

М. А. КУРЦЕР, В. А. ГНЕТЦКАЯ, О. Л. МАЛЬМБЕРГ, М. Э. БЕЛКОВСКАЯ, Е. Н. ЛУКАШ,
Г. А. ШИПУЛИН, О. Ю. ШИПУЛИНА, Ю. А. ТАРАСОВА, О. В. ПИКСАСОВА

НЕИММУННАЯ ВОДЯНКА ПЛОДА: ДИАГНОСТИКА И ТАКТИКА

Центр планирования семьи и репродукции (главный врач — проф. М. А. Курцер); ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии (дир. — акад. РАМН В. И. Покровский), Москва

Цель исследования: разработать алгоритм диагностики неиммунной водянки плода и тактики ведения беременности.

Учреждения: Центр планирования семьи и репродукции, ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии, Москва.

Методология: ретроспективное исследование.

Материал исследования: 78 беременностей, осложнившихся неиммунной водянкой (НВ) плода.

Методы исследования: УЗИ, определение кариотипа плода, применение полимеразной цепной реакции для выявления внутриутробной инфекции (ВУИ), вызванной токсоплазмой, вирусом краснухи, цитомегаловирусом, вирусами Эпштейна—Барр, простого герпеса и парвовирусом. Определение специфических IgM- и IgG-антител в плазме крови матери проводили при помощи иммунофлуоресцентного анализа. При обнаружении anti-Rubella и anti-Toxoplasma IgG проводили анализ на авидность.

Торакоцентез проведен 8 женщинам трансабдоминально под УЗ-контролем с помощью иглы 21G. Пункция брюшной полости осуществлена в 2 наблюдениях при выраженном асците, амниодренирование — при выраженном многоводии в 2 случаях.

Результаты исследования: установлено, что прогностически наиболее неблагоприятным является появление НВ плода до 12 нед беременности. Самым частым этиологическим фактором НВ является аномальный кариотип (41%), у 8,9% пациенток выявлена ВУИ (парвовирус В19 и вирус Эпштейна—Барр), у 5,1% плодов диагностирован порок сердца. В 44,8% наблюдений пренатально определить этиологию НВ плода не удалось. Проведение торакоцентеза в качестве симптоматической терапии в 3 наблюдениях из 7 позволило пролонгировать беременность до срока доношенной и предотвратить развитие гипоплазии легких.

Заключение: ранняя диагностика и выявление этиологического фактора НВ плода позволяют оценить прогноз и определить возможности и тактику лечения этой патологии.

Objective: to develop a diagnostic algorithm of nonimmune fetal hydrops and pregnancy management tactics.

Setting: Center of Family Planning and Reproduction, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow.

Design: a retrospective study.

Subjects: 78 pregnancies complicated by nonimmune fetal hydrops (NIFH).

Methods: ultrasound study, determination of a fetal karyotype, polymerase chain reaction for the detection of intrauterine infection (IUI) caused by Toxoplasma, rubella virus, Epstein-Barr virus, herpesvirus simplex, and parvovirus. Specific IgM and IgG antibodies in the maternal plasma were determined by immunofluorescence assay. When anti-Rubella or anti-Toxoplasma IgG was detected, a test for avidity was carried out.

Thoracocentesis was transabdominally performed in 8 women under ultrasound guidance by means of a 21G needle. Abdominal puncture was made in 2 cases of significant ascitis and amniodrainage was carried out in 2 cases of evident hydramnios.

Results: the occurrence of NIFH before 12-week gestation was ascertained to be the poorest prognostic factor. Abnormal karyotype was the commonest etiologic agent of NIFH (41%); IUI (parvovirus 19 and Epstein-Barr virus) was detected in 8.9% of the patients; cardiac defect was diagnosed in 5.1% of the fetuses. The etiology of NIFH could not be prenatally determined in 44.8% of cases. Thoracocentesis conducted as symptomatic therapy could prolong pregnancy to its full term and prevent pulmonary hypoplasia in 3 of the 7 cases.

Conclusion: early diagnosis and detection of the etiologic agent of NIFH make it possible to estimate the prognosis of this pathology and to determine the feasibilities and tactics of its treatment.

Неиммунная водянка (НВ) плода характеризуется выраженной общей гидратацией, обусловленной внеклеточным скоплением жидкости в тканях и серозных полостях при отсутствии признаков иммунной сенсибилизации.

Распространенность НВ плода колеблется от 1:1500 до 1:4000 [8], в крупных перинатальных центрах — до 1:165 беременностей [23]. Перинатальная смертность при НВ составляет около 80%, при проявлении заболевания до 24 нед беременности достигает до 95% [16].

НВ возникает в различные сроки беременности, что зависит от этиологического фактора. Так, в I триместре НВ развивается чаще вследствие нарушений в хромосомном наборе плода. По данным К. Sohan и соавт. [27], в 45% наблюдений причиной НВ до 24 нед являются хромосомные aberrации. J. Iskaros и соавт. [9] приводят данные о сочетании НВ с аномальным кариотипом в 77,8% случаев. После 24 нед беременности эту патологию в основном вызывают тахикардия и изолированные пороки сердца [9, 16, 27]. Однако в азиатских стра-

нах, в частности в Таиланде, Китае, Индии, основной причиной НВ является альфа-талассемия (в 22—55% случаев) [1, 14, 30].

К этиологическим факторам, помимо хромосомных нарушений и пороков сердца, относятся инфекционные поражения. По данным литературы, до 10% НВ обусловлены возбудителем парвовируса В19 [15]. Патогенез поражения плода в этом случае заключается в развитии гемолитической анемии, причиной которой является поражение вирусом эритроидных клеток-предшественников. При выявлении парвовируса В19 наиболее эффективным методом лечения является внутриутробное переливание крови.

В развитии НВ плода также подтверждено значение бледной трепонемы [5], вируса простого герпеса [2, 4], цитомегаловируса [28] и, возможно, вируса Эпштейна—Барр [29].

К причинам НВ относятся также генетический синдром, стимулирующий клиническую картину внутриутробной инфекции (ВУИ) — псевдо-TORCH-синдром. Повторные семейные случаи

НВ, отсутствие возбудителя ВУИ при соответствующей клинической картине являются показателями для дополнительного обследования [3].

К этиологическим факторам относятся также гипертиреозидизм, метаболические нарушения (мукополисахаридозы), анемия различного генеза, в том числе при синдроме фето-фетальной трансфузии и метгемоглобинемии, пороки развития лимфатической системы и других органов — в общей сложности более 150 патологических состояний [19].

Диагностика НВ плода основана на выявлении при ультразвуковом исследовании генерализованного отека подкожного слоя, перикардального или плеврального выпота, асцита, многоводия, утолщения плаценты. Термин "водянка" подразумевает наличие двух и более перечисленных признаков.

Первым проявлением НВ плода часто является увеличение толщины воротникового пространства, что позволяет заподозрить наличие порока сердца или хромосомной аномалии уже в 10—15 нед беременности [10]. По данным R. Khattat и соавт. [11], если при ультразвуковом исследовании в I триместре толщина воротникового пространства превышает 3 мм, то в 40% наблюдений в дальнейшем выявляется НВ плода.

В схему обследования больных также рекомендуется включать проведение эхокардиографии плода, кариотипирование, обследование на внутриутробные инфекции и определение формулы крови [6].

К сожалению, в 16—40% случаев выявить этиологический фактор не удается и НВ считается идиопатической [12].

Материал и методы исследования

Проанализированы течение и исходы 78 беременностей, осложнившихся НВ плода. Из них у 75 женщин была беременность одним плодом.

Возраст женщин колебался от 19 до 42 лет, первородящих было 35, повторнородящих — 43. Соматически все они были здоровы.

При ультразвуковом исследовании на момент постановки диагноза НВ плода срок беременности в среднем составил $18,8 \pm 7,8$ нед с колебаниями от 10 до 35 нед. До 12 нед НВ диагностирована у 26 пациенток, от 12 до 24 нед — у 40 женщин, в более поздние сроки — у 12.

Как видно из табл. 1, при появлении заболевания до 12 нед 20 (80%) женщин прервали беременность по собственному желанию, учитывая неблагоприятный прогноз для плода.

Из 40 женщин, у которых диагноз поставлен в 12—14 нед беременности, 23 (57,5%) прервали ее в связи с неблагоприятным прогнозом для плода, у 3 (7,5%) произошел самопроизвольный выкидыш, у 4 (10%) пациенток имела место анте/интранатальная гибель плода.

При появлении заболевания после 24 нед у 1 женщины произведено прерывание беременности, у 2 произошла антенатальная гибель плода, у 4 были преждевременные роды, у 5 произошли роды в срок.

Этиологические факторы НВ плода

Фактор	Абсолютное число	Доля, %
Хромосомные аберрации	32	41
Внутриутробная инфекция	7	8,9
Порок сердца	4	5,1
Невыявленная этиология	35	44,8

Таким образом, по собственному желанию беременность прервали 44 (56,4%) женщины с НВ, у 27 (34,6%) из них был выявлен аномальный кариотип плода. Самопроизвольный выкидыш произошел у 7 (8,9%) женщин.

Родами закончилось 19 (24,3%) беременностей. Родились 20 детей (1 двойня). После рождения погибли 4 новорожденных. 1 ребенок с пороком лимфатической системы умер через 4 нед после хирургического лечения вследствие присоединившихся инфекционных осложнений.

Нормально развиваются 15 детей (в том числе 1 ребенок, перенесший внутриутробно парвовирусную инфекцию, и оба плода из двойни с мозаицизмом при синдроме Тернера), что составляет 19,2%.

Таким образом, из 34 беременностей, которые женщины решили пролонгировать, благоприятные исходы наблюдались при 14 (41,1%).

Инвазивная пренатальная диагностика проведена у 75 женщин: биопсия хориона/плаценты у 39, амниоцентез у 9, кордоцентез у 30. У 32 (41%) плодов выявлены аномалии кариотипа, из них моносомия X у 8, синдром Дауна у 13, синдром Эдвардса у 7, структурные перестройки у 2, мозаицизм у 2 (в 1 случае — у обоих плодов из двойни).

Полученные результаты согласуются с данными литературы: A. Lallemand и соавт. [13] указывают на 33% хромосомных аномалий при НВ плода до 24 нед беременности, S. Heinonen и соавт. [7] приводят частоту, равную 44,8%.

В большинстве наблюдений (29 из 32) при диагностике хромосомных аномалий плода беременность была прервана.

При обследовании на ВУИ у 6 (7,7%) женщин выявлено инфицирование парвовирусом В19, у 1 — вирусом Эпштейна—Барр. У 3 женщин беременность была прервана, у 1 произошел самопроизвольный выкидыш, у 1 отмечена антенатальная гибель плода, у 2 беременность завершилась своевременными родами здоровым плодом, причем в одном наблюдении в 20 нед произошло самоизлечение и ребенок родился без признаков водянки.

У 4 (5,1%) плодов пренатально диагностирован порок сердца: дефект межжелудочковой перегородки сердца у 2, аномалия Эпштейна у 1, полная форма атриовентрикулярного канала у 1 плода. 3 пациентки прервали беременность, у 1 произошел самопроизвольный выкидыш. Этиологические факторы НВ плода представлены в таблице.

Результаты исследования и обсуждение

Разработка тактики ведения беременности при НВ плода представляет значительные трудности.

Для ее определения имеют значение следующие факторы:

— срок беременности, при котором проявилась НВ плода (более благоприятный исход после 24 нед беременности);

— этиологический фактор, если он выявлен (при тахикардиях, гематологической патологии смертность существенно ниже [6]);

— количество серозных полостей, в которых накапливается жидкость (поражение 2 и более полостей является крайне неблагоприятным признаком);

— возможность проведения адекватного лечения.

В нашем исследовании в 60 (76,9%) наблюдениях накопление жидкости отмечено только в одной серозной полости.

Лечение НВ плода является этиотропным, направленным на устранение основной причины заболевания, и симптоматическим, целью которого является пролонгирование беременности и предотвращение развития основного летального осложнения после рождения ребенка — гипоплазии легких.

Этиотропное лечение заключается во введении антиаритмических препаратов матери или плоду при тахикардиях [18, 20], введении препаратов наперстянки трансплацентарно при внутриутробной сердечной недостаточности [25], во внутриутробном переливании крови при анемиях, обусловленных кровопотерей [22] или инфицированием парвовирусом, а также в хирургической коррекции синдрома фето-фетальной трансфузии.

Было высказано предположение, что в некоторых случаях идиопатическая водянка плода может быть обусловлена гипоальбуминемией. В литературе описано введение раствора альбумина в брюшную полость плода, в результате чего значительно уменьшились проявления водянки. Все 7 детей родились живыми в срок 33—40 нед беременности, однако 4 погибли постнатально вследствие гипоплазии легких [26].

Лечение, направленное на устранение асцита и плеврального выпота, заключается в обеспечении оттока жидкости путем многократных центезов или с помощью создания постоянного шунта [24]. В частности, описан случай создания в 22 нед беременности постоянного торакоамниотического шунта, позволившего пролонгировать беременность до срока доношенной [17]. О. Рисоне и соавт. [21] показали, что при создании постоянного оттока жидкости из плевральной полости выживаемость плода возрастает до 57%.

При невозможности создания постоянного оттока жидкости для предотвращения развития тяжелой дисплазии легких производится торакоцентез или пунктирование брюшной полости.

При многоводии, часто сопровождающем НВ плода, методом выбора является амниодренирование. Вопрос о целесообразности вмешательства должен решаться коллегиально, с участием акушера, врача УЗ-диагностики, генетика, детского хирурга.

Нами было произведено 7 торакоцентезов при сроке от 26 до 36 нед беременности. Одной пациентке вмешательство проведено 5 раз. Во всех наблюдениях удалось практически полностью эвакуировать жидкость из плевральных полостей. Объем эвакуированного выпота колебался от 25 до 60 мл. После процедуры отмечались расправление легких, мезокардия.

В 1 наблюдении после 2 торакоцентезов ребенок родился в срок. После рождения в связи с накоплением жидкости в плевральной полости проведены еще 2 торакоцентеза и оперативная коррекция порока развития грудного лимфатического протока. Ребенок умер через 4 нед после операции в связи с присоединившимися инфекционными осложнениями.

В 2 наблюдениях в 33 и 34 нед был диагностирован хилоторакс. Однократно проведен торакоцентез. В срок родились живые дети. После консервативного лечения хилоторакс самопроизвольно разрешился. Дети развиваются нормально.

3 ребенка погибли после преждевременных родов, в том числе 1 ребенок с синдромом Дауна, 1 беременность была прервана по желанию пациентки в связи с резким нарастанием общей гидратации плода, и в 1 случае плод погиб антенатально.

В 2 наблюдениях проводилась пункция при выраженном асците, и у 2 пациенток — амниодренирование при выраженном многоводии.

Что касается алгоритма ведения беременности при НВ плода, то в его основе лежит выявление этиологического фактора (см. рисунок).

Учитывая высокую частоту хромосомных аномалий при этой патологии, всем плодам с признаками НВ показано кариотипирование.

При выявлении НВ плода в ранние сроки пациентка должна быть проинформирована о состоянии плода и неблагоприятном прогнозе для него,



Алгоритм ведения беременности, осложненной НВ плода.

особенно при выявлении хромосомной патологии, и о возможности прерывания беременности по медицинским показаниям до 26 нед беременности.

Обязательным является обследование на ВУИ, включая парвовирус, вирус простого герпеса, ЦМВ и вирус Эпштейна—Барр. При диагностировании острого заболевания показано этиотропное лечение.

При проведении кордоцентеза определяются величина гематокрита и содержание гемоглобина в крови плода. Анемия является показанием к внутриутробному переливанию крови.

Учитывая, что причиной НВ может быть опухолевый процесс, при проведении торакоцентеза или пункции брюшной полости мы рекомендуем цитологическое исследование выпота.

При нормальном кариотипе, отсутствии острой инфекции и нормальном составе крови показано динамическое наблюдение. При идиопатической НВ плода, сохраняющемся или нарастающем гидротораксе, а также неэффективности терапии для предотвращения развития тяжелой гипоплазии легких применяется торакоцентез.

С развитием методов предотвращения и лечения водянки плода при резус-сенсibilизации распространность НВ плода возрастает. Несмотря на неблагоприятный витальный прогноз для плода, разработанный нами алгоритм ведения беременности, осложненной НВ, позволяет своевременно оценить прогноз для плода и определить возможность и тактику терапии, как этиотропной, так и симптоматической. Большое значение имеет ранняя диагностика НВ, позволяющая выявить этиологический фактор в кратчайшие сроки после диагностирования заболевания, что расширяет возможности лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anandakumar C., Biswas A., Wong Y. C. et al. // *Ultrasound Obstetr. Gynecol.* — 1996. — Vol. 8, N 3. — P. 196—200.
2. Barron S. D., Pass R. F. // *Semin. Perinatol.* — 1995. — Vol. 19, N 6. — P. 493—501.
3. Crow Y. J., Hayward B. E., Parmar R. et al. // *Nat. Genet.* — 2006. — Vol. 38, N 8. — P. 917—920.
4. Dubois-Lebbe C., Houfflin-Debarge V., Dewilde A. et al. // *Prenat. Diagn.* — 2007. — Vol. 27, N 2. — P. 188—189.
5. El Tabbakh G. H., Elejalde B. R., Broekhuizen F. F. // *J. Reprod. Med.* — 1994. — Vol. 39, N 5. — P. 412—414.
6. Hansmann M., Gembruch U., Bald R. // *Fetal. Ther.* — 1989. — Vol. 4, N 1. — P. 29—31.
7. Heinonen S., Rynananen M., Kirkinen P. // *Acta Obstetr. Gynecol. Scand.* — 2000. — Vol. 79, N 1. — P. 15—18.
8. Henrich W., Heeger J., Schmider A., Dudenhausen J. W. // *J. Perinat. Med.* — 2002. — Vol. 30, N 6. — P. 522—527.
9. Iskaros J., Jauniaux E., Rodeck C. // *Obstetr. and Gynecol.* — 1997. — Vol. 90, N 3. — P. 321—325.
10. Jauniaux E. // *Prenat. Diagn.* — 1997. — Vol. 17, N 13. — P. 1261—1268.
11. Kharrat R., Yamamoto M., Roume J. et al. // *Prenat. Diagn.* — 2006. — Vol. 26, N 4. — P. 369—372.
12. Kuhl P. G., Ulmer H. E., Schmidt W., Wille L. // *Klin. Pädiatr.* — 1985. — Bd 197, N 4. — S. 282—287.
13. Lallemand A. V., Doco-Fenzy M., Gaillard D. A. // *Pediatr. Dev. Pathol.* — 1999. — Vol. 2, N 5. — P. 432—439.
14. Liao C., Wei J., Li Q. et al. // *Fetal Diagn. Ther.* — 2007. — Vol. 22, N 4. — P. 302—305.
15. Manchanda A., Datta V., Jhunjhunwala K. et al. // *Indian J. Pediatr.* — 2007. — Vol. 74, N 6. — P. 585—586.
16. McCoy M. C., Katz V. L., Gould N., Kuller J. A. // *Obstetr. and Gynecol.* — 1995. — Vol. 85, N 4. — P. 578—582.
17. Morrow R. J., Macphail S., Johnson J. A. et al. // *Fetal Diagn. Ther.* — 1995. — Vol. 10, N 2. — P. 92—94.
18. Negishi H., Yamada H., Okuyama K. et al. // *J. Perinat. Med.* — 1997. — Vol. 25, N 1. — P. 71—77.
19. Nguyen Tan Lung R., Ciraru-Vigneron N., Bula B. et al. // *J. Gynecol. Obstetr. Biol. Reprod.* — 1990. — Vol. 19, N 7. — P. 869—877.
20. Petrikovsky B., Schneider E., Ovadia M. // *Fetal Diagn. Ther.* — 1996. — Vol. 11, N 4. — P. 292—295.
21. Picone Q., Benachi A., Mandelbrot L. et al. // *Am. J. Obstetr. Gynecol.* — 2004. — Vol. 191, N 6. — P. 2047—2050.
22. Rubod C., Houfflin V., Belot F. et al. // *Fetal Diagn. Ther.* — 2006. — Vol. 21, N 5. — P. 410—413.
23. Santolaya J., Alley D., Jaffe R., Warsof S. L. // *Obstetr. and Gynecol.* — 1992. — Vol. 79, N 2. — P. 256—259.
24. Sase M., Miwa I., Hasegawa K. et al. // *Am. J. Perinatol.* — 2002. — Vol. 19, N 8. — P. 405—412.
25. Schmider A., Henrich W., Dahmert I., Dudenhausen J. W. // *Ultrasound Obstetr. Gynecol.* — 2000. — Vol. 16, N 3. — P. 275—278.
26. Shimokawa H., Hara K., Maeda H. et al. // *J. Perinat. Med.* — 1988. — Vol. 16, N 2. — P. 133—138.
27. Sohan K., Carroll S. G., De La Fuente S. et al. // *Acta Obstetr. Gynecol. Scand.* — 2001. — Vol. 80, N 8. — P. 726—730.
28. Syridou G., Skevaki C., Kafetzis D. A. // *Expert Rev. Anti-infect. Ther.* — 2005. — Vol. 3, N 4. — P. 651—661.
29. Van den Veyver I., Bowles N. et al. // *Mol. Genet. Metab.* — 1998. — Vol. 63, N 2. — P. 85—95.
30. Yang Y. H., Teng Y. H., Tang J. R. et al. // *J. Formos. Med. Assoc.* — 1998. — Vol. 97, N 1. — P. 16—20.

Поступила 20.10.08