

Ретроспективный анализ результатов диагностики и лечения врожденной диафрагмальной грыжи плода, по данным перинатального консилиума

Ю.И. Набережнев ✉, Н.К. Тетруашвили, А.И. Гус, А.А. Буров, М.Г. Шнейдерман, В.А. Климов, Р.Г. Шмаков

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: анализ частоты выявления врожденной диафрагмальной грыжи (ВДГ) у плода на антенатальном этапе и перинатальных исходов у новорожденных с ВДГ в Российской Федерации на примере выборки женщин, обратившихся на перинатальный консилиум ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Дизайн: ретроспективное исследование.

Материалы и методы. В исследование вошли 235 случаев ВДГ у плодов и новорожденных, отобранных при проведении федерального перинатального консилиума ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Ретроспективно проанализированы медико-социальные характеристики беременных, результаты ультразвукового исследования (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) плодов, особенности родоразрешения и перинатальные исходы.

Результаты. Частота обращений женщин с ВДГ плода на перинатальный консилиум Центра ежегодно продолжает расти. У 3/4 пациенток ВДГ плода обнаружена во втором триместре беременности, что превосходит европейские показатели. Но на этом фоне отмечен крайне низкий уровень инвазивной пренатальной диагностики. Определение с помощью УЗИ и МРТ проникновения печени в грудную клетку увеличивает группу с прогнозом низкой неонатальной выживаемости в 2,2–4 раза относительно предварительных результатов. Перинатальная смертность при ВДГ в Центре составляет 43,4%. Наиболее частым методом родоразрешения являются роды через естественные родовые пути. Оптимальным сроком родоразрешения с наименьшим уровнем постнатальной смертности следует считать 38–39 недель беременности. Преиндукция и индукция родов, а также осложнения родов любого характера ухудшают прогноз выживаемости новорожденного. При этом оценка по шкале Апгар статистически значимо не различается у выживших и умерших новорожденных вне зависимости от метода родоразрешения, что свидетельствует о более глубоких нарушениях адаптации ребенка.

Заключение. Частота выявления ВДГ и перинатальная смертность новорожденных аналогичны данным зарубежных перинатальных центров, оказывающих помощь матерям и их новорожденным. Повышения выживаемости новорожденных с ВДГ можно добиться при разработке и внедрении интегральной системы диагностики степени тяжести ВДГ, так как это откроет возможности для персонализированного подхода к терапии ВДГ.

Ключевые слова: врожденная диафрагмальная грыжа, перинатальная смертность, перинатальный консилиум, гипоплазия легких, компрессия сердца.

Вклад авторов: Набережнев Ю.И. — сбор и обработка материала, статистическая обработка полученных данных, написание текста рукописи; Тетруашвили Н.К. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, редактирование текста, утверждение рукописи для публикации; Гус А.И. — критическая оценка результатов ультразвуковой диагностики и МРТ, анализ, статистическая обработка, интерпретация данных; Буров А.А. — анализ данных по перинатальным исходам, статистическая обработка материала, редактирование текста; Шнейдерман М.Г. — анализ и интерпретация данных, редактирование текста; Климов В.А. — анализ и интерпретация, статистическая обработка данных, редактирование текста; Шмаков Р.Г. — анализ и интерпретация данных, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: Статья подготовлена в рамках выполнения государственного задания «Разработка протокола диагностики, фетальных хирургических вмешательств и контроля их эффективности у беременных с тяжелой диафрагмальной грыжей у плода» № 6-A21.

Для цитирования: Набережнев Ю.И., Тетруашвили Н.К., Гус А.И., Буров А.А., Шнейдерман М.Г., Климов В.А., Шмаков Р.Г. Ретроспективный анализ результатов диагностики и лечения врожденной диафрагмальной грыжи плода, по данным перинатального консилиума. Доктор.Ру. 2022; 21(5): 31–37. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-31-37

Retrospective Analysis of the Results of Diagnosis and Treatment of Congenital Diaphragmatic Hernia of the Fetus According to the Perinatal Consultation

Yu.I. Naberezhnev ✉, N.K. Tetruashvili, A.I. Gus, A.A. Burov, M.G. Shneiderman, V.A. Klimov, R.G. Shmakov

FSBI "National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov" Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 4 Academician Oparin Str., Moscow, Russian Federation 117997

ABSTRACT

Study Objective: Analysis of the detection of congenital diaphragmatic hernia (CDH) in the fetus at the antenatal stage and perinatal outcomes of newborns with CDH in the Russian Federation in a sample of women who applied to the perinatal consultation of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov.

✉ Набережнев Юрий Иванович / Naberezhnev, Yu.I. — E-mail: rubick@yandex.ru



Study Design: Retrospective study.

Materials and Methods. The study included 235 cases of CDH in fetuses and newborns were selected by the federal perinatal consultation of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov. The following were retrospectively analyzed: medical and social characteristics of pregnant women, results of ultrasound and MRI examination of fetuses, delivery features and perinatal outcomes.

Study Results. The number of women with fetal CDH in the perinatal consultation of the Center continues to grow every year. In 3/4 of the treated patients, fetal CDH was detected in the 2nd trimester of pregnancy, which exceeds the European level of detection. But against this background, an extremely low level of invasive prenatal diagnosis was noted. Detection using ultrasound and MRI of liver infection in the chest, including a group with a prognosis of high neonatal survival of 2.2–4 times. The perinatal mortality rate with CDH in the Centers detection is 43.4%. The most common method of delivery is the natural birth. The optimal term of delivery with the least increase in postnatal loss should be considered the period of 38–39 weeks of pregnancy. Forecast of survival of newborns. At the same time, the Apgar score does not have statistical indicators of differences in surviving and deceased newborns, regardless of the method of delivery, which is associated with a violation of child development.

Conclusion. The level of detection of CDH and perinatal mortality of newborns is similar to the data of foreign perinatal centers that provide assistance to mothers and their newborns. Increasing the survival rate of newborns with CDH is possible with the development and implementation of an integrated system for diagnosing the severity of CDH, as this will open up the possibility of a personalized approach to the treatment of CDH.

Keywords: congenital diaphragmatic hernia, perinatal mortality, perinatal consultation, pulmonary hypoplasia, cardiac compression.

Contributions: Naberezhnev, Yu.I. — collection and processing of material, statistical processing of the obtained data, writing the text of the manuscript; Tetruashvili, N.K. — development of the concept and design of the study, analysis and interpretation of data, editing the text, approval of the manuscript for publication; Gus, A.I. — critical evaluation of the results of ultrasound diagnostics and MRI, analysis, statistical processing, interpretation of data; Burov, A.A. — analysis of data on perinatal outcomes, statistical processing of the material, text editing; Shneiderman, M.G. — data analysis and interpretation, text editing; Klimov, V.A. — data analysis and interpretation, statistical data processing, text editing; Shmakov, R.G. — analysis and interpretation of data, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

Source of funding: The article was prepared in the framework of the state assignment “Development of a protocol for diagnosis, fetal surgical interventions and monitoring their effectiveness in pregnant women with severe diaphragmatic hernia in the fetus” No. 6-A21.

For citation: Naberezhnev Yu.I., Tetruashvili N.K., Gus A.I., Burov A.A., Shneiderman M.G., Klimov V.A., Shmakov R.G. Retrospective Analysis of the Results of Diagnosis and Treatment of Congenital Diaphragmatic Hernia of the Fetus According to the Perinatal Consultation. Doctor.Ru. 2022; 21(5): 31–37. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-31-37

ВВЕДЕНИЕ

Врожденная диафрагмальная грыжа (ВДГ) — не только медицинская, но и социальная проблема, так как интенсивная терапия и реабилитация детей при ВДГ одни из наиболее длительных и дорогостоящих среди таковых при пороках развития плода. В США стоимость одного случая ведения новорожденного с ВДГ составляет от 180 до 810 тысяч долларов в год. При этом значительная финансовая нагрузка ложится на семью ребенка с ВДГ, расходы которой не удается подсчитать [1].

ВДГ представляет собой аномалию внутриутробного развития, которая встречается с частотой 1 : 3000 — 1 : 5000 живорожденных детей и связана с дефектом диафрагмы, через который в течение антенатального развития органы брюшной полости перемещаются в грудную клетку плода. Это создает повышенное внутригрудное давление, что препятствует нормальному развитию альвеолоцитов и легочных сосудов [2].

Как правило, формирование ВДГ происходит до 10 недели беременности, и ее фенотипические проявления варьируют от эвентрации диафрагмы или локальных ее дефектов до полной агенезии купола диафрагмы.

Благодаря моделям животных с ВДГ стало понятно, что снижение пролиферации, усиление апоптоза, а также дефекты миграции и дифференцировки клеток-предшественников являются основными механизмами, лежащими в основе ВДГ [3]. Этиология и патогенез заболевания остаются недостаточно ясными, делались попытки объяснить формирование ВДГ генетическими нарушениями [4–7]. Как правило, хромосомные аномалии сочетаются с множественными аномалиями развития, в состав которых входит ВДГ, а при изолированной ВДГ хромосомная патология обнаруживается редко. Главной нерешенной проблемой ВДГ остаются не выявленные генетические аномалии, возникающие *de novo*. Они ассоциируются с более высокой смертностью, стойкой легочной гипертензией

и худшим исходом для развития нервной системы в постнатальном периоде [3, 8]. Смертность новорожденных, связанная с ВДГ, в Европе и США составляет 30–50% [1, 4, 9].

Развитие перинатальной медицины, совершенствование реанимационной помощи, использования ИВЛ и экстракорпоральной мембранной оксигенации, оксида азота повысили выживаемость новорожденных с ВДГ. Но, несмотря на эти значительные успехи, прогнозирование степени тяжести ВДГ, риска развития тяжелой легочной гипертензии и полиорганной недостаточности, а следовательно, выживаемости и заболеваемости новорожденных продолжает оставаться несовершенным [1, 10].

В настоящее время существует ряд прогностических маркеров тяжести гипоплазии легких при ВДГ, которые основаны на показателях, полученных при диагностике порока развития плода во время беременности с помощью УЗИ и МРТ. К ним относятся отношение размеров контралатерального легкого и окружности головки плода (о/е LHR), индекс компрессии сердца (ИКС), отношение наблюдаемого к ожидаемому объему легкого (TFLV о/е), отношение объема печени в грудной клетке к объему грудной клетки (LiTR), определение положения печени и желудка в грудной клетке плода [11–14].

В связи с этим **целью нашего исследования** стал анализ частоты выявления ВДГ у плода на антенатальном этапе и перинатальных исходов у новорожденных с ВДГ в Российской Федерации на примере выборки женщин, обратившихся на перинатальный консилиум ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 235 случаев ВДГ у плодов и новорожденных трех вариантов локализации (лево-сторонняя, правосторонняя, билатеральная), отобранных

при проведении федерального перинатального консилиума с последующим родоразрешением и оказанием специализированной помощи новорожденным на базе ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

Проанализированы возраст, социальное положение, регион проживания женщины, срок беременности при установлении диагноза ВДГ, срок и метод родоразрешения, сопутствующие пороки развития плода, массо-ростовые показатели новорожденных, оценка состояния по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах, экстренность кесарева сечения, перинатальная смертность.

Для сравнения двух не связанных между собой выборок использовали непараметрический критерий Манна — Уитни, сходные характеристики сравнивали с помощью критерия χ^2 .

Статистический анализ и управление данными выполняли с применением программ Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США) и Excel (Microsoft Corporation, США). Статистически значимые результаты считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. Кулакова» Минздрава России организована работа федерального перинатального консилиума, благодаря которому в Центре концентрируются женщины со всеми вариантами аномалий развития плода, включая различные варианты ВДГ. За 4 года работы консилиума (2018–2021) наблюдалась четкая тенденция к увеличению частоты обращений женщин с ВДГ плода, общее количество которых составило 235 (рис. 1).

Диагностика ВДГ возможна с 13 недели беременности, но, согласно мировому опыту, 2/3 случаев выявления порока развития приходится на второй триместр беременности [6, 15]. В нашей стране наблюдается подобная же закономерность, что свидетельствует о высоких диагностических возможностях на региональном уровне. Так, в третьем триместре ВДГ обнаружена в 56 (23,8%) случаях, во втором триместре — в 177 (75,3%), а в первом триместре — только у 2 (0,9%) женщин.

Согласно современному представлению о формировании ВДГ, причины ее развития можно разделить на три группы: геномная, эпигеномная и протеомная. Вторая и третья группы причин определяют развитие ВДГ в большинстве случаев

ев (70%), но остаются малоизученными, а первая встречается реже (30%) и всегда сочетается с хромосомными аномалиями или генетическими синдромами, которые достаточно хорошо известны [1, 16, 17].

К сожалению, в РФ мало внимания уделяется данному аспекту формирования ВДГ, так как среди обратившихся на перинатальный консилиум пациенток с ВДГ плода только у 38 (16,2%) проведено пренатальное генетическое исследование. В связи с этим в некоторых случаях можно было предусмотреть возникновение во время беременности аномалии развития плода, то есть определить курабельность случая на неонатальном этапе. Тем не менее у 8 (21,1%) из 38 пациенток выявлена генетическая аномалия, которая в 5 случаях оказалась показанием для прерывания беременности. Остальные 3 пациентки продолжили ее до доношенного срока в связи с поздним выявлением аномалии и категорическим отказом от прерывания беременности.

По локализации в подавляющем большинстве случаев выявлены левосторонние ВДГ ($n = 211$, 89,7%), значительно реже — правосторонние ($n = 22$, 9,4%), и только у 2 (0,9%) пациенток диагностировано двустороннее поражение. Данное распределение случаев ВДГ по локализации полностью соответствует аналогичным показателям в мире [6].

У 103 (43,8%) женщин возраст на момент рождения ребенка с ВДГ составил от 18 до 29 лет, у 117 (49,8%) — 30–39 лет, у минимального числа пациенток ($n = 15$, 6,4%) — 40 лет и более.

Социальный статус беременных не различался в зависимости от возраста (табл. 1). Более 50% женщин не имели постоянной работы или о ней не информировали, в остальных случаях были служащими в государственных или коммерческих учреждениях.

Большое значение для перинатального исхода при ВДГ имеет срок беременности, в котором установлен диагноз порока развития. При обнаружении до 22 недель беременности есть возможность оценить тяжесть гипоплазии легких при ВДГ и перспективу выживаемости новорожденного и в зависимости от результата принять решение о целесообразности пролонгирования или прерывания беременности. Нами установлено, что в регионах выявляют ВДГ до 22 недель беременности почти в каждом третьем случае (32,4%), но в Центр для проведения перинатального консилиума женщины с данной патологией плода направлялись в 2,1 раза реже (15,4%). Эту разницу можно объяснить решением пациенток прервать беременность и низкой осведомленностью медицинского персонала в регионах о диагностических и лечебных возможностях ФГБУ «НМИЦ АГП им. Кулакова» Минздрава России.

Рис. 1. Динамика числа обращений женщин на перинатальный консилиум ФГБУ «НМИЦ АГП им. Кулакова» Минздрава России в связи с выявлением врожденной диафрагмальной грыжи у плода

Fig. 1. Changes in the number of women applying for perinatal expert consultation at Kulakov Medical Centre of the Ministry of Health of Russia because of congenital diaphragmatic hernia in their foetuses

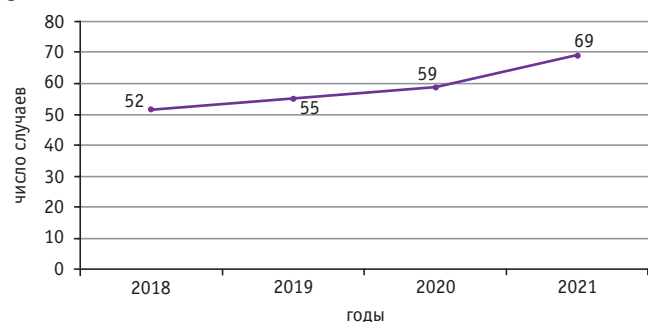


Таблица 1 / Table 1

Возраст и социальный статус пациенток с врожденной диафрагмальной грыжей плода, n (%)

Age and social status of patients, whose foetuses have congenital diaphragmatic hernia, n (%)

Статус	Возраст		
	до 29 лет	30–39 лет	40 лет и более
Не работает	30 (29,1)	22 (18,8)	1 (6,6)
Неизвестно	28 (27,2)	43 (36,8)	7 (46,7)
Служащая	45 (43,7)	52 (44,4)	7 (46,7)

На основании проведенного федерального перинатального консилиума специалисты Центра для каждого случая ВДГ приняли одно из возможных решений, которое обусловлено степенью тяжести гипоплазии легких. В 31 (13,2%) случае в связи с выраженной гипоплазией легких, компрессией сердца, сочетанием с генетической аномалией или множественными пороками развития рекомендовано прерывание беременности. На поздних сроках беременности в связи с некурабельностью новорожденного и настойчивым желанием женщины сохранить беременность в 21 (9%) случае предложено родоразрешение по месту жительства.

В связи с трудностью визуализации порока развития или необходимостью пренатальной инвазивной диагностики 33 (14%) женщинам рекомендовано повторное обследование, от которого они отказались и продолжили наблюдение по месту жительства.

Тем не менее наиболее значительной группе пациенток ($n = 150$, 63,8%) с ВДГ плода предложено родоразрешение с последующим постнатальным лечением патологии новорожденного в условиях Центра.

Согласно критериям оценки тяжести гипоплазии легких при ВДГ мировой литературы [9] и на основании методик, разработанных в Центре [12, 18, 19], выявленные ВДГ распределялись на три степени тяжести в зависимости от выраженности гипоплазии легких и компрессии сердца: легкую, умеренную и тяжелую (табл. 2).

Из полученных результатов следует, что определение степени тяжести ВДГ по трем параметрам двух методов исследования не является рутинным. Так, расчет o/e LHR проводится практически в каждом случае ($n = 228$, 97%), реже определяют ИКС ($n = 207$, 88,1%), и, к сожалению, практически у каждой второй беременной не проводят МРТ плода ($n = 118$, 50,2%). При этом достоверность и чувствительность методов диагностики тяжелой ВДГ сопоставима. В то же время случаи ВДГ умеренной степени, по данным УЗИ, тракуются МРТ как тяжелые.

Проникновение печени в грудную клетку вызывает более выраженную компрессию легких и сердца, поэтому для диагностики ее визуализация имеет определяющее значение. В связи с этим для прогнозирования выживаемости новорожденных с ВДГ введены понятия *liver up* и *liver down*. При первом состоянии смертность новорожденных со средней и тяжелой ВДГ составляет 40 и 60% соответственно, а при втором — 15% [15].

У пациенток перинатального консилиума Центра также проведена оценка этого показателя, и установлено, что проникновение печени в грудную клетку плода наблюдается, по данным УЗИ, в 45,6% и на МРТ в 60,8% случаях в группе с умеренной степенью ВДГ.

Это является неблагоприятным фактором для выживаемости новорожденного. Таким образом, группа с низкой прогнозируемой выживаемостью, по данным УЗИ, увеличивается в 2,2 раза (12,7 против 28,5%), а по данным МРТ — в 4 раза (13,6 против 54,2%), что требует поиска новых методов предотвращения инвазии печени в грудную клетку в антенатальном периоде и лечения тяжелой полиорганной недостаточности на неонатальном этапе (табл. 3).

Дополнительным осложняющим фактором течения неонатального периода у новорожденного с ВДГ может стать ее сочетание с другим вариантом аномалии развития. Нами выявлено, что у плода почти каждой второй беременной ($n = 115$, 48,9%) ВДГ была изолированным пороком развития. Более чем в трети случаев ($n = 93$, 39,6%) наблюдалось ее сочетание с врожденным пороком развития сердца (ВПС), и почти с равной частотой ВДГ входила в состав множественных пороков развития или сочеталась с другими вариантами врожденных пороков развития: 14 (6%) и 13 (5,5%) соответственно.

Наиболее распространенными типами ВПС оказались различные варианты дефекта межжелудочковой перегородки (59,1%) и гипоплазия отделов аорты (23,7%).

Почти все отобранные на перинатальном консилиуме для родоразрешения женщины ($n = 136$, 90,7%) завершили

Таблица 2 / Table 2

Оценка степени тяжести врожденной диафрагмальной грыжи (ВДГ) на антенатальном этапе, n (%)

Antenatal assessment of congenital diaphragmatic hernia (CDH) severity, n (%)

Метод исследования	Параметр	Степень тяжести гипоплазии легких при ВДГ		
		легкая	умеренная	тяжелая
Ультразвуковое исследование	Соотношение размеров контралатерального легкого и окружности головки плода ($n = 228$)	120 (52,7)	79 (34,6)	29 (12,7)
	Индекс компрессии сердца ($n = 207$)	170 (82,1)		37 (17,9)
Магнитно-резонансная томография	Отношение наблюдаемого к ожидаемому объему легкого ($n = 118$)	23 (19,5)	79 (66,9)	16 (13,6)

Таблица 3 / Table 3

Прогнозирование перинатальных исходов после выявления *liver up* с помощью ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии, n (%)

Prediction of perinatal outcomes after *liver up* was diagnosed with ultrasound and MRI, n (%)

Метод исследования	Высокая выживаемость (легкая, умеренная степень + <i>liver down</i>)	Низкая выживаемость (умеренная, тяжелая степень + <i>liver up</i>)
Ультразвуковое исследование	163 (71,5)	65 (28,5)
Магнитно-резонансная томография	54 (45,8)	64 (54,2)

беременность в условиях Центра. Критериями исключения для отбора на родоразрешение в Центре являлись наличие анеуплоидии плода, известные структурные геномные варианты, другие серьезные аномалии плода или синдромальная мутация. Из отобранных пациенток родоразрешены через естественные родовые пути (ЕРП) 87 (64%). В остальных 49 (36%) случаях произведена операция кесарева сечения.

Родоразрешение проведено в сроках беременности от 32 до 41 недели. Преждевременно родились 20 (14,7%) детей и своевременно 116 (85,3%). Смертность новорожденных после преждевременного родоразрешения составила 9 (45%), причем гибель наступила в возрасте от 1 до 29 суток и в большинстве случаев ($n = 8$, 88,9%) до проведения реконструктивной операции диафрагмы. На доношенном сроке беременности уровень смертности был 50 (43,1%). Среди погибших детей в 6 случаях удалось выполнить операцию по восстановлению целостности диафрагмы.

Общий уровень перинатальной смертности составил 59 (43,4%).

Изучение перинатальной смертности в зависимости от метода родоразрешения показало, что после родов через ЕРП погибли 33 (37,9%) новорожденных, из которых только трем (9,1%) удалось провести оперативное вмешательство на диафрагме. Путем кесарева сечения родоразрешены 49 женщин, у которых в неонатальном периоде погибли 26 (53,1%) новорожденных, включая трех (11,5%) детей с выполненной оперативной коррекцией диафрагмы ($p > 0,05$).

На первый взгляд, на основании полученных данных можно предположить, что рутинное проведение кесарева сечения не улучшает перинатальный исход для новорожденных с ВДГ.

Однако более детальное рассмотрение экстренности выполнения оперативного родоразрешения и показаний к нему свидетельствует, что повышение перинатальной смертности происходит, если кесарево сечение выполняется по экстренным показаниям в родах.

Так, смертность новорожденных после экстренных оперативных родоразрешений составила 58,6%, что на 16,5% выше аналогичного показателя при плановом кесаревом сечении (42,1%) ($p > 0,05$). Несмотря на то что это различие не является статистически значимым, на наш взгляд, оно отражает тенденцию, которая может стать закономерностью по мере увеличения выборки.

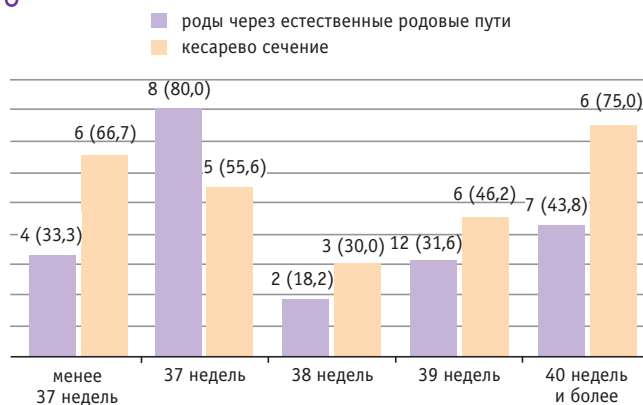
Кроме того, наиболее распространенным показанием к экстренному оперативному родоразрешению послужила гипоксия плода в родах, которая развивалась почти в каждом втором случае (44,4%). Среди новорожденных, перенесших в родах гипоксию, смертность составила 50%. Особенно неблагоприятными были показатели смертности у новорожденных от матерей, перенесших преиндукцию, индукцию родов и в связи с неэффективностью и гипоксией плода в последующем родоразрешенных путем кесарева сечения.

Однако наиболее часто (83,3%) новорожденные погибли после кесарева сечения, выполненного в связи с отсутствием эффекта от проведения преиндукции или индукции родов.

В мировой литературе продолжается спор о выборе оптимального срока родоразрешения при ВДГ у плода [20–22]. Одни ученые считают оптимальным сроком родов 38–39 недель беременности, другие, напротив, такой закономерности не наблюдают. Мы также провели подобный анализ и пришли к выводу, что вне зависимости от вида родоразрешения уровень перинатальной смертности повышается с ростом срока гестации от 38 до 40 недель и более (рис. 2).

Рис. 2. Уровень смертности новорожденных в зависимости от срока беременности и метода родоразрешения, n (% от общего числа родоразрешенных в данный срок)

Fig. 2. Newborn mortality depending on the age of gestation and delivery method (% of the total number of deliveries at this age)



При этом новорожденные гибнут в 2 раза чаще на сроке беременности 40 недель и более после выполнения операции кесарева сечения, чем после родов через ЕРП. Однако показаниями для проведения оперативного родоразрешения служили отсутствие эффекта от преиндукции или индукции родов и гипоксия плода в родах.

Установлено также, что у младенцев, родившихся на сроке беременности 37 недель через ЕРП и на сроке менее 37 недель после кесарева сечения, повышен риск гибели в неонатальном периоде. Перинатальная смертность составила 80 и 66,7% соответственно. Таким образом, оптимальным сроком родоразрешения и прогнозирования минимального уровня перинатальных потерь для плодов с ВДГ следует считать 38–39 недель.

Первыми постнатальными предикторами выживаемости считаются масса тела при рождении и оценка состояния плода по шкале Апгар [3].

Масса новорожденных и их оценка по шкале Апгар статистически значимо не различались в зависимости от вида родоразрешения. Так, средняя масса новорожденного после родов через ЕРП и кесарева сечения составила $3180 \pm 399,5$ и $3099 \pm 698,2$ г соответственно ($p > 0,05$).

Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте — $5,9 \pm 0,72$ балла после родов через ЕРП и $5,6 \pm 0,95$ балла после кесарева сечения ($p > 0,05$). Подобное соотношение наблюдалось и на 5-й минуте после родов: $7,1 \pm 0,61$ и $6,8 \pm 0,67$ балла соответственно ($p > 0,05$). Следовательно, статистически значимой разницы в оценке по шкале Апгар у новорожденных с ВДГ в общей когорте после родов через ЕРП или кесарева сечения нет.

Более детальный анализ состояния новорожденных на 1-й и 5-й минуте в зависимости от постнатального исхода, вида родоразрешения и экстренности проведенной операции кесарева сечения также не выявил статистически значимые различия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный ретроспективный анализ позволил сделать ряд выводов. Частота обращения женщин с ВДГ плода на перинатальный консилиум Центра ежегодно продолжает расти, что свидетельствует о повышении осведомленности врачей и пациенток о возможностях национального

федерального лечебного учреждения как на антенатальном, так и на постнатальном этапе.

У 3 из 4 пациенток с ВДГ плода, обратившихся на перинатальный консилиум, диафрагмальная грыжа обнаружена во втором триместре беременности, что превосходит европейский уровень своевременной диагностики данного порока развития (2 из 3 случаев ВДГ). Этот факт, несомненно, свидетельствует об удовлетворительном техническом обеспечении и высокой квалификации врачей ультразвуковой диагностики в регионах. Однако выявить связь формирования ВДГ с генетической аномалией практически невозможно в связи с крайне низким уровнем инвазивной пренатальной диагностики. Это приводит к запоздалому решению о нецелесообразности пролонгирования беременности при сочетании ВДГ и хромосомной или генетической аномалии.

Кроме того, инструментальная диагностика степени тяжести ВДГ требует усовершенствования: необходимы комплексное УЗИ с расчетом параметров ИКС и о/е LHR и проведение МРТ плода с определением о/е TFLV.

Такой подход на антенатальном этапе продиктован вариабельной интерпретацией прогноза выживаемости новорожденного с помощью каждого отдельно взятого метода исследования, что требует их интегрального использования для понимания перспектив каждого клинического случая. Это позволит также более четко формировать группу пациентов, которым показано проведение фетальной эндоскопической баллонной окклюзии.

В настоящее время полная инструментальная диагностика (УЗИ и МРТ) в регионах проводится лишь в половине случаев, что является недостаточным и требует дополнительного обследования на базе Центра. В результате обнаруживаются случаи проникновения печени в грудную клетку, что увеличивает группу с прогнозом низкой неонатальной выживаемости в 2,2–4 раза относительно предварительных результатов.

Благодаря развитию технологии реанимации и интенсивной терапии новорожденных общий уровень перинатальной смертности с ВДГ в Центре составляет 43,4%. Наиболее распространенный метод родоразрешения — роды через ЕРП. Оптимальным сроком родоразрешения с наименьшим уровнем постнатальной смертности следует считать 38–39 недель беременности.

Преиндукция и индукция родов, а также осложнения родов любого характера становятся дополнительными факторами, ухудшающими прогноз выживаемости новорожденного. При этом оценка по шкале Апгар статистически значимо не различается у выживших и умерших новорожденных вне зависимости от метода родоразрешения, что свидетельствует о более глубоких нарушениях адаптации ребенка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота выявления врожденной диафрагмальной грыжи (ВДГ) и перинатальная смертность новорожденных в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России аналогичны данным зарубежных перинатальных центров. Повышения выживаемости новорожденных с ВДГ можно достичь при проведении комплексной диагностики ВДГ и совершенствовании методов ее лечения. Оптимальным подходом к прогнозированию выживаемости новорожденных следует признать разработку интегральной системы диагностики, которая будет включать как традиционные методы УЗИ, так и МРТ и кариотипирование, а также генетические исследования с использованием микроматричного анализа.

Для эффективного применения терапевтических методов (как антенатальных, так и оперативных после рождения) необходима разработка персонализированного подхода к терапии в зависимости от степени выраженности компрессии легких и сердца плода и прогноза выживаемости новорожденного.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Wagner R., Montalva L., Zani A., Keijzer R. Basic and translational science advances in congenital diaphragmatic hernia. *Semin. Perinatol.* 2020; 44(1): 151170. DOI: 10.1053/j.semperi.2019.07.009
- Ameis D., Khoshgoo N., Keijzer R. Abnormal lung development in congenital diaphragmatic hernia. *Semin. Pediatr. Surg.* 2017; 26(3): 123–8. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2017.04.011
- Bendixen Ch., Brosens E., Chung W. Genetic diagnostic strategies and counseling for families affected by congenital diaphragmatic hernia. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2021; 31(6): 472–81. DOI: 10.1055/s-0041-1740337
- Kovler M.L., Jelin E.B. Fetal intervention for congenital diaphragmatic hernia. *Semin. Pediatr. Surg.* 2019; 28(4): 150818. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2019.07.001
- Yu L., Hernan R.R., Wynn J., Chung W.K. The influence of genetics in congenital diaphragmatic hernia. *Semin. Perinatol.* 2020; 44(1): 151169. DOI: 10.1053/j.semperi.2019.07.008
- Schulz F., Jenetzky E., Zwink N., Bendixen Ch. et al. Parental risk factors for congenital diaphragmatic hernia — a large German case-control study. *BMC Pediatr.* 2021; 21(1): 278. DOI: 10.1186/s12887-021-02748-3
- Scott D., Gofin Y., Berry A., Adams A. Underlying genetic etiologies of congenital diaphragmatic hernia. *Prenat. Diagn.* 2022; 42(3): 373–86. DOI: 10.1002/pd.6099
- Qiao L., Wynn J., Yu L., Hernan R.R. et al. Likely damaging de novo variants in congenital diaphragmatic hernia patients are associated with worse clinical outcomes. *Genet. Med.* 2020; 22(12): 2020–8. DOI: 10.1038/s41436-020-0908-0
- Deprest J.A., Benachi A., Gratacos E., Nicolaides K.H. et al. Randomized trial of fetal surgery for moderate left diaphragmatic hernia. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385(2): 119–29. DOI: 10.1056/NEJMoa2026983
- Basurto D., Russo F., Van der Veen L., Van der Merwe J. et al. Prenatal diagnosis and management of congenital diaphragmatic hernia. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2019; 58: 93–106. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.12.010
- Mehollin-Ray A.R. Congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr. Radiol.* 2020; 50(13): 1855–71. DOI: 10.1007/s00247-020-04718-w
- Сыркашев Е.М., Солопова А.Е., Быченко В.Г., Буров А.А. и др. Антенатальная биометрия легких при врожденной диафрагмальной грыже по данным МРТ. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2020; 10(4): 169–78. [Syrkashev E.M., Solopova A.E., Bychenko V.G., Burov A.A. et al. Fetal pulmonary biometry in congenital diaphragmal hernia using MRI. *Russian Electronic Journal of Radiology.* 2020; 10(4): 169–78. (in Russian)]. DOI: 10.21569/2222-7415-2020-10-4-169-178
- Овсянников Ф.А., Косовцова Н.В., Рябоконь Н.Р., Сухоцкая А.А. и др. Врожденная диафрагмальная грыжа: систематический анализ. Журнал акушерства и женских болезней. 2022; 71(2): 101–12. [Ovsyannikov Ph.A., Kosovtsova N.V., Ryabokon N.R., Sukhotskaya A.A. et al. Congenital diaphragmatic hernia. A systematic analysis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2022; 71(2): 101–12. (in Russian)]. DOI: 10.17816/JOWD88926
- Чуканов А.Н. Пренатальное прогнозирование исходов врожденной диафрагмальной грыжи на основе трехмерной ультразвуковой морфометрии и оценки гистогрэм легких плода. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2022; 1: 19–26. [Chukanov A.N. Prenatal prediction of outcomes in congenital diaphragmatic hernia based on fetal 3d/4d ultrasound lung morphometry and histogram analysis (a pilot study). *Ultrasound and Functional Diagnostics.* 2022; 1: 19–26. (in Russian)]. DOI: 10.24835/1607-0771-2022-1-19-26
- Cordier A.-G., Russo F.M., Deprest J.A., Benachi A. Prenatal diagnosis, imaging, and prognosis in congenital diaphragmatic hernia. *Semin. Perinatol.* 2020; 44(1): 51163. DOI: 10.1053/j.semperi.2019.07.002

16. Dalmer T.R.A., Clugston R.D. Gene ontology enrichment analysis of congenital diaphragmatic hernia-associated genes. *Pediatr. Res.* 2019; 85(1): 13–19. DOI: 10.1038/s41390-018-0192-8
17. Cannata G., Caporilli Ch., Grassi F., Perrone S. et al. Management of congenital diaphragmatic hernia (CDH): role of molecular genetics. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(12): 6353. DOI: 10.3390/ijms22126353
18. Демидов В.Н., Машинет Н.В., Подуровская Ю.Л., Буров А.А. Врожденная диафрагмальная грыжа плода — возможности ультразвуковой диагностики и прогнозирование постнатального исхода. *Акушерство и гинекология.* 2014; 4: 38–45. [Demidov V.N., Mashinets N.V., Podurovskaya Yu.L., Burov A.A. Fetal congenital diaphragmatic hernia: ultrasound diagnosis possibilities and prediction of postnatal outcome. *Obstetrics and Gynecology.* 2014; 4: 38–45. (in Russian)]
19. Машинет Н.В. Возможность применения пренатальных ультразвуковых индексов при врожденной диафрагмальной грыже у плода для определения постнатального прогноза. *Пренатальная диагностика.* 2021; 20(1): 17–24. [Mashinets N.V. Possibility of application of prenatal ultrasound indexes in congenital diaphragmatic hernia in fetus to determine postnatal outcomes. *Prenatal Diagnosis.* 2021; 20(1): 17–24. (in Russian)]. DOI: 10.21516/2413-1458-2021-20-1-17-24
20. Bouchghoul H., Dumery G., Russo F.M., Cordier A.G. et al. Optimal gestational age at delivery in isolated left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2021; 57(6): 968–3. DOI: 10.1002/uog.22133
21. Kawanishi Y., Endo M., Fujii M., Masuda T. et al. Optimal timing of delivery for pregnancies with prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia: a propensity-score analysis using the inverse probability of treatment weighting. *J. Perinatol.* 2021; 41(8): 1893–900. DOI: 10.1038/s41372-021-01118-2
22. Soni S., Moldenhauer J.S., Kallan M.J., Rintoul N. et al. Influence of gestational age and mode of delivery on neonatal outcomes in prenatally diagnosed isolated congenital diaphragmatic hernia. *Fetal Diagn. Ther.* 2021; 48(5): 372–80. DOI: 10.1159/000515252

Поступила / Received: 29.08.2022

Принята к публикации / Accepted: 23.09.2022

Об авторах / About the authors

Набережнев Юрий Иванович / Naberezhnev, Yu.I. — к. м. н., начальник отдела организации перинатальной помощи ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 8526-0003. <https://orcid.org/0000-0003-2547-9735>. E-mail: rubick@yandex.ru

Тетраушвили Нана Картлосовна / Tetraushvili, N.K. — д. м. н., доцент, заместитель директора Института акушерства по научной работе, заведующая отделом медицины плода и 2-м акушерским отделением патологии беременности ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 3803-7764. <https://orcid.org/0000-0002-9201-2281>. E-mail: tetrauly@mail.ru

Гус Александр Иосифович / Gus, A.I. — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник отделения ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 1464-2786. <https://orcid.org/0000-0003-1377-3128>. E-mail: aleksandr_gus@mail.ru

Буров Артём Александрович / Burov, A.A. — к. м. н., заведующий по клинической работе отделения хирургии новорожденных ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 8099-2934. <https://orcid.org/0000-0001-7374-9803>. E-mail: burovmd@gmail.com

Шнейдерман Михаил Григорьевич / Shneiderman, M.G. — к. м. н., врач акушер-гинеколог ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 8002-5162. E-mail: innamike@lmi.net

Климов Владимир Анатольевич / Klimov, V.A. — к. м. н., руководитель службы организации медицинской помощи и информационного сервиса ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: va_klimov@oparina4.ru

Шмаков Роман Георгиевич / Shmakov, R.G. — д. м. н., профессор РАН, директор Института акушерства ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 3804-3269. <https://orcid.org/0000-0002-2206-1002>. E-mail: mdshmakov@mail.ru