

Родионова Александра Михайловна

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К АКУШЕРСКОЙ ТАКТИКЕ ПРИ
МАЛЫХ АНОМАЛИЯХ РАЗВИТИЯ СЕРДЦА ПЛОДА И ФЕТАЛЬНОЙ АРИТМИИ**

14.01.01 –Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

Член- корреспондент РАН, профессор РАН
доктор медицинских наук, профессор

Игнатко Ирина Владимировна

Официальные оппоненты:

Кузьмин Владимир Николаевич—доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра репродуктивной медицины и хирургии факультета последипломного образования, профессор кафедры

Серова Ольга Федоровна – доктор медицинских наук, профессор, главный врач ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр»; ГНЦ ФГБУ РФ ФМБА им. А.И. Бурназяна, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области (ГБУЗ МО МОНИИАГ)

Защита диссертации состоится _____ 2020 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.03 в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119 034, г. Москва, Зубовский бул., д. 37/1 и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан _____ 2019 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.040.03

доктор медицинских наук,
профессор

Шулутко Александр Михайлович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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).

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.

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.

Работа выполнена по плану НИР «Совершенствование образовательных технологий додипломного и последипломного медицинского и фармацевтического образования» ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с государственной регистрацией № 012 011 682 37.

Цель и задачи планируемого исследования.

Цель исследования: 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.

Задачи исследования:

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 гипоксии по данным КТГ 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;

Научная новизна

Впервые в ходе ретроспективного анализа выделены инфекционно-воспалительные факторы риска ФА и МАРС.

Впервые изучено в материнской и пуповинной крови содержание специфических антимиокардиальных (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», «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.

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, вагинит во время настоящей беременности;
- 2) основной причиной неорганических фетальных аритмий является иммуновоспалительное повреждение миокарда плода. Двукратное повышение уровня антикардиальных антител в крови беременной и/или плода является основным определяющим маркером сформированных фетальных аритмий 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.

Апробация результатов исследования

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 конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке: Глобальная интеграция современных исследований в медицину и образовательное пространство» (г. Москва, 2016г.)
- XI, XII, XIII, XIV конгрессе РАСМП (г. Москва, 2016-2019 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.)

Проведение диссертационного исследования одобрено Локальным Комитетом по этике Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (протокол №06-17 от 12 июля 2017 г.)

Тема диссертации утверждена на заседании кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России, протокол №14 от 03 июня 2015 г.

Апробация диссертации проводилась на заседании кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № от 27 июня 2019г.

Личный вклад автора

Автор принимала непосредственное участие в выборе направления исследования, постановке задач, клиническому обследованию и лечению, 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.

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 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), школы мастерства «Медицина плода», а также в обучении клинических интернов, ординаторов и аспирантов, слушателей: акушеров-гинекологов.

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 паспорту специальности «акушерство и гинекология».

Объём и структура диссертации.

Диссертация состоит из введения, 4-х глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования и обсуждение результатов), выводов, практических рекомендаций, библиографии и приложения.

Диссертация написана на русском языке в объеме 147 страниц машинописного текста, иллюстрирована 12 таблицами, 55 рисунками и 2 клиническими примерами. Библиографический указатель содержит 116 источников (36 отечественных и 80 зарубежных).

Публикации по теме диссертации.

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, в том числе 4 в журналах индексированных в системе Scopus, 8 в журналах, входящих в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендованных ВАК при Минобрнауки для кандидатских диссертаций.; 5 - в материалах зарубежных конференций. Патент на изобретение «Алгоритм ведения беременных при «органических» и «функциональных» фетальных аритмиях» № 2702448 от 28.12.2018г.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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.

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 ряда плодов выявлены пороки развития сердца (тетрада Фалло, транспозиция и двойное отхождение магистральных сосудов, коарктация аорты, общий артериальный проток, кардиомегалия, гипоплазия сердца, дефект межжелудочковой перегородки, стеноз аортального клапана, атрезия трикуспидального и клапана легочной артерии), причем у 4 он был сочетанный. Малые аномалии развития

сердца были у 6 (13,6%) плодов – гиперэхогенные фокусы желудочков, митрального и трикуспидального клапанов, дополнительные папиллярные мышцы правого желудочка. Все виды МАРС и нарушений ритма были диагностированы с помощью стандартного УЗИ, эхокардиографии плода. Кардиотокографическое исследование после 20 недели беременности служило лишь ориентировочным методом, позволившим определить изменение частоты сердечных сокращений плода. Все пациентки с органическими изменениями сердца плода консультированы в специализированных кардиологических клиниках кардиологом/кардиохирургом, где им были рекомендованы метод родоразрешения и дальнейшее хирургическое лечение (в случае больших пороков развития сердца); 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.

В *группу сравнения* были включены 40 беременных без аномалий развития сердца и нормальным сердечным ритмом у плода с целью определения значимости серологических маркеров миокардита. Возраст пациенток (21÷43 года; М 29,8±0,99) и срок беременности (31÷41 неделя; М 37±1,07) не отличались от таковых в основной группе ($t= 0,9$; $p>0,5$ и $t= 0,8$; $p> 0,5$ соответственно).

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. Подробно изучались семейный (ранняя, внезапная, необъяснимая смерть родственников, аритмии), гинекологический (осложнения беременности, воспалительные и опухолевые заболевания, мастопатия) и аллергологический анамнезы; возможные перенесенные инфекции (хронический тонзиллит, тонзилэктомия, герпесвирусная инфекция, ОРВИ, гнойные процессы), иммунодефицит, иммуновоспалительные заболевания, тиреотоксикоз.

Анамнез основного заболевания: время возникновения (нед. беременности), связь дебюта заболевания с инфекцией (лихорадка), приемом алкоголя и другими факторами, скорость прогрессирования заболевания, специфическая терапия (кортикостероиды, антибиотики, др.), ее эффект.

Стандартное лабораторное обследование: клинический, биохимический анализы крови матери и новорожденного, электрофорез белков, СРБ, маркеры вирусных гепатитов В и С, антитела к ВИЧ, серодиагностика сифилиса, коагулограмма, уровень тиреоидных гормонов (по показаниям).

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

УЗИ плода, *плодово-плацентарного кровотока (цветовой доплеровский режим, стандартный протокол)* выполнялось всем пациенткам во II-м и III-м и триместрах. Детальное *УЗИ* сердца плода: доплерометрия маточных артерий и плодового (аорта, артерии пуповины и спинномозговые, венозный проток) кровотока.

Для выявления причины фетальных МАРС и «неорганических» нарушений ритма дополнительно определяли уровень антикардиальных антител в крови плода (забор крови из пуповины) и матери. Аналогичное исследование произведено у пациенток с пороками

развития сердца плода (определение титра антител к антигенам эндотелия, кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры, волокон проводящей системы сердца). Определяли также специфический антинуклеарный фактор (АНФ) с антигеном сердца быка. Применён метод иммунофлюоресцентного анализа с использованием чистых антител против IgG и IgM человека, меченых флюоресцеинизотиоцианатом (ФИТЦ). 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 оценивали в совокупности. Для математико-статистического анализа влияния качественных факторов использовался метод 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 исследования, обсуждение

У пациенток **ретроспективной группы** в семейном анамнезе отсутствовали данные о какой-либо кардиологической или другой тяжелой патологии у родственников. При этом примерно у половины (47,6%) самих беременных имелись хронические воспалительные заболевания (пиелонефрит, тонзиллит), отмечались миопия (в 30,9%), аллергия (19%), заболевания щитовидной железы (14,2%), пролапс митрального клапана I-II ст. (9,5%), блокада левой ножки пучка Гиса (2,3%), псориаз, хронические вирусные гепатиты В, С. У 21% пациенток были эрозия шейки матки, у самопроизвольный 19 % в анамнезе – самопроизвольный аборт, у 14% - хр. сальпингоофорит и кисты яичников.

Беременность почти у всех (92,8%) пациенток протекала на фоне бактериального вагиноза и/или TORCH-инфекции, ОРВИ была у 31%. Отмечались угроза прерывания беременности (52,4%), ранний токсикоз (16,6%), отеки беременных (45,2%), преэклампсия ср. степени (19%), бессимптомная протеинурия [(среднее значение – 0,63 г\л, через 24-48 час после родов (9,5%)].

Изменения лабораторных показателей у беременных ретроспективной группы.

У 35,7% пациенток с МАРС и ФА наблюдали лейкоцитоз (до 15×10^9 /л) и сдвиг формулы в сторону молодых форм. Скоррегированную задолго до появления ФА и формирования МАРС или возникшую после их манифестации анемию (Hb порядка $101 \div 108$ г/л) у 21,4% беременных мы не связывали с собственно фетальной аритмией и малыми аномалиями развития плода. У 40,5% (против 14,2% с отрицательным результатом) пациенток выявлены антитела к TORCH-комплексу ($p=0.001$) - таким образом, у 73,9% обследованных женщин выявлены инфекции TORCH-комплекса. Подчеркнем, что другие 45,2% беременных на амбулаторном этапе не проверялись на наличие TORCH-инфекции. У 83% беременных с МАРС и аритмией плода отмечался неспецифический вагинит (в пробах из влагалища и шейки матки выявлены *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus saprophytis*, *Staphylococcus coagulase*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, грибы рода *Candida*, а также их ассоциации; количество лейкоцитов в пробах варьировалось от 15 до 200 ед. в поле зрения).

Кардиотокография оценивалась по двум шкалам – Krebs, Fisher и 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 14,2% пациенток,

сомнительный – у 38 %, патологический – у 47,6% пациенток. КТГ у пациенток с МАРС выявила лишь незначительные изменения – экстрасистолию («выпадения» участков кривой). 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 кардиотокограммы 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: 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 (критическое компенсированное) составила $5,8 \pm 0,23$ 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». Кроме того, ни у одной беременной с неорганическими ФА не был зафиксирован «нормальный» тип КТГ по классификации Figo.

В ходе УЗИ у 4,7% пациенток выявлен СЗРП 1 ст., у 19% беременных - изменение количества околоплодных вод (маловодие -49,5%, многоводие -49,5%. Изменений в качестве околоплодных вод отмечено не было. Гемодинамические нарушения в системе МПП выявлены у 16,7% пациенток, причем у 11,9% - на госпитальном этапе.

При ультразвуковом исследовании сердца плода 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) (рис. 1,2).

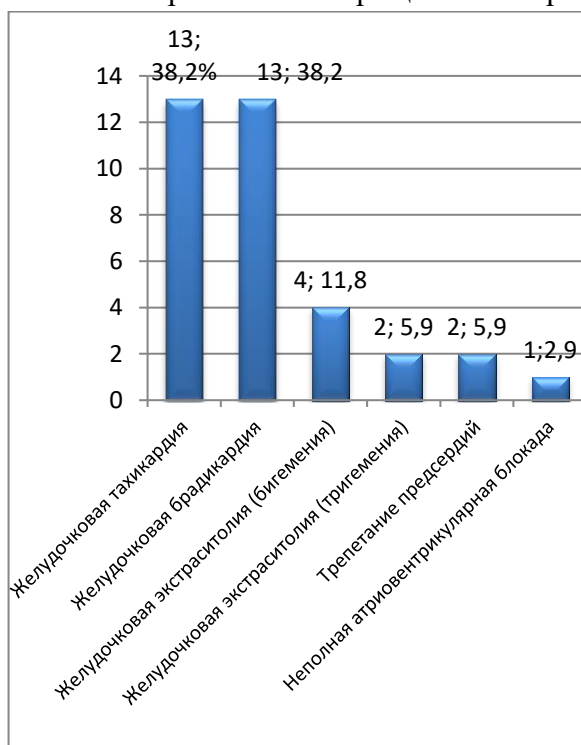


Рисунок 1. Частота «неорганических» нарушений сердечного ритма у пациенток ретроспективной группы.

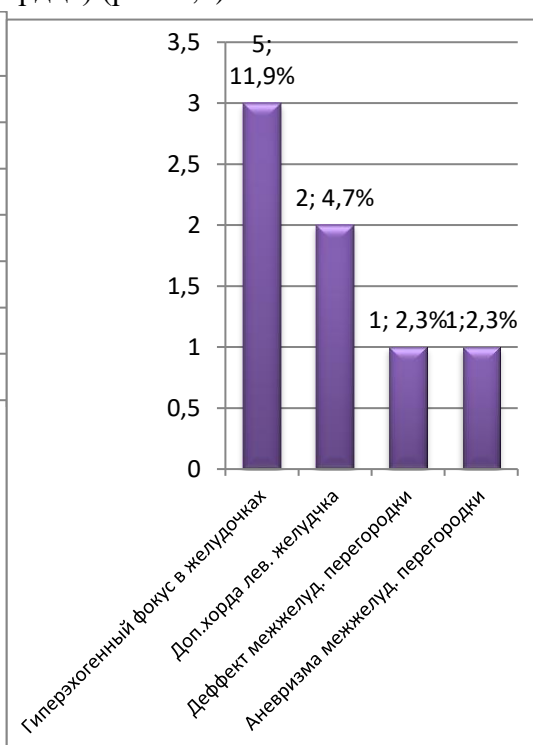


Рисунок 2. Структура МАРС плода в ретроспективной группе.

Исходы беременности

Подавляющему числу (95,3%) числу пациенткам по показаниям (острая и хроническая гипоксия плода) выполнено кесарево сечение, родоразрешение через естественные родовые пути (4,7%). Оценка по Апгар на 1-ой мин. составила 5 ÷ 8 бал., на 5-ой мин. – 7 ÷ 9 бал. (М на 1-ой мин. – 7±0,13 бал., на 5-ой мин. – 8,24±0,12 бал.). У 33,3% новорожденных была выявлена внутриутробная инфекция различной локализации. У 95,2% из них сразу восстановился нормальный ритм (в постнатальном периоде аритмия сохранялась лишь у двух - 4,7%). 54,7% ребенка были помещены в отделении реанимации, 28 % детей продолжили лечение в многопрофильных стационарах.

При гистологическом исследовании 14 последов в 12 (85,8%) препаратов выявили воспалительные изменения структур плаценты - полиморфно-клеточную инфильтрацию стенок сосудов, вартонова студня, хориальной оболочки, выраженную инфильтрацию всех слоев оболочек, децидуит, хорионит, хорионамнионит, интервиллузит, фундуит, фуникулит, мембранит, интервиллузит и инфильтрацию децидуального слоя. У двух плацент отмечены компенсаторные (пролиферация) изменения ворсин и синцитиотрофобласта с умеренно выраженными дистрофическими изменениями тканей.

С целью выделения значимых факторов риска ФА и МАРС плода мы провели математико-статистический анализ. 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»; 2) «хронические воспалительные заболевания». 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). Четвертый фактор - «угроза прерывания беременности» («средняя», с учетом приведенной погрешности - «относительно сильная» связь). Пятый фактор - «ОРВИ», шестой - «TORCH-инфекция» («относительно сильная», с учетом приведенной погрешности - «сильная» связь) (табл. 1,2). Примечание: у всех выделенных пяти факторов обозначен характер связи с развитием ФА и МАРС плода.

Таблица 1

Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска

Критерии Факторы риска	χ^2	Уровень значимо сти	χ^2 (с поправк ой Йейтса)	Уровень значимо сти	χ^2 (с поправко й на правдопо добие)	Уровень значимо сти	Точный критерий Фишера (двусторонн ий)	Уровень з начимост и	Минимал ьное 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-	4.091	0.044	0.575	0.449	NaN	1.000	0.20000	p<0,05	0.20

воспалительные заболевания									
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 2

Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом

	Критерий ϕ 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. Заб-я, ассоциированные с нарушениями соединительной ткани	Слабая	0.112	Слабая	0.111	Слабая	0.158
3. Хронические воспалительные заб-я	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. Сальпингофорит	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	Относительно сильная	0.492	Относительно сильная	0.441	Сильная	0.624
7. TORCH-инфекция	Относительно сильная	0.470	Относительно сильная	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	Несущественная	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.

Проведенное исследование ретроспективной группы позволило сделать вывод о значении 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, 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, все они (включая «угрозу прерывания настоящей беременности») могут сформировать один блок-фактор – «иммуновоспалительный». В пользу сформулированной гипотезы о роли инфекционно-воспалительного фактора возникновения ФА и МАРС плода свидетельствуют также результаты гистологического исследования, согласно которым в 86 % исследуемых последов выявлены воспалительные изменения тканей.

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 (IgGи 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 с дизритмией и/или МАРС плода. Используя такую выборку мы планировали выявить патогенетически значимые факторы возникновения ФА и МАРС плода.

Основная группа

Также как и у больных ретроспективной группы в семейном анамнезе не было выявлено тяжелой сердечно-сосудистой патологии у родственников. В соматическом анамнезе у пациенток основной группы наиболее часто отмечены миопия различной степени тяжести, хронический тонзиллит и пиелонефрит, хроническая артериальная гипертензия и варикозная болезнь нижних конечностей. Пороки сердца были у 4 (9%) беременных (пролапс митрального клапана I-II ст., открытый артериальный проток) (рис.3). *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 9% пациенток - первичное бесплодие, у одной – вторичное (обусловленные мужским фактором), 4,5% забеременели в результате ЭКО. Отмечались также ранние (5 – 9 недель) самопроизвольные выкидыши, привычное невынашивание беременности (4,5%). 20,4% пациенток перенесли более 2-х аборт на ранних сроках,

что позволяет рассматривать их в качестве одной из значимых причин хронического эндометрита. У 9% женщин в анамнезе «кесарево сечение» (тазовое предлежание крупного плода мужского пола, первичная слабость родовой деятельности и преждевременные роды) (рис.4)

Течение настоящей беременности у беременных основной группы

Первая половина беременности сопровождалась (как и в ретроспективной группе) угрозой прерывания беременности, ранним токсикозом легкой и ср. тяжести, потребовавших госпитализации(29,5%). Во второй половине отмечались угроза прерывания беременности, отеки и умеренную преэклампсию (цифры А/Д не выше 130\80 мм рт. ст.), анемия легкой ст. Гестационные артериальная гипертензия и сахарный диабет были у 6,8% беременных. Воспалительные заболевания [пиелонефрит (15,9%) и вагинит (59%)] потребовали антибактериальной терапии в42,4%. Треть беременных перенесли ОРВИ на разных сроках беременности. Отметим, что особенности манифестации ФА и МАРС плода после перенесенной острой вирусной инфекции были аналогичны описанному у пациенток ретроспективной группы ($r=0.653$, $p<0,05$). Данные по особенностям течения беременности у пациенток основной группы представлены на рисунке 5. У 9 (20,5%) беременных на амбулаторном/госпитальном этапах выявлен незначительный ($12\div 15 \times 10^9/\text{л}$) лейкоцитоз и небольшое ($98\div 108 \text{ г/л}$) снижение гемоглобина. У 4,5% беременных (при отсутствии других симптомов преэклампсии) выявлена незначительная (120 и $154 \times 10^9/\text{л}$) тромбоцитопения.

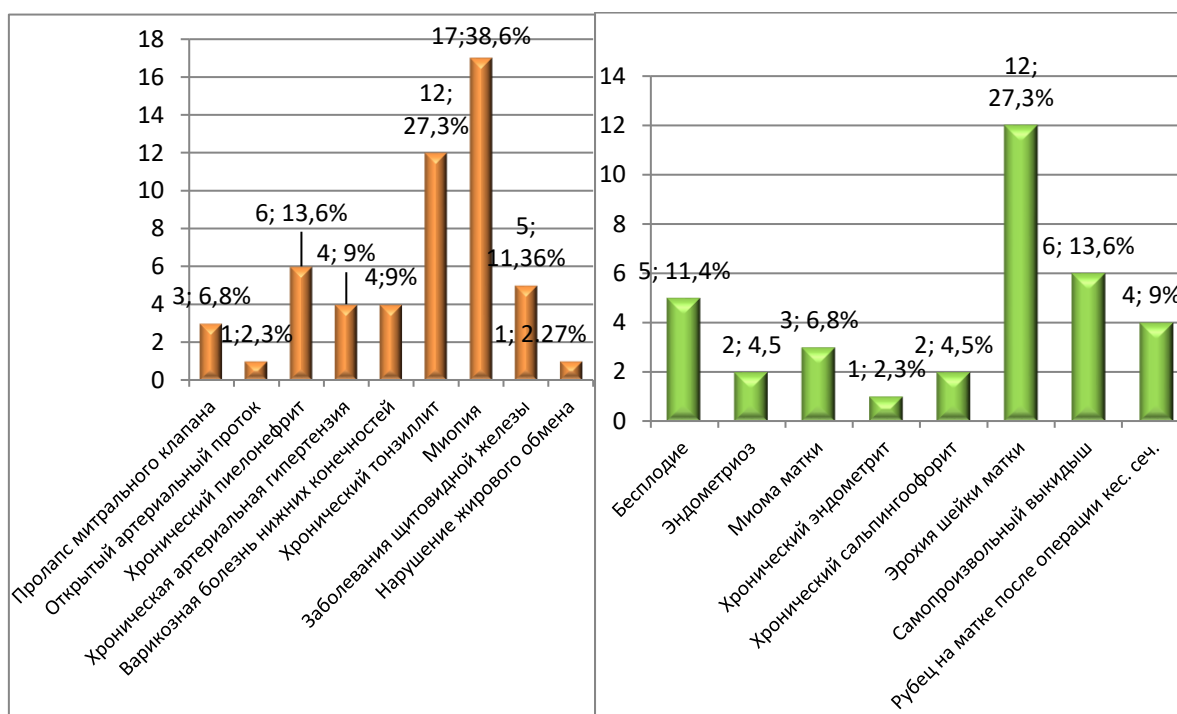


Рисунок 3. Структура и частота соматических заболеваний у пациенток основной группы

Рисунок 4. Особенности акушерско-гинекологического анамнеза у пациенток основной группы

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. 6). 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. Проба Нечипоренко выявила микрогематурию (эритроциты $2000\div 4800 \text{ ед. в мл}$) у двух (4,5%) больных. Вагинит обнаружен у 29 (65,9%)

пациенток, у 13 (59,1%)-атипичная флора: *Staphylococcus aureus*, *staphylococcus saprophytius*, *Staphylococcus coagulase negative*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus Agalactiae*, *Escherichia coli*, грибы рода *candida*, а также ассоциации микроорганизмов. При кардиотокографии 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.9).

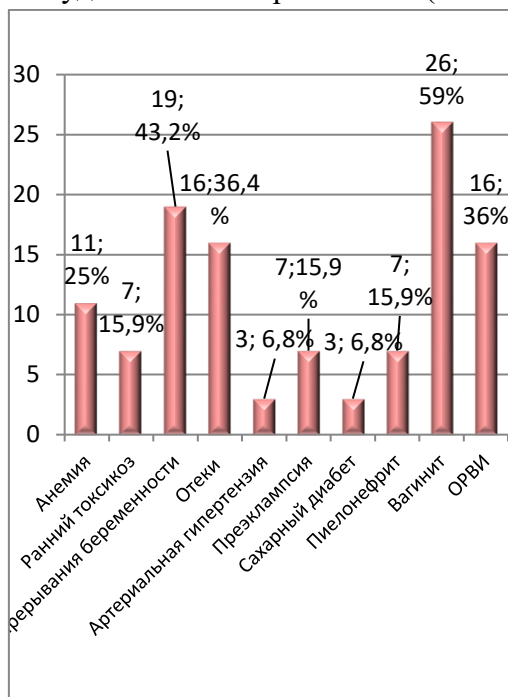


Рисунок 5. Особенности течения беременности у пациенток основной группы

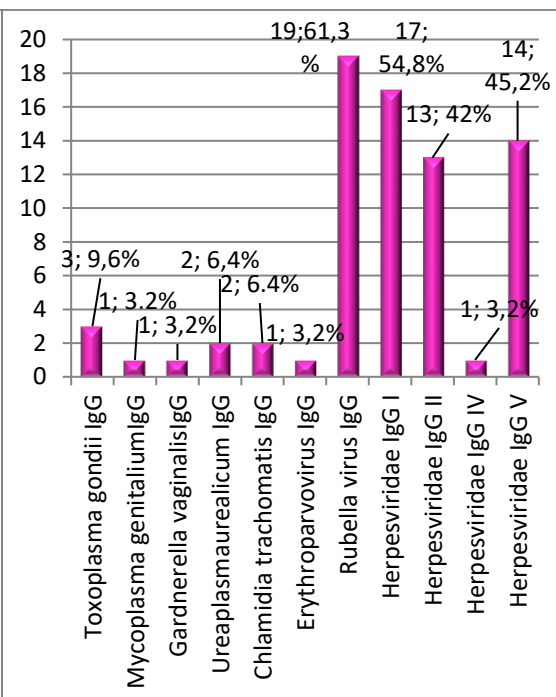


Рисунок 6. Частота встречаемости Торч-инфекций у беременных основной группы

Среди нарушений сердечного ритма у пациенток основной группы при КТГ наблюдались снижение вариабельности базального ритма, его монотонность и, наоборот, скачкообразный сердечный ритм, децелерации. Большинство неудовлетворительных результатов КТГ-мониторирования получено у женщин с «неорганическим» вариантом ФА. 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».

В ходе УЗИ плацентарная недостаточность установлена у 12 (27,3%) пациенток. Так, нарушение маточно-плацентарного кровотока было у 11 (25%) (причем, в большинстве (73%) случаев это впервые выявлено только перед родоразрешением). В частности, геодинамические нарушения 1ст. были диагностированы у семи (15,9%), критическое изменения кровотока - у четырех (9,1%) беременных, синдром задержки роста плода 1 и 2 ст. – у 4 (9,1%) пациенток. Кроме того, у 5 (11,4%) женщин во второй половине беременности выявлено умеренное многоводие, которое мы расценивали как признак хориоамнионита. Эхокардиография сердца плода была основным методом диагностики ФА и МАРС. Частота и структура выявленных сердечных нарушений плода представлены на рисунке 7-9.

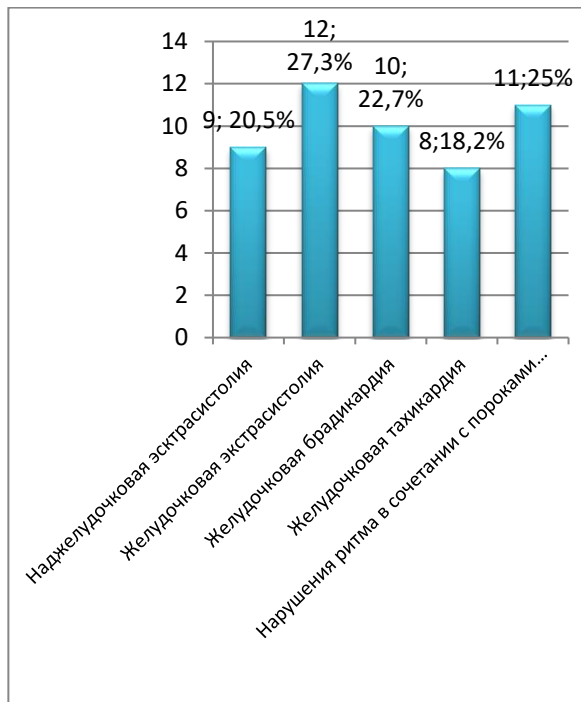


Рисунок 7. Частота различных нарушений ритма плода в основной группе.

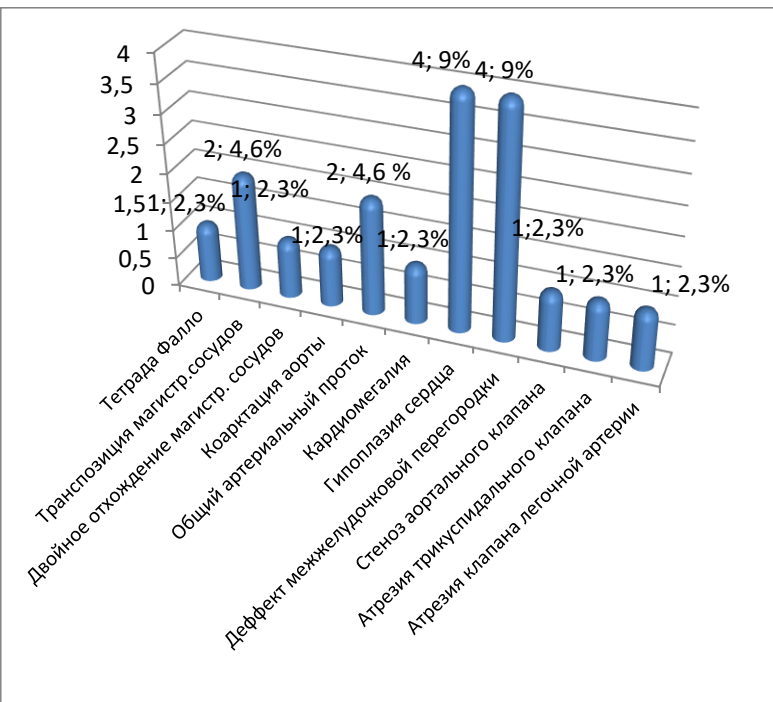


Рис. 8. Пороки развития сердца плода у беременных основной группы.

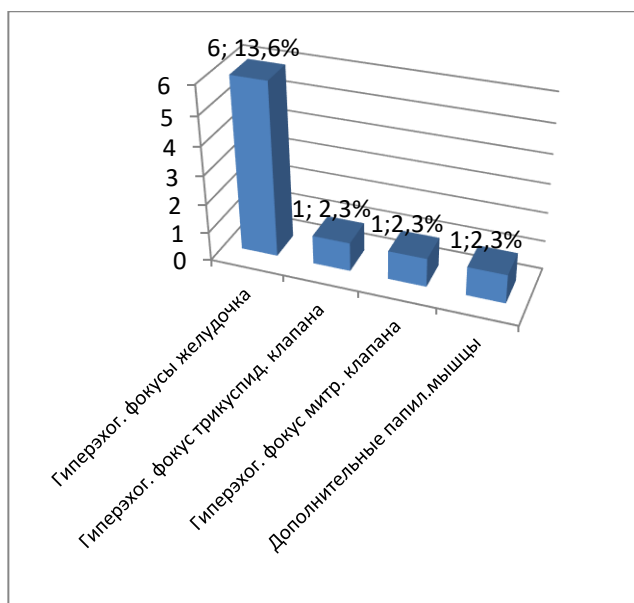


Рис. 9. Структура MARCS плода у пациенток основной группы.

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. Титр антител в материнской и плодовой крови оценивались в совокупности. Данные по результатам иммунофлюоресцентного анализа представлены в таблице 3. Значимое повышение титра специфических антикардиальных антител у плода с аритмией и MARCS 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 (рис. 10-12). В 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 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%.

Неспецифические миокардиальные антитела 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. Микроскопическая картина миокарда у пациенток основной группы представлена на рисунках 13-19.

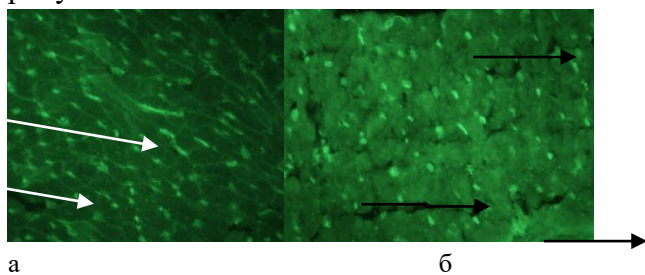


Рис.10. Антитела (обозначены стрелками) к а) ядрам кардиомиоцитов; б) АНФ (указан черными стрелками) у плода с тетрадой Фалло и наджелудочковой экстрасистолией (IgG1:80x400)

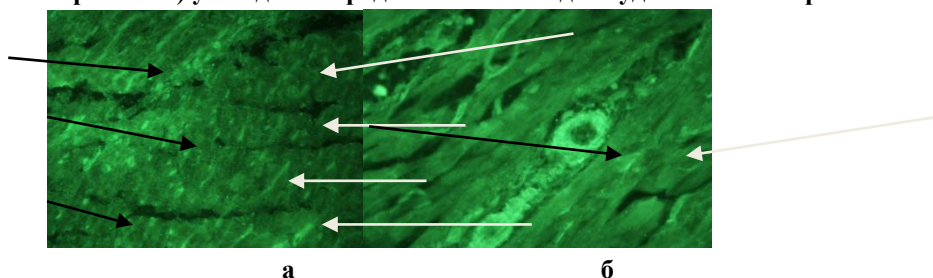


Рис. 11. а) антитела к эндотелию сосудов (черные стрелки) и кардиомиоцитам (белые стрелки) у плода с «неорганической» аритмией; б) антитела к гладко-мышечным клеткам (черные стрелки) и кардиомиоцитам (белые стрелки) у плода с «неорганической» аритмией (IgM 1:80x400).

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

Титр	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%

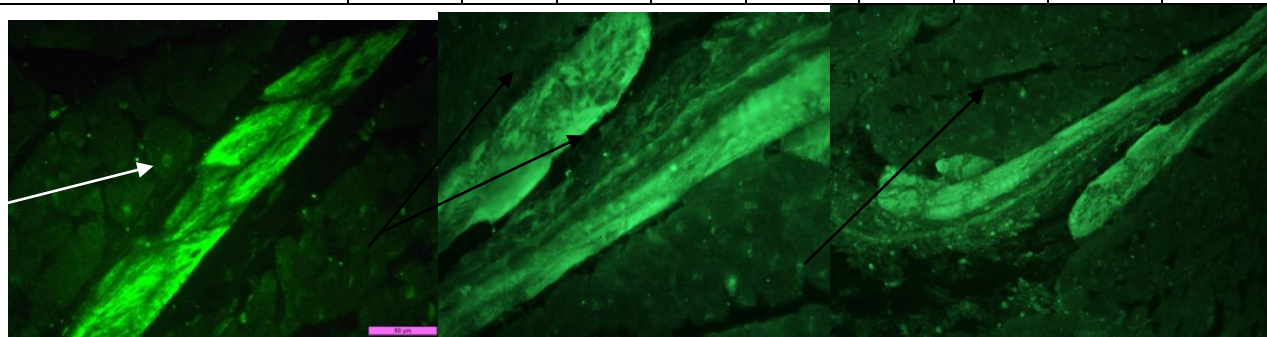


Рис. 12. Антитела к проводящей системе сердца у плодов с «неорганической» аритмией (IgM1:80 x 400) (обозначены стрелками).

Особенности родоразрешения и перинатальные исходы. Большинство (66,7%) пациенток были родоразрешены через естественные родовые пути, и лишь трети из них 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 мин составила 4÷8 бал. (М 7,57±0,14 бал.), на 5-ой мин - 6÷9 бал. (М 8,22 ±0,15 бал.). Среди беременных родоразрешенных через естественные родовые пути оценка состояния ребенка на 1-ой мин. была 6÷8 бал. (М 7,57±0,14 бал.), на 5-ой минуте - 7÷9 бал (М 8,2±0,15 бал.). Дети, рожденные путем кесарева сечения имели оценку 4÷8 балла (М 6,85±0,18 бал.) на 1-ой мин. и 6÷8 баллов на 5-ой минуте и (М 7,64±0,12 балла). Среди новорожденных основной группы нарушения ритма сохранились только у одного ребенка (2,3%) из наблюдавшихся 44. 75% новорожденным проводилось лечение в отделении реанимации в связи с пороками развития сердца и нарушениями сердечного ритма (40 – 90,9%), внутриутробным инфицированием (15 – 34%), транзиторными дыхательными нарушениями (8 – 18,2%) и недоношенностью (4 – 9,1%). У 16 (36,4%) новорожденных были выявлены нарушения кислотно-основного состояния – дыхательный (5 – 11,4%) и метаболический (11 – 25%) ацидоз (рис.20). 57,6% из них были переведены на дальнейшее лечение в детские многопрофильные стационары.

Группа сравнения

Также как и в уже описанных двух группах особенностей *семейного анамнеза* у пациенток группы сравнения выявлено не было. *Соматический анамнез*: миопия разной степени тяжести (40%); хронические тонзиллит и бронхит (15%) и 5 (12,5%) соответственно; аллергия (крапивница) (10%). Табакокурение (1-2 пачки сигарет в день до наступления беременности) одна пациентка. *Акушерско-гинекологический анамнез*: эрозия шейки матки (32,5%); редко (5%) - дисфункциональные маточные кровотечения, аденомиоз, киста яичника, хр. сальпингоофорит, самопроизвольный выкидыш, множественные аборт и бесплодие. *Течение настоящей беременности*: угроза прерывания на разных сроках (25%); анемия легкой ст. (27,5%); ОРВИ (10%). Первый триместр: ранний токсикоз легкой ст. (15%). Вторая половина беременности: отеки беременных и преэклампсия средней ст. (17,5% и 12,5% соответственно); гестационный пиелонефрит (2,5%); вагинит(40%).

Стандартное лабораторное исследование: лейкоцитоз (20%), анемия легкой и средней ст. тяжести (12,5%). У пациенток с преэклампсией протеинурия не превышала 1,5 г/л. У 40% беременных выявлена IV-ая ст. чистоты влагалища (повышение числа лейкоцитов до 50; патологическая микрофлора: Enterococcus faecalis, Staphylococcus coagulase negative и грибы роды Candida). КТГ: у 82, 5% женщин нормальные показатели сердцебиения плода, лишь у 17,5 % - признаки гипоксии плода [(снижение вариабельности базального ритма (2,5%) , салтаторный ритм (15%)].

УЗИ: патологических изменений строения и сократительной функции сердца плодане выявлено. Допплерометрическое исследование: нарушения маточно-плацентарного кровотока Ia и II степеней (централизация плодового кровотока) у 5% пациенток.

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

Родоразрешение проведено через естественные родовые пути у 87,5% беременных. Показаниями к операции «кесарево сечение» у остальных 5 пациенток являлись преждевременная отслойка плаценты, декомпенсированная плацентарная недостаточность и хроническая гипоксия плода. *Состояние новорожденных* было оценено на 1-ой мин. в 5÷8 бал. (М 7,25±0,15 балла), на 5-ой мин. – 7 ÷ 9 бал. (М 8,38±0,12 балла). У детей, рожденных через естественные родовые пути, оценка на 1-й минуте составила 7÷ 8 бал. (М 7,83±0,09), на 5-й минуте – 8÷9 бал.(М 8,5±0,12). После оперативного родоразрешения оценка на 1-й минуте была 5÷8 бал. (М 6,4±0,57), на 5-й минуте – 7÷ 8 бал. (М 7,2±0,22). 17,5% новорожденных были переведены в ОРИТ в связи с недоношенностью (10%), мекониальной аспирацией (2,5%), неонатальной желтухой (12,5%), для динамического наблюдения после родов (трехкратное тугое обвитие пуповины вокруг шеи (1 новорожденный). Ацидоз был выявлен у 6 детей. Пятеро детей в дальнейшем были переведены на лечение в многопрофильные детские стационары.

Обсуждение полученных результатов

Мы проанализировали приведенные в литературе 13 факторов риска ФА и МАРС плода, создав следующие группы: так называемые, «иммунологическую», «эндокринную», «функциональную» и «воспалительную». К первой группе мы отнесли системную красную волчанку, антифосфолипидный синдром и резус-сенсбилизацию. Подчеркнем, что мы не наблюдали 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. Известно, что 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 нами пациенток для формирования группы сравнения. Так, в нашем исследовании её сформировали пациентки с различными осложнениями беременности (плацентарная недостаточность, синдром задержки роста плода, преждевременные роды, хроническая и острая гипоксия плода и т.д.) и набором соматических заболеваний (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 в качестве одного из факторов риска ФА и МАРС плода.

Данные стандартного лабораторного обследования не показали значимых изменений во всех трех группах. 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%). В ходе УЗИ 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 не гипоксическим повреждением сердечной мышцы, а её воспалением-миокардитом.

Иммунофлюоресцентный 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 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. 13).

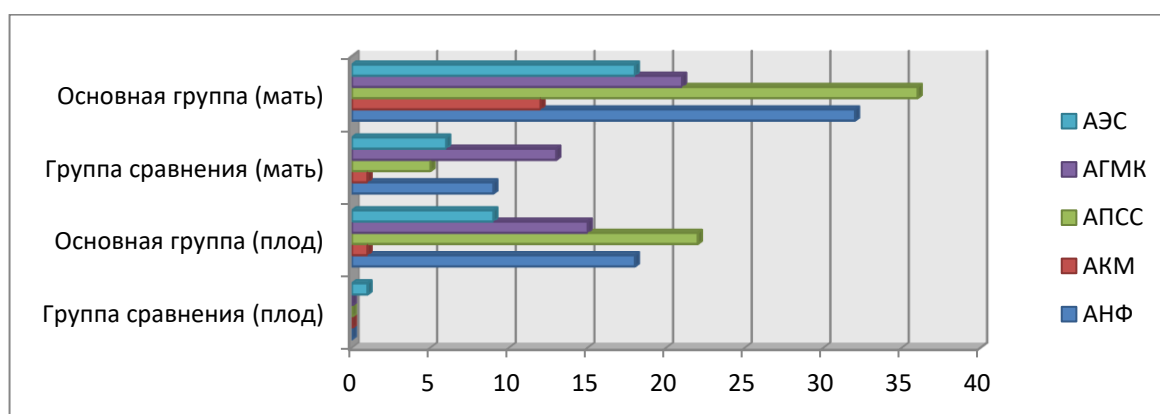


Рис. 13. Материнские и плодовые АКАТ в основной и группе сравнения.

В ходе детального анализа значений АКАТ у пациенток основной группы мы в 6 наблюдениях отметили диссоциацию между уровнем IgG антител 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). При этом важным условием является взаимодействие иммуноглобулина со специальным рецептором FcRn на поверхности ворсин. 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.

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. 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, соответственно без поражения структур сердца, отвечающих 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. 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 одного 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 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».

Исходя из вышеизложенного, 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 нед 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.

Особенности родоразрешения. Наличие в основной группе у подавляющего (90,9%) числа плодов ФА, 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 этот феномен не дискредитирует 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.

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. У 4 недоношенных детей выявлен респираторный ацидоз, что не исключает воспалительного повреждения миокарда.

Ведение пациенток с «неорганическими» и «органическими» нарушениями сердечного ритма

На основании данных литературы, проведенного настоящего исследования и собственного опыта нами разработан алгоритм ведения пациенток с нарушениями сердечного ритма плода (табл. 5). 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 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 включает в себя как общепринятые антиаритмические, кардиотонические средства, так и терапию иммуноглобулинами и плазмаферез. Кроме того, на сроках 24-34 нед необходимо проводить профилактику респираторного дистресс-синдрома новорожденного с использованием глюкокортикостероидных препаратов и нейропротекцию 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 нед, когда нет уверенности в благоприятном перинатальном исходе. В сроки 28-33 нед 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.4).

Таблица 4

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 сернокислрой магниезией до 32 недель, профилактика РДС новорожденного) Тактика активно выжидательная	Перинатальный консилиум Консервативная терапия 24 час. (профилактика РДС новорожденного, нейропротекция плода сернокислрой магниезией до 32 недель)	
28-33 недели 6 дней(с сердечной недостаточностью)		
Комплексная терапия не менее 48 часов (в том числе, профилактика РДС, нейропротекция плода сернокислрой магниезией 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		

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 (трехкратное увеличение частоты кесарева сечения) 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 аритмий 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 [нейропротекцию плода 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 работ, опубликованных по теме диссертации

1. А.Н.Стрижаков, И.В.Игнатко, **А.М.Родионова**, Н.В.Афанасьева. Нарушение сердечного ритма у плода: актуальность проблемы. IX Международный конгресс по репродуктивной медицине. (20.01.-23.01.15г., г. Москва) С. 90-91
2. А.Н.Стрижаков, И.В.Игнатко, **А.М.Родионова**. Фетальные аритмии: Акушерская тактика. 31th International Congress «Fetus as a patient» (11.06.-13.06.15г., г. Санкт-Петербург) С. 74.
3. И.В.Игнатко, А.Н.Стрижаков, **А.М.Родионова**. Факторы формирования Дизритмии плода. Science and life. Czech Republic, Karlovy Vary - Russia, Moscow, April 2016; С. 127-133
4. И.В. Игнатко, А.Н.Стрижаков, **А.М.Родионова**. Нарушение сердечного ритма плода: направление дальнейших исследований. Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя» 27-30 сентября. 2016, С.28-29.
5. **Родионова А.М.** Инфекция как фактор нарушения сердечного ритма плода. Журнал акушерства и женских болезней. 2016. Т. 65. С. 23.
6. Игнатко И.В., **Родионова А.М.** Фетальные аритмии и малые аномалии развития сердца (МАРС) плода: проблемы этиологии, патогенеза, пренатальной и постнатальной тактики. **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**. 2016. Т. 15. № 4. С. 37-45.
7. I.V.Ignatko, A.N.Strigakov, **A.M.Rodionova**. Risk factor of fetal arrhythmias. Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine. Vol. 5 № 2, 2016. p 15
8. И.В.Игнатко, **А.М.Родионова**. Нарушение сердечного ритма плода: принятие решения. Science and life. Czech Republic, Karlovy Vary - Russia, Moscow, 29-30 September 2016, С.237-245
9. I. Ignatko, A. Strizhakov, **A.M.Rodionova**. Fetus heart rhythm disorders is the problem of modern perinatology. J. Matern Fetal Neonatal Med, 2016; 29(S1): p.121.
10. Игнатко И.В., Самусевич А.Н., Богомазова И.М., **Родионова А.М.**, Кузнецов А.С. Значение анализа «neonatal nearmiss» в оценке неонатальной помощи. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2017. Т. 4. № 2. С. 111-112.
11. Игнатко И.В., **Родионова А.М.**, Карданова М.А., Богомазова И.М., Самусевич А.Н., Флорова В.С., Кузнецов А.С., Попова Н.Г., Кузнецова Е.В. Neonatal nearmiss– «едва не умершие» новорожденные: критерии оценки и значение в перинатальном аудите. **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**. 2017. Т. 16. № 2. С. 40-48.

12. Игнатко И.В., Стрижаков Л.А., Мартиросова А.Л., **Родионова А.М.**, Польшина Н.И. Пропалс митрального клапана у беременных: акушерские риски и тактика ведения. **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**. 2016. Т. 15. № 6. С. 55-63.
13. И.В. Игнатко, А.Н.Стрижаков, **А.М.Родионова**. Иммунологический статус беременных с фетальной аритмией Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя» 27-29 сентября.2017г., С. 27-28
14. И.В.Игнатко. **А.М.Родионова**. Особенности акушерско-гинекологического анамнеза у беременных с фетальной аритмией. XI Международный конгресс по репродуктивной медицине. Москва, 17-20 января 2017 г. С. 272
15. I. V.Ignatko, L. A.Strizhakov, **A. M. Rodionova** and A. L. Martirosova (October 3rd 2018). Mitral Valve Prolapse in Pregnancy: Modern Concept, Structural Insufficiency Anomalies in Cardiac Valves, Kaan Kirali, Intech Open, DOI: 10.5772/intechopen.76692. Available from: <https://www.intechopen.com/books/structural-insufficiency-anomalies-in-cardiac-valves/mitral-valve-prolapse-in-pregnancy-modern-concept>
16. **Родионова А.**, Игнатко И. Стратификация факторов риска развития фетальной аритмии и малых аномалий развития сердца плода. **Врач**. 2019. Т. 30. № 4. С. 53-57.
17. **Родионова А.**, Игнатко И. Перинатальные исходы у беременных с фетальной аритмией и малыми аномалиями развития сердца плода. **Врач**. 2019. Т. 30. № 5. С. 77-78.
18. И.В.Игнатко, **А.М.Родионова**. Алгоритм ведения беременных при «органических» и «функциональных» фетальных аритмиях. **Патент на изобретение №2702448 от 28.12.2018 г.**)
19. **А. М. Родионова**, И.В.Игнатко. Дифференцированный подход к акушерской тактике при фетальной аритмии и малых аномалиях развития сердца плода. **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**. 2019, том 18 №5,С.78-82.