



Неиммунная водянка плода: этиология, патогенез, особенности диагностики и лечения у плода и новорожденного

ДУМОВА С. В., САРКИСЯН Е. А., ЧУГУНОВА О. Л., ПРОХОРОВ И. Д.,
НИКОЛАЕВА М. И., ГЛОБА М. Р., НАМ Д. И., ЖУРАВЛЕВА И. В., ШУМИЛОВ П. В.

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Неиммунная водянка плода — полиэтиологическое заболевание, характеризующееся высокой перинатальной смертностью. Причины развития неиммунной водянки плода многообразны, но в первую очередь связаны с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, инфекционными заболеваниями, генными и хромосомными болезнями. В связи с этим нет единого подхода к лечению этого крайне опасного патологического состояния, которое требует совместной работы специалистов разных специальностей: акушеров-гинекологов, неонатологов, кардиологов, хирургов, гематологов и генетиков. В данной статье представлен обзор современных литературных данных об этиологии, патогенезе, клинических проявлениях, возможностях лечения и исходах неиммунной водянки плода.

Ключевые слова: неиммунная водянка плода, парвовирусная инфекция, герпетическая инфекция, токсоплазмоз, сифилис, «зеркальный» синдром, нарушение сердечной проводимости у плода, фетальный гепатит, фетальный миокардит, врожденные пороки развития

Non-immune hydrops fetalis: etiology, pathogenesis, features of diagnosis and treatment in the fetus and newborn

Dumova S. V., Sargsyan H. A., Chugunova O. L., Prokhorov I. D., Nikolaeva M. I., Globa M. R., Nam D. I., Zhuravleva I. V., Shumilov P. V.

Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Non-immune hydrops fetalis is a polyetiological disease characterized by high perinatal mortality. The development of non-immune fetal hydrops is associated with diseases of the cardiovascular and lymphatic systems, genetic and chromosomal diseases, infectious agents and many other reasons. In this regard, there is no single approach to the treatment of this extremely dangerous pathological condition, which requires the joint work of specialists from different specialties: obstetricians-gynecologists, neonatologists, cardiologists, surgeons, hematologists and geneticists. This article provides a review of current literature data on the etiology, pathogenesis, clinical manifestations, treatment and outcomes of non-immune hydrops fetalis.

Keywords: non-immune hydrops fetalis, parvovirus infection, herpetic infection, toxoplasmosis, syphilis, "mirror" syndrome, cardiac conduction disorder in the fetus, fetal hepatitis, fetal myocarditis, congenital malformations

Для цитирования: Думова С.В., Саркисян Е.А., Чугунова О.Л., Прохоров И.Д., Николаева М.И., Глоба М.Р., Нам Д.И., Журавлева И.В., Шумилов П.В. Неиммунная водянка плода: этиология, патогенез, особенности диагностики и лечения у плода и новорожденного. Детские инфекции. 2024; 23(1):35-43. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-1-35-43

For citation: Dumova S.V., Sargsyan H.A., Chugunova O.L., Prokhorov I.D., Nikolaeva M.I., Globa M.R., Nam D.I., Zhuravleva I.V., Shumilov P.V. Non-immune hydrops fetalis: etiology, pathogenesis, features of diagnosis and treatment in the fetus and newborn. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2024; 23(1):35-43. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-1-35-43

Информация об авторах:

Думова Светлана Владимировна (Dumova S.), к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; s-dumova16@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0762-2086>

Саркисян Егине Альбертовна (Sargsyan H.), к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; heghinesarg@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7305-9036>

Чугунова Ольга Леонидовна (Chugunova O.), д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; ol_chugunova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1547-0016>

Прохоров Иван Дмитриевич (Prokhorov I.), студент 6 курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; iva.prohorov@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0002-8515-9100>

Николаева Мария Игоревна (Nikolaeva M.), студент 6 курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; nik.masha2000@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-7728-5624>

Глоба Мария Романовна (Globa M.), студент 6 курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; globamasha@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0003-9038-4350>

Нам Дарина Игоревна (Nam D.), студент 6 курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; darinafox150@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-2133-5146>

Журавлева Ирина Витальевна (Zhuravleva I.), клинический ординатор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; ira.sindyankina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3091-6170>

Шумилов Петр Валентинович (Shumilov P.), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; peter_shumilov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9567-6761>

В настоящее время развитие и совершенствование перинатальной помощи является прерогативной задачей медицинской помощи [1]. Одной из актуальных и, к сожалению, нерешенных проблем перинатального и неонатального периодов остается неиммунная водянка плода (НВП, Non-immune hydrops fetalis, NIHF) — заключительная стадия многих патологических состояний, проявляющихся избыточным скоплением жидкости в полостях организма и отеком тканей плода, при отсутствии

циркулирующих антител к антигенам мембраны эритроцитов [2, 3, 4].

Наиболее частыми причинами развития НВП являются заболевания сердечно-сосудистой и лимфатической систем, наследственные болезни, инфекции [4]. Однако, спектр этиологических факторов НВП расширяется с каждым годом. Так, на сегодняшний день идентифицирован 131 ген, мутации в которых приводят к заболеваниям, ассоциированным с развитием НВП. Из них, мутации в

46 генах связаны с мультисистемными синдромами, заболеваниями сердца, гематологическими и метаболическими нарушениями [5].

Частота встречаемости НВП согласно анализу данных, проведенному в 32-х штатах США с 1997 по 2018 г., составила 0,15% [6]. По данным Steurer M.A. et al., (2017) частота встречаемости НВП в штате Калифорния составляет 2,5 на 10 000 живорожденных (0,25%) [7]. Однако оценить точную распространенность НВП в мире или отдельных странах довольно сложно. Это связано с отсутствием единых критериев диагностики, а также ограниченным количеством статистических данных о случаях прерывания беременности на поздних сроках в результате НВП [8].

Как правило, при постановке диагноза НВП, прогноз для плода крайне неблагоприятный вплоть до внутриутробной гибели в 55–90% случаев, или тяжелое течение постнатального периода [3, 4, 5, 9]. Своевременная диагностика с определением этиологического фактора и основных звеньев патогенеза позволит своевременно определить дальнейшую тактику ведения беременности, обследования и лечения плода и новорожденного.

Классификация, этиология и патогенез

Этиология развившейся НВП является определяющим фактором при решении вопроса о ведении беременности. Так, например, при нормальном кариотипе плода на сроке беременности более 18 недель очень часто беременность пролонгируется с проведением антенатального лечения [10]. Кроме того, это необходимо для проведения этиотропной и патогенетической терапии в неонатальном периоде. Наличие хромосомных и генетических аномалий у ребенка с НВП свидетельствует о необходимости генетического консультирования семейной пары [4].

В основе НВП лежат различные нозологии, которые одновременно являются основой для классификации. Существуют несколько крупных исследований, посвященных систематизации основных причин данного заболевания. Основываясь на этих работах, можно разделить этиологические факторы НВП на 13 основных категорий, различающихся по частоте встречаемости (табл. 1) [4, 6, 7, 11–15].

Таким образом, ведущими причинами развития НВП, по данным разных исследователей, являются синдромальная патология, заболевания сердечно-сосудистой системы, инфекционные заболевания.

Патология сердечно-сосудистой системы (ССС) составляет, по данным разных исследователей, от 6,4 до 35,3% всех случаев НВП (табл. 1). Развитие НВП при этом связано с сердечной недостаточностью (СН) [8]. Чаше НВП является следствием СН, возникающей в результате врожденных пороков сердца (например, аномалия Эбштейна, двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка, гипоплазия правых отделов сердца и др.) [16]. СН, возникающая при структурных аномалиях сердца, может приводить к повышению центрального венозного давления (ЦВД), что запускает каскад патогенетических механизмов НВП. Снижение всасывания в лимфатические капилляры и нарушение лимфатического возврата приводит к уменьшению объема циркулирующей крови и прогрессированию отеочного синдрома. В результате отека плаценты нарушается газообмен, следствием чего является гипоксическое повреждение капиллярной мемб-

раны сосудов плода с перемещением белков плазмы в интерстиций [8]. К развитию НВП довольно часто приводят нарушения сердечного ритма. Тахи- и брадиаритмии способствуют снижению сердечного выброса и повышению ЦВД, результатом чего является развитие НВП. Фетальные тахиаритмии возникают в 0,4–0,6% всех беременностей, что имеет большое значение в заболеваемости НВП [3, 16].

Пороки развития легких и грудной клетки приводят к НВП в 0,7–9,9% случаев (табл. 1). При этом развитие НВП связано с объемной перегрузкой сердца и СН, повышением внутригрудного давления и увеличением ЦВД. Наиболее часто НВП развивается в результате врожденной кистозно-аденоматозной мальформации легких (КАМЛ), бронхолегочной секвестрации, врожденной диафрагмальной грыжи [17].

Частота встречаемости КАМЛ широко варьирует, от 1:2000–3000 до 1:35 000 живорожденных. Объем легких при данном пороке увеличивается, что приводит к сдавлению сердца и центральных вен [18]. Бронхолегочная секвестрация — порок развития, при котором рудиментарный участок легочной ткани развивается независимо от основного интактного легкого и автономно кровоснабжается артерией, аномально отходящей от аорты или ее ветвей. Данный порок обуславливает перегрузку объемом левых отделов сердца с формированием лево-правого шунта, вследствие чего развивается СН и НВП [17, 19]. Врожденная диафрагмальная грыжа — порок развития, который возникает при отсутствии разделения брюшной полости и грудной клетки вследствие дефекта диафрагмы, что приводит к перемещению желудка, селезенки и других органов в грудную полость. НВП при этом развивается в результате механического давления органов брюшной полости на сердце и крупные сосуды [20].

Неврологические и скелетно-мышечные расстройства имеют большое значение в механизме развития НВП. Примером таких заболеваний являются Spinabifida, врожденная миотоническая дистрофия, акинезия плода, цереброокулофациоскелетный синдром, летальный синдром множественных птеригиумов [21, 22]. Ограничение экскурсии диафрагмы плода в результате нарушения иннервации и мышечной гипотонии приводят к повышению внутригрудного давления. Также необходимо упомянуть, что снижение двигательной активности плода в целом влечет за собой нарушение оттока лимфы и накопление интерстициальной жидкости [23]. Еще одной причиной развития НВП является повышение внутригрудного давления при скелетных дисплазиях: ахондроплазии, кампомелической дисплазии, синдроме коротких ребер и полидактилии [24].

Внутриутробные инфекции, по данным Bellini C. et al. (2015), составляют 6,7% среди всех причин НВП [4]. Токсоплазмоз, сифилис, энтеровирусная, цитомегаловирусная инфекция и инфекция, вызванная парвовирусом В19, являются наиболее распространенными этиологическими факторами НВП. Около 20% случаев НВП, обусловленной инфекционными агентами, связывают с парвовирусом В19 [25]. Парвовирус, помимо эмбрионального миокардита, может способствовать развитию апластической анемии, что приводит к прогрессирующему течению НВП. Другими инфекционными причинами НВП могут быть листериоз, краснуха, лептоспироз [26]. Описан также редкий

Таблица 1. Сравнительная характеристика частоты встречаемости основных этиологических факторов НВП в % [4, 6, 7, 11–15]
Table 1. Comparative characteristics of the frequency of occurrence of the main etiological factors of NIHF in % [4, 6, 7, 11–15]

Категории	Bellini C. et al.	Hartge H.R. et al.	Laterre M. et al.	He S. et al.	Кадыбер - диева и соавт.	Sileo F.G. et al.	Tolia V.N. et al.	Steurer M.A. et al.
Хромосомные аномалии и синдромальная патология	14.5	44.5	42.2	13.5	28.5	35	18.8	4.9
Патология лимфатической системы	15	0.5	13.7	0.6	5	0	0	7,4
Сердечно-сосудистая патология	20.1	15.1	9.8	6.4	13.6	14	35.3	19
Инфекции	7	4.1	7.8	1.5	10	10.7	11.4	0
Гематологические заболевания	9.3	0	7.8	61.8	5.7	4.5	8.6	9,6
Торакальные аномалии	2.3	0	2	0.8	7.9	0	0.7	9,9
Фето-фетальный трансфузионный синдром	4.1	0.9	1	0.8	0	0	5.7	3,9
Патология мочевыводящей системы	0.9	0.5	1	0	1.4	0	3.9	10,2
Опухолевые процессы	0.7	0.5	1	0	4.3	2.5	0	0
Болезни обмена веществ	1.3	1.4	0	0	1.4	0	0	0,2
Патология ЖКТ	1.3	1.8	0	0.8	2.9	0	3	7,4
Другие причины	3.6	6	0	0.4	0	7.8	12.6	4,1
Идиопатические случаи	19.8	24.8	13.7	13.1	19.3	25.5	0	23,4
Всего (чел.)	1338	218	102	482	140	243	1433	1289

случай развития НВП на фоне рецидивирующей инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 2 типа [27]. Имеются данные о развитии НВП у беременных, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) [28]. Вышеперечисленные инфекционные агенты могут провоцировать развитие фетального миокардита, эндокардита, нарушать работу проводящей системы сердца. Кроме того, поражаются капиллярные мембраны с формированием «капиллярной утечки», развивается фетальный гепатит, снижается синтетическая функция печени, что может привести к развитию в том числе и онкотических отеков [4].

Осложненное течение беременности, способствующее формированию НВП, чаще всего включает аномалии плаценты и пуповины: опухоли плаценты и пуповины (хориоангиома, ангиомиосаркома), артериовенозные шунты, травмы плаценты, аневризма пупочной артерии, тромбоз вены пуповины, истинный узел пуповины. НВП часто сопровождается некоторыми заболеваниями матери, например, системную красную волчанку и гестационный сахарный диабет. Опухоли плода и плаценты называются причиной НВП в 2–7% случаев. Основным патогенетическим механизмом в этом случае значителен шунтирование из-за обильной васкуляризации опухоли, с последующим формированием СН и развитием НВП. Одной из самых частых причин является тератома (крестцово-копчиковая, медиастинальная и глоточная) [8]. Плацентарные хориоангиомы встречаются примерно в 1% беременностей. Небольшие образования обычно не имеют клинического значения, но размеры > 5 см могут действовать как артериовенозные шунты большого объема и приводить к водянке из-за СН с высоким выбросом [3, 29, 30]. Одной из наиболее распространенных причин НВП является многоплодная беременность, осложненная фето-фетальным гемотрансфузионным синдромом [3]. НВП при синдроме фето-фетальной

гемотрансфузии (СФФГ) выявляется с частотой от 1 до 6% случаев [11, 14, 15]. СФФГ возникает при образовании анастомозирующих сосудов между двумя фетальными системами кровообращения. В тяжелых случаях у одного или обоих близнецов может образоваться водянка, которая является 4 стадией развития СФФГ, характеризующейся неблагоприятным прогнозом [29]. Плод-реципиент формирует водянку за счет увеличения ОЦК, гипертензии и развивающейся вследствие этого СН. У плода-донора резко снижается венозный и лимфатический возврат, что также может способствовать появлению генерализованных отеков [3, 4].

Анемии плода, приводящие к развитию неиммунной водянки, могут возникать вследствие кровотечений, гемолиза эритроцитов в результате гемоглинопатий (альфа-талассемия), ферментопатий (дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), угнетения эритропоэза [8, 16, 17, 24]. Анемия приводит к хронической гипоксии, которая запускает три звена патогенеза НВП: 1) снижение онкотического давления вследствие централизации кровотока и уменьшения синтеза альбумина в печени; 2) увеличение проницаемости капилляров и выход белков плазмы в интерстиций; 3) активация экстрамедуллярного гемопоэза в печени, ухудшающая её белково-синтетическую функцию и приводящая к сдавлению воротной и поллой вены. Все это вызывает развитие тяжелых генерализованных отеков у плода [3, 8, 23, 24].

Наследственные болезни обмена веществ (НБО), главным образом лизосомальные болезни накопления (болезнь Нимана-Пика типа С, болезнь Гоше типа 2, дефицит фермента бета-глюкуронидазы) являются причиной НВП в 1,3–2% случаев (табл. 1) [8, 31]. Развитие НВП при НБО обусловлено развитием обструкции венозного оттока, снижением эритропоэза и анемией, гипопроотеинемией

[24]. При этом основными клиническими проявлениями являются гепатомегалия и асцит [27]. Как причина НВП наследственные болезни обмена встречаются относительно редко, поэтому сначала нужно исключать другие, более распространенные причины с помощью ультразвукового исследования, лабораторных анализов и кариотипирования [31].

Заболевания мочевыделительной системы, такие, как наследственные нефротические синдромы (фокальный сегментарный гломерулосклероз, диффузный мезангиальный склероз, нефротический синдром финского типа), а также синдром Фрейзера, сопровождающегося агенезией почек, формируют НВП в 0,5–3,9% случаев (табл. 1) [3, 8]. Другими причинами развития НВП, ассоциированными с заболеваниями мочевыделительной системы, являются атрезия или стеноз лоханочно-мочеточникового соединения, шейки мочевого пузыря и уретры, клапаны задней уретры у плодов мужского пола, синдром «сливового» живота [7]. Нарушение оттока мочи, ее транссудация, и повышение давления в мочевом пузыре с возможным повреждением его стенки или хашечно-лоханочной системы неизбежно ведет к дисплазии почек и почечной недостаточности, запуская механизм формирования НВП [24].

Патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) приводит к развитию НВП в 0,8–3% случаев (табл. 1). К основным заболеваниям, способствующим НВП относится мекониевый перитонит, фетальный цирроз, холестаз, поликистоз и гемангиома печени [11]. Считается, что в основе развития НВП при патологии ЖКТ лежит снижение внутрисосудистого осмотического давления, возникающее при инфаркте и воспалении кишечной стенки. Это в свою очередь приводит к нарушению целостности капилляров, транссудации белка в брюшную полость и развитию асцита [29]. Также в качестве патофизиологических механизмов могут рассматриваться венозный застой, снижение синтетической функции печени, гипоальбуминемия и внутрипеченочная пролиферация метаболитов, артериовенозное шунтирование [8].

Генетические заболевания, лежащие в основе развития НВП чаще включают такие хромосомные аномалии, как синдромы Тернера, Дауна и Эдвардса [8]. Причиной НВП при данных заболеваниях являются врожденные пороки сердца, поражение печени, нервно-мышечные нарушения. Особый интерес представляет группа RAS-патий, представленная синдромом Нунан и его аллельным вариантом синдромом LEOPARD, кардио-фасцио-кожным синдромом и синдромом Костелло. Данные заболевания характеризуются полиорганным поражением. Наиболее частыми проявлениями является изменение черепно-лицевого скелета (макроцефалия, гипертелоризм и т.д.), низкорослость, задержка умственного развития, неврологические нарушения (эпилепсия, нейросенсорная глухота), врожденные пороки сердца [32]. Причиной являются мутации в генах RPTN11, SOS1, HRAS, KRAS, BRAF, MAP2K1 и MAP2K2, CBL. Синдромальная патология приводит к развитию НВП, главным образом, в результате аномалий лимфатической и сердечно-сосудистой системы [16].

Клинические проявления

НВП клинически проявляется аномальным скоплением жидкости в двух или более полостях организма (в плевральной, перикардальной или брюшной полостях) или

выпотом в одной полости в совокупности с анасаркой. Однозначного мнения относительно количества выпота и затронутых полостей нет. Некоторые авторы описывают корреляцию между количеством затронутых компартментов тела и выживаемостью плода [33]. В других исследованиях показывается, что прогноз НВП у плода и новорожденного в первую очередь зависит от этиологии [9].

Наиболее частыми проявлениями НВП являются асцит и выпот в плевральную полость. По данным An X. et al. (2015), из 10 плодов, страдающих НВП, 8 имели плевральный выпот, у 7 из которых он имел двусторонний характер [34]. По данным анализа Huang H.R. et al. (2007), плевральный выпот встречался у 75% новорожденных с НВП [35]. Небольшие плевральные выпоты могут вызывать респираторные расстройства с характерной для них клиникой, а массивные могут привести к гипоплазии легких вследствие внутригрудной компрессии с дальнейшим развитием респираторного дистресса, дыхательной недостаточности и/или СН. Также вследствие НВП может развиваться пневмоторакс или хилоторакс.

Асцит является довольно ранним проявлением водянки плода, его можно обнаружить по данным ультразвукового скрининга уже на 20-й неделе беременности. Большое скопление жидкости может вызывать компрессию кишечника с развитием некротического энтероколита, перемещение диафрагмы вверх, с формированием гипоплазии легких [36]. Поскольку изолированный асцит наблюдается при многих других системных заболеваниях, важно дифференцировать НВП, сопровождающуюся скоплением жидкости в брюшной полости от других причин [37].

Еще одним клиническим проявлением НВП может быть зеркальный синдром, проявляющийся «схожими» с плодом симптомами у матери. Данный синдром развивается в 29% случаев НВП. У беременной женщины могут появляться генерализованные отеки, сопровождающиеся стремительной прибавкой массы тела [38]. В 40% это может сочетаться с протеинурией и в 60% повышением артериального давления. Также при НВП часто наблюдаются многоводие и плацентомегалия [24]. Выраженный отечный синдром дополняется клиническими проявлениями основного заболевания, вызвавшего НВП, ухудшая течение перинатального периода.

Диагностика

Пrenатальная диагностика. Алгоритм антенатальной диагностики НВП позволяет выявить не только наличие, но и в большинстве случаев установить причину данной патологии. Однако, не всегда это представляется возможным. Так, в исследовании Sileo F.G. et al. (2020) причина НВП не была установлена в 25,5% случаев [11].

Важным этапом диагностики является тщательный сбор анамнеза у матери с уточнением наличия угроз прерывания, выкидышей, НВП при предыдущих беременностях. Большое значение имеет генеалогический анамнез, в частности наличие генетических заболеваний и близкородственных браков у родителей и членов семьи. Необходима также оценка риска инфекционных заболеваний плода, включая недавние заболевания, инфекционные контакты, путешествия, профессию беременной [39].

Первое детальное ультразвуковое исследование (УЗИ) проводится между 18 и 21 неделями беременности. Имен-

Таблица 2. Наиболее частые инфекционные агенты, приводящие к НВП и методы их диагностики [44–48]
Table 2. The most common infectious agents leading to NIHF and methods of their diagnosis [44–48]

Возбудитель	Методы диагностики
Парвовирус В19	Обнаружение специфических IgM; ПЦР крови, ликвора
<i>T. gondii</i>	Определение уровня IgA и/или IgM, IgG в крови, IgM, IgG в спинномозговой, плевральной и/или асцитической жидкости. Определение avidности IgG к <i>T. gondii</i> в крови матери. ПЦР крови.
<i>Rubellavirus</i>	Определение уровня антител IgM и IgG в крови у матери и ребенка. Оценка avidности к вирусу.
<i>Cytomegalovirus</i> <i>Herpes simplex virus</i> 1, 2	Определение уровня антител IgM и IgG в крови и спинномозговой жидкости у ребенка. Выявление ДНК вируса методом ПЦР в моче.
<i>Treponema pallidum</i>	RPR-тест быстрых плазменных реагенов, VDRL-теста на наличие кардиолипидных антител в крови, спинномозговой жидкости.

но этот рутинный метод играет ключевую роль в постановке диагноза НВП. При пренатальном ультразвуковом скрининге проводится оценка частоты и ритма сердечных сокращений, индекса резистентности пупочных артерий, конечного диастолического объема, пиковой скорости кровотока средней мозговой артерии и наличие структурных аномалий плода, пуповины и плаценты, объем околоплодных вод.

Наиболее частыми ультразвуковыми признаками, характерными для НВП, по данным Vanaparthi R. et al. (2023), являются асцит и отек кожи головы, задней части шеи, грудной клетки и живота плода. УЗИ предоставляет возможность идентифицировать многоводие и отек плаценты, хориоангиому плаценты еще до 20-й недели беременности, а плевральный и перикардиальный выпот до 15-й недели [8]. По данным Kim S.A. et al. (2015), количество полостей с избыточным скоплением жидкости напрямую связано с риском внутриутробной смерти. По результатам данного исследования разработана шкала ультразвуковой оценки тяжести неиммунной водянки (ultrasonographic severity scoring of non-immune hydrops, USNIH). Согласно USNIH, при обнаружении жидкости в двух областях тела, смертность составляет 12,5%, в трех областях тела 62,5%, в четырех областях тела 100% [33]. Схожие данные получены в исследовании Yeom W. et al. (2015), что подтверждает предположение о диагностической значимости количества полостей скопления жидкости [40].

При наличии избыточного скопления жидкости в различных областях тела плода для постановки диагноза НВП в первую очередь необходимо исключение аллоиммунизации. Поэтому оценка группы крови и резус-фактора матери наряду с выполнением непрямой пробы Кумбса даже при отрицательных результатах первичного скрининга, в случае выявления признаков НВП проводятся повторно. Кроме того, на основании серологического тестирования уточняются маркеры TORCH-инфекций, сифилиса и парвовируса В19 [3].

Инвазивные методы пренатальной диагностики рекомендуются применять в случаях, когда у плода отсутствуют тяжелые структурные аномалии развития, а другие возможные причины НВП исключены с помощью неинвазивных исследований. Амниоцентез позволяет провести исследования, направленные на выявление лизосомальных болезней накопления, а также ПЦР-тестирование для выявления TORCH-инфекций и ДНК парвовируса В19. Для генетического анализа используется кордоцентез [3]. Кордоцентез позволяет провести поиск генетических патоло-

гий плода методами кариотипирования или, более актуального на данный момент, хромосомного микроматричного анализа, позволяющего выявить сравнительно большее количество мутаций [41]. В исследовании Sparks T.N. et al. (2019) с помощью метода хромосомного микроматричного анализа удалось подтвердить этиологию НВП в 25% случаев. При отрицательном результате проводилось секвенирование генома, позволившего поставить диагноз еще в 9% случаев [42].

Постнатальная диагностика. Первоначальной задачей постнатальной диагностики является общая оценка состояния новорожденного. Комплексное обследование включает в себя клинический и биохимический анализ крови, микробиологические исследования, анализ кислотно-основного состояния, а также инструментальные исследования. Любые отклонения от нормы на этапе общеклинических исследований могут иметь значение для дальнейшего диагностического поиска [24]. При наличии плеврального выпота проводится пункция плевральной полости с последующим анализом плевральной жидкости [43]. Большое значение имеет оценка напряженности иммунитета новорожденного к наиболее частым инфекционным агентам, приводящим к НВП (табл. 2) [44–48].

Исследования гематологических показателей новорожденного включают пробу Кумбса, тестирование на дефицит глюкозо-6-фосфатгидрогеназы, определение осмотической резистентности эритроцитов, электрофорез гемоглобина [8, 16, 17, 24]. Генетические исследования включают кариотипирование, микроматричный хромосомный анализ, экзомное и геномное секвенирование, гентипирование, поиск лизосомальных болезней накопления [49].

Дальнейшие шаги в диагностике зависят от предполагаемой причины НВП. В качестве дополнительных инструментальных методов диагностики используется компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) органов грудной клетки при наличии патологии легких. При подозрении на артериовенозную мальформацию или для выявления внутричерепных кальцификатов проводится нейросонография, КТ, магнитно-резонансная ангиография [50–52]. Для визуализации гемангиом печени, подтверждения асцита, аномалий почек и мочевыводящих путей используется ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек [53, 54].

Таблица 3. Основные этиологические факторы НВП и методы лечения [29, 43, 57, 58, 60, 61]
Table 3. The most common ethiological factors of NIHF and treatment methods [29, 43, 57, 58, 60, 61]

Этиология	Терапия/используемые препараты
Злокачественные виды аритмий	Трансплацентарное введение антиаритмических препаратов. Флекаинид, соталол и амиодарон
АВ-блокада	Введение бета-агонистов. Тербуталин, сальбутамол и изопреналин
Анемия	Внутриутробное переливание крови. Донорские отмытые эритроциты
Гидроторакс. Хилоторакс	Торакоцентез, плевроперитонеальное шунтирование, плевродез
КАПРЛ	Торакоамниотическое шунтирование
СФФГ	Септостомия, лазерная абляция плацентарных анастомозов

Лечение

Принятие решения о тактике ведения пациента с НВП является первоочередной задачей. На базе Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова с 2015 г. по 2020 г. проводилось исследование по выбору пассивной или активной тактики ведения беременных с диагностированной НВП. Общая выживаемость в подгруппе с активной тактикой составила 60,5%, тогда как в подгруппе с выжидательной тактикой — 18,8% [55]. Для выбора тактики лечения все случаи НВП должны быть определены в одну из категорий: поддающиеся терапии (необходимо срочное лечение или направление в специализированный центр); с вероятным летальным исходом (прерывание беременности или пассивная тактика являются наиболее подходящими вариантами); идиопатические случаи (прогноз неблагоприятный, но неопределенный). От категории будет зависеть выбор тактики ведения плода и новорожденного [3].

Аntenатальное лечение. Варианты внутриутробной терапии НВП варьируют в зависимости от этиологии (табл. 3).

При злокачественных видах аритмий (наджелудочковая тахикардия, трепетание предсердий, фибрилляция предсердий, полная поперечная блокада) необходимо трансплацентарное введение антиаритмических препаратов [3, 56]. При тахиаритмиях в качестве терапии первой линии можно использовать такие препараты, как флекаинид и соталол [57]. При АВ блокадах препаратами выбора являются β-агонисты (тербуталин, сальбутамол и изопреналин), или атропин сульфат, которые используются для увеличения частоты желудочковых сокращений плода [58]. Для поддержания сердечного выброса применяются вазоактивные препараты — адреналин, дофамин. В случае трудноизлечимой гипотонии следует рассмотреть возможность применения стероидов в низких дозах 1–3 мг/кг/сутки [59].

Наиболее распространенным антенатальным вариантом лечения анемии плода практически любой этиологии (парвовирусная инфекция В19, фетоматеринские трансфузии, хориоангиомы плаценты, альфа-талассемия) является внутриутробное переливание крови плоду путем пункции пуповины под контролем УЗИ. Показанием является уровень гематокрита плода < 30% или гемоглобина < 10 г/дл [60].

Аntenатальное лечение гидроторакса, хилоторакса сводятся к торакоцентезу, плевро-перитонеальному шунтированию и плевродезу [43].

Терапией КАПРЛ является торако-амниотическое шунтирование. Согласно ретроспективному исследованию

11 плодов с макрокистозной КАПРЛ, осложнившейся НВП, в результате торако-амниотического шунтирования водянка и/или многоводие разрешались в 100% случаев [61].

Варианты медицинского антенатального вмешательства при СФФГ включают в себя преднамеренную септостомию промежуточной мембраны для выравнивания жидкости в обоих амниотических мешках, амниоредукцию избыточной жидкости в мешке реципиента и лазерную абляцию плацентарных анастомозов [29].

Ведется изучение потенциальных мишеней для таргетной терапии заболеваний, в основе которых лежит нарушение регуляции RAS/MAPK пути [62, 63].

Важная часть ведения больных с НВП — выбор срока и вида родоразрешения, так как существует корреляция между гестационным возрастом и выживаемостью при НВП [7, 62]. Согласно исследованию Unal E.T. et al. (2021), при установленной НВП чаще проводится операция кесарева сечения (90,5%), но достоверных статистических различий в методе родоразрешения нет [63]. В исследовании Yeom W. et al. (2015) 31,4% выживших детей с НВП рождались естественным путем [40]. На выживаемость плода более существенное влияние оказывает своевременность и адекватность проводимых реанимационных мероприятий после рождения, включающих интубацию трахеи, дренирование жидкости из трахеобронхиального дерева, а в ряде случаев торакоцентез, парацентез брюшной полости и перикардоцентез [3, 61]. После реанимации новорожденного, стабилизации и установки пупочных катетеров лечение должно быть направлено на устранение причины и осложнений НВП [24].

Заключение

НВП является крайне тяжелым состоянием, в большинстве случаев характеризующимся неблагоприятным прогнозом. Сегодня понятие НВП объединяет множество разнообразных этиологических факторов и патогенетических механизмов, понимание которых открывает новые диагностические и терапевтические перспективы. Применение такого подхода приводит к возможности полноценного медико-генетического консультирования семей, выбору обоснованной тактики ведения беременности, антенатального и постнатального лечения, а также улучшению перинатальных исходов при неиммунной водянке плода. Учитывая предполагаемую этиологию НВП, необходим широкий спектр антенатальных и постнатальных диагностических мероприятий.

Список литературы:

1. Кадырбердиева Ф.З., Шмаков Р.Г., Бокерия Е.Л. Неиммунная водянка плода: современные принципы диагностики и лечения. *Акушерство и гинекология*. 2019; 10:28–34. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.10.28-34>
2. Guo D, He S, Lin N, Dai Y, Li Y, Xu L at al. Genetic disorders and pregnancy outcomes of non-immune hydrops fetalis in a tertiary referral center. *BMC Med Genomics*. 2023 Apr 20; 16(1):83. DOI: 10.1186/s12920-023-01505-y
3. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Norton ME, Chauhan SP, Dashe JS. Society for maternal-fetal medicine (SMFM) clinical guideline 7: nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Feb; 212(2):127–39. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.12.018
4. Bellini C, Donarini G, Paladini D, Calevo MG, Bellini T, Ramenghi LA at al. Etiology of non-immune hydrops fetalis: An update. *Am J Med Genet A*. 2015 May; 167A(5):1082–8. DOI: 10.1002/ajmg.a.36988
5. Quinn AM, Valcarcel BN, Makhamreh MM, Al-Kouatly HB, Berger SI. A systematic review of monogenic etiologies of nonimmune hydrops fetalis. *Genet Med*. 2021 Jan; 23(1):3–12. DOI: 10.1038/s41436-020-00967-0
6. Tolia VN, Hunter Clark R Jr, Perelmuter B, Frankfurt JA, Ahmad KA, Abrams ME at al. Hydrops fetalis-trends in associated diagnoses and mortality from 1997–2018. *J Perinatol*. 2021 Oct; 41(10):2537–2543. DOI: 10.1038/s41372-021-01179-3
7. Steuer MA, Peyvandi S, Baer RJ, MacKenzie T, Li BC, Norton ME at al. Epidemiology of Live Born Infants with Nonimmune Hydrops Fetalis-Insights from a Population-Based Dataset. *J Pediatr*. 2017 Aug; 187:182–188.e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.04.025
8. Vanaparthi R, Mahdy H. Hydrops Fetalis. [Updated 2022 Sep 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563214/>
9. Derderian SC, Jeanty C, Fleck SR, Cheng LS, Peyvandi S, Moon-Grady AJ at al. The many faces of hydrops. *J Pediatr Surg*. 2015 Jan; 50(1):50–4; discussion 54. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.10.027
10. Kearney, H.M., et al., American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genet Med*. 2011; 13(7):680–5.
11. Sileo FG, Kulkarni A, Branescu I, Homfray T, Dempsey E, Mansour S at al. Non-immune fetal hydrops: etiology and outcome according to gestational age at diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 Sep; 56(3):416–421. DOI: 10.1002/uog.22019
12. Laterre M, Bernard P, Vikkula M, Sznajder Y. Improved diagnosis in non-immune hydrops fetalis using a standardized algorithm. *Prenat Diagn*. 2018 Apr; 38(5):337–343. DOI: 10.1002/pd.5243
13. Hartge DR, Weichert J, Gembicki M, Krapp M. Confirmation of etiology in fetal hydrops by sonographic evaluation of fluid allocation patterns. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015 Dec; 195:128–132. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.09.006
14. He S, Wang L, Pan P, Wei H, Meng D, Du J at al. Etiology and Perinatal Outcome of Nonimmune Hydrops Fetalis in Southern China. *AJP Rep*. 2017 Apr; 7(2):e111–e115. DOI: 10.1055/s-0037-1603890
15. Кадырбердиева Ф.З., Шмаков Р.Г., Бокерия Е.Л., Тетруашвили Н.К., Костоков К.В., Донников А.Е. и др. Неиммунная водянка плода: основные причины. *Акушерство и гинекология*. 2019; 11:186–91. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.11.186-191>
16. Yuan SM. Cardiac Etiologies of Hydrops Fetalis. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2017 Apr; 221(2):67–72. DOI: 10.1055/s-0042-123825
17. Козлов П.В., Кузнецов П.А., Леонова Е.И., Константинова К.И. Неиммунная водянка плода. Современный взгляд на проблемы этиологии, патогенеза и перинатального исхода. *Проблемы репродукции*. 2014; (6):83–87.
18. Aryal K, Regmi PR, Adhikari G, Bhattacharai U, Sedhain SP. Congenital pulmonary airway malformation (CPAM): A case report and review of the literature. *Radiol Case Rep*. 2023 Jul 25; 18(10):3483–3486. DOI: 10.1016/j.radcr.2023.07.018
19. Дубова Е.А., Павлов К.А., Кучеров Ю.И., Жиркова Ю.В., Кулабухова Е.А., Щёголев А.И. Внемногочная секвестрация легкого. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2011; 2:53–59.
20. Holden KI, Harting MT. Recent advances in the treatment of complex congenital diaphragmatic hernia—a narrative review. *Transl Pediatr*. 2023 Jul 31; 12(7):1403–1415. DOI: 10.21037/tp-23-240
21. Suzumura H, Arisaka O. Cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2010; 685:210–4. DOI: 10.1007/978-1-4419-6448-9_19
22. Mohtisham FS, Sallam A, Shawli A. Lethal multiple pterygium syndrome. *BMJ Case Rep*. 2019 May 8; 12(5):e229045. DOI: 10.1136/bcr-2018-229045

References:

1. Kadyrberdieva F.Z., Shmakov R.G., Bokeria E.L. Non-immune hydrops fetalis: modern principles of diagnosis and treatment. *Obstetrics and Gynecology*. 2019; 10:28–34 (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.10.28-34>
2. Guo D, He S, Lin N, Dai Y, Li Y, Xu L at al. Genetic disorders and pregnancy outcomes of non-immune hydrops fetalis in a tertiary referral center. *BMC Med Genomics*. 2023 Apr 20; 16(1):83. DOI: 10.1186/s12920-023-01505-y
3. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Norton ME, Chauhan SP, Dashe JS. Society for maternal-fetal medicine (SMFM) clinical guideline 7: nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Feb; 212(2):127–39. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.12.018
4. Bellini C, Donarini G, Paladini D, Calevo MG, Bellini T, Ramenghi LA at al. Etiology of non-immune hydrops fetalis: An update. *Am J Med Genet A*. 2015 May; 167A(5):1082–8. DOI: 10.1002/ajmg.a.36988
5. Quinn AM, Valcarcel BN, Makhamreh MM, Al-Kouatly HB, Berger SI. A systematic review of monogenic etiologies of nonimmune hydrops fetalis. *Genet Med*. 2021 Jan; 23(1):3–12. DOI: 10.1038/s41436-020-00967-0
6. Tolia VN, Hunter Clark R Jr, Perelmuter B, Frankfurt JA, Ahmad KA, Abrams ME at al. Hydrops fetalis-trends in associated diagnoses and mortality from 1997–2018. *J Perinatol*. 2021 Oct; 41(10):2537–2543. DOI: 10.1038/s41372-021-01179-3
7. Steuer MA, Peyvandi S, Baer RJ, MacKenzie T, Li BC, Norton ME at al. Epidemiology of Live Born Infants with Nonimmune Hydrops Fetalis-Insights from a Population-Based Dataset. *J Pediatr*. 2017 Aug; 187:182–188.e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.04.025
8. Vanaparthi R, Mahdy H. Hydrops Fetalis. [Updated 2022 Sep 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563214/>
9. Derderian SC, Jeanty C, Fleck SR, Cheng LS, Peyvandi S, Moon-Grady AJ at al. The many faces of hydrops. *J Pediatr Surg*. 2015 Jan; 50(1):50–4; discussion 54. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.10.027
10. Kearney, H.M., et al., American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genet Med*. 2011; 13(7):680–5.
11. Sileo FG, Kulkarni A, Branescu I, Homfray T, Dempsey E, Mansour S at al. Non-immune fetal hydrops: etiology and outcome according to gestational age at diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 Sep; 56(3):416–421. DOI: 10.1002/uog.22019
12. Laterre M, Bernard P, Vikkula M, Sznajder Y. Improved diagnosis in non-immune hydrops fetalis using a standardized algorithm. *Prenat Diagn*. 2018 Apr; 38(5):337–343. DOI: 10.1002/pd.5243
13. Hartge DR, Weichert J, Gembicki M, Krapp M. Confirmation of etiology in fetal hydrops by sonographic evaluation of fluid allocation patterns. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015 Dec; 195:128–132. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.09.006
14. He S, Wang L, Pan P, Wei H, Meng D, Du J at al. Etiology and Perinatal Outcome of Nonimmune Hydrops Fetalis in Southern China. *AJP Rep*. 2017 Apr; 7(2):e111–e115. DOI: 10.1055/s-0037-1603890
15. Kadyrberdieva F.Z., Shmakov R.G., Bokeria E.L., Tetruashvili N.K., Kostyukov K.V., Donnikov A.E. et al. Non-immune hydrops fetalis: main causes. *Obstetrics and Gynecology*. 2019; 11:186–91. (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.11.186-191>
16. Yuan SM. Cardiac Etiologies of Hydrops Fetalis. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2017 Apr; 221(2):67–72. DOI: 10.1055/s-0042-123825
17. Kozlov PV, Kuznetsov PA, Leonova EI, Konstantinova KI. Nonimmune fetal hydrops. Current approach to the etiology, pathogenesis and perinatal outcomes. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2014; (6):83–87. (In Russ.)
18. Aryal K, Regmi PR, Adhikari G, Bhattacharai U, Sedhain SP. Congenital pulmonary airway malformation (CPAM): A case report and review of the literature. *Radiol Case Rep*. 2023 Jul 25; 18(10):3483–3486. DOI: 10.1016/j.radcr.2023.07.018
19. Dubova E.A., Pavlov K.A., Kucherov Yu.I., Zhirkova Yu.V., Kulabukhova E.A., Shchegolev A.I. Extrapulmonary sequestration of the lung. *Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Resuscitation*, 2011; 2:53–59. (In Russ.)
20. Holden KI, Harting MT. Recent advances in the treatment of complex congenital diaphragmatic hernia—a narrative review. *Transl Pediatr*. 2023 Jul 31; 12(7):1403–1415. DOI: 10.21037/tp-23-240
21. Suzumura H, Arisaka O. Cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2010; 685:210–4. DOI: 10.1007/978-1-4419-6448-9_19
22. Mohtisham FS, Sallam A, Shawli A. Lethal multiple pterygium syndrome. *BMJ Case Rep*. 2019 May 8; 12(5):e229045. DOI: 10.1136/bcr-2018-229045

23. Bellini C, Hennekam RC. Non-immune hydrops fetalis: a short review of etiology and pathophysiology. *Am J Med Genet A*. 2012 Mar; 158A(3):597–605. DOI: 10.1002/ajmg.a.34438
24. Swearingen C, Colvin ZA, Leuthner SR. Nonimmune Hydrops Fetalis. *Clin Perinatol*. 2020 Mar; 47(1):105–121. DOI: 10.1016/j.clp.2019.10.001
25. Essary LR et al. Frequency of parvovirus B19 infection in nonimmune hydrops fetalis and utility of three diagnostic methods. *Hum. Pathol*. 1998; 29(7):696–701.
26. Faye-Petersen OM, Heller DS. Pathology of the stillborn infant for the general pathologist: part 2. *Adv Anat Pathol*. 2015 Mar; 22(2):71–93. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000060
27. Pfister KM, Schleiss MR, Reed RC, George TN. Non-immune hydrops fetalis caused by herpes simplex virus type 2 in the setting of recurrent maternal infection. *J Perinatol*. 2013 Oct; 33(10):817–20. DOI: 10.1038/jp.2013.68
28. Garcia-Manau P, Garcia-Ruiz I, Rodo C, Sulleiro E, Maiz N, Catalan M et al. Fetal Transient Skin Edema in Two Pregnant Women With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol*. 2020 Nov; 136(5):1016–1020. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004059
29. Diehl W, Diemert A, Hecher K. Twin-twin transfusion syndrome: treatment and outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014 Feb; 28(2):227–38. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2013.12.001
30. Fan M, Skupski DW. Placental chorioangioma: literature review. *J Perinat Med*. 2014 May; 42(3):273–9. DOI: 10.1515/jpm-2013-0170
31. Al-Kouatly HB, Felder L, Makhamreh MM, Kass SL, Vora NL, Berghella V et al. Lysosomal storage disease spectrum in nonimmune hydrops fetalis: a retrospective case control study. *Prenat Diagn*. 2020 May; 40(6):738–745. DOI: 10.1002/pd.5678
32. Фаассен М.В. RAS-патии: синдром Нунан и другие родственные заболевания. Обзор литературы. Проблемы Эндокринологии. 2014; 60(6):45–52.
33. Kim SA, Lee SM, Hong JS, Lee J, Park CW, Kim BJ et al. Ultrasonographic severity scoring of non-immune hydrops: a predictor of perinatal mortality. *J Perinat Med*. 2015 Jan; 43(1):53–9. DOI: 10.1515/jpm-2013-0208
34. An X, Wang J, Zhuang X, Dai J, Lu C, Li X et al. Clinical Features of Neonates with Hydrops Fetalis. *Am J Perinatol*. 2015 Nov; 32(13):1231–9. DOI: 10.1055/s-0035-1552934
35. Huang HR, Tsay PK, Chiang MC, Lien R, Chou YH. Prognostic factors and clinical features in liveborn neonates with hydrops fetalis. *Am J Perinatol*. 2007 Jan; 24(1):33–8. DOI: 10.1055/s-2006-958158
36. Abdellatif M, Alsinani S, Al-Balushi Z, Al-Dughaihi T, Abuanza M, Al-Riyami N. Spontaneous resolution of fetal and neonatal ascites after birth. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2013 Feb; 13(1):175–8. DOI: 10.12816/0003216
37. Dreux S, Salomon LJ, Rosenblatt J, Favre R, Houfflin-Debarge V, Broussin B et al. Biochemical analysis of ascites fluid as an aid to etiological diagnosis: a series of 100 cases of nonimmune fetal ascites. *Prenat Diagn*. 2015 Mar; 35(3):214–20. DOI: 10.1002/pd.4522
38. Teles Abrao Trad A, Czeresnia R, Elrefaei A, Ibirogba ER, Narang K, Ruano R. What do we know about the diagnosis and management of mirror syndrome? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022 Oct; 35(20):4022–4027. DOI: 10.1080/14767058.2020.1844656
39. Khairudin, D., Alfrevic Z., Mone F, Navaratnam, K. Non-immune hydrops fetalis: a practical guide for obstetricians. *Obstet Gynecol*, 2023; 25:110–120. <https://DOI.org/10.1111/tog.12862>
40. Yeom W, Paik ES, An JJ, Oh SY, Choi SJ, Roh CR et al. Clinical characteristics and perinatal outcome of fetal hydrops. *Obstet Gynecol Sci*. 2015 Mar; 58(2):90–7. DOI: 10.5468/ogs.2015.58.2.90
41. Kosinski P, Krajewski P, Wielgos M, Jezela-Stanek A. Nonimmune Hydrops Fetalis-Prenatal Diagnosis, Genetic Investigation, Outcomes and Literature Review. *J Clin Med*. 2020 Jun 8; 9(6):1789. DOI: 10.3390/jcm9061789
42. Sparks TN, Thao K, Lianoglou BR, Boe NM, Bruce KG, Datkhaeva I, et al.; University of California Fetal-Maternal Consortium (UCfC). Nonimmune hydrops fetalis: identifying the underlying genetic etiology. *Genet Med*. 2019 Jun; 21(6):1339–1344. DOI: 10.1038/s41436-018-0352-6
43. Cömert HSY, Kader Ş, Osmanağaoğlu MA, Ural DA, Yaşar ÖF, İmamoğlu M et al. Prenatal and Postnatal Management of Intrauterine Pleural Effusions Associated with Nonimmune Hydrops Fetalis. *Am J Perinatol*. 2022 Oct; 39(13):1405–1409. DOI: 10.1055/s-0040-1721689
44. Вахитова Л.Ф., Казакова Ф.М., Абдулмьянова Г.Ф., Ишкина Ф.А. Клинический случай врожденной парвовирусной инфекции у новорожденного ребенка. Практическая медицина, 2019; 17(8):125–128.
45. Долгих Т.И. Токсоплазмоз: современная стратегия лабораторной диагностики. Инфекция и иммунитет, 2011; 1(1):43–50.
23. Bellini C, Hennekam RC. Non-immune hydrops fetalis: a short review of etiology and pathophysiology. *Am J Med Genet A*. 2012 Mar; 158A(3):597–605. DOI: 10.1002/ajmg.a.34438
24. Swearingen C, Colvin ZA, Leuthner SR. Nonimmune Hydrops Fetalis. *Clin Perinatol*. 2020 Mar; 47(1):105–121. DOI:10.1016/j.clp.2019.10.001
25. Essary LR et al. Frequency of parvovirus B19 infection in nonimmune hydrops fetalis and utility of three diagnostic methods. *Hum. Pathol*. 1998; 29(7):696–701.
26. Faye-Petersen OM, Heller DS. Pathology of the stillborn infant for the general pathologist: part 2. *Adv Anat Pathol*. 2015 Mar; 22(2):71–93. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000060
27. Pfister KM, Schleiss MR, Reed RC, George TN. Non-immune hydrops fetalis caused by herpes simplex virus type 2 in the setting of recurrent maternal infection. *J Perinatol*. 2013 Oct; 33(10):817–20. DOI: 10.1038/jp.2013.68
28. Garcia-Manau P, Garcia-Ruiz I, Rodo C, Sulleiro E, Maiz N, Catalan M et al. Fetal Transient Skin Edema in Two Pregnant Women With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol*. 2020 Nov; 136(5):1016–1020. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004059
29. Diehl W, Diemert A, Hecher K. Twin-twin transfusion syndrome: treatment and outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014 Feb; 28(2):227–38. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2013.12.001
30. Fan M, Skupski DW. Placental chorioangioma: literature review. *J Perinat Med*. 2014 May; 42(3):273–9. DOI: 10.1515/jpm-2013-0170
31. Al-Kouatly HB, Felder L, Makhamreh MM, Kass SL, Vora NL, Berghella V et al. Lysosomal storage disease spectrum in nonimmune hydrops fetalis: a retrospective case control study. *Prenat Diagn*. 2020 May; 40(6):738–745. DOI: 10.1002/pd.5678
32. Faassen M.V. RAS pathies: Noonan syndrome and other related diseases. Literature review. *Problems of Endocrinology*. 2014; 60(6):45–52. (In Russ.)
33. Kim SA, Lee SM, Hong JS, Lee J, Park CW, Kim BJ et al. Ultrasonographic severity scoring of non-immune hydrops: a predictor of perinatal mortality. *J Perinat Med*. 2015 Jan; 43(1):53–9. DOI: 10.1515/jpm-2013-0208
34. An X, Wang J, Zhuang X, Dai J, Lu C, Li X et al. Clinical Features of Neonates with Hydrops Fetalis. *Am J Perinatol*. 2015 Nov; 32(13):1231–9. DOI: 10.1055/s-0035-1552934
35. Huang HR, Tsay PK, Chiang MC, Lien R, Chou YH. Prognostic factors and clinical features in liveborn neonates with hydrops fetalis. *Am J Perinatol*. 2007 Jan; 24(1):33–8. DOI: 10.1055/s-2006-958158
36. Abdellatif M, Alsinani S, Al-Balushi Z, Al-Dughaihi T, Abuanza M, Al-Riyami N. Spontaneous resolution of fetal and neonatal ascites after birth. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2013 Feb; 13(1):175–8. DOI: 10.12816/0003216
37. Dreux S, Salomon LJ, Rosenblatt J, Favre R, Houfflin-Debarge V, Broussin B et al. Biochemical analysis of ascites fluid as an aid to etiological diagnosis: a series of 100 cases of nonimmune fetal ascites. *Prenat Diagn*. 2015 Mar; 35(3):214–20. DOI: 10.1002/pd.4522
38. Teles Abrao Trad A, Czeresnia R, Elrefaei A, Ibirogba ER, Narang K, Ruano R. What do we know about the diagnosis and management of mirror syndrome? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022 Oct; 35(20):4022–4027. DOI: 10.1080/14767058.2020.1844656
39. Khairudin, D., Alfrevic Z., Mone F, Navaratnam, K. Non-immune hydrops fetalis: a practical guide for obstetricians. *Obstet Gynecol*, 2023; 25:110–120. <https://DOI.org/10.1111/tog.12862>
40. Yeom W, Paik ES, An JJ, Oh SY, Choi SJ, Roh CR et al. Clinical characteristics and perinatal outcome of fetal hydrops. *Obstet Gynecol Sci*. 2015 Mar; 58(2):90–7. DOI: 10.5468/ogs.2015.58.2.90
41. Kosinski P, Krajewski P, Wielgos M, Jezela-Stanek A. Nonimmune Hydrops Fetalis-Prenatal Diagnosis, Genetic Investigation, Outcomes and Literature Review. *J Clin Med*. 2020 Jun 8; 9(6):1789. DOI: 10.3390/jcm9061789
42. Sparks TN, Thao K, Lianoglou BR, Boe NM, Bruce KG, Datkhaeva I, et al.; University of California Fetal-Maternal Consortium (UCfC). Nonimmune hydrops fetalis: identifying the underlying genetic etiology. *Genet Med*. 2019 Jun; 21(6):1339–1344. DOI: 10.1038/s41436-018-0352-6
43. Cömert HSY, Kader Ş, Osmanağaoğlu MA, Ural DA, Yaşar ÖF, İmamoğlu M et al. Prenatal and Postnatal Management of Intrauterine Pleural Effusions Associated with Nonimmune Hydrops Fetalis. *Am J Perinatol*. 2022 Oct; 39(13):1405–1409. DOI: 10.1055/s-0040-1721689
44. Vakhitova L.F., Kazakova F.M., Abdulmyanova G.F., Ishkina F.A. Clinical case of congenital parvovirus infection in a newborn child. *Practical Medicine*, 2019; 17(8):125–128. (In Russ.)
45. Dolgikh T.I. Toxoplasmosis: modern laboratory diagnostic strategy. *Infection and Immunity*. 2011; 1(1):43–50. (In Russ.)

46. Bouthry E, Picone O, Hamdi G, Grangeot-Keros L, Ayoubi JM, Vauloup-Fellous C. Rubella and pregnancy: diagnosis, management and outcomes. *Prenat Diagn.* 2014 Dec; 34(13):1246–53. DOI: 10.1002/pd.4467
47. Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection. *Semin Perinatol.* 2018 Apr; 42(3):149–154. DOI: 10.1053/j.semperi.2018.02.002
48. Фриго Н.В., Жукова О.В., Сапожников Н.А. Современные лабораторные методы и алгоритмы диагностики сифилиса. *Клиническая дерматология и венерология.* 2015; 14(6):56–61. <https://doi.org/10.17116/klinderma201514656-61>
49. Wagner T, Fahham D, Frumkin A, Shaag A, Yagel S, Yanai N et al. The many etiologies of nonimmune hydrops fetalis diagnosed by exome sequencing. *Prenat Diagn.* 2022 Jun; 42(7):881–889. DOI: 10.1002/pd.5977
50. Овсянников Д.Ю., Володин Н.Н. Заболевания легких у новорожденных: трудности диагностики, диагностические критерии и последствия. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2022; 101(3):170–177. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-3-170-177
51. КудакOVA А.М., Литвинов Н.И., Каленова И.Е., Казанцева И.В., Зубанов А.Г. Врожденная гигантская артериовенозная мальформация. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2010; 4(1):49–52.
52. Gonçalves FG, Caschera L, Teixeira SR, Viane AN, Pinelli L, Mankad K et al. Intracranial calcifications in childhood: Part 1. *Pediatr Radiol.* 2020 Sep; 50(10):1424–1447. DOI: 10.1007/s00247-020-04721-1
53. Поляев Ю.А., Гарбузов Р.В., Мыльников А.А., Нарбутов А.Г., Поляев А.Ю. Дифференцированный подход к диагностике и лечению гемангиом печени у детей. *Детская хирургия.* 2017; 21(2):77–81.
54. Павлова В.С., Крючко Д.С., Подуровская Ю.Л., Пекарева Н.А. Врожденные пороки развития почек и мочевыводящих путей: анализ современных принципов диагностики и прогностически значимых маркеров поражения почечной ткани. *Неонатология: Новости. Мнения. Обучение.* 2018; 2(20):78–86. DOI: 10.24411/2308-2402-2018-00020
55. Кадырбердиева Ф.З., Шмаков Р.Г., Бокерия Е.Л., Костюков К.В., Тетруашвили Н.К. Сравнительный анализ активной и выжидательной тактики ведения беременных с неиммунной водянкой плода. *Акушерство и гинекология.* 2021; 2:55–60. doi.org/10.18565/aig.2021.2.55-60
56. Бокерия Е.Л., Беспалова Е.Д. Фетальные аритмии: результаты диагностики и лечения. *Анналы ритмологии.* 2008; 5(2):19–27.
57. Hill GD, Kovach JR, Saudek DE, Singh AK, Wehrheim K, Frommelt MA. Transplacental treatment of fetal tachycardia: A systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2017 Nov; 37(11):1076–1083. DOI: 10.1002/pd.5144
58. Котлюкова Н.П., Рыбалко Н.А., Казанцева И.А., Симонова Л.В., Крутова А.В. Особенности диагностики, течение и исходы атриовентрикулярных блокад у новорожденных и детей раннего возраста. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2015; 94(1):45–50.
59. Peeples ES. An evaluation of hydrocortisone dosing for neonatal refractory hypotension. *J Perinatol.* 2017 Aug; 37(8):943–946. DOI: 10.1038/jp.2017.68
60. Prefumo F, Fichera A, Fratelli N, Sartori E. Fetal anemia: Diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019 Jul; 58:2–14. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2019.01.001
61. Schrey S, Kelly EN, Langer JC, Davies GA, Windrim R, Seaward PG et al. Fetal thoracoamniotic shunting for large macrocystic congenital cystic adenomatoid malformations of the lung. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012 May; 39(5):515–20. DOI: 10.1002/uog.11084
62. Czernik C, Proquitté H, Metz B, Bühner C. Hydrops fetalis — has there been a change in diagnostic spectrum and mortality? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011 Feb; 24(2):258–63. DOI: 10.3109/14767058.2010.483522
63. Unal ET, Bulbul A, Bas EK, Uslu HS. Frequency and Prognosis of Hydrops Fetalis: A 10-Year Single-Center Experience. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2021 Sep 24; 55(3):366–373. DOI: 10.14744/SEMB.2021.65632
46. Bouthry E, Picone O, Hamdi G, Grangeot-Keros L, Ayoubi JM, Vauloup-Fellous C. Rubella and pregnancy: diagnosis, management and outcomes. *Prenat Diagn.* 2014 Dec; 34(13):1246–53. DOI: 10.1002/pd.4467
47. Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection. *Semin Perinatol.* 2018 Apr; 42(3):149–154. DOI: 10.1053/j.semperi.2018.02.002
48. Frigo NV, Zhukova OV, Sapozhnikova NA. The modern laboratory methods and algorithms for the diagnosis of syphilis. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2015; 14(6):56–61. (In Russ.) DOI: 10.17116/klinderma201514656-61
49. Wagner T, Fahham D, Frumkin A, Shaag A, Yagel S, Yanai N et al. The many etiologies of nonimmune hydrops fetalis diagnosed by exome sequencing. *Prenat Diagn.* 2022 Jun; 42(7):881–889. DOI: 10.1002/pd.5977
50. Ovsyannikov D.Yu., Volodin N.N. Lung diseases in newborns: diagnostic difficulties, diagnostic criteria and consequences. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2022; 101(3):170–177. (In Russ.) DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-3-170-177
51. Kudakova A.M., Litvinov N.I., Kalenova I.E., Kazantseva I.V., Zubanov A.G. Congenital giant arteriovenous malformation. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2010; 4(1):49–52. (In Russ.)
52. Gonçalves FG, Caschera L, Teixeira SR, Viane AN, Pinelli L, Mankad K et al. Intracranial calcifications in childhood: Part 1. *Pediatr Radiol.* 2020 Sep; 50(10):1424–1447. DOI: 10.1007/s00247-020-04721-1
53. Polyayev Yu.A., Garbuzov R.V., Mylnikov A.A., Narbutov A.G., Polyayev A.Yu. Differentiated approach to the diagnosis and treatment of liver hemangiomas in children. *Pediatric Surgery.* 2017; 21(2):77–81. (In Russ.)
54. Pavlova V.S., Kryuchko D.S., Podurovskaya Y.L., Pekareva N.A. Congenital malformations of the kidneys and urinary tract: analysis of modern diagnostic principles and prognostically significant markers of renal tissue damage. *Neonatology: News. Opinions. Learning.* 2018; 2(20):78–86. (In Russ.) DOI: 10.24411/2308-2402-2018-00020
55. Kadyrberdieva F.Z., Shmakov R.G., Bokeria E.L., Kostyukov K.V., Tetruashvili N.K. Comparative analysis of active and expectant management of pregnant women with non-immune hydrops fetalis. *Obstetrics and Gynecology.* 2021; 2:55–60. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.2.55-60>
56. Bokeria E.L., Bepalova E.D. Fetal arrhythmias: results of diagnosis and treatment. *Annals of Arrhythmology.* 2008; 5(2):19–27. (In Russ.)
57. Hill GD, Kovach JR, Saudek DE, Singh AK, Wehrheim K, Frommelt MA. Transplacental treatment of fetal tachycardia: A systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2017 Nov; 37(11):1076–1083. DOI: 10.1002/pd.5144
58. Kotlukova N.P., Rybalko N.A., Kazantseva I.A., Simonova L.V., Krutova A.V. Features of diagnosis, course and outcomes of atrioventricular blockade in newborns and young children. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2015; 94(1):45–50. (In Russ.)
59. Peeples ES. An evaluation of hydrocortisone dosing for neonatal refractory hypotension. *J Perinatol.* 2017 Aug; 37(8):943–946. DOI: 10.1038/jp.2017.68
60. Prefumo F, Fichera A, Fratelli N, Sartori E. Fetal anemia: Diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019 Jul; 58:2–14. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2019.01.001
61. Schrey S, Kelly EN, Langer JC, Davies GA, Windrim R, Seaward PG et al. Fetal thoracoamniotic shunting for large macrocystic congenital cystic adenomatoid malformations of the lung. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012 May; 39(5):515–20. DOI: 10.1002/uog.11084
62. Czernik C, Proquitté H, Metz B, Bühner C. Hydrops fetalis — has there been a change in diagnostic spectrum and mortality? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011 Feb; 24(2):258–63. DOI: 10.3109/14767058.2010.483522
63. Unal ET, Bulbul A, Bas EK, Uslu HS. Frequency and Prognosis of Hydrops Fetalis: A 10-Year Single-Center Experience. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2021 Sep 24; 55(3):366–373. DOI: 10.14744/SEMB.2021.65632

Статья поступила 22.01.2024

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщать.
Conflict of interests. The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.