) ЧСС 50-70 уд. в мин, нерегулярное повышение тонуса матки (40 нед.)

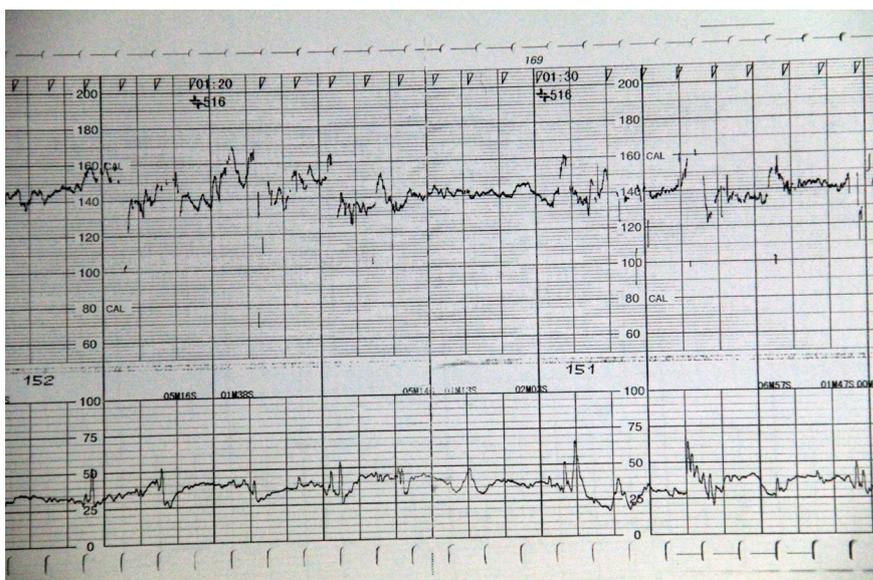


Рисунок 10. КТГ пациентки К. 39 нед. с желудочковой экстрасистолой плода: ЧСС 140-145 уд.в мин., участки выпадения на ленте после экстрасистолы – компенсаторная пауза

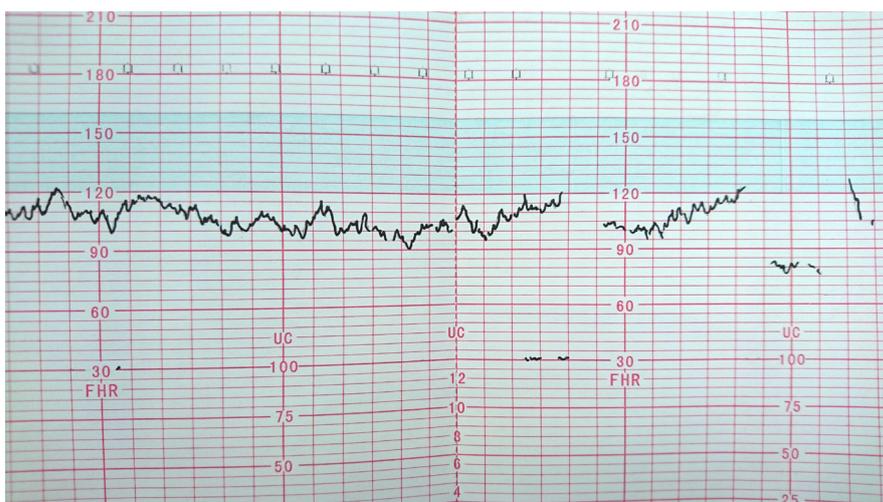
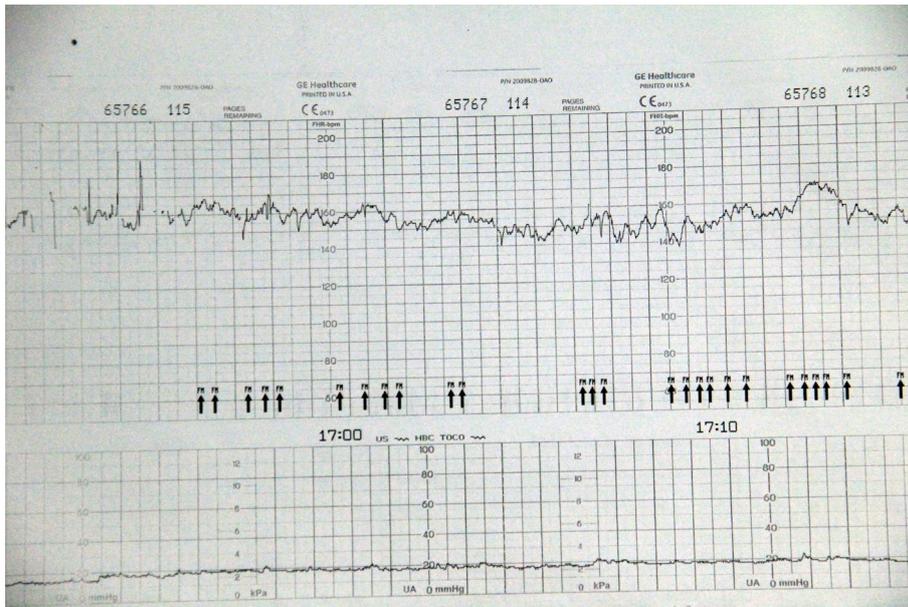
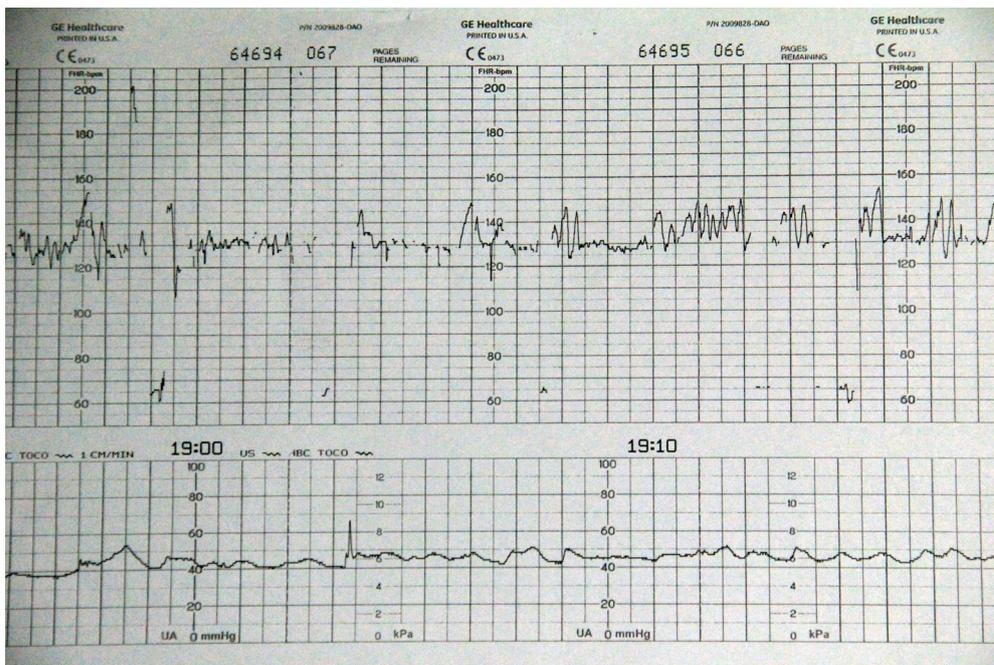


Рисунок 11. КТГ пациентки А. 34 нед. с неполной АВ-блокадой плода: ЧСС 100-110 уд.в мин., участки «выпадения» сокращения желудочков



a



б

Рисунок 12. КТГ пациенток с МАРС плода: а) Б. 37-38 нед. ЧСС 150-160; б) Б. 36 нед. 120-130 (б) уд.в мин. – участки «выпадения» сокращения желудочков – компенсаторная пауза, тонус матки нормальный

УЗИ матки и плода, доплерометрия.

В ходе этого исследования пороков развития матки не обнаружено, у 2-х (4,7%) женщин выявлена миома небольших размеров. Особенности положения, предлежания плода, расположения и строения плаценты не было. У двух (4,7%) пациенток выявлен СЗРП 1 ст., у 8 (19%) беременных обнаружено изменение количества околоплодных вод: маловодие (4 – 9,5%), многоводие (4-9,5%). Изменений в качестве околоплодных вод отмечено не было. Гемодинамические нарушения в системе МПП выявлены у 7-ми (16,7%) пациенток, причем у 5-ти (11,9%) - на госпитальном этапе (табл.4).

Таблица 4

Виды и частота нарушений в системе мать-плацента-плод (МПП) у пациенток ретроспективной группы

| Форма нарушений в системе МПП | Число пациенток (%) |
|--|---------------------|
| Гемодинамические нарушения в артериях: | |
| - маточных; | 3 (7,1) |
| - пуповины; | 1 (2,4) |
| -маточных и пуповины; | 1 (2,4) |
| - критическое нарушение кровотока | 2 (4,8) |
| В сочетании с СЗРП | 0 |
| Всего | 7 (16,7) |

При ультразвуковом исследовании сердца плода учитывали его строение, содружественность сокращений камер и определяли характеристики кровотока. Врожденных пороков развития обнаружено не было. У 7 (16,7%) выявлены МАРС плода. У 37 (88%) беременных были выявлены нарушения фетального сердечного ритма (нарушение частоты сокращений, асинхронность сокращений предсердий и желудочков, а также несвоевременные сокращения камер сердца). У плодов с тахикардией также выявлена трикуспидальная (трепетание предсердий) и митральная

(желудочковая тахикардия) регургитация. Подробные данные выявленных нарушений строения и ритма сердца плода представлены на рисунках 13,14.

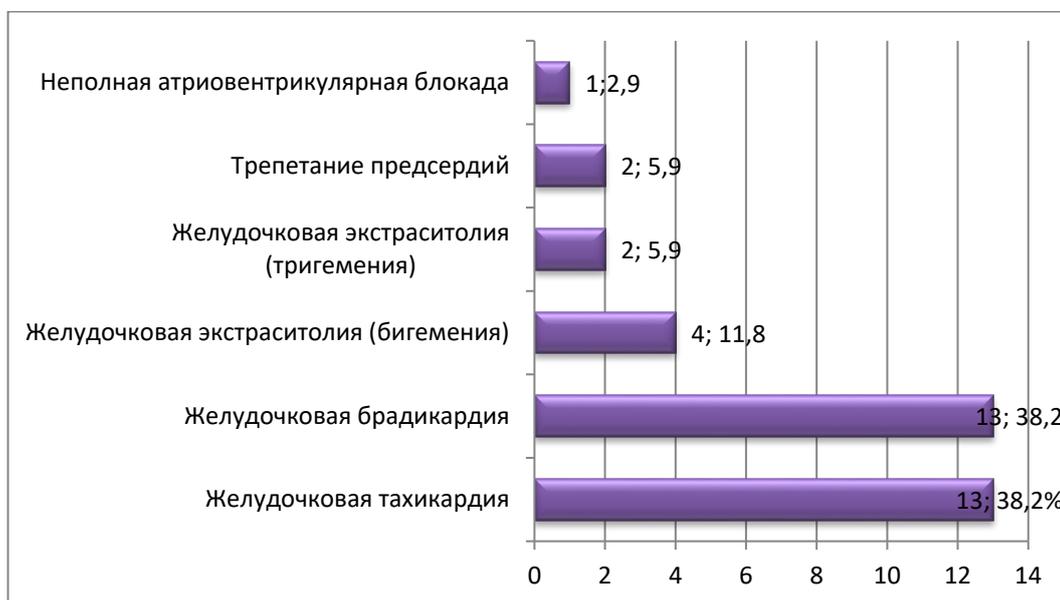


Рисунок 13. Частота «неорганических» нарушений сердечного ритма у пациенток ретроспективной группы

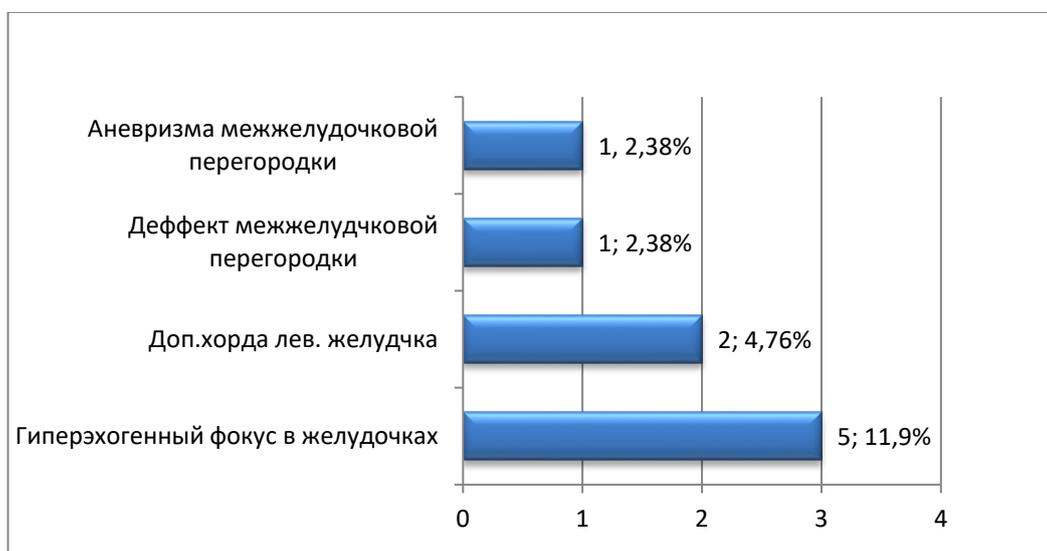


Рисунок 14. Структура МАРС плода в ретроспективной группе

Исходы беременности

По подавляющему числу (40 - 95,2%) пациенткам по показаниям (острая и хроническая гипоксия плода) выполнено кесарево сечение, родоразрешены через естественные родовые пути было у двух (4,7%).

14 последов было подвергнуто гистологическому исследованию - в 12 (85,7%) препаратах выявили воспалительные изменения структур плаценты. Это были: полиморфно-клеточная инфильтрация стенок сосудов, вартонова студня, хориальной оболочки выраженная инфильтрация всех слоев оболочек, децидуит (мелкоочаговый продуктивный базальный, очаговый деструктивный базальный, продуктивный), хорионит (мелкоочаговый смешанный оболочечный, мелкоочаговый продуктивный париетальный), хорионамнионит (очаговый продуктивно-гнойный), интервиллузит (очаговый срозный), фундуит (продуктивный базальный), фуникулит (экссудативно-продуктивный), мембранит, интервиллузит и инфильтрация децидуального слоя.

Морфологическое исследование остальных двух (14,2%) плацент обнаружило компенсаторные (пролиферация) изменения ворсин и синцитиотрофобласта с умеренно выраженными дистрофическими изменениями тканей.

Оценка по Апгар на 1-ой мин. составила $5 \div 8$ бал., на 5-ой мин. – $7 \div 9$ бал. (M на 1-ой мин. – $7 \pm 0,13$ бал., на 5-ой мин. – $8,24 \pm 0,12$ бал.).

У 14 (33,3%) новорожденных была выявлена внутриутробная инфекция различной локализации. У 40 (95,2%) новорожденных сразу восстановился нормальный ритм (в постнатальном периоде аритмия сохранялась лишь у двух - 4,7%). 23 (54,7%) ребенка были помещены в отделение реанимации, а 12 (28 %) детей продолжили лечение многопрофильных стационарах.

С целью выделения значимых факторов риска ФА и МАРС плода мы подвергли полученные нами данные математико-статистическому анализу. Были применены четырехпольные таблицы с использованием непараметрических статистических критериев (в том числе критерия χ^2 Пирсона). В частности, в соматическом анамнезе были выделены два фактора имеющие «среднюю» (с учетом приведенной погрешности - «относительно сильную») связь с развитием ФА и МАРС. Такими факторами были: 1)

«иммуновоспалительные заболевания»[«средняя», с учетом приведенной погрешности - «относительно сильная» связь ($\chi^2= 4.091$, $p<0,05$)]; 2) «хронические воспалительные заболевания» [«средняя», с учетом приведенной погрешности - «относительно сильная» связь ($\chi^2=7.224$, $p<0,05$)]. Значимых факторов риска в акушерско-гинекологическом анамнезе выявлено не было. Математико-статистическая обработка раздела «особенности течения настоящей беременности» обнаружила четыре значимых фактора. Третий фактор - «вагинит»[«средняя», в том числе с учетом приведенной погрешности связь ($\chi^2= 3.926$; $p<0,05$)]. Четвертый фактор - «угроза прерывания беременности» [«средняя», с учетом приведенной погрешности - «относительно сильная» связь ($\chi^2= 6.125$; $p<0,05$;)]. Пятый фактор - «ОРВИ»[«относительно сильная», с учетом приведенной погрешности - «сильная» связь ($\chi^2 = 11.842$; $p<0,05$;)], шестой - «TORCH–инфекция» [«относительно сильная», с учетом приведенной погрешности - «сильная» связь ($\chi^2 = 11.464$; $p<0,05$;)](табл. 5,6).

Примечание: у всех выделенных пяти факторов обозначен характер связи с развитием ФА и МАРС плода.

Таблица 5

Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска

| Критерии Факторы риска | χ^2 | Уровеньзначимо сти | χ^2 (с поправкой Йейтса) | Уровеньзначимо сти | χ^2 (с поправкой на правдоподобие) | Уровеньзначимо сти | Точный критерий Фишера (двусторонний) | Уровеньзначимо сти | Минимальное значение ожидаемого явления |
|---|----------|-----------------------|----------------------------------|-----------------------|---|-----------------------|--|-----------------------|--|
| I Соматический анамнез | | | | | | | | | |
| 1. Пороки развития сердца матери | 0.623 | 0.430 | 0.000 | 1.000 | NaN | 1.000 | 1.00000 | $p>0,05$ | 0.50 |

| | | | | | | | | | |
|---|--------|--------|-------|-------|-------|-------|---------|--------|------|
| 2. Заболевания, ассоциированные с нарушениями соединительной ткани | 0.453 | 0.502 | 0.183 | 0.669 | NaN | 1.000 | 1.00000 | p>0,05 | 0.31 |
| 3. Хронические воспалительные заболевания | 7.224 | 0.008 | 5.193 | 0.023 | NaN | 1.000 | 0.01051 | p<0,05 | 3.29 |
| 4. Заболевания щитовидной железы | 0.819 | 0.366 | 0.038 | 0.845 | NaN | 1.000 | 1.00000 | p>0,05 | 0,64 |
| 5. Аллергия | 0.063 | 0.802 | 0.080 | 0.778 | 0.066 | 0.798 | 1.00000 | p>0,05 | 1.24 |
| 6. Иммуно-воспалительные заболевания | 4.091 | 0.044 | 0.575 | 0.449 | NaN | 1.000 | 0.20000 | p<0,05 | 0.20 |
| II Акушерско-гинекологический анамнез | | | | | | | | | |
| 1. Эрозия шейки матки | 1.490 | 0.223 | 0.556 | 0.456 | 1.347 | 0.246 | 0.34032 | p>0,05 | 1.71 |
| 2. Самопроизвольный выкидыш | 1.171 | 0.280 | 0.215 | 0.643 | NaN | 1.000 | 0.57252 | p>0,05 | 0.88 |
| 3. Сальпингофорит | 0.726 | 0.395 | 0.011 | 0.916 | NaN | 1.000 | 1.00000 | p>0,05 | 0.57 |
| 4. Киста яичника | 0.170 | 0.680 | 1.063 | 0.303 | NaN | 1.000 | 1.00000 | p>0,05 | 0.14 |
| III Особенности течения беременности | | | | | | | | | |
| 1. Угроза прерывания беременности | 6.125 | 0.014 | 4.253 | 0.040 | NaN | 1.000 | 0.01514 | p<0,05 | 3.00 |
| 2. Ранний токсикоз | 0.567 | 0.452 | 0.051 | 0.822 | 0.515 | 0.473 | 0.59784 | p>0,05 | 1.29 |
| 3. Отеки беременных | 0.014 | 0.907 | 0.086 | 0.770 | 0.014 | 0.907 | 1.00000 | p>0,05 | 3.14 |
| 4. Преэклампсия | 0.335 | 0.563 | 0.005 | 0.943 | 0.312 | 0.577 | 0.62019 | p>0,05 | 1.43 |
| 5. Анемия | 0.176 | 0.675 | 0.005 | 0.005 | 0.168 | 0.683 | 0.64648 | p>0,05 | 1.57 |
| 6. ОРВИ | 11.842 | 11.842 | 9.156 | 0.003 | NaN | 1.000 | 0.00090 | p<0,05 | 2.86 |

| | | | | | | | | | |
|---|--------|--------|-------|-------|-------|-------|---------|--------|------|
| 7. TORCH-инфекция | 11.464 | <0,001 | 9.203 | 0.003 | NaN | 1.000 | 0.00074 | p<0,05 | 4.81 |
| 8. Вагинит | 3.926 | 0.048 | 2.308 | 0.129 | 3.491 | 0.062 | 0.06961 | p<0,05 | 1.86 |
| 9. Пиелонефрит | 0.623 | 0.430 | 0.000 | 1.000 | NaN | 1.000 | 1.00000 | p>0,05 | 0.50 |
| 10. Плацентарная недостаточность | 0.025 | 0.875 | 0.156 | 0.694 | 0.026 | 0.873 | 1.00000 | p>0,05 | 1.14 |

Таблица 6

Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом

| | Критерий Ф Критерий V Крамера Критерий K Чупрова | Значение критерия | Коэффициент сопряженности Пирсона (C) | Значение критерия | Нормированное значение коэффициента Пирсона (C') | Значение критерия |
|---|--|-------------------|---|-------------------|---|-------------------|
| I Соматический анамнез | | | | | | |
| 1. Пороки развития сердца матери | Слабая | 0.114 | Слабая | 0.113 | Слабая | 0.160 |
| 2. Заболевания, ассоциированные с нарушениями соединительной ткани | Слабая | 0.112 | Слабая | 0.111 | Слабая | 0.158 |
| 3. Хронические воспалительные заболевания | Средняя | 0.384 | Средняя | 0.358 | Относительно сильная | 0.507 |
| 11. Заболевания щитовидной Железы | Слабая | 0.132 | Слабая | 0.131 | Слабая | 0.185 |
| 5. Аллергия | Несущественная | 0.035 | Несущественная | 0.035 | Несущественная | 0.050 |
| 6. Иммуно-воспалительные заболевания | Средняя | 0.302 | Средняя | 0.289 | Относительно сильная | 0.408 |
| II Акушерско-гинекологический анамнез | | | | | | |
| 1. Эрозия шейки матки | Слабая | 0.174 | Слабая | 0.172 | Средняя | 0.243 |
| 2. Самопроизвольный выкидыш | Слабая | 0.156 | Слабая | 0.154 | Средняя | 0.218 |
| 3. Сальпингоофорит | Слабая | 0.122 | Слабая | 0.121 | Слабая | 0.171 |
| 4. Киста яичника | Несущественная | 0.059 | Несущественная | 0.059 | Несущественная | 0.083 |
| III Особенности течения беременности | | | | | | |
| 1. Угроза прерывания беременности | Средняя | 0.354 | Средняя | 0.333 | Относительно сильная | 0.471 |
| 2. Ранний токсикоз | Слабая | 0.108 | Слабая | 0.107 | Слабая | 0.151 |
| 3. Отеки беременных | Несущественная | 0.017 | Несущественная | 0.017 | Несущественная | 0.024 |
| 4. Преэклампсия | Несущественная | 0.083 | Несущественная | 0.082 | Слабая | 0.117 |
| 5. Анемия | Несущественная | 0.060 | Несущественная | 0.060 | Несущественная | 0.085 |

| | | | | | | |
|---|-------------------------|-------|-------------------------|-------|----------------|-------|
| 6. ОРВИ | Относительнос ильная | 0.492 | Относительноси льная | 0.441 | Сильная | 0.624 |
| 7. TORCH-инфекция | Относительнос ильная | 0.470 | Относительноси льная | 0.425 | Сильная | 0.601 |
| 8. Вагинит | Средняя | 0.283 | Средняя | 0.272 | Средняя | 0.385 |
| 9. Пиелонефрит | Слабая | 0.114 | Слабая | 0.113 | Слабая | 0.160 |
| 10. Плацентарная недостаточность | Несущественна я | 0.023 | Несущественная | 0.023 | Несущественная | 0.032 |

Примечание: для интерпретации полученных данных необходимо сопоставить значение критерия χ^2 с критическим. При наличии статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом критерий χ^2 будет больше критического. Для определения критического значения необходимо вычислить число степеней свободы, равное для четырехпольной таблицы «1» ($f=(2-1)*(2-1)=1$). Критическое значение критерия χ^2 для $p=0,05$ и числе степеней свободы 1 составляет 3,841.

Заключение по результатам проведенного исследования ретроспективной группы

Проведенное исследование позволяет сделать вывод о ведущей роли инфекционно-воспалительных заболеваний в структуре ФА и МАРС плода. В частности, подавляющее (91%) число пациенток с ФА и МАРС плода имеют те или иные хронические воспалительные заболевания (кольпит, пиелонефрит, тонзиллит), зачастую (86,4%) рецидивирующие во время беременности, ОРВИ (31%), инфекции TORCH-комплекса (40,5%). Роль инфекционно-воспалительного фактора была подтверждена с помощью анализа четырехпольных таблиц с использованием непараметрических статистических критериев, были выделены значимые факторы, влияющие на развитие ФА и МАРС плода – 1) иммуновоспалительные заболевания в анамнезе, 2) хронические воспалительные заболевания, 3) вагинит во время настоящей беременности, 4) угроза прерывания настоящей беременности, 5) ОРВИ во время настоящей беременности, 6) TORCH– инфекция во время настоящей беременности. Как представляется, данные факторы формируют (включая «угрозу прерывания настоящей беременности») один блок-фактор – иммуновоспалительный. В пользу сформулированной гипотезы о роли инфекционно-воспалительного фактора возникновения ФАи МАРС плода свидетельствуют также результаты гистологического исследования, согласно которым в 86 % исследуемых последов выявлены воспалительные изменения

тканей (вартонова студня, хориальной оболочки и децидуального слоя, ворсин).

Выявленные в ходе исследования пациенток ретроспективной группы факторы риска должны быть положены в основу дальнейших исследований с более детального изучения влияния инфекции на фетальный сердечный ритм. Так для изучения влияния иммуновоспалительного фактора на фетальный сердечный ритм нами сформированы еще две группы пациентов: основная и сравнения, у которых мы исследовали наличие двух классов (IgG и IgM) антикардиальных антител (АКАТ) в крови. Мы исследовали титры антинуклеарного фактора, антител к кардиомиоцитам, клеткам проводящей системы (специфические АКАТ), эндотелию сосудов и гладкой мускулатуре (неспецифические АКАТ). Следует отметить, что в группу сравнения мы намеренно отбирали беременных как с физиологическим, так и с осложненным течением беременности, в том числе и хроническими воспалительными заболеваниями различной локализации. Подчеркнем единственное и принципиальное отличие пациенток основной и группы сравнения – наличие в основной группе беременных сдизритмией и/или МАРС плода. Используя такую выборку мы планировали выявить патогенетически значимые факторы возникновения ФА и МАРС плода.

3.2 Результаты обследования пациенток основной группы.

3.2.1 Особенности анамнеза, течения беременности и родов

У беременных основной группы в семейном анамнезе не было выявлено тяжелой сердечно-сосудистой патологии. У небольшого числа пациенток у матери или у отца была гипертоническая болезнь. Врожденных МАРС или пороков сердца у родственников не было.

В соматическом анамнезе у пациенток основной группы наиболее часто отмечены миопия различной степени тяжести, хр. тонзиллит, хр. пиелонефрит, хр. артериальная гипертензия и варикозная болезнь нижних конечностей. Аномалии развития сердца были у 4 (9%) беременных (пролапс

митрального клапана I-II ст. без явлений регургитации – 3 (6,8%) , открытый артериальный проток – 1 (2,27%) без значительных нарушений гемодинамики.

Заболевания щитовидной железы (диффузный токсический зоб, эутиреоидный зоб, хронический аутоиммунный тиреоидит) были компенсированы, лишь 2-е беременных получали специфическую терапию (эутирокс) (рис.15).

Следует отметить наличие у 8 (18,2%) пациенток лекарственную аллергию на антибиотики, проявляющуюся крапивницей (6 – 75%) и отеком Квинке (2-25%). У 8 (18,2%) беременных был отрицательный резус-фактор без сенсibilизации. У одной (2,27%) – ожирение II ст. (ИМТ=36,4). Табакокурение отмечалось у троих (6,8%).

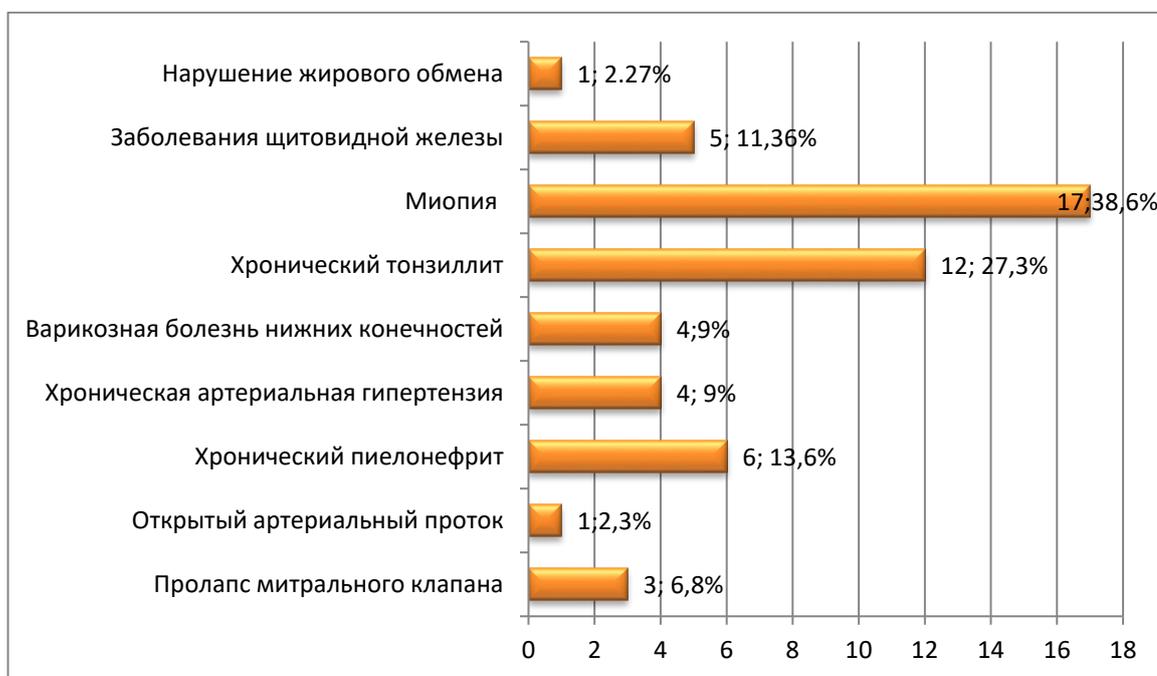


Рисунок 15. Структура и частота соматических заболеваний у пациенток основной группы

Акушерско-гинекологический анамнез был осложнен хроническими воспалительными заболеваниями (эндометрит, сальпингоофорит), эндометриозом и эрозией шейки матки, миомой матки (не более 4см) Пороков развития половых органов не наблюдалось. У 4 (9%) женщин было первичное бесплодие, у одной (2,7%) – вторичное, обусловленное в 80% мужским фактором. Двое (4,5%) забеременели в результате ЭКО. Отмечались также

ранние (5 – 9 недель) самопроизвольные выкидыши, привычное невынашивание беременности (у двоих – 4,5%). Девятерым (20,4%) нашим пациенткам было выполнено более 2 аборт на ранних сроках, что позволяет рассматривать в качестве одной из значимых причин хронического эндометрита. У 4-х (9%) женщин в анамнезе было кесарево сечение, показаниями к которому явились тазовое предлежание крупного плода мужского пола, тазовое предлежание внутриутробно погибшего плода с ВПС (преждевременное закрытие овального окна), первичная слабость родовой деятельности и преждевременные роды (Рис.16). Данные анамнеза сопоставимы с таковыми в ретроспективной группе ($p \geq 0,05$).



Рисунок 16. Особенности акушерско-гинекологического анамнеза у пациенток основной группы

Течение настоящей беременности у беременных основной группы

Первая половина беременности сопровождалась (как и в ретроспективной группе) такими распространенными осложнениями как угроза прерывания беременности и ранний токсикоз легкой и средней тяжести, что потребовало проведения стационарного лечения у трети (13- 29,5%) из них.

Во второй половине беременности у наших больных мы отмечали угрозу прерывания беременности, отеки и умеренную преэклампсию, при цифрах артериального давления не выше 130\80 мм рт. ст. Анемия легкой степени сопровождала течение настоящей беременности у четверти больных. Другие осложнения (гестационные артериальная гипертензия и сахарный диабет) были у 3 (6,8%) беременных.

Наличие у наших больных воспалительных заболеваний (пиелонефрит и вагинит – соответственно 7 (15,9%) и 26 (59%) потребовали антибактериальной терапии у 14 (42,4%) из них.

Треть беременных основной группы перенесли ОРВИ на разных сроках беременности. Необходимо отметить, что особенности манифестации ФА и МАРС плода после перенесенной острой вирусной инфекции были аналогичны описанным у пациенток ретроспективной группы ($p \geq 0,05$). Данные по особенностям течения беременности у пациенток основной группы представлены на рисунке 17.

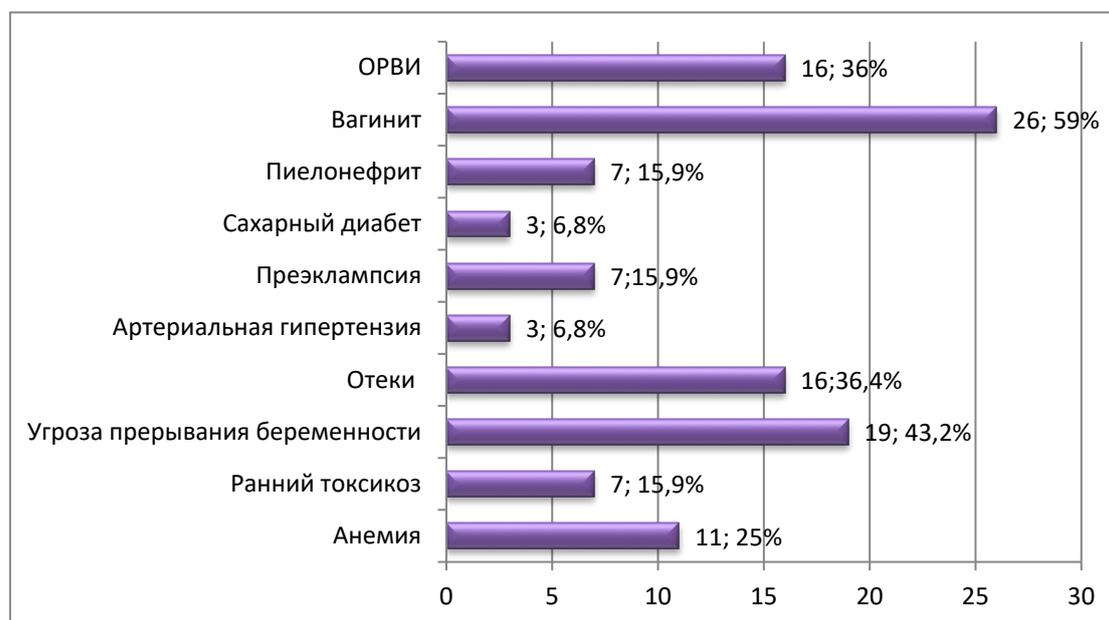


Рисунок 17. Особенности течения беременности у пациенток основной группы

Стандартное лабораторное обследование

У 9 (20,5%) беременных на амбулаторном/госпитальном этапе выявлен незначительный ($12 \div 15 \times 10^9/\text{л}$) лейкоцитоз и небольшое ($98 \div 108 \text{ г/л}$) снижение гемоглобина. У двух (4,5%) беременных (при отсутствии других симптомов преэклампсии) выявлена незначительная (120 и $154 \times 10^9/\text{л}$) тромбоцитопения.

Во всех наблюдениях уровень гормонов щитовидной железы и антител к ТПО был в пределах нормы. Уровень глюкозы крови находился в пределах референсных значений, а у больных с гестационным сахарным диабетом не превышал $7,0 \text{ ммоль/л}$.

На амбулаторном этапе 31 (70,5%) пациентка обследована на предмет наличия возбудителей TORCH-инфекций – у 22 (71%) они были выявлены (причем у 90% - впервые) (рис. 18).

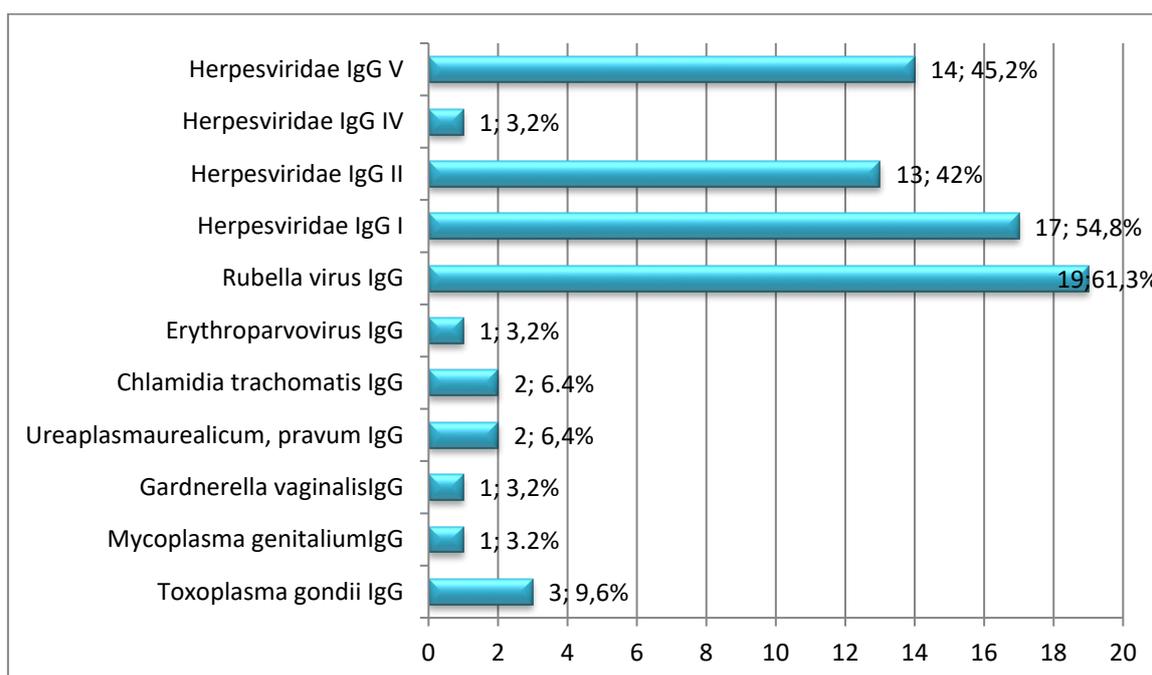


Рисунок 18. Частота встречаемости Torch-инфекций у беременных основной группы

У 8 пациенток с преэклампсией протеинурия составила $0,3 \div 2,49 \text{ г/л}$. Лейкоцит - и бактериурия были выявлены у больных с гестационным или обострившимся хроническим пиелонефритом. Методом Нечипоренко

обнаружена микрогематурия (эритроциты 2000÷4800 ед. в мл) у двух (4,5%) больных.

Неспецифический вагинит установлен у 29 (65,9%) пациенток, у 13 (59,1%) из них определена условно-патогенная флора (*Staphylococcus aureus*, *staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus coagulase negative*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus Agalactiae*, *Escherichia coli*, грибы рода *candida*, а также ассоциации микроорганизмов) в диагностически значимом титре.

Других изменений при выполнении стандартных лабораторных исследований выявлено не было. Результаты лабораторного обследования сопоставимы с таковыми в ретроспективной группе ($p \geq 0,05$).

3.2.2. Особенности кардиотокографического и ультразвукового исследований

Кардиотокография

Значимые нарушения сердечных сокращений имели место, в основном, у плодов с неорганическими нарушениями сердечного ритма. У беременных же с МАРС и пороками сердца плода, как правило, встречались лишь единичные желудочковые экстрасистолы (Рис.19). Среди нарушений сердечного ритма у пациенток основной группы при КТГ наблюдались снижение variability базального ритма, его монотонность и, наоборот, сальтаторный сердечный ритм, децелерации. На рисунке представлена оценка данных КТГ по разным шкалам.

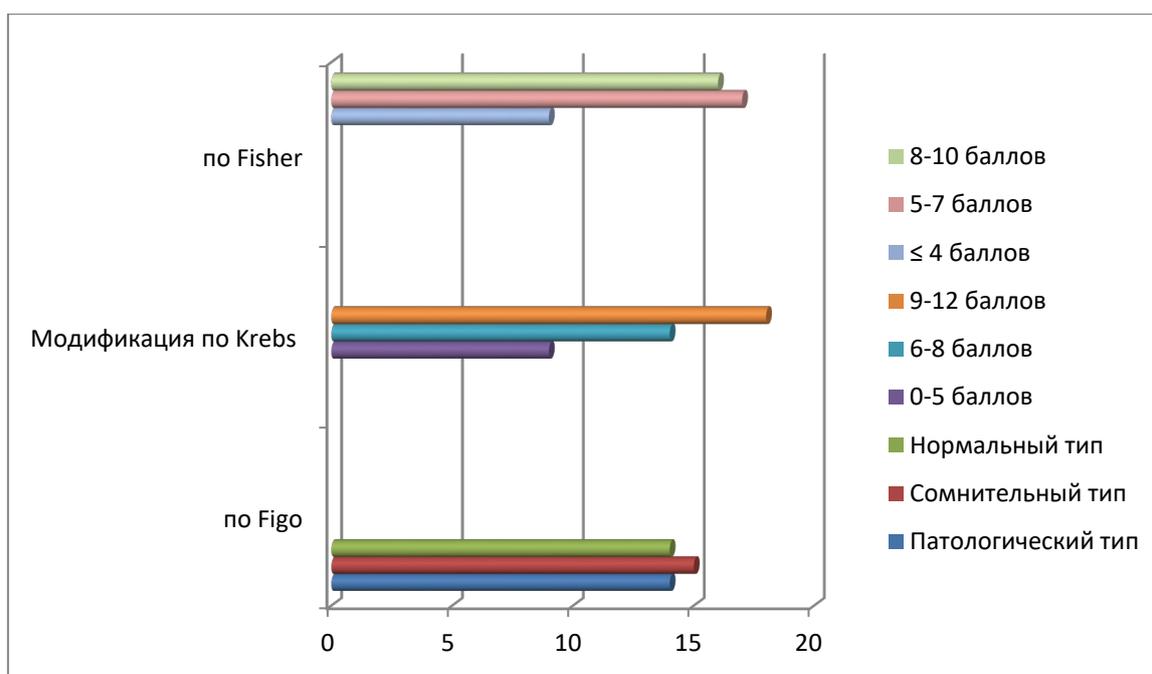


Рисунок 19. Оценка КТГ у пациенток основной группы

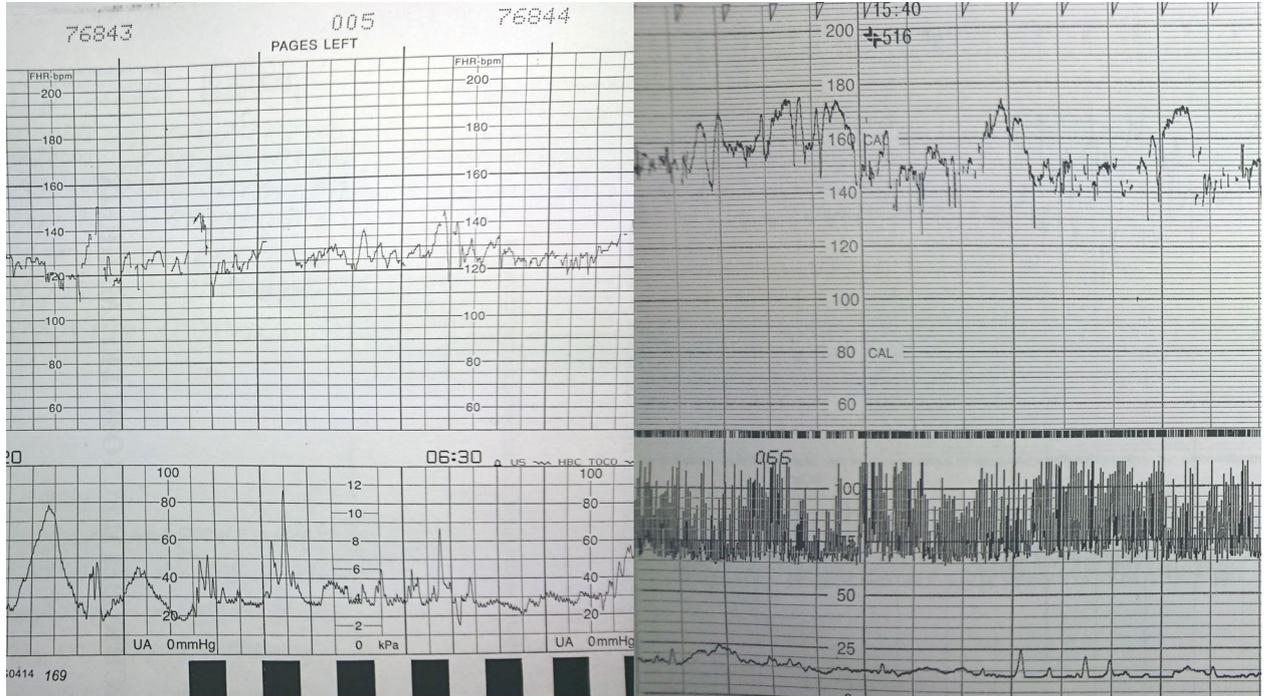
Необходимо отметить, что большинство неудовлетворительных результатов КТГ мониторинга получено у женщин с «неорганическим» вариантом фетальной аритмии. Так, у этих беременных средний показатель составил по Fisher $5,56 \pm 0,3$, по Krebs – $6,67 \pm 0,32$. По шкале Figo нормальный тип КТГ зафиксирован у 2 (7,4%) пациенток, сомнительный – у 12 (44,4%), патологический – у 13 (48,1%).

У беременных с пороками сердца и МАРС плода данные КТГ в большинстве своем были удовлетворительные: средний показатель по – Fisher $9,19 \pm 0,36$, по Krebs – $11,17 \pm 0,32$, по Figo – в 13 (76,5%) случаях кардиотокограмма была нормальной.

Ниже приведем иллюстрации различных нарушений сердечного ритма выявленных у беременных основной группы (рис. 20-24).



Рисунок 20. Кардиотокограмма пациентки на сроке 36 нед. с гиперэхогенным фокусом левого желудочка у плода: ЧСС 140-150 уд.в мин., вариабельность базального ритма удовлетворительная (до 20 уд./мин.)



а

б

Рисунок 21. Кардиотокограммы пациенток с транспозицией магистральных сосудов у плода: а) беременная С. на сроке 38 нед. ЧСС

120-130 уд.в мин., варибельность базального ритма удовлетворительная (до 15 уд. /мин.), фиксированы регулярные схватки; б) беременная К. на сроке 34 нед. ЧСС 150-160 уд.в мин., повышение варибельности базального ритма (частые, высокоамплитудные акцелерации до 40 уд./мин.)

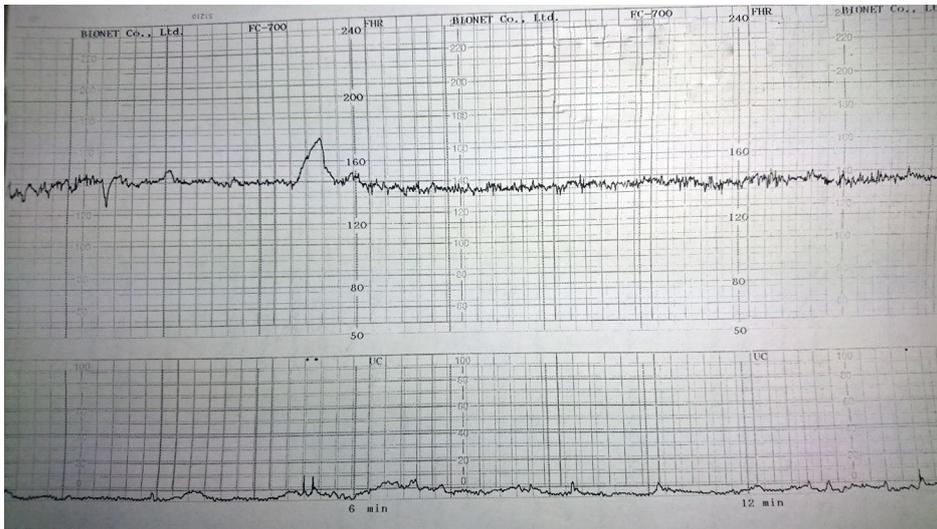


Рисунок 22. Монотонный базальный ритм (ЧСС 150 уд.в мин.) у плода (37 нед.) с двойным отхождением магистральных сосудов от правого желудочка и дефектом межжелудочковой перегородки

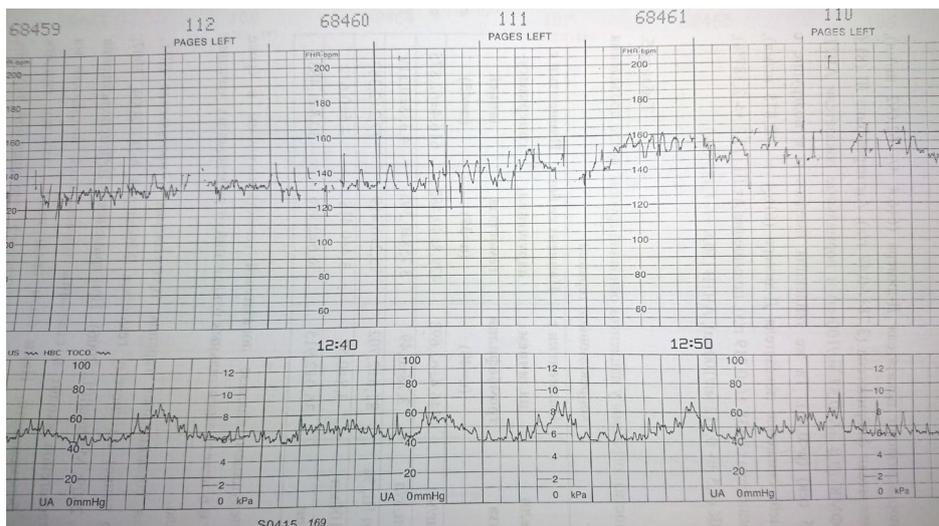


Рисунок 23. Желудочковые экстрасистолы у плода (38 нед.) с гипоплазией левых отделов сердца: ЧСС 130-160 уд.в мин., участки «выпадения» на ленте после экстрасистолы – компенсаторная пауза

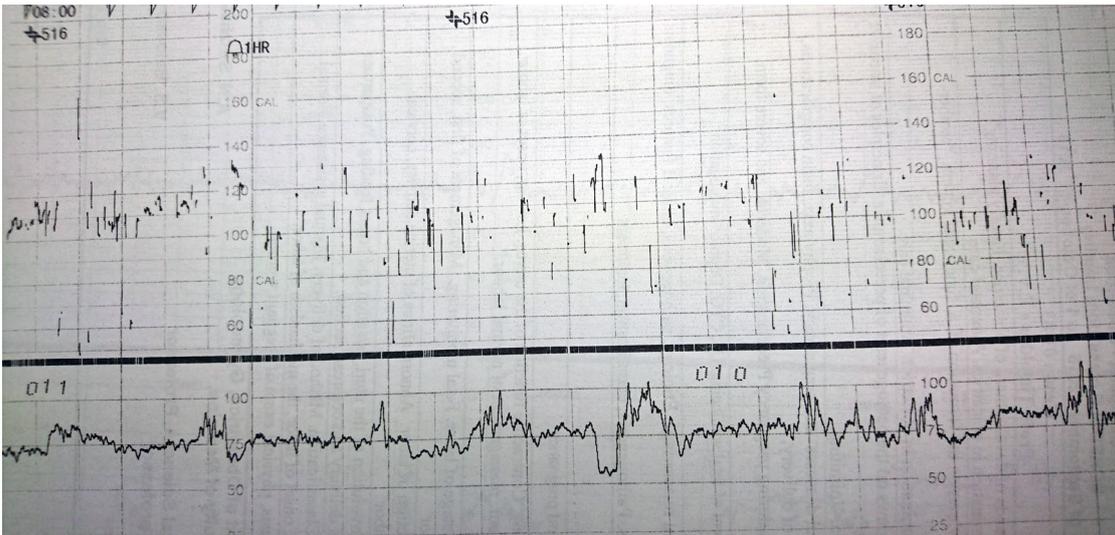
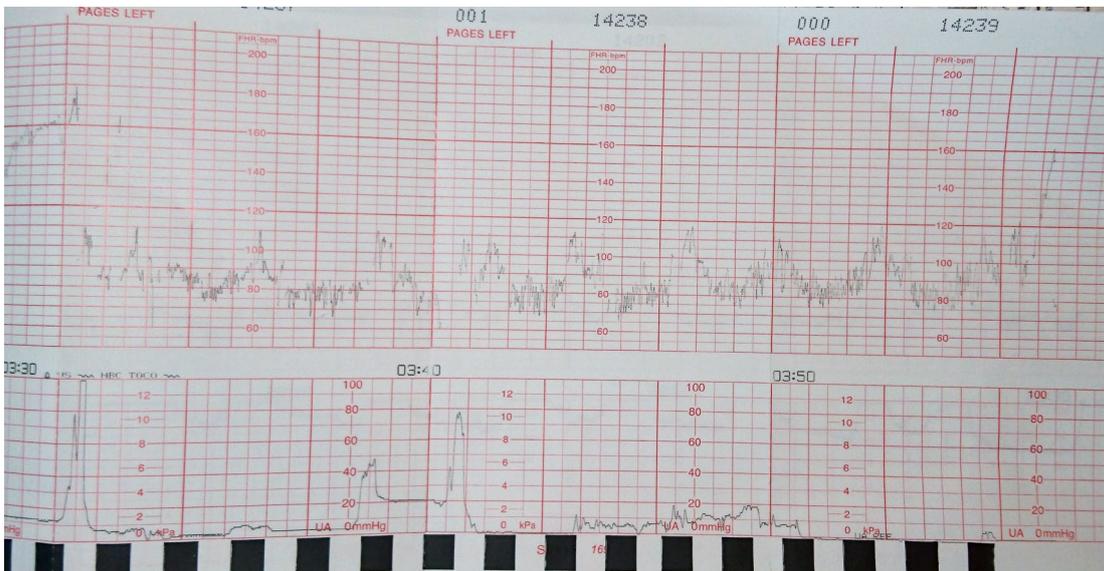
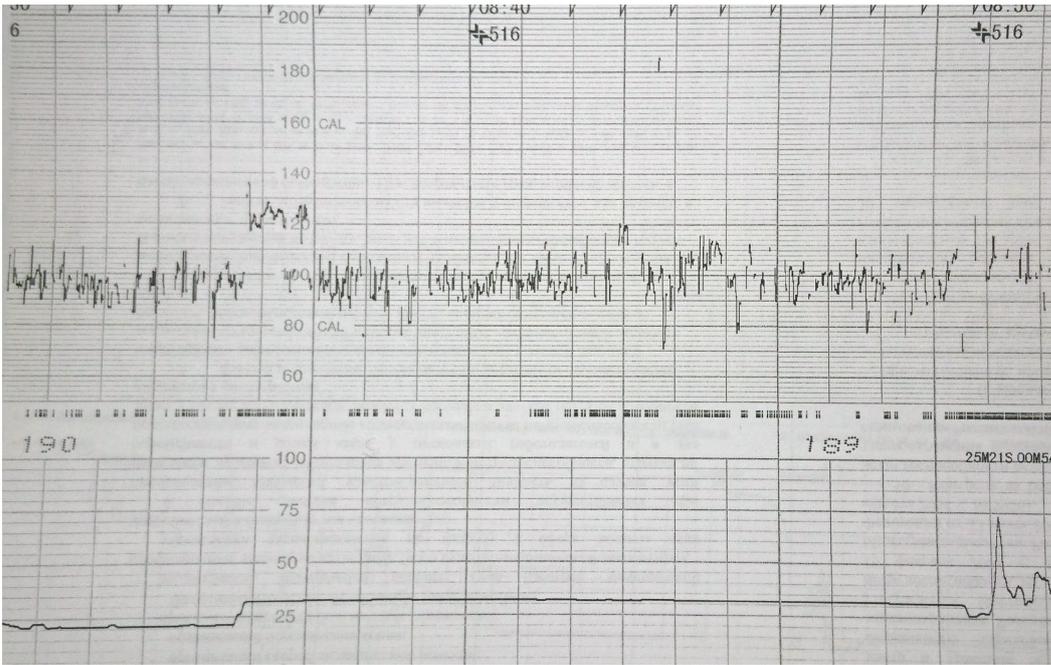


Рисунок 24. Брадиаритмия у плода (39 нед.) с гипоплазией правого желудочка, дефектом межжелудочковой перегородки и атрезией трикуспидального клапана: ЧСС 70-90 уд. в мин., отсутствие на ленте графика фетальной сердечной деятельности обусловлено аритмичным сокращением желудочков сердца плода

Кардиотокограммы пациенток с неорганическими нарушениями фетального сердечного ритма приведены ниже. (Рис. 25-27).

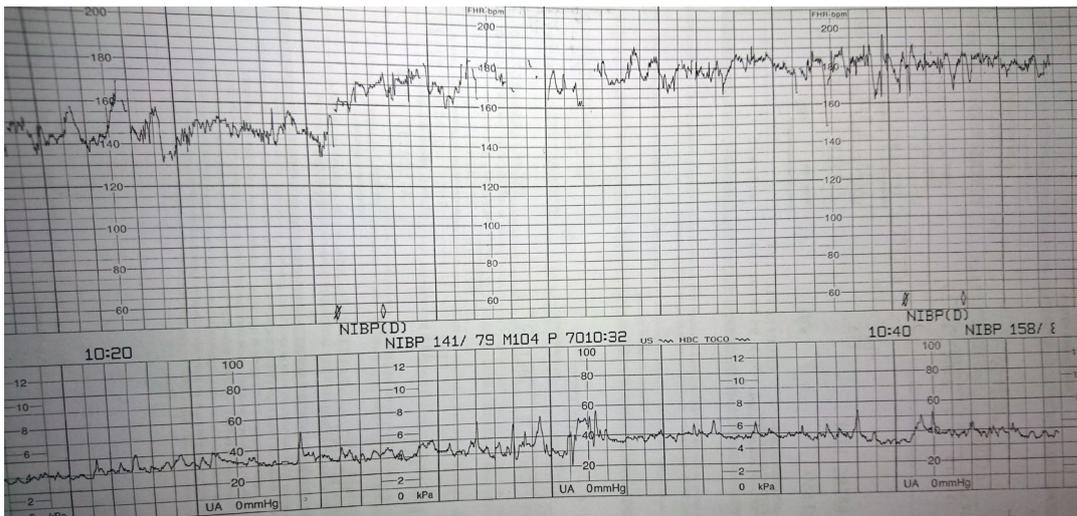


а



б

Рисунок 25. Кардиотокограммы пациенток с фетальной брадикардией: ЧСС 70-90 уд.в мин., повышение variability базального ритма (38 нед.); б) ЧСС 100-110 уд. в мин., салтаторный базальный ритм, участки «выпадения» сердечного ритма – компенсаторная пауза после желудочковой экстраситолы (39-40 нед.)



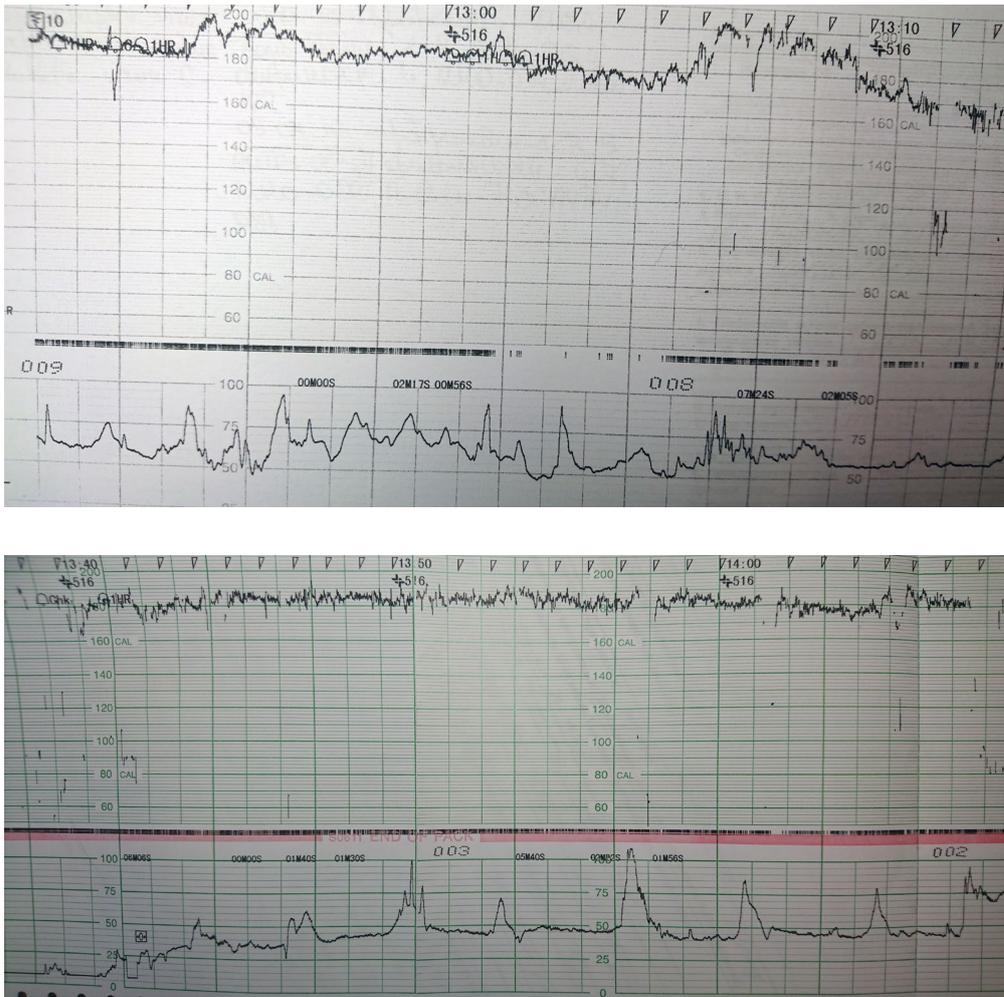


Рисунок 26. Кардиотокограммы пациенток с тахикардией плода: а) ЧСС 140-180 уд. в мин., удовлетворительная переменность базального ритма (39 нед.); б) ЧСС 180-200 уд. в мин., переменные децелерации (38 нед.); в) ЧСС 180 уд. в мин., удовлетворительная переменность базального ритма, переменные децелерации (40 нед.)

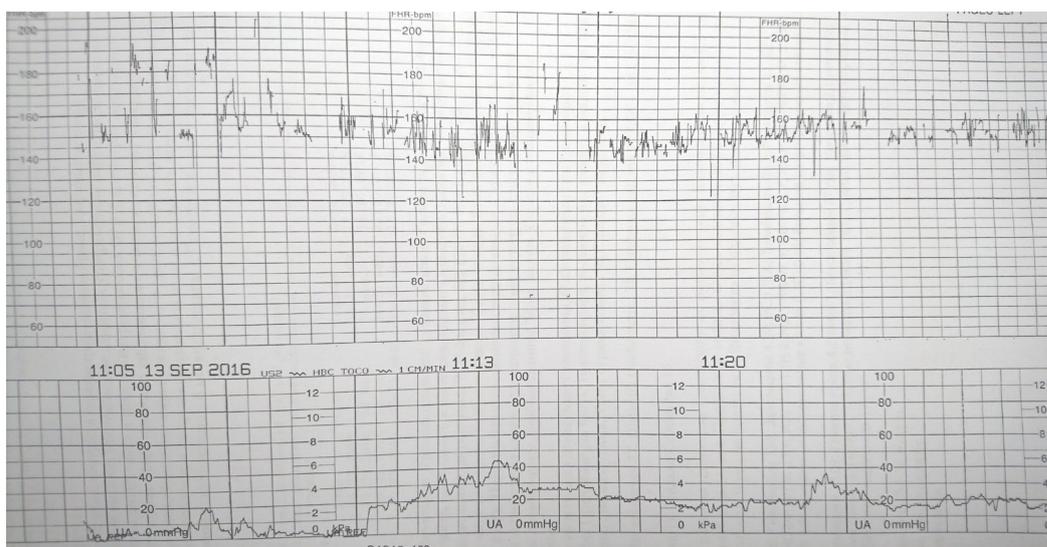


Рисунок 27. КТГ у беременной на сроке 38-39 нед. с желудочковой экстрасистолией плода: ЧСС 150-160 уд.в мин., сальтаторный базальный ритм, участки «выпадения» сердечных сокращений – компенсаторная пауза

Ультразвуковое исследование плода с исследованием показателей кровотока в системе мать-плацента-плод.

Диагноз плацентарной недостаточности установлен у 12 (27,3%) пациенток основной группы. Так, нарушение маточно-плацентарного кровотока было у 11 (25%) (причем, в большинстве (73%) случаев впервые выявлено только перед родоразрешением). В частности, геодинамические нарушения 1 ст. были диагностированы у семи (15,9%), критическое изменения кровотока - у четырёх (9,1%) беременных, синдром задержки роста плода 1 и 2 ст. – у 4 (9,1%) пациенток основной группы (табл. 7).

Таблица 7

Данные ультразвукового исследования у пациенток основной группы

| Форма нарушений в системе МПП | Число пациенток (%) |
|-------------------------------|---------------------|
| Геодинамические нарушения | |
| 1 а ст. | 5 (11,4%) |
| 1 б ст. | 2 (4,5) |

| | |
|--------------------|----------|
| 2 ст. | 0 |
| 3 ст. | 4 (9,1%) |
| В сочетании с СЗРП | 3 (6,8%) |
| Всего | 11 (25%) |

Кроме того, у 5 (11,4%) женщин во второй половине беременности выявлено умеренное многоводие, которое мы расценили как признак хориоамнионита.

Эхокардиография сердца плода, как уже упоминалось, была основным методом диагностики ФА и МАРС. Частота и структура выявленных сердечных нарушений плода представлены на рисунках 28 - 30.

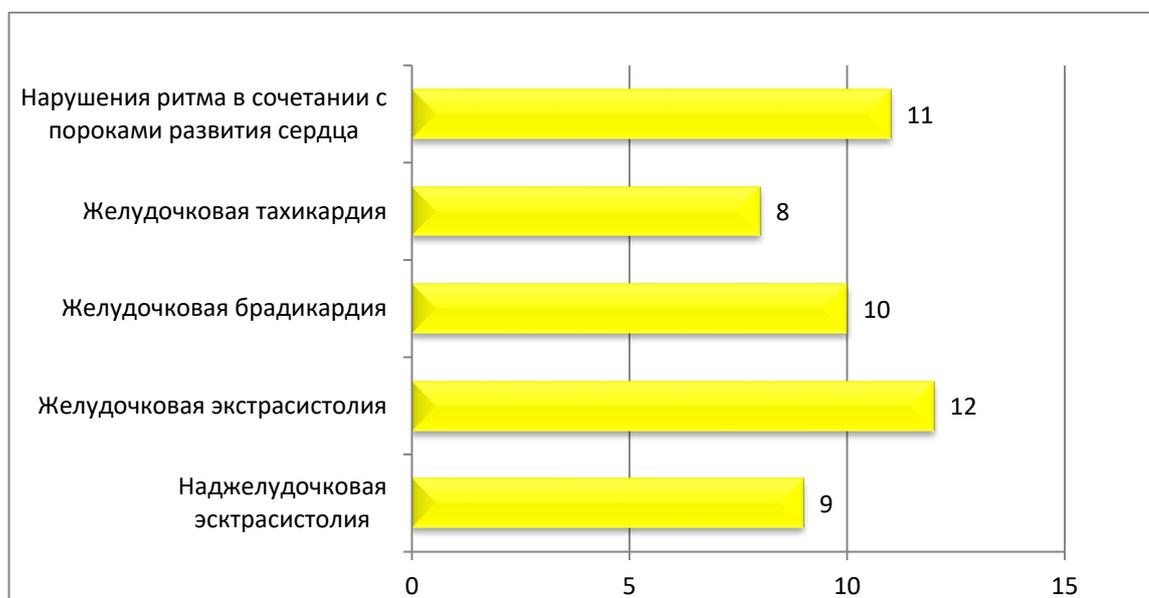


Рисунок 28. Частота различных нарушений ритма плода в основной группе



Рисунок 29. Пороки развития сердца плода у беременных основной группы



Рисунок 30. Структура МАРС плода у пациенток основной группы
 Проиллюстрируем некоторые ультразвуковые находки на рисунках 31-34.

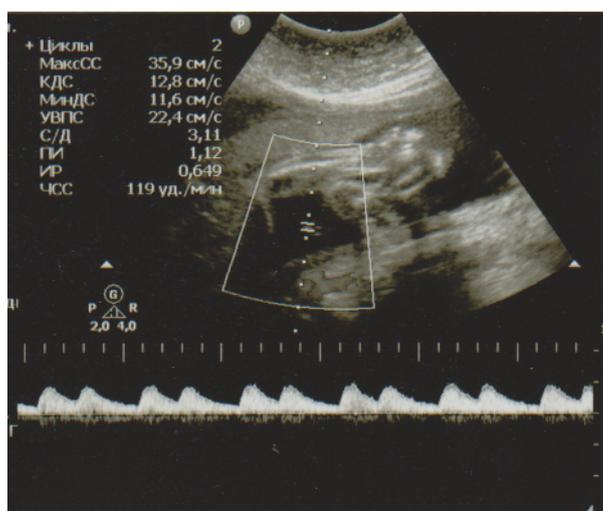


Рисунок 31. Неорганическая брадиаритмия, бигемения (ЧСС 100-120 уд/мин)



Рисунок 32. Гидроперикард при неиммунной водянке и МАРС плода



Рисунок 33. Кардиомегалия у плода с желудочковой экстрасистолией

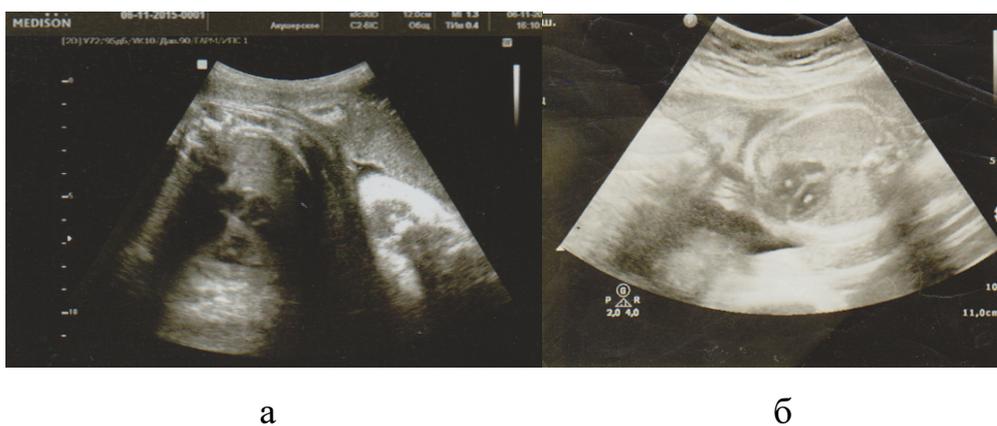


Рисунок 34. Гиперэхогенные фокусы: в полости правого (а,б) и левого (б) желудочков

3.2.3 Иммунофлюоресцентный анализ

Исследование уровня антикардиальных антител было выполнено 41 пациентке и плоду, при этом, пары «мать-плод», где бы иммунофлюоресцентный анализ вообще не проводился не было. Исследовались специфичные (к клеткам проводящей системы сердца, кардиомиоцитам и их ядрам) и неспецифичные (к гладкой мускулатуре и эндотелию сосудов) типы антител классов Ми G. Титр антител в материнской и плодовой крови оценивались в совокупности. Клинически значимым считали титры антител к АНФ 1:20, к остальным структурам - 1:80 (что превышает нормальное значение у плода в 2 раза). Данные по результатам иммунофлюоресцентного анализа представлены в сводной таблице 14.

Значимое повышение титра специфичных антикардиальных антител у плода с аритмией и МАРС превысило 80% от числа проведенных исследований. Причем, существенную (72,7%) долю антител у плода составили материнские IgG. Синтезируемые самим плодом IgM антитела встретились в значимых титрах в 43% наблюдений (табл.8).

В 6 (14,6%) наблюдениях была выявлена диссоциация между уровнем IgG антител у матери и плода. Так, при титрах 1:160 в материнской крови, у плода выявлено лишь незначительное количество иммуноглобулинов или вообще их отсутствие, что не соответствовало литературным данным. В трёх (7,3%)

наблюдениях с титрами антикардиальных антител 1:160 у матери не было выполнено исследование крови у плода. Учитывая высокую концентрацию АКАТ у матери и невозможность на данном этапе интерпретировать полученные данные, мы объединили описанные выше 9 наблюдений в группу «условно положительный результат».

Отрицательный результат (АКАТ в незначимых титрах) был получен только у трёх пациенток основной группы.

Для удобства детального анализа мы условно разделили пациенток основной группы на 2 подгруппы:

1. Беременные с неорганическими ФА
2. Беременные с органическими аритмиями
 - а) с МАРС плода.
 - б) с ВПС плода.

В первой подгруппе частота отрицательного результата не превышала 7 %, а условно положительного - 17%. В группе с МАРС плода специфические миокардиальные антитела не были выявлены у 14% беременных, условно положительных результатов не было. У беременных с ВПС плода высокие титры антител были выявлены в 82%, условно положительный результат - у 18%.

Говоря о неспецифических миокардиальных антителах к гладкой мускулатуре и эндотелию сосудов значимые титры были выявлены у 14 (31,8%) и у 7 (15,9%) плодов соответственно. Условно положительный результат к гладкомышечным клеткам был получен у 3 (6,8%), а к эндотелию сосудов у 4 (9%) плодов. Мы рассматриваем эти изменения как признак воспалительного процесса, который не является специфическим маркером повреждения миокарда и проводящей системы сердца, но демонстрирует общий воспалительный ответ. Таким образом, повышение неспецифических миокардиальных антител можно трактовать только в совокупности с основными (специфическими) изменениями миокарда, в то время как

изолированное их повышение следует рассматривать как маркер иммунологической реактивности организма.

Таблица 8

Данные иммунофлюоресцентного анализа крови матери и плода в основной группе (значимые титры выделены цветом).

| Титр Стр-ры Миокарда | 1:20 | | | | 1:40 | | | | 1:80 | | | | 1:160 | | | |
|--------------------------------|-------|-----------|-----------|-----------|-------|-----------|-----------|-------|-------|-----------|-----------|------|-------|-----------|------|------|
| | Мать | | Плод | | Мать | | плод | | Мать | | Плод | | Мать | | плод | |
| | Ig G | Ig M | Ig G | Ig M | Ig G | Ig M | Ig G | Ig M | Ig G | Ig M | Ig G | Ig M | Ig G | Ig M | Ig G | Ig M |
| АТ к АНФ | 40,9% | 63,6 % | 4,5% | 34% | 38,6% | 56,8 % | 2,3% | 9% | 18,2% | 38,6 % | - | 2,3% | 2,3% | 20,5 % | - | - |
| АТ к КМ | 80,5% | 80,5 % | 72,5 % | 37,5 % | 56% | 53,7 % | 32,5 % | 4,9% | 17% | 17% | 2,3% | - | - | - | - | - |
| АТ к ПСС | 97,6% | 85,4 % | 90,2 % | 75% | 95% | 68,3 % | 82,5 % | 37,5% | 63,4% | 53,6 % | 55% | 7,5% | 31,7% | 14,6 % | 10% | - |
| АТ к ГМ | 100% | 90% | 87,5 % | 52,5 % | 97,5% | 65% | 65% | 22,5% | 45% | 55% | 37,5 % | 2,3% | 7,5% | 2,3% | 2,3% | 2,3% |
| АТ к ЭС | 85% | 70% | 57,5 % | 25% | 55% | 40% | 27,5 % | 15% | 42,5% | 15% | 20% | 2,3% | 20,5% | 2,3% | 2,3% | 2,3% |

Микроскопическая картина миокарда у пациенток основной группы представлена на рисунках 35 –41.

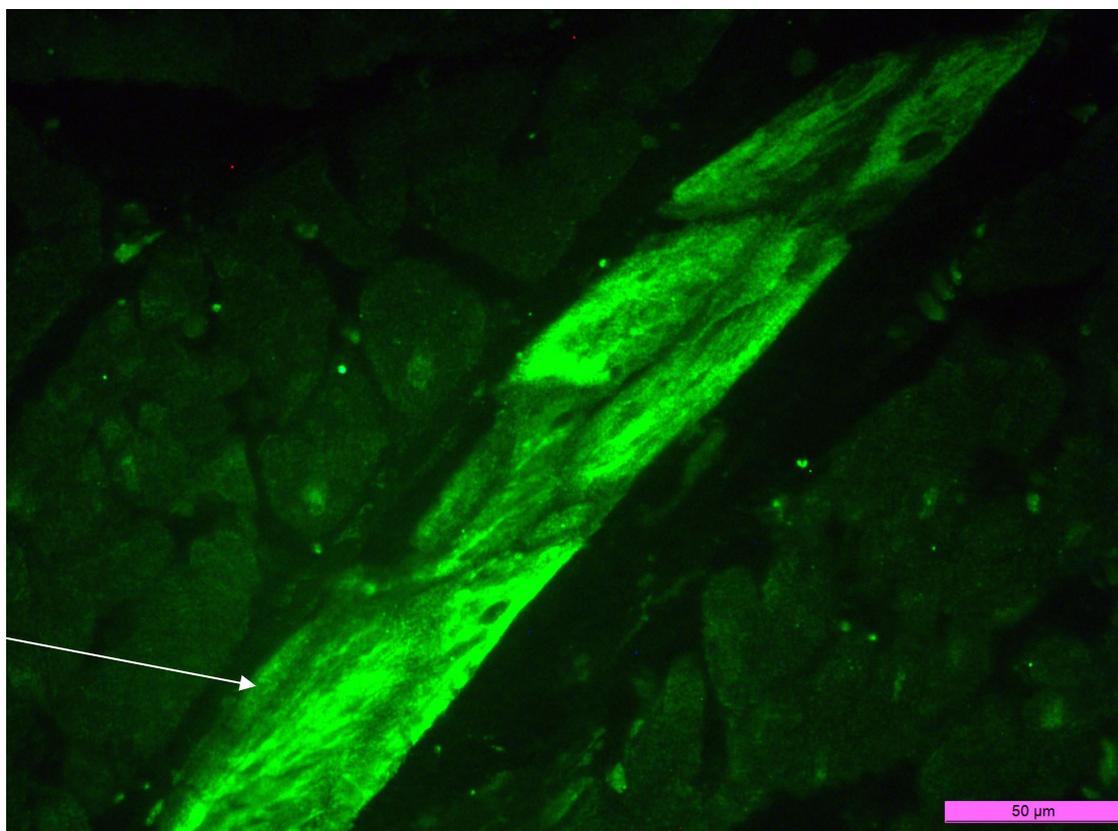
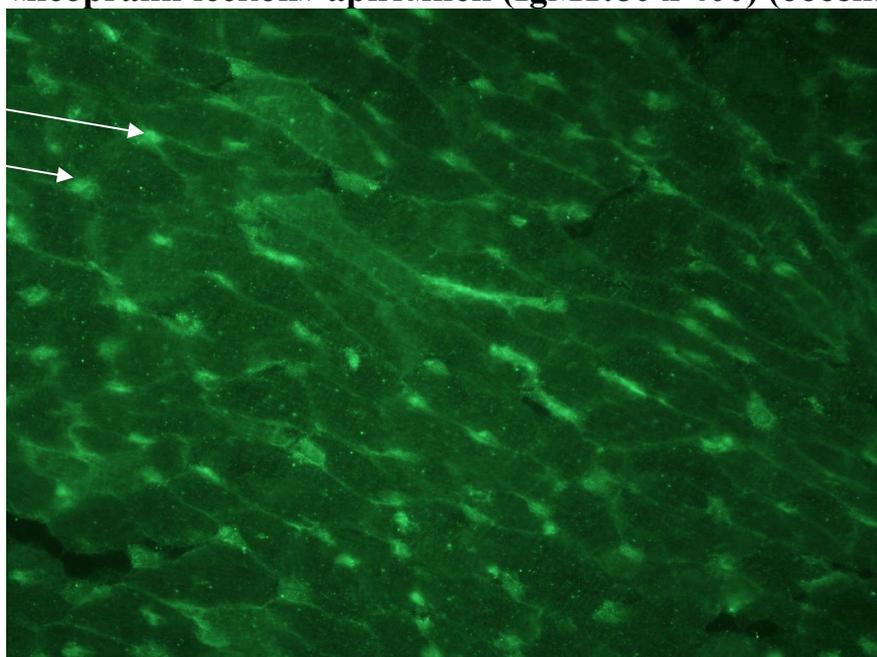
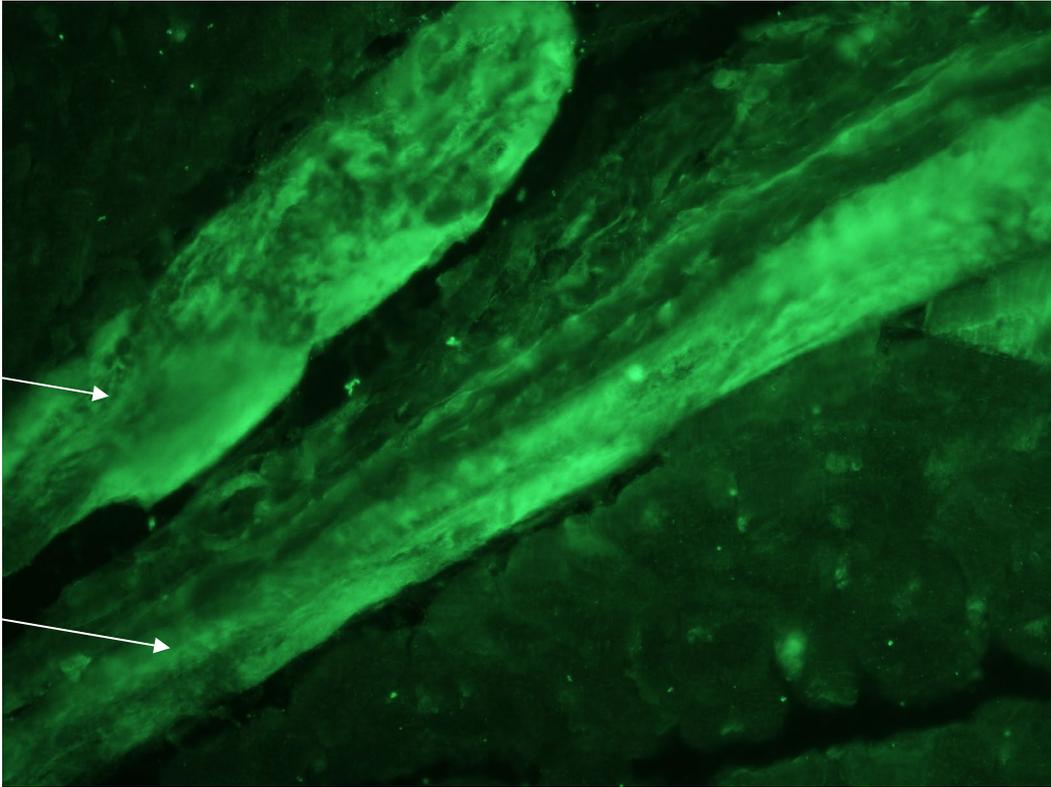


Рисунок 35. Антитела к проводящей системе сердца у плода с «неорганической» аритмией (IgM1:80 x 400) (обозначены стрелкой)



а



б

Рисунок 36. Антитела (обозначены стрелками) к а) ядрам кардиомиоцитов; б) клеткам проводящей системы у плода с «неорганической» аритмией (IgG 1:80x400).

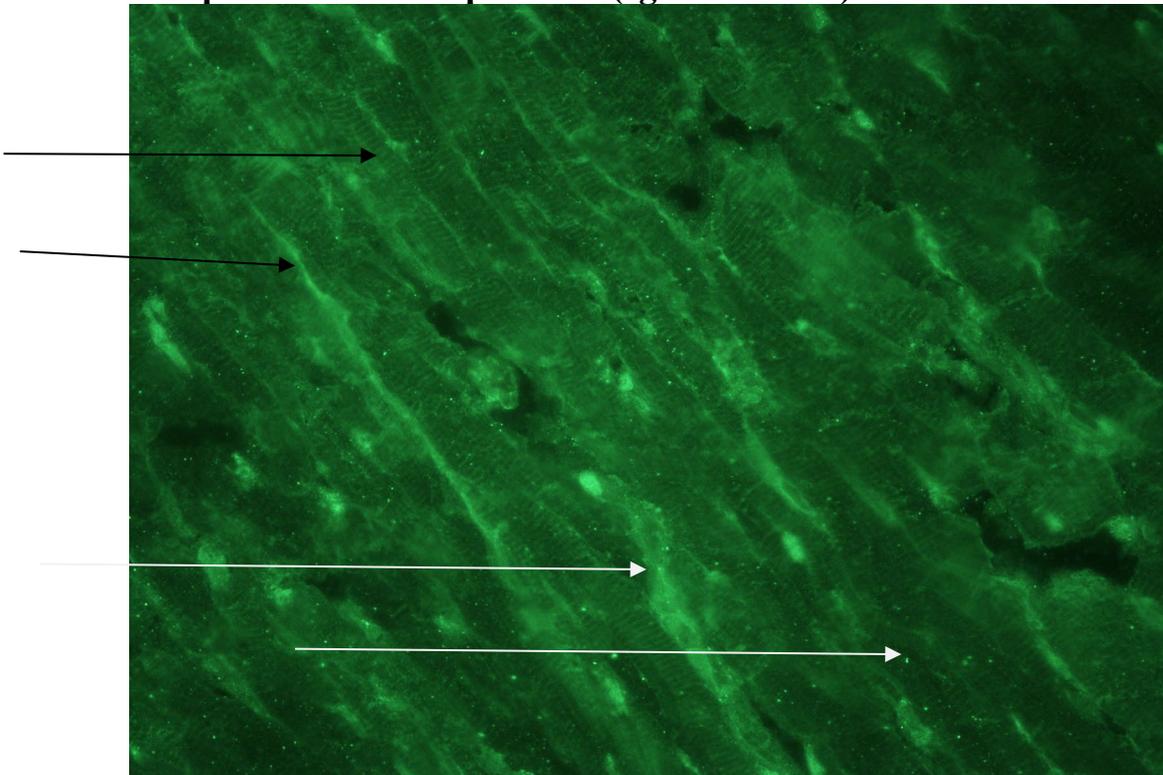


Рисунок 37. Антитела к кардиомиоцитам (черные стрелки) и их ядрам (белые стрелки) у плода с МАРС и желудочковой экстрасистолией (IgG 1:80x400)

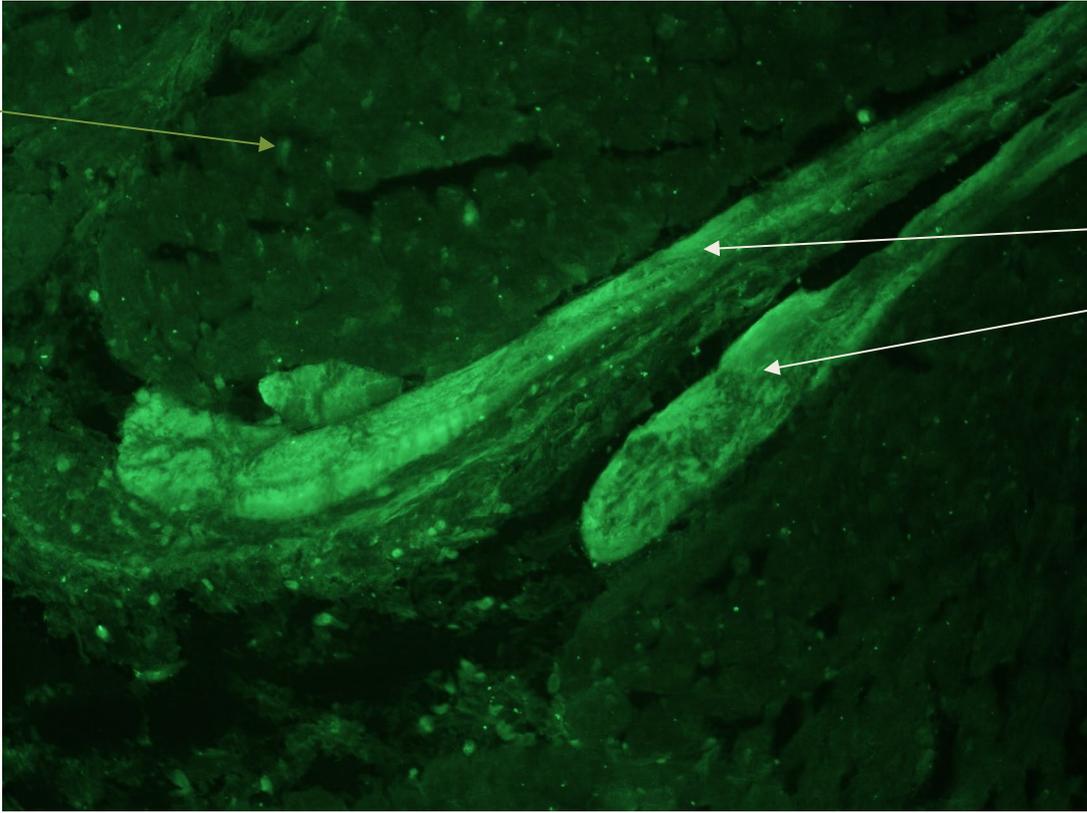


Рисунок 38. Антитела к проводящей системе сердца (белые стрелки) и АНФ (светло-зеленая стрелка) у плода с транспозицией магистральных сосудов и желудочковой экстрасистолией (IgG 1:160x200)

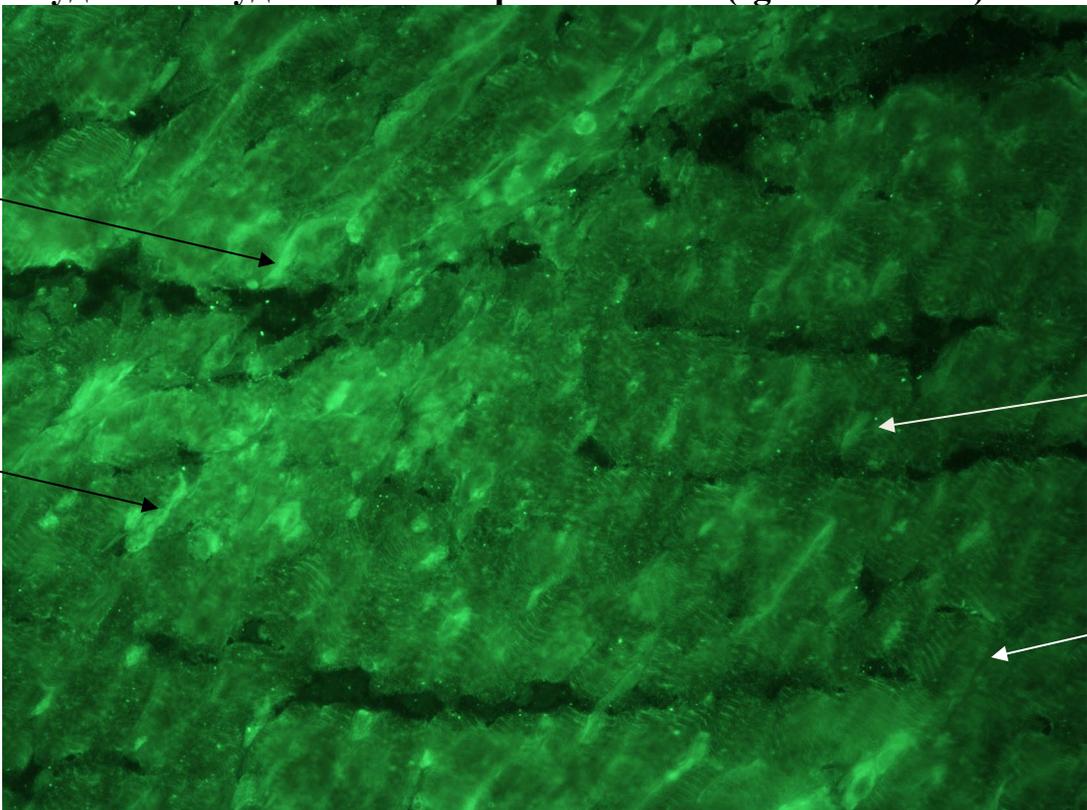


Рисунок 39. Антитела к эндотелию сосудов (черные стрелки) и кардиомиоцитам (белые стрелки) у плода с «неорганической» аритмией (IgG1:80x400)

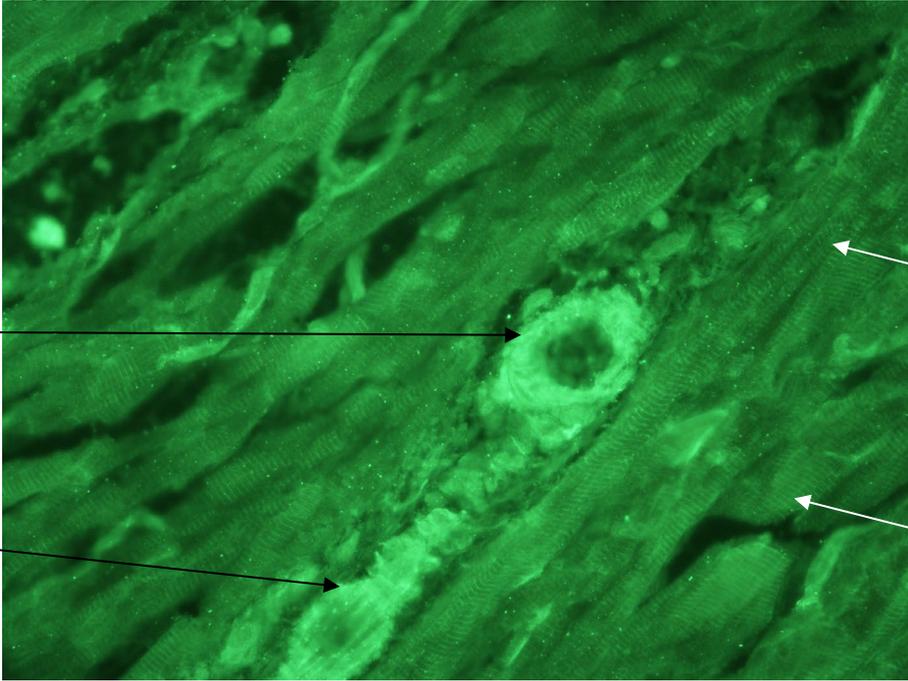


Рисунок 40. Антитела к гладко-мышечным клеткам (черные стрелки) и кардиомиоцитам (белые стрелки) у плода с «неорганической» аритмией (IgM 1:80x400)

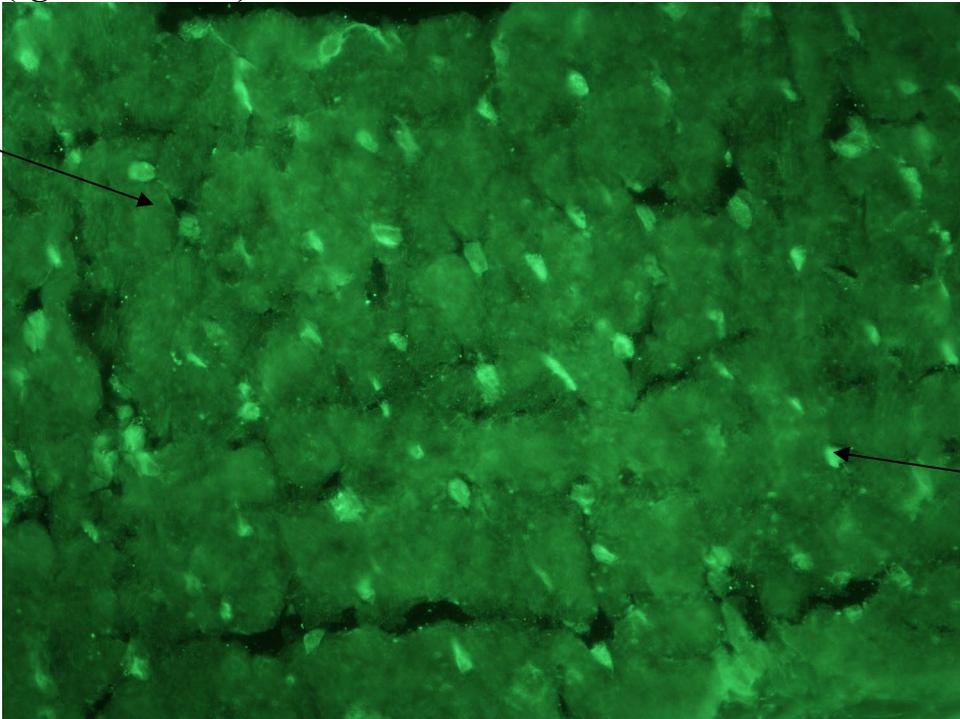


Рисунок 41. АНФ (указан стрелками) у плода с тетрадой Фалло и наджелудочковой экстрасистолой (IgG 1:80x400)

3.2.4. Особенности родоразрешения и перинатальные исходы

Большинство (66,7%) пациенток были родоразрешены через естественные родовые пути, и лишь трети выполнено кесарево сечение. Двоим роженицам выполнена операция наложения полостных акушерских щипцов. Показаниями к оперативному родоразрешению стали хроническая гипоксия плода, в том числе на фоне плацентарной недостаточности, порок сердца у плода (открытый артериальный проток, дефект межжелудочковой перегородки), рубец на матке после операции кесарево сечение, тазовое предлежание плода, крупный плод, ОАГА и первичное бесплодие.

Оценка новорожденных по шкале Апгар на 1-ой минуте составила $4 \div 8$ бал. (М $7,57 \pm 0,14$ бал.), на 5-ой минуте - $6 \div 9$ бал. (М $8,22 \pm 0,15$ бал.). Среди беременных родоразрешенных через естественные родовые пути оценка состояния ребенка на 1-ой мин. была $6 \div 8$ бал. (М $7,57 \pm 0,14$ бал.), на 5-ой минуте - $7 \div 9$ бал. (М $8,2 \pm 0,15$ бал.). Дети, рожденные путем кесарева сечения имели оценку $4 \div 8$ балла (М $6,85 \pm 0,18$ бал.) на 1-ой мин. и $6 \div 8$ баллов на 5-ой минуте и (М $7,64 \pm 0,12$ балла). Среди новорожденных основной группы нарушения ритма сохранилось только у одного ребенка (2,3%) из наблюдавшихся 44. 33-м (75%) новорожденным проводилось лечение в отделении реанимации в связи с пороками развития сердца и нарушениями сердечного ритма (40 – 90,9%), внутриутробном инфицированием (15 – 34%), транзиторными дыхательными нарушениями (8 – 18,2%) и недоношенностью (4 – 9,1%). Диагноз внутриутробного инфицирования (пневмония, инфекция неуточненной локализации) был установлен на основании лейкоцитоза более $25 \times 10^9/\text{л}$ и данных рентгенографического исследования органов грудной полости. У 16 (36,4%) новорожденных были выявлены нарушения кислотно-основного состояния – дыхательный (5 – 11,4%) и метаболический (11 – 25%) ацидоз. Диагноз устанавливался на основании показателей pH, pO_2 , pCO_2 и ВЕ капиллярной крови (рис. 42). 19 (57,6%) из них были переведены на дальнейшее лечение в детский боксированный корпус ГКБ им. С.С.Юдина и детские многопрофильные стационары.

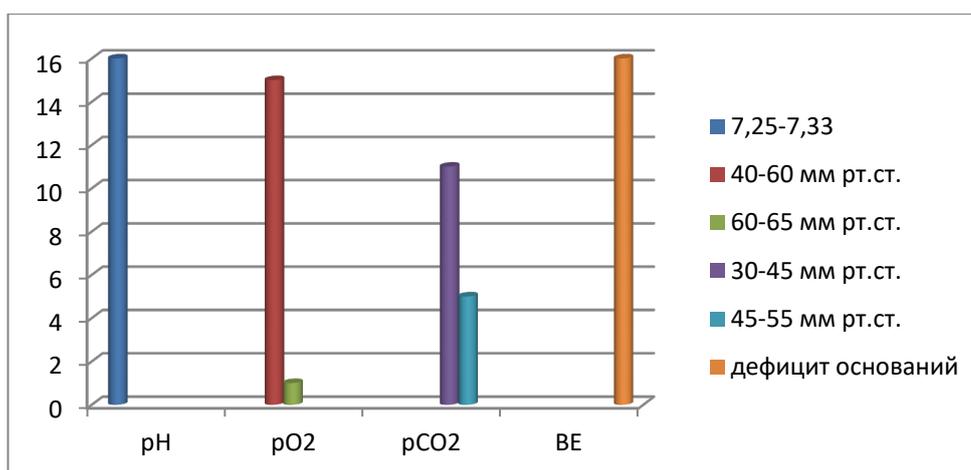


Рисунок 42. Данные анализа Рни газов капиллярной крови новорожденных основной группы

3.3. Результаты обследования пациенток группы сравнения

3.3.1. Особенности анамнеза и течения настоящей беременности

Также как и в уже описанных двух группах особенностей семейного анамнеза у пациенток группы сравнения выявлено не было. Соматический анамнез: миопия разной степени тяжести - 16 (40%) ; хронические тонзиллит и бронхит - 6 (15%) и 5 (12,5%) соответственно; аллергия (крапивница) - 4 (10%).

Табакокурение (1-2 пачки сигарет в день до наступления беременности) - одна (2,5%) пациентка.

Акушерско-гинекологический анамнез: эрозия шейки матки – 13 (32,5%) пациенток; редко (2 - 5%) - дисфункциональные маточные кровотечения, аденомиоз, киста яичника, хр. сальпингоофорит, самопроизвольный выкидыш, множественные аборт и бесплодие.

Течение настоящей беременности: угроза прерывания на разных сроках - 10 (25%); анемией легкой степени - 11 (27,5%); ОРВИ – 4 (10%). Первый триместр: ранний токсикоз легкой степени – 6 (15%). Вторая половина беременности: отёки беременных и преэклампсия средней степени тяжести (7

- 17,5% и 5 - 12,5% соответственно); гестационный пиелонефрит - 1 (2,5%); вагинит - 16 (40%) (рис.43).

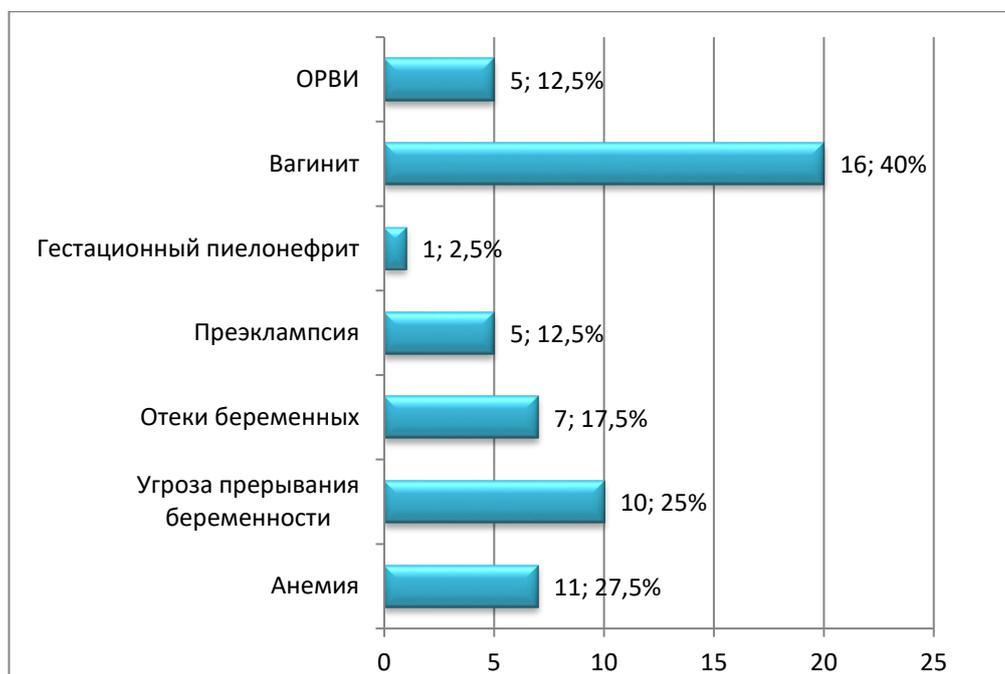


Рисунок 43. Особенности течения беременности у пациенток группы сравнения

Стандартное лабораторное исследование

Лейкоцитоз - у 8 (20%), анемия легкой и средней степени тяжести (снижение гемоглобина до 85 г\л) - 5 (12,5%).

У пациенток с преэклампсией протеинурия не превышала 1,5 г\л.

У 16 (40%) беременных выявлена степень чистоты влагалища IV (повышение числа лейкоцитов до 50; патологическая микрофлора: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus coagulase negative* и грибы рода *Candida*).

3.3.2. Особенности кардиотокографического и ультразвукового исследований

Кардиотокография

У 82, 5% женщин зафиксированы нормальные показатели сердцебиения плода, лишь у 7 (17,5 %) отмечены признаки гипоксии плода: снижение

вариабельности базального ритма (1 - 2,5%) , сальтаторный ритм (6 - 15%).
Результаты оценки данных КТГ представлены ниже. (Рис.44).

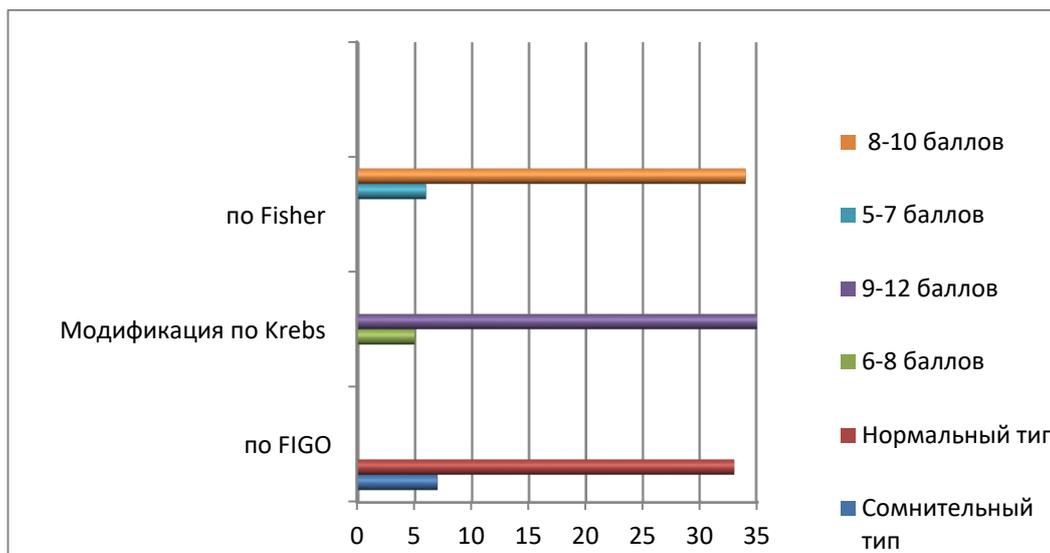


Рисунок 44. Оценка данных КТГ у пациенток группы сравнения

УЗИ матки и плода с доплерометрией.

В группе сравнения мы не обнаружили патологических изменений строения и сократительной функции сердца плода.

В ходе доплерометрического исследования нарушения маточно-плацентарного кровотока Iа ст. и II ст. с признаками централизации плодового кровотока выявлено лишь у двух (5%) пациенток.

3.3.3 Иммунофлюоресцентный анализ

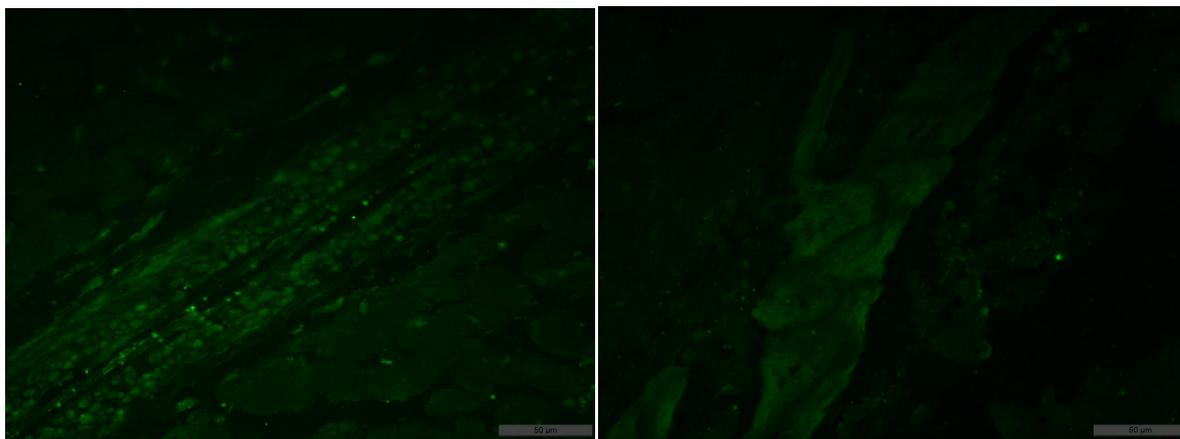
Исследование крови для определения уровня антител методом непрямой иммунофлюоресценции был выполнен 38 беременным и плодам группы сравнения. Пар «мать-плод», в которых иммунофлюоресцентный анализ не проводился не было. Ни у одного плода не было выявлено значимое повышение титра специфических (АНФ, кардиомиоцитам и клеткам проводящей системы) антикардиальных антител. Что касается неспецифических антител, то лишь у одного плода (4%) титр IgGк эндотелию сосудов был 1:80, «условно положительных результатов» получено не было. Данные о результатах исследования приведены в таблице 9.

Таблица 9

Титр антикардиальных антител в крови матери и плода в группе сравнения (значимые титры антител выделены цветом).

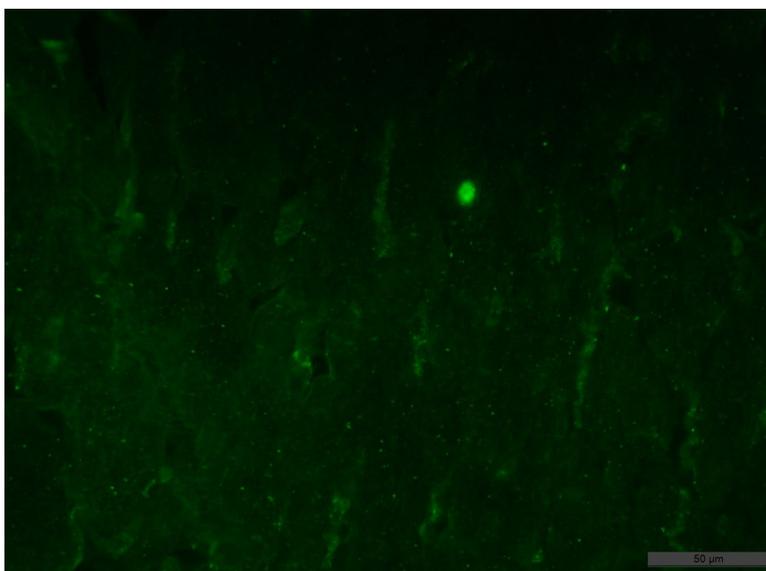
| Титр Стр-ры Миокарда | 1:20 | | | | 1:40 | | | | 1:80 | | | | 1:160 | | | |
|----------------------------|-------|-----------|-----------|-----------|------|------|------|-------|------|------|------|------|-------|------|------|------|
| | Мать | | плод | | Мать | | Плод | | Мать | | Плод | | Мать | | Плод | |
| | IgG | IgM | IgG | IgM | Ig G | Ig M | Ig G | Ig M | Ig G | Ig M | Ig G | Ig M | Ig G | Ig M | Ig G | Ig M |
| АТ к АНФ | 2,5% | 35% | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| АТ к КМ | 35% | 35% | 25% | 2,5% | 25% | 20% | 2,5% | - | - | 2,5% | - | - | - | - | - | - |
| АТ к ПСС | 67,5% | 72,5 % | 65% | 60% | 55% | 60% | 25% | 12,5% | 20% | 7,5% | - | - | - | - | - | - |
| АТ к ГМ | 60% | 75% | 52,5 % | 52,5 % | 55% | 65% | 35% | 2,5% | 40% | 15% | - | - | - | - | - | - |
| АТ к ЭС | 55% | 40% | 45% | 12,5 % | 40% | 20% | 25% | - | 25% | - | 2,5% | - | 2,5% | - | - | - |

Иллюстрации микроскопии выполненного исследования приводим ниже (рис. 45).



а

б



в

Рисунок 45. Иммунофлуоресцентный анализ сыворотки крови плода в группе сравнения (отсутствие АКАТ): а) сосуд; б) клетки проводящей системы; в) кардиомиоциты и капилляры (IgG и М 1:80x400)

3.3.4. Особенности родоразрешения и перинатальные исходы

Родоразрешение проведено через естественные родовые пути у 35 (87,5%) беременных. Показаниями к операции «кесарево сечение» у остальных 5 (12,5%) пациенток стали преждевременная отслойка плаценты, декомпенсированная плацентарная недостаточность и хроническая гипоксия плода.

Состояние новорожденных было оценено на 1-ой мин. $5 \div 8$ бал. (М $7,25 \pm 0,15$ балла), на 5-ой мин. – $7 \div 9$ бал. (М $8,38 \pm 0,12$ балла). У детей, рожденных через естественные родовые пути, оценка на 1-й минуте составила $7 \div 8$ бал. (М $7,83 \pm 0,09$), на 5-й минуте – $8 \div 9$ бал. (М $8,5 \pm 0,12$). После оперативного родоразрешения оценка на 1-й минуте была $5 \div 8$ бал. (М $6,4 \pm 0,57$), на 5-й минуте – $7 \div 8$ бал. (М $7,2 \pm 0,22$). 7 (17,5%) новорожденных были переведены в ОРИТ в связи с недоношенностью (4 ребенка – 10%), мекониальной аспирацией (1 – 2,5%), неонатальной желтухой (1 – 2,5%), а также для динамического наблюдения после родов с трехкратным тугим обвитием пуповины вокруг шеи (1 – 2,5%). При исследовании капиллярной крови ацидоз был выявлен у 6 детей. Так, значение рН у них было $7,2 \div 7,3$, $pCO_2 30 \div 40$ мм рт.ст., pO_2 - в пределах референсных значений. Также у этих новорожденных бы выявлен дефицит оснований – $BE - 4 \div -6$. Пятеро детей в дальнейшем были переведены на лечение в многопрофильные детские стационары.

3.4. Сопоставление результатов обследования у пациенток основной и группы сравнения.

У пациенток обеих групп были выявлены как соматические заболевания и особенности акушерско-гинекологического анамнеза, так и осложнения настоящей беременности – набор таковых в группах был одинаков ($p \geq 0,05$). Причем, у пациенток основной группы они встречались чаще. Так, в группе с ФА и МАРС плода соматические заболевания были у 40 (91%) беременных, особенности акушерско-гинекологического анамнеза - у 31 (70,5%), осложнения настоящей беременности - у 44 (100%). В группе без ФА и МАРС плода эти заболевания наблюдались у 15 (37,5%), 12 (30%) и 21 (52,5%) беременной соответственно ($p \leq 0,01$). Следует отметить, что в основной группе в ходе настоящей беременности частота выявленных антител к вирусу краснухи превышала таковую в группе сравнения в 2 раза, а частота антител к семейству герпесвирусов таковые в 3 раза в группе сравнения ($p \leq 0,01$) (табл.10).

Результаты рутинных лабораторных исследований, проводимых на стационарном этапе у пациенток обеих групп не отличались ($p \geq 0,05$).

Данные *ультразвукового исследования* у пациенток основной и группы сравнения отличались только по наличию фетальной аритмии и органических изменений сердца плода, других отличий не было ($p \geq 0,05$).

Результаты *КТГ мониторинга* у наших пациенток достоверно отличались по всем трем шкалам оценки (по Fisher $p \leq 0,01$; по Krebs $p \leq 0,01$; по классификации Figo $p \leq 0,01$).

Основная группа. *Удовлетворительное состояние* плода было у трети беременных (16 - 36,4%) (шкала Fisher), (18 - 40,9%) (шкала Krebs), (14 - 31,8%) (классификация Figo). *Начальные признаки гипоксии* выявлены у 17 (38,6%) (Fisher), 14(31,8%) (Krebs), сомнительный тип КТГ (Figo) – у 15 (34,1%).

Таблица 10

Структура и частота соматических заболеваний у пациенток основной и группы сравнения

| Нозология | Число больных – абс., (%) | | P |
|--|---------------------------|------------------|-------------|
| | Основная группа | Группа сравнения | |
| I Соматический анамнез | | | |
| 1. Пороки развития сердца: | 4 (9) | 2 (5) | $\geq 0,05$ |
| - ПМК | 3 (6,8) | | |
| - ОАП | 1 (2,27) | 2 (5) | $\geq 0,05$ |
| | | - | $\geq 0,05$ |
| 2. Патология соединительной ткани: | 21 (47,7) | 11 (27,5) | $\geq 0,05$ |
| - миопия | 17 (42,5) | 16 (40) | |
| - варикозная болезнь н/к | 4 (9) | 1 (2,5) | $\geq 0,05$ |
| | | | $\geq 0,05$ |
| 3. Хронические воспалительные заболевания: | 18 (41) | 6 (15) | $\geq 0,05$ |
| - пиелонефрит | 6 (13,6) | 2 (5) | $\geq 0,05$ |
| - тонзиллит | 12 (27,3) | 4 (10) | $\geq 0,05$ |
| 4. Хр. артериальная гипертензия | 4 (9,1) | 2 (5) | $\geq 0,05$ |

| | | | |
|--|-------------------|------------------|-------------|
| 5. Заболевания щитовидной железы | 5 (11,4) | 1 (2,5) | $\geq 0,05$ |
| 6. Нарушение жирового обмена | 1 (2,27) | 1 (2,5) | $\geq 0,05$ |
| Всего больных: | 40 (91) | 15 (37,5) | $\leq 0,01$ |
| II Акушерско-гинекологический анамнез | | | |
| 1. Бесплодие | 2 (4,5) | 1 (2,5) | $\geq 0,05$ |
| 2. Эндометриоз: | 2 (4,5) | 1 (2,5) | $\geq 0,05$ |
| - аденомиоз | 1 (2,27) | 1 (2,5) | $\geq 0,05$ |
| - эндометриоидная киста | 1 (2,27) | - | $\geq 0,05$ |
| 3. Миома матки | 3 (6,8) | - | $\geq 0,05$ |
| 4. Хр. воспалительные заболевания: | 3 (6,8) | 1 (2,5) | $\geq 0,05$ |
| - эндометрит | 1 (2,27) | - | $\geq 0,05$ |
| - сальпингоофорит | 2 (4,5) | 1 (2,5) | $\geq 0,05$ |
| 5. Самопроизвольный выкидыш | 6 (13,63) | 2 (5) | $\geq 0,05$ |
| 6. Рубец на матке после кесарева сечения | 5 (11,36) | - | $\geq 0,01$ |
| 7. Эрозия шейки матки | 12 (27,27) | 7 (17,5) | $\geq 0,05$ |
| Всего больных: | 31 (70,5) | 12 (30) | $\leq 0,01$ |
| III Течение настоящей беременности | | | |
| 1. Анемия | 11 (25) | 7 (17,5) | $\geq 0,05$ |
| 2. Ранний токсикоз | 7 (15,9) | 4 (10) | $\geq 0,05$ |
| 3. Угроза прерывания беременности | 19 (43,2) | 10 (25) | $\geq 0,05$ |
| 4. Отеки беременных | 16 (44) | 7 (17,5) | $\geq 0,05$ |
| 5. Гестационная артериальная гипертензия | 3 (6,8) | - | $\geq 0,05$ |
| 6. Преэклампсия | 7 (15,9) | 5 (12,5) | $\geq 0,05$ |
| 7. Гестационный сахарный диабет | 3 (6,8) | - | $\geq 0,05$ |
| 8. Пиелонефрит | 7 (15,9) | 1 (2,5) | $\geq 0,05$ |
| 9. Вагинит | 26 (59,1) | 20 (50) | $\geq 0,05$ |
| 10. ОРВИ | 16 (44) | 5 (12,5) | $\geq 0,05$ |
| Всего больных: | 44 (100) | 21 (52,5) | $\leq 0,01$ |
| Инфекции TORCH комплекса | | | |
| Вид инфекционного заболевания | Число больных (%) | | P |
| | Основная группа | Группа сравнения | |
| 1. Toxoplasma gondii IgG | 3 (6,8) | 2 (5) | $\geq 0,05$ |

| | | | |
|---------------------------------------|------------|---------|-------------|
| 2. Mycoplasma genitalium IgG | 1 (2,27) | - | $\geq 0,05$ |
| 3. Gardnerella vaginalis IgG | 1 (2,27) | - | $\geq 0,05$ |
| 4. Ureaplasma urealyticum, pravum IgG | 2 (4,5) | 1 (2,5) | $\geq 0,05$ |
| 5. Chlamidia trachomatis IgG | 2 (4,5) | - | $\geq 0,05$ |
| 6. Primate erythroparvovirus IgG | 1 (2,27) | 1 (2,5) | $\geq 0,05$ |
| 7. Rubella virus IgG | 19 (43,2) | 8 (20) | $\geq 0,05$ |
| 8. Herpes virus IgG | 22 (50) | 8 (20) | $\leq 0,01$ |
| I | 17 (38,6) | 6 (15) | $\leq 0,01$ |
| II | 13 (29,54) | 3 (7,5) | $\leq 0,01$ |
| IV | 1 (2,27) | - | $\leq 0,01$ |
| V | 14 (31,8) | 4 (10) | $\leq 0,01$ |
| Всего | 22 (50) | 10 (25) | $\leq 0,05$ |

Признаки тяжелой гипоксии плода были у 9 (20,4%) (одинаково по шкалам Fisher, Krebs), патологический тип КТГ (Figo) – у 14 (31,8%). Таким образом, результаты КТГ мониторингирования продемонстрировали неудовлетворительное состояние плода у 70% всех женщин основной группы.

Группа сравнения. У подавляющего (82,5÷87,5%) числа женщин было удовлетворительное состояние плода. Начальные признаки гипоксии зафиксированы всего у 5÷7 (12,5-17,5%) плодов, наблюдений тяжелой гипоксии не было (Рис.46-48).

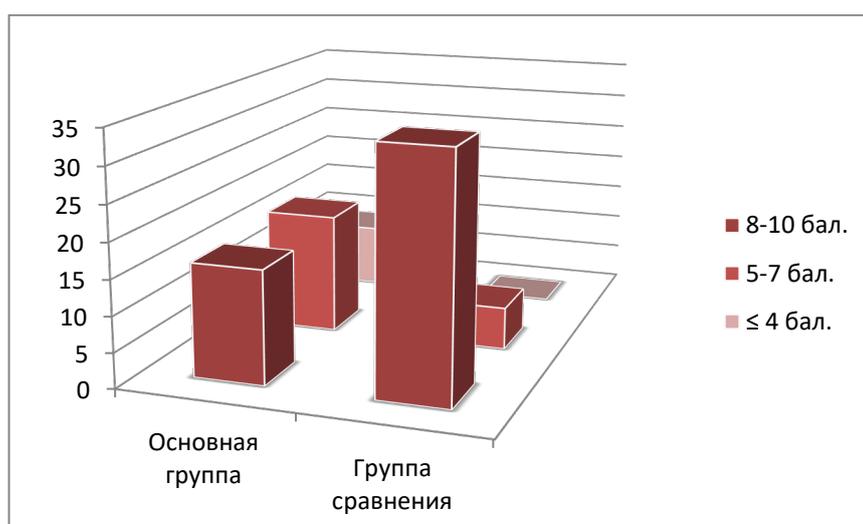


Рисунок 46. Оценка данных КТГ по Fishery пациенток основной и группы сравнения

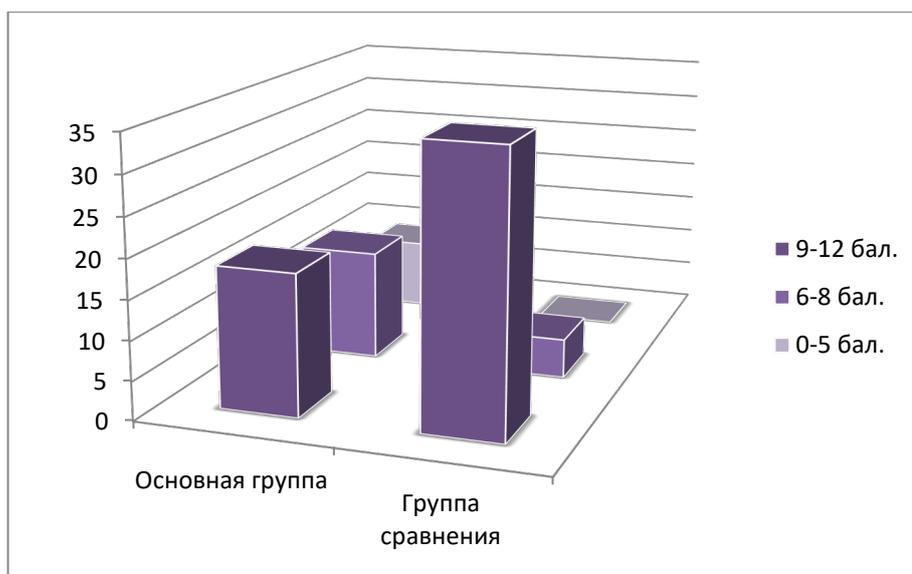


Рисунок 47. Оценка данных КТГ по Krebsy пациенток основной и группы сравнения

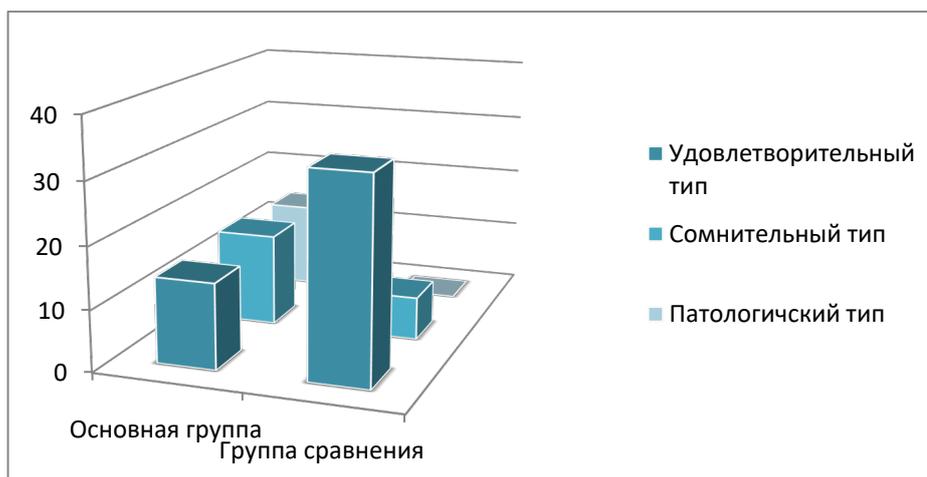


Рисунок 48. Оценка данных КТГ по классификации Figou пациенток основной и группы сравнения

Иммунофлюоресцентный анализ

Полученные данные продемонстрировали статистическую разницу в частоте выявления титров антикардиальных антител в обеих группах.

Так, в основной группе они встречались у 38 (92,7%) из 41 обследованных женщин и у 34 (82,9%) из 41 обследованного плода. В группе сравнения антикардиальные антитела были выявлены у 15 (37,5%) женщин и 1 (2,5%) плода ($p \leq 0,01$). Помимо общей частоты было определено достоверное различие в титрах специфических (к клеткам проводящей системы, кардиомиоцитам и их ядрам) антикардиальных антител – в основной группе

они были выявлены у 38 (92,7%) беременных и 34 (82,9%) плода, в группе сравнения – у 11 беременных (27,5 %), а у плодов эти антитела вообще отсутствовали ($p \leq 0,01$). Антитела к эндотелию сосудов и гладкомышечным клеткам были выявлены у 27 (65,85%) беременных основной и у 14 (35%) группы сравнения ($p \leq 0,01$). Подробные данные по частоте встречаемости разных видов АКАТ у беременных и плодов обеих групп представлены в таблице 11 и на рисунке 49.

Таблица 11

Антикардиальные антитела классов G и M у пациентов основной и группы сравнения

| Вид антител | Основная группа | | | Группа сравнения | | | P |
|-------------|-----------------|-------|---------|------------------|------|---------|-------------|
| | Мать | Плод | r | Мать | Плод | R | |
| АНФ | | | | | | | |
| IgG | 48,7% | | ± 1 | 5% | | ± 1 | $\leq 0,01$ |
| | | 4,87% | | | - | | $\geq 0,05$ |
| IgM | 68,3% | | ± 1 | 37,5% | | ± 1 | $\leq 0,01$ |
| | | 31,7% | | | - | | $\leq 0,01$ |
| КМ | | | | | | | |
| Ig G | 17% | | 0 | - | - | ± 1 | $\leq 0,01$ |
| | | 2,4% | | | - | | $\leq 0,01$ |
| Ig M | 17% | | ± 1 | 5% | | ± 1 | $\leq 0,01$ |
| | | - | | | - | | $\leq 0,01$ |
| АПСС | | | | | | | |
| Ig G | 63,4% | | 0 | 20% | - | 0 | $\leq 0,01$ |
| | | 56% | | | - | | $\leq 0,01$ |
| Ig M | 53,6% | | 0 | 7,5% | | ± 1 | $\leq 0,01$ |
| | | 7,3% | | | - | | $\leq 0,05$ |
| АГМК | | | | | | | |
| Ig G | 46,3% | | 0 | 35% | | 0 | $\geq 0,05$ |
| | | 36,5% | | | - | | $\leq 0,01$ |
| Ig M | 53,7% | | 0 | 15% | | 0 | $\geq 0,05$ |
| | | 2,43% | | | - | | $\geq 0,05$ |
| АЭС | | | | | | | |
| Ig G | 41,5% | | 0 | 25% | | 0 | $\geq 0,05$ |
| | | 19,5% | | | - | | $\geq 0,05$ |
| Ig M | 56% | | ± 1 | 5% | | ± 1 | $\leq 0,05$ |

| | | | | | | | |
|-------|-------|-------|---------|-----|----|---|----------------------------|
| | | 2,4% | | | - | | $\geq 0,05$ |
| Всего | 92,7% | 82,9% | ± 1 | 60% | 5% | 0 | $\leq 0,01$ $\leq 0,01$ |

Примечание: АНФ – антинуклеарный фактор, АКМ – антитела к кардиомиоцитам, АПСС – антитела к проводящей системе сердца, АГМК – антитела к гладкомышечным клеткам, АЭС – антитела к эндотелию сосудов.

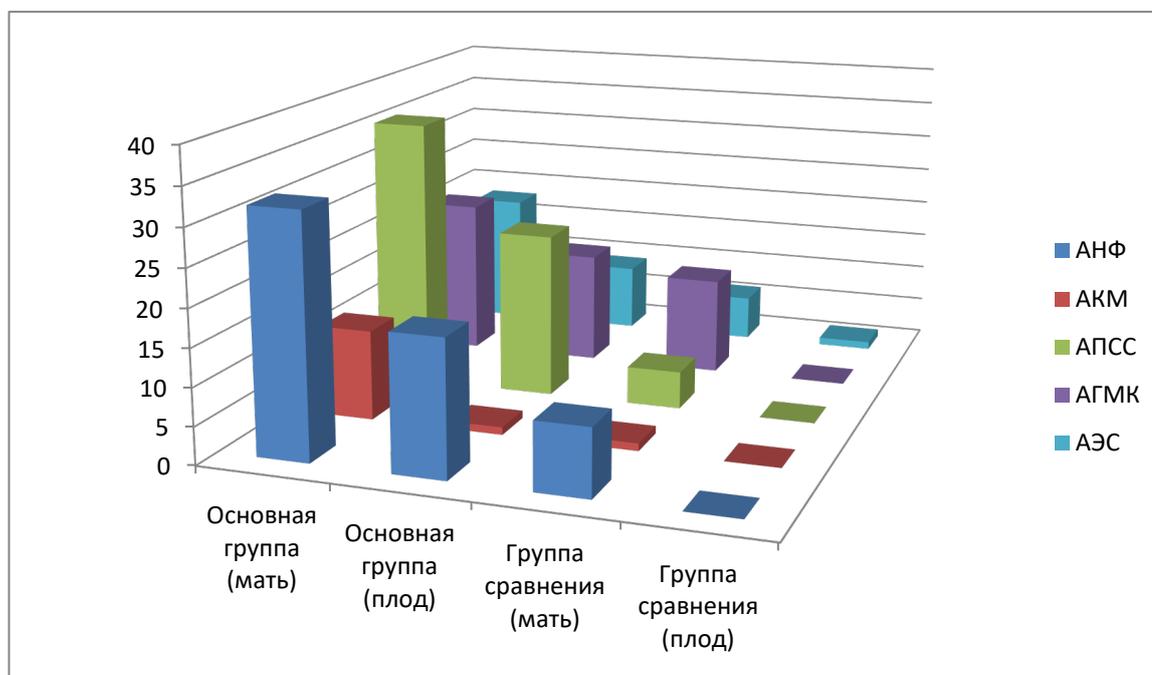


Рисунок 49. Материнские и плодовые АКАТ в основной и группе сравнения

Исходы беременности

В основной группе в 3 раза чаще проводилось оперативное родоразрешение по сравнению с группой сравнения ($p \leq 0,05$) – структура показаний представлена на рисунке 50.

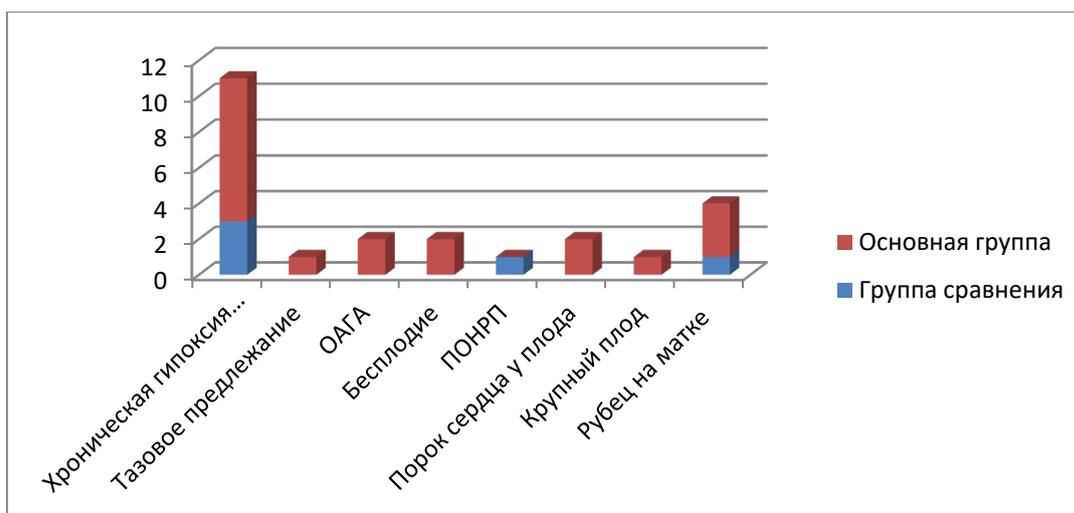


Рисунок 50. Показания к оперативному родоразрешению у пациенток основной и группы сравнения

Состояние новорожденных на 1-й и 5- минуте было не отличалось в обеих группах ($p \geq 0,05$). Однако необходимо отметить, что при проведении последующего лечения дети с нарушением сердечного ритма в 4 раза чаще нуждались в интенсивной терапии и специализированной помощи, чем новорожденные без аритмии ($p \leq 0,01$). Это обусловлено как сердечными нарушениями, так и сопутствующими состояниями, а именно внутриутробным инфицированием и гипоксией, выявленными в 2-3 раза чаще у детей основной группы ($p \leq 0,01$) (рис.51).

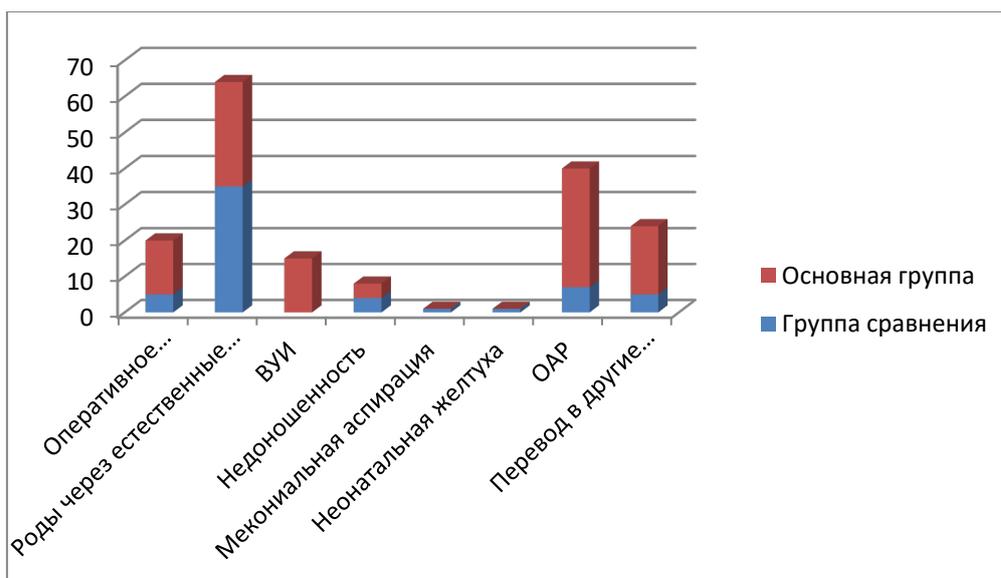


Рисунок 51. Особенности родоразрешения и перинатальные исходы в основной и группе сравнения

Приведем несколько клинических примеров наших пациенток

Клинический пример №1

Пациентка Г., 28 лет, поступила 05.09.2016 в приемное отделение городской клинической больницы им. С.С.Юдина с диагнозом: «Беременность 31 неделя. Головное предлежание. Угроза преждевременных родов. Плацентарная недостаточность. Хроническая гипоксия плода».

При аускультации плода выявлены аритмичные сердечные тоны, выраженная брадикардия. При УЗИ сердца плода частота сердечных сокращений 60-70 в минуту, аритмичное. В крови роженицы и пуповинной крови выявлено превышения титр специфических антикардиальных антител: мать IgG- АТ к ядрам кардиомиоцитов – 1:40, к клеткам проводящей системы – 1:160; плод IgG - к клеткам проводящей системы – 1:80. Антитела к другим структурам миокарда выявлены не были.

05.09.2016. Роды путем экстренного кесарева сечения. Вес новорожденного 1380 г; рост - 41 см. Оценка новорожденного по шкале Апгар на 1 минуте - 6 баллов, на 5 минуте - 7 баллов.

Заключительный диагноз новорожденного: «Недоношенность 31 неделя. Нарушение сердечного ритма по типу брадикардии. ВУИ?». Переведен для дальнейшего наблюдения, обследования и лечения в ДКБ им. Г.Н. Сперанского.

Клинический пример №2

Пациентка И., 28 лет, поступила 10.03.2017 в родильный блок городской клинической больницы им. С.С. Юдина с диагнозом: «Беременность 35-36 недель. Головное предлежание. I период родов. СЗРП 1 ст. Компенсированная плацентарная недостаточность». В родах отмечалось неспецифические изменения на КТГ. ЧСС 160-170уд. в мин. В крови роженицы и пуповинной крови титр специфических антикардиальных антител не превышал референсных значений.

10.03.2017 произошли роды. Длительность по периодам: I - 10 ч; II - 30 мин; III - 10 мин. Вес новорожденного 2090 г; рост – 46 см. Оценка новорожденного по шкале Апгар на 1 минуте - 7 баллов, на 5 минуте - 8 баллов.

Заключительный диагноз новорожденного:

«Недоношенность 35 недель. Транзиторное тахипноэ».

Глава 4. Обсуждение полученных результатов.

4.1. Обсуждение результатов исследования.

«Первое – надо познать болезнь, ибо познание болезни есть уже половина лечения» (М.Я.Мудров)

Патогенез фетальных сердечных нарушений в настоящее время остается до конца не изученным. Известно большое количество факторов риска, но значимость их остается спорной. Одной из причин этого явления можно назвать ограничения возможностей диагностических методов в антенатальном периоде жизни человека. Существующие в настоящее время методики позволяют, в большинстве своем, лишь зафиксировать имеющиеся изменения, но не решают задачу определения этиологии или патогенеза. В результате врачи вынуждены проводить лишь симптоматическую терапию, которая только маскирует симптомы заболевания, при этом причина нарушений не купируется. Таким образом, наступает обманчивое «улучшение/стабилизация» состояния плода наряду с сохранением/прогрессированием заболевания. Наша работа до конца не решила проблему фетальных нарушений сердечного ритма, однако, мы приблизились к решению вопроса патогенеза аритмии плода.

Нами проанализированы приведенные в литературе 13 факторов риска ФА и МАРС плода, создав из них следующие группы: так называемые, «иммунологическую», «эндокринную», «функциональную», и «воспалительную». К первой группе мы отнесли системную красную волчанку, антифосфолипидный синдром и резус-сенсбилизацию. У нас не было пациенток с аутоиммунными заболеваниями и резус-конфликтом, однако описанный механизм возникновения НСРП и МАРС плода при них согласуется с нашими данными (высокие титры АКАТ у плодов с МАРС и ФА). Сахарный диабет, гипо- и гипертиреоз («эндокринная» группа) и гипер- и гипотермия, гипоксия, гипокалиемия («функциональная» группа) приводят,

как представляется, к развитию «не истинной» аритмии у плода – изменения в сердечном ритме являются вторичными и лишь компенсируют вышеописанные нарушения у матери. Так, эндокринные факторы оказывают влияние на сердечный ритм плода, но только при отсутствии компенсации основного заболевания. Причем, как правило, это тяжелые эндокринопатии, так как частичное протезирование функций щитовидной и поджелудочной желез матери осуществляется за счет секреции тироксина (с 11 недель) и инсулина (8-9 нед.) плодом (С. Лысенко, В. Петрухин, М. Чеченева, Ф. Бурумкулова, Л. Ермакова, 2013г.). Коррекция эндокринных и функциональных факторов приводит к восстановлению сердечного ритма плода. У наших 86 пациенток (ретроспективная и основная группы) с ФА и МАРС эти факторы не встречались.

Что касается воспалительных заболеваний, то при анализе историй болезни наших 42 пациенток ретроспективной группы мы выявили 6 значимых материнских факторов риска развития ФА и МАРС плода, сформировавших один блок-фактор – «иммуновоспалительный». Это были : 1) «иммуновоспалительные заболевания» [«средняя», с учетом приведенной погрешности - «относительно сильная» связь ($\chi^2 = 4.091$, $p < 0,05$)]; 2) «хронические воспалительные заболевания» [«средняя», с учетом приведенной погрешности - «относительно сильная» связь ($\chi^2 = 7.224$, $p < 0,05$)]; 3) «ОРВИ во время настоящей беременности» [«относительно сильная», с учетом приведенной погрешности - «сильная» связь ($\chi^2 = 11.842$; $p < 0,05$;)]; 4) «TORCH-инфекция, выявленная во время настоящей беременности» [«относительно сильная», с учетом приведенной погрешности - «сильная» связь ($\chi^2 = 11.464$; $p < 0,05$;)]; 5) «угроза прерывания беременности» [«средняя», с учетом приведенной погрешности - «относительно сильная» связь ($\chi^2 = 6.125$; $p < 0,05$;)]; 6) «вагинит во время настоящей беременности» [«средняя», в том числе с учетом приведенной погрешности связь ($\chi^2 = 3.926$; $p < 0,05$)].

Однако, на этапе анализа данных у пациенток основной и группы сравнения нами не было получено статистической разницы ($p \geq 0,05$). Статистически значимой явилась общая частота хронических заболеваний у пациенток основной и групп сравнения ($p \leq 0,01$). Разночтения наших результатов с данными литературы можно объяснить особенностью выборки пациенткой в группу сравнения. Так, в нашем исследовании её сформировали пациентки с различными осложнениями беременности, такими как плацентарная недостаточность, синдром задержки роста плода, преждевременные роды, хроническая и острая гипоксия плода и т.д., а также соматическими заболеваниями, в частности, гестационные пиелонефрит и артериальная гипертензия. Другие же исследователи, напротив, отбирали в группу сравнения практически здоровых женщин с неосложненным течением беременности, что, по нашему мнению, не могло способствовать определению истинной причины развития ФА и МАРС плода. Мы же, включив в группу сравнения пациенток с отягощенным анамнезом, смогли провести четкую дифференцировку, выявив при этом действительно значимые изменения при обследовании этих больных.

Единственным достоверным отличием у пациенток обеих групп была частота TORCH-инфекции, выявленной во время настоящей беременности. Так, на амбулаторном этапе впервые определено наличие высоких титров антител у 71% обследованных пациенток основной группы и у 25% в группе сравнения ($p \leq 0,05$). Необходимо подчеркнуть, что большая часть выявленных антител была к семейству Herpesviridae - 71% основная группа, 20% - группа сравнения ($p \leq 0,01$). Наиболее часто у беременных с ФА и МАРС плода определялись антитела к Herpesvirus I, II и IV типов ($p \leq 0,01$), что позволило нам обозначить реализованную во время беременности герпесвирусную инфекцию одним из факторов риска ФА и МАРС плода.

Данные стандартного лабораторного обследования не показали значимых изменений во всех трех группах – нарушения были выявлены лишь у небольшого числа больных и в связи с этим нами не учитывались. Мы не могли проигнорировать значение в генезе ФА и МАРС плода такого общераспространенного заболевания как «вагинит», принимая во внимание статистически доказанную связь с развитием этих заболеваний – так, он встречался во время беременности у пациенток трех групп (83%, 65,9% и 40%; $p \leq 0,05$).

КТГ мониторинг.

Результаты в двух группах (основной и сравнения) ожидаемо отличались в связи с тем, что изменение сердечного ритма плода было у подавляющего (90,9%) числа беременных основной группы. Напротив, у пациенток группы сравнения отмечались в ходе мониторинга лишь неспецифические изменения. Данные КТГ были сопоставимы в ретроспективной и в основной группах.

В ходе *ультразвукового исследования* матки и плода не было выявлено значимых изменений (в том числе и доплерометрических), что подтверждает нашу теорию об иммуновоспалительном генезе ФА и МАРС плода. Поэтому можно с уверенностью утверждать, что нарушения ритма плода обусловлены, в первую очередь, не гипоксическим повреждением сердечной мышцы, а её воспалением-миокардитом.

Имунофлюоресцентный анализ

Выдвинутая нами гипотеза об иммуновоспалительной этиологии фетальных нарушений ритма сердца и МАРС плода была подтверждена полученными в ходе иммунофлюоресцентного анализа данными. Так, полученные результаты (подкрепленные проведенным математико - статистическим анализом) продемонстрировали достоверную разницу в наличии/отсутствии АКАТ у пациенток и плодов основной и группы

сравнения ($p \leq 0,01$). Так, у беременных первой группы АКАТ в значимых титрах были выявлены в 2,5 раза чаще, чем во второй (92,7% и 37,5%), а у плодов различие было более значительным – в 33 раза (82,9% и 2,5%).

Характеризуя антикардиальные антитела к клеткам проводящей системы, кардиомиоцитам и их ядрам (имеющих принципиальное значение в развитии фетальной аритмии), подчеркнем, что они у беременных основной группы встречались в 3,4 раза чаще, чем в группе сравнения (92,7% против 27,5 %); у плодов эти АКАТ были выявлены только в основной группе (82,9% против 0%).

Заметим, что в основной группе антитела, повреждающие эндотелий сосудов и гладкомышечные клетки, определялись в 1,9 раза чаще (65,85% против 35%), у плодов этой же группы разница была более выраженной – в 19,6 раз (43,2% против группы сравнения - 2,5%) (рис. 52).

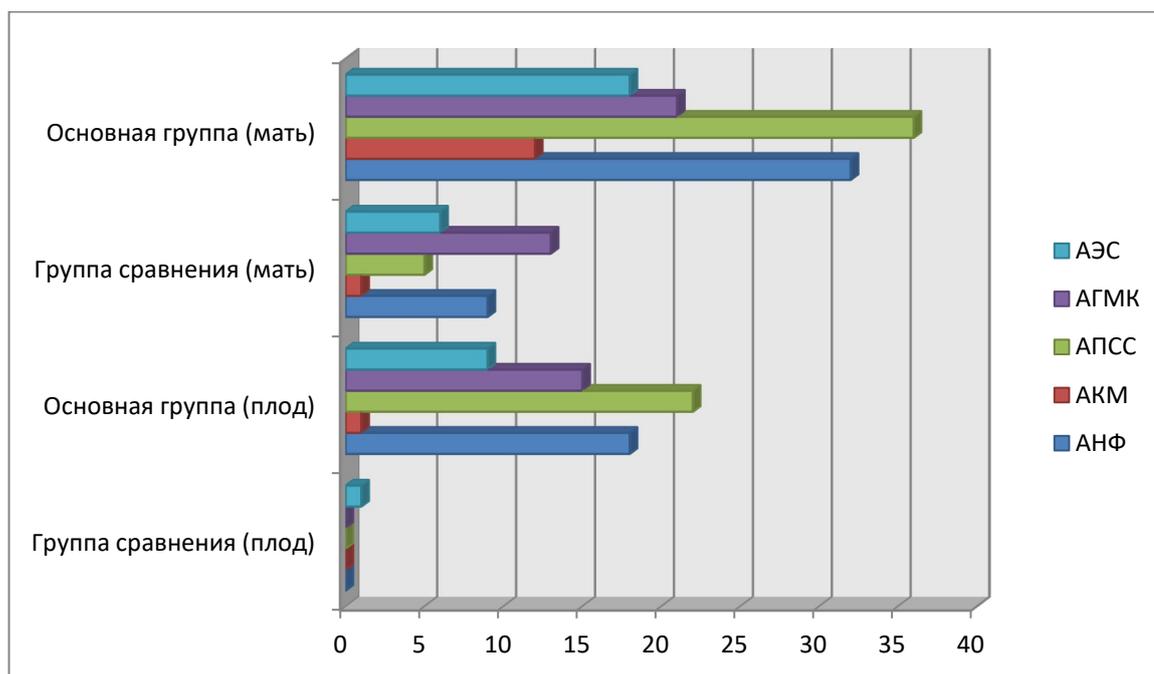


Рисунок 52. Материнские и плодовые АКАТ в основной и группе сравнения

В ходе детального анализа значений АКАТ у пациенток основной группы мы в 6 наблюдениях отметили диссоциацию между уровнем IgГантител у

матери и плода (1:160 и 1:20, или отсутствие антител). Одно из объяснений этого явления можно найти в механизмах прохождения IgG через плаценту. Так, ранее было показано, что концентрация IgG в материнской и плодовой крови одинакова за счет беспрепятственного транспорта через плацентарный барьер (Гавалло В.И., 1987; Шмитько А.Д., Новикова С.В., Бочарова И.И. и др., 2014). При этом важным условием является взаимодействие иммуноглобулина со специальным рецептором FcRn на поверхности ворсин (рис.53). Вероятно, что при высокой концентрации IgG в материнской крови возникает дефицит FcRn рецепторов, в результате чего количество антител в крови плода будет отличаться от таковой у матери. В поддержку этой теории свидетельствуют и полученные нами данные – у 4 из 6 пациенток титр IgG был 1:160 и выше. Кроме того, как представляется, на транспорт антител оказывает влияние и состояние самой плаценты. Так, при снижении её функций (например, при переносенной беременности, преждевременном созревании плаценты или её недостаточности) концентрация антител в крови матери какое-то время будет в значительной степени превышать таковую у плода. Также следует учитывать и уже состоявшуюся адгезию иммуноглобулинов к клеткам мишеням или сладж-феномен, при которых уровень первых в крови будет несколько отличаться от реальной степени повреждения структур миокарда.

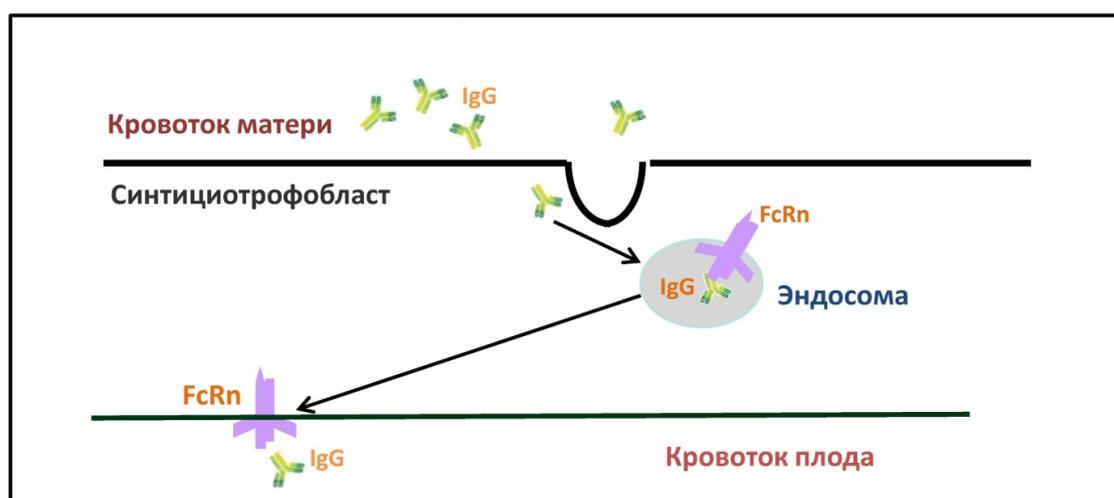


Рисунок 53. Транспорт IgG через плаценту (цит. по Д.И.Абдулганиевой)

В группе сравнения нами также выявлены различия в общем количестве АКАТ у матери (37,5%) и у плода (2,5%). Как представляется, это следует объяснить классом иммуноглобулинов – в 93,3% был определен IgM, не способный проникать через плацентарный барьер из-за особенностей строения. Этот иммуноглобулин состоит из 5 мономеров и обладает самой большой молекулярной массой (970 кДа). Подчеркнем, что единственный класс антител (IgG), проходящий трансплацентарно состоит из одного мономера и имеет молекулярную массу 146 кДа. Особенности строения антител класса М и G представлены на схеме (рис. 54).

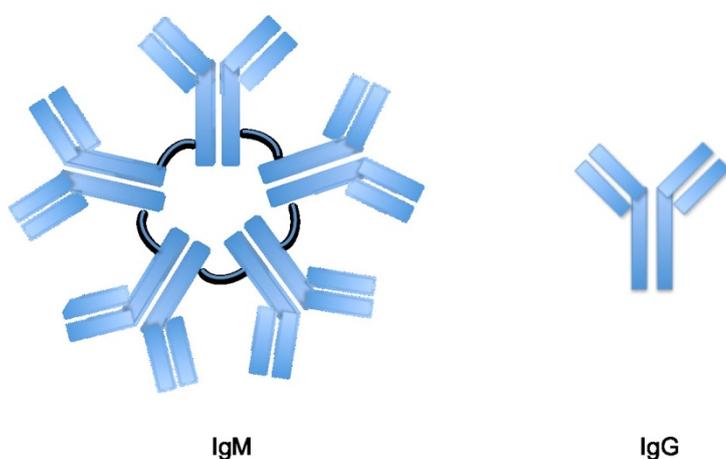


Рисунок 54. Особенности строения Ig M и G

Значимый же титр IgG был определен лишь у одной женщины группы сравнения и, как следствие, у её плода. Таким образом, можно говорить об обнаружении высокой концентрации АКАТ (способных к трансплацентарной доставке) лишь у 2,5% пациенток группы сравнения. Подчеркнем специфику этих антител, выявленных у этой беременной и её плода - тропность лишь к эндотелию сосудов, не поражая те структуры сердца, которые отвечают за проводимость. Поэтому у данной пациентки не следует ожидать нарушений проведения импульса по проводящей системе и сокращения кардиомиоцитов.

В нашей работе было убедительно показано, что иммунофлюоресцентный анализ обладает высокой специфичностью (100%) и чувствительностью (93,2%). Кроме того, точность диагностического теста (ИФА сыворотки крови

с целью обнаружения АКАТ при ФА и МАРС плода) составила 96,4%, прогностическая ценность положительного результата – 100%, отрицательного результата – 93%*. Это подтверждают и клинические данные. Так, несмотря на то, что у беременных обеих групп отмечались не только в анамнезе различные воспалительные заболевания (пиелонефрит, тонзиллит, вагинит, ОРВИ), но и в течение настоящей беременности, иммунофлюоресцентный анализ крови беременных и плодов выявил специфические АКАТ в значимых титрах лишь у пациенток с ФА и МАРС плода. Исходя из вышеизложенного, можно рекомендовать метод иммунофлюоресценции для дифференциальной диагностики у беременных с изменениями сердцебиения плода.

Известно, что повышение титра АКАТ происходит при миокардитах, идиопатической дилатационной кардиомиопатии, ревматическом миокардите и синдроме Дресслера. В нашей работе было показано, что повреждение миокарда у плодов было преимущественно (72%) за счет антител матери. Следует отметить, что у наших пациенток мы не выявили ни одно из вышеперечисленных заболеваний. Поэтому, обнаруженные в ходе нашего исследования: 1) иммуновоспалительный фактор развития ФА и МАРС; 2) внутриутробное инфицирование плода; 3) воспалительные изменения последов – позволяет нам считать миокардит единственной причиной высоких титров АКАТ у плодов.

Поэтому на основании нашей теории высокие титры АКАТ у плодов мы считаем стигмой инфекционного повреждения миокарда. Вместе с тем подчеркнем, что из-за невозможности выполнения по известным причинам

*Примечание: расчет проводился по формулам: чувствительность метода $= \frac{a}{a+c} \times 100 = \frac{41}{41+3} \times 100 = 93,2\%$;
 специфичность метода $= \frac{d}{b+d} \times 100 = \frac{40}{40+0} \times 100 = 100\%$; точность диагностического теста $= \frac{a+d}{a+b+c+d} \times 100 = \frac{41+40}{41+0+3+40} \times 100 = 96,4\%$; прогностическая ценность положительного результата $= \frac{a}{a+b} \times 100 = \frac{41}{41+0} \times 100 = 100\%$; прогностическая ценность отрицательного результата $= \frac{d}{c+d} \times 100 = \frac{40}{3+40} \times 100 = 93\%$, где a – истинно положительный результат; b – ложно положительный результат; c – ложно отрицательный результат; d – истинно отрицательный результат.

эндомиокардиальной биопсии мы не можем выставить окончательный диагноз и определить этиологию. В подтверждении правоты нашей гипотезы сошлемся на публикацию Е.Л. Бокерия, Е.Д. Беспаловой, О.Г. Суратовой (2011, С.37-38), описавших результаты патоморфологических исследований выявивших «признаки перенесенной генерализованной инфекции у двух плодов (вирус Коксаки и Эпштейна–Барр в сочетании с вирусом простого герпеса I типа в одном случае), вирус Коксаки - у одного».

Таким образом, мы можем с уверенностью утверждать, что именно миокардит является основной причиной развития «неорганических» фетальных аритмий. Что касается органических нарушений ритма у плода, то выявление у них высоких титров антител можно объяснить перенесенными беременной острыми воспалительными (бактериальными, вирусными) процессами на этапе формирования сердца плода. Так, ОРВИ на разных сроках гестации перенесли около трети беременных основной группы. При этом наблюдалась прямая связь между вирусным заболеванием и возникновением МАРС (или пороками сердца) и ФА ($r=0,679$, $p\leq 0,01$), что согласуется с данными литературы (О.В. Благова, А.В. Недоступ, 2014г.) Так, изменения сердечного ритма и/или формирование дефектов строения сердца диагностировали через 2-4 недели после перенесенной вирусной или бактериальной инфекции. Этот феномен еще раз подтверждает нашу теорию повреждения миокарда плода материнскими IgG, формирующимися через 10-20 дней после формирования антигена. Причем, при возникновении заболевания в первой половине беременности чаще возникали МАРС и пороки сердца плода, а после 20 недели – «неорганические» аритмии.

Проведенное нами исследование позволяет отрицать значение гипоксии в качестве основной причины ФА. Гипоксию, по нашему мнению, можно рассматривать в качестве триггера нарушений сердечного ритма плода. Так, у трети наших беременных отмечена зависимость развития ФА от начала родовой деятельности ($r = 0.663$, $p\leq 0,01$). В сочетании с миокардитом, наступившая гипоксия (в том числе в родах) приводит к возникновению

типичных изменений на КТГ, что влечет за собой неверную – «Дистресс плода» – трактовку возникшего осложнения и исходно неверную тактику ведения таких беременных. Кроме того, в ряде акушерских стационаров диагноз “Фетальная аритмия” вообще традиционно заменяют на «Внутриутробная гипоксия» или «Дистресс плода», игнорируя само понятие “Аритмия у плода”. Так, врачи пропускают имеющиеся в МКБ 10 следующее определение – “Роды, осложнившиеся нарушением частоты сердечных сокращений плода: брадикардия у плода, нарушение ритма у плода, тахикардия у плода - O68.0)”. Такая подмена понятий с точки зрения врача – профессионала в корне неверна как с клинической, так и юридической точки зрения.

Особенности родоразрешения и перинатальные исходы

Наличие в основной группе у подавляющего (90,9%) числа плодов фетальной аритмии, как проявление миокардита требовало в нашей клинике выбора активной акушерской тактики, что позволило сравнить состояние новорожденных с таковыми в группе сравнения. Однако, при анализе перинатальных исходов после кесарева сечения и родов через естественные родовые пути обнаружено, что в первом случае оценка была на несколько баллов ниже, чем во втором ($p \leq 0,01$). Считаем, что это не дискриминирует кесарево сечение, а напротив, показывает его эффективность. Так операция зачастую выполнялась отсрочено, когда «внутриутробное страдание плода» (устаревшее выражение) продолжалось от нескольких до 15 часов. Как представляется, в случае выполнения операции в более ранние сроки перинатальные исходы при «неорганической» фетальной аритмии сравнялись бы с таковыми у наших пациенток при естественном родоразрешении. В случае преждевременных родов и врожденных пороков сердца плода кесарево сечение способствовало снижению «родового стресса» у детей. Касаясь операции наложения акушерских щипцов, то её в современных реалиях вообще стоит рассматривать как «операцию отчаяния», когда момент кесарева

сечения упущен, и врач пытается «закончить роды живым плодом» – эталон акушерской помощи, действующий до середины прошлого века.

Перинатальные исходы у наших беременных с ФА и МАРС мы оцениваем как удовлетворительные. Так, у наших внутриутробных пациентов не было летальных исходов, а нарушения сердечного ритма сохранилось после рождения только у одного ребенка (2,27%). Тяжесть состояния этих детей была обусловлена недоношенностью (9%), пороками развития сердца плода (27%) и внутриутробным инфицированием (34%). Выявленные же нарушения кислотно-основного состояния у детей основной группы, проявляющиеся, преимущественно, метаболическим ацидозом можно расценивать как следствие перенесенного миокардита. Выявленные проявления гипоксии у новорожденных можно рассматривать, в том числе, как вторичные нарушения. У 4 недоношенных детей выявлен респираторный ацидоз, что не исключает воспалительного повреждения миокарда.

Основываясь на нашем исследовании необходимо подчеркнуть, что в случае неорганических нарушений ритма сердца плода необходимо прибегать к более активной хирургической (акушерской) тактике. Считаем необходимым преодолеть сложившуюся в настоящее время в практическом акушерстве тенденцию затягивания со временем выполнения трансабдоминального родоразрешения, следствием которого являются неудовлетворительные перинатальные исходы.

4.2 Ведение пациенток с неорганическими и органическими нарушениями сердечного ритма

Для практикующих врачей-акушеров нами была разработана удобная и простая классификация фетальных нарушений сердечного ритма плода, учитывающая вид аритмии органическая/неорганическая и наличие/отсутствие осложнений (сердечная недостаточность плода) (Рис. 55). Эти параметры ФА, на наш взгляд, являются основными и определяют тактику ведения беременных с сердечной патологией плода.

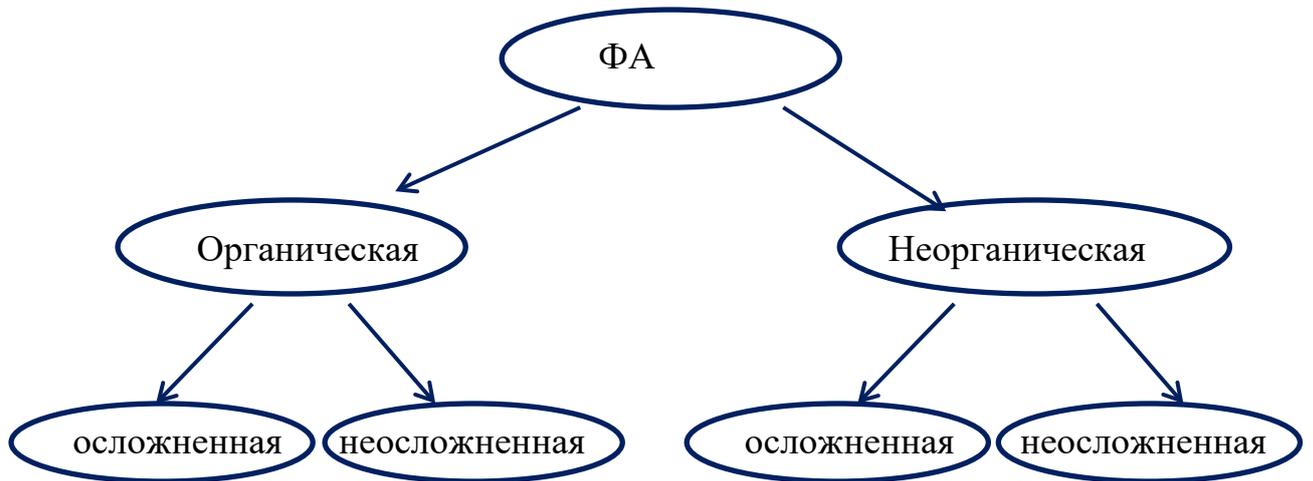


Рисунок 55. Классификация фетальных аритмий

На основании данных литературы, результатов проведенного настоящего исследования и собственного опыта нами разработан алгоритм ведения пациенток с нарушениями сердечного ритма плода (табл. 12). Нами учитывались не только вид аритмии («органическая», «неорганическая»), её форма (постоянная/непостоянная), наличие/отсутствие осложнений, но и гестационный срок, что обуславливает выбор оптимальной акушерской тактики.

Так, при непостоянной (пароксизмальной) форме аритмии, как правило, специальная терапия не требуется - беременность следует пролонгировать с мониторингом течения аритмии и маточно-плацентарного и плодового кровотоков.

При органической аритмии мы также склоняемся к консервативному ведению пациенток и максимально возможному пролонгированию беременности. Это объясняется, в первую очередь, наличием пороков развития сердца (особенно гемодинамически значимых), которые в сочетании с недоношенностью приведут к фатальным исходам, высокой заболеваемости и инвалидизации детей. Досрочное оперативное родоразрешение необходимо при постоянной форме аритмии, отсутствии эффекта от лечения на сроках беременности 34 недели и более. При появлении сердечной недостаточности и отсутствии эффекта от лечения в течение 72 часов вопрос о кесаревом

сечении необходимо решить в ходе расширенного перинатального консилиума и в более ранние (с 28 недель) сроки. При неосложненной форме аритмии и клиническом эффекте от лечения беременность необходимо пролонгировать вплоть до доношенного срока с последующим трансабдоминальным родоразрешением.

Лечение назначается по рекомендации кардиолога и может включать в себя как общепринятые антиаритмические (соталол, флекаинид, амиодарон) кардиотонические средства (дигоксин), так и терапию иммуноглобулинами и плазмаферез. Остается дискуссионным вопрос о целесообразности назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (индометацин) и антибиотиков. Кроме того, на сроках 24-34 недели необходимо проводить профилактику респираторного дистресс-синдрома новорожденного с использованием глюкокортикостероидных препаратов и нейропротекцию (до 32 нед.) плода путем введения сульфата магния.

В случае «неорганических» нарушений ритма плода мы придерживаемся более активной тактики. Такую позицию мы обосновываем, во-первых, данными иммунофлюоресцентного анализа, а именно, значимыми титрами антикардиальных антител у подавляющего (82,9%) числа плодов с нарушением ритма. Таким образом, при необоснованном пролонгировании беременности повреждение структур миокарда плода также будет продолжаться, что в последующем приведет к развитию/прогрессированию сердечной недостаточности, сохранению аритмии и в постнатальном периоде и перинатальным потерям. Это подтверждает и опыт наших коллег (Е.Л.Бокерия, Е.Д.Беспалова, О.Г.Суратова, 2011г.; Е.С.Васичкина, 2017г.), согласно которым при длительном течении (и лечении) «неорганическая» ФА более чем у трети плодов или закончилась фатально или сохранилась после рождения. И, напротив, при своевременном родоразрешении нарушения сердечного ритма сохранились только у одного ребенка (2,3 %), а летальных исходов вообще не было. Консервативное ведение и выжидательная тактика при «неорганических» нарушениях ритма возможна на сроках 22-27 недель,

когда нет уверенности в благоприятном перинатальном исходе. В сроки 28-33 недели нами рекомендована активно-выжидательная тактика. Так, при неосложненной форме ФА, удовлетворительных показателях маточно-плацентарного и плодового кровотоков, умеренной тахи- (до 180 уд. в мин.) и брадикардии (до 100 уд. в мин.) возможно проведение терапии ФА и пролонгирование беременности до 34 недели. Дальнейшую тактику определяет перинатальный консилиум. При отсутствии эффекта от лечения необходимо от дальнейшего консервативного ведения отказаться в пользу кесарева сечения. В сроки беременности 34 недели и более пролонгирование беременности считаем нецелесообразным, при выборе метода родоразрешения предпочтение следует отдать кесареву сечению (табл.12).

4.3 Нерешенные вопросы, оставшиеся после проведения исследования

В настоящее время хорошо изучены механизмы иммуно-воспалительного повреждения миокарда: миокардит, аутоиммунное воспаление, реакция комплемента, клеточное цитотоксическое действие. Однако главным нерешенным вопросом остается определение этиологического фактора «неорганических» нарушений ритма у плода. Мы подтвердили иммуно-воспалительную теорию возникновения ФА и МАРС плода, выявив клинически значимое повышение титров как материнских, так и плодовых антикардиальных антител. Ценность полученных нами данных обусловлена еще и тем, что у ряда пациенток группы сравнения беременность также протекала на фоне острых воспалительных заболеваний и мы не получили клинически значимого титра специфических АКАТ ни одного плода. Это подтверждает высокую специфичность выбранного нами метода. Вместе с тем, необходимо проведение дальнейших исследований в определении этиологического фактора. Однако уже сейчас можно с уверенностью

Таблица 12

Алгоритм ведения беременных с фетальной аритмией

| «Органические» | | «Неорганические» | |
|--|--|-------------------------|--|
| 22-27 недель 6 дней | | | |
| Перинатальный консилиум Консервативное лечение Выжидательная тактика Роды через естественные родовые пути при начавшейся родовой деятельности | | | |
| 28-33 недели 6 дней (без сердечной недостаточности) | | | |
| Расширенный перинатальный консилиум (включающий неонатолога, реаниматолога и кардиолога) Консервативное лечение (антиаритмическая терапия, нейропротекция плода сернокислой магnezией до 32 недель, профилактика РДС новорожденного) Тактика активно выжидательная | <p>Перинатальный консилиум Консервативная терапия 24 час. (профилактика РДС новорожденного, нейропротекция плода сернокислой магnezией до 32 недель)</p> <pre> graph TD A[Перинатальный консилиум Консервативная терапия 24 час. (профилактика РДС новорожденного, нейропротекция плода сернокислой магnezией до 32 недель)] --> B[ФА купирована] A --> C[ФА не купирована] B --> D[Консервативное ведение, продолгование беременности до 34 нед. (контроль ЭХОкг и КТГ)] C --> E[доплерометрия] E --> F[N] E --> G[Гемодинам. нарушения] F --> H[24 час.] H --> I[Кесарево сечение] G --> I </pre> | | |
| 28-33 недели 6 дней (с сердечной недостаточностью) | | | |
| Комплексная терапия не менее 48 часов (в том числе, профилактика РДС, нейропротекция плода сернокислой магnezией до 32 недель), при отсутствии эффекта кесарево сечение | Кесарево сечение | | |
| 34-36 недель 6 дней | | | |
| Консервативная терапия не менее 48 часов (желательно до доношенного срока с последующим родоразрешением через естественные родовые пути под контролем УЗИ, КТГ,) при отсутствии эффекта - кесарево сечение | Неиммунная водянка плода- кесарево сечение | Кесарево сечение | |
| 37-40 недель | | | |
| Кесарево сечение | | | |

говорить, что одной из основных причин возникновения фетальной сердечной патологии может стать герпесвирусная инфекция – единственный статистически значимый фактор, выявленный у пациенток основной и группы сравнения ($p \leq 0,001$). При этом вопрос обозначения этиологии миокардита главной причиной ФА и МАРС плода остается дискуссионным. На данный момент при отсутствии четкой верификации диагноза мы не можем однозначно утверждать, что герпетическая природа воспаления миокарда является главной и единственной причиной сердечных нарушений плода. Это возможно, в частности при исследовании непосредственно тканей миокарда, что в антенатальный и ранний неонатальный период в настоящее время является трудно выполнимой задачей.

Также остается неясным вопрос о составе патогенетической консервативной терапии фетальных нарушений ритма. Это связано, в первую очередь, с невозможностью определить этиологию ФА. Как представляется, среди возможных препаратов следует назвать антибиотики и противовирусные средства. Однако, до верификации диагноза остается довольствоваться только симптоматической терапией.

Как представляется ответы на решенные вопросы можно получить при дальнейшем исследовании с применением современных методов диагностики.

Заключение

В работе выполнен системный анализ отечественных и зарубежных работ, создана рабочая классификация фетальных нарушений сердечного ритма, удобная для практикующих врачей-акушеров, разработан алгоритм акушерской тактики ведения пациенток с фетальной аритмией и малыми аномалиями развития сердца плода.

В теоретической части работы (введение и первая глава) были проанализированы основные тенденции и определена значимость проблемы ФА и МАРС плода. В ней приведены современные представления по изучаемой проблеме, обозначены разногласия в определении ФА и тактике

ведения беременных с заболеванием сердца у плода. В обзоре литературы убедительно показано отсутствие оптимальной тактики при ФА и МАРС плода, учитывающей не только тип (тахи-/брадикардия) нарушения ритма сердца плода, но и форму (осложненная/неосложненная), срок беременности, наличие/отсутствие эффекта от лечения. Кроме того, предложенные в настоящее время решения изучаемой проблемы сопровождаются высокой (более 30%) перинатальной заболеваемостью и смертностью. Как представляется, ведение беременных с ФА и МАРС плода должно основываться не только и не столько на клинических проявлениях заболевания, а учитывать особенности его патогенеза. С целью определения механизмов возникновения ФА нами был разработан план выполнения исследования, включающий ретроспективный анализ историй болезни пациенток с ФА и МАРС плода, выделения факторов риска и их математико-статистический анализ. В ходе статистической обработки нами выделены 6 значимых факторов риска развития ФА и МАРС плода: 1) иммуновоспалительные заболевания [«средняя», с учетом приведенной погрешности - «относительно сильная» связь ($\chi^2 = 4.091$, $p < 0,05$)]; 2) хронические воспалительные заболевания [«средняя», с учетом приведенной погрешности - «относительно сильная» связь ($\chi^2 = 7.224$, $p < 0,05$)]; 3) ОРВИ во время настоящей беременности [«относительно сильная», с учетом приведенной погрешности - «сильная» связь ($\chi^2 = 11.842$; $p < 0,05$);]; 4) TORCH-инфекция (герпесвирусная инфекция) во время настоящей беременности [«относительно сильная», с учетом приведенной погрешности - «сильная» связь ($\chi^2 = 11.464$; $p < 0,05$);]; 5) угроза прерывания настоящей беременности [«средняя», с учетом приведенной погрешности - «относительно сильная» связь ($\chi^2 = 6.125$; $p < 0,05$);]; 6) вагинит во время настоящей беременности [«средняя», в том числе с учетом приведенной погрешности связь ($\chi^2 = 3.926$; $p < 0,05$)]. Полученные данные позволили нам сделать вывод о значимой роли инфекционно-воспалительных заболеваний в генезе ФА и МАРС плода. Наша гипотеза была подтверждена в ходе детального обследования 84 пациенток

основной и группы сравнения – нами были проанализированы анамнез, течение беременности, данные клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования, особенности родоразрешения, дана оценка перинатальным исходам. Основным критерием определяющим звено патогенеза, и соответственно, врачебную тактику, стало наличие/отсутствие антикардиальных антител в сыворотке крови матери и плода. Полученные результаты ИФА продемонстрировали достоверную разницу в наличии/отсутствии АКАТ у пациенток и плодов основной и группы сравнения ($p \leq 0,01$). Так, у беременных первой группы (с ФА и МАРС плода) АКАТ в значимых титрах были выявлены в 2,5 раза чаще, чем во второй (без сердечной патологии плода) (92,7% и 37,5%), а у плодов различие было более значительным – в 33 раза (82,9% и 2,5%). Причем, специфические АКАТ к клеткам проводящей системы, кардиомиоцитам и их ядрам были определены в основной группе в 3,4 раза чаще, чем в группе сравнения (92,7% против 27,5%); у плодов эти АКАТ были выявлены только в основной группе (82,9% против 0%). Полученные результаты ИФА в совокупности с данными гистологического исследования (воспалительные изменения последов), данными клинико-лабораторного обследования новорожденных (внутриутробное инфицирование) заставляют считать миокардит у плода основной причиной фетального нарушения ритма сердца. Касаясь гипоксии плода, ты мы расцениваем её лишь в качестве триггера нарушений сердечного ритма плода. Так, значение гипоксического влияния на фетальный миокард не было подтверждено ни одним из проведенных нами исследований, а также результатами постнатального обследования новорожденного. При этом, возникновение ФА в родах при отсутствии плацентарной недостаточности, синдрома задержки роста плода, обвития пуповины или истинного узла подтверждает нашу гипотезу о вторичном значении гипоксии в генезе ФА.

В финальном этапе научно-исследовательской работы на основании данных литературы, результатов проведенного исследования и собственного опыта разработан алгоритм акушерской тактики при фетальных нарушениях

сердечного ритма плода. Нами учитывались не только вид аритмии («органическая», «неорганическая»), её форма (постоянная/непостоянная), наличие/отсутствие осложнений, но и гестационный срок, что обуславливает выбор оптимальной акушерской тактики. Так, при непостоянной (пароксизмальной) форме аритмии, как правило, специальная терапия не требуется - беременность следует пролонгировать с мониторингом течения аритмии и маточно-плацентарного и плодового кровотоков. При органической аритмии мы также склоняемся к консервативному ведению пациенток и максимально возможному пролонгированию беременности. Досрочное оперативное родоразрешение необходимо при постоянной форме аритмии, отсутствии эффекта от лечения (по рекомендации кардиолога). В случае «неорганических» нарушений ритма плода консервативное ведение и выжидательная тактика при «неорганических» нарушениях ритма возможна на сроках 22-27 недель, когда нет уверенности в благоприятном перинатальном исходе. В сроки 28-33 недели нами рекомендована активно-выжидательная тактика. При отсутствии эффекта от лечения необходимо от дальнейшего консервативного ведения отказаться в пользу кесарева сечения. В сроки беременности 34 недели и более пролонгирование беременности считаем нецелесообразным, при выборе метода родоразрешения предпочтение следует отдать кесареву сечению. Правильность предложенного алгоритма подтверждают клинические данные: нарушения сердечного ритма сохранились только у одного ребенка (2,3 %), а летальные исходы вообще отсутствовали. И напротив, при длительном течении (и лечении) «неорганическая» ФА более чем у трети плодов или закончилась фатально или сохранилась после рождения (Е.Л.Бокерия, Е.Д.Беспалова, О.Г.Суратова, 2011г.; Е.С.Васичкина, 2017г.).

Как представляется, в настоящем исследовании сделаны лишь первые шаги в решении сложной проблемы фетальной сердечной патологии. Дальнейшие разработки должны быть направлены на уточнение оставшихся неизвестными звеньев патогенеза и этиологии нарушений фетального ритма.

Достичь успеха в этой сложной междисциплинарной проблеме возможно лишь путем проведения совместных научных разработок с участием акушеров-гинекологов, кардиологов, неонатологов, иммунологов и генетиков, что позволит достичь высоких результатов – нулевой перинатальной смертности и здорового поколения.

Выводы

1. Анамнестическими факторами риска развития фетальной аритмии и малых аномалий развития сердца плода являются иммуновоспалительные заболевания [«средняя», с учетом приведенной погрешности - «относительно сильная» связь ($\chi^2 = 4.091$, $p < 0,05$)] и хронические воспалительные заболевания [«средняя», с учетом приведенной погрешности - «относительно сильная» связь ($\chi^2 = 7.224$, $p < 0,05$)].
2. Факторы акушерско-гинекологического анамнеза не оказывают существенного влияния на развития аритмии и МАРС плода [«несущественная», с учетом приведенной погрешности - «слабая» связь ($\chi^2 = 0.170 \div 1.490$; $p \geq 0,05$)].
3. Статистически значимыми факторами риска развития фетальной аритмии и МАРС плода являются перенесенные во время беременности ОРВИ [«относительно сильная», с учетом приведенной погрешности - «сильная» связь ($\chi^2 = 11.842$; $p < 0,05$)], «TORCH-инфекция» (герпесвирусная инфекция) [«относительно сильная», с учетом приведенной погрешности - «сильная» связь ($\chi^2 = 11.464$; $p < 0,05$)], угроза прерывания беременности [«средняя», с учетом приведенной погрешности - «относительно сильная» связь ($\chi^2 = 6.125$; $p < 0,05$)], вагинит [«средняя», в том числе с учетом приведенной погрешности связь ($\chi^2 = 3.926$; $p < 0,05$)].
4. Отсутствует взаимосвязь между нарушениями маточно-плацентарного кровотока и плацентарная недостаточность и фетальной аритмией и малыми аномалиями развития сердца плода ($p \geq 0,05$; $r = - 0,119$).
5. Примененная при ФА активная хирургическая тактика (расширение показаний к кесареву сечению) позволило добиться равной оценки состояния новорожденных (1-я, 5-я мин.) в основной и группе сравнения ($p \geq 0,05$). Таким образом, своевременно выполненное

трансабдоминальное родоразрешение улучшает перинатальные исходы при сердечной патологии плода.

6. Двукратное повышение уровня антикардиальных антител (как стигма иммуновоспалительного повреждения миокарда) в крови беременной и/или плода является основным определяющим маркером сформированных фетальных аритмии и малых аномалий развития сердца. Так, в основной группе у подавляющего числа женщин (92,7%) и плодов (82,9%) выявлено значимое повышение уровня к трём видам специфических [к кардиомиоцитам (а), к ядрам кардиомиоцитов (б), к клеткам проводящей системы (в)] АКАТ. Напротив, в группе сравнения лишь у 2,5% женщин были выявлены только антитела к ядрам кардиомиоцитов (в малом разведении - 1:20), у плодов же такие АКАТ вообще не обнаружены.
7. Предложенная тактика ведения беременных с фетальной аритмией и малыми аномалиями развития сердца плода несмотря на тяжесть состояния этих детей [внутриутробное инфицирование (34%), пороки развития сердца (27%), недоношенность (9%)] способствовала регрессированию ФА после родоразрешения в 97,7% наблюдений при отсутствии летальных исходов.

Практические рекомендации

1. В ходе проведения первичного прегравидарного консультирования выделить факторы риска ФА и МАРС плода, включая обязательное обследование на инфекции TORCH-комплекса.
2. В ходе прегравидарной подготовки провести коррекцию выявленных факторов риска (включая санацию хронических очагов инфекции, противовирусную, иммуномодулирующую терапию) не позднее, чем за 3 месяца до предполагаемой беременности.
3. При возникновении во время беременности ОРВИ и TORCH(герпесвирусная)–инфекции, угрозы прерывания беременности,

вагинита провести своевременную их коррекцию. Для исключения поражения миокарда плода провести исследование материнской периферической крови на антикардиальные антитела.

4. Акушерскую тактику у пациенток с ФА и МАРС плода необходимо выработать с учетом вида аритмии («органическая», «неорганическая»), её формы (постоянная/непостоянная), наличием/отсутствием осложнений и гестационного срока в ходе перинатального консилиума (в котором определяющую роль играет акушер-гинеколог с учетом мнения неонатолога и кардиолога).
5. У беременных с фетальной аритмией до 28 недель следует придерживаться выжидательной тактики – проводить консервативную терапию нарушений сердечного ритма плода. Предпочтительным методом родоразрешения считать роды через естественные родовые пути.
6. При неорганической фетальной аритмии на сроках более 28-36 недель необходимо использовать активную акушерскую тактику - срочное кесарево сечение.
7. Органическая фетальная аритмия на сроках 28-36 недель требует проведения консервативной терапии (включающую антиаритмические и кардиотонические средства, плазмаферез в условиях реанимации по рекомендации кардиолога или иммунолога [нейропротекцию плода до 32 недель и профилактику РДС–на сроке до 34 недель]. При отсутствии эффекта необходимо выполнить срочное кесарево сечение.
8. В сроках 37-40 недель фетальные нарушения сердечного ритма плода требуют срочного трансабдоминального родоразрешения.

Список использованных сокращений

АКАТ – антикардиальные антитела

АФС – антифосфолипидный синдром

ВПС – врожденный порок сердца

ВУИ – внутриутробное инфицирование

КТГ – кардиотокография

МАРС – малые аномалии развития сердца

НР - новорожденный

НРСП – нарушение ритма сердца плода

ПН – плацентарная недостаточность

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

СЗРП – синдром задержки роста плода

СКВ – системная красная волчанка

СССУ – синдром слабости синусового узла

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФА – фетальная аритмия

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Уровень С-реактивного протеина и частота выявления аутоантител к $\alpha 1$ -адренорецепторам у больных с наджелудочковыми тахиаритмиями/ Бекбосынова М.С., Никитина Т.Я., Голицын С.П. и др. // Кардиология 2006; 7: 55—61
2. «Идиопатические» аритмии как симптом латентной болезни сердца: опыт постановки нозологического диагноза с помощью эндомиокардиальной биопсии/ Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А., Зайденов В.А. и др.//Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2010; 1: 56-63 с.
3. Благова О.В. Современные маски миокардита (от клинических синдромов к диагнозу)/ О.В. Благова, А.В. Недоступ//Российский кардиологический журнал №5, 2014:13-22 с.
4. Бокерия Е.Л. Фетальные и неонатальные аритмии (клиника, диагностика, лечение)/ Е.Л. Бокерия//Дисс. на соиск...д-ра мед.наук. Москва 2012:427.
5. Бокерия Е.Л. Фетальные аритмии: результаты диагностики и лечения/ Е.Л. Бокерия, Е.Д.Беспалова//Анналы аритмологии 2008; 2 :19-27с.
6. Бокерия Е. Л. Фетальные органические тахиаритмии: опыт лечения/Е.Л. Бокерия, Е. Д.Беспалова, О. Г.Суратова // Анналы аритмологии. 2011. Т. 8 № 2. С. 36-44.
7. Бокерия Л.А. Состояние вопроса по специальности "детская кардиология"/ Е.Л. Бокерия, М.Р.Туманян, Р.Г Гудкова.//Детские болезни сердца и сосудов.№ 1.2004: 31 -34с.
8. Болсуновский В.А. Гемодинамически значимые нарушения ритма у плода и новорожденного/ В.А.Болсуновский//Материалы семинара «Белые ночи». СПб. 2014.
9. Гавалло В.И. Иммунология репродукции/ В.И. Гавалло – М, изд-во Медицина. 1987г. С.304.

10. Данилов Р.К. Общая и медицинская эмбриология/ Р.К. Данилов, Т.Г.Боровая.-СПб, изд-во Спец Лит, 2003:231.
11. Эндомиокардиальная биопсия из правых камер у детей с прогрессирующими нарушениями ритма и проводимости сердца/Д.Ф.Егоров, А.В.Адрианов, Е.В.Малкина – Ст-Петербург: Человек 2006; 96.
12. Хламидийная инфекция у детей: этиология, эпидемиология, патогенез, клинические проявления/А.М.Запруднов, Л.Н.Мазанкова, К.И.Григорьев, Ю.П. Съемщикова // Российский вестник перинатологии и педиатрии - 2001.- № 5- С. 43-46.
13. Клинический случай диагностики и лечения фетальной тахикардии/Г.Х.Ибрагимов, Я.Е.Терегулова, А.А.Евстратови др.//Практическая медицина. 2016. № 7 (99). С. 49-53.
14. Нарушение сердечного ритма у плода: акушерское видение проблемы. И.В.Игнатко, А.Н.Стрижаков, А.М.Родионоваи др.//МатериалыIXМеждународного конгресса по репродуктивной медицине.. М.: 2015. С. 90-91.
15. Клинические лекции по акушерству и гинекологии под ред. Стрижакова А.Н., Давыдова А.И., Игнатко И.В. Акушерство.Т1. М.:Медицина, 2010: 496.
16. Герпетическая инфекция во время беременности как фактор риска развития электрической нестабильности миокарда у новорожденных. Т.П.Ключник, А.Л.Ларионова, М.А.Школьникова и др.// Педиатрия-2002.- № 1.-С.9-12.
17. Врожденная полная атриовентрикулярная блокада у новорожденного. Клинический случай. Н.Б.Колесникова, А.В.Неретина, Н.В.Артымуки др.//Мать и дитя в Кузбассе. 2015. № 4 (63). С. 49-52.
18. КострицоваО.Н. Фетальные аритмии и постнатальные исходы (опыт перинатального центра республики крым)/О.Н. Кострицова//Практическая медицина. 2017. № 7 (108). С. 126-130.

19. Котлукова Н.П. Фетальные и неонатальные нарушения сердечного ритма и проводимости/Н.П.Котлукова, ХО.М.Хузина, В.Б.Немировский и др.// Педиатрия/2007/Том 86/№2 С. 5-12
20. Котлукова Н.П. Фетальные и неонатальные аритмии/ Н.П. Котлукова, О.М.Хузина, А.В.Прахов//Авторские лекции по педиатрии. В кн.: Кардиология. Т.4. Нижний Новгород 2005.
21. Краева О.А. Случай внутриутробной аритмии у новорожденного/О.А.Краева, А.М.Литвинова,Е.В. Касаткина и др.//Уральский медицинский журнал. 2010. № 5 (70). С. 101-103.
22. Крастелева И.М. Перинатальная гипоксия, ассоциированная с внутриутробными инфекциями: современное состояние проблемы/ И.М.Крастелева //Охрана материнства и детства. 2010. № 1-15. С. 85.
23. Лукьянова И.С. Фетальные тахикардии: данные литературы и случай собственного наблюдения/И.С.Лукьянова, Г.Ф.Медведенко,Е.Д. Жадан и др.//Перинатология и педиатрия. 2016. № 1 (65). С. 22-26.
24. Макаров И.О. Кардиотокография при беременности и в родах: Учебн. Пособие/ И.О.Макаров, Е.В.Юдина// -3-е изд. - М.- «Медпресс-информ», 2014:112.
25. Малкина Е.В. Выбор критериев клинко-инструментальной диагностики и тактики лечения нарушений ритма и проводимости сердца у детей/ Е.В. Малкина//Дисс. На соиск...канд. мед.наук. Санкт-Петербург 2004; 138с.
26. Манухин И.Б. Пропедевтика пренатальной медицины: руководство для врачей/И.Б.Манухин, Л.В.Акуленко, М.И. Кузнецов- М.-«Геотар-Медиа», 2015:320.
27. Недоступ А.В. Клинико-морфологический подход к диагностике «идиопатических» аритмий и синдрома дКМП как основа дифференцированной терапии часть II (лечение)/ А.В. Недоступ,

- О.В.Благова, Е.А.Когани др.//Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014. Т. 10. № 2. С. 195-202
28. Недоступ А.В. Клинико-морфологический подход к диагностике «идиопатических» аритмий и синдрома дкмп как основа дифференцированной терапии часть I (диагностика)/А.В.Недоступ, О.В.Благова, Е.А.Когани др.//Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014. Т. 10. № 1. С. 62-72
29. Недоступ А.В. «Идиопатические» аритмии: возможности комплексной нозологической диагностики и дифференцированного лечения»/ А.В.Недоступ, О.В.Благова, В.А.Сулимови др.// Кардиология. 2014. Т. 54. № 4. С. 28-38.
30. Новикова О.Н. Перинатальные исходы при инфицированной плаценте/О.Н.Новикова, Л.Р.Мустафина, Г.А.Ушаковаи др.//Мать и дитя в Кузбассе. 2015. № 2 (61). С. 14-18.
31. Павлова Н.Н. Малые аномалии развития сердца у плода: факторы риска, критерии диагностики/ Н.Н. Павлова//Дисс. На соиск...канд. мед.наук. Иваново 2006:129.
32. Плетнев Д.Д. Болезни сердца/ Д.Д. Плетнев– Ленинград,: изд-во Биомедгиз 1936: 344.
33. Стрижаков А.Н. Физиология и патология плода/ А.Н.Стрижаков, А.И.Давыдов, Л.Д.Белоцерковцева, И.В.Игнатко-М. изд-во Медицина 2004: 356.
34. Шмитько А.Д. Механизмы и факторы, влияющие на трансплацентарную передачу антител класса IgG в системе мать—плацента—плод/ А.Д.Шмитько, НС.В.овикова, И.И.Бочарова и др.//Российский вестник акушера-гинеколога 6, 2014. 27-31
35. Яковлева М. В. Желудочковые аритмии структурно нормального сердца/ М. В. Яковлева//Клиническая практика №4 -2014; с.73-85.
36. Яковлева М.В. Желудочковые аритмии структурно нормального сердца/ М.В.Яковлева// Национальные рекомендации по

стратификации риска и профилактике внезапной сердечной смерти. М:- Геотар Медиа, 2013.

37. Alsaied T. First-Line Antiarrhythmic Transplacental Treatment for Fetal Tachyarrhythmia: A Systematic Review and Meta-Analysis/ T. Alsaied, S. Baskar, M. Fares et al//J Am Heart Assoc. 2017 Dec 15;6(12)
38. American College of Obstetricians and Gynecologists (2009). ACOG Practice Bulletin No. 106: intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles. *Obstet. Gynecol.* 114 192–202.
39. Avari J. N. Diagnosis and treatment of fetal tachyarrhythmias/ J. N. Avari, E. K. Rhee//US Cardiology, 2006;3(2):1
40. Buyon J.P. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry/J.P. Buyon, R. Hiebert, J. Copelet al// J Am Coll Cardiol. 1998; 31:1658–1666.
41. Buyon J.P. Cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus: guidelines to management, integrating clues from the bench and bedside/ J.P. Buyon, R.M. Clancy, D.M. Friedman//Nat Clin Pract Rheumatol. 2009; 5:139–148.
42. Buyon J.P. Autoimmune associated congenital heart block: integration of clinical and research clues in the management of the maternal /fetal dyad at risk/J.P. Buyon, R.M. Clancy, D.M. Friedman// J Intern Med. 2009; 265:653–662.
43. Terminal fetal heart decelerations and neonatal outcomes/ A.G. Cahill, A.B. Caughey, K.A. Roehl et al//Obstet Gynecol. 2013 Nov;122(5):1070-6.
44. Prenatal diagnosis of long QT syndrome with the superior vena cava-aorta Doppler approach/J. Chabaneix, G. Andelfinger, A. Fournier et al//Am J Obstet Gynecol. 2012; 207:3–7.

45. Chaoui R. New developments in fetal heart scanning: three- and four-dimensional fetal echocardiography/ R. Chaoui, K.S.Heling//Semin Fetal Neonatal Med. 2005;10:567–577.
46. Copel J.A., Buyon J.P., Kleinman C.S. Successful in utero therapy of fetal heart block, *Am J Obstet Gynecol*, 1995;173(5):1384
47. Copel J.A. Management of fetal cardiac arrhythmias/J.A. Copel, A.H. Friedman, C.S. Kleinman// *Obstet Gynecol Clin North Am*, 1997;24(1): 201
48. Creasy R. K. Chapter 23. Fetal cardiac malformations and arrhythmias/ R. K. Creasy, R. Resnik, J.D. Iams- Maternal-fetal medicine. Principles and Practice. PA.: Elsevier Saunders. 2014: 281-325
49. Long QT syndrome-associated mutations in intrauterine fetal death/L. Crotti, T.D. Jester, W.M. White et al//*JAMA*. 2013; 309:1473–1482.
50. Obstetric risk factors for poor neonatal adaptation at birth/ F. Crovetto, M. Fumagalli, A. De Carli et al//*J. Matern. Fetal Neonatal Med*. 2017-31 2429–2435.
51. Arrhythmia Phenotype during Fetal Life Suggests LQTS Genotype: Risk Stratification of Perinatal Long QT Syndrome/ B. F. Cuneo, E.S. P. Theridge, H. Horigome et al//*Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013 October ; 6(5): 946–951.
52. In utero diagnosis of long QT syndrome by magnetocardiography/B.F. Cuneo, S.J.F. Trasburger, S. Yu. et al//*Circulation*. 2013; 128:2183–2191.
53. Normal ECG standards for infants and children/A. Davignon, P. Rautaharju, E. Boisselle, et al//*Pediatr Cardiol* 1979;1:123–31.
54. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association/ M.T. Donofrio, A.J. Moon-Grady, L.K. Hornberger et al// *Circulation*. 2014;129: 512.

55. Fetal tachyarrhythmia treatment remains challenging even if the vast majority of cases have a favourable outcome//B-M. Ekman-Joelsson, M. Mellander, L. Lagnefeldt, S-E. Sonesson//Acta Paediatr. 2015;104:1090–1097.
56. The efficacy of flecainide versus dioxin in the management of fetal supraventricular tachycardia/I.M.Frohn-Mulder, P.A.Stewart, M.Witsenburg et al//Prenat Diagn, 1995;15(13): 1297
57. Gerry D. P. Unruptured vasa previa with anomalous umbilical cord formation. A case of postpartum physician tachycardia/ D. P.Gerry//Canadian Family Physician. Le Médecin de famille canadien | Vol 59 2013 1076-1078
58. Fetal diagnosis of left ventricular aneurysm: a case report/L.Giacobbe, P.Williams, K.Ramin, S. Sivanandam//American journal of perinatology rep. 2011, 1:91-94.
59. Recommended standards for fetal magnetocardiography/B.Grimm, J.Haueisen, M.Huotilainen et al// Pacing.Clin.Electrophysiol. 26(11), 2003
60. Groves A.M.M. Therapeutic trial of sympathomimetics in three cases of complete heart block in the fetus/ A.M.M.Groves, L.D.Allan, E. Rosenthal//Circulation, 1995;92:3394
61. Perinatal management and long-term cardiac outcome in fetal arrhythmia/ N.D.Hahurij, N.A. Blom, E.Lopriore et al//Early Human Dev. 2011;87:83–87.
62. Fetal arrhythmias: a clinical review/J.Hajdu, B.Pete, A.Harmath et al//Donald school journal of ultrasound in obstetrics and gynecology. 2009; 3(2): 25-27.
63. Heinonen S. Reproductive risk factors of fetal asphyxia at delivery: a population based analysis/ S.Heinonen , S.J. Saarikoski// Clin. Epidemiol. 2001 54 407–410.
64. Prognostic impact of hs-CRP and IL-6 in patients with persistent atrial fibrillation treated with electrical cardioversion/K.M.Henningsen,

- S.K.Therkelsen, H.Bruunsgaard et al//Scand J Clin Lab Invest 2009; 9: 1—8.
- 65.Fetal presentation of long QT syndrome--evaluation of prenatal risk factors: a systematic review/S.Ishikawa, T.Yamada, T.Kuwata et al//Fetal DiagnTher. 2013; 33:1–7.
- 66.. Comparison of transplacental treatment of fetal supraventricular tachyarrhythmias with digoxin, flecainide, and sotalol: results of a nonrandomized multicenter study/ E.T. Jaeggi, J.S. Carvalho, E. De Groot et al//Circulation. 2011;124:1747–1754.
- 67.Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block. A single institution's experience of 30 years/E.T.Jaeggi,R.M. Hamilton, E.D. Silverman et al//J Am Coll Cardiol. 2002; 39:130–137.
- 68.Jaeggi E.T.Fetal Brady- and Tachyarrhythmias: New and Accepted Diagnostic and Treatment Methods/E.T.Jaeggi, M.Nii//Semin Fetal Neonatal Med (2005);10(6): pp. 504-514.
- 69.Fetal cardiac arrhythmias: diagnosis and therapy. In: High risk pregnancies: Management options. Chapter 15. 4th Edition/D.James, Ph.J.Steer, C.P.Weiner, B. Gonik - PA.: Elsevier Saunders, 2011:239-253
- 70.Different types of variable decelerations and their effects to neonatal outcome/M. Kazandi, F.Sendag, F. Akercan et al//Singapore Med J. 2003 May;44(5):243-7.
- 71.Killen S. Pediatric prenatal diagnosis of congenital heart disease/ S. Killen, A.S. Mouledoux, J.H. Kavanaugh-McHugh//Current Opinion in Pediatrics:October 2014 - Volume 26 - Issue 5 - p 536-545.
- 72.Frequency and quantity of the parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsies from patients with suspected myocarditis or idiopathic left ventricular dysfunction/R.M. Klein, H.Jiang, D.Niederacher et al.//Z Kardiol 2004;93: 4: 300—309. 21.

73. Kleinman C.S. Cardiac arrhythmias in the human fetus/ C.S. Kleinman, R.A. Neghme// *Pediatr Cardiol*, 2004;25(3):234
74. Longterm prognostic value of baseline C-reactive protein in predicting recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion/ P. Korantzopoulos, K. Kalantzi, K. Siogas, J.A. Goudevenos// *Pacing Clin Electrophysiol* 2008; 31: 10: 1272—1276.
75. Review of diagnosis, treatment, and outcome of fetal atrial flutter compared with supraventricular tachycardia/ M. Krapp, T. Kohl, J.M. Simpson et al// *Heart*. 2003;89:913–917.
76. Larmay H.J. Differential Diagnosis and Management of the Fetus and Newborn with an Irregular or Abnormal Heart Rate/ H.J. Larmay, J.F. Strasburger// *Pediatr. Clin. North Am* (2004);51(4): pp. 1033-1050.
77. Autoantibody-mediated cardiac arrhythmias: mechanisms and clinical implications/ P.E. Lazzerini, P.L. Capecchi, F. Guideri et al// *Basic Res Cardiol* 2008; 103: 1: 1—11.
78. Lear C.A. Biphasic changes in fetal heart rate variability in preterm fetal sheep developing hypotension after acute on chronic lipopolysaccharide exposure/ C.A. Lear// *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2014 Aug 15;307(4)
79. Diurnal rhythm of fetal heart rate in third trimester of pregnancy/ S.F. Li, Y. Wang, G.F. Li, Y.Y. Zhao// *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2018 Dec 25;53(12):849-854
80. Nilsson M.F. The effect on rat embryonic heart rate of Na⁺, K⁺, and Ca²⁺ channel blockers, and the human teratogen phenytoin, changes with gestational age/ M.F. Nilsson, H. Ritchie, W.S. Webster// *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2013 Oct;98(5):416-27.
81. Fetal bradycardia associated with maternal hypothermia after fetoscopic repair of neural tube defect/ D.G. Mann, A.A. Nassr, W.E. Whitehead et al// *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Mar;51(3):411-412.

82. Influence of maternal exercise on fetal heart response during labor and delivery/S.McDonald,N.A. Satterfield,L.E. May et al// 2018 Aug 13;1(10):81.
83. Diagnosis and outcome in congenital ventricular diverticular and aneurysms/E.Marijon, O. P. Fermont et al// J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 131: 433-437
84. Merz E. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology/ E.Merz// Vol.1: Obstetrics. Stuttgart, New York: Thieme; 2005;636.
85. Fetal and neonatal atrial arrhythmias: an association with maternal diabetes and neonatal macrosomia/J.I Pike,A. Krishnan, J.Kaltman, M.T.Donofrio// Prenat Diagn. 2013 Dec;33(12):1152-7.
86. Clinical implications of fetal magnetocardiography/H.W.Quartero, J.G.Stinstra, E.G.Golbach et al.// Ultrasound Obstet Gynecol, 2002;20(2):142
87. Ross M.G. Labor and fetal heart rate decelerations: relation to fetal metabolic acidosis/ M.G. Ross// Clin Obstet Gynecol. 2011 Mar;54(1):74-82.
88. Sadler T.W. Langman's Medical Embryology. 12-th edition. /T.W. Sadler - Lippincott Williams & Wilkins, 2012; 386 pp.
89. Perinatal arrhythmias/ N.Sekarski, E.J.Meijboom, S.Di Bernardo et al// Eur J. Pediatr. 2014 Aug;173(8):983-96.
90. Sholapurkar S.L. Critical evaluation of American categorization of fetal heart rate (FHR) decelerations and three tier classification—Shortcomings, contradictions, remedies and need for debate/ S.L. Sholapurkar// Open J Obstet Gynecol. 2013; 3, 362–370.
91. Sholapurkar S.L. Categorization of fetal heart rate decelerations in American and European practice: Importance and imperative of avoiding framing and confirmation biases/ S.L.Sholapurkar// J Clin Med Res. 2015; 7, 672–680.
92. Sholapurkar S.L. Is the hypothesis that the commonest fetal heart rate decelerations are caused by peripheral chemoreflex due

- to fetal hypoxaemia correct?/S.L. Sholapurkar//J Physiol. 2017 Sep 1;595(17):6077-6080.
93. Silverman E.D. Congenital heart block and neonatal lupus erythematosus: Prevention is the goal/ E.D. Silverman//J Rheumatol, 1993;20:1101
94. Simpson J.M. Fetal Tachycardias: Management and Outcome in 127 consecutive cases/ J.M. Simpson, G.K. Sharland // Heart (1998);79(6): pp. 576-581.
95. Simpson L.L. Fetal Supraventricular Tachycardias: Diagnosis and Management/ L.L. Simpson//Semin Perinatol (2000);24(5): pp. 360-372.
96. Singh G.K. Management of Fetal Tachyarrhythmias/G.K. Singh//Cur Treat Options Cardiovasc. Med. (2004);6(5): 399-406.
97. The fetal circadian rhythm in pregnancies complicated by pregestational diabetes is altered by maternal glycemic control and the morning cortisol concentration/J. Sletten, A. Lund, C. Ebbing et al//Chronobiol Int. 2019 Jan 8:1-12.
98. Strasburger J.F. Prenatal Diagnosis of Fetal Arrhythmias/ J.F. Strasburger//Clin Perinatol (2005);32(4): pp. 891-912.
99. Flecainide versus digoxin for fetal supraventricular tachycardia: comparison of two drug treatment protocols/S. Sridharan, I. Sullivan, V. Tomek et al//Heart Rhythm. 2016;13:1913–1919.
100. High-dose flecainide is the most effective treatment of fetal supraventricular tachycardia/ B. Strizek, C. Berg, I. Gottschalk et al// Heart Rhythm. 2016;13:1283–1288.
101. Genetically encoded probes provide a window on embryonic arrhythmia/Y.N. Tallini, K.S. Greene, B. Shui et al//Methods Mol Biol. 2014;1092:195-219.
102. Tanel R.E. Fetal and Neonatal Arrhythmias/R.E. Tanel, L.A. Rhodes// Clin Perinatol (2001);28(1): pp. 187-207.
103. Management, outcome, and follow-up of fetal tachycardia/A.D. Van Engelen, O. Weijtens, J.I. Brenner et al// J Am Coll Cardiol, 1994;24(5):1371

104. Diagnosis and treatment of fetal arrhythmia\ A.Wacker-Gussmann , J.F.Strasburger, B.F.Cuneo, R.T.Wakai//Am J Perinatol. 2014 Aug;31(7):617-28
105. Fetal arrhythmias associated with cardiac rhabdomyomas/A.Wacker-Gussmann,J.F. Strasburger,B.F. Cuneo et al// Heart Rhythm. 2014 Apr;11(4):677-83.
106. Fetal cardiac time intervals in healthy pregnancies - an observational study by fetal ECG (Monica Healthcare System)/A.Wacker-Gussmann , C. Plankl,M. Sewald et al.// J Perinat Med. 2018 Aug 28;46(6):587-592.
107. Prenatal screening of fetal ventriculoarterial connections: benefits of 4D technique in fetal heartimaging/Y.Wang, M.Fan,F.A. Siddiqui et al//Cardiovasc Ultrasound. 2017 Jun 23;15(1):17.
108. Magnetophysiologic and echocardiographic comparison of blocked atrial bigeminy and 2:1 atrioventricular block in the fetus/D. L.Wiggins, J. F.Strasburger,N. L. Gotteiner et al// Heart Rhythm. 2013 August ; 10(8): 1192–1198
109. Yuan S.M. Fetal Cardiac Interventions /S.M.Yuan //Pediatr.Neonatol. 2014 Jul 23.
110. ZaidiA.N.Treatment of fetal and neonatal arrhythmias/ A.N.Zaidi, P.S.Ro// US Cardiology, 2006;3(2):1-4.
111. Nerves projecting from the intrinsic cardiac ganglia of the pulmonary veins modulate sinoatrial node pacemaker function/M.Zarzoso, K.Rysevaite, M. L.Milstein et al// Cardiovascular Research (2013) 99, 566–575
112. Prenatal screening of fetal ventriculoarterial connections: benefits of 4D technique in fetal heartimaging/Y. Wang, M. Fan, F.A.Siddiqui et al.// Cardiovasc Ultrasound. 2017 Jun 23;15(1):17.
113. Magnetophysiologic and echocardiographic comparison of blocked atrial bigeminy and 2:1 atrioventricular block in the fetus/D. L. Wiggins, J.

- F. Strasburger, N. L. Gotteiner et al//Heart Rhythm. 2013 August ; 10(8):
1192–1198
114. Yuan S.M. Fetal Cardiac Interventions/ S.M.Yuan//
Pediatr.Neonatol. 2014 Jul 23.
115. ZaidiA.N. Treatment of fetal and neonatal arrhythmias/ A.N.Zaidi,
P.S.Ro// US Cardiology, 2006;3(2):1-4.
116. Nerves projecting from the intrinsic cardiac ganglia of the pulmonary
veinsmodulate sinoatrial node pacemaker function/ZM.arzoso, K. Rysevaite, M.
L. et al// Cardiovascular Research (2013) 99, 566–575

Информация для пациента

Уважаемая пациентка!

Вас приглашают принять участие в исследовании в рамках диссертационной работы «Дифференцированный подход к акушерской тактике при малых аномалиях развития сердца плода и фетальной аритмии».

Исследование проводит соискатель кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, врач-акушер-гинеколог Родионова Александра Михайловна под руководством член-корреспондента РАН, профессора кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) д.м.н. Игнатко Ирины Владимировны.

Пожалуйста, внимательно прочтите этот документ, в нем содержится информация об исследовании, возможных рисках. Все интересующие Вас вопросы Вы можете обсудить с врачом и при желании с близкими людьми. После того, как Вы ознакомитесь с данным документом и примете решение участвовать в исследовании, Вам нужно будет поставить подпись и дату в «Форме информированного согласия» на двух экземплярах. Один подписанный и датированный экземпляр «Информации для пациента с формой информированного согласия» останется у Вас.

Участие в исследовании добровольное, если Вы откажетесь, или, подписав согласие, измените свое решение в любое время в ходе исследования без объяснения причин, это не повлияет на качество оказания Вам медицинской помощи.

Вас приглашают участвовать в этом исследовании, потому что настоящая работа позволит улучшить результаты оказания акушерской помощи.

Цель исследования определить значимые факторы формирования фетальной аритмии и малых аномалий развития сердца плода.

В исследовании планируется к участию 80 человек.

В ходе исследования будут проанализированы данные Вашей обменной карты, и истории болезни. После стандартной процедуры забора у Вас крови из локтевой вены и после родов крови из пуповины для обычного стационарного обследования, после его проведения остаток материала будет исследован в лаборатории. После обработки препаратов (окрашивания, добавления специальных меток) определяют маркеры различных инфекционно-воспалительных заболеваний путем выполнения электронной микроскопии.

Спустя несколько дней врач донесет до Вас информацию о полученных данных.

Вам сразу же сообщат, если в ходе исследования появится дополнительная информация, которая может повлиять на Ваше согласие продолжать участие в исследовании.

Дополнительные риски при проведении исследования отсутствуют.

Никаких материальных затрат на проведение этого исследования не требуется.

Польза проводимого исследования: подробное исследование иммунологического статуса, что позволит выявить причину фетальной аритмии или малых аномалий развития сердца плода или исключить эти заболевания.

Ваша фамилия и другие сведения личного характера не будут указываться в отчетах и публикациях, связанных с этим исследованием. Вы имеете право получить доступ к информации о состоянии своего здоровья.

Конфиденциальность информации о Вас будет защищена действующими законодательными и нормативными актами РФ.

Контактные телефоны, по которым Вы можете получить дополнительную информацию:

Врач акушер-гинеколог – Родионова Александра Михайловна, тел. 8(499)246-67-41.

Член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор – Игнатко Ирина Владимировна тел.: 8(499)246-67-41.

Исследование проводится на базе родильного дома при ГКБ им.С.С.Юдина. Адрес: Коломенский проезд, 4. Тел.: +7(499)7823045

Спасибо за Ваше внимание к этой информации.

Форма информированного согласия

Я _____

прочитала информацию о научном исследовании «Дифференцированный подход к акушерской тактике при малых аномалиях развития сердца плода и фетальной аритмии» и я согласна в нем участвовать.

Мне была предоставлена возможность задать любые вопросы о моем участии в исследовании и получить на них ответы, и у меня было достаточно времени, чтобы принять решение о добровольном участии в исследовании.

Я понимаю, что могу в любое время по моему желанию отказаться от дальнейшего участия в исследовании и если я это сделаю, то это не повлияет на мое последующее лечение и внимание врачей.

Я даю свое согласие на хранение и обработку своих персональных данных в соответствии с действующим законодательством РФ.

Я добровольно соглашаюсь, чтобы мои данные, полученные в ходе исследования, использовались в научных целях и были опубликованы с условием соблюдения правил конфиденциальности.

Я получила экземпляр «Информации для пациента с формой информированного согласия».

Ф.И.О. пациента/пациентки

(печатными буквами)

Подпись пациента/пациентки

Родионова А.М.

Ф.И.О. врача-исследователя

Подпись врача-исследователя

Дата

Дата