



18+

ISSN 1727-2378 (Print)

ISSN 2713-2994 (Online)

journaldoctor.ru



**DOCTOR.RU
GYNECOLOGY**

A PEER-REVIEWED
JOURNAL OF RESEARCH
AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 21, No. 5 (2022)

N.K. TETRUASHVILI

For an interview with
Head of the Foetal Medicine
Unit and Obstetrics Unit 2
for Complicated Pregnancies
at the V. I. Kulakov National
Medical Research Centre for
Obstetrics, Gynaecology and
Perinatal Medicine
see pages 4–5

Тетруашвили Нана Картлосовна

Интервью с заведующей
отделом медицины плода
и 2-м акушерским отделением
патологии беременности
НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова
читайте на с. 4–5

Доктор.Ру

ГИНЕКОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 21, № 5 (2022)

Смотровой светильник **marLED E3**

- * панель управления на куполе светильника,
- * съёмная стерилизуемая рукоятка - можно использовать как операционный светильник,
- * изменение угла наклона купола на 360 °,
- * освещение глубоких полостей,
- * бестеневой эффект,
- * контраст изображения,



- * инновационная фокусировка света с новой системой линз Френеля,
- * абсолютная эффективность - максимальная освещенность при минимальном энергопотреблении.

Аппарат электрохирургический **maXium smart C**



Интуитивное управление

- * прямой доступ ко всем необходимым параметрам одним нажатием,

Максимальная безопасность

- * инновационный индикатор нейтрального электрода **maXium smart C** и система контроля пациента обеспечивают безопасное проведение хирургического вмешательства,

Многофункциональность

- * обеспечение одновременной работы двух хирургов в монополярном режиме на разных операционных полях,
- * более 40 разных режимов резания и коагуляции,
- * возможность использования с эвакуатором дыма **marVAC**.



8-495-642-95-15

info@trimm.ru

trimm.ru

г. Москва, ул. Лобачика 15

20
лет

2002

ГОД ОСНОВАНИЯ

0,661

импакт-фактор РИНЦ

2 500+

статей

350+

авторов

включен
в Перечень

ВАК,
RSCI

и 7 научных баз

Реклама



Доктор.Ру

Научно-практический
медицинский рецензируемый
журнал



journaldoctor.ru

«Доктор.Ру»

Журнал «Доктор.Ру»

Как работает Метрогил® Плюс в течение 5 дней (курс лечения) при терапии кандидозных вульвовагинитов

Регистрационное удостоверение ЛС-001 520



Накопление концентрации действующего вещества

День 1-й

День 2-й

- **Быстрое разжижение** вагинального секрета за счет гелевой формы
- Противомикробный, противогрибковый, противопротозойный эффект
- Воздействие на зуд, жжение, лечение дискомфорта, в т.ч наружных половых органов

Пик лечения.
Накоплена эффективная концентрация действующих веществ во влагалищном секрете

День 3-й

- **Улучшение результатов анализа**
 - **мазков**
 - **Исчезновение зуда и жжения**
 - **у 96% пациенток¹**
- Улучшение слизистой влагалища и наружных половых органов

Закрепление эффекта, пролонгация противогрибкового воздействия еще на 72 часа

День 4-й

День 5-й

- Выздоровление у 98% пациенток²

Если на 3-й день лечения появились симптомы непереносимости или началась менструация, то препарат можно отменить. Благодаря накопленной концентрации, **клотримазол** будет действовать еще 72 часа, а **метронидазол** – 12 часов³.

Метрогил® Плюс: гель идеальным для лечения инфекций урогенитальных!

¹ Опыт применения Метрогил® Плюс в клинике медицинского университета г. Казани

² Опыт применения Метрогил® Плюс КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр»

³ Инструкция по медицинскому применению препарата



ООО «ЮНИК
ФАРМАСЬЮТИКАЛ
ЛАБОРАТОРИЗ»

127994, Москва, ул. Тверская, д. 18, корп. 1, каб. 609, тел.: 8 (495) 642-82-34, 8 (495) 642-82-35

Научно-практический медицинский
рецензируемый журнал
«Доктор.Ру» Гинекология.
Том 21, № 5 (2022)

18+

Основан в 2002 году

Включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Включен в ядро РИНЦ (RSCI)

Импакт-фактор РИНЦ:
2-летний 2021 — 0,661

Редактор выпуска
«Доктор.Ру» Гинекология. Том 21, № 5 (2022)
Баранов И.И., д. м. н., профессор

Научные редакторы
Артымук Н.В., д. м. н., профессор
Башмакова Н.В., д. м. н., профессор
Бугеренко А.Е., к. м. н., доцент
Генс Г.П., д. м. н., профессор
Готов А.С., д. б. н.
Дикке Г.Б., д. м. н., доцент
Костин И.Н., д. м. н., профессор
Полов А.А., д. м. н., профессор
Сохова З.М., к. м. н.
Тетруашвили Н.К., д. м. н., доцент
Шалина Р.И., д. м. н.

Медицинский советник
Елисова О.В., к. м. н., proekt@journaldoctor.ru

Главный редактор журнала «Доктор.Ру»
Краснов В.Н., д. м. н., профессор

Директор журнала
Сергеева Е.Б., eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Выпускающий редактор
Козьякина А.В., a.kozyakina@journaldoctor.ru

Литературный редактор
Куртик Е.Г.

Реклама
sales@journaldoctor.ru

Макет и цветокоррекция
Белецева Е.А., e.beleceva@journaldoctor.ru

Фото
на первой обложке, с. 4 — «Доктор.Ру»,
с. 92, 94–97 — © РУСМЕДИКАЛ

При перепечатке текстов и фотографий,
а также при цитировании материалов
журнала ссылка обязательна

Контакты редакции
107078, г. Москва, ул. Новая Басманная,
д. 23, стр. 1а.
Тел.: +7 (495) 580-09-96
E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Учредитель: Некоммерческое
партнерство содействия развитию
системы здравоохранения и медицины
«РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

Издание зарегистрировано в августе 2002 г.,
перерегистрировано Федеральной службой
по надзору в сфере массовых коммуникаций,
связи и охраны культурного наследия
(ПИ № ФС77-31946 от 23 апреля 2008 г.)

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.
Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов

■ — на правах рекламы

За точность сведений об авторах,
правильность цитат и библиографических
данных ответственность несут авторы

Полные тексты статей доступны
на journaldoctor.ru и в eLIBRARY.RU.
Каждой статье присвоен DOI

Подписной индекс журнала в Объединенном
каталоге «ПРЕССА РОССИИ»:
на полугодие — 18413;
на год — 80366.
Цена свободная

Дата выхода в свет: 29.09.2022
Отпечатано в ООО «Юнион Принт».
Адрес типографии: 603022, г. Нижний Новгород,
ул. Окский Съезд, д. 2.
Периодичность: 8 номеров в год.
Тираж Print-версии: 5 000 экз.
Digital-распространение: ~ 17 500 адр.

Доктор.Ру

ГИНЕКОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
ТОМ 21, № 5 (2022)

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

4–5 Н.К. Тетруашвили: «Самый сильный инстинкт женщины — материнство»

АКУШЕРСТВО И ПЕРИНАТОЛОГИЯ

- 6–12 **Исследование взаимосвязи состава микровезикул крови беременных с последующими плацента-ассоциированными осложнениями**
Микаелян А.Г., Марей М.В., Булатова Ю.С., Тетруашвили Н.К., Высоких М.Ю.
- 13–17 **Прогнозирование перинатального исхода при преэклампсии на основании доплерометрических показателей**
Лазарева Г.А., Чебышева Е.Л.
- 18–24 **Анализ конкордантности результатов преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии методом Next Generation Sequencing на платформе Illumina в клетках разных областей трофобластической оболочки**
Глинкина Ж.И., Сайфитдинова А.Ф., Павлова О.А., Леонтьева О.А., Панина А.Н., Бичева Н.К., Борозняк И.В.
- 25–30 **Альтернативные методы терапии рвоты беременных**
Железова М.Е., Шарипова Р.И.
- 31–37 **Ретроспективный анализ результатов диагностики и лечения врожденной диафрагмальной грыжи плода, по данным перинатального консилиума**
Набережнев Ю.И., Тетруашвили Н.К., Гус А.И., Буров А.А., Шнейдерман М.Г., Климов В.А., Шамаков Р.Г.
- 38–42 **Хориоамнионит. Современный взгляд на проблему**
Кравченко Е.Н., Куклина Л.В., Баранов И.И.
- 43–46 **Опыт применения лазерной коагуляции плацентарных анастомозов при синдроме селективной задержки роста плода**
Косовцова Н.В., Маркова Т.В., Поспелова Я.Ю., Юминова А.В., Айтов А.Э.
- 47–52 **Роль тромбоцитов в формировании иммунологической толерантности при привычном выкидыше**
Жукова А.С., Ванько Л.В., Кречетова Л.В., Хорошкеева О.В., Тетруашвили Н.К.
- 53–61 **Эффективность дидрогестерона при угрожающем выкидыше: систематический обзор и метаанализ**
Тетруашвили Н.К., Ших Е.В.
- 62–66 **Особенности абдоминального родоразрешения при преждевременных родах в стационаре 3-го уровня в г. Душанбе**
Ишан-Ходжаева Ф.Р.

ГИНЕКОЛОГИЯ

- 67–74 **Десятилетний опыт комбинированного хирургического лечения тяжелых пролапсов тазовых органов у женщин**
Жаркин Н.А., Сейкина В.А., Прохвятилов С.А., Бурова Н.А.
- 75–80 **Динамика показателей маточного кровотока при малоинвазивном хирургическом лечении внутриматочной патологии с использованием различных видов энергии**
Сафронов О.В., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., Сафронова И.В., Мшак-Манукян Г.Н.
- 81–86 **Бактериальный вагиноз и вульвовагинит у беременных при истмико-цервикальной недостаточности. Дифференцированный подход к медикаментозной терапии**
Спиридонова Н.В., Каганова М.А., Девятова О.О., Безрукова А.А.
- 87–91 **Приобретенная платинорезистентность BRCA1-ассоциированного рака яичника после неоадьювантной химиотерапии**
Городнова Т.В., Соколенко А.П., Котив Х.Б., Иванцов А.О., Некрасова Е.А., Ибрагимов З.Н., Берлев И.В., Имянитов Е.Н.

СИМПОЗИУМ

92–97 **Обсуждение предложений к новой версии клинических рекомендаций «Нормальная беременность»**

Doctor.Ru

GYNECOLOGY

A PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 21, No. 5 (2022)

INTERVIEW

- 4–5 **N.K. Tetrushvili:** "The strongest instinct a woman has is motherhood"

OBSTETRICS AND PERINATOLOGY

- 6–12 **The Study of the Relationship Between Blood Microvesicle Structure in Pregnant Women with Subsequent Placenta-Associated Complications**
A.G. Mikayelyan, M.V. Marey, Yu.S. Bulatova, N.K. Tetrushvili, M.Yu. Vysokikh
- 13–17 **Prediction of Perinatal Outcome in Preeclampsia Based on Doppler Parameters**
G.A. Lazareva, E.L. Chebysheva
- 18–24 **Analysis of Concordance of Pre-implantation Aneuploidy Genetic Testing Results Obtained Using Next Generation Sequencing on Illumina Platform in Cells of Various Parts of Trophoblast**
Zh.I. Glinkina, A.F. Sayfitdinova, O.A. Pavlova, O.A. Leontyeva, A.N. Panina, N.K. Bichevaya, I.V. Boroznyak
- 25–30 **Alternative Methods of Therapy of Nausea and Vomiting of Pregnant Women**
M.E. Zhelezova, R.I. Sharipova
- 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. Tetrushvili, A.I. Gus, A.A. Burov, M.G. Shneiderman, V.A. Klimov, R.G. Shmakov
- 38–42 **Chorioamnionitis. Modern View of the Problem**
E.N. Kravchenko, L.V. Kuklina, I.I. Baranov
- 43–46 **Experience in Laser Coagulation of Placental Anastomoses in Selective Foetal Growth Retardation**
N.V. Kosovtsova, T.V. Markova, Ya.Yu. Pospelova, A.V. Yuminova, A.E. Aytov
- 47–52 **The Role of Platelets in the Formation of Immunological Tolerance in Recurrent Miscarriage**
A.S. Zhukova, L.V. Vanko, L.V. Krechetova, O.V. Khoroshkeeva, N.K. Tetrushvili
- 53–61 **Efficacy of Dydrogesterone in Threatened Miscarriage: a Systematic Review and Meta-analysis**
N.K. Tetrushvili, E.V. Shih
- 62–66 **Peculiarities of Abdominal Delivery of Preterm Labor in the 3rd Level Hospital in Dushanbe City**
F.R. Ishan-Khojaeva

GYNECOLOGY

- 67–74 **10-year Experience of Combined Surgical Treatment of Severe Pelvic Organ Prolapse in Women**
N.A. Zharkin, V.A. Seikina, S.A. Prohvatilov, N.A. Burova
- 75–80 **Dynamics of Uterine Blood Flow Parameters in Minimally Invasive Surgeries of the Intrauterine Pathology with the Use of Various Energy Types**
O.V. Safronov, E.A. Kazachkova, E.L. Kazachkov, I.V. Safronova, G.N. Mshak-Manukyan
- 81–86 **Bacterial Vaginosis and Vulvovaginitis in Pregnant Women with Insufficiencia Istmocervical. A Differentiated Approach to Drug Therapy**
N.V. Spiridonova, M.A. Kaganova, O.O. Devyatova, A.A. Bezrukova
- 87–91 **Acquired Platinum Resistance of BRCA1-associated Ovarian Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy**
T.V. Gorodnova, A.P. Sokolenko, Kh.B. Kotiv, A.O. Ivantsov, E.A. Nekrasova, Z.N. Ibragimov, I.V. Berlev, E.N. Imyanitov

SYMPOSIUM

- 92–97 **Discussion of Suggestions Regarding the new Edition of Clinical Guidelines 'Normal Pregnancy'**

A Peer-Reviewed Journal of Research and Clinical Medicine
Doctor.Ru Gynecology,
Vol. 21, No. 5 (2022)
Founded in 2002

18+

The Journal is on an exclusive list of peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations

The Journal is included in Russian Science Citation Index Core Collection

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index

2-year impact factor (2021): 0.661

Doctor.Ru Gynecology, Vol. 21, No. 5 (2022):
Issue Editor

I.I. Baranov, Professor, Doctor of Medical Sciences

Science Editors:

N.V. Artyuk, Professor, Doctor of Medical Sciences
N.V. Bashmakova, Professor, Doctor of Medical Sciences
A.E. Bugerenko, Associate Professor, Candidate of Medical Sciences

G.P. Guens, Professor, Doctor of Medical Sciences
A.S. Glotov, Doctor of Biological Sciences

G.B. Dikke, Professor, Doctor of Medical Science

I.N. Kostin, Professor, Doctor of Medical Sciences

A.A. Popov, Professor, Doctor of Medical Sciences

Z.M. Sokhova, Candidate of Medical Sciences

N.K. Tetrushvili, Associate Professor, Doctor of Medical Sciences

R.I. Shalina, Professor, Doctor of Medical Science

Medical Counselor

O.V. Elisova, Candidate of Medical Sciences,

proekt@journaldoctor.ru

Editor-in-chief

Doctor.Ru

V.N. Krasnov, Professor, Doctor of Medical Sciences

Journal Director

E.B. Sergeeva, eb.sergeeva@journaldoctor.ru

Publishing Editor

A.V. Kozyavkina, a.kozyavkina@journaldoctor.ru

Literary Editor

E.G. Kurtik

For advertising inquiries please contact us at:

sales@journaldoctor.ru

Journal layout and color scheme

E.A. Beleseva, e.beleseva@journaldoctor.ru

Photos

Front cover and page 4: © Doctor.Ru,

pages 92, 94–97: © RUSMEDICAL

If the text or photos published in the journal are reprinted, or any journal materials are quoted elsewhere, a direct link to the journal must be included

Journal Central Office:

23 Novaya Basmannay St., Bld. 1a, Moscow, 107078

Tel.: +7 (495) 580-09-96

E-mail: redactor@journaldoctor.ru

Founder: RUSMEDICAL GROUP, a nonprofit partnership involved in developing the Russian medical and healthcare systems

Doctor.Ru was registered in August 2002 and re-registered by the Federal Oversight Service for Mass Media, Communications, and Protection of Cultural Heritage (PI FS77-31946 issued April 23, 2008)

The Editorial Board is not in any way responsible for the content of promotional materials. The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the editorial board

■ This is paid promotional information

Authors are solely responsible for the information about themselves and factual accuracy of their quotations and references

Full texts of our articles are available at journaldoctor.ru and at the eLIBRARY.RU. A digital object identifier (DOI) is assigned to every article in the Journal

Subscription index of the journal in the United Catalogue "The Russian Press":

18413 (6-month subscription)

80366 (12-month subscription)

Open price

Imprint date: 29.09.2022

Printed by: Union Print LLC

Printing Office: 2 Oksky Syezd St.,

Nizhny Novgorod 603022

Frequency: 8 issues a year

Circulation of the printed version: 5,000 copies

Digital distribution: approx. 17,500 emails

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Краснов В.Н., д. м. н., профессор, руководитель отдела клинико-патогенетических исследований в психиатрии Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, г. Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Авдеев С.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Аксёнова В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Андреева Е.Н., д. м. н., г. Москва, Россия
Анциферов М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Арьков В.В., д. м. н., профессор РАН, г. Москва, Россия
Бакулин И.Г., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Бельмер С.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Боева О.И., д. м. н., доцент, г. Ставрополь, Россия
Бокерия О.Л., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Бордин Д.С., д. м. н., г. Москва, Россия
Боровик Т.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Васильева Е.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Веселов В.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Генс Г.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Геппе Н.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Горелов А.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Губайдуллин Р.Р., д. м. н., г. Москва, Россия
Гусев Е.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Дедов И.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Евсегнеев Р.А., д. м. н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь
Заболотских Т.В., д. м. н., профессор, г. Благовещенск, Россия
Ильина Н.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Илькович М.М., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Калинкин А.Л., к. м. н., г. Москва, Россия
Канцевой Сергей, MD, профессор, г. Балтимор, США
Карпов Ю.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Карпова Е.П., д. м. н., профессор, г. Смоленск, Россия
Козлова Л.В., д. м. н., профессор, г. Смоленск, Россия

Кондюрина Е.Г., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия
Короткий Н.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Кочетков А.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Лукушкина Е.Ф., д. м. н., профессор, г. Нижний Новгород, Россия
Лусс Л.В., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Маев И.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мазуров В.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Малахов А.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Малфертейнер Питер, MD, профессор, г. Магдебург, Германия
Малывин А.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мартьянов А.И., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Мегро Фрэнсис, профессор, г. Бордо, Франция
Мисникова И.В., д. м. н., г. Москва, Россия
Нечипай А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Оганян М.Р., к. м. н., доцент, г. Ереван, Республика Армения
Овечкин А.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Одинак М.М., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
О'Морэйн Колм, MSc, MD, профессор, г. Дублин, Ирландия
Осипенко М.Ф., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия
Пасечник И.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петров Р.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Петунина Н.А., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Подчерняева Н.С., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Прилепская В.Н., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Проценко Д.Н., к. м. н., г. Москва, Россия
Радзинский В.Е., член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Разумов А.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

Рассулова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Ревякина В.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Савельева Г.М., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Серов В.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сизякина Л.П., д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону, Россия
Старков Ю.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Степанян И.Э., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Студеникин В.М., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Сутурина Л.В., д. м. н., профессор, г. Иркутск, Россия
Сухих Г.Т., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Табеева Г.Р., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Таточенко В.К., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Тору Ито, MD, профессор, г. Канадзава, Япония
Турова Е.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Фаткуллин И.Ф., д. м. н., профессор, г. Казань, Россия
Фитце Инго, MD, профессор, г. Берлин, Германия
Хамошина М.Б., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Цуканов В.В., д. м. н., профессор, г. Красноярск, Россия
Чазова И.Е., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернеховская Н.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Чернуха Г.Е., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шамрей В.К., д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург, Россия
Шептулин А.А., д. м. н., г. Москва, Россия
Шестакова М.В., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шмелёв Е.И., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Школьникова М.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Шульженко Л.В., д. м. н., г. Краснодар, Россия
Щербаков П.Л., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Щербакова М.Ю., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Яхно Н.Н., академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва, Россия

EDITORIAL COUNCIL

EDITOR-IN-CHIEF

Krasnov, V.N., MD., Head of the Department of Clinical and Pathogenetic Studies at Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

EDITORIAL COUNCIL

Aksenova, V.A., MD, Moscow, Russia
Andreeva, E.N., MD, Moscow, Russia
Antsiferov, M.B., MD, Moscow, Russia
Arkov, V.V., MD, Moscow, Russia
Avdeev, S.N., Academician at the RAS*, MD, Moscow, Russia
Bakulin, I.G., MD, St. Petersburg, Russia
Belmer, S.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Boeva, O.I., MD, Stavropol, Russia
Bokeriya, O.I., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Bordin, D.S., MD, Moscow, Russia
Borovik, T.E., MD, Moscow, Russia
Chazova, I.E., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Chernekhovskaya, N.E., MD, Moscow, Russia
Chernukha, G.E., MD, Moscow, Russia
Dedov, I.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Evsegneevev, R.A., MD, Minsk, Belarus
Fatkulkin, I.F., MD, Kazan, Russia
Fitze Ingo, MD, Prof., Berlin, Germany
Gepp, N.A., MD, Moscow, Russia
Gorelov, A.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Gubaydullin, R.R., MD, Moscow, Russia
Guens, G.P., MD, Moscow, Russia
Gusev, E.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Ilkovich, M.M., MD, St. Petersburg, Russia
Ilyina, N.I., MD, Moscow, Russia
Kalinkin, A.L., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia
Kantsevov Sergey V., MD, Prof., Baltimore, USA
Karpov, Yu.A., MD, Moscow, Russia
Karpova, E.P., MD, Moscow, Russia

Khamoshina, M.B., MD, Moscow, Russia
Kochetkov, A.V., MD, Moscow, Russia
Konduryina, E.G., MD, Novosibirsk, Russia
Korotky, N.G., MD, Moscow, Russia
Kozlova, L.V., MD, Smolensk, Russia
Lukushkina, E.F., MD, Nizhny Novgorod, Russia
Luss, L.V., MD, Moscow, Russia
Maev, I.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Malakhov, A.B., MD, Moscow, Russia
Malferteiner Peter, MD, Prof., Magdeburg, Germany
Malyavin, A.G., MD, Moscow, Russia
Martynov, A.I., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Mazurov, V.I., Academician at the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Megraud Francis, Prof., Bordeaux, France
Misnikova, I.V., MD, Moscow, Russia
Nechipay, A.M., MD, Moscow, Russia
Odinak, M.M., Associate Member of the RAS, MD, St. Petersburg, Russia
Ohanian, M.R., MD, PhD, Yerevan, Armenia
O'Morain Colm, MSc, MD, Prof., Dublin, Ireland
Osipenko, M.F., MD, Novosibirsk, Russia
Ovechkin, A.M., MD, Moscow, Russia
Pasechnik, I.N., MD, Moscow, Russia
Petrov, R.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Petunina, N.A., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Podchernyaeva, N.S., MD, Moscow, Russia
Prilepskaya, V.N., MD, Moscow, Russia
Protosenko, D.N., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia

Radzinsky, V.E., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Razumov, A.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Rassulova, M.A., MD, Moscow, Russia
Revyakina, V.A., MD, Moscow, Russia
Savelieva, G.M., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shcherbakov, P.L., MD, Moscow, Russia
Scherbakova, M.Yu., MD, Moscow, Russia
Serov, V.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shamrey, V.K., MD, St. Petersburg, Russia
Sheptulin, A.A., MD, Moscow, Russia
Shestakova, M.V., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Shkolnikova, M.A., MD, Moscow, Russia
Shmelev, E.I., MD, Moscow, Russia
Shulzhenko, L.V., MD, Krasnodar, Russia
Sizyakina, L.P., MD, Rostov-on-Don, Russia
Starkov, Y.G., MD, Moscow, Russia
Stepanyan, I.E., MD, Moscow, Russia
Studenikin, V.M., MD, Moscow, Russia
Sukhikh, G.T., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Suturina, L.V., MD, Irkutsk, Russia
Tabeeva, G.R., MD, Moscow, Russia
Tatochenko, V.K., MD, Moscow, Russia
Tohru Iton, MD, Prof., Kanazawa, Japan
Tsukanov, V.V., MD, Krasnoyarsk, Russia
Turova, E.A., MD, Moscow, Russia
Vasilieva, E.Yu., MD, Moscow, Russia
Veselov, V.V., MD, Moscow, Russia
Yakhno, N.N., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Zabolotskikh, T.V., MD, Blagoveschensk, Russia

*RAS — The Russian Academy of Sciences

«Самый сильный инстинкт женщины — материнство»

Тетруашвили Нана Картлосовна — д. м. н., доцент, заместитель директора Института акушерства по научной работе, заведующая отделом медицины плода и 2-м акушерским отделением патологии беременности ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

Автор и соавтор 281 научной работы, в том числе 5 монографий и 4 патентов на изобретения. Член правления Российского общества акушеров-гинекологов.



— **Уважаемая Нана Картлосовна, одна из актуальных проблем в медицинской практике — невынашивание беременности. Какие задачи, связанные с ним, решает акушер-гинеколог?**

— Мой учитель Вера Михайловна Сидельникова 50 лет назад выделила эту проблему в особое направление научных исследований. Медицинские специалисты всего мира находятся в постоянном поиске новых методов диагностики и лечения невынашивания беременности. Мы многое узнали благодаря расширенным возможностям диагностики и большому накопленному опыту лечения пациенток, поэтому работа стала более разноплановой и интересной.

В первый круг проблем, связанных с невынашиванием, входит ведение женщин с осложненной беременностью. Выбранная тактика зависит от данных анамнеза и исследований, срока гестации, состояния беременной и плода. Второй круг проблем связан с ведением беременных, которые уже столкнулись с неоднократными неудачами при вынашивании: ранними потерями беременности, преждевременными родами вследствие преэклампсии, плацентарной недостаточности, задержки роста плода. Таких женщин необходимо обследовать, выявить у них нарушения вне беременности и скорректировать их.

Наш Центр обладает уникальными возможностями диагностики, обследования, самыми передовыми технологиями для установления точных причин невынашивания беременности, преэклампсии, задержки роста плода. С самых ранних сроков мы знаем о сла-

бых местах здоровья пациентки и во многих случаях можем предотвратить гестационные осложнения.

— **Какие современные методы диагностики и коррекции используются при привычных выкидышах и преждевременных родах?**

— Только те, которые внесены в протокол и обязательны для выполнения на всей территории РФ. В 2022 г. впервые в России вышли клинические рекомендации по привычному выкидышу. Стандартное обследование, включенное в протокол, — довольно тщательное и подробное. В большинстве случаев оно позволяет выявить причины повторных потерь беременности. Исследуются и генетические причины, и анатомические проблемы у женщины, препятствующие вынашиванию нормальной беременности, инфекционно-воспалительный фактор.

Пациентки с двумя и более выкидышами получили право на углубленное обследование. Женщины, у которых прервались более 4 беременности, в том числе по неясным причинам на фоне проводимого лечения, могут пройти еще более углубленное обследование, в частности генетическое и иммунологическое. После того как диагностированы определенные нарушения, переходят к их устранению, используя и хирургические методы, например при коррекции маточных причин привычного выкидыша, истмико-цервикальной недостаточности. Наше отделение очень тесно сотрудничает с отделениями оперативной гинекологии и инновационной онкологии, а также с отделением андро-

логии и урологии для обследования партнера пациентки и коррекции мужского фактора бесплодия. А если мужской фактор невозможно преодолеть, то выходом будет ЭКО. Метод ЭКО применяется также при возрастном и генетическом факторах привычного выкидыша при нарушениях со стороны организма женщины.

— **Какова роль наследственных факторов в патологии плода, невынашивании беременности?**

— Если мы видим, что плод развивается не совсем правильно в организме матери, например при врожденных пороках развития сердца, неиммунной водянке, повторяющихся неясных случаях привычного выкидыша, мы исследуем околоплодные воды, сам плод и его родителей. Цель диагностики — выяснить, случайна ли патология в данной семье или она будет повторяться. Ранее случалось, что у супружеской пары раз за разом рождались дети или с пороком сердца, или с водянкой, либо беременность заканчивалась неблагоприятным исходом. Генетическое исследование помогает вовремя распознать некоторые редкие заболевания и скорректировать их таким образом, чтобы они не привели к фатальным последствиям. Сейчас у всех новорожденных в Центре проводится полное экзомное исследование, чтобы предоставить родителям информацию по тем заболеваниям и состояниям, которые можно вовремя скорректировать. Название проекта — ЭКЗАМЕН (экзомный клинически значимый анализ мутаций единичных нуклеотидов).

— **Роль инфекционного фактора в патогенезе потерь беременности по-прежнему значительна?**

— Безусловно. Хронические инфекции очень коварны, поскольку могут долгое время не проявлять себя. Очень важно у женщин, которые перенесли ранние преждевременные роды, поздние выкидыши, неоднократные самопроизвольные прерывания беременности, исключить инфекционный фактор. В случае привычного выкидыша неясной этиологии необходимо взять биопсию эндометрия, провести углубленное обследование и при обнаружении хронического эндометрита пролечить его до наступления беременности.

— **Каковы ведущие факторы привычного выкидыша?**

— Только в последние 10 лет весь мир повернулся лицом к этой проблеме. Ранее было принято считать, что все прерывания беременности до 12 недель обусловлены генетическим фактором, патологиями плода, не подлежащими коррекции. Не было даже клинических рекомендаций по привычному выкидышу. К счастью, сейчас мы знаем, что у многих женщин при потере беременности не по генетическим причинам вырабатывается иммунный ответ, направленный на отторжение. И при новой беременности плодное яйцо, вполне здоровое, отторгается, потому что организм уже привык это делать. Благодаря новым возможностям диагностики выяснилось, что при привычном выкидыше около 10% потерь обусловлены хромосомными перестройками, 10–15% — анатомическими причинами, 15–20% — гормональными проблемами, 10–20% — инфекционно-воспалительными факторами, 10–15% — тромбофилиями, в том числе антифосфолипидным синдромом; около 20% — неустановленными факторами.

— **Насколько серьезно влияние психологического фактора на невынашивание беременности?**

— Из западной литературы к нам пришел термин *tender loving care* (нежная, полная любви забота). Однако заверение, что все будет нормально, не всегда помогает. Самый сильный инстинкт женщины — материнство. И если женщина раз за разом терпит неудачу, это негативным образом сказывается на всей семье. Безусловно, очень важна психологическая помощь такой пациентке. У нас в стране в ряде случаев акушер-гинеколог берет на себя функцию психолога. Если женщина ему

доверяет, она лучше вынашивает беременность, лучше реагирует на медикаментозные лечебные мероприятия.

— **Уже накоплен опыт ведения беременных в условиях новой коронавирусной инфекции. Как она влияет на беременность и плод?**

— В начале пандемии бытовало мнение, что эта инфекция не сказывается на течении беременности, плодах, новорожденных. Через какое-то время мы поняли, что это не так. Есть пациентки, у которых COVID-19 вызывает тяжелейшую плацентарную недостаточность. У некоторых встречается острое маловодие. При выздоровлении плацента начинает восстанавливать свою функцию, воды накапливаются. Такие процессы редко наблюдаются при какой-либо другой инфекции. COVID-19 тяжело протекает у женщин с экстрагенитальными заболеваниями: сахарным диабетом, гипертонической болезнью, заболеваниями легких, почек, у ослабленных женщин, с химической и алкогольной зависимостью.

— **Как давно в России стала развиваться медицина плода и какие достижения Вы бы отметили?**

— Медицина плода стала развиваться относительно недавно, примерно 15–20 лет назад, благодаря новым возможностям функциональной диагностики, генетических исследований. Это очень интересная и динамично развивающаяся область. Крайне важно на ранних сроках, уже с первого скрининга, с 12 недель поставить правильный диагноз и вести пациента внутриутробно, чтобы добиться максимально возможного благоприятного результата. К сожалению, это не всегда удается. В некоторых случаях патология несовместима с жизнью плода. Тогда надо вовремя проинформировать семью, и родители сами примут решение, будет ли пролонгирована данная беременность.

В нашем Центре при выявленной патологии плода проводятся фетальные хирургические вмешательства: внутриутробные переливания крови плоду при резус-изоиммунизации и анемиях другой этиологии; лазерная коагуляция сосудистых анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме, открытые фетальные операции при менингомиелоцеле плода. Безусловно, это труд многих специалистов Института акушерства под руководством профессора Романа Георгиевича Шмакова. Сейчас в моем подразделении врачи активно зани-

маются проблемами внутриутробного лечения врожденной диафрагмальной грыжи. Неиммунную водянку плода еще лет пятнадцать назад считали неизлечимой, и все такие беременности прерывались. В настоящее время мы установили, что в 60% случаев можно помочь женщине родить здорового ребенка.

В работе нашего Центра используются новые подходы к диагностике и лечению патологии сердца плода. Ранее считалось, что трансплацентарное воздействие на плод во время беременности малоэффективно. Благодаря исследованиям, проведенным совместно с профессором Е.Л. Бокерия, доказано, что плоды с нарушениями ритма сердца могут быть успешно пролечены через организм матери. К моменту рождения патология будет под контролем, не приведет к водянке, сердечной недостаточности, нарушениям работы других органов и систем. Это касается различных патологий: брадиаритмии, тахиаритмии, водянки плода.

В ряде случаев (при неиммунной водянке, гипертрофической кардиопатии) мы проводим родоразрешение с процедурой Exit. Плод извлекают из организма матери и на перерезанной пуповине передают до первого вдоха детскому анестезиологу-реаниматологу для проведения интубации, затем ювелирную работу прodelывают неонатологи, подбирая маленьким пациентам индивидуальную терапию. При совместной работе разных специалистов шансы на успех, безусловно, повышаются.

В заключение хотелось бы отметить, что работать в Центре под руководством нашего директора академика Геннадия Тихоновича Сухих в содружестве с такими разноплановыми и прекрасными специалистами — большое счастье. Радость дают получение новых знаний и бесценного опыта каждый день, осознание вклада научных достижений в практическую работу, счастливые глаза и признательность наших пациентов, многие из которых вынашивают и рожают в нашем Центре нескольких детей. Безусловно, это возможно только с участием команды клиницистов акушеров-гинекологов, хирургов, неонатологов, генетиков, трансфузиологов, анестезиологов, специалистов функциональной диагностики и ученых Центра, которые делают реальными ранее невероятные достижения в области вынашивания осложненной беременности.

Специально для *Доктор.Ру*
Сергеева Е.Б.



Исследование взаимосвязи состава микровезикул крови беременных с последующими плацента-ассоциированными осложнениями

А.Г. Микаелян ✉, М.В. Марей, Ю.С. Булатова, Н.К. Тетруашвили, М.Ю. Высоких

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявить взаимосвязь между содержанием сигнальных белковых последовательностей митохондриального происхождения в микровезикулах крови беременных и последующим развитием синдрома задержки роста плода (СЗРП), маловесного плода, преэклампсии (ПЭ) или нормальными массо-ростовыми показателями плодов и новорожденных.

Дизайн: проспективное сравнительное исследование.

Материалы и методы. Исследована микровезикулярная фракция плазмы крови женщин с наличием плацента-ассоциированных осложнений в исходе предыдущих беременностей как у группы риска повторного их развития ($n = 96$). Основная группа была разделена на 4 подгруппы: в подгруппу IA входили 32 пациентки, беременность которых осложнилась СЗРП, подгруппа IB состояла из 20 пациенток, у которых к манифестации СЗРП присоединилась ПЭ, в подгруппу IV вошли 24 беременные, у которых родились маловесные к сроку гестации дети, подгруппу ID составили 20 беременных с плацента-ассоциированными осложнениями в анамнезе и аномальными показателями доплерометрии, масса и рост детей которых после рождения не отличались от нормативных значений. Контрольную группу составили 20 женщин с физиологическим течением беременности. Микровезикулярная фракция периферической крови пациенток получена методом дифференциального ультрацентрифугирования плазмы. Определение содержания белка внешней мембраны митохондрий (VDAC1), активатора транскрипции и репликации митохондриальной ДНК (TFAM), белка слияния внешних мембран митохондрий (MFN2), а также белка TAZ, отвечающего за ремоделирование кардиолипина при его окислительном повреждении, проводилось методом вестерн-блот анализа с помощью панели моноклональных антител.

Результаты. В микровезикулах плазмы крови пациенток с последующим развитием плацента-ассоциированных осложнений происходило снижение содержания ряда митохондриальных белков (транспортного мембранного белка VDAC1, митохондриального фактора транскрипции TFAM, белков слияния митохондрий MFN2, OPA1). Уровни этих белков и определяют успешность передачи сигнала в рамках межклеточной коммуникации об адекватной функциональной активности митохондрий, их целостности и нормального биогенеза.

Заключение. Полученные результаты позволяют сделать заключение о наличии нарушений митохондриального биогенеза у беременных с формирующимися плацента-ассоциированными осложнениями, что, вероятно, вносит серьезный вклад в их развитие.

Ключевые слова: синдром задержки роста плода, микровезикулы, привычный выкидыш, плацентарная недостаточность, преэклампсия, митохондрии, беременность.

Вклад авторов: Микаелян А.Г., Марей М.В., Булатова Ю.С., Тетруашвили Н.К., Высоких М.Ю. — разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: работа поддержана финансированием государственного задания «Разработка системы прогнозирования осложнений и исходов беременностей у женщин с привычным выкидышем» № 16-A21.

Для цитирования: Микаелян А.Г., Марей М.В., Булатова Ю.С., Тетруашвили Н.К., Высоких М.Ю. Исследование взаимосвязи состава микровезикул крови беременных с последующими плацента-ассоциированными осложнениями. Доктор.Ру. 2022; 21(5): 6–12. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-6-12



The Study of the Relationship Between Blood Microvesicle Structure in Pregnant Women with Subsequent Placenta-Associated Complications

A.G. Mikayelyan ✉, M.V. Marey, Yu.S. Bulatova, N.K. Tetrushvili, M.Yu. Vysokikh

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: To find the relationship between the levels of mitochondrial signal protein sequences in blood microvesicles of pregnant women and subsequent development of foetal growth retardation syndrome (FGRS), low birth-weight baby, preeclampsia (PE) or fetuses and newborns with normal weight and height.

Study Design: Prospective comparative study.

Materials and Methods. The microvesicular blood plasma fraction of women with placenta-associated complications in the outcome of previous pregnancies was studied as a risk group for their recurrence ($n = 96$). The study group was divided into 4 sub-groups: sub-group IA included 32 patients with pregnancies complicated with FGRS; sub-group IB comprised 20 patients with FGRS and PE; sub-group IC included 24 pregnant women, whose newborns were small for gestation age; sub-group ID was 20 pregnant women with a history of placenta-associated complications and abnormal Doppler velocimetry results, whose postnatal weight and height did not differ from normal values. The control group consisted of 20 women with a physiological course of pregnancy. The microvesicular fraction of the peripheral blood of the patients was obtained by differential plasma ultracentrifugation. Protein of the outer membrane of mitochondria (VDAC1), mitochondrial DNA

✉ Микаелян Асмик Гагиковна / Mikayelyan, A.G. — E-mail: mikaelyan_asmik@bk.ru

transcription and replication activator (TFAM), recombinant protein of the outer membrane of mitochondria (MFN2), and TAZ protein encoding cardiolipin modelling in oxidative damage were measured by western blot analysis using a monoclonal antibody panel.

Study Results. Plasma microvesicles in patients with subsequent placenta-associated complications demonstrated decreased levels of a number of mitochondrial proteins (VDAC1, TFAM, MFN2, OPA1). Levels of these proteins determine successful intercellular signaling on the adequate functional activity of mitochondria, their integrity and normal biogenesis.

Conclusion. The obtained results allow to make a conclusion about a pronounced violation of mitochondrial biogenesis in the body of women with intrauterine growth restriction, which probably makes a serious contribution to the development of pathology and its progression.

Keywords: foetal growth retardation syndrome, microvesicles, habitual abortion, placental insufficiency, preeclampsia, mitochondria, pregnancy.

Contributions: Mikayelyan A.G., Marey M.V., Bulatova Yu.S., Tetrushvili N.K., Vosokikh M.Yu. — developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing, 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 work was supported by State order “Development of a system for predicting complications and outcomes of pregnancies in women with recurrent pregnancy losses” No. 16-A21.

For citation: Mikayelyan A.G., Marey M.V., Bulatova Yu.S., Tetrushvili N.K., Vosokikh M.Yu. The Study of the Relationship Between Blood Microvesicle Structure in Pregnant Women with Subsequent Placenta-Associated Complications. Doctor.Ru. 2022; 21(5): 6–12. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-6-12

ВВЕДЕНИЕ

Понятие «плацента-ассоциированные осложнения» в акушерстве объединяет целый ряд состояний, в основе которых лежат нарушения имплантации и плацентации: задержка роста плода, ранняя преэклампсия (ПЭ), антенатальная гибель плода, неоднократные кровотечения из-за отслойки плаценты, некоторые случаи экстремально ранних и ранних преждевременных родов. Известно, что в большинстве случаев при неустановленной этиологии и нескорректированных нарушениях можно ожидать повторного развития вышеуказанных осложнений. Особенно это относится к женщинам с неоднократными ранними потерями и/или потерями плода во втором триместре беременности.

Синдром задержки роста плода (СЗРП) является одной из ведущих причин заболеваемости и перинатальной смертности. СЗРП определяется как замедление темпов роста плода, приводящее к отклонению его линейных размеров от нормальных значений для данного срока гестации и к массе плода при рождении ниже десятого процентиля для данного срока беременности.

На развитие СЗРП оказывают влияние факторы материнского, фетального или плацентарного происхождения. Наиболее значимые из них — возраст матери, интервал между беременностями, курение, наличие инфекций, нарушение обменной функции плаценты, тромбофилии высокого риска, некоторые экстрагенитальные заболевания, пороки развития плода, хромосомные нарушения [1].

Имеет значение и акушерский анамнез матери. Так, известно, что у женщин с тремя и более выкидышами в анамнезе значимо выше риск развития СЗРП. Кроме того, при физиологической беременности рост и развитие плода протекают под строгим контролем иммунной системы матери, которая с прогрессированием беременности переключается с провоспалительного фенотипа (в первом триместре) на противовоспалительный (в начале второго триместра) [2]. Это позволяет материнскому организму не отторгать полуаллогенный плод, клетки которого содержат отцовские антигены.

В то же время в течение беременности между плодом и материнским организмом существует связь, обусловленная механизмами межклеточной коммуникации и регулирующая нормальное течение беременности. Межклеточная сигнализация состоит из трех основных частей: проксимального элемента (источника сигнальных молекул), транспортного элемента (микровезикулы, экзосомы) и дистального элемента (клеток, принимающих сигнал) [3, 4].

На сегодняшний день микровезикулы рассматриваются исследователями как ключевое звено в парадигме межклеточ-

ной коммуникации [4]. Микровезикулы продуцируются большинством типов клеток: представляя собой сферы, образованные липидным бислоем, они содержат набор белков и липидов, а также ДНК, мРНК и некодирующие РНК различных типов. Наличие микровезикул показано практически во всех жидкостях организма — в крови, лимфе, слюне, моче, амниотической жидкости, молоке и др. [5, 6]. Входящие в состав везикул молекулы характерны для типа секретирующих их клеток и полностью сохраняют соответствующую биологическую активность [7, 8]. Это делает секретируемые клетками везикулы объектом пристального внимания исследователей не только в качестве компонента нового типа межклеточного взаимодействия и регуляции, но и в качестве потенциальных биомаркеров, отражающих клеточные процессы, происходящие в организме, в том числе и при патологических состояниях [9, 10].

Характерной чертой микровезикул является их небольшой размер — от 100 до 1000 нм. Микровезикулы образуются посредством выпячивания плазматической мембраны и содержат в своем составе элементы цитозоля секретирующих их клеток, а также ферменты и транскрипционные факторы. Такой характер биогенеза микровезикул обуславливает тот факт, что молекулярный состав их содержимого и набор белков, встроенных в их мембраны, напрямую зависят от степени представленности этих молекул в цитоплазме и плазматической мембране клетки-донора на момент формирования микровезикулы [11, 12].

После достижения клетки-мишени и слияния с ней, опосредованного специальной системой рецепции, содержимое микровезикул может оказывать влияние на трансляционную активность клеток-мишеней, контролируя их метаболизм и такие важные для поддержания тканевого гомеостаза процессы, как пролиферация, апоптоз, ангиогенез и другие [13].

В ряде работ показано, что количество и состав микровезикул крови при той или иной патологии весьма специфичны. Некоторые авторы продемонстрировали, что уровень циркулирующих в материнском кровотоке микровезикул увеличивается со сроком гестации. Таким образом, характеристика состава микровезикул важна для понимания механизмов межклеточной коммуникации в системе «мать — плод» и вышеописанных процессов в плаценте, обеспечивающих ее функциональную состоятельность.

Ранее нами обнаружено, что изменение уровней митохондриальных белков в плазме крови беременных свидетельствует о наличии вариантов взаимодействия провоспалительных факторов митохондриального происхождения (ПФМП) в патогенезе привычного выкидыша и экстремально ранних преждевременных родов [14, 15]. Установлено

развитие избыточной воспалительной реакции, препятствующей нормальной инвазии трофобласта и вызывающей осложнения беременности [16, 17].

В связи с этим **цель нашего исследования** — выявление взаимосвязи между содержанием сигнальных белковых последовательностей митохондриального происхождения в микровезикулах крови беременных и последующим развитием СЗРП, маловесного плода, ПЭ или нормальными массо-ростовыми показателями плодов и новорожденных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективном сравнительном исследовании основную группу составили беременные женщины (начиная со срока 24 недели) с измененными данными доплерометрии (снижением показателей фето-плацентарного и/или маточно-плацентарного кровотока) и/или уменьшением фетометрических показателей при УЗИ. У всех пациенток основной группы в анамнезе отмечены плацента-ассоциированные осложнения в течение предыдущих беременностей — СЗРП, ПЭ, антенатальная гибель плода, преждевременные роды, обусловленные дистрессом плода.

Критериями исключения из основной группы были ранняя ПЭ на момент исследования, тяжелые экстрагенитальные заболевания, системные заболевания соединительной ткани, резус-сенситизация.

Группу контроля (группу «норма») составили 20 беременных с неотягощенным акушерским анамнезом, физиологическим течением беременности и нормальными показателями ультразвуковой фетометрии и доплерометрии в сроке 24 недели беременности.

У женщин обеих групп проводились заборы периферической крови с интервалом 4 недели до момента родоразрешения.

Согласно критериям включения и исключения, в основную группу отобраны 96 беременных. Ввиду различий клинико-патогенетических осложнений, течения и исходов беременности после родоразрешения основная группа была разделена на 4 подгруппы: в подгруппу IA входили 32 пациентки, беременность которых осложнилась СЗРП, подгруппа IB состояла из 20 пациенток, у которых к манифестации СЗРП присоединилась ПЭ, в подгруппу IB вошли 24 беременные, у которых родились маловесные к сроку гестации дети, подгруппу IG составили 20 беременных с плацента-ассоциированными осложнениями в анамнезе и аномальными показателями доплерометрии, масса и рост детей которых после рождения не отличались от нормативных значений. Итого в исследовании приняли участие 116 пациенток — 96 женщин основной группы и 20 женщин группы контроля.

Наблюдение и родоразрешение пациенток проводились в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в 2019–2022 гг. Все беременные основной группы получали

терапию низкомолекулярными гепаринами подкожно в профилактической дозе и ацетилсалициловую кислоту при установленном высоком риске ПЭ по результату комбинированного скрининга первого триместра.

Образцы плазмы крови собирали на базе в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в соответствии с рекомендациями и требованиями этического комитета. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на забор биологического материала.

Микровезикулы выделяли из плазмы крови методом дифференциального центрифугирования: кровь центрифугировали при 2000 g в течение 15 мин при температуре +4°C для осаждения клеток и клеточного дебриса на центрифуге ELM1 (Эстония), супернатант центрифугировали при 100 000 g в течение 30 мин при температуре +4°C на центрифуге Optima L7 (Beckman Coulter, США).

Получившийся осадок, содержащий фракцию микровезикул, дважды промывали переосаждением при тех же условиях в фосфатно-солевом буфере. В пробе измеряли концентрацию белка методом с бицихониновой кислотой в соответствии с рекомендациями производителя (Pierce, США). Методом вестерн-блот при помощи первичных моноклональных антител и вторичных антивидовых антител, конъюгированных с пероксидазой хрена, и детекции хемилюминесценции на приборе ChemiDoc (Bio-Rad, США) в микровезикулярной фракции плазмы пациенток с СЗРП и женщин с физиологической беременностью на сроках 25, 29, 33 и 37 недель проведен сравнительный анализ относительного содержания следующих белков: белка внешней мембраны митохондрий (VDAC1), активатора транскрипции и репликации митохондриальной ДНК (TFAM), белка слияния внешних мембран митохондрий (MFN2), а также белка TAZ, отвечающего за ремоделирование кардиолипина при его окислительном повреждении.

Нормирование сигнала проводили на общее содержание белка в пробе, полученные данные обработаны при помощи программ Statistics for Windows v8.0 и Prism 8.0 (Graph Pad, США). Данные представляли в виде среднего со стандартной ошибкой среднего. Статистически значимыми различия считали при значении $p < 0,05$ в соответствии с многомерным обобщенным критерием Краскелла — Уоллиса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В течение беременности нами проанализированы показатели пренатального скрининга, осложнения по триместрам, фетометрические, доплерометрические параметры, клиническое состояние беременных и родильниц, состояние новорожденных.

Осложнения ранних сроков беременности приведены в *таблице 1*.

Таблица 1 / Table 1

Осложнения ранних сроков беременности у пациенток исследуемых групп, n (%)
Early pregnancy complications in study groups, n (%)

Осложнение беременности	Подгруппа IA (n = 32)	Подгруппа IB (n = 20)	Подгруппа IB (n = 24)	Подгруппа IG (n = 20)
Угрожающий выкидыш (кровотечение):				
• до 12 нед;	13 (40,6)	4 (20,0)	6 (25,0)	10 (50,0)
• 12–21 нед	3 (9,4)	0	5 (20,8)	0
Острая респираторная вирусная инфекция в I триместре	6 (18,8)	6 (30,0)	7 (29,2)	0
Рвота беременных	10 (31,3)	6 (30,0)	5 (20,8)	6 (30,0)
Истмико-цервикальная недостаточность	9 (28,1)	4 (20,0)	5 (20,8)	4 (20,0)

Как следует из представленных данных, в подгруппе с СЗРП чаще, чем в при СЗРП + ПЭ, отмечались кровотечения в первом и начале второго триместра беременности. В целом угрожающий выкидыш первого триместра был частым осложнением во всех подгруппах основной группы.

ОРВИ в первом триместре перенесли всего около 20% пациенток, что также могло быть одним из факторов воспалительных изменений и плацентарной недостаточности. В частоте таких осложнений, как рвота беременных и истмико-цервикальная недостаточность, не зафиксированы значимые различия между подгруппами.

По результатам комбинированного скрининга первого триместра, высокий риск СЗРП и ПЭ зафиксирован у 13 (40,6%) женщин подгруппы IA, 8 (40%) из подгруппы IB, 5 (20,8%) из подгруппы IB и 10 (50%) из подгруппы IG. Из представленных данных следует, что более чем у половины женщин с последующим развитием СЗРП и ПЭ не был выявлен высокий риск этих состояний в ходе скрининга первого триместра, тогда как у женщин с последующим рождением ребенка нормальной массы на фоне проводимой антикоагулянтной и антиагрегантной терапии в 50% случаев такой риск был установлен в 12 недель беременности.

Полученные данные указывают на недостаточную чувствительность скрининга первого триместра и диктуют необходимость дальнейших исследований для поиска информативных предикторов акушерских осложнений.

Первые проявления нарушения кровотока в маточных артериях зафиксированы у всех женщин исследуемых подгрупп в сроке 24 недели беременности (критерий включения

в основную группу), при этом в сочетании с нарушением кровотока в артерии пуповины — у 20 (62,5%) подгруппе в IA, у 4 (20,0%) в подгруппе IB, в остальных подгруппах фето-плацентарный кровоток во втором триместре не был нарушен.

Маловодие обнаружено в подгруппе IA у 10 (31,3%) беременных, в подгруппе IB — у 14 (70%), в подгруппе IB — у 4 (20,0%), в подгруппе IG маловодие отсутствовало.

Ранняя форма СЗРП в подгруппе IA установлена у 22 (68,7%) женщин, при этом самое раннее проявление, по результатам УЗИ, отмечено в 21 неделю беременности. Поздняя форма СЗРП выявлена у 10 (31,3%) женщин, а позднее проявление СЗРП наблюдалось в сроке 35 недель, кроме того, отмечалась манифестация СЗРП в подгруппе IB на сроке 33 недели.

Содержание митохондриальных белков в микровезикулах крови, полученное методом вестерн-блот, проанализировано в динамике беременности у пациенток исследуемых групп начиная со срока 24 недели с интервалом 4 недели до родоразрешения.

На первом этапе в микровезикулах плазмы в зависимости от срока гестации в группах менялся уровень митохондриального белка VDAC1, что говорит об общем изменении содержания фрагментов митохондрий в экскретируемых мембранных частицах (табл. 2). Далее для выравнивания содержания митохондриальных белков полученные данные по уровню VDAC1 в микровезикулах использовали в качестве нормировочного параметра для белков митохондриального биогенеза и TAZ.

Данные по концентрациям в микровезикулах крови белков OPA1 и DRP1, отвечающих за митохондриальный биогенез, представлены в таблицах 3, 4.

Таблица 2 / Table 2

Относительное содержание белка VDAC1 в микровезикулах крови беременных, у. е.
Relative VDAC1 levels in blood microvesicles of pregnant women, conventional units

Срок беременности (нед)	Подгруппа IA (n = 32)	Подгруппа IB (n = 20)	Подгруппа IB (n = 24)	Подгруппа IG (n = 20)	Контрольная группа
24–27	0,47 ± 0,29	0,93 ± 0,57	0,36 ± 0,17	1,50 ± 0,69	0,74 ± 0,56
28–32	0,60 ± 0,23	0,15 ± 0,04	0,29 ± 0,19	1,14 ± 0,46	0,73 ± 0,29
33–36	0,75 ± 0,33	0,63 ± 0,05	0,25 ± 0,17	0,60 ± 0,26	1,06 ± 0,48
37	0,56 ± 0,12	–	0,22 ± 0,11	0,37 ± 0,14	1,30 ± 0,04

Примечание. Здесь и в таблицах 3–5: в подгруппе синдрома задержки роста плода и преэклампсии, как правило, родоразрешение проведено в сроке до 37 недель из-за ухудшения состояния беременной и плода.

Here and Tables 3–5: in groups of foetal growth retardation syndrome and preeclampsia, delivery was mostly before week 37 due to poor condition of the mother and foetus.

Таблица 3 / Table 3

Относительное содержание белка OPA1 в микровезикулах плазмы крови беременных, у. е.
Relative OPA1 levels in blood microvesicles of pregnant women, conventional units

Срок беременности (нед)	Подгруппа IA (n = 32)	Подгруппа IB (n = 20)	Подгруппа IB (n = 24)	Подгруппа IG (n = 20)	Контрольная группа
24–27	1,29 ± 0,81	2,28 ± 0,72	3,52 ± 0,89	6,64 ± 2,59	0,62 ± 0,30
28–32	2,28 ± 0,70	2,03 ± 0,36	4,07 ± 1,42	4,20 ± 2,09	0,89 ± 0,29
33–36	2,85 ± 0,75	1,71 ± 0,99	1,18 ± 0,34	3,33 ± 0,25	0,48 ± 0,18
37	13,62 ± 5,04*, **	–	6,79 ± 3,23	3,67 ± 1,88	1,31 ± 0,33

* Отличие от показателя в 24–27 недель статистически значимо: $p < 0,05$ (критерий Краскелла — Уоллиса).

** Отличие от показателя контрольной группы в 37 недель статистически значимо: $p = 0,0078$ (критерий Краскелла — Уоллиса).

* Difference from week 24–27 values is statistically significant: $p < 0.05$ (Kruskall-Wallis test).

** Difference from controls on week 37 is statistically significant: $p = 0.0078$ (Kruskall-Wallis test).

Относительное содержание белка DRP1 в микровезикулах плазмы крови беременных, у. е.
Relative DRP1 levels in blood microvesicles of pregnant women, conventional units

Срок беременности (нед)	Подгруппа IA (n = 32)	Подгруппа IB (n = 20)	Подгруппа IB (n = 24)	Подгруппа IG (n = 20)	Контрольная группа
24–27	0,078 ± 0,05	0,08 ± 0,05	0,11 ± 0,03	0,77 ± 0,24	0,05 ± 0,01
28–32	0,10 ± 0,08	0,15 ± 0,01	0,13 ± 0,03	0,19 ± 0,10	0,03 ± 0,01
33–36	0,07 ± 0,02	1,26 ± 0,85	0,04 ± 0,01	0,22 ± 0,13	0,07 ± 0,03
37	0,10 ± 0,02	–	0,26 ± 0,08	0,19 ± 0,08	0,02 ± 0,005

Примечательным является тот факт, что содержание белка OPA1 только в группе СЗРП значительно увеличилось к 37 неделе (рис. 1).

На рисунке 2 наглядно прослеживается изменение уровня белка OPA1 на сроке 37 недель во всех исследуемых подгруппах и при неосложненной беременности. В сроке 37 недель в подгруппе СЗРП концентрация белка OPA1 была значительно выше, чем при физиологической беременности ($p = 0,0078$). Ожидаемым являлся тот факт, что в подгруппе, в которой на фоне СЗРП развилась ПЭ, как правило, родоразрешение проведено в сроке до 37 недель ввиду ухудшения состояния беременной и плода. У женщин, у которых родились дети с малой и нормальной массой, значимые отличия от нормы отсутствовали.

По результатам проведенных измерений и нормировки на содержание белка VDAC1, можно констатировать,

что уровни белка DRP1 в микровезикулярной фракции крови беременных исследуемых групп значимо не различались.

Можно предположить, что, в отличие от нормы, в группе СЗРП на разных сроках гестации, в том числе на сроке 37 недель, сигнал о слиянии митохондрий преобладает над сигналом о делении митохондриального ретикулума, что отражает необходимость компенсации энергодефицитного состояния, связанного с низким качеством митохондрий при плацентарной недостаточности.

Данные по содержанию белка TAZ, отвечающего за сохранность ключевого липида митохондрий кардиолипина, в микровезикулах крови беременных представлены в таблице 5.

Рис. 1. Относительное содержание белка OPA1 в микровезикулах плазмы крови беременных с синдромом задержки роста плода в период с 24 по 37 недель беременности. Данные представлены в виде среднего со стандартной ошибкой среднего.
* $P < 0,05$ (критерий Краскелла — Уоллиса)
Fig. 1. Relative OPA1 levels in blood microvesicles of pregnant women with foetal growth retardation syndrome on week 24 to 37 of gestation. The data are mean values with standard error of the mean.

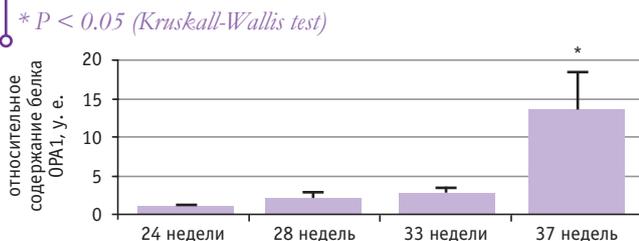
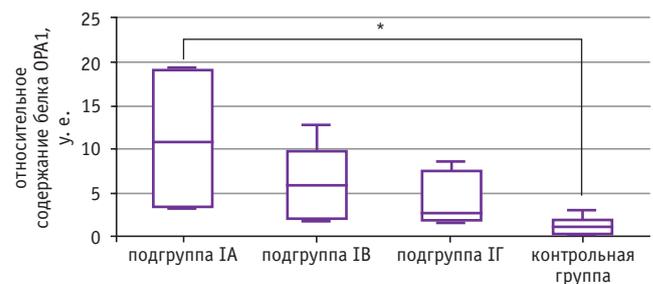


Рис. 2. Относительное содержание белка OPA1 в микровезикулах плазмы крови беременных с плацента-ассоциированными патологиями и в норме на 37 неделе гестации. Данные представлены в виде медиан с интерквартильным размахом.
* $P = 0,0078$ (критерий Краскелла — Уоллиса)
Fig. 2. Relative OPA1 levels in blood microvesicles of pregnant women with placenta associated pathologies and normal pregnancy on week 37 of gestation. The data are median values with interquartile range.
* $P = 0.0078$ (Kruskal-Wallis test)



Относительное содержание белка TAZ в микровезикулах пациенток с плацента-ассоциированными осложнениями и при неосложненной беременности, у. е.
Relative TAZ levels in blood microvesicles of pregnant women with placenta associated complications and normal pregnancy, conventional units

Срок беременности (нед)	Подгруппа IA (n = 32)	Подгруппа IB (n = 20)	Подгруппа IB (n = 24)	Подгруппа IG (n = 20)	Контрольная группа
24–27	0,39 ± 0,04	1,00 ± 0,31	0,63 ± 0,30	0,63 ± 0,12	0,24 ± 0,13
28–32	2,12 ± 0,61	1,52 ± 0,66	0,94 ± 0,36	1,79 ± 0,45	0,29 ± 0,09
33–36	0,96 ± 0,17	4,41 ± 2,05*	1,35 ± 0,43	0,90 ± 0,18	0,40 ± 0,12
37	1,10 ± 0,40	–	2,31 ± 0,54	1,35 ± 0,33	1,20 ± 0,18

* Отличия от подгрупп IA, IG и контрольной группы статистически значимы ($p < 0,05$).

* Differences from sub-groups IA, ID and controls are statistically significant ($p < 0.05$).

Анализ полученных данных выявил значимые различия в 33–36 недель гестации.

В подгруппе IB (СЗРП + ПЭ) концентрация TAZ оказалась значимо выше, чем в подгруппе СЗРП, у женщин, родивших детей с нормальной массой, и в контрольной группе (во всех случаях $p < 0,05$). Между пациентками с СЗРП + ПЭ и женщинами, у которых родились маловесные дети, значимые различия отсутствовали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что при окислительном стрессе, воспалении, а также некрозе происходит активное повреждение тканей и в кровотоке высвобождаются внутриклеточные структуры, обладающие выраженным провоспалительным действием. Такие соединения и фрагменты клеток принято называть аларминами (damage-associated molecular patterns, DAMPs). Среди общего пула DAMPs особое место занимают паттерны, ассоциированные с митохондриями, поскольку именно корректное функционирование митохондрий определяет энергетический баланс клеток, а следовательно, и тканей в целом.

Наиболее хорошо изученные митохондриальные DAMPs — митохондриальная ДНК, N-формил пептид, а также микроРНК, связанные с регуляцией активности митохондрий [17].

В отечественной литературе распространение получил термин «провоспалительные факторы митохондриального происхождения». В данной работе мы предположили, что выделяемые в материнский кровоток микровезикулы также могут выполнять роль ПФМП и иметь митохондриальное происхождение. Предполагая, что информация о состоянии митохондрий и эффективности энергетического метаболизма является ключевой в межклеточной коммуникации при беременности, мы проанализировали содержание основных белков, характеризующих биогенез митохондрий, во фракции микровезикул крови у женщин при нормальном течении беременности и на фоне СЗРП.

В продолжение анализа содержания ряда белков митохондрий в ткани плаценты, проведенного на предыдущем этапе исследования, в 2018 году, мы оценивали концентрации белков VDAC1, OPA1, DRP1, TAZ в микровезикулах, выделенных из плазмы крови женщин с плацента-осложненной или физиологической беременностью на разных сроках (аппроксимированных к 25, 29, 33 и 37 неделям) [16, 17]. Перечисленные белки являются ключевыми мембранными и матриксными белками митохондрий, отвечающими за поддержание структурно-функциональной целостности митохондрий, а также участниками сигнального пути, приводящего к активации аутофагии.

Стоит отметить, что белки митохондриального происхождения в настоящий момент активно исследуются во всем мире на предмет их участия в развитии и потенцировании осложнений, связанных с нарушениями биоэнергетического баланса. Служащая признанным примером ПФМП митохондриальная ДНК способна запускать сигнальные каскады, приводящие к активации врожденного иммунитета. В связи с этим все большее распространение получает мнение, что и другие митохондриальные белки могут выступать в этой роли.

СЗРП зачастую становится сопутствующим осложнением при ПЭ. Недавние исследования показали, что секретируемые плацентой в материнский кровоток микровезикулы и митохондриальные DAMPs могут играть роль триггеров системного воспаления и эндотелиальной дисфункции. При ПЭ выявлено значительное увеличение количества циркулирующих в кровотоке микровезикул, а в ткани плаценты

обнаружено повышение уровня ПФМП на фоне снижения экспрессии маркеров аутофагии.

Вариантом микроаутофагии является митофагия — процесс селективного удаления из клетки поврежденных митохондрий, при этом именно баланс между скоростью биогенеза митохондрий и митофагии определяет количество митохондрий в клетке, а значит, и ее метаболический статус. В данной части работы нам удалось собрать коллекцию плазмы крови пациенток с нормальным течением беременности и с СЗРП, не сопровождающимся повышением АД и другими симптомами, характерными для ПЭ. Это позволило нам получить представление о возможной роли микровезикул и содержащихся в них митохондриальных маркеров в развитии данного типа осложнений беременности.

На стадии бластоцисты микровезикулы являются важным средством коммуникации между эмбриональными стволовыми клетками, входящими в состав внутренней клеточной массы, и клетками трофобласта, они стимулируют миграцию трофобласта и эффективную имплантацию эмбриона [18]. Кроме того, установлено, что во время нормально протекающей беременности клетки синцитиотрофобласта постоянно секретируют микровезикулы, обладающие провоспалительными, иммуноактивирующими и прокоагулянтными свойствами [19].

Продукция микровезикул усиливается в ответ на системный и локальный окислительный стресс при физиологической беременности. Предполагают, что такое мягкое системное воспаление служит фактором, поддерживающим адекватный уровень активации врожденного иммунитета матери на фоне общего подавления системы приобретенного иммунитета.

В то же время при ПЭ показано увеличение количества микровезикул в крови, в том числе микровезикул, секретируемых синцитиотрофобластом [19, 20]. Анализ маркеров, содержащихся в микровезикулах при ПЭ, позволяет предполагать их участие в развитии системной эндотелиальной дисфункции, активации системы свертывания, подавлении ангиогенеза в плаценте, потенцировании окислительного стресса.

Сведения об изменениях секреции микровезикул при СЗРП в литературе единичны, в основном рассматривается задержка роста плода, ассоциированная с ПЭ. Так, например, D. Goswamia и соавт. не выявили увеличение количества микровезикул в крови матери при нормотензивном СЗРП [20].

В рамках данной работы объектом нашего исследования также стала группа женщин с СЗРП на фоне нормотензии, однако в отличие от D. Goswamia и соавт. мы проанализировали микровезикулы на предмет маркеров митохондриального биогенеза, а не абсолютное количество микровезикул. Преобладание маркера слияния митохондрий OPA1 над маркером деления DRP1 в сроке 37 недель свидетельствует о нарушении системы отбора митохондрий, позволяющей накапливать дисфункциональные митохондрии. В то же время мы наблюдаем соответствующее состоянию окислительного стресса увеличение уровня белка TAZ, отвечающего за поддержание целостности кардиолипина — критично важного липида для выполнения митохондриями функции дыхания и продукции энергии в количестве, адекватном потребностям растущего плода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты подтверждают предположение, что при синдроме задержки роста плода по сравнению с состоянием при физиологической беременности наблюдаются изменения в биогенезе и работе системы контроля качества митохондрий, приводящие к энергетической

катастрофе, вероятно, имеющей прямое отношение к развитию функциональной несостоятельности плаценты.

Характеристика состава и сравнение профилей белков, содержащихся в микровезикулах в норме и при осложнении

ях, в динамике беременности, на наш взгляд, являются перспективным подходом, который в будущем позволит малоинвазивным путем осуществлять мониторинг и прогнозирование развития акушерских осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ажибеков С.А., Путилова Н.В., Третьякова Т.Б., Пестряева Л.А. Роль генетически детерминированных особенностей энергетического обмена в формировании плацентарной недостаточности с исходом в синдром задержки роста плода. *Акушерство и гинекология*. 2016; 11: 11–15. [Azhibekov S.A., Putilova N.V., Tret'yakova T.B., Pestryaeva L.A. Role of the inherited characteristics of energy metabolism in the development of placental insufficiency with an outcome to intrauterine growth restriction. *Obstetrics and Gynecology*. 2016; 11: 11–15. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2016.11.11-5
2. La Rocca C., Carbone F., Longobardi S., Matarese G. The immunology of pregnancy: regulatory T cells control maternal immune tolerance toward the fetus. *Immunol. Lett.* 2014; 162(1): 41–8. DOI: 10.1016/j.imlet.2014.06.013
3. Romo A., Carceller R., Tobajas J. Intrauterine growth retardation (IUGR): epidemiology and etiology. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2009; 6(suppl.3): S332–6.
4. Stahl P.D., Raposo G. Exosomes and extracellular vesicles: the path forward. *Essays in Biochem.* 2018; 62(2): 119–24. DOI: 10.1042/EBC20170088
5. Dimuccio V., Ranghino A., Barbato L. P., Fop F. et al. Urinary CD133+ extracellular vesicles are decreased in kidney transplanted patients with slow graft function and vascular damage. *PLoS One*. 2014; 9(8): e104490. DOI: 10.1371/journal.pone.0104490
6. Kornek M., Schuppan D. Microparticles: modulators and biomarkers of liver disease. *J. Hepatol.* 2012; 57(5): 1144–6. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.07.029
7. Rackov G., Garcia-Romero N., Esteban-Rubio S., Carrión-Navarro J. et al. Vesicle-mediated control of cell function: the role of extracellular matrix and microenvironment. *Front. Physiol.* 2018; 9: 651. DOI: 10.3389/fphys.2018.00651
8. Valadi H., Ekström K., Bossios A., Sjöstrand M. et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nature Cell Biol.* 2007; 9(6): 654–9. DOI: 10.1038/ncb1596
9. Garcia-Romero N., Esteban-Rubio S., Rackov G., Carrión-Navarro J. et al. Extracellular vesicles compartment in liquid biopsies: clinical application. *Mol. Aspects Med.* 2018; 60: 27–37. DOI: 10.1016/j.mam.2017.11.009
10. Théry C. Exosomes: secreted vesicles and intercellular communications. *F1000 Biol. Rep.* 2011; 3: 15. DOI: 10.3410/b3-15
11. Chiarello D.I., Abad C., Rojas D., Toledo F. et al. Oxidative stress: normal pregnancy versus preeclampsia. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2020; 1866(2): 165354. DOI: 10.1016/j.bbdis.2018.12.005
12. Sharma D., Shastri S., Sharma P. Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects. *Clin. Med. Insights Pediatr.* 2016; 10: 67–83. DOI: 10.4137/CMPed.S40070
13. Mitchell M.D., Peiris H.N., Kobayashi M., Koh Y.Q. et al. Placental exosomes in normal and complicated pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 213(4): S173–81. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.07.001
14. Vishnyakova P.A., Volodina M.A., Tarasova N.V., Marey M.V. et al. Mitochondrial role in adaptive response to stress conditions in preeclampsia. *Sci Rep.* 2016; 6: 32410. DOI: 10.1038/srep32410
15. Vishnyakova P.A., Tarasova N.V., Volodina M.A., Tsvirkun D.V. et al. Gestation age-associated dynamics of mitochondrial calcium uniporter subunits expression in feto-maternal complex at term and preterm delivery. *Sci Rep.* 2019; 9: 5501. DOI: 10.1038/s41598-019-41996-3
16. Вишнякова П.А., Суханова Ю.А., Микаелян А.Г., Булатова Ю.С. и др. Синдром задержки роста плода и маркеры митохондриальной дисфункции. *Акушерство и гинекология*. 2018; 6: 31–6. [Vishnyakova P.A., Sukhanova Yu.A., Mikaelyan A.G., Bulatova Yu.S. et al. Fetal growth restriction and markers for mitochondrial dysfunction. *Obstetrics and Gynecology*. 2018; 6: 31–6. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2018.6.31-36
17. Скрипниченко Ю.П., Баранов И.И., Высоких М.Ю. Определение уровня митохондриальной ДНК в крови для прогнозирования осложнений беременности. *Акушерство и гинекология*. 2018; 2: 44–9. [Skripnichenko Yu.P., Baranov I.I., Vysokikh M.Yu. Determination of the blood level of mitochondrial DNA for the prediction of pregnancy complication. *Obstetrics and Gynecology*. 2018; 2: 44–9. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2018.2.44-49
18. Desrochers L.M., Bordeleau F., Reinhart-King C.A., Cerione R.A. et al. Microvesicles provide a mechanism for intercellular communication by embryonic stem cells during embryo implantation. *Nat. Commun.* 2016; 7: 11958. DOI: 10.1038/ncomms11958
19. Mincheva-Nilsson L., Baranov V. Placenta-derived exosomes and syncytiotrophoblast microparticles and their role in human reproduction: immune modulation for pregnancy success. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2014; 72(5): 440–57. DOI: 10.1111/aji.12311
20. Goswamia D., Tannetta D.S., Magee L.A., Fuchisawa A. et al. Excess syncytiotrophoblast microparticle shedding is a feature of early-onset pre-eclampsia, but not normotensive intrauterine growth restriction. *Placenta*. 2006; 27(1): 56–61. DOI: 10.1016/j.placenta.2004.11.007 

Поступила / Received: 29.08.2022

Принята к публикации / Accepted: 26.09.2022

Об авторах / About the authors

Микаелян Асмик Гагиковна / Mikayelyan, A.G. — аспирант 2-го акушерского отделения патологии беременности ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: mikaelyan_asmik@bk.ru

Марей Мария Владимировна / Marey, M.V. — научный сотрудник лаборатории митохондриальной медицины ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 2357-6937. E-mail: m_marey@oparina4.ru

Булатова Юлия Сергеевна / Bulatova, Yu.S. — врач акушер-гинеколог 2-го акушерского отделения патологии беременности ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: yu.bulatova@mail.ru

Тетруашвили Нана Картлосовна / Tetrushvili, 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

Высоких Михаил Юрьевич / Vysokikh, M.Yu. — к. б. н., доцент, заведующий лабораторией митохондриальной медицины ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 2742-0833. E-mail: mikhail.vysokikh@gmail.com



Прогнозирование перинатального исхода при преэклампсии на основании доплерометрических показателей

Г.А. Лазарева , Е.Л. Чебышева

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Курск

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: представить данные современной литературы по прогнозированию перинатальных исходов у беременных с преэклампсией и по потенциальным стратегиям улучшения прогнозирования исходов беременности, осложненной преэклампсией, на основании доплерометрических показателей.

Основные положения. Представлены результаты исследований, посвященных выбору наиболее оптимальных доплерометрических показателей, которые могут быть использованы для прогнозирования перинатального исхода. В настоящем обзоре представлен анализ точности доплерометрических показателей (пульсационного индекса в средней мозговой и пупочной артериях, индекса резистентности, церебро-плацентарного соотношения) в прогнозировании неблагоприятного перинатального исхода при беременности, осложненной преэклампсией. Проведен обзор современной литературы по прогнозированию перинатальных исходов и ведению беременных с преэклампсией и по потенциальным стратегиям улучшения прогнозирования исходов беременности, осложненной преэклампсией.

Заключение. В настоящее время доплерометрия в акушерской практике является высокоточным прогностическим методом определения перинатального исхода при осложненном течении беременности. Данный метод позволяет прогнозировать фактический риск для плода, контролировать и оценивать его степень, наряду с другими методами родового наблюдения, а также дает возможность выбрать время и метод родоразрешения, если риск внутриутробной гибели плода высок.

Ключевые слова: показатели церебральной гемодинамики плода, скорость и пульсация кровотока в средней мозговой артерии, церебро-плацентарное соотношение, гестационный период, доплерометрические показатели, преэклампсия.

Вклад авторов: Лазарева Г.А. — редактирование и финальное утверждение рукописи для публикации; Чебышева Е.Л. — подбор и анализ литературы, написание текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Лазарева Г.А., Чебышева Е.Л. Прогнозирование перинатального исхода при преэклампсии на основании доплерометрических показателей. Доктор.Ру. 2022; 21(5): 13–17. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-13-17

Prediction of Perinatal Outcome in Preeclampsia Based on Doppler Parameters

G.A. Lazareva , E.L. Chebysheva

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kursk State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Karl Marx Str., Kursk, Russian Federation 305041

ABSTRACT

Objective of the Review: To present current literature data on the prediction of perinatal outcomes in pregnant women with preeclampsia and on potential strategies for improving the prediction of outcomes of pregnancy complicated by preeclampsia based on Doppler parameters.

Key points. The results of studies devoted to the choice of the most optimal Doppler indicators that can be used to predict perinatal outcome are presented. This review presents an analysis of the accuracy of Doppler parameters (pulsation index in the middle cerebral and umbilical arteries, resistance index, cerebroplacental ratio) in predicting adverse perinatal outcomes in pregnancy complicated by preeclampsia. A review of the current literature on the prediction of perinatal outcomes and management of pregnant women with preeclampsia and potential strategies improving the prediction of outcomes of pregnancy complicated by preeclampsia.

Conclusion. Currently, dopplerometry in obstetric practice is a highly accurate prognostic method for determining the perinatal outcome in complicated pregnancy. This method allows to predict the actual risk to the fetus, monitor and evaluate its degree along with other methods of antenatal care, and also allows you to choose the time and method of delivery if the risk of intrauterine death of the fetus is high.

Keywords: parameters of fetal cerebral hemodynamics, velocity and pulsation of blood flow in the middle cerebral artery, cerebroplacental ratio, gestational period, Doppler parameters, preeclampsia.

Contributions: Lazareva, G.A. — editing and final approval of the manuscript; Chebysheva, E.L. — search and analysis of literature, writing the text.

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

For citation: Lazareva G.A., Chebysheva E.L. Prediction of Perinatal Outcome in Preeclampsia Based on Doppler Parameters. Doctor.Ru. 2022; 21(5): 13–17. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-13-17

 Лазарева Галина Анатольевна / Lazareva, G.A. — E-mail: galinal2007@yandex.ru



Презеклампсия (ПЭ) — это мультисистемное заболевание, характерное только для беременности, ведущая причина материнской и внутриутробной/неонатальной заболеваемости и смертности [1]. По данным ВОЗ, гипертензивные нарушения встречаются у 10% беременных и являются одной из основных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Частота ПЭ составляет 3–8% [2].

Ежегодно в мире регистрируется 8,5 млн случаев ПЭ. В развивающихся странах это осложнение становится главной причиной материнской смертности, в экономически развитых занимает 2–3-е место в структуре ее причин (в общем 15–20%). Эклампсия возникает в 2–3 случаях на 10 000 родов в странах Европы, США, в развивающихся странах — в 10–30 раз чаще [2].

После перенесенной эклампсии риск развития ПЭ при последующей беременности составляет 25%. Последние данные свидетельствуют о том, что из-за ПЭ происходят примерно 15,9% материнских смертей. Она считается основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности, поэтому должны быть тщательно взвешены риски как для матери, так и для плода при принятии тактических решений [3].

Увеличение перинатальной заболеваемости и смертности при беременности, осложненной ПЭ и маточно-плацентарной недостаточностью, приводящей к нарушению перфузии плаценты, говорит о том, что таким женщинам в первую очередь требуется экстренное родоразрешение в любые сроки гестации [4].

Одной из самых больших проблем акушерской практики является оценка состояния плода. Первостепенной целью должно быть выявление плодов, подверженных гипоксии, для своевременного изменения тактики антенатального наблюдения и снижения риска антенатальной гибели и долгосрочных неврологических осложнений.

Для оценки параметров кровотока фето-плацентарного комплекса традиционно проводят доплеровское исследование пупочной артерии (umbilicalartery, UmbA), средней мозговой артерии (middlecerebralartery, MCA), венозного протока и маточных артерий (uterinearteries, UterA). Доплерометрия MCA позволяет оценить мозговое кровообращение плода, кроме того, ее визуализация не представляет трудностей [5]. На фоне гипоксии перфузия через мозговые артерии увеличивается, обеспечивая адекватный приток крови к мозгу (централизация кровотока) — эффект «сохранения мозга» (brain-sparing effect), что подтверждается низким значением пульсационного индекса (pulsation index, PI) [6]. У плода с задержкой роста PI ниже нормального диапазона указывает на повышенный риск неблагоприятного перинатального исхода. Исчезновение вышеописанного эффекта является критическим состоянием плода и обычно предшествует антенатальной гибели [7].

В представленном материале будут рассмотрены методы прогнозирования перинатальных исходов на основании доплерометрических показателей при ПЭ. В литературный обзор включен материал отечественных и зарубежных научных статей, рекомендаций, клинических протоколов, представленных за последние 5 лет.

ЦЕРЕБРО-ПЛАЦЕНТАРНОЕ СООТНОШЕНИЕ КАК ПРЕДИКТОР ПЕРИНАТАЛЬНОГО ИСХОДА ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Гипертонические расстройства — наиболее распространенные осложнения беременности, их частота составля-

ет 5–10% [8]. Они характеризуются снижением перфузии органов вследствие спазма сосудов и изменений эндотелия [9]. Гипертензия становится ведущей причиной материнской, а также внутриутробной смертности и заболеваемости плода [10].

Ранняя предпосылка развития этого осложнения — недостаточная инвазия трофобласта, она приводит к недостаточной гестационной перестройке спиральных артерий и их трансформации в полноценные маточно-плацентарные артерии. Указанные изменения — необходимый этап плацентации, который способствует установлению адекватного хорион-децидуального кровотока при нормальной беременности.

При ПЭ вторая волна инвазии подавляется, что в итоге уменьшает маточно-плацентарный и плацентарно-плодовый кровотоки [11]. Как результат, у плода развивается хроническая гипоксия [12]. Органом, объединяющим мать и плод, является плацента. Нормальный рост плода, его способность выдерживать родовой стресс и развитие в неонатальный период — все это зависит от целостности фето-плацентарного кровообращения.

Доплеровская велосиметрия — объективный и надежный неинвазивный метод оценки функции плаценты и состояния плода на основе определения динамики кровотока в артериях матки, пуповины и плода. Доплеровская велосиметрия стала эффективным диагностическим тестом для выявления неблагоприятного состояния плода, который имеет большую прогностическую ценность при ведении беременных с высоким перинатальным риском. Данный тест представлен аномальным систоло-диастолическим отношением (S/D), индексом резистентности и PI.

На начальных этапах развития ультразвуковой диагностики тщательному исследованию была подвергнута UmbA. Маточно-плацентарная недостаточность приводит к уменьшению притока крови к плоду и, как следствие, к задержке его роста. На основании доплерометрических показателей UmbA возможна ранняя диагностика патологического состояния плода и своевременная его коррекция. Так, увеличение сопротивления кровотока в плаценте говорит о формировании задержки роста плода, что отражается при доплеровской велосиметрии UmbA в виде аномальных показателей.

Недостаточная перфузия плаценты постепенно приводит к гипоксии плода и признакам перераспределения кровообращения в пользу головного мозга плода, надпочечников и миокарда с уменьшением притока крови к почкам, кишечнику и нижним конечностям. Парциальное давление кислорода и углекислого газа распознается хеморецепторами в сосудах плода, что приводит к централизации кровотока [13].

Усиленное кровоснабжение головного мозга плода является одним из компенсаторных механизмов в случаях снижения плацентарного кровотока. Исследования показали, что увеличение мозгового кровообращения достигает своего максимума за 2–3 недели до появления поздних децелераций на кардиотокограмме.

Изменения кровотока в MCA в группе пациенток с высоким риском неблагоприятного исхода беременности могут быть выявлены за 2–3 недели до родов [14]. Существуют клинические исследования, в которых утверждается, что по сравнению с оценкой кровотока в MCA церебро-плацентарное соотношение (cerebroplacental ratio, CPR), равное PI (MCA)/PI (UmbA), обладает большей чувствительностью при беременности с высоким риском [15]. Высказано предположение, что значение CPR менее 1,08 указывает на гипоксию плода [16].

ПРОГНОЗ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ИСХОДА НА ОСНОВАНИИ СООТНОШЕНИЯ ПУЛЬСАЦИОННЫХ ИНДЕКСОВ СРЕДНЕЙ МОЗГОВОЙ АРТЕРИИ И МАТОЧНОЙ АРТЕРИИ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

В нескольких работах уже установлены два уровня кровообращения плода — PI (MCA) и PI (UmbA) — как у здоровых плодов, так и у плодов с гипоксией. Изменение параметров кровотока при маточно-плацентарной недостаточности начинается с сосудов матки и в итоге приводит к нарушениям мозгового кровообращения плода.

Изменения параметров кровотока можно диагностировать с помощью доплерометрии до появления патологических нарушений при использовании других антенатальных методов диагностики состояния плода [17]. CPR хорошо зарекомендовало себя как предиктор неблагоприятных исходов беременности, однако существует другой показатель — индекс соотношения мозгового кровотока (cerebral blood flow ratio index, CU). Это соотношение PI (MCA)/PI (UterA), которое рутинно обычно не оценивается [18]. Предполагается, что данный показатель может иметь большее прогностическое значение для оценки неблагоприятного исхода, чем CPR.

Текущее исследование N. Valiño и соавт. показало, что при диагностике осложнений беременности, связанных с гипертензивными состояниями (ПЭ и гестационной гипертензией), CU и CPR дополняли друг друга в прогнозировании неблагоприятных перинатальных исходов. Гипертензивные расстройства при беременности оказывают значительное влияние на перинатальный исход. Доплерометрия сосудов плода играет решающую роль в мониторинге перераспределения крови и позволяет определить оптимальное время для родоразрешения.

Аномальные значения CPR ассоциированы с низкой массой плода при рождении, низкой оценкой по шкале Апгар на 5-й минуте и госпитализацией в отделение интенсивной терапии новорожденных от матерей с гипертензивными расстройствами в течение беременности. В настоящее время доплеровская велосиметрия маточного и фето-плацентарного кровообращения является важным инструментом для прогнозирования исходов беременности на фоне гипоксии плода, вызванной гипертензивными расстройствами у беременной.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ НА ОСНОВАНИИ СООТНОШЕНИЯ ПУЛЬСАЦИОННЫХ ИНДЕКСОВ СРЕДНЕЙ МОЗГОВОЙ АРТЕРИИ ПЛОДА И МАТОЧНОЙ АРТЕРИИ ПРИ НОРМАЛЬНОЙ И ОСЛОЖНЕННОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Маточный кровоток при нормальной беременности увеличивается в 10 раз. Одна из общепринятых теорий, касающихся развития ПЭ, заключается в том, что иммунологически опосредованный дефицит трофобластической инвазии спиральных артерий плацентарного ложа изначально приводит к недостаточной перфузии эмбрио- и фето-плацентарного комплекса. Со времени первого исследования Д. Кэмпбелла и соавт. в 1983 году было проведено множество клинических исследований, показывающих корреляцию между повышенным сопротивлением UterA и неблагоприятным исходом беременности. Сделано несколько сообщений о связи между аномальными параметрами кровотока в UterA в середине беременности и ПЭ, которая часто вызывает преждевременные роды и задержку роста плода.

Некоторые авторы считают, что скорость кровотока в UterA — более точный в сравнении с аналогичными показателями в UmbA или MCA плода для прогнозирования неблагоприятного для него исхода.

Недостаточная перфузия плаценты постепенно приводит к гипоксии плода и централизации его кровотока. Имеются доказательства того, что парциальное давление кислорода и углекислого газа распознается хеморецепторами в сосудах плода, которые играют важную роль в поддержке адекватного мозгового кровообращения.

Доплерометрические параметры кровотока в MCA, в частности PI (MCA), являются лучшим предиктором неблагоприятного исхода беременности, чем показатели кровотока в UmbA, особенно когда одновременно изменяются формы сигналов в MCA как у матери, так и у плода. Соотношение сосудистого сопротивления в артериях плода и UterA еще не оценивалось. В исследованиях D. Gramellini и соавт. рассчитывались нормальные диапазоны соотношения PI (MCA)/PI (UterA) в третьем триместре и оценивалось его значение для прогнозирования неблагоприятного исхода беременности у женщин с ПЭ [19].

Доплерометрия UterA отражает перфузию плаценты маточно-плацентарными артериями, в то время как доплерометрия UmbA — нарушения плацентарного кровообращения.

Таким образом, после исследования доплерометрических показателей соотношения PI (MCA)/PI (UterA) констатирована его высокая диагностическая ценность как наиболее важного прогностического критерия неблагоприятного перинатального исхода для плода. Оно может иметь большую ценность для прогнозирования неблагоприятного исхода, чем соотношение PI (MCA)/PI (UmbA), прогностическая значимость которого предполагалась ранее.

При беременности с ПЭ низкое соотношение PI (MCA)/PI (UterA) связано с неблагоприятным исходом. Вычисление коэффициента PI (MCA)/PI (UterA) позволяет идентифицировать даже небольшие изменения кровотока в двух разных сосудистых руслах [20]. Это важно для прогнозирования неблагоприятного исхода беременности, поскольку указанные изменения могут быть пропущены при оценке показателей кровотока в каждом сосуде в отдельности. Кроме того, измерение соотношений доплерометрических параметров может предотвратить оценку случайных изменений кровотока в одной артерии, которые не имеют диагностической ценности, когда доплеровские скоростные показатели в норме.

По данным A. Baschat и соавт., прогностическая сила соотношения PI (MCA)/PI (UterA) аналогична таковой PI (MCA)/PI (UmbA). Оба соотношения были эффективнее в прогнозировании исхода беременности, чем показатели повышенного сосудистого сопротивления только в UmbA или UterA. Однако многовариантный регрессионный анализ показал, что соотношение PI (MCA)/PI (UterA) является лучшим предиктором преждевременных родов (< 37 недель и < 34 недель беременности), чем PI (MCA)/PI (UmbA) [21].

Уменьшающиеся нормальные значения соотношения PI (MCA)/PI (UterA) с увеличением гестационного возраста в основном соответствуют уменьшающимся нормальным значениям PI (MCA), поскольку нормальные показатели UterA остаются почти постоянными после 24 недель гестации.

Отношение нормальных коэффициентов PI (MCA)/PI (UterA) к гестационному возрасту отличается от такового нормальных коэффициентов PI (MCA)/PI (UmbA), которые остаются постоянными в течение последних 10 недель беременности или зависят от гестационного возраста.

На принятие тактических решений влияют доплеровские велосиметрические показатели UterA из-за их точности в прогнозировании неблагоприятного исхода беременности. Нарушения маточного кровотока могут быть обнаружены за много недель до появления других признаков ухудшения состояния плода. Доплерография UterA в конце третьего триместра беременности с высоким риском имеет очень большое значение для прогнозирования неблагоприятных исходов.

В рандомизированном клиническом исследовании L.N. Bligh и соавт. измерение соотношения PI (MCA)/PI (UmbA) в сочетании с использованием модифицированного биофизического профиля способствовало значительному сокращению числа случаев кесарева сечения при дистрессе плода у беременных высокого риска [22].

E. Zarean и S. Shabaninia сделали несколько сообщений о возможной связи централизации кровотока у плода с долгосрочным исходом, хотя в более ранних работах предполагалось, что централизация кровотока адекватно компенсирует нарушение пупочного кровотока и не вызывает каких-либо неблагоприятных долгосрочных последствий, если ребенок оценивается в первый год жизни [23].

Однако сообщалось о связи между аномальным соотношением PI (MCA)/PI (UmbA) и отсутствием диастолического кровотока в аорте плода с незначительной неврологической дисфункцией и нарушением интеллектуального развития у детей 5–7 лет. Нормальные значения PI (MCA)/PI (UterA) снижаются с увеличением срока беременности, и аномально низкие показатели связаны с неблагоприятным исходом беременности [24]. Прогностическое значение соотношения PI (MCA)/PI (UterA) аналогично таковому PI (MCA)/PI (UmbA).

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УСЛОВНЫХ ЦЕНТИЛЕЙ ПУЛЬСАЦИОННОГО ИНДЕКСА В СРЕДНЕЙ МОЗГОВОЙ АРТЕРИИ И ЦЕРЕБРО-ПЛАЦЕНТАРНОГО СООТНОШЕНИЯ

Условный центиль — рутинное доплеровское измерение. Он обусловлен предыдущим измерением, отражающим степень индивидуальных изменений с течением времени. Исследовали, являются ли такие центили независимыми предикторами и улучшает ли прогнозирование их комбинация [25].

Ультразвуковая доплерометрия UmbA и MCA интегрирована в наблюдение за беременными высокого риска. Высокий PI (UmbA) связан с перинатальной заболеваемостью. Низкий PI в MCA отражает расширение сосудов в головном мозге в условиях гипоксии; перераспределение кровотоков через мозговые артерии увеличивается, обеспечивая адекватный приток крови к мозгу (централизация кровотока), создавая таким образом эффект «сохранения мозга» (brain-sparing effect), и это связано с повышенным риском неблаго-

приятных перинатальных исходов [26]. Высокий PI (UmbA) и низкий PI (MCA) также ассоциируются с увеличением риска неблагоприятных перинатальных исходов.

Недавние исследования показали, что сочетание этих двух параметров в CPR дополнительно улучшает определение перинатального прогноза. Результаты исследований CPR < 5-го центиля для прогнозирования неблагоприятного перинатального исхода показали чувствительность от 42 до 85% [27]. Условные центили ≤ 5 и ≤ 10 , как для PI (MCA), так и для CPR связаны с повышенным риском неблагоприятных перинатальных исходов. Однако только сочетание центиля CPR и условного центиля ≤ 10 имело лучшие показатели в прогнозировании оперативного родоразрешения вследствие дистресса плода, а также служило критерием госпитализации в отделение интенсивной терапии новорожденных.

Условные центили PI (MCA) и CPR ≤ 5 и ≤ 10 ассоциированы с неблагоприятными перинатальными исходами. При добавлении условного центиля для CPR точность прогноза была выше, чем при использовании только обычного центиля.

Доказано, что прогностическая ценность CPR имеет значение не только при наблюдении за плодом на ранних сроках гестации, но и при достижении гестационного возраста доношенной беременности [28]. Добавление условных центилей к обычным центилям для определения размера плода улучшает прогноз неблагоприятных исходов при беременности с задержкой роста плода или с риском ее возникновения, поскольку условный центиль рассчитывается на основе предыдущего измерения, он дает информацию о динамике роста плода [29].

Использование условных центилей при оценке доплеровских измерений имеет диагностическую ценность для определения роста плода и его соответствия сроку гестации [30]. Условный центиль CPR — независимый предиктор, который отражает длительную временную динамику состояния плода, поэтому на основании данного показателя можно более точно определить риск неблагоприятного перинатального исхода. Следовательно, очень важно проведение серийных динамических наблюдений состояния плода для диагностики и улучшения прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов [31–33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время доплерометрия в акушерской практике является высокоточным прогностическим методом определения перинатального исхода при осложненном течении беременности. Данный метод позволяет прогнозировать фактический риск для плода, контролировать и оценивать его степень, наряду с другими методами дородового наблюдения, а также дает возможность выбрать время и метод родоразрешения, если риск внутриутробной гибели плода высок.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Доброхотова Ю.Э., Джохадзе Л.С., Кузнецов П.А., Османова А.П. и др. Преэклампсия: от истории до сегодняшнего дня. *Проблемы репродукции*. 2015; 21(5): 120–6. [Dobrokhotova Yu.E., Dzhokhadze L.S., Kuznetsov P.A., Osmanova A.P. et al. Preeclampsia: from history to the present day. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2015; 21(5): 120–6. (in Russian)]. DOI: 10.17116/repro2015215120-126
2. Иванова О.Ю., Пономарёва Н.А., Алексашкина К.А., Кулакова М.В. Особенности кровотока в венозном протоке плода при беременности, осложненной преэклампсией. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019; 19(4): 53–7. [Ivanova O.Yu., Ponomareva N.A., Aleksashkina K.A., Kulakova M.V. Characteristics of blood flow in the fetal venous duct during pregnancy complicated by

- pre-eclampsia. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2019; 19(4): 53–7. (in Russian)]. DOI: 10.17116/rosakush20191904153
3. Иванова О.Ю., Газазян М.Г., Пономарёва Н.А. Состояние вазорегулирующей функции эндотелия при физиологическом и осложненном течении беременности. *Человек и его здоровье*. 2010; 4: 67–72. [Ivanova O.Yu., Gazazyan M.G., Ponomaryova N.A. Condition of vasoregulative function of endothelium in case of uncomplicated and complicated pregnancies. *Humans and their Health*. 2010; 4: 67–72. (in Russian)]
4. Sibai B.M. Preeclampsia and hypertensive disorders. In: Gabbe S.G., Niebyl J.R., Simpson J.L., Landon M.B. et al., eds. *Obstetrics: normal and problem pregnancies*. Philadelphia: Elsevier; 2017: 662.
5. Adiga P., Kantharaja I., Hebbar S., Rai L. et al. Predictive value of middle cerebral artery to uterine artery pulsatility index ratio in

- hypertensive disorders of pregnancy. *Int. J. Reprod. Med.* 2015; 2015: 614747. DOI: 10.1155/2015/614747
6. El Guindy A.E., Nawara M., El Santer O. Cerebroplacental ratio and cerebrouterine ratio in predicting neonatal outcome in preeclamptic pregnant women. *Int. J. Reprod. Med. Gynecol.* 2018; 4(1): 022–7.
 7. Alanwar A.E., Nour A.A., Mandooh M.E., Abdelazim I.A. et al. Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio for adverse perinatal outcomes in pregnancies complicated with severe preeclampsia: a prospective cohort study. *Pregnancy Hypertens.* 2018; 14: 86–9. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.08.446
 8. Lalthantluanga C., Devi N.R., Singh N.J., Shugeta N.D. et al. Study on role of obstetrical Doppler in pregnancies with hypertensive disorders of pregnancy. *J. Med. Soc.* 2015; 29(2): 79–82.
 9. Patil V., Gowda S., Das S., Suma K.B. et al. Cerebro-placental ratio in women with hypertensive disorders of pregnancy: a reliable predictor of neonatal outcome. *J. Clin. Diag. Res.* 2019; 13(5): 6–10. DOI: 10.7860/JCDR/2019/41185.12862
 10. Garovic V.D., White W.M., Vaughan L., Saiki M. et al. Incidence and long-term outcomes of hypertensive disorders of pregnancy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75(18): 2323–34. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.028
 11. Magee L.A., Sharma S., Nathan H.L., Adetoro O.O. et al. The incidence of pregnancy hypertension in India, Pakistan, Mozambique, and Nigeria: a prospective population-level analysis. *PLoS Med.* 2019; 16(4): e1002783. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002783
 12. ACOG Practice Bulletin no. 203 summary: chronic hypertension in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2019; 133(1): 215–19. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003021
 13. ACOG Practice Bulletin no. 202 summary: gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 2019; 133(1): 211–14. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003019
 14. Brown M.A., Magee L.A., Kenny L.C., Karumanchi S.A. et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2018; 13: 291–310. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.05.004
 15. Webster K., Fishburn S., Maresh M., Findlay S.C. et al. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2019; 366: l5119. DOI: 10.1136/bmj.l5119
 16. Duffy J., Cairns A.E., Richards-Doran D., van't Hooft J. et al. A core outcome set for pre-eclampsia research: an international consensus development study. *BJOG.* 2020; 127(12): 1516–26. DOI: 10.1111/1471-0528.16319
 17. Scott G., Gillon T.E., Pels A., von Dadelszen P. et al. Guidelines — similarities and dissimilarities: a systematic review of international clinical practice guidelines for pregnancy hypertension. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022; 226(2S): S1222–36. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.08.018
 18. Valiño N., Giunta G., Gallo D.M., Akolekar R. et al. Uterine artery pulsatility index at 30–34 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016; 47(3): 308–15. DOI: 10.1002/uog.14898
 19. Gramellini D., Folli M.C., Raboni S., Vadora E. et al. Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. *Obstet. Gynecol.* 1992; 79(3): 416–20. DOI: 10.1097/00006250-199203000-00018
 20. Dall'Asta A., Ghi T., Rizzo G., Cancemi A. et al. Cerebroplacental ratio assessment in early labor in uncomplicated term pregnancy and prediction of adverse perinatal outcome: prospective multicenter study. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019; 53: 481–7. DOI: 10.1002/uog.19113
 21. Baschat A.A., Gembruch U., Reiss I., Gortner L. et al. Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2000; 16(5): 407–13. DOI: 10.1046/j.1469-0705.2000.00284.x
 22. Bligh L.N., Alsolai A.A., Greer R.M., Kumar S. Cerebroplacental ratio thresholds measured within 2 weeks before birth and risk of Cesarean section for intrapartum fetal compromise and adverse neonatal outcome. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018; 52(3): 340–6. DOI: 10.1002/uog.17542
 23. Zarean E., Shabaninia S. The assessment of association between uterine artery pulsatility index at 30–34 week's gestation and adverse perinatal outcome. *Adv. Biomed. Res.* 2018; 7: 111. DOI: 10.4103/abr.abr_112_17
 24. Akolekar R., Ciobanu A., Zingler E., Syngelaki A. et al. Routine assessment of cerebroplacental ratio at 35–37 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019; 221(1): 65.e1–18. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.03.002
 25. Triunfo S., Crispi F., Gratacos E., Figueras F. Prediction of delivery of small-for-gestational-age neonates and adverse perinatal outcome by fetoplacental Doppler at 37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017; 49(3): 364–71. DOI: 10.1002/uog.15979
 26. Fiolna M., Kostiv V., Anthoulakis C., Akolekar R. et al. Prediction of adverse perinatal outcome by cerebroplacental ratio in women undergoing induction of labor. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019; 53(4): 473–80. DOI: 10.1002/uog.20173
 27. Bligh L.N., Al Solai A., Greer R.M., Kumar S. Diagnostic performance of cerebroplacental ratio thresholds at term for prediction of low birthweight and adverse intrapartum and neonatal outcomes in a term, low-risk population. *Fetal Diagn. Ther.* 2018; 43(3): 191–8. DOI: 10.1159/000477932
 28. Arabin B., Goerges J., Bilardo C.M. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 214(2): 298–9. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.09.098
 29. Khalil A., Morales-Rosello J., Khan N., Nath M. et al. Is cerebroplacental ratio a marker of impaired fetal growth velocity and adverse pregnancy outcome? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017; 216(6): 606.e1–10. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.02.005
 30. Ciobanu A., Wright A., Syngelaki A., Wright D. et al. Fetal Medicine Foundation reference ranges for umbilical artery and middle cerebral artery pulsatility index and cerebroplacental ratio. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019; 53(4): 465–72. DOI: 10.1002/uog.20157
 31. MacDonald T.M., Hui L., Robinson A.J., Dane K.M. et al. Cerebral-placental-uterine ratio as novel predictor of late fetal growth restriction: prospective cohort study. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019; 54(3): 367–75. DOI: 10.1002/uog.20150
 32. Monaghan C., Binder J., Thilaganathan B., Morales-Rosello J. et al. Perinatal loss at term: role of uteroplacental and fetal Doppler assessment. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018; 52(1): 72–7. DOI: 10.1002/uog.17500
 33. Zohav E., Zohav E., Rabinovich M., Shenhav S. et al. Local cerebroplacental ratio reference ranges are better predictors for adverse delivery outcomes in normal weight fetuses during pregnancy. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2021; 34(21): 3475–80. DOI: 10.1080/14767058.2019.1685968 

Поступила / Received: 08.04.2022

Принята к публикации / Accepted: 02.06.2022

Об авторах / About the authors

Лазарева Галина Анатольевна / Lazareva, G.A. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Института непрерывного образования ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. 305041, Россия, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3. <http://orcid.org/0000-0002-1225-8039>. E-mail: galinal2007@yandex.ru

Чебышева Евгения Леонидовна / Chebysheva, E.L. — аспирант кафедры акушерства и гинекологии Института непрерывного образования ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. 305041, Россия, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3. E-mail: tcheb1986@gmail.com



Анализ конкордантности результатов преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии методом Next Generation Sequencing на платформе Illumina в клетках разных областей трофэктодермы

Ж.И. Глинкина¹✉, А.Ф. Сайфитдинова^{2,3}, О.А. Павлова^{2,4}, О.А. Леонтьева², А.Н. Панина², Н.К. Бичева², И.В. Борозняк¹

¹ ООО «Хайтек Генетикс»; Россия, г. Москва

² АО «Международный центр репродуктивной медицины»; Россия, г. Санкт-Петербург

³ ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена»; Россия, г. Санкт-Петербург

⁴ ООО «Бигль»; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выполнить исследование клеток трофэктодермы (ТЭ) из разных областей эмбриона методом высокопроизводительного полногеномного секвенирования (Next Generation Sequencing, NGS) на платформе Illumina и сравнить данные для выявления степени дискордантности разных образцов одного эмбриона.

Дизайн: сравнительное исследование.

Материалы и методы. Для исследования использованы эмбрионы человека на ранних этапах развития, полученные в результате искусственного оплодотворения гамет здоровых доноров с нормальным кариотипом в рамках программы экстракорпорального оплодотворения. Для исследования были выбраны 14 эмбрионов человека, полученных в результате оплодотворения ооцитов от 10 доноров в возрасте от 20 до 32 лет донорской спермой 9 доноров из банка спермы ООО «МЦРМ». Два эмбриона деградировали в процессе разморозки. У 12 эмбрионов выполнена повторная биопсия клеток ТЭ в двух независимых участках: одна биопсия ТЭ, прилежащей к клеткам внутренней клеточной массы (ВКМ), и вторая биопсия ТЭ с противоположного от эмбриобласта полюса бластоцисты.

Результаты. Сравнительное исследование молекулярного кариотипа клеток ТЭ, полученных из разных участков бластоцисты 12 эмбрионов, 36 образцов (по 3 от каждого), показало частичное расхождение только в одном наблюдении. При первичном исследовании у эмбриона молекулярный кариотип был представлен трисомией хромосомы 16: Seq(16)x3,(XY)x1. При вторичном выявлена дополнительно делеция в виде мозаицизма участка хромосомы 7 в клетках, прилежащих к ВКМ эмбриона: Seq(16)x3,(7q21.3->7q36.3)x[0.5]. Все остальные результаты показали полную конкордантность вне зависимости от исследуемого участка ТЭ, а также лаборатории, в которой выполнено секвенирование.

Заключение. Можно сделать вывод, что преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидии эмбрионов 5-го дня развития на основе методов высокопроизводительного полногеномного секвенирования на платформе Illumina позволяет получить надежные данные о хромосомных аномалиях и может быть успешно применено для выявления анеуплоидий у доимплантационных эмбрионов.

Ключевые слова: преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидии, Next Generation Sequencing, экстракорпоральное оплодотворение, анеуплоидия, мозаицизм эмбрионов, хромосомная патология.

Вклад авторов: Глинкина Ж.И. — разработка дизайна исследования, определение целей и задач, секвенирование и анализ результатов образцов, написание рукописи, подготовка к печати, утверждение рукописи для публикации; Сайфитдинова А.Ф. — разработка дизайна исследования, подбор материала, полногеномная амплификация ДНК образцов, написание рукописи; Павлова О.А. — работа с документацией для проведения исследования, полногеномная амплификация ДНК образцов; Леонтьева О.А. — работа с гаметами и эмбрионами: криоконсервация и культивирование, биопсия эмбрионов; Панина А.Н. — работа с документацией для проведения исследования, криоконсервация и культивирование эмбрионов, биопсия эмбрионов; Бичева Н.К. — организация исследования, подготовка документации, культивирование ооцитов; Борозняк И.В. — работа с документацией для проведения исследования, подготовка библиотек для последующего секвенирования.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Глинкина Ж.И., Сайфитдинова А.Ф., Павлова О.А., Леонтьева О.А., Панина А.Н., Бичева Н.К., Борозняк И.В. Анализ конкордантности результатов преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии методом Next Generation Sequencing на платформе Illumina в клетках разных областей трофэктодермы. Доктор.Ру. 2022; 21(5): 18–24. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-18-24



Analysis of Concordance of Pre-implantation Aneuploidy Genetic Testing Results Obtained Using Next Generation Sequencing on Illumina Platform in Cells of Various Parts of Trophoblast

Zh.I. Glinkina¹✉, A.F. Sayfitdinova^{2,3}, O.A. Pavlova^{2,4}, O.A. Leontyeva², A.N. Panina², N.K. Bichevaya², I.V. Boroznyak¹

¹ Hi-Tech Genetics; 11/1 Leninskiy Prospect, Moscow, Russian Federation 119532

² International Centre for Reproductive Medicine JSC; 53/1 Komendantskiy Prosp., St. Petersburg, Russian Federation 197350

³ The Herzen State Pedagogical University of Russia; 48 Naberezhnaya Moyki, St. Petersburg, Russian Federation 191186

⁴ Beagle LLC; 152/1 Bukharestskaya Str., St. Petersburg, Russian Federation 192289

✉ Глинкина Жанна Ивановна / Glinkina, Zh.I. — E-mail: janna435@yandex.ru

ABSTRACT

Study Objective: To study trophoblast (TB) cells taken from various sections of the embryo using Next Generation Sequencing (NGS) on Illumina platform, and to compare data in order to identify the degree of discordance between various samples from one embryo.

Study Design: Comparative study.

Materials and Methods. For the study, we used human embryos at early development stages, which originated from artificial insemination of germ cells taken from healthy donors with normal karyotype within the scope of the in vitro fertilisation program. We selected 14 human embryos originating from insemination of oocytes of 10 donors aged 20 to 32 years old with sperm taken from 9 donors from the semen bank of the International Centre for Reproductive Medicine. Two embryos underwent degradation during defrosting. For 12 embryos, we performed a repeated TB cells biopsy from two independent sections: one biopsy from TB adjacent to inner cell mass (ICM) cells and the other TB biopsy from blastocyte pole opposite to the embryoblast.

Study Results. A comparison of molecular karyotype of TB cells taken from various sections of blastocyte in 12 embryos, 36 samples (3 sample for each embryo), demonstrated partial discordance only in one observation. In initial study, molecular karyotype of an embryo showed trisomy 16 syndrome: $\text{Seq}(16)\times 3,(\text{XY})\times 1$. In the follow-up study, we found an additional deletion in the form of mosaicism in chromosome 7 section adjacent to ICM of the embryo: $\text{Seq}(16)\times 3, (7q21.3 \rightarrow 7q36.3)\times [0.5]$. All other results demonstrated complete concordance irrespective of a TB section in question or a laboratory where sequencing was performed.

Conclusion. It may be concluded that pre-implantation aneuploidy genetic testing of 5-day-old embryos using Next Generation Sequencing on Illumina platform allows obtaining reliable information on chromosomal abnormalities and can be successfully used to identify aneuploidy in pre-implantation embryos.

Keywords: pre-implantation aneuploidy genetic testing, Next Generation Sequencing, in vitro fertilisation, aneuploidy, embryo mosaicism, chromosomal pathology.

Contributions: Glinkina, Zh.I. — study design, definition of objectives and tasks, sequencing and analysis of results, text of the article, preparation for publication, approval of the manuscript for publication; Sayfitdinova, A.F. — study design, material collection, genome-wide amplification of DNA samples, text of the article; Pavlova, O.A. — document management for the study, genome-wide amplification of DNA samples; Leontyeva, O.A. — germ cells and embryos handling, cryoconservation and cultivation, embryo biopsy; Panina, A.N. — document management for the study, cryoconservation and cultivation, embryo biopsy; Bichevaya, N.K. — organisation of the study, preparation of documents, oocyte cultivation; Boroznyak, I.V. — document management for the study, preparation of libraries for subsequent sequencing.

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

For citation: Glinkina Zh.I., Sayfitdinova A.F., Pavlova O.A., Leontyeva O.A., Panina A.N., Bichevaya N.K., Boroznyak I.V. Analysis of Concordance of Pre-implantation Aneuploidy Genetic Testing Results Obtained Using Next Generation Sequencing on Illumina Platform in Cells of Various Parts of Trophoblast. Doctor.Ru. 2022; 21(5): 18–24. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-18-24

ВВЕДЕНИЕ

Преимплантационное генетическое тестирование (ПГТ) прочно заняло свое место среди ранних профилактических мероприятий, предупреждающих рождение больного ребенка. Применение новых технологий открывает широкие возможности для обнаружения генетических нарушений. Однако при внедрении новых диагностических методов возникли проблемы, связанные с возможностью получения различных результатов при исследовании разных клеток одного и того же эмбриона.

Известно, что у новорожденных в среднем около 10% всех генетических нарушений развития связаны с трисомиями и моносомиями по различным хромосомам, а с увеличением возраста матери эта цифра возрастает до 50% [1]. До недавнего времени было принято считать, что численные хромосомные аномалии возникают главным образом в результате аномальной сегрегации хромосом в мейозе, преимущественно в оогенезе [2].

На первых этапах развития ВРТ на основе ЭКО главным критерием оценки качества эмбрионов для переноса в полость матки была их морфология. Накопленный опыт ВРТ показал, что, к сожалению, морфологические характеристики эмбрионов не могут отражать их генетический статус [3]. В связи с этим требовались новые подходы к профилактике рождения больного ребенка в рамках ВРТ.

Необходимость повышения эффективности программ ВРТ способствовала развитию методов ПГТ, которые сейчас входят в комплекс исследований, объединяющих различные технологические подходы для проведения ПГТ на наличие анеуплоидий (ПГТ-А), анализа на моногенные заболевания и структурные перестройки [4]. Уже с 1990-х годов исследователи рекомендуют для повышения результативности всей процедуры проводить селекцию и перенос зуплоидных эмбрионов в рамках программы ЭКО.

В настоящее время ПГТ-А — наиболее часто применяемая технология, направленная на увеличение эффективности лечения бесплодия с помощью ВРТ. Это связано с тем, что численные хромосомные аномалии служат причиной остановки развития эмбрионов, приводят к спонтанным абортam и рождению детей с пороками развития. Показано, что на ранних стадиях развития у человека до 80% нарушений вызваны хромосомными аномалиями [5].

За более чем 20-летний период исследований накопилось множество данных, подтверждающих высокий уровень анеуплоидий у ранних эмбрионов человека, причем оказалось, что, помимо нарушений сегрегации хромосом во время мейоза, численные хромосомные аномалии могут быть следствием нарушения расхождения хромосом в ходе первых делений дробления эмбриона, которые приводят к возникновению в составе одного эмбриона клонов клеток с различным хромосомным набором [6]. Это явление получило название эмбрионального мозаицизма. Очевидно, что мозаицизм может исказить результаты ПГТ-А.

Для повышения эффективности процедур ВРТ в целом необходимы дополнительные исследования природы мозаицизма и его значимости для разных стадий эмбрионального и пренатального развития человека. Оценивая мозаицизм доимплантационных эмбрионов на стадии бластоцисты, следует помнить, что уровень мозаицизма в клетках трофэктодермы (ТЭ) не обязательно тождественен уровню мозаицизма в клетках внутренней клеточной массы (ВКМ). Опубликованных данных, позволяющих сравнить уровни мозаицизма клеток ТЭ и клеток ВКМ, немного, и они противоречивы.

Гораздо больше достоверной информации о мозаицизме получено на основе результатов пренатальной диагностики. Показано, что около 1% всех прогрессирующих

беременностей первого триместра имеют в хорионе мозаицизм, но при этом не более 10% плодов с мозаичным хорионом являются мозаиками, то есть присутствие аномального клеточного клона в тканях плода при его наличии в хорионе (истинный, или генерализованный, мозаицизм) составляет около 0,1% от всех случаев развивающихся беременностей [7].

Воздействие плацентарного (истинного и псевдо-) мозаицизма на пренатальное и постнатальное развитие имеет широкий диапазон — от отсутствия эффекта (недетектируемое влияние) до гибели плода на разных сроках беременности или рождения ребенка с генетическими нарушениями.

Влияние мозаицизма на развитие человека зависит от его типа, хромосомы или хромосомных участков (размера), вовлеченных в мозаицизм, типа патологии (моносомия, трисомия, мозаичная форма структурной хромосомной аномалии), локализации гетероплоидных клеток, уровня мозаицизма (%). Предположительно, аналогичное влияние мозаицизма должно наблюдаться и у доимплантационных эмбрионов. Так, локализация летальных геномных изменений в ВКМ (истинный мозаицизм) может привести к нарушению формирования эмбриональных структур и к гибели эмбриона, а локализация их в ТЭ — к нарушению имплантации или, в дальнейшем, к нарушению формирования хориона. Влияние сублетальных геномных aberrаций будет менее выражено, но может вызывать гибель эмбриона на постимплантационных стадиях развития или рождение ребенка с врожденной генетической патологией.

Феномен мозаицизма доимплантационных эмбрионов человека, выявляемый почти в каждом цикле ЭКО с ПГТ-А, ставит перед специалистами неизбежный вопрос о том, насколько точно определены наличие и уровень мозаицизма. Многочисленные опубликованные данные показывают, что детектируемый уровень мозаицизма у доимплантационных эмбрионов меняется в зависимости от стадии дробления и от используемого метода исследования.

Первоначально используемый метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) позволял определить мозаицизм лишь по половым хромосомам и 10 ауто索мам у эмбрионов третьего дня развития и только в случаях биопсии двух и более бластомеров. Таким образом, нельзя было получить информацию о мозаицизме неисследованных хромосом и определить истинный уровень (%) мозаицизма по исследованным хромосомам.

Начиная с 2012 года благодаря использованию метода микроматричного анализа (array CGH) появилась возможность одновременного исследования всех хромосом набора в нескольких клетках ТЭ. Однако этот метод позволяет выявлять мозаицизм, если доля анеуплоидных клеток в образце ТЭ более 40%, следовательно, достоверно определить наличие мозаицизма и его уровень с помощью этого методического подхода не всегда возможно [8, 9].

Развитие методов Next Generation Sequencing (NGS) в сочетании с современными технологиями полногеномной амплификации ДНК из единичных клеток позволило начать их внедрение в практику ПГТ. Благодаря высокой чувствительности метод на основе высокопроизводительного секвенирования позволяет уверенно выявлять мозаицизм в образце ДНК из ТЭ с точностью до 20% (одна клетка с анеуплоидией из пяти).

Цель исследования: выполнить исследование клеток ТЭ из разных областей эмбриона методом NGS на платформе Illumina и сравнить данные для выявления степени дискордантности разных образцов одного эмбриона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования использованы эмбрионы человека на ранних этапах развития, полученные в результате искусственного оплодотворения гамет здоровых доноров в рамках программы ЭКО. Обязательным условием проведения исследования стало наличие индивидуального добровольного согласия доноров на основе этических принципов исследования в соответствии с Хельсинкской декларацией в редакции 2013 года.

Отбор доноров гамет соответствовал требованиям, перечисленным в Приказе Минздрава РФ № 107н от 30 августа 2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», с некоторыми дополнительными условиями, определенными на основе нашего опыта работы [10]. Все доноры прошли обязательное кариотипирование и генетическое консультирование до вступления в программу донации в АО «МЦРМ». Оплодотворение проводили в лабораторных условиях по опубликованному ранее протоколу [4].

Для исследования были выбраны 14 эмбрионов человека, полученных в результате оплодотворения ооцитов от 10 доноров в возрасте от 20 до 32 лет донорской спермой 9 доноров из банка спермы АО «МЦРМ». Через 16–18 часов после оплодотворения производили визуальную качественную оценку пронуклеусов и полярных телец, после чего эмбрионы культивировали 5–6 дней на средах COOK до формирования бластоцист.

Морфологическую оценку бластоцист осуществляли, согласно классификации Гарднера [11, 12]. У бластоцист отличного и хорошего качества выполнены биопсия клеток ТЭ с использованием лазера и последующая их криоконсервация методом витрификации на средах Kitazato. Полногеномную амплификацию проводили набором PicoPLEX WGA Kit (Rubicon Genomics), количественную оценку ДНК (WGA продукта) — с помощью флуориметра Quantus™ Fluorometer (Promega) и набора реактивов QuantiFluor® dsDNA System, приготовление библиотек — набором VeriSeq PGS kit (Illumina). Качество геномных библиотек оценивали на приборе TapeStation 4200 (Agilent). Секвенирование (NGS) выполняли на аппарате Illumina MiSeq, анализ на численные хромосомные аномалии — с применением программного обеспечения BlueFuse Multi v4.3 (Illumina). Эффективное разрешение метода — 20 м. п. н.

Секвенирование выполнено на базе сектора клинко-генетических исследований СПб ГБУЗ «Городская больница № 40».

По результатам ПГТ-А у всех исследованных бластоцист установлено наличие анеуплоидии по одной из хромосом. После получения заключения клинического генетика анеуплоидные эмбрионы (непригодные для переноса и развития здорового плода) были разморожены и культивировались до 6 суток развития. Два эмбриона деградировали в процессе разморозки. У 12 эмбрионов произведена повторная биопсия клеток ТЭ в двух независимых участках: одна биопсия ТЭ, прилежащей к клеткам ВКМ, и вторая биопсия ТЭ с противоположного от эмбриобласта полюса бластоцисты.

Последующее тестирование образцов проводили на базе ЦГИ «Хайтек Генетикс». Полногеномную амплификацию выполняли, как описано выше. Приготовление библиотек осуществляли набором VeriSeq PGS, секвенирование объединенной библиотеки — на приборе MiSeq компании Illumina, анализ на численные хромосомные аномалии — с использованием программного обеспечения BlueFuse Multi v4.5.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Интересен факт, что оба эмбриона, оказавшиеся нежизнеспособными после криоконсервации, имели моносомии разных хромосом. У 12 эмбрионов, подвергшихся дальнейшему исследованию (24 образца), получены результаты секвенирования, отвечающие всем необходимым требованиям для выдачи результата анализа (табл.).

Девять из 12 повторно успешно проанализированных эмбрионов имели трисомии по различным хромосомам. Два эмбриона имели моносомии хромосом 10 и 21 (рис. 1 А–С). У одного эмбриона выявлена тетрасомия хромосомы 8 и при первичном, и при вторичном исследовании (рис. 1 D–F). В одном образце, где первично была установлена трисомия хромосомы 16, при повторной диагностике найдена дополнительно делеция района длинного плеча хромосомы 7 в мозаичной форме, не обнаруженная в других участках ТЭ этого эмбриона (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Профилактика генетических заболеваний, отношение к здоровью населения служат одними из основных показателей развития современного общества, его социальной политики. Во всем мире ранней профилактике рождения больных

детей уделяется особое внимание. Это связано с тем, что репродуктивное поведение человека сильно изменилось за последние годы и женщины стали рожать в позднем репродуктивном возрасте, что повышает риск рождения ребенка с генетическими отклонениями. Применяя новые технологии в профилактике, врачи должны быть уверены в точности проводимых мероприятий, особенно в рамках программ ЭКО, цель которых — рождение здоровых детей.

Однако на сегодняшний день не существует ни одного метода профилактической диагностики, который давал бы стопроцентную гарантию рождения здорового младенца. Это может быть связано с возможностями и ограничениями применяемого метода, а также с особенностью исследуемого материала. В современном мире чувствительность и специфичность технологий можно повышать, а повлиять на биологию раннего развития организма пока не представляется возможным. Проведенное исследование демонстрирует высокую точность метода, однако не может точно указывать на наличие или отсутствие мозаицизма в эмбрионе.

Для точного понимания причин возникновения мозаицизма, его уровня и исключения влияния на его возникновение нарушений репродуктивной функции необходимо детально исследовать показатели выявляемого мозаицизма

Таблица / Table

Результаты секвенирования исследуемых образцов
Sequencing results for test samples

№	№ эмбриона	Результат первого преимплантационного генетического тестирования	Повторная биопсия. Код образца	Результат повторного преимплантационного генетического тестирования
1	1	Seq(9)x3	210304 1d	Seq(9)x3
2	1	–	210304 1p	Seq(9)x3
3	2	Seq(16)x3	210304 2d	Seq(16)x3
4	2	–	210304 2p	Seq(16)x3
5	3	Seq(19)x3	210304 3d	Seq(19)x3
6	3	–	210304 3p	Seq(19)x3
7	4	Seq(8)x4	210304 4d	Seq(8)x4
8	4	–	210304 4p	Seq(8)x4
9	5	Seq(16)x3	210305 5d	Seq(16)x3
10	5	–	210305 5p	Seq(16)x3, (7q21.3 -> 7q36.3)x[0.5]
11	6	Seq(19)x3	210310 6d	Seq(19)x3
12	6	–	210310 6p	Seq(19)x3
13	7	Seq(10)x1	210310 7d	Seq(10)x1
14	7	–	210310 7p	Seq(10)x1
15	8	Seq(16)x3	210316 8d	Seq(16)x3
16	8	–	210316 8p	Seq(16)x3
17	9	Seq(21)x1	210316 9d	Seq(21)x1
18	9	–	210316 9p	Seq(21)x1
19	10	Seq(6)x3	210316 10d	Seq(6)x3
20	10	–	210316 10p	Seq(6)x3
21	11	Seq(22)x3	210324 11d	Seq(22)x3
22	11	–	210324 11p	Seq(22)x3
23	13	Seq(16)x3	210324 13d	Seq(16)x3
24	13	–	210324 13p	Seq(16)x3

Рис. 1. Примеры анализов результатов секвенирования клеток ТЭ методом NGS на платформе Illumina в программе BlueFluse Multi. А — профиль секвенирования образца ТЭ при первичном исследовании эмбриона № 7. Результат анализа: Seq(10)x1,(X)x2. В — профиль секвенирования образца участка рядом с ВКМ эмбриона № 7 при повторном исследовании. Результат анализа: Seq(10)x1,(X)x2. С — профиль секвенирования образца участка противоположной стороны от ВКМ при повторном исследовании эмбриона № 7. Результат анализа: Seq(10)x1,(X)x2. D — профиль секвенирования образца ТЭ при первичном исследовании эмбриона № 4. Результат анализа: Seq(8)x4,(XY)x1. E — профиль секвенирования образца участка рядом с ВКМ при повторном исследовании эмбриона № 4. Результат анализа: Seq(8)x4,(XY)x1. F — профиль секвенирования образца участка противоположной стороны от ВКМ при повторном исследовании эмбриона № 4. Результат анализа: Seq(8)x4,(XY)x1.
 Примечание. Здесь и в рисунке 2: ВКМ — внутренняя клеточная масса, ТЭ — трофобласт, NGS — Next Generation Sequencing

Fig. 1. Examples of analyses of TB cell sequencing results using Illumina NGS in BlueFluse Multi software. A: sequencing profile of TB sample in initial examination of embryo No. 7. Analysis results: Seq(10)x1,(X)x2. B: sequencing profile of a sample taken from the area adjacent to ICM of embryo No. 7 in repeated examination. Analysis results: Seq(10)x1,(X)x2. C: sequencing profile of a sample taken from the area opposite to ICM in repeated examination of embryo No. 7. Analysis results: Seq(10)x1,(X)x2. D: sequencing profile of TB sample in initial examination of embryo No. 4. Analysis results: Seq(8)x4,(XY)x1. E: sequencing profile of a sample taken from the area adjacent to ICM in repeated examination of embryo No. 4. Analysis results: Seq(8)x4,(XY)x1. F: sequencing profile of a sample taken from the area opposite to ICM in repeated examination of embryo No. 4. Analysis results: Seq(8)x4,(XY)x1.
 Note. Legend for Fig. 1 and Fig. 2: ICM = internal cell mass; TB = trophoblast; NGS = Next Generation Sequencing

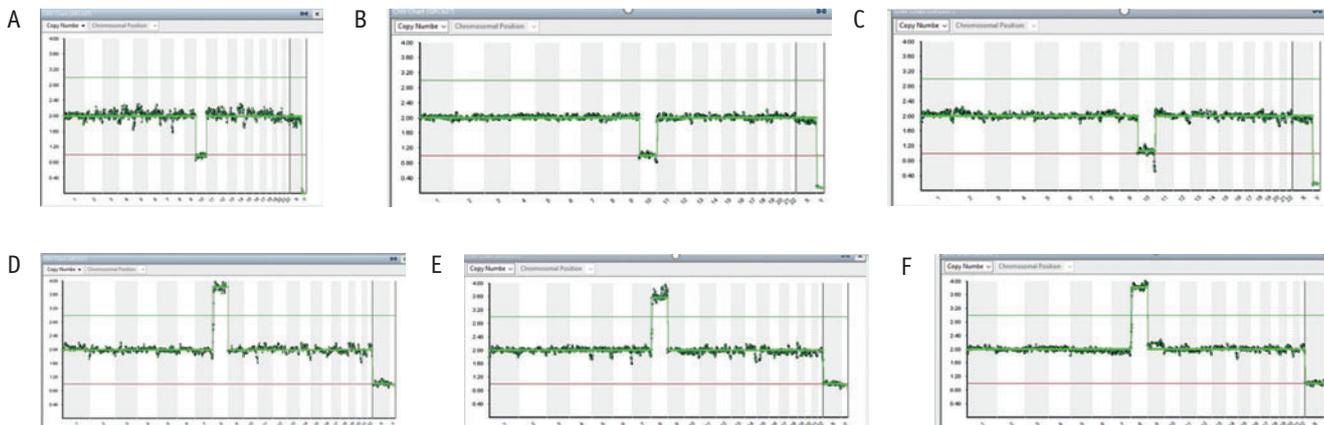
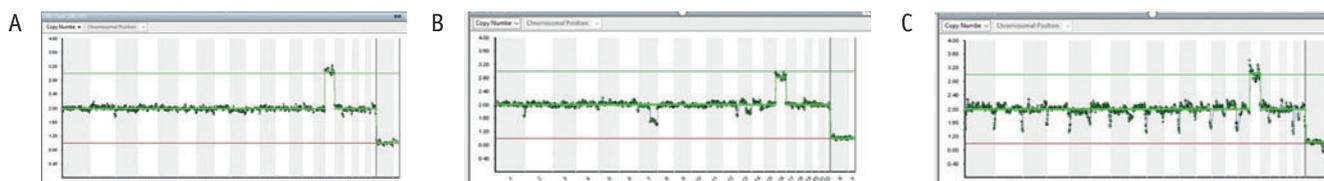


Рис. 2. Анализ результатов секвенирования клеток ТЭ методом NGS на платформе Illumina в программе BlueFluse Multi. А — профиль секвенирования образца при первичном исследовании эмбриона № 5. Результат анализа: Seq(16)x3,(XY)x1. В — профиль секвенирования образца участка рядом с ВКМ при повторном исследовании эмбриона № 5. Результат анализа: Seq(16)x3,(7q21.3 -> 7q36.3)x[0.5]. С — профиль секвенирования образца участка противоположной стороны от ВКМ при повторном исследовании эмбриона № 5. Результат анализа: Seq(16)x3,(XY)x1
 Fig. 2. Analyses of TB cell sequencing results using Illumina NGS in BlueFluse Multi software. A: sequencing profile of a sample in initial examination of embryo No. 5. Analysis results: Seq(16)x3,(XY)x1. B: sequencing profile of a sample taken from the area adjacent to ICM in repeated examination of embryo No. 5. Analysis results: Seq(16)x3,(7q21.3 -> 7q36.3)x[0.5]. C: sequencing profile of a sample taken from the area opposite to ICM in repeated examination of embryo No. 5. Analysis results: Seq(16)x3,(XY)x1



эмбрионов, полученных в программах ВРТ. Анализ уровня мозаицизма у доимплантационных донорских blastocyst на основе данных ПГТ-А методом NGS, выполненный в девяти различных центрах ВРТ, показал, что он может

колебаться от 17% до 47% [13]. Это является серьезным вызовом для специалистов, работающих в области ПГТ, и приводит к появлению сомнений в целесообразности таких исследований.

В основе указанных публикаций лежит утверждение о том, что на стадии бластоцисты наличие высокого уровня хромосомного мозаицизма может быть нормальным явлением и клетки ТЭ в разных частях эмбриона с высокой частотой (если не всегда) будут иметь различия в наборе хромосом [14]. В то же время на результаты выполненного анализа могли оказать влияние различные факторы, включая деградацию ДНК под влиянием «человеческого фактора», а верификация данных в независимой лаборатории не была включена в протокол исследования.

Теоретические оценки указывают на то, что с учетом числа клеток в биоптате доля выявляемого мозаицизма не должна достигать таких высоких показателей. Эти данные также не соответствовали результатам исследований молекулярного кариотипа клеток из разных участков эмбрионов, выполненных при повторных биопсиях одних и тех же эмбрионов [15].

Анализ результатов молекулярного кариотипа различных участков эмбрионов с выявленным ранее мозаицизмом, по данным проведенного ПГТ-А, показал некоторые отличия в клетках из различных участков ТЭ и ТЭ с ВКМ [16]. Однако в этих исследованиях не выявлены значимые различия в молекулярном кариотипе исследованных образцов, что свидетельствует о существовании определенных биологических закономерностей. В то же время до сих пор до конца не изучен механизм возникновения мозаицизма, а также характер его влияния на дальнейшее развитие эмбриона человека. Вышесказанное указывает на необходимость проведения дальнейшего исследования доимплантационных

эмбрионов современными генетическими методами с участием независимых лабораторий для повышения уровня достоверности результатов.

Наше сравнительное исследование молекулярного кариотипа клеток ТЭ, полученных из разных участков 12 эмбрионов, 36 образцов (по 3 от каждого), показало частичное расхождение только в одном наблюдении. При первичном исследовании у эмбриона молекулярный кариотип был представлен трисомией хромосомы 16: Seq(16)x3,(XY)x1. При вторичном выявлена дополнительно делеция в виде мозаицизма участка хромосомы 7 в клетках, прилежащих к ВКМ эмбриона: Seq(16)x3,(7q21.3 -> 7q36.3)x[0.5]. Все остальные результаты показали полную конкордантность вне зависимости от исследуемого участка ТЭ, а также лаборатории, в которой проведено исследование.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно сделать вывод, что преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидии эмбрионов 5-го дня развития на основе методов высокопроизводительного полногеномного секвенирования на платформе Illumina позволяет получить надежные данные о хромосомных аномалиях и может быть успешно применено для выявления анеуплоидий у доимплантационных эмбрионов. Но необходимо изучать процессы доимплантационного развития эмбрионов, приводящие к появлению мозаицизма, и учитывать их при разработке новых методов повышения точности профилактических мероприятий.

Благодарности. Авторы выражают благодарность президенту Российской ассоциации репродукции человека, проф., д. м. н. Владиславу Станиславовичу Корсаку за активную поддержку развития самых передовых методов преимплантационных генетических исследований в России. Мы также благодарны к. б. н. Олегу Сергеевичу Глотову и Ирине Васильевне Поляковой за предоставление первичных данных преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии, выполненного на базе сектора клинко-генетических исследований СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» для проведения сравнительного анализа с результатами исследований материала повторно выполненных биопсий.

Авторы статьи благодарят компанию «Альбиоген» и ее генерального директора Фролова Александра Сергеевича за предоставленные наборы VeriSeq PGS компании Illumina для выполнения данной работы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Nagaoka S.I., Hassold T.J., Hunt P.A. Human aneuploidy: mechanisms and new insights into an ageold problem. *Nat. Rev. Genet.* 2012; 13(7): 493–504. DOI: 10.1038/nrg3245
- Hassold T., Hunt P. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. *Nat. Rev. Genet.* 2001; 2(4): 280–91. DOI: 10.1038/35066065
- Minasi M.G., Colasante A., Riccio T., Ruberti A. et al. Correlation between aneuploidy, standard morphology evaluation and morphokinetic development in 1730 biopsied blastocysts: a consecutive case series study. *Hum. Reprod.* 2016; 31(10): 2245–54. DOI: 10.1093/humrep/dew183
- Корсаков В.С., Балахоннов А.В., Бичевая Н.К., Кузнецова Р.А. и др. Руководство по клинической эмбриологии. М.: СИМК; 2019. 224 с. [Korsakov V.S., Balakhonov A.V., Bichevaya N.K., Kuznetsova R.A. et al. A guide in clinical embryology. M.: SIMK; 2019. 224 p. (in Russian)]
- Gardner R.J.M., Amor D.J. Gardner and Sutherland's chromosome abnormalities and genetic counseling. New York: Oxford University Press; 2018. 784 p.
- Daughtry B.L., Chavez S.L. Chromosomal instability in mammalian pre-implantation embryos: potential causes, detection methods, and clinical consequences. *Cell Tissue Res.* 2016; 363(1): 201–25. DOI: 10.1007/s00441-015-2305-6
- Grati F.R. Chromosomal mosaicism in human fetoplacental development: implications for prenatal diagnosis. *J. Clin. Med.* 2014; 3(3): 809–37. DOI: 10.3390/jcm3030809
- Munné S., Weier H.U. Simultaneous enumeration of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y in interphase cells for preimplantation genetic diagnosis of aneuploidy. *Cytogenet. Cell Genet.* 1996; 75(4): 263–70. DOI: 10.1159/000134497
- Verlinsky Y., Kuliev A. Preimplantation diagnosis of common aneuploidies in infertile couples of advanced maternal age. *Hum. Reprod.* 1996; 11(10): 2076–7. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a019050.
- Бичевая Н.К., Леонтьева О.А., Сайфитдинова А.Ф., Пастухова Ю.Р. и др. Использование донорских гамет и эмбрионов для лечения бесплодия. *Акушерство и гинекология.* 2020; 11: 190–6. [Bichevaya N.K., Leontyeva O.A., Saifitdinova A.F., Pastukhova Yu.R. et al. Use of donor gametes and embryos for the treatment of infertility. *Obstetrics and Gynecology.* 2020; 11: 190–6. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2020.11.190-196
- Gardner D.K., Schoolcraft W.B. In vitro culture of human blastocysts. In: Jansen R., Mortimer D., eds. *Toward reproductive certainty: fertility and genetics beyond.* London: Parthenon Publishing; 1999: 378–88.
- Gardner D.K., Schoolcraft W.B. Culture and transfer of human blastocysts. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 1999; 11(3): 307–11. DOI: 10.1097/00001703-199906000-00013
- Sachdev N.M., Ribustello L., Liu E., McCulloh D.H. et al. The rate of mosaic embryos from donor egg as detected by next generation sequencing (NGS) varies by IVF laboratory. *Fertil. Steril.* 2016; 106(3 suppl.): e156–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.07.463
- Gleicher N., Patrizio P., Brivanlou A. Preimplantation genetic testing for aneuploidy — a castle built on sand. *Trends in molecular medicine. Opinion Special Issue: Reproductive and Sexual Health.* 2021; 27(8): 731–42. DOI: 10.1016/j.molmed.2020.11.009

15. Taylor T.H., Griffin D.K., Katz S.L., Crain J.L. et al. Technique to 'map' chromosomal mosaicism at the blastocyst stage. *Cytogenet. Genome Res.* 2016; 149(4): 262–6. DOI: 10.1159/000449051

16. Saifitdinova A.F., Glotov O.S., Polyakova I.V., Bichevaya N.K. Mosaicism in preimplantation human embryos. *Integrative Physiology.* 2020; 1(3): 225–30. DOI: 10.33910/2687-1270-2020-1-3-225-230

Поступила / Received: 20.01.2022

Принята к публикации / Accepted: 02.02.2022

Об авторах / About the authors

Глинкина Жанна Ивановна / Glinkina, Zh.I. — д. б. н., генеральный директор ООО «Хайтек Генетикс». 119532, Россия, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 111, кор. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 3567-5703. <http://orcid.org/0000-0001-5879-418X>. E-mail: janna435@yandex.ru

Сайфитдинова Алсу Фаритовна / Sayfitdinova, A.F. — д. б. н., заместитель заведующего лабораторией ВРТ АО «МЦРМ»; доцент кафедры анатомии и физиологии человека и животных ФГБОУ ВО РГПУ им. А.Л. Герцена. 191186, Россия, г. Санкт-Петербург, набережная Мойки, д. 48. E-mail: saifitdinova@raail.ru

Павлова Ольга Андреевна / Pavlova, O.A. — к. б. н., биолог лаборатории ВРТ АО «МЦРМ»; специалист лаборатории ООО «Бигль». 192289, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бухарестская, д. 152/1. E-mail: beagle07@bk.ru

Леонтьева Ольга Анатольевна / Leontyeva, O.A. — эмбриолог лаборатории ВРТ АО «МЦРМ». 197350, Россия, г. Санкт-Петербург, Комендантский пр-т, д. 53/1. E-mail: olga_leont@mail.ru

Панина Алиса Николаевна / Panina, A.N. — эмбриолог лаборатории ВРТ АО «МЦРМ». 197350, Россия, г. Санкт-Петербург, Комендантский пр-т, д. 53/1. E-mail: alisa@panina.net

Бичевая Наталья Константиновна / Bichevaya, N.K. — к. б. н., заведующая лабораторией ВРТ АО «МЦРМ». 197350, Россия, г. Санкт-Петербург, Комендантский пр-т, д. 53/1. E-mail: bichevaya@mcrm.ru

Борозняк Иван Владимирович / Boroznyak, I.V. — заместитель генерального директора по развитию ООО «Хайтек Генетикс». 119532, Россия, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 111, кор. 1. E-mail: ivan.boroznyak@gmail.com

Женское³здоровье
и репродукция

Интернет-издание
для акушеров-гинекологов

- Авторские материалы, обзоры новейших публикаций
- Разборы клинических наблюдений
- Интервью, истории успеха

whfordoctors.su

Главный редактор
Коган И.Ю.,
член-корреспондент РАН,
д. м. н., профессор

В Перечне ВАК

РОЛЬ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ИНФИЛТРАТИВНЫХ ФОРМ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА В ВОССТАНОВЛЕНИИ ФЕРТИЛЬНОСТИ

Система издания «Женское здоровье и репродукция» — научно-практический издательский сайт для всех акушеров-гинекологов страны — ориентирован на предоставление актуальной информации о состоянии значимых заболеваний, современных клинических рекомендациях и алгоритмах лечения, а также о проблемах и новизне подготовки медицинских работников.

Свежие выпуски бесплатно доставляются более чем 27 тысячам читателей во все регионы России. Информационная доступность издания является обязательной в рамках образовательных проектов ООО «ФинансДок» и предназначена для специалистов в сфере здравоохранения.

Свидетельство о регистрации СМИ Роскомнадзора № ИФ 0577-73834 от 12 октября 2018 года. ISSN 2712-8394 (онлайн)

Включен в Перечень рекомендуемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов, опечатки и ошибки в. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. За точность сведений об авторах, правильность цитат и библиографических данных ответственность несет автор. Это правило распространяется на все материалы.

Реклама

Альтернативные методы терапии рвоты беременных

М.Е. Железова ✉, Р.И. Шарипова

ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Россия, г. Казань

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность применения экстракта имбиря в терапии токсикоза легкой и средней тяжести.

Дизайн: наблюдательное (обсервационное) исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 56 беременных с симптомами токсикоза легкой и средней тяжести с жалобами на тошноту и/или рвоту при первом обращении на сроках 6–16 недель. Степень тяжести токсикоза оценивалась по шкале Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea до начала терапии, на 4-е и 7-е сутки лечения. Беременные были разделены на две группы. Основную группу составили 28 женщин, принимавших биологически активную добавку Прегинор, группу сравнения — 28 пациенток, которым давали лишь рекомендации по модификации образа жизни и диеты. Из 56 исследуемых беременных 36 были с токсикозом легкой степени (18 женщин из основной группы и 18 в группе сравнения); у 20 беременных наблюдалось среднетяжелое течение токсикоза (10 пациенток из основной группы, 10 из группы сравнения). Прегинор содержит высокоселективный экстракт корня имбиря (67 мг), стандартизированный по содержанию гингеролов до 5%, что соответствует около 1 г свежего имбиря; витамин B6 1,4 мг, магния лактат 112,5 мг.

Результаты. Купирование симптомов тошноты и рвоты при легком течении токсикоза у беременных, принимавших имбирь, произошло в среднем на 48 часов быстрее, чем у пациенток, получивших только рекомендации по модификации образа жизни и диеты: через 3,3 (0,5) и 5,1 (1,2) дня соответственно ($t = -5,60$, $p = 0,000$). При среднетяжелом течении токсикоза прием имбиря также способствовал облегчению состояния у большинства пациенток (80%).

Заключение. Прегинор — эффективное нефармакологическое средство для купирования симптомов тошноты и рвоты при легком и среднетяжелом токсикозе беременных. Целесообразно рекомендовать Прегинор для широкого внедрения в клиническую практику, повышая информированность медицинского персонала и пациенток о его эффективности и безопасности.

Ключевые слова: тошнота и рвота беременных, чрезмерная рвота беременных, экстракт имбиря.

Вклад авторов: Железова М.Е. — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных, подготовка текста, утверждение рукописи для публикации; Шарипова Р.И. — сбор данных, работа с литературными источниками.

Конфликт интересов: исследование проведено при поддержке ООО «Артлайф», что не повлияло на собственное мнение авторов.

Для цитирования: Железова М.Е., Шарипова Р.И. Альтернативные методы терапии рвоты беременных. Доктор.Ру. 2022; 21(5): 25–30. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-25-30

Alternative Methods of Therapy of Nausea and Vomiting of Pregnant Women

M.E. Zhelezova ✉, R.I. Sharipova

Federal State Educational Institution of Higher Education “Kazan (Volga region) Federal University”; 74 Karl Marks Str., Kazan, Russian Federation 420012

ABSTRACT

Study Objective: Evaluation of the effectiveness of ginger extract in the treatment of nausea and vomiting light and moderate range of pregnant women.

Study Design: Observational study.

Materials and Methods. The research included 56 pregnant women with symptoms of nausea and vomiting: at the first visit they had complaints of nausea and/or vomiting being 6–16 weeks pregnant. The severity of nausea and vomiting was assessed on the Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea scale before the start of therapy, on days 4 and 7 of treatment. The pregnant women were divided into two groups. The main group consisted of 28 women who took the dietary supplement Preginor, a comparison group — 28 patients who were given only recommendations for lifestyle and diet modification. Among 56 pregnant women who were studied, there 36 were with light symptoms of nausea and vomiting (18 women from the main group and 18 in the comparison group); 20 pregnant women had a moderate degree of nausea and vomiting (10 patients from the main group, 10 from the comparison group). Preginor contains a highly selective ginger root extract (67 mg) standardized to 5% gingerols, which corresponds to about 1 g of fresh ginger; vitamin B6 1.4 mg, magnesium lactate 112.5 mg.

Study Results. Relief of symptoms of nausea and vomiting in pregnant women who took ginger was on average 48 hours faster compared to patients who received only recommendations for lifestyle and diet modification: after 3.3 (0.5) and 5.1 (1.2) days, respectively ($t = -5,60$, $p = 0.000$). With a moderate course of nausea and vomiting, taking ginger also helped to alleviate the condition in the majority of patients (80%).

Conclusion. Preginor is an effective non-pharmacological remedy for the relief of symptoms of nausea and vomiting of pregnant women. It is advisable to recommend the dietary supplement Preginor for widespread introduction into clinical practice, raising the awareness of medical personnel and patients about its effectiveness and safety.

Keywords: vomiting, nausea, hyperemesis gravidarum, ginger extract.

Contributions: Zhelezova, M.E — the concept and design of the study, statistical processing of the results obtained and writing the text, approval of the manuscript for publication; Sharipova, R.I. — data collection, work with literary sources, preparation for writing an article.

✉ Железова Мария Евгеньевна / Zhelezova, M.E. — E-mail: gelezovam@gmail.com



Оригинальная
статья



Original
Paper

Conflict of interest: The study was supported by Artlife LLC; however, it did not impact the authors' own opinion.

For citation: Zhelezova M.E., Sharipova R.I. Alternative Methods of Therapy of Nausea and Vomiting of Pregnant Women. Doctor.Ru. 2022; 21(5): 25–30. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-25-30

ВВЕДЕНИЕ

Тошнота и рвота во время беременности — это наиболее частые симптомы раннего токсикоза, на них жалуются почти 70% беременных [1]. В большинстве случаев тошнота и рвота являются физиологическими признаками беременности. При нормальной беременности рвота бывает не более 2–3 раз в сутки, чаще натощак, и не нарушает общего состояния пациентки¹. Обычно указанные признаки купируются самостоятельно к 16–20 неделям беременности и не ухудшают ее исход.

В 10% случаев наблюдаются осложнения беременности, к которым относится чрезмерная рвота беременных (*Hyperemesis gravidarum*, ГГ) — наиболее тяжелая форма токсикоза, препятствующая нормальному потреблению жидкости и/или пищи и негативно влияющая на повседневную активность [2]. Частота рвоты при этом доходит от 11 раз в сутки до непрерывной, 60% беременных отмечают птолизм, также наблюдаются дефицит витамина В1 и минералов, симптомы гастроэзофагеального рефлюкса и аномальные тесты функции печени [3–5].

Чрезмерная рвота беременных может привести к обезвоживанию, дисбалансу электролитов, потере массы и метаболическим нарушениям, опасным для жизни при отсутствии адекватной терапии [6]. Ассоциированная с материнским риском анемии, АГ, коагулопатии и преэклампсии, чрезмерная рвота беременных также связана с задержкой роста плода и преждевременными родами [6, 7].

Крайне важную роль при этом играет и психоэмоциональное состояние, что подтверждено крупным британским исследованием, в ходе которого женщины с чрезмерной рвотой беременных сообщали о невыносимых симптомах и рассматривали возможность прерывания беременности в половине случаев, а у каждой четвертой время от времени возникали суицидальные мысли [8].

Кроме того, существует значительный риск рецидива чрезмерной рвоты при последующих беременностях, и многие из тех, кто столкнулся с данным диагнозом, не хотят снова беременеть [9, 10].

Хотя патогенез раннего токсикоза на сегодняшний день остается неясным, известно, что он является многофакторным, с генетической предрасположенностью и плацентарно-опосредованным механизмом, который характеризуется продукцией репродуктивных гормонов. Показано, что признаки токсикоза наследуются по материнской линии, так же как и признаки ГГ [11, 12]. В исследовании J.R. Niebyl показано, что развитие патологических симптомов токсикоза и ГГ связано с действием плаценты, а не плода у женщин с полным пузырным заносом [13].

По-видимому, хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), прогестерон и эстроген участвуют в индукции нарушений моторики ЖКТ, что способствует развитию раннего токсикоза, однако данные литературы об уровнях данных гормонов в сыворотке крови и тяжести симптомов токсикоза достаточно противоречивы. Существующие различные изоформы ХГЧ, а также мутации его рецептора, вероятно, могут объяснить различия в степени выраженности симп-

томов токсикоза и ГГ, что требует проведения дальнейших исследований [5, 14].

Следует обратить внимание и на роль бактерий *Helicobacter pylori*, которые могут усугублять вызванные гормонами изменения нервной и электрической функций желудка, повышая тем самым риск более тяжелого течения токсикоза с развитием ГГ [15]. Скрининг на *H. pylori* рекомендовано проводить у пациенток с ГГ, не поддающимся обычному лечению, а также при длительном его течении [16].

Поскольку патогенез раннего токсикоза и ГГ сложен и недостаточно изучен, вопросы лечения остаются открытыми на сегодняшний день: понятно, что терапия должна быть направлена на облегчение симптомов при минимизации рисков для матери и плода. Методы лечения зависят от тяжести симптомов и варьируют от диетических изменений до внутривенной регидратации жидкости (включая электролиты, витамины и тиамин), фармакологического лечения и госпитализации [17].

Основной начальной терапии раннего токсикоза беременных являются различные модификации в диете, прежде всего, рекомендуется заменить большие порции еды на малые и есть небольшими порциями несколько раз в день, пища должна быть пресной, с низким содержанием жира, так как жирная пища может задерживать опорожнение желудка, а острая — вызвать тошноту [11, 18]. Употребление большого количества жидкости по сравнению с твердой пищей, а также пищи с высоким содержанием белка и низким содержанием углеводов может уменьшить тошноту и рвоту у беременных. Если запах горячей еды вызывает тошноту, вместо нее следует употреблять холодную [11].

Пациенткам с ГГ и тяжелым обезвоживанием или кетонурией чаще всего показана госпитализация в стационар, где проводится своевременная гидратация матери, облегчающая многие симптомы ГГ. В дополнение к гидратации парентеральное питание и замена/добавка витаминов и минералов могут скорректировать электролитный дисбаланс [19].

Большое значение для беременных женщин с ГГ имеет прием тиамина. Тиаминпирофосфат является биологически активной формой витамина В1 — важного кофермента во многих биохимических процессах в головном мозге [20]. Суточная потребность в тиаmine составляет около 1,1 мг для женщин и увеличивается до 1,5 мг/сут во время беременности [21] и даже больше из-за нарушения всасывания у женщин с ГГ. Раннее замещение дефицита тиамина снизит материнскую заболеваемость, особенно энцефалопатией Вернике [22].

Американская коллегия акушерства и гинекологии [23] рекомендует имбирь в качестве немедикаментозного средства для лечения раннего токсикоза беременных. Результаты исследований показали, что имбирь значительно уменьшает тошноту по сравнению с плацебо [24], а также эффективен при лечении тошноты и гипомоторики желудка [25–27]. Известно, что имбирь содержит гингеролы и шогаолы, которые ингибируют холинергические рецепторы М3 и серотонинергические рецепторы 5-НТ3 и действуют на ЖКТ как антагонист дофамина и серотонина, усиливая моторику желудка [27]. Кроме того, гингеролы ингибируют рост *H. pylori* [11] — бактерии, возможно, участвующей в патогенезе ГГ.

¹ РОАГ. Клинические рекомендации МЗ РФ «Нормальная беременность» 2020. URL: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics (дата обращения — 15.09.2022).

Проведенные клинические испытания показали, что имбирь (порошок корня имбиря) обеспечивает значительно более выраженное облегчение симптомов, чем плацебо, у женщин с ГГ [11, 28]. Что касается безопасности имбиря во время беременности, исследование беременных женщин типа «случай — контроль» не выявило увеличение частоты серьезных пороков развития при употреблении имбиря в первом триместре [29].

По данным J. Stanisiere и соавт., изучавших результаты 14 рандомизированных и 3 проспективных клинических исследований, проведенных с 1991 по 2017 г., употребление имбиря во время беременности не представляет опасности для матери или ее будущего ребенка. Дозы, продолжительность, виды имбиря и страны варьировали от одного исследования к другому, в среднем прием 1 г свежего корня имбиря в день в течение 4 дней значительно облегчает симптомы токсикоза — тошноту и рвоту. Все исследователи пришли к выводу о безопасности имбиря. Однако можно отметить присущий ему побочный эффект — изжогу, которая чаще всего наблюдается у чувствительных лиц [30].

Существует множество препаратов для фармакологической терапии раннего токсикоза беременных и ГГ, эффективность и безопасность которых обсуждаются различными авторами в разных исследованиях. Практически все из них имеют побочные эффекты ввиду центрального механизма действия, основной из которых — выраженный седативный эффект.

Антигистаминные препараты обычно используются на ранних сроках беременности для лечения тошноты и рвоты [31], уменьшают стимуляцию рвотного центра. В большинстве работ отсутствовала связь между пренатальным воздействием антигистаминных препаратов и врожденными дефектами [31]. Интерес представляет использование доксиламина с пиридоксином (витамином В6) или без него для лечения раннего токсикоза беременных. Американская коллегия акушерства и гинекологии [23] в настоящее время рекомендует назначать эти препараты по отдельности или в комбинации в качестве терапии первой линии.

Центральные и периферические антагонисты дофамина хлорпромазин и малеат прохлорперазина уменьшают симптомы токсикоза и ГГ [11]. Противорвотные средства хлорпромазин и малеат прохлорперазина относятся к категории С при беременности, и их применение в первом триместре связано с несколько повышенным риском врожденных дефектов [5].

Метоклопрамид — антагонист дофаминовых и серотониновых рецепторов, он широко используется для лечения раннего токсикоза беременных [32]. Применение метоклопрамида во время беременности не связано с каким-либо повышенным риском врожденных пороков развития, задержки роста плода при рождении, преждевременных родов или перинатальной смерти [33, 34]. Однако, несмотря на свою эффективность, использование метоклопрамида ограничено его побочными эффектами, включающими сонливость, головокружение, дистонию и риск поздней дискинезии при хроническом применении [5].

Антагонисты серотониновых рецепторов, к которым относятся ондансетрон, являются эффективными противорвотными препаратами, действуют как центрально, так и периферически, блокируя серотониновые рецепторы в тонкой кишке и медуллярном рвотном центре [35]. Безопасность ондансетрона при беременности остается спорной. Некоторые исследования не выявили значительное увеличение частоты неблагоприятных исходов для плода при приеме

ондансетрона на ранних сроках беременности [36, 37], другие же, включая систематический обзор исходов у женщин, принимавших ондансетрон на ранних сроках беременности, показали, что тератогенный риск при приеме ондансетрона низкий, но вероятен повышенный риск дефекта перегородки сердца [38, 39].

Считается, что симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни — изжога и кислотный рефлюкс — связаны с усилением тяжести токсикоза у беременных, следовательно, их необходимо лечить [40]. Кроме того, терапия изжоги и рефлюкса приводит к улучшению показателей шкалы Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE) и качества жизни [41]. Антациды, содержащие алюминий или кальций, рекомендуются в качестве первой линии терапии во время беременности при кислотном рефлюксе и изжоге, поскольку они не обладают тератогенным действием [40, 42]. Несколько исследований показывают, что ингибиторы протонной помпы скорее всего безопасны при беременности, хотя омепразол классифицируется как препарат категории С, и его прием на ранних сроках может увеличить риск врожденных дефектов [42].

Использование кортикостероидов для лечения раннего токсикоза беременных также остается спорным на сегодняшний день. Кортикостероиды оказывают противорвотное действие на триггерную зону хеморецепторов в стволе головного мозга [5] и применяются для лечения рефрактерных случаев ГГ. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование продемонстрировало улучшение самочувствия, аппетита и увеличение массы тела у пациенток с ГГ, получавших кортикостероиды, хотя это лечение не привело к быстрой и полной ремиссии тошноты и рвоты [43].

По данным более ранних исследований, использование кортикостероидов в течение первого триместра беременности ассоциировалось с небольшим увеличением частоты основных пороков развития и орофациальных дефектов у младенцев [44, 45]. Однако данные Национального исследования по предотвращению врожденных дефектов не показывают связь между приемом кортикостероидов матерью и расщелиной губы и неба у ребенка [46].

Цель исследования: оценить эффективность применения экстракта имбиря в терапии токсикоза легкой и средней тяжести.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе гинекологического отделения МСЧ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» с ноября 2021 г. по май 2022 г. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие.

В исследование включены 56 беременных на сроках 7–16 недель, страдавших токсикозом легкой и средней тяжести. Оценка степени тяжести токсикоза проводилась по шкале PUQE до, в процессе и по окончании терапии.

Критерии включения в исследование: при первом обращении жалобы на тошноту и/или рвоту на сроках 6–16 недель гестации, наличие письменного информированного согласия пациентки на участие. Критерии исключения: наличие сопутствующих экстрагенитальных заболеваний, сопровождающихся тошнотой и/или рвотой, появление симптомов тошноты и/или рвоты после 12 недель беременности.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом при ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

Беременные были разделены на две группы. Основную группу составили 28 женщин, принимавших БАД Прегинор, группу сравнения — 28 пациенток, которым давали лишь рекомендации по модификации образа жизни и диеты для купирования тошноты и рвоты, согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ «Нормальная беременность». Пациенткам со средней степенью тяжести токсикоза дополнительно назначался витамин В6 по 10 мг 2 раза в сутки.

Из 56 исследуемых беременных 36 были с токсикозом легкой степени (18 женщин из основной группы и 18 в группе сравнения), средний балл по шкале PUQE на момент первого обращения составлял 3,3 (1,3); у 20 беременных наблюдалось среднетяжелое течение токсикоза (10 пациенток из основной группы, 10 из группы сравнения), а средний балл по PUQE равнялся 8,7 (1,8).

БАД Прегинор содержит высокоселективный экстракт корня имбиря (67 мг), стандартизированный по содержанию гингеролов до 5%, что соответствует около 1 г свежего имбиря; витамин В6 1,4 мг, магния лактат 112,5 мг. Прегинор входит в Единый реестр свидетельств о государственной регистрации Евразийской экономической комиссии. Согласно инструкции к препарату, Прегинор рекомендован в качестве БАД (дополнительного источника витамина В6). Он эффективен в отношении симптомов тошноты и рвоты, вздутия живота, в уменьшении проявлений токсикоза.

С учетом результатов многочисленных исследований применения экстракта имбиря в комбинации с витамином В6 назначение Прегинора является патогенетически обоснованным при тошноте и рвоте беременных. Добавка магния способствует поддержанию оптимального уровня этого микроэлемента в крови, ведь пациентки с симптомами токсикоза любой степени тяжести неизбежно испытывают его потери при рвоте и недостатке питания.

При легкой степени токсикоза беременные принимали Прегинор по 1 капсуле 1 раз в сутки после еды, запивая водой, в течение 7 дней, при средней степени тяжести — по 1 капсуле 2 раза в сутки от 7 до 14 дней.

Все пациентки, включенные в исследование, обследованы, согласно Приказу МЗ РФ № 1130н от 20.10.2020 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология».

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью статистической программы IBM SPSS Statistics 20 for Windows. Данные проверяли на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро — Уилка. При условии нормального распределения вычисляли среднюю арифметическую величину (M), стандартное отклонение (SD). Сравнительный анализ производился с помощью t-критерия Стьюдента, непараметрический анализ — медианы (Me), а в качестве интервальной оценки применяли верхний (Q1) и нижний (Q3) квартили. Сравнительный анализ осуществляли при помощи U-критерия Манна — Уитни, корреляционный анализ — критерия Спирмена (r). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Группы были сопоставимы по возрасту, семейному положению и социальному статусу. Средний возраст беременных — 29 (3,1) лет. На момент исследования срок беременности составлял 11 (3) недель. Первородящими были 16 (28,6%) пациенток, 40 (71,4%) беременным предстояли повторные роды. Среди повторнородящих женщин практически каждая

вторая ($n = 19, 47,5\%$) отмечала наличие тошноты и рвоты при предыдущей беременности.

Анализ соматического анамнеза показал существенную частоту заболеваний ЖКТ. В их структуре превалировал хронический гастрит (32,1%), у 4 (7,1%) участниц была язвенная болезнь желудка в стадии ремиссии.

Известно, что основным триггером заболеваний ЖКТ является *H. pylori*, персистенция которой в организме оценивается как значимый фактор риска тошноты и рвоты во время беременности [16]. Другая экстрагенитальная патология отмечалась в небольшом проценте наблюдений: заболевания эндокринной системы — у 2 (3,6%) женщин, мочевых путей — у 4 (7,1%), анемия легкой степени — у 7 (12,5%).

Повторная оценка состояния беременных исследуемых групп проводилась на 4-е сутки. В основной группе жалобы сохранялись у 2 (11,1%) из 18 женщин с легким токсикозом. В группе сравнения таких пациенток было 11 (61,1%); $t = -3,55, p = 0,001$.

К 7-м суткам наблюдения в основной группе 16 (88,9%) беременных с токсикозом легкой степени прекратили прием Прегинора в связи с исчезновением симптомов. В группе сравнения пациенток, оценивающих свое состояние как удовлетворительное, было 14 (77,8%) ($p = 0,05$).

Таким образом, дотация БАД Прегинор у женщин с токсикозом легкой степени позволила добиться нормализации состояния в среднем на двое суток раньше, чем у пациенток группы сравнения: 3,3 (0,5) и 5,1 (1,2) дня соответственно ($t = -5,60, p = 0,000$). Известно, что продолжительность симптомов тошноты и рвоты более 7 дней в 2 раза увеличивает риск развития тяжелого токсикоза беременных. Считается также доказанным, что раннее купирование токсикоза препятствует возобновлению симптомов на более поздних сроках. Рецидив токсикоза после 16 недель беременности ассоциирован с нарушениями нейрокогнитивных и психосоциальных показателей у детей [47].

На 4-е сутки наблюдения из 10 беременных основной группы со среднетяжелым токсикозом 7 отмечали облегчение симптомов, а средний балл по шкале PUQE у них снизился до 4,7 (1), что соответствовало легкой степени тошноты и рвоты. У всех беременных из группы сравнения положительная динамика отсутствовала, средний балл по шкале PUQE практически не изменился и составлял 8,1 (1,1) ($p = 0,000$).

При третьем визите, на 7-й день, в основной группе у 5 беременных с токсикозом средней тяжести сохранялись жалобы на тошноту, однако частота эпизодов рвоты снизилась с 5 раз в сутки до 1–2, при этом оценочный тест позволил отнести выраженность токсикоза к легкой степени: 2,4 (1,7) балла. У 2 женщин отмечалось полное купирование симптомов, у 3 отсутствовала положительная динамика. Таким образом, у 8 (80%) из 10 женщин с умеренным токсикозом прием препарата Прегинор существенно улучшил состояние.

В группе сравнения ситуация складывалась иным образом. Лишь у 3 из 10 пациенток наблюдалось улучшение состояния, не было жалоб на рвоту, а тошнота оценивалась как незначительная и не влияла на качество жизни. Остальные пациентки не отмечали облегчения симптомов ($t = -2,46, p = 0,02$).

Таким образом, прием БАД Прегинор в режиме 2 капсулы в сутки в течение 7 дней способствовал облегчению симпто-

мов тошноты и рвоты при среднетяжелом течении токсикоза, что позволило избежать приема дополнительных лекарственных препаратов.

Среди побочных эффектов Прегинора отмечалась изжога легкой степени, однако отмена препарата не потребовалась, опрос пациенток также показал, что прием лекарственных средств для купирования симптомов изжоги не понадобился.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прием БАД Прегинор оказал существенное положительное влияние на состояние женщин с тошнотой и рвотой легкой и средней тяжести. Стоит подчеркнуть, что коррекцию симп-

томов тошноты и рвоты целесообразно начинать с самых ранних проявлений, а в комплекс лечения необходимо незамедлительно вводить нефармакологическое средство в виде экстракта имбиря, так как именно эта рекомендация позволяет существенно уменьшить частоту и продолжительность симптомов по сравнению с таковыми только при модификации образа жизни и диеты.

С учетом отсутствия побочных эффектов, безопасности для матери и плода прием Прегинора может быть рекомендован пациенткам с токсикозом, данная стратегия позволит снизить частоту осложнений беременности и улучшить материнские и перинатальные исходы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Einarson T.R., Piwko C., Koren G. Quantifying the global rates of nausea and vomiting of pregnancy: a meta analysis. *J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol.* 2013; 20(2): e171–83.
- Jansen L.A.W., Koot M.H., Van't Hooft J., Dean C.R. et al. The windsor definition for hyperemesis gravidarum: a multistakeholder international consensus definition. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2021; 266: 15–22. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.09.004
- Erdal H., Holst L., Heitmann K., Trovik J. Antiemetic treatment of hyperemesis gravidarum in 1,064 Norwegian women and the impact of European warning on metoclopramide: a retrospective cohort study 2002–2019. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022; 22(1): 464. DOI: 10.1186/s12884-022-04777-x
- Koch K.L., Frissora C.L. Nausea and vomiting during pregnancy. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2003; 32(1): 201–34, vi. DOI: 10.1016/s0889-8553(02)00070-5
- Lee N.M., Saha S. Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2011; 40(2): 309–34, vii. DOI: 10.1016/j.gtc.2011.03.009
- Fiaschi L., Nelson-Piercy C., Gibson J., Szatkowski L. et al. Adverse maternal and birth outcomes in women admitted to hospital for hyperemesis gravidarum: a population-based cohort study. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2018; 32(1): 40–51. DOI: 10.1111/pep.12416
- Fejzo M.S., Trovik J., Grooten I.J., Sridharan K. et al. Nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2019; 5(1): 62. DOI: 10.1038/s41572-019-0110-3
- Nana M., Tydeman F., Bevan G., Boulding H. et al. Hyperemesis gravidarum is associated with increased rates of termination of pregnancy and suicidal ideation: results from a survey completed by > 5000 participants. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2021; 224(6): 629–31. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.03.006
- Dean C.R., Bruin C.M., O'Hara M.E., Roseboom T.J. et al. The chance of recurrence of hyperemesis gravidarum: a systematic review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. X.* 2020; 5: 100105. DOI: 10.1016/j.eurox.2019.100105
- Nijsten K., Dean C., van der Minnen L.M., Bais J.M. et al. Recurrence, postponing pregnancy and termination rates after hyperemesis gravidarum: follow-up of the MOTHER study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2021; 100(9): 1636–43. DOI: 10.1111/aogs.14197
- Bustos M., Venkataraman R., Caritis S. Nausea and vomiting of pregnancy — what's new? *Auton. Neurosci.* 2017; 202: 62–72. DOI: 10.1016/j.autneu.2016.05.002
- Zhang Y., Cantor R.M., MacGibbon K., Romero R. et al. Familial aggregation of hyperemesis gravidarum. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 204(3): 230.e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.09.018
- Niebyl J.R. *Clinical practice. Nausea and vomiting in pregnancy.* *N. Engl. J. Med.* 2010; 363(16): 1544–50. DOI: 10.1056/NEJMc1003896
- Goodwin T.M. Hyperemesis gravidarum. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2008; 35(3): 401–17, viii. DOI: 10.1016/j.ogc.2008.04.002
- Golberg D., Szilagyi A., Graves L. Hyperemesis gravidarum and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Obstet. Gynecol.* 2007; 110(3): 695–703. DOI: 10.1097/01.AOG.0000278571.93861.26
- Shaban M.M., Kandil H.O., Elshafei A.H. *Helicobacter pylori* seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum. *Am. J. Med. Sci.* 2014; 347(2): 101–5. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31827bef91
- Grooten I.J., Mol B.W., van der Post J.A.M., Ris-Stalpers C. et al. Early nasogastric tube feeding in optimising treatment for hyperemesis gravidarum: the MOTHER randomised controlled trial (Maternal and Offspring outcomes after Treatment of HyperEmesis by Refeeding). *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016; 16: 22. DOI: 10.1186/s12884-016-0815-1
- Bischoff S.C., Renzer C. Nausea and nutrition. *Auton. Neurosci.* 2006; 129(1–2): 22–7. DOI: 10.1016/j.autneu.2006.07.011
- Jueckstock J.K., Kaestner R., Mylonas I. Managing hyperemesis gravidarum: a multimodal challenge. *BMC Med.* 2010; 8: 46. DOI: 10.1186/1741-7015-8-46
- Sechi G., Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2007; 6(5): 442–55. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70104-7
- Chiossi G., Neri I., Cavazzuti M., Basso G. et al. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke encephalopathy: background, case report, and review of the literature. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2006; 61(4): 255–68. DOI: 10.1097/01.ogx.0000206336.08794.65
- Berdai M.A., Labib S., Harandou M. Wernicke's encephalopathy complicating hyperemesis during pregnancy. *Case Rep. Crit. Care.* 2016; 2016: 8783932. DOI: 10.1155/2016/8783932
- American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) Practice Bulletin: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2004; 103(4): 803–14.
- Viljoen E., Visser J., Koen N., Musekiwa A. A systematic review and meta-analysis of the effect and safety of ginger in the treatment of pregnancy-associated nausea and vomiting. *Nutr. J.* 2014; 13: 20. DOI: 10.1186/1475-2891-13-20
- Haniadka R., Saldanha E., Sunita V., Palatty P.L. et al. A review of the gastroprotective effects of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *Food Funct.* 2013; 4(6): 845–55. DOI: 10.1039/c3fo30337c
- Hu M.L., Rayner C.K., Wu K.L., Chuah S.K. et al. Effect of ginger on gastric motility and symptoms of functional dyspepsia. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17(1): 105–10. DOI: 10.3748/wjg.v17.i1.105
- Pertz H.H., Lehmann J., Roth-Ehrang R., Elz S. Effects of ginger constituents on the gastrointestinal tract: role of cholinergic M3 and serotonergic 5-HT3 and 5-HT4 receptors. *Planta Med.* 2011; 77(10): 973–8. DOI: 10.1055/s-0030-1270747
- Vutyavanich T., Kraissarin T., Ruangsri R. Ginger for nausea and vomiting in pregnancy: randomized, double-masked, placebo-controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2001; 97(4): 577–82. DOI: 10.1016/s0029-7844(00)01228-x
- Portnoi G., Chng L.A., Karimi-Tabesh L., Koren G. et al. Prospective comparative study of the safety and effectiveness of ginger for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 189(5): 1374–7. DOI: 10.1067/s0002-9378(03)00649-5
- Stanisiere J., Mousset P.Y., Lafay S. How safe is ginger rhizome for decreasing nausea and vomiting in women during early pregnancy? *Foods.* 2018; 7(4): 50. DOI: 10.3390/foods7040050
- Gilboa S.M., Ailes E.C., Rai R.P., Anderson J.A. et al. Antihistamines and birth defects: a systematic review of the literature. *Expert*

- Opin. Drug Saf.* 2014; 13(12): 1667–98. DOI: 10.1517/14740338.2014.970164
32. Tan P.C., Khine P.P., Vallikkannu N., Omar S.Z. Promethazine compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2010; 115(5): 975–81. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181d99290
 33. Matok I., Gorodischer R., Koren G., Sheiner E. et al. The safety of metoclopramide use in the first trimester of pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(24): 2528–35. DOI: 10.1056/NEJMoa0807154
 34. Sanu O., Lamont R.F. Hyperemesis gravidarum: pathogenesis and the use of antiemetic agents. *Expert Opin. Pharmacother.* 2011; 12(5): 737–48. DOI: 10.1517/14656566.2010.537655
 35. Badell M.L., Ramin S.M., Smith J.A. Treatment options for nausea and vomiting during pregnancy. *Pharmacotherapy.* 2006; 26(9): 1273–87. DOI: 10.1592/phco.26.9.1273
 36. Einarson A., Maltepe C., Navioz Y., Kennedy D. et al. The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study. *BJOG.* 2004; 111(9): 940–3. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2004.00236.x
 37. Pasternak B., Svanström H., Hviid A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368(9): 814–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1211035
 38. Carstairs S.D. Ondansetron use in pregnancy and birth defects: a systematic review. *Obstet. Gynecol.* 2016; 127(5): 878–83. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001388
 39. Danielsson B., Wikner B.N., Källén B. Use of ondansetron during pregnancy and congenital malformations in the infant. *Reprod. Toxicol.* 2014; 50: 134–7. DOI: 10.1016/j.reprotox.2014.10.017
 40. Law R., Maltepe C., Bozzo P., Einarson A. Treatment of heartburn and acid reflux associated with nausea and vomiting during pregnancy. *Can. Fam. Physician.* 2010; 56(2): 143–4.
 41. Gill S.K., Maltepe C., Koren G. The effect of heartburn and acid reflux on the severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Can. J. Gastroenterol.* 2009; 23(4): 270–2. DOI: 10.1155/2009/678514
 42. Zielinski R., Searing K., Deibel M. Gastrointestinal distress in pregnancy: prevalence, assessment, and treatment of 5 common minor discomforts. *J. Perinat. Neonatal Nurs.* 2015; 29(1): 23–31. DOI: 10.1097/JPN.0000000000000078
 43. Nelson-Piercy C., Fayers P., de Swiet M. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids for the treatment of hyperemesis gravidarum. *BJOG.* 2001; 108(1): 9–15. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2001.00017.x
 44. Park-Wyllie L., Mazzotta P., Pastuszak A., Moretti M.E. et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology.* 2000; 62(6): 385–92. DOI: 10.1002/1096-9926(200012)62:6<385::AID-TERA5>3.0.CO;2-Z
 45. Pradat P., Robert-Gnansia E., Di Tanna G.L., Rosano A. et al. First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2003; 67(12): 968–70. DOI: 10.1002/bdra.10134
 46. Skuladottir H., Wilcox A.J., Ma C., Lammer E.J. et al. Corticosteroid use and risk of orofacial clefts. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2014; 100(6): 499–506. DOI: 10.1002/bdra.23248
 47. Parker S., Star J., Collet B., Speltz M.L. et al. Nausea and vomiting and neurodevelopment outcomes in offspring. *J. Pediatr. Perinat. Epidemiol.* 2014; 28(6): 527–35. DOI: 10.1111/ppe.12151 ■

Поступила / Received: 15.09.2022

Принята к публикации / Accepted: 26.09.2022

Об авторах / About the authors

Железова Мария Евгеньевна / Zhelezova, M.E. — д. м. н., профессор кафедры хирургии, акушерства и гинекологии Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ. 420012, Россия, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 74. eLIBRARY.RU SPIN: 4287-8609. <https://orcid.org/0000-0002-2006-0110>. E-mail: gelezovam@gmail.com

Шарипова Резеда Ильнуровна / Sharipova, R.I. — к. м. н., доцент кафедры хирургии, акушерства и гинекологии Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ. 420012, Россия, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 74. eLIBRARY.RU SPIN: 6082-4455. <https://orcid.org/0000-0002-9119-559X>. E-mail: Rezedusha@mail.ru

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



Оригинальная
статья

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



Original
Paper

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; Tetrushvili, 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., Tetrushvili 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 гипертензи-

ей 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 «НИИЦ 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 случа-

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

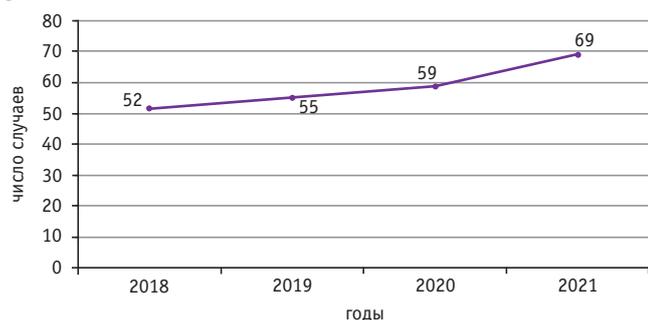


Таблица 1 / Table 1

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 о/е 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, трактуются 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 + liver down)	Низкая выживаемость (умеренная, тяжелая степень + liver up)
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.

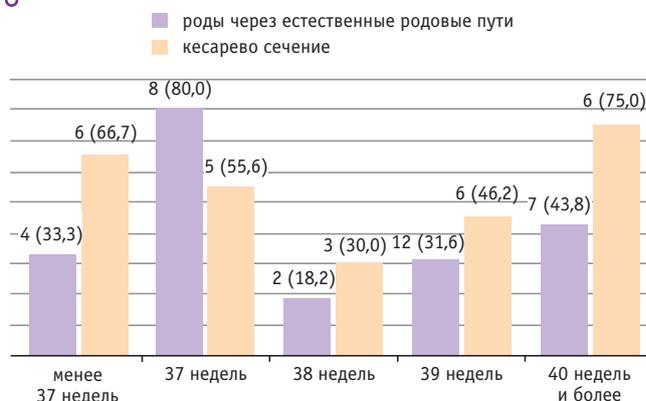
Кроме того, наиболее распространенным показанием к экстренному оперативному родоразрешению послужила гипоксия плода в родах, которая развивалась почти в каждом втором случае (44,4%). Среди новорожденных, перенесших в родах гипоксию, смертность составила 50%. Особенно неблагоприятными были показатели 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 недели 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 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 удивительном 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 целесообразности 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 вариативной 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 карiotипирование, а также генетические исследования с использованием микроматричного анализа.

Для эффективного применения терапевтических методик (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

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. Basurto D., Russo F., Van der Veecken 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
11. Mehollin-Ray A.R. Congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr. Radiol.* 2020; 50(13): 1855–71. DOI: 10.1007/s00247-020-04718-w
12. Сыркашев Е.М., Солопова А.Е., Быченко В.Г., Бузов 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
13. Овсянников Ф.А., Косовцова Н.В., Рябоконе 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
14. Чуканов А.Н. Пренатальное прогнозирование исходов врожденной диафрагмальной грыжи на основе трехмерной ультразвуковой морфометрии и оценки гистогрaмм 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
15. 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., Машинец 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. Машинец 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



Хориоамнионит. Современный взгляд на проблему

Е.Н. Кравченко¹✉, Л.В. Куклина¹, И.И. Баранов²

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Омск

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: всесторонне осветить актуальную акушерскую проблему — хориоамнионит (ХА).

Основные положения. ХА приводит к повышенному риску формирования других акушерских осложнений. Новорожденные от матерей с ХА подвергаются высокому риску неонатального сепсиса, бронхолегочной дисплазии, внутрижелудочкового кровоизлияния, перивентрикулярной лейкомаляции, неонатальной смерти. Авторы склоняются к замене термина ХА более общим описательным термином «внутриутробное воспаление, или инфекция, или и то, и другое» (Triple I). Для дальнейшего уточнения определения и лечения этой сложной группы состояний необходим комплекс исследований.

Заключение. В последние годы идут дискуссии по некоторым вопросам, касающимся проблемы ХА. Так, были предложены новые термины, уточнены диагностические критерии, в то же время основные изменения касаются в первую очередь перинатальных аспектов, в частности ведения новорожденных, рожденных от матерей с подозрением на внутриутробную инфекцию и от матерей с клинически выраженным ХА; при этом авторы считают, что необходимо тщательно наблюдать, а не лечить родившихся в удовлетворительном состоянии доношенных и поздно недоношенных новорожденных. Большинство исследователей предпочитают такую стратегию эмпирической антимикробной терапии.

Ключевые слова: хориоамнионит, внутриутробная инфекция, инфекции амниотической полости и плодных оболочек.

Вклад авторов: Кравченко Е.Н. — обзор публикаций по теме статьи, обработка, написание текста рукописи, аналитическая работа над текстом; Куклина Л.В. — написание текста и оформление рукописи; Баранов И.И. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Кравченко Е.Н., Куклина Л.В., Баранов И.И. Хориоамнионит. Современный взгляд на проблему. Доктор.Ру. 2022; 21(5): 38–42. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-38-42



Chorioamnionitis. Modern View of the Problem

E.N. Kravchenko¹✉, L.V. Kuklina¹, I.I. Baranov²

¹ Omsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 12 Lenina Str., Omsk, Russian Federation 644043

² V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Academician Oparin Str., Moscow, Russian Federation 117997

ABSTRACT

Objective of the Review: To conduct a comprehensive analysis of the current state of the problem of obstetrics chorioamnionitis (HA).

Key Points. HA leads to an increased risk of other obstetric complications. Newborns from mothers with HA are at high risk of neonatal sepsis, bronchopulmonary dysplasia, intraventricular hemorrhage, periventricular leukomalacia, neonatal death. The authors tend to replace the term HA with a more general descriptive term: “intrauterine inflammation or infection, or both” (Triple I). To further clarify the definition and treatment of this complex group of conditions, a set of studies is needed.

Conclusion. In recent years, there have been changes in opinion on some issues regarding the problem of HA. So, new terms were proposed, diagnostic criteria were clarified, at the same time, the main changes relate, first of all, to perinatal aspects, more precisely in the management of newborns from mothers with suspected intrauterine infection and from mothers with HA, to observe (rather than treat) those born in a satisfactory condition of full-term and late premature newborns. That is, investigators tend to favor a management strategy consisting of close observation of healthy full-term and late preterm infants suspected of having intrauterine infection, which they consider to be preferable to empiric antimicrobial therapy.

Keywords: chorioamnionitis, intrauterine infection, infections of the amniotic cavity and fetal membranes.

Contributions: Kravchenko, E.N. — review of publications on the topic of the article, processing, writing the text of the manuscript analytical work on the text; Kuklina, L.V. — writing the text and design of the manuscript; Baranov, I.I. — verification of critical content, approval of the manuscript for publication.

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

For citation: Kravchenko E.N., Kuklina L.V., Baranov I.I. Chorioamnionitis. Modern View of the Problem. Doctor.Ru. 2022; 21(5): 38–42. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-38-42

✉ Кравченко Елена Николаевна / Kravchenko, E.N. — E-mail: kravchenko.en@mail.ru

Хориоамнионитом (ХА) является инфекционное воспалительное плодных оболочек, околоплодных вод, децидуальной ткани и плода, вызываемое полимикробными ассоциациями [1, 2]¹. ХА развивается при 1–6% всех беременностей, при 1–13% спонтанных самопроизвольных родов, 40–70% преждевременных родов с преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) [3–5]. Распространенность ХА при родах на 21–24-й неделе беременности составляет 94% [6]. Частота формирования ХА связана с ПРПО: чаще всего ХА встречается при ПРПО, но может возникать и при целых околоплодных оболочках [7, 8].

ХА приводит к повышенному риску кесарева сечения и переливания компонентов донорской крови, а также послеродового кровотечения из-за гипотонии матки, разрыва матки, нередко формируются эндометрит, раневая инфекция, абсцесс или септический тромбофлебит малого таза и сепсис [3]; 15% случаев ХА диагностируются во время беременности и 85% наблюдаются интранатально [9].

Новорожденные от матерей с ХА подвергаются высокому риску неонатального сепсиса, бронхолегочной дисплазии, внутрижелудочкового кровоизлияния, перивентрикулярной лейкомаляции, неонатальной смерти [3, 10–17]. Сведения о связи между ХА, церебральным параличом и другими поражениями нервной системы противоречивы: в некоторых исследованиях сообщается о наличии такой связи, в то время как другие исследования ее не подтвердили [2, 15, 18–20].

ХА способствует возникновению неблагоприятных неонатальных исходов, в том числе существует вероятность неблагоприятных последствий для развития нервной системы плода. Для ХА характерны гетерогенные условия с инфекцией, или воспалением, или и тем, и другим, за которыми следуют самые разнообразные клинические симптомы у матерей и их новорожденных.

Недавно экспертная группа Национального института детского здоровья и развития человека предложила для ХА описательный термин внутриутробных инфекций [21, 22]. Суть концепции заключается в следующем: предлагается заменить термин «хориоамнионит» более общим описательным термином «внутриутробное воспаление, или инфекция, или и то, и другое» («тройное I», или Triple I), использовать классификацию Triple I в клинической практике и рекомендовать подходы к оценке и ведению беременных женщин и их новорожденных с диагнозом Triple I. При этом эксперты считают, что особенно важно признать, что изолированная материнская лихорадка не является синонимом ХА. Была также предложена программа исследований для дальнейшего уточнения определения и лечения этой сложной группы состояний [22].

ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА ХОРИОАМНИОНИТА

ХА могут вызывать самые разные патогенные микроорганизмы. Непосредственной причиной возникновения ХА может быть наличие стрептококков группы В, пептострептококков, стафилококков, кишечной палочки, микоплазмы, уреоплазмы, энтерококков, хламидий, трихомонад, гонококков, гарднерелл, кандид, бактериоидов, вируса простого герпеса и других. Чаще всего в околоплодных водах у женщин с клиническим ХА обнаруживаются *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis*,

Mycoplasma hominis, *Streptococcus agalactiae*, бактериоиды и некоторые виды лактобацилл [7, 8]. В 50% наблюдений выявляется полимикробная ассоциация возбудителей [7, 8].

Основной значимый фактор развития ХА — длительный безводный период: при продолжительности более 12 часов риск формирования ХА возрастает в 5,8 раза, более 18 часов — в 6,9 раза [17].

ПАТОГЕНЕЗ ХОРИОАМНИОНИТА

Самым частым путем распространения инфекции является восходящий, когда микробная инвазия распространяется из нижних отделов половых органов женщины [23, 24]. Не исключен и гематогенный путь заражения, который в некоторых случаях реализуется из хронических очагов инфекции [25]. Инфекционные агенты вызывают воспалительную реакцию у матери и плода, характеризующуюся высвобождением комбинации провоспалительных и ингибирующих цитокинов и хемокинов [26].

Острые воспалительные поражения плаценты состоят из диффузной инфильтрации нейтрофилов в разных местах органа. Эти поражения включают острый ХА, фунисит и хорионический васкулит и представляют собой реакцию организма (матери или плода) на хемотаксический градиент в амниотической полости. В то время как острый ХА свидетельствует о материнской реакции, фунисит и хорионический васкулит представляют воспалительные реакции плода.

Фунисит и хорионический васкулит — отличительные признаки синдрома воспалительного ответа плода, состоящая, характеризующегося повышением концентрации ИЛ-6 в плазме плода и связанного с неизбежным началом преждевременных родов, более высокой частотой неонатальной заболеваемости (после корректировки на гестационный возраст) и полиорганным вовлечением плода [24].

КЛАССИФИКАЦИЯ ХОРИОАМНИОНИТА

В практической работе используют классификацию ХА в зависимости от метода диагностики: ХА, верифицированный на основании клинической картины; ХА, установленный с помощью гистологического исследования плаценты или микробиологического (культурального) исследования выделений женских половых органов (или амниотической жидкости) на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы [2]². Есть мнение, что ХА может быть острым, подострым или хроническим [27].

КЛИНИКА ХОРИОАМНИОНИТА

В целом клиническая картина ХА определяется как острое воспаление [27]. Основными симптомами ХА являются фебрильная лихорадка (температура тела более 38,0°C), болезненность матки, тахикардия матери (более 100 ударов в минуту), проявляющаяся сердцебиением, гнойные или кровянистые выделения из влагалища, иногда со зловонным запахом [21–29]³, тахикардия плода (более 160 ударов в минуту). В дополнение к объективным признакам, таким как лихорадка и тахикардия у матери и плода, другие признаки ХА очень субъективны [28, 29].

Диагностика ХА основана на наличии трех из следующих признаков: фебрильная лихорадка, тахикардия у плода

¹ American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins — Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 209: Obstetric analgesia and anesthesia. *Obstet. Gynecol.* 2019; 133(3): e208–25. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003132

² Hospital Sant Joan de Déu. Protocolo: Corioamnionitis o triple I. *Hosp. Clin. Barcelona.* 2020; 1: 1–7. URL: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-maternaobstetrica/corioamnionitis.pdf> (дата обращения — 27.05.2022).

³ Там же.

или у беременной, лейкоцитоз у матери, болезненность матки, гнойные или похожие на гной кровавые выделения из влагалища.

При таких клинических симптомах рекомендуется определять срок беременности, каждые 4 часа использовать общую термометрию; проводить бимануальное вагинальное обследование для оценки характера выделений из половых путей и околоплодных вод в случае их подтекания [2, 30]. Для оценки состояния матери рекомендуется измерять АД в периферических артериях и ЧСС с целью выявления АГ и тахикардии, для оценки состояния плода — производить аускультацию плода [2, 30].

Среди лабораторных диагностических тестов рекомендуются общеклиническое обследование, обследование на инфекции: измерение уровней антител IgM, IgG к ВИЧ-1/2 и антигену p24 (ВИЧ 1/2 + Agr24), антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в крови, антигена вируса гепатита В (HBsAg), определение суммарных антител классов М и G к вирусу гепатита С (анти-ВГС IgG и анти-ВГС IgM) в крови с целью своевременного предотвращения интранатальной передачи инфекции в случае ее выявления⁴.

При проведении клинического анализа крови для диагностики ХА особое внимание уделяют содержанию лейкоцитов⁵. Исследование проводится 1 раз за 12 часов до родов для контроля течения ХА; измерение уровня СРБ в сыворотке крови для диагностики ХА; микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого женских половых органов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы для верификации диагноза ХА [2]⁶. Признаком ХА является наличие патогенных микроорганизмов и/или концентрация условно-патогенной микрофлоры более 10⁵ КОЕ/мл⁷.

Для верификации диагноза ХА рекомендуется патолого-анатомическое исследование плаценты⁸. О наличии ХА свидетельствуют признаки воспаления в оболочках и плаценте⁹. Дополнительные методы диагностики состояния плода — инструментальные диагностические исследования: кардиотокография (КТГ) плода для определения его состояния [1, 31] и УЗИ плода с целью фетометрии, оценки положения и предлежания [31].

Для снижения неонатальной заболеваемости и риска гнойно-септических осложнений у матери проводят антибактериальную терапию [1, 4]. Препаратами выбора являются ампициллин или цефазолин в комбинации с гентамицином. Для монотерапии также назначают цефалоспорины 2–3-го поколения [1, 32, 33]. В случае аллергической реакции на пенициллины рекомендуется назначить клиндамицин или ванкомицин в сочетании с гентамицином [2, 32].

При родах путем кесарева сечения следует ввести дополнительно клиндамицин 900 мг внутривенно или метронидазол 500 мг внутривенно для уменьшения риска развития септических осложнений у матери [34]. Рекомендуется отмена антибактериальной терапии в послеродовом периоде при отсутствии клинических проявлений эндометрита в течение 24 часов [34].

При наличии фебрильной лихорадки для ее контроля назначают жаропонижающие препараты (парацетамол) [30, 35].

Лихорадка во время родов может привести к тахикардии плода, неонатальной энцефалопатии, ишемическому инсульту, неонатальным судорогам, к необходимости оперативных вагинальных родов или кесарева сечения [35–41].

Внутривенное введение препарата, оказывающего широкий спектр различных действий, в том числе нейтропротективное, в частности сульфата магния, рекомендуется в сроках гестации от 24 до 34 недель для нейтропротекции плода [42]. Применение сульфата магния за 24 часа до родов снижает частоту развития детского церебрального паралича, нарушений движений плода. Максимальный эффект наблюдается до 31 недели. Не нужно откладывать роды, чтобы назначить полный курс сульфата магния [2].

Рекомендована антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома плода в сроках гестации от 24 до 34 недель [43]. Применение глюкокортикостероидов у пациенток с ХА остается спорным, учитывая их иммуносупрессивный эффект, который может активировать инфекцию и увеличить риск септических осложнений у матери и плода. Тем не менее новорожденные от пациенток с ХА, получавших даже неполный курс глюкокортикостероидов, имели значительно более низкий риск смерти и/или других неблагоприятных неонатальных исходов без увеличения риска сепсиса или других неблагоприятных неонатальных исходов [2, 43].

Респираторный дистресс-синдром в значительной степени связан с гестационным возрастом при ПРПО, а применение сурфактанта — с продолжительностью безводного периода [44].

РОДОРАЗРЕШЕНИЕ

Рекомендуется проводить непрерывный КТГ-мониторинг плода в родах с целью контроля его состояния [45]. Признаками ХА являются тахикардия плода и отсутствие ускорения во время родов [45], но ни один из них не связан с повышенным риском неблагоприятных исходов у новорожденных или младенцев.

При выборе способа родоразрешения необходимо учитывать, что роды должны быть завершены в течение суток. Вагинальное родоразрешение рекомендуется при отсутствии показаний к кесареву сечению, чтобы снизить риск септических акушерских осложнений. Индукцию родов следует проводить путем внутривенной инфузии окситоцина в случае слабости родовой деятельности [4]. Дискоординация и слабость родовой деятельности часто наблюдаются у пациенток с ХА [4]. Кесарево сечение необходимо производить только по стандартным акушерским показаниям [2].

ПРОФИЛАКТИКА ХОРИОАМНИОНИТА

Во время диспансерного наблюдения рекомендуется направлять беременную на определение антигена стрептококка группы В (*S. agalactiae*) в отделяемом цервикального канала на 35–37-й неделе [46], микроскопическое исследование вагинальных мазков при первом посещении и в 3-м триместре беременности для обеспечения своевременной терапии [2, 46]. По составу микробиоты влагалища возможно предположить риск преждевременного разрыва плодных

⁴ Hospital Sant Joan de Déu. Protocolo: Corioamnionitis o triple I. Hosp. Clin. Barcelona. 2020; 1: 1–7...

⁵ Там же.

⁶ Там же; NICE. Preterm labour and birth. Guidance. Natl. Inst. Heal. Care Excell. 2019. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25> (дата обращения — 27.05.2022).

⁷ Там же.

⁸ Там же.

⁹ Там же.

оболочек. Мониторинг состава влагалищной микрофлоры во время беременности является ключевым этапом разработки прогностических, профилактических и терапевтических стратегий [47].

Беременную пациентку нужно однократно направлять на микробиологическое (культуральное) исследование средней порции мочи на бактериальные патогены для выявления бессимптомной бактериурии при первом посещении с целью проведения своевременной терапии [48]. Раннее обнаружение бессимптомной бактериурии и лечение снижают риск развития инфекционных осложнений.

При сроке беременности менее 36 недель и преждевременном разрыве плодных оболочек рекомендуется антибиотикотерапия для продления беременности и предотвращения ХА. Применение антибиотиков связано со значительным

снижением заболеваемости ХА, неонатальной инфекцией и перинатальной смертности [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы изменилось мнение ученых по некоторым аспектам проблемы хориоамнионита (ХА). Так, были предложены новые термины, уточнены диагностические критерии, в то же время основные изменения касаются в первую очередь неонатологии, точнее, ведения новорожденных от матерей с подозрением на внутриутробную инфекцию и от матерей с ХА. Главный принцип ведения — наблюдение, а не лечение родившихся в удовлетворительном состоянии доношенных и поздно недоношенных новорожденных. Исследователи предпочитают такую стратегию эмпирической антимикробной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Schmitz T., Sentilhes L., Lorch E., Gallot D. et al. [Preterm premature rupture of membranes: CNGOF Guidelines for clinical practice — short version]. *Gynecol. Obstet. Fertil. Senol.* 2018; 46(12): 998–1003. DOI: 10.1016/j.gofs.2018.10.016
- Conde-Agudelo A., Romero R., Jung E.J., Garcia Sánchez Á.J. Management of clinical chorioamnionitis: an evidence-based approach. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; 223(6): 848–69. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.09.044
- Racusin D.A., Chen H.-Y., Bhalwal A., Wiley R. et al. Chorioamnionitis and adverse outcomes in low-risk pregnancies: a population-based study. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2021; 1–9. DOI: 10.1080/14767058.2021.1887126
- Perry A., Rossi R., Defranco E. Severe adverse maternal outcomes associated with chorioamnionitis. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* 2019; 1(3): 100027. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2019.06.006
- Dotters-Katz S.K., Feldman C., Puechla., Grotegut C.A. et al. Risk factors for post-operative wound infection in the setting of chorioamnionitis and cesarean delivery. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2016; 29(10): 1541–5. DOI: 10.3109/14767058.2015.1058773
- Romero R., Chaemsaitong P., Korzeniewski S.J., Kusanovic J.P. et al. Clinical chorioamnionitis at term III: how well do clinical criteria perform in the identification of proven intra-amniotic infection? *J. Perinat. Med.* 2016; 44(1): 23–32. DOI: 10.1515/jpm-2015-0044
- Oh K.J., Romero R., Park J.Y., Hong J.-S. et al. The earlier the gestational age, the greater the intensity of the intra-amniotic inflammatory response in women with preterm premature rupture of membranes and amniotic fluid infection by *Ureaplasma* species. *J. Perinat. Med.* 2019; 47(5): 516–27. DOI: 10.1515/jpm-2019-0003
- Romero R., Gomez-Lopez N., Kusanovic J.P., Pacora P. et al. Clinical chorioamnionitis at term: new insights into the etiology, microbiology, and the fetal, maternal and amniotic cavity inflammatory responses. *Nogygyaszati Szuleszeti Tovabbkepzo Szemle.* 2018; 20(3): 103–12.
- Venkatesh K.K., Glover A.V., Vladutiu C.J., Stamilio D.M. Association of chorioamnionitis and its duration with adverse maternal outcomes by mode of delivery: a cohort study. *BJOG.* 2019; 126(6): 719–27. DOI: 10.1111/1471-0528.15565
- Randis T.M., Rice M.M., Myatt L., Tita A.T.N. et al. Incidence of early-onset sepsis in infants born to women with clinical chorioamnionitis. *J. Perinat. Med.* 2018; 46(8): 926–33. DOI: 10.1515/jpm-2017-0192
- Venkatesh K.K., Jackson W., Hughes B.L., Laughon M.M. et al. Association of chorioamnionitis and its duration with neonatal morbidity and mortality. *J. Perinatol.* 2019; 39(5): 673–82. DOI: 10.1038/s41372-019-0322-0
- Gowda H., Norton R., White A., Kandasamy Y. Late-onset neonatal sepsis — a 10-year review from North Queensland, Australia. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2017; 36(9): 883–8. DOI: 10.1097/INF.0000000000001568
- Villamor-Martinez E., Alvarez-Fuente M., Ghazi A.M.T., Degraeuwe P. et al. Association of chorioamnionitis with bronchopulmonary dysplasia among preterm infants: a systematic review, meta-analysis, and metaregression. *JAMA Netw. Open.* 2019; 2(11): e1914611. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.14611
- Wang L.-W., Lin Y.-C., Wang S.-T., Huang C.-C. Identifying risk factors shared by bronchopulmonary dysplasia, severe retinopathy, and cystic periventricular leukomalacia in very preterm infants for targeted intervention. *Neonatology.* 2018; 114(1): 17–24. DOI: 10.1159/000487505
- Xing L., Wang G., Chen R., Ren J. et al. Is chorioamnionitis associated with neurodevelopmental outcomes in preterm infants? A systematic review and metaanalysis following PRISMA. *Med. (Baltimore).* 2019; 98(50): e18229. DOI: 10.1097/MD.00000000000018229
- Spiegel A.M., Li J., Oehlert J.W., Mayo J.A. et al. A genome-wide analysis of clinical chorioamnionitis among preterm infants. *Am. J. Perinatol.* 2019; 36(14): 1453–8. DOI: 10.1055/s-0038-1677503
- Romero-Guzman G.J., Lopez-Munoz F. [Prevalence and risk factors for periventricular leukomalacia in preterm infants. A systematic review]. *Rev. Neurol.* 2017; 65(2): 57–62.
- Xiao D., Zhu T., Qu Y., Gou X. et al. Maternal chorioamnionitis and neurodevelopmental outcomes in preterm and very preterm neonates: a meta-analysis. *PLoS One.* 2018; 13(12): e0208302. DOI: 10.1371/journal.pone.0208302
- Maisonneuve E., Ancel P.-Y., Foix-L'Hélias L., Marret S. et al. Impact of clinical and/or histological chorioamnionitis on neurodevelopmental outcomes in preterm infants: a literature review. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 2017; 46(4): 307–16. DOI: 10.1016/j.jogoh.2017.02.007
- Ylijoki M.K., Ekholm E., Ekblad M., Lehtonen L. Prenatal risk factors for adverse developmental outcome in preterm infants — systematic review. *Front. Psychol.* 2019; 10: 595. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.00595
- Shi Z., Ma L., Luo K., Bajaj M. et al. Chorioamnionitis in the development of cerebral palsy: a meta-analysis and systematic review. *Pediatrics.* 2017; 139(6): e20163781. DOI: 10.1542/peds.2016-3781
- Peng C.C., Chang J.H., Lin H.Y., Cheng P.J. et al. Intrauterine inflammation, infection, or both (Triple I): a new concept for chorioamnionitis. *Pediatr. Neonatol.* 2018; 59(3): 231–7. DOI: 10.1016/j.pedneo.2017.09.001
- Romero R., Gomez-Lopez N., Winters A.D., Jung E. et al. Evidence that intra-amniotic infections are often the result of an ascending invasion — a molecular microbiological study. *J. Perinat. Med.* 2019; 47(9): 915–31. DOI: 10.1515/jpm-2019-0297
- Sorano S., Goto M., Matsuoka S., Tohyama A. et al. Chorioamnionitis caused by *Staphylococcus aureus* with intact membranes in a term pregnancy: a case of maternal and fetal septic shock. *J. Infect. Chemother.* 2016; 22(4): 261–4. DOI: 10.1016/j.jiac.2015.10.012
- Radochova V., Musilova I., Stepan M., Vescicik P. et al. Periodontal disease and intra-amniotic complications in women with preterm prelabor rupture of membranes. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2017; 31(21): 2852–61. DOI: 10.1080/14767058.2017.1358265
- Freud A., Wainstock T., Sheiner E., Beloosesky R. et al. Maternal chorioamnionitis & long term neurological morbidity in the offspring. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2019; 23(3): 484–90. DOI: 10.1016/j.ejpn.2019.03.005

27. Fowler J.R., Simon L.V. Chorioamnionitis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
28. Туманова У.Н., Шувалова М.П., Щеголев А.И. Хориоамнионит и ранняя неонатальная смертность (по данным Росстата в 2012–2016 годах). Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018; 8: 49–53. [Tumanova U.N., Shuvalova M.P., Shchegolev A.I. Chorioamnionitis and early neonatal mortality (according to Rosstat in 2012–2016). International Journal of Applied and Basic Research. 2018; 8: 49–53. (in Russian)]. DOI: 10.17513/mjpf.12363
29. Беженарь В.Ф., Шапкайтц В.А., Добровольская И.А., Рукояткина Е.А. и др. Клинические особенности и критерии диагностики хориоамнионита на современном этапе. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2018; 8(6): 804–11. [Bezhenar V.F., Shapkaitz V.A., Dobrovolskaya I.A., Rukoiatkina E.A. et al. Modern clinical peculiarities and diagnostic criteria for chorioamnionitis. Reproductive Health. Eastern Europe. 2018; 8(6): 804–11. (in Russian)]
30. Johnson C.T., Adami R.R., Farzin A. Antibiotic therapy for chorioamnionitis to reduce the global burden of associated disease. Front. Pharmacol. 2017; 8: 97. DOI: 10.3389/fphar.2017.00097
31. Johnson C.T., Farzin A., Burd I. Current management and long-term outcomes following chorioamnionitis. Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2014; 41(4): 649–69. DOI: 10.1016/j.ogc.2014.08.007
32. Beucher G., Charlier C., Cazenave C. Diagnosis and management of intra-uterine infection: CNGOF Preterm Premature Rupture of Membranes Guidelines. Gynecol. Obstet. Fertil. Senol. 2018; 46(12): 1054–67. DOI: 10.1016/j.gofs.2018.10.022
33. Higgins R.D., Saade G., Polin R.A., Grobman W.A. et al. Evaluation and management of women and newborns with a maternal diagnosis of chorioamnionitis: summary of a workshop. Obstet. Gynecol. 2016; 127(3): 426–36. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001246
34. Shanks A.L., Mehra S., Gross G., Colvin R. et al. Treatment utility of postpartum antibiotics in chorioamnionitis study. Am. J. Perinatol. 2016; 33(8): 732–7. DOI: 10.1055/s-0036-1571327
35. Li C., Miao J.K., Xu Y., Hua Y.Y. et al. Prenatal, perinatal and neonatal risk factors for perinatal arterial ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis. Eur. J. Neurol. 2017; 24(8): 1006–15. DOI: 10.1111/ene.13337
36. Burgess A.P.H., Katz J.E., Moretti M., Lakhi N. Risk factors for intrapartum fever in term gestations and associated maternal and neonatal sequelae. Gynecol. Obstet. Invest. 2017; 82(5): 508–16. DOI: 10.1159/000453611
37. Wang C., Schroeder I., Cazales A., Kim R. et al. Management of fever in labor after institution of a standardized order set at a maternity quaternary care center. Am. J. Obstet. Gynecol. 2019; 221(6): 687. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.10.041
38. Ashwal E., Salman L., Tzur Y., Aviram A. et al. Intrapartum fever and the risk for perinatal complications — the effect of fever duration and positive cultures. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2018; 31(11): 1418–25. DOI: 10.1080/14767058.2017.1317740
39. Dior U.P., Kogan L., Eventov-Friedman S., Gil M. et al. Very high intrapartum fever in term pregnancies and adverse obstetric and neonatal outcomes. Neonatology. 2016; 109(1): 62–8. DOI: 10.1159/000440938
40. Lange E.M.S., Segal S., Pancaro C., Wong C.A. et al. Association between intrapartum magnesium administration and the incidence of maternal fever: a retrospective cross-sectional study. Anesthesiology. 2017; 127(6): 942–52. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001872
41. Spain J.E., Tuuli M.G., Macones G.A., Roehl K.A. et al. Risk factors for serious morbidity in term nonanomalous neonates. Am. J. Obstet. Gynecol. 2015; 212(6): 799.e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.01.028
42. Doyle L.W., Crowther C.A., Middleton P., Marret S. et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. Cochrane Database Syst. Rev. 2009; 1: CD004661. DOI: 10.1002/14651858.CD004661.pub3
43. Norman M., Piedvache A., Børch K., Huusom L.D. et al. Association of short antenatal corticosteroid administration-to-birth intervals with survival and morbidity among very preterm infants: results from the EPICE Cohort. JAMA Pediatr. 2017; 171(7): 678–86. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.0602
44. Müller H., Stähling A.C., Bruns N., Weiss C. et al. Latency duration of preterm premature rupture of membranes and neonatal outcome: a retrospective single-center experience. Eur. J. Pediatr. 2022; 181(2): 801–11. DOI: 10.1007/s00431-021-04245-2
45. Galli L., Dall'Asta A., Whelehan V., Archer A. et al. Intrapartum cardiotocography patterns observed in suspected clinical and subclinical chorioamnionitis in term fetuses. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2019; 45(12): 2343–50. DOI: 10.1111/jog.14133
46. Heumann C.L., Quilter L.A.S., Eastment M.C., Heffron R. et al. Adverse birth outcomes and maternal neisseria gonorrhoeae infection: a population-based cohort study in Washington State. Sex. Transm. Dis. 2017; 44(5): 266–71. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000000592
47. Ходжаева З.С., Гусейнова Г.Э., Муравьева В.В., Донников А.Е. и др. Характеристика микробиоты влагалища у беременных с досрочным преждевременным разрывом плодных оболочек. Акушерство и гинекология. 2019; 12: 64–73. [Khodzhaeva Z.S., Guseinova G.E., Muravyeva V.V., Donnikov A.E. et al. Characteristics of the vaginal microbiota in pregnant women with preterm premature rupture of the membranes. Obstetrics and Gynecology. 2019; 12: 64–73. (in Russian)]. DOI: 10.18565/AIG.2019.12.66-74
48. Smail F.M., Vazquez J.C. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Cochrane Database Syst. Rev. 2019; 2019(11): CD000490. DOI: 10.1002/14651858.CD000490.pub4
49. Кравченко Е.Н., Гордеева И.А. Особенности течения и гестации и родов при бессимптомной бактериурии у беременных: практический опыт и лечебные аспекты. Гинекология. 2014; 16(2): 78–81. [Kravchenko E.N., Gordeeva I.A. Features of the course of gestation and birth for asymptomatic bacteriuria in pregnant women, experience and therapeutic aspects. Gynecology. 2014; 16(2): 78–81. (in Russian)] **D**

Поступила / Received: 23.03.2022

Принята к публикации / Accepted: 23.05.2022

Об авторах / About the authors

Кравченко Елена Николаевна / Kravchenko, E.N. — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. eLIBRARY.RU SPIN: 2580-7231. <https://orcid.org/0000-0001-9481-881212>. E-mail: kravchenko.en@mail.ru

Куклина Лариса Владимировна / Kuklina, L.V. — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644043, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. eLIBRARY.RU SPIN: 3863-6508. <https://orcid.org/0000-0002-1496-6450>. E-mail: kuklinalara@mail.ru

Баранов Игорь Иванович / Baranov, I.I. — д. м. н., профессор, заведующий отделом научно-образовательных программ ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4224-0437. <https://orcid.org/0000-0002-9813-2823>. E-mail: i_baranov@oparina4.ru

Опыт применения лазерной коагуляции плацентарных анастомозов при синдроме селективной задержки роста плода

Н.В. Косовцова ✉, Т.В. Маркова, Я.Ю. Поспелова, А.В. Юминова, А.Э. Айтов

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Екатеринбург

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: описать течение и исход беременности монохориальной диамниотической двойней с выраженной селективной задержкой роста плода (ССЗРП) после проведения лазерной коагуляции плацентарных анастомозов.

Основные положения. Лазерная коагуляция плацентарных анастомозов под контролем фетоскопии, проведенная в сроке гестации 21–22 недели, позволила пролонгировать беременность до доношенного срока, минуя риск внутриутробной гибели обоих плодов, преждевременных родов, неврологических осложнений у большего плода.

Заключение. При ССЗРП с типом кровотока в артерии пуповины II или III (E. Grtaco's) возможно применение коагуляции плацентарных анастомозов или коагуляции сосудов пуповины меньшего плода. Необходимы дальнейшие исследования с едиными критериями диагностики, анализом исходов, разработка тактики ведения беременности.

Ключевые слова: синдром фето-фетальной трансфузии, лазерная коагуляция плацентарных анастомозов, синдром селективной задержки роста плода.

Вклад авторов: Косовцова Н.В. — написание текста рукописи, редактирование, утверждение рукописи для публикации; Маркова Т.В., Айтов А.Э. — сбор и обработка материала, написание текста рукописи; Поспелова Я.Ю., Юминова А.В. — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Косовцова Н.В., Маркова Т.В., Поспелова Я.Ю., Юминова А.В., Айтов А.Э. Опыт применения лазерной коагуляции плацентарных анастомозов при синдроме селективной задержки роста плода. Доктор.Ру. 2022; 21(5): 43–46. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-43-46

Experience in Laser Coagulation of Placental Anastomoses in Selective Foetal Growth Retardation

N.V. Kosovtsova ✉, T.V. Markova, Ya.Yu. Pospelova, A.V. Yuminova, A.E. Aytov

Ural Research Institute for Mother and Infant Welfare (a Federal Government-funded Institution), Russian Federation Ministry of Health; 1 Repin St., Yekaterinburg, Russian Federation 620028

ABSTRACT

Objective of the Paper: To describe the course and outcome of a pregnancy with monochorionic-diamniotic twins with marked selective foetal growth retardation (sFGR) after laser coagulation of placental anastomoses.

Key points. Fetoscopy-guided laser coagulation of placental anastomoses at week 21–22 of gestation made it possible to prolong the pregnancy to the term and eliminate the risks of intrauterine foetal death, preterm delivery, and neurological complications in a larger foetus.

Conclusion. In sFGR with umbilical artery blood flow type II or III (E. Grtaco's), it is possible to use placental anastomosis or umbilical vessels coagulation in a smaller foetus. Further studies are needed with unified diagnostic criteria and outcome analysis; and pregnancy management approach needs to be developed.

Keywords: twin-to-twin transfusion syndrome, laser coagulation of placental anastomoses, selective foetal growth retardation.

Contributions: Kosovtsova, N.V. — text of the article; editing; approval of the manuscript for publication; Markova, T.V., Aytov, A.E. — collection and processing of the material; text of the article; Pospelova, Ya.Yu., Yuminova, A.V. — text of the article; thematic publications reviewing.

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

For citation: Kosovtsova N.V., Markova T.V., Pospelova Ya.Yu., Yuminova A.V., Aytov A.E. Experience in Laser Coagulation of Placental Anastomoses in Selective Foetal Growth Retardation. Doctor.Ru. 2022; 21(5): 43–46. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-43-46

ВВЕДЕНИЕ

Синдром селективной задержки роста плода (ССЗРП) — осложнение монохориальной многоплодной беременности, которое характеризуется задержкой роста одного из плодов. ССЗРП встречается с частотой 10–15% [1]. Причиной является неравномерное распределение плацентарных территорий между плодами, а также наличие плацентарных анастомозов [2]. Часто ССЗРП сочетается с аномальным прикреплением пуповины — оболочечным, краевым.

По данным ретроспективного когортного исследования, проведенного Е. Kalafat и соавт., оболочечное прикрепление пуповины наблюдалось в 29,5%, краевое прикрепление пуповины плода с задержкой роста — в 34,2% случаев [3].

✉ Косовцова Наталья Владимировна / Kosovtsova N.V. — E-mail: kosovcovan@mail.ru



Согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2021 года «Многоплодная беременность», диагноз ССЗРП должен быть установлен на основании диссоциации предполагаемой массы плодов более 25% и предполагаемой массы меньшего близнеца ниже 10-го перцентиля для срока гестации¹.

В мировой практике на данный момент используются критерии Delphi консенсуса 2018 года [4], где ССЗРП определяется как предполагаемая масса плода менее 3-го перцентиля для срока гестации либо как 2 критерия из 4 следующих:

- предполагаемая масса плода менее 10-го перцентиля;
- окружность живота менее 10-го перцентиля;
- дискордантность в массе плодов $\geq 25\%$;
- индекс пупочной артерии меньшего плода более 95-го перцентиля.

На основании формы доплерометрической волны может быть оценен тип ССЗРП [5] в зависимости от кровотока в артерии пуповины меньшего плода:

I тип — положительный диастолический кровоток в артерии пуповины;

II тип — «нулевой», или реверсный, кровоток в артерии пуповины;

III тип — интермитентный кровоток в артерии пуповины («нулевой», или реверсный, периодически сменяющийся положительным диастолическим).

Тип ССЗРП определяет тяжесть данного осложнения, а также исходы беременностей. По данным систематического обзора и метаанализа D. Виса и соавт. [6], которые рассматривали 610 монохориальных беременностей, внутриутробная гибель одного из плодов наступила в 3,1% случаев при ССЗРП I типа, тогда как при ССЗРП II и III типов частота внутриутробной гибели меньшего плода составила 11 и 9,6% соответственно. Внутриутробная гибель обоих плодов произошла у 1,9% женщин с ССЗРП I типа, у 7% при II типе и 4,9% при III типе. Риски внутриутробной гибели и неонатальной смерти были значительно выше при ССЗРП II, чем I типа.

При антенатальной гибели одного из плодов при монохориальной диамниотической (МХ ДА) двойне увеличивается частота неблагоприятных исходов. По данным систематического обзора и метаанализа F.L. Maskie и соавт. [7], количество преждевременных родов при антенатальной гибели одного из плодов составило 58,5%, возросла частота внутриутробной гибели обоих плодов и неонатальной смерти выжившего плода.

В наблюдении за течением беременности пациенток с ССЗРП немаловажную роль играют индивидуальный подход и поэтапное управление. Поскольку ССЗРП I типа имеет наиболее благоприятный прогноз, целесообразно консервативное ведение беременности без применения методов фетальной хирургии [8].

Впервые методика лазерной коагуляции плацентарных анастомозов как альтернатива выжидательной тактике ведения была предложена R. Quintero и соавт. [9] в 2001 году. Проведено оперативное лечение 11 пациенток с тяжелым ССЗРП и аномальными значениями кровотока в артерии пуповины. Средний срок беременности на момент оперативного лечения составил 20,3 недели, а срок родов — 34,2 недели, выживаемость хотя бы одного плода — 72,3%.

В настоящее время в России методика лазерной коагуляции плацентарных анастомозов в качестве средства опера-

тивной коррекции ССЗРП широко не применяется и не входит в перечень методов лечения, согласно клиническим рекомендациям². Данная методика используется за рубежом и внедрена в тех странах, где селективный фетоцид ограничен законодательством [10–12]. Процедура селективного фетоцида может выполняться с использованием различных методов: инъекции 96% этанола во внутрибрюшную часть артерии пуповины, перевязки пуповины при фетоскопии, биполярной коагуляции сосудов пуповины, радиочастотной абляции сосудов пуповины, введения в артерии пуповины под эхографическим контролем тромбогенной спирали, введения эмболов в кровеносную систему акардиального плода [13].

Несмотря на достаточное количество исследований, результаты выжидательной тактики, лазерной коагуляции плацентарных анастомозов, селективного фетоцида у монохориальных двоен с тяжелой ССЗРП остаются неоднозначными [14].

Согласно данным метаанализа 2019 года, лазерная коагуляция плацентарных анастомозов у МХ ДА двоен ассоциирована с более высоким риском антенатальной потери плода с задержкой роста, показатель общей выживаемости составил 58,1% [14].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России с 2010 года внедрены методы пренатальной коррекции с применением фетальной хирургии, в т. ч. при осложнениях МХ ДА двоен. Ежегодно в НИИ ОММ направляются на госпитализацию более 250 женщин с МХ ДА двойнями с различными осложнениями беременности.

В 2021 году локальным этическим комитетом рассмотрена и одобрена методика лазерной коагуляции плацентарных анастомозов при ССЗРП у МХ ДА двоен. Далее представлен первый клинический опыт оперативной коррекции с применением лазерной коагуляции плацентарных анастомозов при выраженной ССЗРП.

Пациентка Н., 23 лет, направлена в ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России в связи тяжелым ССЗРП у одного плода из МХ ДА двойни. Беременность первая, наступила самостоятельно, соматический и гинекологический анамнез не отягощен. Вредные привычки отсутствуют.

Первое УЗИ было проведено в сроке гестации 15 недель, определен тип хориальности двойни. По данным II ультразвукового скрининга в сроке беременности 19–20 недель, выявлены ССЗРП и маловодие у одного из плодов (масса плодов — 311/110 г, диссоциация по массе плодов составила 64,8%). В связи с селективной задержкой роста II плода пациентка была направлена в ФГБУ «НИИ ОММ» для оказания высокотехнологичной медицинской помощи.

При поступлении в стационар женщина обследована, по данным УЗИ в сроке гестации 21–22 недели, имел место ССЗРП у одного плода из двойни, II тип кровотока по E. Gratacós, диссоциация в массе плодов — 55,2%: масса плода с ССЗРП — 184 г, вертикальный карман — 2,7 см, оболочечное прикрепление пуповины; масса второго плода — 411 г, вертикальный карман — 5,6 см. С учетом срока беременности 21–22 недели и невозможности проведения фетоцида плода с ССЗРП ситуация была обсуждена на Федеральном пренатальном консилиуме, рекомендована лазерная коагуляция плацентарных анастомозов под контролем фетоскопии с целью дихориализации плаценты и создания благоприятных условий для дальнейшего пролонгирования беременности.

¹ Гладкова К.А., Сичинава Л.Г., Радзинский В.Е., Шамаков Р.Г. и др. Многоплодная беременность. Клинические рекомендации. М.; 2021. 86 с.

² Там же.

Оперативное лечение произведено в сроке гестации 22 недели под эндотрахеальным наркозом. Интраоперационно под ультразвуковой навигацией оценены положение плодов и места впадения пуповин. Доступ в амниотическую полость осуществлен через переднюю брюшную стенку на расстоянии 30 мм от края плаценты, так как плацента располагалась по передней стенке матки. Изогнутый фетоскоп введен в амниотическую полость бóльшего плода для улучшения визуализации сосудистых анастомозов на плодовой поверхности плаценты, произведена амниоинфузия теплого физиологического раствора в объеме 1000 мл. После идентификации сосудистого экватора проведена селективная последовательная лазерная абляция плацентарных анастомозов.

Коагуляция сосудов выполнялась при мощности лазера 50 Ватт. Коагулированы 7 анастомозов, из них 3 артерио-артериальных, 2 артерио-венозных, 2 вено-венозных. Обращали на себя внимание гипертрофия части плаценты и скудная сосудистая сеть плода с ССЗРП. Анастомозы располагались на стороне плода с ССЗРП.

Продолжительность операции — 45 минут, вмешательство производилось под медленной инфузией раствора гексопреналина, завершено амниоредукцией введенного объема физиологического раствора.

В послеоперационном периоде пациентка получала сохраняющую, токолитическую и антибактериальную терапию. Выписана на 7-е сутки после купирования угрозы прерывания беременности, согласно данным УЗИ, отрицательная динамика в состоянии плодов отсутствовала.

В дальнейшем до родоразрешения беременная наблюдалась в научной поликлинике НИИ ОММ, по данным УЗИ, сохранялись диссоциация в массе плодов 50–60%, нарушение маточно-плацентарного кровотока III степени и маловодие у плода с ССЗРП. В сроке гестации 32 недели на фоне зарегистрированного реверсного кровотока в артерии пуповины произошла антенатальная гибель плода с ССЗРП, состояние плода без задержки роста удовлетворительное, предполагаемая масса плодов в данном сроке — 1630/630 г.

Беременная родоразрешена в сроке гестации 37,6 недели по совокупности показаний путем кесарева сечения ввиду преждевременного излития околоплодных вод, отсутствия биологической готовности организма к родам и наличия субкомпенсированной плацентарной недостаточности. На опе-

рации извлечен доношенный мальчик массой 3040 г, ростом 50 см, 7/8 баллов по шкале Апгар. Беременная выписана с ребенком на 5-е сутки после родов, по данным нейросонографии и осмотра детским неврологом, отклонения в состоянии ребенка не выявлены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай описывает течение беременности пациентки с МХ ДА двойней, осложненной формированием выраженной селективной задержки роста одного из плодов.

После проведения ультразвукового скрининга II триместра, когда был выявлен ССЗРП II плода, женщина направлена в ФГБУ «НИИ ОММ», после дообследования для определения дальнейшей акушерской тактики Федеральный консилиум рекомендовал провести лазерную коагуляцию плацентарных анастомозов под контролем фетоскопии.

Лазерная коагуляция при ССЗРП сопряжена с плохой визуализацией плацентарных анастомозов в связи с отсутствием многоводия у бóльшего плода, наличием вод у плода с меньшей массой. Нами производилась амниоинфузия в объеме 1000 мл, которая улучшила визуализацию плацентарных анастомозов. Вводился теплый физиологический раствор ($T = 37^\circ$). После лазерной коагуляции плацентарных анастомозов выполнялась амниоредукция в том же объеме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тяжелые случаи синдрома селективной задержки роста плода (ССЗРП) (II и III типы) характеризуются относительно непредсказуемым течением и высокой частотой неблагоприятных исходов, нередко для обоих близнецов, в связи с этим при ведении беременности с данным видом патологии возможно применение фетальной хирургии.

В представленном клиническом случае ССЗРП при монохориальном многоплодии лазерная коагуляция плацентарных анастомозов позволила пролонгировать беременность до срока доношенной, снизить риск внутриутробной гибели обоих плодов, досрочного родоразрешения, неврологических осложнений.

Необходимы дальнейшие исследования с едиными критериями диагностики, анализом исходов, разработка тактики ведения беременности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Monaghan C., Kalafat E., Binder J., Thilaganathan B. et al. Prediction of adverse pregnancy outcome in monochorionic diamniotic twin pregnancy complicated by selective fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019; 53(2): 200–7. DOI: 10.1002/uog.19078
2. Van Winden K.R., Quintero R.A., Kontopoulos E.V., Korst L.M. et al. Decreased total placental mass found in twin-twin transfusion syndrome gestations with selective growth restriction. *Fetal Diagn. Ther.* 2016; 40(2): 116–22. DOI: 10.1159/000442153
3. Kalafat E., Thilaganathan B., Papageorghiou A., Bhide A. et al. Significance of placental cord insertion site in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018; 52(3): 378–84. DOI: 10.1002/uog.18914
4. Khalil A., Beune I., Hecher K., Wynia K. et al. Consensus definition and essential reporting parameters of selective fetal growth restriction in twin pregnancy: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019; 53(1): 47–54. DOI: 10.1002/uog.19013
5. Gratacós E., Lewi L., Muñoz B., Acosta-Rojas R. et al. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2007; 30(1): 28–34. DOI: 10.1002/uog.4046
6. Buca D., Pagani G., Rizzo G., Familiari A. et al. Outcome of monochorionic twin pregnancy with selective intrauterine growth

- restriction according to umbilical artery Doppler flow pattern of smaller twin: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017; 50(5): 559–68. DOI: 10.1002/uog.17362
7. Mackie F.L., Rigby A., Morris R.K., Kilby M.D. Prognosis of the co-twin following spontaneous single intrauterine fetal death in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2019; 126(5): 569–78. DOI: 10.1111/1471-0528.15530
8. Ishii K., Nakata M., Wada S., Murakoshi T. et al. Feasibility and preliminary outcomes of fetoscopic laser photocoagulation for monochorionic twin gestation with selective intrauterine growth restriction accompanied by severe oligohydramnios. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2015; 41(11): 1732–7. DOI: 10.1111/jog.12827
9. Quintero R.A., Bornick P.W., Morales W.J., Allen M.H. Selective photocoagulation of communicating vessels in the treatment of monochorionic twins with selective growth retardation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001; 185(3): 689–96. DOI: 10.1067/mob.2001.116724
10. Peeva G., Bower S., Orosz L., Chaveeva P. et al. Endoscopic placental laser coagulation in monochorionic diamniotic twins with type II selective fetal growth restriction. *Fetal Diagn. Ther.* 2015; 38(2): 86–93. DOI: 10.1159/000374109
11. Ishii K., Wada S., Takano M., Nakata M. et al. Survival rate without brain abnormalities on postnatal ultrasonography among monochorionic twins after fetoscopic laser photocoagulation

for selective intrauterine growth restriction with concomitant oligohydramnios. *Fetal Diagn. Ther.* 2019; 45(1): 21–7. DOI: 10.1159/000486130

12. Miyadahira M.Y., Brizot M.L., Carvalho M.H.B., Biancolin S.E. et al. Type II and III selective fetal growth restriction: perinatal outcomes of expectant management and laser ablation of placental vessels. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018; 73: e210. DOI: 10.6061/clinics/2018/e210
13. Косовцова Н.В., Башмакова Н.В., Маркова Т.В., Потанов Н.Н. Селективный фетотид при осложненном течении беременности монохориальной двойней или дихориальной тройней с использованием лазерной коагуляции сосудов

пуповины. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016; 1: 45–50. [Kosovtsova N.V., Bashmakova N.V., Markova T.V., Potanov N.N. Selective fetocide in complicated monochorionic twin or dichorionic triplet pregnancies applying laser coagulation of umbilical cord vessels. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2016; 1: 45–50. (in Russian)]. DOI: 10.17116/rosakush201616145-50

14. Townsend R., D'Antonio F., Sileo F.G., Kumbay H. et al. Perinatal outcome of monochorionic twin pregnancy complicated by selective fetal growth restriction according to management: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019; 53(1): 36–46. DOI: 10.1002/uog.20114

Поступила / Received: 09.02.2022

Принята к публикации / Accepted: 15.02.2022

Об авторах / About the authors

Косовцова Наталья Владимировна / Kosovtsova, N.V. — д. м. н., руководитель отдела биофизических методов исследования, врач высшей категории ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 7402-9379. <https://orcid.org/0000-0002-467Q-798X>. E-mail: kosovcovan@mail.ru

Маркова Татьяна Владимировна / Markova, T.V. — к. м. н., старший научный сотрудник ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9131-4597. <https://orcid.org/0000-0002-4882-8494>. E-mail: ta.ma.vl@mail.ru

Поспелова Яна Юрьевна / Pospelova, Ya.Yu. — врач ультразвуковой диагностики, аспирант ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 7790-4074. <https://orcid.org/0000-0002-9988-1199>. E-mail: jana.pospelova@yandex.ru

Юминова Алиса Владимировна / Yuminova, A.V. — врач-ординатор по специальности «акушерство и гинекология» ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. <https://orcid.org/0000-0002-6496-5675>. E-mail: alisa_yuminova@mail.ru

Айтов Айтбек Эсенбекович / Aytov, A.E. — к. м. н., научный сотрудник ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 6618-6031. <https://orcid.org/0000-0002-8676-542>. E-mail: tlsbadb@mail.ru

Доктор.Ру
ГИНЕКОЛОГИЯ

20 лет

Читайте актуальные материалы по гинекологии, акушерству и перинатологии на сайте journaldoctor.ru

Скачивайте бесплатно полнотекстовые версии статей

Доступ на сайт с любых устройств

Реклама

Роль тромбоцитов в формировании иммунологической толерантности при привычном выкидыше

А.С. Жукова ✉, Л.В. Ванько, Л.В. Кречетова, О.В. Хорошкеева, Н.К. Тетрушвили

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

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: анализ и обобщение данных об участии тромбоцитов в формировании иммунологической толерантности при физиологическом течении беременности и при привычном выкидыше.

Основные положения. Растворимые факторы тромбоцитарного происхождения определяют вовлеченность данных клеток в эндокринную регуляцию плаценты, инициируют и поддерживают инвазию трофобласта. Показана способность тромбоцитов оказывать влияние на баланс M1- и M2-макрофагов, ингибировать цитотоксический потенциал NK-клеток и антиген-презентирующую способность дендритных клеток. Взаимодействие тромбоцитов с регуляторными T-клетками инициирует привлечение лимфоцитарных клеток в место воспаления и их активацию. Дифференцировка иммунных клеток и изменение их функциональной активности, направленное на создание условий, благоприятных для пролонгирования беременности, во многом определяются как растворимыми факторами тромбоцитарного происхождения, так и непосредственным взаимодействием мембранных рецепторов, сопровождающимся образованием тромбоцитарно-лейкоцитарных комплексов.

Заключение. Тромбоциты и продукты их активации играют важную роль в создании условий, необходимых для наступления беременности и успешного ее пролонгирования до доношенного срока. Функциональное состояние тромбоцитов определяет успех плацентации как непосредственно (через контроль гемодинамических показателей в сосудах плаценты, усиление инвазивности вневорсинчатого трофобласта, влияние на эндокринный фон), так и опосредованно (путем модулирования функций иммунокомпетентных клеток децидуальной оболочки), что подчеркивает их значимость в реализации идиопатического привычного выкидыша.

Ключевые слова: тромбоциты, тромбоцитарно-лейкоцитарные взаимодействия, иммунорегуляция, привычный выкидыш, невынашивание беременности.

Вклад авторов: Жукова А.С. — разработка концепции и плана статьи, поиск и анализ литературы, обобщение данных, написание текста рукописи; Ванько Л.В., Хорошкеева О.В. — редактирование статьи; Кречетова Л.В., Тетрушвили Н.К. — рецензирование, финальное редактирование, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: Работа поддержана финансированием государственного задания «Разработка системы прогнозирования осложнений и исходов беременностей у женщин с привычным выкидышем» № 16-A21.

Для цитирования: Жукова А.С., Ванько Л.В., Кречетова Л.В., Хорошкеева О.В., Тетрушвили Н.К. Роль тромбоцитов в формировании иммунологической толерантности при привычном выкидыше. Доктор.Ру. 2022; 21(5): 47–52. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-47-52

The Role of Platelets in the Formation of Immunological Tolerance in Recurrent Miscarriage

A.S. Zhukova ✉, L.V. Vanko, L.V. Krechetova, O.V. Khoroshkeeva, N.K. Tetrushvili

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

Objective of the Review: Analysis of literature and summarizing of data on the participation of platelets in the formation of immunological tolerance during the physiological pregnancy and recurrent miscarriage.

Key points. Platelet-derived soluble factors determine their involvement in the endocrine regulation of the placenta, initiate and maintain trophoblast invasion. Platelets are able to influence the balance of M1 and M2 macrophages, inhibit the cytotoxic potential of NK cells and the antigen-presenting ability of dendritic cells. The interaction of platelets with regulatory T cells initiates the recruitment of lymphocyte cells to the site of inflammation and their activation. It has been shown that the differentiation of immune cells and changes in their functional activity, aimed at creating conditions favorable for prolonging pregnancy, are largely determined by both platelet-derived soluble factors and the formation of platelet-leukocyte complexes.

Conclusion. Platelets and products of their activation play an important role in creating the conditions necessary for the onset of pregnancy and its prolongation to full term. The functional state of platelets determines the success of placentation both directly (through the control of hemodynamic parameters in the placental vessels, increased invasiveness of the extracellular trophoblast, the effect on the endocrine background) and indirectly by modulating the functions of decidual immune cells, which determines their contribution in the implementation of idiopathic pregnancy loss.

Keywords: platelets, platelet-leukocyte interaction, immunoregulation, recurrent abortion, pregnancy loss.

Contributions: Zhukova, A.S. — article conception, research and analysis of literature, summarizing of data, writing the manuscript; Vanko, L.V., Khoroshkeeva, O.V. — editing the article; Krechetova, L.V., Tetrushvili, N.K. — reviewing, final editing, approval of the manuscript for publication.

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

✉ Жукова Анастасия Сергеевна / Zhukova, A.S. — E-mail: anastasia.s.belyaeva@gmail.com



Обзор



Review

Source of funding: This work was supported by the funding of the State Assignment No. 16-A21: "Development of a system for predicting complications and outcomes of pregnancy in women with recurrent miscarriage".

For citation: Zhukova A.S., Vanko L.V., Krechetova L.V., Khoroshkeeva O.V., Tetruashvili N.K. The Role of Platelets in the Formation of Immunological Tolerance in Recurrent Miscarriage. Doctor.Ru. 2022; 21(5): 47–52. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-47-52

Привычный выкидыш (ПВ) — наличие в анамнезе двух и более клинически документированных потерь беременности в сроках до 22 недель. Частота ПВ в популяции составляет 1–5% [1]. Причины данного осложнения многофакторны и включают аномалии строения матки, эндокринные нарушения, инфекционные и аутоиммунные заболевания, хромосомные аномалии плода. Некорректное взаимоотношение факторов системы гемостаза, приводящее к формированию состояния тромбоцитической готовности у женщины, также рассматривается как одна из возможных причин прерывания беременности.

Наряду с гиперкоагуляционным состоянием, обусловленным более высоким содержанием и/или активностью растворимых факторов свертывающей системы крови, у женщин с прервавшейся беременностью обнаружено более высокое содержание тромбоцитов, чем при ее физиологическом течении [2].

Несмотря на имеющиеся данные о причинах прерывания беременности, в 50% случаев причину установить не удается — в таких случаях речь идет об идиопатическом ПВ, и основная роль в реализации прерывания беременности при этом отводится некорректной работе материнской иммунной системы [3].

ИММУННЫЕ КЛЕТКИ И ТРОМБОЦИТЫ ДЕЦИДУАЛЬНОЙ ОБОЛОЧКИ

Децидуализация — существующая в каждом менструальном цикле стадия подготовки эндометрия к имплантации эмбриона и развитию плаценты, в основе которой лежит ремоделирование тканей с трансформацией стромальных фибробластов в секреторные децидуальные клетки. Под действием хемокинов, продуцируемых клетками эндометрия, происходят миграция иммунных клеток и инфильтрация децидуальной оболочки лейкоцитами.

У небеременных женщин количество лейкоцитов в эндометрии не превышает 10%, в то время как при беременности их количество может быть более 40%.

Среди иммунных клеток децидуальной оболочки выделяют естественные киллерные клетки (natural killer, NK) (от 50–70% в начале беременности до 5% в конце), макрофаги (20–30%), Т-лимфоциты (от 3–10% лимфоцитов в начале беременности до 80% в конце) и дендритные клетки (1–2%) [3, 4].

Особое место в формирующейся плаценте занимают тромбоциты: благодаря малым размерам (2–3 мкм) они способны проникать через капиллярноподобные каналы в рыхлых трофобластных пробках, образующихся при инвазии синцитиотрофобласта в стенки маточных артерий [5].

Таким образом, в процессе формирования плаценты после имплантации плодного яйца тромбоциты являются первыми клетками материнской крови, попадающими в межворсинчатое пространство: иммуногистохимические методы позволяют идентифицировать их в тканях плаценты уже на 5–6 неделях беременности [6].

ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ И ЭНДОКРИННАЯ ФУНКЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ

Несмотря на существовавшее на протяжении многих десятилетий представление о тромбоцитах только как о ключевых

эффекторах клеточного гемостаза, в настоящее время признана их роль в качестве важнейшего звена воспалительных и иммунных реакций [7]. Активированные тромбоциты меняют форму с дискоидной на округлую с множеством псевдоподий, содержимое гранул экспонируется на поверхность мембраны, отмечается секреция ряда цитокинов, хемокинов, ростовых факторов, образуются микровезикулы. В настоящее время обсуждается значение тромбоцитов в реализации репродуктивной функции у женщин [8]. При беременности секрет активированных тромбоцитов способствует формированию специфического микроокружения, необходимого для децидуализации [9], успешной имплантации плодного яйца, ремоделирования маточных артерий, инвазии вневорсинчатого трофобласта, ангиогенеза [10]. Так, инвазия трофобласта инициируется тромбоцитами посредством активации хемокиновых рецепторов CCR1 на его поверхности лигандами CCL5 (RANTES) и CCL3 (MIP-1 α) из гранул активированных тромбоцитов [11] и поддерживается эпидермальным, васкуло-эндотелиальным и тромбоцитарным факторами роста, секретирруемыми активированными тромбоцитами [10].

Тромбоциты наряду с клетками трофобласта и эндометрия способны привлекать и активировать иммунные клетки: в их α -гранулах хранятся хемокины типов CC (MIP-1 α и RANTES) и CXC (PF4 и β -тромбоглобулин), которые секретируются во внеклеточное пространство в процессе активации [12, 13]. Кроме того, активированные тромбином тромбоциты, как и клетки трофобласта, являются источником ИЛ-27 — необходимой части цитокиновой сети, регулирующей локальный иммунный ответ и ангиогенез в течение беременности [14].

Вовлеченность тромбоцитов в эндокринную регуляцию плаценты важна с точки зрения влияния на расположение и функциональную активность иммунных клеток в плаценте, которые во многом определяются гормональным фоном [15]. Существуют исследования, подтверждающие значение тромбоцитов в регуляции функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы [16]. Растворимые факторы, секретирваемые активированными тромбоцитами, снижают уровни синтезируемых трофобластом гормонов, включая прогестерон, эстрадиол, плацентарный лактоген (hPL) и хорионический гонадотропин человека [5, 6], в то же время тромбоцитарный трансформирующий фактор роста β (TGF- β) повышает продукцию эстрогена стромальными клетками эндометрия при эндометриозе [17].

Экспрессия на тромбоцитах эстрогеновых рецепторов β и андрогеновых рецепторов, в свою очередь, обуславливает зависимость их функциональной активности от гормонального микроокружения [18].

ЗНАЧЕНИЕ ТРОМБОЦИТАРНЫХ МИКРОВЕЗИКУЛ ПРИ ПРИВЫЧНОМ ВЫКИДЫШЕ

В процессе активации тромбоцитов образуются внеклеточные микровезикулы, составляющие основную часть микровезикул периферической крови (70–90%) [19]. В них содержатся факторы свертывания, а на поверхности экстернализовано большое количество фосфатидилсерина, необходимого для закрепления протромбиназного комплекса

и создания каталитической поверхности для взаимодействия витамин К-зависимых факторов тромбообразования с их кофакторами [20]. Поэтому микровезикулы наряду с тромбоцитами способны оказывать существенное влияние на гемодинамические показатели в сосудах плаценты.

Следует отметить, что при ПВ отмечается усиление активации тромбоцитов, сопровождающееся более интенсивной продукцией микровезикул [21], это позволяет предположить их значимость в реализации ПВ и возможное значение в диагностике самопроизвольного прерывания беременности [22].

ОБРАЗОВАНИЕ ТРОМБОЦИТАРНО-ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ КОМПЛЕКСОВ

Тромбоциты способны не только формировать микроокружение посредством растворимых факторов, но и вступать в рецепторное взаимодействие с иммунными клетками, формируя тромбоцитарно-лейкоцитарные комплексы [23, 24]. Связывание тромбоцитов с лейкоцитарными клетками осуществляется посредством взаимодействия Р-селектина (CD62P) на поверхности тромбоцитов и его лиганда (CD162) на лейкоцитах, тромбоцитарного гликопротеина GPIb (CD42b) с лейкоцитарным MAC-1 (CD11b/CD18), а также связывания CD40L (CD154) с CD40 на лейкоцитах; молекула межклеточной адгезии 2 (ICAM-2) связывается с лейкоцитарным функциональным антигеном (LFA-1) [25].

Среди всех лейкоцитарных клеток наибольшим сродством к Р-селектину обладают моноциты, затем следуют нейтрофильные гранулоциты, лимфоциты взаимодействуют в меньшей степени. Результатами данных взаимодействий являются активация клеток образованного комплекса, секреция в окружающую среду биологически активных соединений, сопровождающаяся привлечением эффекторных клеток, дифференцировкой иммунных клеток по воспалительному, противовоспалительному пути или же формированием иммунорегуляторной субпопуляции лимфоцитов, что особенно важно для успешного пролонгирования беременности.

ВРОЖДЕННЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ ПРИВЫЧНОМ ВЫКИДЫШЕ И РОЛЬ ТРОМБОЦИТОВ В ЕГО РЕГУЛЯЦИИ

НК-клетки. Согласно современным представлениям, для успешной имплантации и плацентации на ранних сроках беременности необходимо формирование в эндометрии воспалительных реакций, реализуемых с участием НК-клеток, макрофагов и Th1-лимфоцитов. В течение лютеиновой фазы НК-клетки аккумулируются в эндометрии и затем, при наступлении беременности, — в децидуальной оболочке. Значимость НК-клеток для наступления и успешного пролонгирования беременности подтверждается тем, что у женщин с неблагоприятным исходом первой половины беременности содержание НК-клеток в периферической крови значительно ниже, чем у женщин с физиологической беременностью [26].

В течение беременности количество НК-клеток постепенно сокращается, цитотоксическая активность снижается, и к доношенному сроку содержание децидуальных НК-клеток составляет не более 5%. Таким образом, избыточная инфильтрация эндометрия данным типом клеток или недостаточное преобразование CD56^{dim}CD16⁺ НК-клеток в CD56^{bright}CD16⁻клетки, обладающие меньшей цитотоксичностью и большей цитокин-продуцирующей способностью, может быть одной из возможных причин ПВ [27, 28].

Трансформация фенотипа НК-клеток происходит под действием цитокинов, в особенности TGF-β [29], в связи с чем обра-

щает на себя внимание тот факт, что совместная инкубация НК-клеток с тромбоцитами (покоящимися и активированными тромбином) и тромбоцитарным релизатом ведет к усилению экспрессии генов ингибирующего рецептора KIR2DL1 в НК-клетках и повышению числа молекул KIR2DL1 на поверхности НК-клеток [30].

В то же время отмечены снижение цитотоксического потенциала НК-клеток в отношении эпителиальных и стромальных клеток эндометрия, подавление дегрануляции (CD107a) и секреции ИФН-γ, уменьшение экспрессии активирующих рецепторов NKG2D, NKp46 на НК-клетках в присутствии тромбоцитов. Интересно, что тромбоциты, прикрепляясь к поверхности опухолевых клеток, защищают их от цитотоксического действия НК-клеток: дегрануляция и продукция ИФН-γ НК-клетками в ответ на стимуляцию такими клетками значимо ниже [31].

Макрофаги. Вторыми по численности иммунными клетками децидуальной оболочки являются плацентарные макрофаги, выполняющие функцию презентации антигена Т-клеткам. Макрофаги могут формироваться из моноцитов, в связи с чем обращает на себя внимание тот факт, что тромбоцитарный фактор 4 (PF4) предотвращает спонтанную гибель моноцитов путем апоптоза и способствует их дифференцировке в макрофаги [32].

Децидуальные макрофаги принято подразделять на провоспалительные (M1) и противовоспалительные (M2). Для макрофагов, дифференцирующихся по первому типу, характерна более выраженная секреция ИЛ-6, для M2-макрофагов — ИЛ-10. Преобладание в плаценте M1-субпопуляции макрофагов необходимо на ранних сроках беременности для формирования провоспалительного микроокружения, благоприятного для имплантации, в то время как успешное пролонгирование беременности возможно при формировании противовоспалительного микроокружения, реализуемого с участием M2-субпопуляции макрофагов [33, 34]. Дисбаланс в соотношении M1/M2 децидуальных макрофагов ассоциирован со спонтанными самопроизвольными выкидышами [35].

Показано, что культивирование моноцитов в присутствии тромбоцитов ведет к значимому повышению продукции ИЛ-10 и ФНО-α моноцитами и макрофагами, при этом предварительная активация тромбоцитов коллагеном или тромбином способствует увеличению секреции ИЛ-10 и снижению секреции ФНО клетками моноцитарно-макрофагального ряда [36, 37].

В то же время сокультивирование моноцитов периферической крови с тромбоцитами в присутствии липополисахарида приводит к формированию макрофагов с фенотипом, характерным для M1-популяции [38], что может иметь значение при развитии воспалительного ответа в плаценте при инфекционных заболеваниях.

Нейтрофильные гранулоциты. Взаимодействие тромбоцитов с нейтрофильными гранулоцитами ведет к повышению продукции активных форм кислорода нейтрофилами, возникновению нейтрофильных внеклеточных ловушек, результатом чего может стать развитие окислительного стресса и повреждение эндотелия сосудов плаценты. Кроме того, тромбоциты способны усиливать трансмиграцию нейтрофилов через эндотелий посредством усиления их адгезии к эндотелиальным клеткам и повышения проницаемости эндотелия [39].

Обращает на себя внимание, что при привычном невынашивании беременности отмечается усиление активации тромбоцитов, выражающееся в более интенсивной экспрессии активационных маркеров, в том числе CD62P, на поверхности

тромбоцитов [21], что потенциально может приводить к более активному формированию тромбоцитарно-лейкоцитарных комплексов.

Дендритные клетки. Доля дендритных клеток среди лейкоцитов децидуальной оболочки невелика (1–2%), тем не менее они обладают важной функцией презентации антигена Т-лимфоцитам для формирования адекватного иммунного ответа и дифференцировки Т-клеток по Т-регуляторному пути. Показано, что в периферической крови женщин с привычным невынашиванием беременности повышено содержание зрелых дендритных клеток, снижена их способность продуцировать цитокины, и отмечена способность дендритных клеток провоцировать Т-клеточный ответ на антигены плода.

Известно, что в первом триместре беременности в децидуальной оболочке аккумулируются дендритные клетки моноцитарного происхождения [40]. По сравнению с таковыми у небеременных женщин при беременности дендритные клетки моноцитарного происхождения экспрессируют меньшее количество CD80, CD86 и HLA-Dg и секретируют значимо большее количество ИЛ-10 в ответ на воспалительные стимулы [41]. В связи с этим обращает на себя внимание, что дендритные клетки, образовавшиеся из вступивших во взаимодействие с тромбоцитами моноцитов, являются функционально менее зрелыми, и это выражается в меньшей экспрессии патоген-распознающих рецепторов CD163, CD206, CD16, DC-SIGN, меньшей поглотительной способности, секреции провоспалительного ИЛ-12.

Дендритные клетки в комплексах с тромбоцитами демонстрируют меньший уровень экспрессии антиген-презентирующей молекулы HLA-Dg, костимуляторной CD80 и более высокую способность проникать через эндотелиальный барьер. Кроме того, дендритные клетки в комплексе с тромбоцитами обладают более низкой способностью стимулировать пролиферацию наивных CD4 и CD8 клеток в ответ на HIV [42].

В то же время, согласно результатам работы S. Nishat и соавт., взаимодействие CD40L на тромбоцитах с CD40 на дендритных клетках ведет к увеличению экспрессии на последних CD80 [43].

ЗНАЧЕНИЕ ТРОМБОЦИТОВ В МОДУЛИРОВАНИИ АДАПТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ПРИВЫЧНОМ ВЫКИДЫШЕ

Т-лимфоцитарное звено хорошо изучено как при физиологическом течении беременности, так и при ПВ. Содержание Т-клеток в периферической крови беременных женщин повышается по мере увеличения срока беременности [44]. Значимость определения содержания цитотоксических клеток периферической крови в диагностике ПВ является спорной, тем не менее повышенное содержание CD8⁺ и активированных CD8⁺CD69⁺-лимфоцитов — неблагоприятный критерий при анализе исходов беременности у женщин с привычным невынашиванием [45].

В отличие от ранних сроков дальнейшее пролонгирование беременности происходит на фоне сниженного воспалительного ответа, и преобладающей популяцией Т-клеток в децидуальной оболочке становятся Th2- и Т-регуляторные клетки, способные подавлять избыточные воспалительные реакции и индуцировать толерантность иммунной системы матери к антигенам плода. Выделяют несколько типов регуляторных клеток: клетки 1 типа (характеризуются продукцией высоких концентраций ИЛ-10); Foxp3⁺ регуляторные Т-клетки (необходимы для предупреждения иммунологической аутореактивности); Th3-клетки (характеризуются высо-

кой продукцией TGF-β, низкой продукцией ИЛ-4 и ИЛ-10 и отсутствием секреции ИФН-γ и ИЛ-12); двойные негативные Т-регуляторные клетки (имеют фенотип TCR⁺CD3⁺CD4⁻CD8⁻ и ингибируют иммунный ответ посредством Fas/FasL разрушения эффекторных клеток) [46].

Наиболее хорошо изученными при акушерских осложнениях являются Foxp3⁺ Т-регуляторные клетки, которые принято подразделять на натуральные, имеющие тимическое происхождение, и индуцибельные, происходящие из CD4⁺CD25⁻ предшественников в периферических органах в присутствии ИЛ-2 и TGF-β [47]. Доказано, что у пациенток с ПВ содержание регуляторных Т-клеток в периферической крови ниже, чем у женщин с физиологически протекающей беременностью [44, 47]. Несмотря на то что лимфоциты связываются с тромбоцитами наименее активно из всех популяций лейкоцитов, задокументированы экспрессия PSGL-1 на Т-регуляторных клетках и формирование комплексов с тромбоцитами. Более того, показано, что при развитии воспалительного процесса тромбоциты образуют комплексы с нейтрофильными гранулоцитами и Т-регуляторными клетками в течение разных фаз воспаления, и взаимодействие тромбоцитов с Т-регуляторными клетками необходимо для рекрутинга лимфоцитарных клеток в место локализации воспаления и последующей их активации [48].

Данное наблюдение позволяет предположить, что появление индуцибельных Т-регуляторных клеток в плаценте может происходить в результате их рекрутинга сходным образом.

ТРОМБОЦИТЫ В СИСТЕМЕ HLA

Следует учитывать, что на поверхности тромбоцитов представлены антигены HLA I класса и другие аллоантигены, что делает их активными участниками материнско-фетальных иммунных взаимодействий [49]. Более того, присутствие HLA на тромбоцитах может иметь значение для элиминации анти-HLA антител из плазмы крови беременных женщин [50]. Большой интерес представляют факт слияния мембран тромбоцитов с мембранами опухолевых клеток и способность тромбоцитов интегрировать HLA-I в мембрану клетки, с которой тромбоцит вступает во взаимодействие [51]. На поверхности клеток трофобласта представлены молекулы классического (HLA-C) и неклассического (HLA-G) типов главного комплекса гистосовместимости I класса.

HLA-C взаимодействуют с ингибирующими рецепторами (KIR2DL1, 2, 3) на поверхности децидуальных NK-клеток. Некоторые KIR/HLA-C комбинации ассоциированы с неэффективной инвазией трофобласта и развитием осложненно-го течения беременности [52].

Роль HLA-G состоит в формировании иммунологической толерантности посредством взаимодействия с ILT-2 (immunoglobulin-like transcript 2, CD85j), ILT-4 (immunoglobulin-like transcript 4, CD85d), KIR2DL4 и NKG2A на поверхности лейкоцитов, что приводит к апоптозу цитотоксических лимфоцитов, иммобилизации NK-клеток, ингибированию мононуклеарных клеток, супрессии пролиферации лимфоцитов, ингибированию секреции иммуноглобулинов активированными В-клетками и формированию иммуносупрессивного микроокружения [53]. При исследовании функциональной активности тромбоцитов в присутствии HLA-G показано, что данная молекула не оказывает влияния на адгезию и агрегацию [54]. Тем не менее можно предположить, что растворимые факторы тромбоцитарного происхождения способны инициировать более активную экспрессию данной молекулы на клетках трофобласта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все вышеизложенное подтверждает значимую роль тромбоцитов и продуктов их активации в создании условий, необходимых для наступления беременности и успешного ее протонирования до доношенного срока. Функциональное состояние тромбоцитов определяет успех плацентации как непосредственно

(через контроль гемодинамических показателей в сосудах плаценты, усиление инвазивности вневорсинчатого трофобласта, влияние на эндокринный фон), так и опосредованно (путем модулирования функций иммунокомпетентных клеток децидуальной оболочки), что подчеркивает их значимость в реализации идиопатического привычного выкидыша.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Малышкина А.И., Таланова И.Е., Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В. Прогнозирование исходов беременности при привычном невынашивании. Материалы XXIII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя». 2022: 53–4. [Malyshkina A.I., Talanova I.E., Sotnikova N.Yu., Kroshkina N.V. Prediction of pregnancy outcomes in recurrent miscarriage. Materials of the XXIII All-Russian scientific and educational forum 'Mother and Child'. 2022: 53–4. (in Russian)]
2. Shao X., Wang D., Xu Y., Guo L. et al The high platelet counts as predictor for early foetal demise. *Ann. Med.* 2021; 53(1): 1502–8. DOI: 10.1080/07853890.2021.1968027
3. Dimakou D.B., Lissauer D., Tamblin J., Coomarasamy A. et al. Understanding human immunity in idiopathic recurrent pregnancy loss. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2022; 270: 17–29. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.12.024
4. Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Крошкина Н.В., Воронин Д.Н. Роль клеток врожденного иммунитета в обеспечении успеха беременности на ранних сроках гестации. Журнал акушерства и женских болезней. 2013; 62(2): 151–9. [Sotnikova N.Yu., Antsiferova Yu.S., Kroshkina N.V., Voronin D.N. The role of innate immunity cells in pregnancy success during early term of gestation. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2013; 62(2): 151–9. (in Russian)]
5. Forstner D., Maninger S., Nonn O., Guettler J. et al Platelet-derived factors impair placental chorionic gonadotropin beta-subunit synthesis. *J. Mol. Med. (Berl)*. 2020; 98: 193–207. DOI: 10.1007/s00109-019-01866-x
6. Moser G. Maternal platelets — friend or foe of the human placenta? *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20: 5639. DOI: 10.3390/ijms20225639
7. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 1. Основные характеристики тромбоцитов как воспалительных клеток. *Медицинская иммунология.* 2018; 20(6): 785–96. [Serebryanaya N.B., Shanin S.N., Fomicheva E.E., Yakutseni P.P. Blood platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions. Part 1. Basic characteristics of platelets as inflammatory cells. *Medical Immunology.* 2018; 20(6): 785–96. (in Russian)]. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-785-796
8. Ящук А.Г., Масленников А.В., Даутова Л.А., Галимов Ш.Н. и др. Роль тромбоцитов в реализации репродуктивной функции у женщин. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2017; 4: 20–4. [Iashchuk A.G., Maslennikov A.V., Dautova L.A., Galimov Sh.N. et al. The role of platelets in female reproductive function. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2017; 17(4): 20–4. (in Russian)]. DOI: 10.17116/rosakush201717420-24
9. Osuga Y., Toyoshima H., Mitsuhashi N., Taketani Y. The presence of platelet-derived endothelial cell growth factor in human endometrium and its characteristic expression during the menstrual cycle and early gestational period. *Hum. Reprod.* 1995; 10(4): 989–93. DOI 10.1093/oxfordjournals.humrep.a136083
10. Forstner D., Guettler J., Gauster M. Changes in maternal platelet physiology during gestation and their interaction with trophoblasts. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 10732. DOI: 10.3390/ijms221910732
11. Sato Y., Fujiwara H., Zeng B.X., Higuchi T. et al. Platelet-derived soluble factors induce human extravillous trophoblast migration and differentiation: platelets are a possible regulator of trophoblast infiltration into maternal spiral arteries. *Blood.* 2005; 106(2): 428–35. DOI: 10.1182/blood-2005-02-0491
12. Ludwig N., Hilger A., Zarbock A., Rossaint J. Platelets at the crossroads of pro-inflammatory and resolution pathways during inflammation. *Cells.* 2022; 11: 1957. DOI: 10.3390/cells11121957
13. Hilt Z.T., Pariser D.N., Ture S.K., Mohan A. et al. Platelet-derived β 2M regulates monocyte inflammatory responses. *JCI Insight.* 2019; 4(5): e122943. DOI: 10.1172/jci.insight.122943
14. Hamzeh-Cognasse H., Damien P., Nguyen K.A., Zeni F. et al Contribution of activated platelets to plasma IL-27 levels. *Crit. Care.* 2013; 17(1): 411. DOI: 10.1186/cc11925
15. Park D.-W., Yang K.-M. Hormonal regulation of uterine chemokines and immune cells. *Clin. Exp. Reprod. Med.* 2011; 38(4): 179–85. DOI: 10.5653/cepm.2011.38.4.179
16. Bódis J., Papp S., Vermes I., Sulyok E. et al. "Platelet-associated regulatory system (PARS)" with particular reference to female reproduction. *J. Ovarian Res.* 2014; 16(7): 55. DOI: 10.1186/1757-2215-7-55
17. Qi Q., Liu X., Zhang Q., Guo S.-W. Platelets induce increased estrogen production through NF- κ B and TGF- β 1 signaling pathways in endometriotic stromal cells. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 1281. DOI: 10.1038/s41598-020-57997-6
18. Dupuis M., Severin S., Noirrit-Esclassan E., Arnal J.-F. et al. Effects of estrogens on platelets and megakaryocytes. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(12): 3111. DOI: 10.3390/ijms20123111
19. Sedgwick A.E., D'Souza-Schorey C. The biology of extracellular microvesicles. *Traffic.* 2018; 19(5): 319–27. DOI: 10.1111/tra.12558
20. Heemskerck J.W.M., Mattheij N.J.A., Cosemans J.M.E.M. Platelet-based coagulation: different populations, different functions. *J. Thromb. Haemost.* 2013; 11(1): 2–16. DOI: 10.1111/jth.12045
21. Andreeva T., Komsa-Penkova R., Langari A., Krumova S. et al. Morphometric and nanomechanical features of platelets from women with early pregnancy loss provide new evidence of the impact of inherited thrombophilia. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(15): 7778. DOI: 10.3390/ijms22157778
22. Rajaratnam N., Ditlevsen N.E., Sloth J.K., Bæk R. et al. Extracellular vesicles: an important biomarker in recurrent pregnancy loss? *J. Clin. Med.* 2021; 10(12): 2549. DOI 10.3390/jcm10122549
23. Loguinova M., Pinegina N., Kogan V., Vagida M. et al. Monocytes of different subsets in complexes with platelets in patients with myocardial infarction. *Thromb. Haemost.* 2018; 118(11): 1969–81. DOI: 10.1055/s-0038-1673342
24. Павлов О.В., Чепанов С.В., Селютин А.В., Зайнулина М.С. и др. Определение и иммунофенотипирование тромбоцитарно-моноцитарных комплексов в периферической крови с помощью проточной цитофлуориметрии. *Медицинская иммунология.* 2021; 23(2): 401–10. [Pavlov O.V., Chepanov S.V., Selutin A.V., Zainulina M.S. et al. Flow cytometric detection and immunophenotyping of platelet-monocyte complexes in peripheral blood. *Medical Immunology.* 2021; 23(2): 401–10. (in Russian)]. DOI: 10.15789/1563-0625-FCD-2124
25. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных реакций. Часть 2. Тромбоциты как участники иммунных реакций. *Медицинская иммунология.* 2019; 21(1): 9–20. [Serebryanaya N.B., Shanin S.N., Fomicheva E.E., Yakutseni P.P. Blood platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions. Part 2. Thrombocytes as participants of immune reactions. *Medical Immunology.* 2019; 21(1): 9–20. (in Russian)]. DOI: 10.15789/1563-0625-2019-1-9-20
26. Тетруашвили Н.К., Кречетова Л.В., Сарибегова В.А., Вторушина В.В. и др. Динамика субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у пациенток с привычным выкидышем аллоиммунного генеза в течение беременности. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2017; 4: 28–36. [Tetruashvili N.K., Krechetova L.V., Saribegova V.A., Vtorushina V.V. et al. Dynamics of subpopulation structure of lymphocytes of peripheral blood at patients with a habitual abortion of alloimmunity genesis during pregnancy. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2017; 4: 28–36. (in Russian)]
27. Загайнова В.А., Коган И.Ю., Беспалова О.Н., Сельков С.А. и др. Роль периферических и эндометриальных НК-клеток при повторных репродуктивных потерях. *Акушерство и гинекология.* 2021; 7: 19–27. [Zagainova V.A., Kogan I.Yu., Bepalova O.N., Selkov S.A. et al. The role of peripheral and endometrial natural killer cells in recurrent reproductive losses. *Obstetrics and Gynecology.* 2021; 7: 19–27 (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2021.7.19-27
28. Михайлова В.А., Белякова К.Л., Сельков С.А., Соколов Д.И. Особенности дифференцировки NK-клеток: CD56dim и CD56bright NK-клетки во время и вне беременности. *Медицинская иммунология.* 2017; 19(1): 19–26. [Mikhailova V.A., Belyakova K.L., Selkov S.A., Sokolov D.I. Peculiarities of NK cells differentiation: CD56dim and CD56bright NK cells at pregnancy and in non-pregnant state. *Medical Immunology.* 2017; 19(1): 19–26. (in Russian)]. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-1-19-26
29. Михайлова В.А., Сельков С.А., Соколов Д.И. Фенотипические и функциональные характеристики NK-клеток при беременности. *Акушерство и гинекология.* 2011; 5: 4–9. [Mikhailova V.A.,

- Selkov S.A., Sokolov D.I. Phenotypic and functional characteristics of NK cells in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 2011; 5: 4–9. (in Russian)]
30. Du Y., Liu X., Guo S.-W. Platelets impair natural killer cell reactivity and function in endometriosis through multiple mechanisms. *Hum. Reprod.* 2017; 32(4): 794–810. DOI: 10.1093/humrep/dex014
 31. Cluxton C.D., Spillane C., O'Toole S.A., Sheils O. et al. Suppression of natural killer cell NKG2D and CD226 anti-tumour cascades by platelet cloaked cancer cells: implications for the metastatic cascade. *PLoS One*. 2019; 14(3): e0211538. DOI: 10.1371/journal.pone.0211538
 32. Scheuerer B., Ernst M., Dürbaum-Landmann I., Fleischer J. et al. The CXCL chemokine platelet factor 4 promotes monocyte survival and induces monocyte differentiation into macrophages. *Blood*. 2000; 95(4): 1158–66.
 33. Павлов О.В., Сельков С.А. Плацентарные макрофаги. Морфофункциональные характеристики и роль в гестационном процессе. СПб.: Эко-Вектор; 2018. 223 с. [Pavlov O.V., Selkov S.A. Placental macrophages. Morphofunctional characteristics and the role in gestation. SPb.: Eco-Vector; 2018. 223 p. (in Russian)]
 34. Вишнякова П.А., Ельчанинов А.В., Киселева В.В., Муминова К.Т. и др. Роль плацентарных макрофагов при физиологической беременности и преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2022; 4: 5–12. [Vishnyakova P.A., Elchaninov A.V., Kiseleva V.V., Muminova K.T. et al. The role of placental macrophages in physiological pregnancy and preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology*. 2022; 4: 5–12. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2022.4.5-12
 35. Tsao F.-Y., Wu M.-Y., Chang Y.-L., Wu C.-T. et al. M1 macrophages decrease in the decidua from normal pregnancies but not from spontaneous abortions or unexplained recurrent spontaneous abortions. *J. Formos. Med. Assoc.* 2018; 117(3): 204–11. DOI: 10.1016/j.jfma.2017.03.011
 36. Gudbrandsdottir S., Hasselbalch H.C., Nielsen C.H. Activated platelets enhance IL-10 secretion and reduce TNF- α secretion by monocytes. *J. Immunol.* 2013; 191(8): 4059–67. DOI: 10.4049/jimmunol.1201103
 37. Linke B., Schreiber Y., Picard-Willems B., Slattey P. et al. Activated platelets induce an anti-inflammatory response of monocytes/macrophages through cross-regulation of PGE2 and cytokines. *Mediators Inflamm.* 2017; 463216. DOI: 10.1155/2017/1463216
 38. Carestia A., Mena H.A., Olexen C.M., Wilczyński J.M.O. et al. Platelets promote macrophage polarization toward pro-inflammatory phenotype and increase survival of septic mice. *Cell Rep.* 2019; 28(4): 896–908. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.06.062
 39. Lisman T. Platelet-neutrophil interactions as drivers of inflammatory and thrombotic disease. *Cell Tissue Res.* 2018; 371(3): 567–76. DOI: 10.1007/s00441-017-2727-4
 40. Ivanova E., Kyurkchiev D., Altankova I., Dimitrov J. et al. CD83 monocyte-derived dendritic cells are present in human decidua and progesterone induces their differentiation in vitro. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2005; 53(4): 199–205. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2005.00266.x
 41. Wei R., Lai N., Zhao L., Zhang Z. et al. Dendritic cells in pregnancy and pregnancy-associated diseases. *Biomed. Pharmacother.* 2021; 133: 110921. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110921
 42. Singh M.V., Suwunnakorn S., Simpson S.R., Weber E.A. et al. Monocytes complexed to platelets differentiate into functionally deficient dendritic cells. *J. Leukoc. Biol.* 2021; 109(4): 807–20. DOI: 10.1002/JLB.3A0620-460RR
 43. Nishat S., Wuescher L.M., Worth R.G. Platelets enhance dendritic cell responses against *Staphylococcus aureus* through CD40-CD40L. *Infect. Immun.* 2018; 86(9): e00186–18. DOI: 10.1128/IAI.00186-18
 44. Wang W., Zhao Y., Zhou X., Sung N. et al. Dynamic changes in regulatory T cells during normal pregnancy, recurrent pregnancy loss, and gestational diabetes. *J. Reprod. Immunol.* 2022; 150: 103492. DOI: 10.1016/j.jri.2022.103492
 45. Кречетова Л.В., Ванько Л.В., Вторушина В.В., Николаева М.А. и др. Активация лимфоцитов в формировании иммунной толерантности у женщин с привычным выкидышем. *Биохимия*. 2020; 85(5): 682–94. [Krechetova L.V., Vanko L.V., Vtorushina V.V., Nikolaeva M.A. et al. Lymphocyte activation in the development of immune tolerance in women with recurrent pregnancy loss. *Biochemistry*. 2020; 85(5): 682–94. (in Russian)]. DOI: 10.1134/S0006297920050077
 46. Kushwah R., Hu J. Role of dendritic cells in the induction of regulatory T cells. *Cell Biosci.* 2011; 1(1): 20. DOI: 10.1186/2045-3701-1-20
 47. Кречетова Л.В., Хачатрян Н.А., Тетрушвили Н.К., Вторушина В.В. и др. Особенности фенотипа лимфоцитов периферической крови женщин с привычным выкидышем. *Акушерство и гинекология*. 2014; 10: 27–32. [Krechetova L.V., Khachatryan N.A., Tetruashvili N.K., Vtorushina V.V. et al. Specific features of peripheral blood lymphocyte phenotype in women with recurrent miscarriage. *Obstetrics and Gynecology*. 2014; 10: 27–32. (in Russian)]
 48. Rossaint J., Thomas K., Mersmann S., Skupski J. et al. Platelets orchestrate the resolution of pulmonary inflammation in mice by T reg cell repositioning and macrophage education. *J. Exp. Med.* 2021; 218(7): e20201353. DOI: 10.1084/jem.20201353
 49. Селютин А.В., Чепанов С.В., Павлов О.В., Корнюшина Е.А. и др. Роль тромбоцитарно-моноцитарных комплексов периферической крови в репродуктивных процессах и методы их исследования. *Акушерство и гинекология*. 2021; 8: 50–8. [Selyutin A.V., Chepanov S.V., Pavlov O.V., Kornushina E.A. et al. The role of peripheral blood platelet-monocyte aggregates in reproductive processes and their study methods. *Obstetrics and Gynecology*. 2021; 8: 50–8. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2021.8.50-58
 50. Jung J., Barron C. Elimination of HLA antibodies by platelet adsorption. *Immunohematology*. 2020; 36(1): 1–3.
 51. Placke T., Örgel M., Schaller M., Jung G. et al. Platelet-derived MHC class I confers a pseudonormal phenotype to cancer cells that subverts the antitumor reactivity of natural killer immune cells. *Cancer Res.* 2012; 72(2): 440–8. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1872
 52. Kumpel B.M., Monoussaka M.S. Placental immunology and maternal alloimmune responses. *Vox Sang.* 2012; 102(1): 2–12. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2011.01533.x
 53. Ferreira L.M.R., Meissner T.B., Tilburgs T., Strominger J.L. HLA-G: at the interface of maternal-fetal tolerance. *Trends Immunol.* 2017; 38(4): 272–86. DOI: 10.1016/j.it.2017.01.009
 54. Guettler J., Forstner D., Cvim G., Maninger S. et al. Maternal platelets pass interstices of trophoblast columns and are not activated by HLA-G in early human pregnancy. *J. Reprod. Immunol.* 2021; 144: 103280. DOI: 10.1016/j.jri.2021.103280 

Поступила / Received: 29.08.2022

Принята к публикации / Accepted: 22.09.2022

Об авторе / About the author

Жукова Анастасия Сергеевна / Zhukova, A.S. — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4590-3971. <https://orcid.org/0000-0003-1155-014X>. E-mail: anastasia.s.belyaeva@gmail.com

Ванько Людмила Викторовна / Vanko, L.V. — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 3088-3311. <https://orcid.org/0000-0003-1139-3797>. E-mail: l_vanko@oparina4.ru

Кречетова Любовь Валентиновна / Krechetova, L.V. — д. м. н., заведующая лабораторией клинической иммунологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 1201-4297. <https://orcid.org/0000-0001-5023-3476>. E-mail: k_lv@mail.ru

Хорошкеева Ольга Владимировна / Khoroshkeeva, O.V. — врач 2-го акушерского отделения патологии беременности ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 6815-9934. <https://orcid.org/0000-0002-5153-5422>. E-mail: o_khoroshkeeva@oparina4.ru

Тетрушвили Нана Карлосовна / Tetruashvili, 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



Эффективность дидрогестерона при угрожающем выкидыше: систематический обзор и метаанализ

Н.К. Тетруашвили¹ ✉, Е.В. Ших²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

² ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: проанализировать все исследования с использованием дидрогестерона при угрожающем выкидыше (УВ) и оценить влияние лечения дидрогестероном на частоту выкидышей у женщин с УВ.

Основные положения. Многолетний опыт в рамках множества клинических исследований подтверждает, что гестагены способствуют сохранению беременности в случае УВ. Дидрогестерон и прогестерон являются наиболее подходящими гестагенами для беременных женщин. Большой процент сохранения беременности высокого риска при использовании дидрогестерона обусловлен его химической структурой. Настоящий систематический обзор и метаанализ включает данные только рандомизированных исследований, в частности основанных на сравнении дидрогестерона с плацебо. Результаты демонстрируют, что в группе пациенток, получавших дидрогестерон, частота выкидышей была статистически значимо ниже, чем в группе женщин, получавших плацебо. Эти выводы коррелируют с предыдущими данными метаанализов и обзоров рандомизированных клинических исследований 2017–2021 гг., в которых дидрогестерон также значительно снижал риск потери беременности при угрожающем и привычном выкидыше. Более того, в крупнейшем прямом сравнительном рандомизированном исследовании IPD LOTUS (2020) продемонстрирована более высокая эффективность дидрогестерона, чем у микронизированного вагинального прогестерона.

Заключение. По результатам настоящего систематического обзора и метаанализа рандомизированных клинических исследований, основанных на сравнении дидрогестерона с плацебо, у пациенток, получавших дидрогестерон, частота выкидышей была статистически значимо ниже, чем у женщин, получавших плацебо. Применение дидрогестерона не только оправданный, но крайне необходимый компонент терапии привычной потери беременности.

Ключевые слова: угрожающий выкидыш, привычный выкидыш, невынашивание беременности, гестагены, дидрогестерон, прогестерон.

Вклад авторов: Тетруашвили Н.К. — разработка дизайна обзора, получение данных для анализа, написание текста рукописи, утверждение рукописи для публикации; Ших Е.В. — анализ полученных данных, рецензирование, финальное редактирование текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: Работа поддержана финансированием государственного задания «Разработка системы прогнозирования осложнений и исходов беременностей у женщин с привычным выкидышем» № 16-A21.

Для цитирования: Тетруашвили Н.К., Ших Е.В. Эффективность дидрогестерона при угрожающем выкидыше: систематический обзор и метаанализ. Докт.ру. 2022; 21(5): 53–61. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-53-61

Efficacy of Dydrogesterone in Threatened Miscarriage: a Systematic Review and Meta-analysis

Н.К. Tetruashvili¹ ✉, E.V. Shih²

¹ 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

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8 Trubetskaya Str., build. 2, Moscow, Russian Federation 119991

ABSTRACT

Objective of the Review: To review all studies using dydrogesterone in threatened miscarriage and to evaluate the effect of dydrogesterone treatment on miscarriage rates in women with miscarriage.

Key points. Many years of experience in many clinical studies confirm that progestogens contribute to the preservation of pregnancy in the event of a threatened miscarriage. Dydrogesterone and progesterone are the most suitable progestogens for pregnant women. The high result of dydrogesterone in high-risk pregnancy is due to its chemical structure. This systematic review and meta-analysis includes data only from randomized trials, in particular those based on comparisons of dydrogesterone with placebo. The results demonstrate that in the group of patients treated with dydrogesterone, the frequency of miscarriages was statistically significantly lower than in the group of patients treated with placebo. These findings correlate with previous data from meta-analyses and reviews of randomized clinical trials in 2017–2021, where dydrogesterone also significantly reduced the risk of pregnancy loss in threatened and recurrent miscarriage. Moreover, the largest direct comparative randomized study IPD LOTUS (2020) demonstrated a higher efficacy of dydrogesterone compared to micronized vaginal progesterone.

Conclusion. According to the results of this systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials based on the comparison of dydrogesterone with placebo, in the group of patients who received dydrogesterone, the frequency of miscarriages was statistically

✉ Тетруашвили Нана Картлосовна / Tetruashvili, N.K. — E-mail: tetrauly@mail.ru



significantly lower than in the group of patients who received placebo. The use of dydrogesterone is not only justified, but an essential component of the treatment of recurrent pregnancy loss.

Keywords: miscarriage, recurrent pregnancy loss, habitual miscarriage, progestagens, dydrogesterone, progesterone.

Contributions: Tetrushvili, N.K. — development of the design of the review, obtaining data for analysis, writing the text of the manuscript, approval of the manuscript for publication; Shih, E.V. — analysis of the findings, reviewing, final editing of the text of the manuscript.

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

Source of funding: This work was supported by the funding of the State Assignment No. 16-A21: “Development of a system for predicting complications and outcomes of pregnancy in women with recurrent miscarriage”.

For citation: Tetrushvili N.K., Shih E.V. Efficacy of Dydrogesterone in Threatened Miscarriage: a Systematic Review and Meta-analysis. Doctor.Ru. 2022; 21(5): 53–61. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-53-61

Угрожающий выкидыш (УВ) представляет собой клиническую ситуацию, сопровождающуюся кровотечением из половых путей с риском выкидыша или неразвивающейся беременности на ранних сроках. Согласно отечественным клиническим рекомендациям «Выкидыш», гестационный период до 22 недель подразделяется на преембриональный (до 4 недель 6 дней), эмбриональный (с 5 до 9 недель и 6 дней) и фетальный (с 10 до 21 недели и 6 дней)¹. Если у женщины с развивающейся беременностью до 22 недель появляются кровяные выделения из половых путей или признаки отслойки хориона/плаценты, по данным УЗИ, то это состояние считается «угрожающим выкидышем» [1]².

Кровотечение на ранних сроках встречается в 7–27% всех случаев беременности [1]. Около 15% клинически диагностированных беременностей заканчиваются выкидышем, что составляет примерно 23 млн выкидышей в год во всем мире [2]. И в большинстве случаев выкидыш происходит до 12 недель беременности [3]³.

При УВ оптимальная и своевременная терапия увеличивает шансы на сохранение беременности и живорождение. При УВ вероятность благоприятного прогноза достигает 85%, но зависит от срока беременности, возраста пациентки [4]⁴, а также от выбора гестагена и других факторов [5]⁵.

С учетом сложной демографической ситуации поиск наиболее эффективной терапии УВ для максимального количества женщин на сегодняшний день остается актуальной проблемой сообщества акушеров-гинекологов.

Важность прогестерона с физиологической точки зрения побудила исследователей и врачей рассматривать применение дополнительного прогестерона в течение ранних сроков беременности с целью предотвращения гестационных потерь у женщин с выкидышами в анамнезе и сохранения беременности у женщин, у которых началось кровотечение на ранних сроках [6].

Прогестины, или гестагены, — общее собирательное название подкласса стероидных гормонов, производимых в основном желтым телом яичников и частично корой надпочечников, а также плацентой [7].

Гестагены способствуют сохранению беременности в случае УВ вследствие недостаточности прогестерона. Это под-

тверждает многолетний опыт в рамках множества клинических исследований, проведенных за последние десятилетия.

Исторически сложилось так, что дидрогестерон (с момента его внедрения в практику в начале 1960-х годов) и прогестерон являются наиболее подходящими гестагенами для беременных женщин, так как представляют собой чистые агонисты рецепторов прогестерона [8, 9].

Данные последних прямых сравнительных исследований гестагенов демонстрируют более высокую эффективность дидрогестерона при беременности высокого риска, в том числе при УВ [10–12].

Дидрогестерон отличается от других гестагенов уникальностью своей молекулы. Он был получен в результате ультрафиолетового облучения прогестерона в 1950 году и представляет собой стереоизомер прогестерона, в котором атом водорода у 9-го атома углерода находится в β-положении, а метильная группа у 10-го атома — в положении α, то есть возникает обратная структура прогестерона (ретропрогестерон) [7, 12–14]. Кроме того, присутствует дополнительная двойная связь между атомами углерода 6 и 7, таким образом, вместо плоской стероидной структуры образуется «изогнутая» молекула с повышенной устойчивостью по сравнению с таковой у прогестерона [12–16]. Вышеперечисленные параметры приводят к более высокой селективности дидрогестерона к прогестероновым рецепторам и усилению гестагенной активности при минимальном воздействии на андрогенные, глюкокортикоидные и минералкортикоидные рецепторы или при его полном отсутствии [7, 12, 13, 17].

В отличие от прогестерона дидрогестерон характеризуется более высокой биодоступностью при пероральном приеме [7, 12, 13, 18], что совместно с его активностью и высокой специфичностью к прогестероновым рецепторам, а также эффективностью при относительно небольшой дозировке способствует уменьшению частоты побочных эффектов [12–14].

Дидрогестерон и прогестерон рекомендованы Российским обществом акушеров-гинекологов (РОАГ) в обновленных клинических рекомендациях «Выкидыш» (2021) и «Привычный выкидыш» (2022) с целью сохранения беременности. Актуальные клинические рекомендации РОАГ основаны на принципах доказательной медицины, отражают лучшие мировые и отечественные подходы, являясь консенсусной

¹ Привычный выкидыш. Клинические рекомендации РОАГ, 2022. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/%D0%BF%D1%80%D0%B8%D0%B2%D1%8B%D1%87%D0%BD%D1%8B%D0%B9-%D0%B2%D1%8B%D0%BA%D0%B8%D0%B4%D1%8B%D1%88-%D0%BA%D1%80-%D1%80%D1%84-2022/17100> (дата обращения — 15.05.2022).

² Там же.

³ Выкидыш (самопроизвольный аборт). Клинические рекомендации РОАГ, 2021. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/%D0%B2%D1%8B%D0%BA%D0%B8%D0%B4%D1%8B%D1%88-%D1%81%D0%B0%D0%BC%D0%BE%D0%BF%D1%80%D0%BE%D0%B8%D0%B7%D0%B2%D0%BE%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B9-%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D1%80%D1%82-%D0%BA%D0%BF-%D1%80%D1%84-2021/16962> (дата обращения — 15.05.2022).

⁴ Там же; Management of early pregnancy miscarriage. Clinical practice guideline. Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland and Directorate of Strategy and Clinical Programmes, Health Service Executive. April 2012, Guidel. 2014; 22 p.

⁵ Выкидыш (самопроизвольный аборт). Клинические рекомендации РОАГ...

позицией ведущих специалистов страны, и служат для оценки качества медицинской помощи в РФ [19].

При выборе терапии УВ врачам необходимо ориентироваться на национальные клинические рекомендации и принимать во внимание все существующие исследования [19]. Для того чтобы максимально увеличить шансы на сохранение беременности и рождение здорового ребенка, рекомендованные РОАГ гестагены — дидрогестерон и прогестерон — постоянно сравнивают с точки зрения эффективности на ранних сроках беременности.

С целью оценки влияния лечения дидрогестероном на частоту выкидышей у женщин с УВ проведен данный систематический обзор. Уникальность и ценность работы заключается в том, что ранее не проводился метаанализ с включением всех исследований с использованием дидрогестерона при УВ.

В октябре 2021 года нами проведен поиск статей на любом языке в журнальных базах данных DIALOG (включая PubMed, EMBASE) и DIMENSIONS (база данных научных открытий, содержащая более 50 млн полнотекстовых статей) по следующим критериям:

- оригинальные статьи с упоминанием дидрогестерона;
- отчеты, посвященные результатам клинических исследований;
- статьи, не относящиеся к обзорам, описаниям случаев, тезисам докладов на конференциях/собраниях, письмам, патентам, опросам и редакционным статьям.

Под описанием случая понимается публикация, в которой приводится случай одной пациентки. В обзоре могли быть использованы данные серий случаев (или серии клинических случаев), описывающие воздействие препарата и исходы у множества пациенток.

Проведена проверка каждого из отобранных источников, а также всех связанных с ними обзоров и метаанализов для получения дополнительных данных, которые можно было бы использовать в дальнейших клинических исследованиях.

Все рассмотренные статьи содержали описание исследований, которые были опубликованы в научной литературе. Поскольку вероятность публикации исследований для метаанализа может сопровождаться систематическими ошибками.

Итак, в обзор включены 55 клинических исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности применения дидрогестерона у женщин с УВ (рис., табл. 1).

Рис. Схема отбора и исключения статей для обзора и метаанализа

Fig. Selection and exclusion of articles for review and metaanalysis



Таблица 1 / Table 1

Клинические исследования, включенные в обзор
Clinical studies included into review

Исследование, страна	Лечение	Количество участниц	Рандомизированные исследования
<i>Плацебо-контролируемые исследования</i>			
Ehrenskjöld M.L. и соавт., Дания [20]	Дидрогестерон	72	Да
	Плацебо	81	
El-Zibdeh M.Y., Yousef L.T., Иордания [21]	Дидрогестерон	86	Да
	Плацебо	60	
Omar M.H. и соавт., Малайзия [22]	Дидрогестерон	74	Да
	Плацебо	80	
Pandian R.U., Малайзия [23]	Дидрогестерон	96	Да
	Плацебо	95	
Манухин И.Б. и соавт., Россия [24]	Дидрогестерон	45	Нет, наблюдательное
	Плацебо	41	
Li F.H., Китай [25]	Дидрогестерон	43	Нет, наблюдательное
	Плацебо	43	
Chan D.M.K. и соавт., Гонконг [26]	Дидрогестерон	203	Да
	Плацебо	203	
<i>Исследования с активным контролем</i>			
Czajkowski K. и соавт., Польша [27]	Дидрогестерон	24	Да
	Прогестерон интравагинально	29	
Vincze E. и соавт., Венгрия [28]	Дидрогестерон	86	Да
	Прогестерон интравагинально	63	
Siew J.Y.S. и соавт., Сингапур [29]	Дидрогестерон	59	Да
	Прогестерон интравагинально	59	

Исследование, страна	Лечение	Количество участниц	Рандомизированные исследования
Liu Y.Y., Китай [30]	Дидрогестерон	52	Нет, наблюдательное
	Прогестерон для приема внутрь	52	
Lin B.Z. и соавт., Китай [31]	Дидрогестерон	70	Нет, наблюдательное
	Прогестерон для приема внутрь	70	
Tian Y.H., Китай [32]	Дидрогестерон	56	Нет, наблюдательное
	Прогестерон для приема внутрь	56	
Lin J.F., Китай [33]	Дидрогестерон	30	Нет, наблюдательное
	Прогестерон для приема внутрь	30	
Ru L., Китай [34]	Дидрогестерон	50	Нет, наблюдательное
	Прогестерон для приема внутрь	50	
Zhang J.Y., Китай [35]	Дидрогестерон	388	Нет, наблюдательное
	Прогестерон для приема внутрь	388	
Hu H.Y., Китай [36]	Дидрогестерон	37	Нет, наблюдательное
	Прогестерон для приема внутрь	37	
Wu H.Q., Китай [37]	Дидрогестерон	36	Нет, наблюдательное
	Прогестерон для приема внутрь	36	
Yan W., Китай [38]	Дидрогестерон	55	Нет, наблюдательное
	Прогестерон для приема внутрь	55	
Ying J.J., Китай [39]	Дидрогестерон	73	Нет, наблюдательное
	Прогестерон для приема внутрь	73	
Chen W.L., Китай [40]	Дидрогестерон	42	Нет, наблюдательное
	Прогестерон для приема внутрь	42	
Qian Y.X., Китай [41]	Дидрогестерон	50	Нет, наблюдательное
	Прогестерон для приема внутрь	50	
Lu Y.X., Китай [42]	Дидрогестерон	50	Нет, наблюдательное
	Прогестерон для приема внутрь	50	
Chen L.H., Китай [43]	Дидрогестерон	40	Нет, наблюдательное
	Прогестерон для приема внутрь	40	
Huang L., Китай [44]	Дидрогестерон	30	Нет, наблюдательное
	Прогестерон для приема внутрь	30	
Chang M.Z., [45]	Дидрогестерон	50	Нет, наблюдательное
	Прогестерон для приема внутрь	50	
Chen J., Китай [46]	Дидрогестерон	31	Нет, наблюдательное
	Прогестерон для приема внутрь	31	
Li S.P., Китай [47]	Дидрогестерон	43	Нет, наблюдательное
	Прогестерон для приема внутрь	43	
Liu Y.Y., Китай [48]	Дидрогестерон	35	Нет, наблюдательное
	Прогестерон для приема внутрь	35	
Ye Q.C., Китай [49]	Дидрогестерон	30	Нет, наблюдательное
	Прогестерон для приема внутрь	30	
Lou C. и соавт., Китай [50]	Дидрогестерон	665	Нет, когортное исследование
	Прогестерон для приема внутрь	620	
Dong J.F., Китай [51]	Дидрогестерон	50	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	50	
He T.F., Китай [52]	Дидрогестерон	50	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	50	
Wei Y.L., Китай [53]	Дидрогестерон	60	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	56	
Dai Z.G., Китай [54]	Дидрогестерон	40	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	40	
Li J., Китай [55]	Дидрогестерон	62	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	57	
Chen L., Китай [56]	Дидрогестерон	40	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	40	

Исследование, страна	Лечение	Количество участниц	Рандомизированные исследования
Zeng R.H., Китай [57]	Дидрогестерон	68	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	68	
Zhang Z.H., Китай [58]	Дидрогестерон	55	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	55	
Wu Y.F., Китай [59]	Дидрогестерон	61	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	61	
Wu H.Q., Китай [60]	Дидрогестерон	58	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	58	
Li Y.Q., Китай [61]	Дидрогестерон	30	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	30	
Yao J., Китай [62]	Дидрогестерон	95	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	95	
Ding H.M., Китай [63]	Дидрогестерон	39	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	39	
Yu Y., Китай [64]	Дидрогестерон	34	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	34	
Chen L.Y., Cao H.X., Китай [65]	Дидрогестерон	50	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	50	
Xu H.N., Китай [66]	Дидрогестерон	60	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	60	
Chang D., Китай [67]	Дидрогестерон	45	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	45	
Zheng Y.M., Китай [68]	Дидрогестерон	47	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	47	
Zhang Z.H., Китай [69]	Дидрогестерон	50	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	50	
Zhang L., Li Y.X., Китай [70]	Дидрогестерон	42	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	42	
Huang X.J., Jiang C., Китай [71]	Дидрогестерон	30	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	30	
Hu Y.J., Китай [72]	Дидрогестерон	36	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	36	
Du Z., Китай [73]	Дидрогестерон	68	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	68	
Yu G.X., Китай [74]	Дидрогестерон	40	Нет, наблюдательное
	Прогестерон внутримышечно	40	

В этих исследованиях участвовали в общей сложности 7734 пациентки:

- 3911 женщин, получавших лечение дидрогестероном;
- 603 женщины, получавшие плацебо или не получавшие лечение;
- 3220 пациенток, получавших активное контрольное лечение прогестероном в лекарственных формах для приема внутрь, интравагинального или внутримышечного введения.

Поскольку данные рандомизированных исследований являются более надежными, проанализированы только рандомизированные исследования. В рамках данного проекта проведен метаанализ рандомизированных исследований, в которых дидрогестерон сравнивался с плацебо. Перед публикацией результатов осуществлен повторный поиск рандомизированных исследований в июле 2022 года, который подтвердил актуальность выбранной подборки статей.

Для проведения дальнейшего анализа получены значения разницы рисков выкидыша в группах лечения в рам-

ках каждого исследования и определены соответствующие 95% ДИ. При расчете общей разницы рисков групп лечения и соответствующего 95% ДИ использовали метод обратной дисперсии с фиксированными и случайными эффектами. Анализ выполнялся с помощью программного обеспечения R (версия 3.6.0, пакет meta).

МЕТААНАЛИЗ ТОЛЬКО РАДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ, В КОТОРЫХ ДИДРОГЕСТЕРОН СРАВНИВАЛСЯ С ПЛАЦЕБО

Найдены 5 рандомизированных исследований, содержащих сравнение дидрогестерона и плацебо (табл. 2), с участием 531 пациентки, получавшей дидрогестерон, и 519 пациенток, получавших плацебо. Модель с фиксированными и случайными эффектами показала близкие значения общей разницы рисков выкидыша в группах дидрогестерона и плацебо. По результатам обоих анализов выявлено статистически значимое значение *p*, указывающее на значимые различия между двумя группами по частоте выкидышей.

Метаанализ рандомизированных исследований, в которых дидрогестерон сравнивался с плацебо
Metaanalysis of randomized studies, where dydrogesterone was compared to placebo

Исследование	Исследуемая группа		Контрольная группа		Разница рисков (по вероятности выкидыша)	Общая разница рисков	95% довери- тельный интервал	Вес (фикси- рованные)	Вес (случайные)
	события	всего	события	всего					
Ehrenskjöld M.L. и соавт., 1967	14	72	23	81		-0,09	(-0,22; 0,04)	14,6%	12,8%
Omar M.H. и соавт., 2005	3	74	11	80		-0,10	(-0,18; -0,01)	14,7%	24,1%
El-Zibdeh M.Y., Yousef L.T., 2009	15	86	15	60		-0,08	(-0,21; 0,06)	13,5%	12,5%
Pandian R.U., 2009	12	96	27	95		-0,16	(-0,27; -0,05)	18,3%	17,0%
Chan D.M.K. и соавт., 2021	26	203	29	203		-0,01	(-0,08; 0,05)	38,9%	33,6%
Модель с фиксированными эффектами	-	531	-	519		-0,07	(-0,12; -0,03)	100,0%	-
Модель со случайными эффектами	-					-0,08	(-0,13; -0,02)	-	100,0%
Гетерогенность: $I^2 = 28\%$, $\tau^2 = 0,0010$, $p = 0,24$									

- Модель с фиксированными эффектами: -0,072 (95% ДИ: -0,117; -0,028), $p = 0,0014$.
- Модель со случайными эффектами: -0,076 (95% ДИ: -0,129; -0,023), $p = 0,0047$.

Следует отметить, что отрицательная величина разницы рисков и ее 95% ДИ, не включающий ноль, указывают на статистически значимо меньшую частоту выкидышей при применении дидрогестерона, чем при использовании плацебо.

Эти результаты коррелируют с предыдущими данными метаанализов и обзоров рандомизированных клинических исследований 2017–2021 гг., в которых дидрогестерон также значительно снижал риск потери беременности при угрожающем и привычном выкидыше [75–82]. Во включенных в Кокрейнские систематические обзоры исследованиях R.U. Pandian (2009) и A. Kumar и соавт. (2014) продемонстрировано, что при привычном выкидыше и УВ дидрогестерон статистически значимо увеличивает частоту живорождений (+10 и +16% соответственно). При этом статистически значимый результат получен для всех включенных пациентов, а не для отдельных подгрупп [23, 83].

Дидрогестерон в 2,1 раза повышает шанс сохранить беременность при УВ и в 2,4 раза уменьшает риск выкидыша по сравнению с плацебо. Но не все гестагены одинаково эффективны в снижении риска выкидыша и увеличении частоты живорождения при УВ [6, 78, 83–85]⁶.

В настоящее время меняется парадигма в планировании новых исследований — наибольший интерес вызывают прямые сравнительные исследования гестагенов, на которые сегодня целесообразно опираться при выборе препарата для терапии при беременности высокого риска.

Результаты крупнейшего прямого сравнительного рандомизированного исследования IPD LOTUS (2020), систематического обзора и метаанализа рандомизированных исследований по гестагенам для поддержки лютеиновой фазы в циклах ЭКО, выполненного в полном соответствии с актуальными международными требованиями к проведению клинических исследований и включившего более 2000 пациенток (номер исследования в базе PROSPERO [CRD42018105949]), свидетельствуют, что шанс наступления и сохранения беременности и шанс живорождения при применении дидрогестерона значимо выше, чем при использовании микронизированного прогестерона ($p = 0,0075$ и $p = 0,0214$ соответственно).

В исследовании доказана одинаковая безопасность дидрогестерона и микронизированного прогестерона для беременной и плода: не выявлено влияние гестагенов на частоту врожденных нарушений (в т. ч. врожденных пороков сердца) у детей [12]. Результаты показали, что пероральный дидрогестерон и вагинальный микронизированный прогестерон в первом триместре беременности в рекомендованных дозах оказывают минимальное действие

⁶ Серов В.Н. Комментарий к статье «Применение перорального гестагена у женщин с угрожающим выкидышем в первом триместре: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование». Акушерство и гинекология — online. Опубликовано 18.01.2021. URL: <https://aig-journal.ru/content/news/Primenenie-peroralnogo-gestagena-u-zhenshin-s-ugrojaushim-vykidyshem-v-pervom-trimestre-randomizirovannoe-dvoinoe-slepoe-placebo-kontroliruemoe-issledovanie-Kommentarii-redakcii.html> (дата обращения — 15.05.2022).

на показатели функции печени. В то же время многие пациентки предпочитают пероральное применение дидрогестерона вагинальному введению прогестерона, что может оказывать существенное влияние на выбор препарата [12].

Хороший результат лечения дидрогестероном при беременности высокого риска обусловлен его химической структурой. Дидрогестерон обладает более высокой биодоступностью при пероральном приеме, демонстрирует более высокую специфичность к прогестероновым рецепторам, чем у прогестерона [7, 12, 13, 17]. Дидрогестерон также не инактивируется антипрогестероновыми антителами, поэтому может оказывать свой эффект даже в тех случаях, когда обычный прогестерон неэффективен [7].

Отличительное фармакологическое свойство дидрогестерона — наличие иммуномодулирующего эффекта. В многочисленных исследованиях показано, что под влиянием дидрогестерона иммунокомпетентные клетки вырабатывают прогестерон-индуцированный блокирующий фактор, который, воздействуя на иммунные клетки в эндометрии, способствует нормализации иммунных взаимоотношений «эндометрий — эмбрион» и продукции большого количества факторов роста

и ангиогенеза, необходимых для физиологического развития беременности. В противном случае происходят активация лимфокин-активированных киллерных клеток с увеличением продукции провоспалительных цитокинов и стимуляция локальной тромбофилии, что ведет к отслойкам хориона, формированию ретрохориальных гематом и развитию плацентарной недостаточности, если беременность не прерывается [13].

Ранние потери беременности в большинстве наблюдений являются иммунообусловленными, поэтому применение дидрогестерона не только оправданный, но крайне необходимый компонент терапии привычной потери беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно результатам данного обзора, всех опубликованных к настоящему моменту клинических исследований и их мета-анализа, частота выкидышей при лечении дидрогестероном статистически значимо ниже, чем при применении плацебо. Эти данные подтверждают ранее опубликованные результаты по высокой эффективности дидрогестерона при беременности высокого риска для предотвращения акушерских осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hassan R., Baird D.D., Herring A.H., Olshan A.F. et al. Patterns and predictors of vaginal bleeding in the first trimester of pregnancy. *Ann. Epidemiol.* 2010; 20(7): 524–31. DOI: 10.1016/j.annepidem.2010.02.006
- Quenby S., Gallos I.D., Dhillon-Smith R.K., Podsek M. et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet.* 2021; 397(10285): 1658–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00682-6
- Тепруашвили Н.К., Агаджанова А.А. Ведение пациенток с одно- и многоплодной беременностью и привычным выкидышем в анамнезе. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2018; 2: 52–7. [Tetruashvili N.K., Agadzhanova A.A. Management of single and multiple pregnancy in women with habitual abortion. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2018; 2: 52–7. (in Russian)]
- Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., ред. *Акушерство: национальное руководство.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 1088 с. [Savelyeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E., eds. *Obstetrics: a national guide.* М.: GEOTAR-Media; 2018. 1088 p. (in Russian)]
- Тепруашвили Н.К. Привычный выкидыш. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2017; 4: 70–87. [Tetruashvili N.K. Recurrent abortion. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2017; 4: 70–87. (in Russian)]. DOI: 10.24411/2303-9698-2017-00010
- Coomarasamy A., Devall A.J., Cheed V., Harb H. et al. A randomized trial of progesterone in women with bleeding in early pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380(19): 1815–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1813730
- Ших Е.В. Фармакотерапия во время беременности. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 208 с. [Shih E.V. *Pharmacotherapy during pregnancy.* М.: GEOTAR-Media; 2019. 208 p. (in Russian)]
- Benagiano G., Carrara S., Filippi V. Safety, efficacy and patient satisfaction with continuous daily administration of levonorgestrel/ethinylestradiol oral contraceptives. *Patient Prefer. Adherence.* 2009; 3: 131–43. DOI: 10.2147/ppa.s3692
- Schindler A.E., Campagnoli C., Druckmann R., Huber J. et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas.* 2008; 61(1–2): 171–80. DOI: 10.1016/j.maturitas.2008.11.013
- Kale A.R., Kale A.A., Yelikar K. A comparative, randomized control trial in patients of per vaginal bleeding comparing efficacy of oral dydrogesterone versus vaginal progesterone in successful pregnancy outcome for patients with recurrent pregnancy loss. *J. Obstet. Gynecol. India.* 2021; 71(6): 591–5. DOI: 10.1007/s13224-021-01473-2
- Астраханцева М.М., Мясоедова А.И., Бреусенко Л.Е., Шалина Р.И. и др. Невынашивание беременности. Возможности лечения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2021; 20(2): 75–84. [Astrakhanseva M.M., Myasoutova A.I., Breusenko L.E., Shalina R.I. et al. *Pregnancy loss. Treatment options. Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2021; 20(2): 75–84. (in Russian)]. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-75-84
- Griesinger G., Blockeel C., Kahler E., Pexman-Fieth C. et al. Dydrogesterone as an oral alternative to vaginal progesterone for IVF luteal phase support: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *PLoS One.* 2020; 15(11): e0241044. DOI: 10.1371/journal.pone.0241044
- Ших Е.В. Клинико-фармакологические аспекты применения дидрогестерона для сохранения беременности. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2010; 4(2): 6–9. [Shikh E.V. *Clinical-pharmacological aspects of the use of dydrogesterone in pregnancy maintenance. Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2010; 4(2): 6–9. (in Russian)]
- Griesinger G., Tournaye H., Macklon N., Petraglia F. et al. Dydrogesterone: pharmacological profile and mechanism of action as luteal phase support in assisted reproduction. *Reprod. Biomed. Online.* 2019; 38(2): 249–59. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.11.017
- Schindler A.E., Campagnoli C., Druckmann R., Huber J. et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas.* 2003; 46(suppl.1): S7–16. DOI: 10.1016/j.maturitas.2003.09.014
- Colombo D., Ferraboschi P., Prestileo P., Toma L. A comparative molecular modeling study of dydrogesterone with other progestational agents through theoretical calculations and nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2006; 98(1): 56–62. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2005.07.009
- Rižner T.L., Brožič P., Doucette C., Turek-Etienne T. et al. Selectivity and potency of the retroprogesterone dydrogesterone in vitro. *Steroids.* 2011; 76(6): 607–15. DOI: 10.1016/j.steroids.2011.02.043
- Stanczyk F.Z., Hapgood J.P., Winer S., Mishell D.R. Jr. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocr. Rev.* 2013; 34(2): 171–208. DOI: 10.1210/er.2012-1008
- Тепруашвили Н.К., Серов В.Н. Гестагены при беременности высокого риска. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2022; 10(2): 31–8. [Tetruashvili N.K., Serov V.N. *Gestagens in high-risk pregnancy. Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2022; 10(2): 31–8. (in Russian)]. DOI: 10.33029/2303-9698-2022-10-2-31-38
- Ehrenschild M.L., Bondo B., Weile F. Treatment of threatened abortion with dydrogesterone. *Ugeskr. Laeg.* 1967; 129(50): 1678–1679. [Article in Danish]
- El-Zibdeh M.Y., Yousef L.T. Dydrogesterone support in threatened miscarriage. *Maturitas.* 2009; 65(suppl.1): S43–6. DOI: 10.1016/j.maturitas.2009.11.013

22. Omar M.H., Mashita M.K., Lim P.S., Jamil M.A. Dydrogesterone in threatened abortion: pregnancy outcome. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005; 97(5): 421–5. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2005.08.013
23. Pandian R.U. Dydrogesterone in threatened miscarriage: a Malaysian experience. *Maturitas.* 2009; 65(suppl.1): S47–50. DOI: 10.1016/j.maturitas.2009.11.016
24. Геворкян М.А., Манухин И.Б., Манухина Е.И., Студёная Л.Б. Эффективность Дюфастона в лечении угрозы прерывания ранних сроков беременности. *Проблемы репродукции.* 2004; 10(6): 63–64. [Gevorkyan M.A., Manukhin I.B., Manukhina E.I., Studenaya L.B. Efficiency of Duphaston in treating threatened miscarriage in early stages of pregnancy. *Problems of Reproduction.* 2004; 10(6): 63–64. (in Russian)]
25. Li F.H. Evaluation of the effectiveness of progesterone in the prevention or treatment of pregnancy diseases. *China Foreign Med. Treat.* 2018; 34: 41–3. [Article in Chinese]
26. Chan D.M.K., Cheung K.W., Ko J.K.Y., Yung S.S.F. et al. Use of oral progestogen in women with threatened miscarriage in the first trimester: a randomized double-blind controlled trial. *Hum. Reprod.* 2021; 36(3): 587–95. DOI: 10.1093/humrep/deaa327
27. Czajkowski K., Sienko J., Mogilinski M., Bros M. et al. Uteroplacental circulation in early pregnancy complicated by threatened abortion supplemented with vaginal micronized progesterone or oral dydrogesterone. *Fertil. Steril.* 2007; 87(3): 613–18. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.07.1506
28. Vincze E., Molnár B.G., Földesi I., Pál A. Treatment possibilities for threatened abortion using progesterone and progesterone-type drugs. *J. Hungarian Gynaecol.* 2006; 69: 281–4.
29. Siew J.Y.S., Allen J.C., Hui C.Y.Y., Ku C.Wai. et al. The randomized controlled trial of micronized progesterone and dydrogesterone (TRoMaD) for threatened miscarriage. *Eur. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 228: 319–24. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.07.028
30. Liu Y.Y. A randomized controlled study of dydrogesterone and progesterone capsules in the treatment of threatened abortion. *Chinese J. Convalescent Med.* 2016; 25(02): 214–15. [Article in Chinese]
31. Lin B.Z., Guo S.Y., Chen L.F. A randomized controlled study of dydrogesterone and progesterone in the treatment of threatened abortion. *China Pract. Med.* 2015; 10(34): 108–9. [Article in Chinese]
32. Tian Y.H. Clinical effect of dydrogesterone and progesterone on threatened abortion. *J. QiQihar University of Medicine.* 2015; 36(21): 3194–5. [Article in Chinese]
33. Lin J.F. To explore the clinical efficacy of dydrogesterone in the treatment of threatened abortion. *North. Pharmacy.* 2013; 10(02): 25–6. [Article in Chinese]
34. Ru L. Clinical analysis of dydrogesterone in the treatment of threatened abortion. *China Health Care Nutr.* 2014; 24(3): 1691–2. [Article in Chinese]
35. Zhang J.Y. Clinical observation on 388 cases of threatened abortion treated with dydrogesterone. *China Pharmacist.* 2014; 17(06): 1006–7. [Article in Chinese]
36. Hu H.Y. Comparison of the efficacy and safety of dydrogesterone and progesterone in the treatment of threatened abortion. *Good Health for All.* 2015; 9(19): 121–2. [Article in Chinese]
37. Wu H.Q. Comparison of the clinical effect of dydrogesterone and progesterone capsule in the treatment of threatened abortion. *Prescription Drugs in China.* 2015; 13(07): 77–8. [Article in Chinese]
38. Yan W. Comparison of efficacy between dydrogesterone and progesterone in the treatment of threatened abortion. *Contemporary Med. Forum.* 2008; 16(22): 47–8. [Article in Chinese]
39. Yin J.J. Efficacy analysis of dydrogesterone in the treatment of early threatened abortion. *Med. Forum.* 2018; 22(34): 4813–15. [Article in Chinese]
40. Chen W.L. Comparison of the clinical effect of dydrogesterone and progesterone capsules in the treatment of threatened abortion. *Med. Informatics.* 2016; 29(18): 141–2. [Article in Chinese]
41. Qian Y.X. Comparative analysis of the clinical efficacy of dydrogesterone and progesterone capsules in the treatment of threatened abortion. *Jia You Yun Bao.* 2020; 2(6): 54–5. [Article in Chinese]
42. Lu Y.X. Comparative analysis of the efficacy of dydrogesterone and progesterone capsules in the treatment of threatened abortion. *Chinese Baby.* 2020; 1: 110. [Article in Chinese]
43. Chen L.H. Observation on the efficacy and Adverse reactions of dydrogesterone in the treatment of threatened abortion. *Health Horizon.* 2020; 5: 112. [Article in Chinese]
44. Huang L. A comparative study of dydrogesterone and progesterone capsules in the treatment of threatened abortion. *Shanghai Med. Pharmaceut. J.* 2019; 40(22): 24–5. [Article in Chinese]
45. Chang M.Z. Comparison of the clinical effect of dydrogesterone and progesterone capsule in the treatment of threatened abortion. *J. North. Pharmacy.* 2019; 16(1): 21. [Article in Chinese]
46. Chen J. Analysis of the clinical efficacy of progesterone capsule and dydrogesterone in the treatment of threatened abortion. *Health Guide.* 2017; 38: 27. [Article in Chinese]
47. Li S.P. Study on the value of dydrogesterone and progesterone capsules in the treatment of threatened abortion. *Clin. Laboratory J.* 2017; 6(02): 166–7. [Article in Chinese]
48. Liu Y.Y. Clinical value analysis of dydrogesterone and progesterone capsules in the treatment of threatened abortion. *Drug Evaluation.* 2016; 13(23): 46–8. [Article in Chinese]
49. Ye Q.C. Comparison of the efficacy of dydrogesterone and progesterone in the treatment of threatened abortion. *Med. Inform.* 2016; 29(11): 212–13. [Article in Chinese]
50. Lou C., Wang C., Zhao Q., Jin F. Effect of dydrogesterone and progesterone on threatened miscarriage due to corpus luteum insufficiency. *Am. J. Transl. Res.* 2021; 13(5): 4544–52.
51. Dong J.F. Observation on the efficacy of dydrogesterone and progesterone in the treatment of threatened abortion. *China Modern Med.* 2011; 18(18): 77–8. [Article in Chinese]
52. He T.F. Observation on the curative effect of dydrogesterone and progesterone on threatened abortion. *China Foreign Med. Treat.* 2012; 31(21): 101. [Article in Chinese]
53. Wei Y.L. Clinical comparison of dydrogesterone and progesterone in the treatment of threatened abortion. *Chinese J. Clin. Rational Drug Use.* 2013; 6(16): 38–9. [Article in Chinese]
54. Dai Z.G. Comparison of the efficacy of dydrogesterone and progesterone in the treatment of threatened abortion. *Chinese J. Clin. Rational Drug Use.* 2013; 6(13): 99–100. [Article in Chinese]
55. Li J. Clinical comparison of dydrogesterone and progesterone in the treatment of threatened abortion. *Nat. Med. Front. China.* 2013; 8(23): 69–70. [Article in Chinese]
56. Chen L. Observation on the implementation effect of dydrogesterone and progesterone in the treatment of threatened abortion. *Health Care Today.* 2013; 7: 42. [Article in Chinese]
57. Zeng R.H. Observation on the efficacy of dydrogesterone and progesterone in the treatment of threatened abortion. *J. Gannan Medical University.* 2014; 34(02): 280–2. [Article in Chinese]
58. Zhang Z.H. Clinical efficacy of dydrogesterone and progesterone in the treatment of threatened abortion. *J. Med. Theory Pract.* 2015; 28(11): 1509–10. [Article in Chinese]
59. Wu Y.F. Observation on the efficacy of dydrogesterone and progesterone in the treatment of threatened abortion. *World Health Digest.* 2014; 22: 104–5. [Article in Chinese]
60. Wu H.Q. Observation on the curative effect of dydrogesterone and progesterone on threatened abortion. *Med. Informatics.* 2015; 25: 330–1. [Article in Chinese]
61. Li Y.Q. Clinical comparison of dydrogesterone and progesterone in the treatment of threatened abortion. *Yiyao Qianyan.* 2016; 6(31): 109–10. [Article in Chinese]
62. Yao J. Comparative analysis of clinical efficacy of dydrogesterone and progesterone in the treatment of threatened abortion. *Chinese J. Modern Drug Application.* 2017; 19: 137–8. [Article in Chinese]
63. Ding H.M. Observation on the efficacy of dydrogesterone and progesterone in the treatment of threatened abortion. *Psychol. Doctor.* 2017; 23(25): 64–5. [Article in Chinese]
64. Yu Y. Analysis of the application value of dydrogesterone in the treatment of early threatened abortion. *Contemporary Med.* 2017; 28: 31–3. [Article in Chinese]
65. Chen L.Y., Cao H.X. Effect of dydrogesterone tablets in the treatment of threatened abortion and its influence on pregnancy outcome. *Chinese Foreign Med. Res.* 2018; 16(21): 4–7. [Article in Chinese]
66. Xu H.N. A comparative study on the effect of dydrogesterone and progesterone in the treatment of threatened abortion. *J. Shanxi College of Traditional Chinese Medicine.* 2018; 2: 47–8. [Article in Chinese]

67. Chang D. Clinical effect of dydrogesterone in the treatment of threatened abortion. *Chinese J. Modern Drug Application*. 2020; 14(03): 172–3. [Article in Chinese]
68. Zheng Y.M. Clinical effect of dydrogesterone in the treatment of threatened abortion. *Guide China Med*. 2019; 17(12): 119–20. [Article in Chinese]
69. Zhang Z.H. An analysis of the efficacy and safety of dydrogesterone tablets in the treatment of threatened abortion. *Health Friend*. 2019; 17: 139. [Article in Chinese]
70. Zhang L., Li Y.X. Clinical efficacy and safety of dydrogesterone and progesterone in the treatment of threatened abortion. *Chinese Baby*. 2019; 2: 132. [Article in Chinese]
71. Huang X.J., Jiang C. Clinical efficacy of dydrogesterone and progesterone in the treatment of threatened abortion. *Chinese Baby*. 2019; 9: 25. [Article in Chinese]
72. Hu Y.J. Comparison of clinical efficacy of dydrogesterone and progesterone in the treatment of threatened abortion. *J. Med. Theory Pract*. 2019; 32(17): 2785–6. [Article in Chinese]
73. Du Z. Comparison of the clinical efficacy of dydrogesterone and progesterone in the treatment of threatened abortion. *Health Friend*. 2019; 4: 20. [Article in Chinese]
74. Yu G.X. Comparison of the curative effect of dydrogesterone and progesterone in treating threatened abortion. *Chinese Baby*. 2018; 10: 120. [Article in Chinese]
75. Wahabi H.A., Fayed A.A., Esmaeil S.A., Bahkali K.H. Progesterone for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2018; 8(8): CD005943. DOI: 10.1002/14651858.CD005943.pub5
76. Wang X.X., Luo Q., Bai W.P. Efficacy of progesterone on threatened miscarriage: difference in drug types. *J. Obstet. Gynaecol. Res*. 2019; 45(4): 794–802. DOI: 10.1111/jog.13909
77. Lee H.J., Park T.C., Kim H.J., Norwitz E. et al. The influence of oral dydrogesterone and vaginal progesterone on threatened abortion: a systematic review and meta-analysis. *Biomed. Res. Int*. 2017; 2017: 3616875. DOI: 10.1155/2017/3616875
78. Carp H.J.A. Progesterone and pregnancy loss. *Climacteric*. 2018; 21(4): 380–4. DOI: 10.1080/13697137.2018.1436166
79. Haas D.M., Hathaway T.J., Ramsey P.S. Progesterone for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2019; 11: CD003511. DOI: 10.1002/14651858.CD003511.pub5
80. Saccone G., Schoen C., Franasiak J.M., Scott R.T. Jr et al. Supplementation with progesterone in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Fertil. Steril*. 2017; 107(2): 430–8.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.031
81. Li L., Zhang Y., Tan H., Bai Y. et al. Effect of progesterone for women with threatened miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2020; 127(9): 1055–63. DOI: 10.1111/1471-0528.16261
82. Zhao H., He W., Yang Z. A pairwise and network meta-analysis comparing the efficacy and safety of progesterone in threatened abortion. *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2022; 156(3): 383–93. DOI: 10.1002/ijgo.13707
83. Kumar A., Begum N., Prasad S., Aggarwal S. et al. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Fertil. Steril*. 2014; 102(5): 1357–63.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.1251
84. Coomarasamy A., Williams H., Truchanowicz E., Seed P.T. et al. A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages (PROMISE). *N. Engl. J. Med*. 2015; 373(22): 2141–8. DOI: 10.1056/NEJMoa1504927
85. Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А. Дидрогестерон в лечении угрожающего и привычного выкидыша. *Медицинский совет*. 2018; 13: 68–72. [Tetruashvili N.K., Agadzhanova A.A. Dydrogesterone in the treatment of the threatened and habitual miscarriage. *Medical Council*. 2018; 13: 68–72. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-13-68-72

Поступила / Received: 02.09.2022

Принята к публикации / Accepted: 21.09.2022

Об авторах / About the authors

Тетруашвили Нана Картлосовна / Tetruashvili, 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

Ших Евгения Валерьевна / Shih, E.V. — д. м. н., профессор, директор Института профессионального образования, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 2397-8414. <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>. E-mail: shikh_e_v@staff.sechenov.ru



Особенности абдоминального родоразрешения при преждевременных родах в стационаре 3-го уровня в г. Душанбе

Ф.Р. Ишан-Ходжаева

ГУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан; Республика Таджикистан, г. Душанбе

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить влияние частоты кесарева сечения на перинатальные исходы преждевременных родов (ПР) в стационаре 3-го уровня на основании коэффициента эффективности кесарева сечения.

Дизайн: ретроспективное групповое исследование.

Материалы и методы. Проведен анализ историй ПР женщин, родоразрешенных путем кесарева сечения в 2021 году в ГУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, а также данных годовых отчетов по городу Душанбе и по учреждению.

Результаты. В стационаре 3-го уровня каждые третьи ПР происходят путем кесарева сечения. Показано, что удельный вес перинатальной смертности (ПС) при ПР в 5,5 раза выше, чем при срочных родах: 84,6 против 15,4%. При экстремально ранних ПР (ЭРПР) путем кесарева сечения удельный вес ПС был статистически значимо выше удельного веса выживаемости новорожденных: $95 \pm 4,9\%$ против $5 \pm 4,9\%$ ($p < 0,001$). Коэффициент эффективности кесарева сечения в стационаре 3-го уровня низкий (0,3) за счет превалирования ПС над выживанием новорожденных при ЭРПР и РПР при родах абдоминальным путем.

Заключение. Поиск резервов снижения частоты кесарева сечения в 10-й группе по шкале М. Робсона необходимо проводить именно среди пациенток с ЭРПР и РПР.

Ключевые слова: преждевременные роды, кесарево сечение, шкала Робсона, коэффициент эффективности кесарева сечения.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Работа выполнялась в соответствии с планом НИР ГУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан.

Для цитирования: Ишан-Ходжаева Ф.Р. Особенности абдоминального родоразрешения при преждевременных родах в стационаре 3-го уровня в г. Душанбе. Доктор.Ру. 2022; 21(5): 62–66. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-62-66



Peculiarities of Abdominal Delivery of Preterm Labor in the 3rd Level Hospital in Dushanbe City

F.R. Ishan-Khojaeva

State Institution "Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Perinatology" of the Ministry of Health and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan; 31 Mirzo Tursunzade Str., Dushanbe, Republic of Tajikistan 734002

ABSTRACT

Study Objective: To assess the impact of caesarean section rate on perinatal outcomes of preterm birth (PB) in a level 3 hospital based on the caesarean section efficiency ratio.

Study Design: Retrospective group study.

Materials and Methods. An analysis was made of the PB histories of women delivered by caesarean section in 2021 at the State Institution "Scientific Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Perinatology" of the Ministry of Health and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan, as well as data from annual reports for the city of Dushanbe and for the institution.

Study Results. In a level 3 hospital, every third delivery is by caesarean section. It has been shown that the proportion of perinatal mortality (PM) in PD is 5.5 times higher than in urgent delivery: 84.6 vs. 15.4%. In extremely early PD (EEPb) by caesarean section, the proportion of PM was statistically significantly higher than the proportion of neonatal survival: $95 \pm 4.9\%$ vs. $5 \pm 4.9\%$ ($p < 0,001$). The efficiency ratio of caesarean section in the 3rd level hospital is low (0.3) due to the high relative contribution of caesarean sections for EEPD and EPB to the total number of cesarean sections and the prevalence of PM over neonatal survival for EEPB and EPB.

Conclusion. The search for reserves to reduce the frequency of caesarean section in group 10 on the M. Robson scale should be carried out among patients with EEPB and EPB.

Keywords: preterm birth, caesarean section, Robson score, caesarean section efficiency ratio.

Conflict of interest: The author declares that she does not have any conflict of interests.

The work was carried out in accordance with the research plan of the State Institution "Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Perinatology" of the Ministry of Health and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan.

For citation: Ishan-Khojaeva F.R. Peculiarities of Abdominal Delivery of Preterm Labor in the 3rd Level Hospital in Dushanbe City. Doctor.Ru. 2022; 21(5): 62–66. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-62-66

✉ Ишан-Ходжаева Фарангис Рустамовна / Ishan-Khojaeva, F.R. — E-mail: tniagip@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Преждевременные роды (ПР) представляют собой серьезную социально-экономическую проблему во всем мире. Частота ПР в мировом масштабе в последние годы не имеет тенденции к снижению. ПР более распространены в странах с низким и средним уровнем развития, чем в развитых странах. В структуре причин перинатальной смертности (ПС) и неонатальной заболеваемости осложнения недоношенности занимают ведущие позиции [1–5].

Рост частоты кесарева сечения (КС), в том числе при ПР, вызывает озабоченность организаторов здравоохранения и акушерских сообществ различных стран. По данным новостного ресурса ООН (2021), за последние 30 лет распространенность КС в мире возросла с 7 до 21%. При этом она различается в разных странах, а в пределах одной страны — в разных регионах и стационарах разного уровня. Актуальным является изучение целесообразности КС при ПР в различные сроки гестации [2, 6–10].

Согласно данным доказательной медицины, повышение частоты КС больше 10% не улучшает акушерские и перинатальные исходы. Однако эти цифры не учитывают уровень учреждений. Кроме того, указанный принцип, принимающий во внимание наилучшие научные доказательства, не учитывает важность индивидуальных подходов в практическом акушерстве [11–14].

Отсутствие стандартизированной системы сравнительного анализа данных по частоте КС, имеющего практическую значимость, препятствуют пониманию тенденций в этой области. Для получения более объективного представления об эффективности сформировавшихся практик и выявления резерва для улучшения качества акушерской помощи в 2015 г. ВОЗ рекомендовала производить анализ частоты КС с использованием 10-групповой классификации КС, предложенной М. Робсоном. В последующем проведен ряд исследований с целью поиска резервов снижения частоты КС [11, 14–17].

Обоснованность проведения операции при анализе в группах резерва снижения частоты КС невозможна, а по анализу показаний, указанных в историях родов, не всегда убедительна. Если следовать принципу, что КС признано мерой сохранения здоровья матери и ребенка, то необходимы другие объективные инструменты оценки обоснованности его частоты в учреждениях. Проведены исследования, в которых определен коэффициент эффективности КС (КЭК) с использованием показателей частоты КС и ПС в конкретном учреждении и в конкретном регионе [7, 18].

В то же время деятельность акушеров должна быть направлена не только на снижение распространенности КС в интересах матери, но и на обеспечение безопасности в тех случаях, когда КС показано. Несмотря на реальные успехи в области оперативного родоразрешения, многие аспекты КС при ПР остаются контрверсионными — взаимосвязь частоты КС с материнской смертностью и ПС, частотой послеоперационных осложнений (кровотечений и гнойно-септических осложнений), в том числе при преждевременном родоразрешении.

Цель исследования: оценить влияние частоты КС на перинатальные исходы ПР в стационаре 3-го уровня на основании КЭК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй ПР женщин, родоразрешенных путем КС в 2021 году в ГУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии» Министерства здравоохранения и социальной защиты

населения Республики Таджикистан, данных годовых отчетов по городу Душанбе и по ГУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан.

Для выполнения исследования использована классификация М. Робсона, предусматривающая выделение 10 групп, она применяется по рекомендациям ВОЗ (2015). Для правильной сортировки проведенных родов с помощью классификации М. Робсона учитывают следующие характеристики: паритет, КС в анамнезе, начало родов (спонтанные или индуцированные), количество плодов, срок гестации, положение и предлежание плода.

Мы также подсчитали показатель ПС, который рассчитывается как отношение числа мертворожденных, а также умерших в первые 7 суток жизни к общему числу родившихся живыми и мертвыми, выраженное в промиле (‰).

Подсчет КЭК нами произведен по формуле:

$$КЭК = \frac{\text{Частота КС в стране (\%)} \times \text{ПС в стране (‰)}}{\text{Частота КС исследуемого региона или РВУ (\%)} \times \text{ПС исследуемого региона или РВУ}^2 \text{ (‰)}} \times 10,$$

где КС — кесарево сечение, ПС — перинатальная смертность, РВУ — родовспомогательное учреждение.

Коэффициент, равный 2 и более, считают отличным, от 1,5 до 2 — хорошим, от 1 до 1,5 — удовлетворительным, менее 1 — плохим [1, 15].

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью прикладного пакета SPSS 17.0 (IBM SPSS Statistics, США). Для относительных величин вычислены доли (%). Сравнительный анализ осуществляли с использованием критерия χ^2 . Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 2021 году в изученном стационаре зарегистрированы 9989 родов, родились живыми 10 015 новорожденных. Среди них двоен — 163, троен — 9 и одна пятерня. Зарегистрированы 107 случаев мертворождений и 264 случая ранней неонатальной смерти.

В весовой категории от 500 г до 1000 г родились живыми 95 (90 новорожденных умерли в раннем неонатальном периоде) и мертвыми 64 ребенка. При подсчете показателей ПС и КЭК случаи ПС детей весовой категории от 500 г до 1000 г не учитывались. В статистику ПС вошли 217 случаев (21,4‰), из них мертворождений — 107 (10,6‰), ранней неонатальной смертности — 110 (10,8‰).

Частота КС по всем учреждениям г. Душанбе в 2021 году составила 12,6%, ПС — 18,6‰. Распространенность КС в изученном учреждении в 2021 году — 1846 (18,5%), ПС — 21,4‰.

Таким образом, частота КС в изученном стационаре 3-го уровня превысила таковую по г. Душанбе. КЭК в изученном учреждении составил 0,3, что соответствует плохому значению (менее 1).

Дальнейший анализ проведен с включением всех случаев ПС начиная с 22 недель гестации. Количество случаев ПС среди всех случаев перинатальной гибели плодов и новорожденных при срочных и запоздалых родах составило 15,4% (57 из 371), при ПР — 84,6% (314 из 371). Удельный вес ПС при ПР в 5,5 раза превышал соответствующий показатель при срочных родах.

В связи с этим мы сочли целесообразным проанализировать вклад в ПС в учреждении 3-го уровня абдоминальных ПР

и, используя классификацию М. Робсона, определить резервы снижения частоты КС в изученном стационаре.

Среди женщин, родоразрешенных абдоминально в изученном стационаре в 10-й группе (женщины с одноплодной беременностью, с головным предлежанием плода, гестационным сроком менее 37 нед, в т. ч. пациентки с рубцом на матке) КС проведено в 282 случаях из 885 ПР. Таким образом, доля КС при ПР в 2021 году — 31,9%, т. е. при каждом третьих ПР производили КС. Относительный вклад 10-й группы в общее количество КС составил 15,2% (282 из 1858).

Анализ распределения женщин с ПР по гестационному сроку, родоразрешенных путем КС, показал, что с увеличением срока гестации частота КС возрастает: при экстремально ранних ПР (ЭРПР) она составила $7,1 \pm 1,5\%$, при ранних ПР (РПР) — $12,4 \pm 1,9\%$, при ПР — $24,5 \pm 2,9\%$, при поздних ПР (ППР) — $56,0 \pm 2,9\%$. Установлено статистически значимое повышение удельного веса КС при ППР по сравнению с таковым у беременных на других гестационных сроках (табл. 1).

Таблица 1 / Table 1

Распределение женщин с абдоминальными преждевременными родами по гестационному сроку

Distribution of women with preterm abdominal delivery depending on gestation period

Срок беременности, недели	Количество женщин, n (%)
22–27	20 ($7,1 \pm 1,5$)*
28–30	35 ($12,4 \pm 1,9$)*
31–34	69 ($24,5 \pm 2,9$)**
35–37	158 ($56,0 \pm 2,9$)
Всего	282 (100,0)

Примечание: отличия от женщин с родами в 35–37 недель статистически значимы: (*) — $p < 0,01$; (**) — $p < 0,05$.

Note. Differences vs. delivery on week 35–37 are statistically significant: (*) — $p < 0.01$; (**) — $p < 0.05$.

Самым распространенным показанием к КС в группе ЭРПР была преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, сопровождавшаяся кровотечением (45%), в данных случаях операция произведена для спасения жизни матери (табл. 2). Другие показания имели примерно одинаковый удельный вес.

При РПР наиболее частым показанием к КС явилась тяжелая преэклампсия в сочетании с акушерскими осложнениями или угрожаемыми осложнениями тяжелой преэклампсии, при ПР и ППР — несостоятельный рубец на матке или более одной операции КС в анамнезе. По мере увеличения гестационного срока удельный вес показания «несостоятельный рубец на матке» повышался.

Наиболее часто КС по причине тяжелой преэклампсии выполнялось в группе РПР. В отношении показания «преждевременный разрыв плодных оболочек» особые закономерности не выявлены. Установлено статистически значимое увеличение удельного веса КС из-за преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты при ЭРПР по сравнению с соответствующим показателем при РПР (χ^2 с поправкой Йейтса — 5,709, $p = 0,01$). Найдены также статистически значимые различия в удельном весе КС при экстрагенитальных заболеваниях между группами РПР и ПР (χ^2 с поправкой Йейтса — 8,471; $p = 0,004$), РПР и ППР (χ^2 с поправкой Йейтса — 14,692; $p < 0,001$).

Количество перинатально умерших детей при КС превышало таковое выживших новорожденных при ЭРПР и РПР. При ПР и ППР выживших новорожденных, напротив, было значимо больше, чем случаев ПС (рис.).

Установлено, что при ЭРПР путем КС удельный вес ПС был статистически значимо выше удельного веса выживаемости новорожденных: $95 \pm 4,9\%$ против $5 \pm 4,9\%$ ($p < 0,001$). При РПР количество перинатальных смертей ($57,1 \pm 8,4\%$) также превышало число выживших детей ($42,9 \pm 8,4\%$), однако разница не была статистически значимой ($p > 0,05$). При ПР и ППР, наоборот, удельный вес выживаемости ($85,5 \pm 4,2\%$ и $91,8 \pm 2,2\%$) статистически значимо ($p < 0,001$) превышал таковой ПС ($14,5 \pm 4,2\%$ и $8,2 \pm 2,2\%$).

Соответственно соотношение числа перинатальных смертей и выживших новорожденных после КС на разных сроках гестации, изображенное графически, представляло собой

Таблица 2 / Table 2

Показания к операции кесарева сечения при преждевременных родах (ПР), n (%)

Indications for cesarean section in preterm delivery (PD), n (%)

Показания	Экстремально ранние ПР	Ранние ПР	ПР	Поздние ПР	Всего
Несостоятельный рубец на матке, 2 операции в анамнезе	4 ($20,0 \pm 8,9$)	10 ($28,6 \pm 7,1$)	23 ($33,3 \pm 5,7$)	85 ($53,8 \pm 3,9$)	122
Тяжелая преэклампсия	4 ($20,0 \pm 8,9$)	12 ($34,3 \pm 7,7$)	16 ($23,2 \pm 5,1$)	23 ($14,6 \pm 2,7$)	55
Преждевременный разрыв плодных оболочек	3 ($15,0 \pm 7,9$)	8 ($22,8 \pm 6,6$)	10 ($14,5 \pm 4,2$)	30 ($19,0 \pm 3,1$)	51
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	9 ($45,0 \pm 11,1$)*	3 ($8,6 \pm 4,9$)	18 ($26,1 \pm 5,3$)	15 ($9,5 \pm 2,3$)	45
Экстрагенитальные заболевания	0	2 ($5,7 \pm 4,4$)	2 ($2,9 \pm 2,0$)**	5 ($3,1 \pm 1,4$)***	9
Всего	20 (100,0)	35 (100,0)	69 (100,0)	158 (100,0)	282

Примечание. Отличия от группы ранних преждевременных родов статистически значимы: (*) — $p = 0,01$; (**) — $p = 0,004$; (***) — $p < 0,001$.

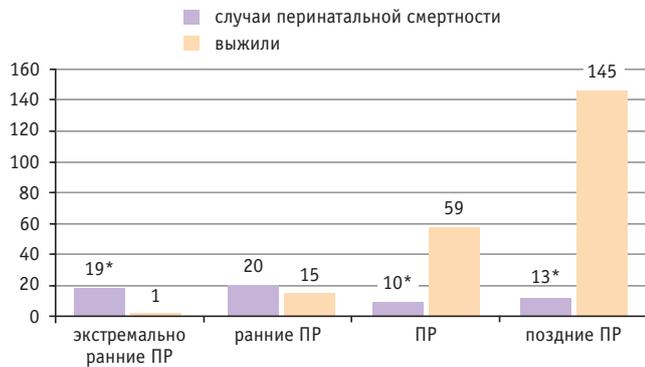
Note. Differences vs. group of early preterm delivery are statistically significant: (*) — $p < 0.01$; (**) — $p = 0.004$; (***) — $p < 0.001$.

Рис. Количество умерших и выживших плодов и новорожденных в зависимости от срока гестации при преждевременных родах (ПР) путем кесарева сечения.

* $P < 0,001$

Fig. Dead and live foetuses and newborns depending on gestation period in preterm delivery (PD) by cesarean section.

* $P < 0.001$



кривую обратной зависимости — чем меньше срок, тем больше случаев ПС. При КС в сроки беременности до 28 недель на 1 выжившего новорожденного приходилось 19 случаев ПС, а в сроки от 28 до 31 недели — только 1,4 случая ПС.

Количество ранних неонатальных смертей при недоношенной беременности составило 242 (27,3% от общего количества ПР), т. е. каждый 3-й недоношенный новорожденный умирал в раннем неонатальном периоде.

ОБСУЖДЕНИЕ

Частота КС в изученном стационаре 3-го уровня превышает таковую по г. Душанбе на 5,9%, но она значительно ниже соответствующего показателя в стационарах 3-го уровня некоторых стран СНГ. Средняя распространенность абдоминального родоразрешения в России — 31%, что превышает среднемировое значение (21% в 2020 году). При ПР частота КС в России в стационарах 2-го уровня достигает 33,7%, в стационарах 3-го уровня — 54% [16, 19]. В Казахстане в учреждениях 3-го уровня количество КС колеблется от 26,9 до 35,8% [11, 15]. В этих же учреждениях относительный вклад ПР в общее количество оперативных родов составляет 12,2–12,7%, занимая второе место после показателя «рубец на матке» [11, 15].

В нашем исследовании в 2021 году путем КС были родоразрешены 31,9% женщин с ПР. По данным перинатального центра г. Алма-Ата, подобный показатель составил 80,3% [15]. Приведенная статистика свидетельствует о нецелесообразности стремления к достижению определенной нормы частоты КС. Более правильно стремиться к повышению качества помощи матерям и детям путем обоснованности выбора метода родоразрешения, в связи с чем нами оценена эффективность КС в стационаре 3-го уровня.

Изучение эффективности КС в отношении перинатальных исходов показало, что КЭКС был равен 0,3 (менее 1, что соответствует плохому результату). Распространенность

КС при ПР (31,9%) оказалась почти в 2 раза ниже, чем в некоторых стационарах 3-го уровня, а относительный вклад 10-й группы по классификации М. Робсона в общее количество КС — 15,5% при рекомендованных ВОЗ 25% — определяет актуальность более глубокого анализа высокой ПС при относительно низкой частоте КС.

Эффективность КС в отношении перинатальных исходов при ЭРПР и РПР требует дальнейших исследований, так как выживаемость глубоко недоношенных новорожденных остается низкой даже в развитых странах. Согласно данным предыдущих исследований, не установлена связь между КС и улучшением перинатальных исходов при ЭРПР, РПР и ПР [12, 14].

Результаты нашей работы показали, что абдоминальные роды в сроках от 31 до 37 недель беременности улучшают перинатальные исходы — выживших новорожденных было значительно больше, чем случаев ПС. Наименьшее соотношение числа выживших и перинатально умерших детей в сроки 22–31 неделя беременности при КС определяет необходимость поиска резервов снижения частоты КС в 10-й группе по классификации М. Робсона именно среди пациенток с ЭРПР и РПР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в Республике Таджикистан актуальной задачей является уменьшение показателей перинатальной заболеваемости и смертности, которые остаются высокими, особенно при преждевременных родах (ПР), в том числе и при кесаревом сечении (КС).

Эффективность КС в стационаре 3-го уровня г. Душанбе оказалась низкой, и, как показали результаты нашего исследования, значительное количество перинатальных смертей происходят при экстремально ранних (ЭРПР) и ранних (РПР) оперативных ПР. При этом целью КС считается достижение благоприятного акушерского и перинатального исхода.

Классификация М. Робсона, предоставляющая возможность сравнительного анализа по стандартизированным показателям, позволяет определить направление поиска резервов снижения частоты КС. Но окончательные выводы могут быть сделаны после более глубокого анализа причин высокой перинатальной смертности (ПС) при ПР.

Высокий удельный вес показаний к операции при ЭРПР, РПР «преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты» и «тяжелая преэклампсия» свидетельствует о низком индексе здоровья женщин репродуктивного возраста в стране и необходимости более качественной прегравидарной подготовки, соответствующего антенатального наблюдения данной категории пациенток.

При ПР и поздних ПР основным показанием к КС явился несостоятельный рубец на матке, что диктует необходимость внедрения техники операции, обеспечивающей качество послеоперационного рубца, использование качественного шовного материала, а также профилактики, лечения послеоперационных септических осложнений и реабилитации.

Дальнейшие исследования, посвященные поиску резервов снижения частоты КС и причин высокой ПС при ЭРПР и РПР, дадут возможность обосновать решения на уровне страны, реализация которых будет способствовать улучшению качества помощи матерям и детям.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Горина К.А., Ходжаева З.С., Белоусов Д.М., Баранов И.И. и др. Преждевременные роды: прошлые ограничения и новые возможности. *Акушерство и гинекология*. 2020; 1: 12–19. [Gorina K.A., Khodzhaeva Z.S., Belousov D.M., Baranov I.I. et al. Premature birth: past restrictions and new opportunities. *Obstetrics and Gynecology*. 2020; 1: 12–19. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2020.1.12-119
- Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Status Praesens; 2017. 872 с. [Radzinsky V.E. *Obstetric aggression*. М.: Status Praesens; 2017. 872 p. (in Russian)]
- Радзинский В.Е., Костин И.Н., Оленев А.С., Гагаев Ч.Г. и др. Преждевременные роды — нерешенная мировая проблема. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2018; 6(53): 55–64. [Radzinsky V.E., Kostin I.N., Olenev A.S., Gagaev Ch.G. et al. Preterm delivery is an unsettled world problem. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2018; 6(53): 55–64. (in Russian)]. DOI: 10.24411/2303-9698-2018-13909
- Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., Савенкова И.В., Дамирова К.Ф. и др. Преждевременные роды — нерешенная проблема XXI века. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(4): 27–37. [Radzinsky V.E., Orazmuradov A.A., Savenkova I.V., Damirova K.F. et al. Preterm labour: an open problem in XXI century. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2020; 27(4): 27–37. (in Russian)]. DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-4-27-37
- Chawanpaiboon S., Vogel J.P., Moller A.-B., Lumbiganon P. et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Global Health*. 2018; 7(1): e37–46. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30451-0
- Вученович Ю.Д., Оленев А.С., Новикова В.А., Радзинский В.Е. Кесарево сечение: границы рисков и безопасности. *Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение*. 2019; 7(3): 93–101. [Vuchenovich Yu.D., Olenev A.S., Novikova V.A., Radzinsky V.E. Cesarean section: border risks and safety. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2019; 7(3): 93–101. (in Russian)]. DOI: 10.24411/2303-9698-2019-13014
- Ли Ван-Хай А.В., Алексеева Л.Л. Анализ эффективности абдоминального родоразрешения по данным ГАУЗ «Республиканский перинатальный центр» за 2015–2017 гг. *Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация*. 2018; 2: 36–41. [Li Van-Khai A.V., Alekseeva L.L. Analysis of the effectiveness of abdominal delivery according “Republican Perinatal Center” for the 2015–2017 biennium. *BSU Bulletin. Medicine and Pharmacy*. 2018; 2: 36–41. (in Russian)]
- Boatin A., Schlottheuber A., Betran A.P., Moller A.-B. et al. Within country inequalities in cesarean section rates: observational study of 72 low and middle income countries. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2018; 73(6): 333–4. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000573
- Voerma T., Ronsmans C., Melesse D.Y., Barros A.J.D. et al. Global epidemiology of use of and disparities in cesarean sections. *Lancet*. 2018; 392(10155): 1341–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31928-7
- Hehir M.P., Ananth C.V., Siddiq Z., Flood K. et al. Cesarean delivery in the United States 2005 through 2014: a population-based analysis using the Robson 10-Group Classification System. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 219(1): 105.e.1–11. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.04.012
- Серикболова Д.Е., Каипова А.С., Акылжанова Ж.Е., Дернова Т.М. и др. Применение классификации Робсона для анализа работы КПП на ПХВ «Павлодарской областного перинатального центра № 1» и поиска путей снижения частоты оперативного вмешательства. *Наука и здравоохранение*. 2019. 21(3): 135–41. [Serikbolova D.E., Kaipova A.S., Akylzhanova Zh.E., Dernova T.M. et al. Use of Robson Classification for analysis the work of municipal state enterprise on the right of economic management “Pavlodar Regional Perinatal Center № 1” and finding ways to reduce the frequency of surgical intervention. *Science & Healthcare*. 2019. 21(3): 135–41. (in Russian)]. DOI: 10.34689/SH.2019.21.3.014.
- Mol B.W., Berghenegouwen L., Ensing S., Ravelli A.C. et al. The impact of mode of delivery on the outcome in very preterm twins. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2020; 33: 12: 2089–95. DOI: 10.1080/14767058.2018.1540579
- Visser G.H.A., Ayres-de-Campos D., Barnea E.R., de Bernis L. et al. FIGO position paper: how to stop the caesarean section epidemic. *Lancet*. 2018; 392(10155): 1286–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32113-5
- Lodha A., Ediger K., Creighton D., Tang S. et al. Cesarean section and neonatal survival and neurodevelopmental impairments in preterm singleton neonates. *Paediatr. Child Health*. 2020; 25(2): 93–101. DOI: 10.1093/pch/pxz051
- Алтаева А.А., Исенова С.Ш., Эгле М.З., Бодыков Г.Ж. Определение абсолютного и относительного вклада показаний к операции кесарева сечения в соответствии с классификацией Робсона в родовспомогательном учреждении III уровня города Алматы. *Вестник КазНМУ*. 2020; 2: 28–31. [Altayeva A.A., Isenova S.Sh., Egle M.Z., Bodykov G.Zh. Determination of the absolute and relative contribution indications for caesarean section according with the Robson classification of the obstetery hospital 3 level in Almaty. *Vestnik KazNMU*. 2020; 2: 28–31. (in Russian)]
- Миклин О.П., Глазков И.С., Глазкова И.Б., Румянцева З.С. и др. Кесарево сечение: проблемы и перспективы в Республике Крым. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2021; 2: 57–68. [Miklin O.P., Glazkov I.S., Glazkova I.B., Rumyantseva Z.S. et al. Cesarean section: problems and prospects in the Republic of Crimea. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2021; 2: 57–68. (in Russian)]. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-2-57-68
- Robson Classification: implementation manual. WHO; 2017. 52 p.
- Куценко И.И., Боровиков И.О., Галустян М.В., Абушкевич В.Г. Анализ эффективности абдоминального родоразрешения в Краснодарском крае. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(6): 84–9. [Kutsenko I.I., Borovikov I.O., Galustyan M.V., Abushkevich V.G. Efficacy analysis of abdominal birth in Krasnodar krai. *Kubanskij Nauchnyj Medicinskij Vestnik*. 2017; 24(6): 84–9. (in Russian)]. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-6-84-89
- Илларионова Е.Н. Преждевременные роды: влияние метода родоразрешения на перинатальные исходы. В кн.: Сикорский А.В., Хрыщанович В.Я., ред. Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2020: сборник тезисов докладов LXXIV Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, 15–17 апреля, 2020 г. Минск: БГМУ; 2020. 25. [Illarionova E.N. Preterm birth: impact of delivery method on perinatal outcomes. In: Sikorsky A.V., Khryshchanovich V.Ya., eds. *Actual problems of modern medicine and pharmacy 2020: collection of abstracts of the LXXIV International Scientific and Practical Conference of Students and Young Scientists*, April 15–17, 2020. Minsk: BSMU; 2020. 25. (in Russian)] **D**

Поступила / Received: 27.01.2022

Принята к публикации / Accepted: 30.05.2022

Об авторе / About the author

Ишан-Ходжаева Фарангис Рустамовна / Ishan-Khojaeva, F.R. — к. м. н., научный сотрудник акушерского отдела ГУ «НИИ АГиП» МЗ и СЗН РТ. 734002, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Мирзо Турсунзаде, д. 31. eLIBRARY.RU SPIN: 1270-9570. <https://orcid.org/0000-0002-9211-1124>. E-mail: tniiaqip@mail.ru



Десятилетний опыт комбинированного хирургического лечения тяжелых пролапсов тазовых органов у женщин

Н.А. Жаркин¹✉, В.А. Сейкина^{1, 2}, С.А. Прохвятилов², Н.А. Бурова^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Волгоград

² ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница № 1»; Россия, г. Волгоград

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнить эффективность двух методов хирургического лечения тяжелых форм пролапса тазовых органов (ПТО) у женщин — оригинальной методики с комбинированным использованием собственных тканей и сетчатого импланта и традиционной методики с вентрофиксацией матки капроновой нитью.

Дизайн: проспективное когортное сравнительное исследование в параллельных группах.

Материалы и методы. Исследование проводилось в 2012–2021 гг. В выборку вошли 456 пациенток с верифицированным диагнозом «неполное выпадение матки и влагалища» (N81.2, соответствует степеням II и III по международной классификации Pelvic Organ Prolapsed Quantification) с различными сочетаниями переднего, апикального и заднего пролапсов, которым выполнялась комбинированная двухэтапная операция. В основную группу вошли 116 женщин, прооперированных по оригинальной методике с комбинированным использованием собственных тканей (вагинальный этап) и латеральной вентрофиксацией матки/шейки матки сетчатым имплантом (абдоминальный этап). Во вторую группу (сравнения) включили 340 пациенток, которым также проводилась двухэтапная операция (по традиционной методике), но абдоминальный этап заключался в вентрофиксации матки к апоневрозу передней брюшной стенки в надлобковой области капроновой нитью. Оценивали частоту рецидивов и качество жизни по опроснику «Пролапс тазовых органов — качество жизни» (ПТО-КЖ) в течение двух лет после операции.

Результаты. Частота рецидивов после операции при вентрофиксации матки к апоневрозу в надлобковой области капроновой лигатурой (11/64; 17,2%) оказалась статистически значимо выше, чем при применении сетчатого импланта по оригинальной методике (3/116; 2,6%) ($p < 0,001$). Качество жизни после проведенного лечения было выше в основной группе в первые дни после операции за счет статистически значимого меньшего числа пациенток с наличием дизурических симптомов (7/116; 6%), а в группе сравнения 76,5% (260/340) прооперированных отмечали задержку мочеиспускания ($p < 0,001$). В отдаленных периодах наблюдения статистически значимых различий между пациентками сравниваемых групп, по данным опросника ПТО-КЖ, не было ($p > 0,05$).

Заключение. Разработанный метод хирургического лечения ПТО с комбинированным использованием собственных тканей и сетчатого импланта обеспечил снижение частоты рецидивов заболевания и более высокое качество жизни пациенток в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, сетчатый имплант, латеральная вентрофиксация.

Вклад авторов: Жаркин Н.А. — разработка дизайна исследования, интерпретация полученных данных, написание текста, общее руководство исследованием, утверждение рукописи для публикации; Сейкина В.А. — обзор публикаций по теме исследования, сбор и статистическая обработка клинического материала; Прохвятилов С.А. — разработка хирургической технологии, сбор клинического материала; Бурова Н.А. — анализ и интерпретация данных, проверка критически важного содержания, сбор клинического материала.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Жаркин Н.А., Сейкина В.А., Прохвятилов С.А., Бурова Н.А. Десятилетний опыт комбинированного хирургического лечения тяжелых пролапсов тазовых органов у женщин. Доктор.Ру. 2022; 21(5): 67–74. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-67-74

10-year Experience of Combined Surgical Treatment of Severe Pelvic Organ Prolapse in Women

N.A. Zharkin¹✉, V.A. Seikina^{1, 2}, S.A. Prohvatilov², N.A. Burova^{1, 2}

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Volograd State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russian Federation 400131

² Volgograd Regional Clinician Hospital No. 1; 13 Angarskaya Str., Volgograd, Russian Federation 400081

ABSTRACT

Study Objective: to compare the effectiveness of two methods of surgical treatment of severe forms of pelvic organ prolapse (POP) in women — the original method with the combined use of own tissues and a mesh implant and the traditional method with ventricular fixation of the uterus with a nylon thread.

Study Design: Prospective cohort comparative study in parallel groups.

Materials and Methods. The study was conducted in 2012–2021. The sample included 456 patients with a verified diagnosis of “pelvic organ prolapsed” (N81.2, II and III in classification of Pelvic Organ Prolapsed Quantification), complicated by a different combination of anterior, apical and posterior prolapses. The main group included 116 women operated on according to the original technique with the combined use

✉ Жаркин Николай Александрович / Zharkin N.A. — E-mail: zharkin55@mail.ru



of their own tissues (vaginal stage) and lateral ventrofixation of the uterus/cervix with a mesh implant was performed retroperitoneal to aponeurosis in the iliac regions. The second group (comparison) included 340 patients who also underwent a two-stage operation (according to the traditional method), but the abdominal stage consisted in ventrofixation of the uterus/cervix to aponeurosis of the anterior abdominal wall in the suprapubic region with a nylon thread. The frequency of relapses during the entire follow-up period and the quality of life were assessed according to the questionnaire "Pelvic Organ Prolapse — Quality of Life" (PT-QL) during the two years after surgery.

Study Results. The frequency of relapses after surgery with uterine ventrofixation to aponeurosis in the suprapubic region with a nylon ligature (11/64; 17.2%) was statistically more significant than with the use of a mesh implant according to the original technique (3/116; 2.6%) ($p < 0.001$). The quality of life after treatment was higher in the main group in the first days after surgery due to a statistically significant smaller number of patients with dysuric symptoms (7/116; 63%) in contrast to the comparison group, where more than half of the operated patients noted urinary retention 76,5% (260/340) ($p < 0.001$). In the long-term follow-up periods, there were no statistically significant differences in the patients of the compared groups according to the results of the PT-QL survey ($p > 0.05$).

Conclusion. The developed method of surgical treatment of POP with the combined use of own tissues and a mesh implant provided a reduction in the frequency of relapses of the disease and a higher quality of life in the early postoperative period.

Keywords: pelvic organ prolapsed, mesh implant, lateral ventrofixation.

Contributions: Zharkin, N.A. — development of the study design, interpretation of the data obtained, writing of the text, general management of the study, approval of the manuscript for publication; Seikina, V.A. — review of publications on the research topic, collection and statistical processing of clinical material; Prohvatilov, S.A. — development of surgical technology, collection of clinical material; Burova, N.A. — analysis and interpretation of data, verification of critical content, collection of clinical material.

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

For citation: Zharkin N.A., Seikina V.A., Prohvatilov S.A., Burova N.A. 10-year Experience of Combined Surgical Treatment of Severe Pelvic Organ Prolapse in Women. Doctor.Ru. 2022; 21(5): 67–74. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-67-74

ВВЕДЕНИЕ

Пролапс тазовых органов (ПТО) у женщин — опущение и выпадение матки, стенок влагалища, мочевого пузыря (цистоцеле) и прямой кишки (ректоцеле) — представляет собой актуальную проблему. С социальной точки зрения она обусловлена существенным снижением качества жизни пациенток в период заболевания за счет нарушения функции тазовых органов. Поскольку пенсионный возраст в России с 2020 года увеличился, заболевание может привести к снижению трудоспособности.

С медицинской точки зрения проблема ПТО обусловлена трудностью устранения возникшего дефекта и высокой частотой рецидивов [1, 2]. В настоящее время существует более 400 способов хирургического лечения ПТО у женщин. Тем не менее до 30% прооперированных рано или поздно нуждаются в повторной операции в связи с развитием рецидива заболевания, который может быть связан как с техническими особенностями операции, так и с генетически обусловленной или приобретенной дисплазией соединительной ткани [3–5].

Традиционные реконструктивные операции собственными тканями (передняя и задняя кольпоррафия) остаются малоэффективными при выраженных формах ПТО (II–IV степень по международной классификации Pelvic Organ Prolapsed Quantification, POP-Q) [6–11].

Наиболее частым вариантом коррекции апикального пролапса является лапароскопическая сакрокольпопексия, однако она относится к технически трудным и длительным операциям, требующим высокой квалификации хирурга-эндоскописта. При этом данный вид оперативного вмешательства решает проблему только изолированного апикального (центрального) пролапса, не устраняя полностью цистоцеле и ректоцеле [12]. Существенным ограничением методики можно считать ее не столь высокую эффективность при опущении передней и задней стенок влагалища.

Благодаря внедрению новых малоинвазивных и сетчатых технологий частота рецидивов дисфункции тазового дна снизилась, но появились новые тяжелые специфические интраоперационные (обширные гематомы) и отсроченные (эрозии, пролежни, синдром хронических тазовых болей, диспареуния у обоих партнеров) осложнения [6, 13]. В связи с этим возникает необходимость лечения mesh-ассо-

циированных осложнений, наблюдающихся после установки сетчатых имплантов влагалищным доступом [14–16].

Таким образом, в хирургическом лечении ПТО обозначились две проблемы, без решения которых трудно говорить о прогрессе в научных исследованиях, посвященных данному вопросу. Первая из них — высокая частота рецидивов при использовании собственных тканей, обусловленная врожденной или, чаще, приобретенной (возрастной) дисплазией соединительной ткани, и вторая — осложнения, связанные с применением сетчатых протезов из-за их негативного влияния на окружающие ткани. Использование инертных материалов в сетчатых протезах, например титановых нитей, а также клеточных технологий пока находится в стадии клинической апробации [3]. При этом выбор хирургического доступа, открытого или лапароскопического, существенного влияния на исходы лечения и частоту рецидивов не оказывает [17–20].

В Волгоградском областном центре хирургии тазового дна (руководитель — С.А. Прохватиллов) ГУЗ «ВОКБ № 1» г. Волгограда (главный врач — к. м. н. Н.Э. Кушнирук) внедрен и успешно используется на протяжении 10 лет запатентованный способ хирургического лечения центральных и комбинированных апикальных пролапсов у женщин с применением разумной комбинации собственных тканей и сетчатого протеза (патент № 2581005, зарегистрирован 21.03.2016 г.).

Цель исследования: сравнить эффективность двух методов хирургического лечения тяжелых форм ПТО у женщин — оригинальной методики с комбинированным использованием собственных тканей и сетчатого импланта и традиционной методики с вентрофиксацией матки капроновой нитью.

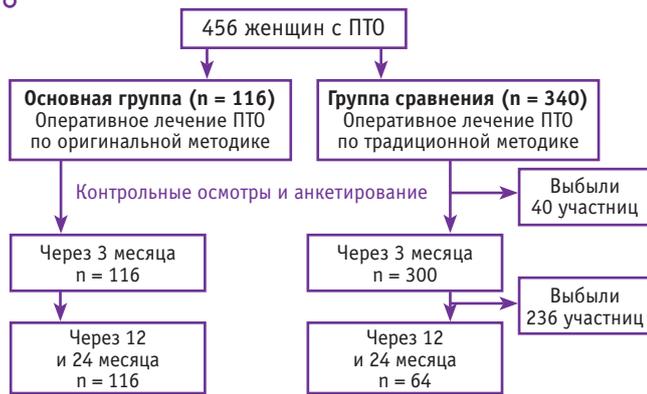
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Период наблюдения после хирургического лечения ПТО у женщин составил 10 лет — с 1 января 2012 года до 31 декабря 2021 года. Всего за это время прооперирована 631 пациентка с ПТО.

Дизайн: проспективное когортное сравнительное исследование в параллельных группах (рис. 1).

В исследование включены 456 пациенток, которым выполнялась комбинированная двухэтапная операция. Всех участниц разделили на две группы по одному критерию — характеру операции. В основную группу вошли 116 женщин, прооперированных по оригинальной методике

Рис. 1. Дизайн исследования пациенток с пролапсом тазовых органов (ПТО)
Fig. 1. Design of a study of pelvic prolapse patients



с комбинированным использованием собственных тканей (вагинальный этап) и латеральной вентрофиксацией матки/шейки матки сетчатым имплантом (абдоминальный этап). Во вторую группу (сравнения) включили 340 пациенток, которым также проводилась двухэтапная операция (по традиционной методике), но абдоминальный этап заключался в вентрофиксации матки к апоневрозу передней брюшной стенки в надлобковой области капроновой нитью.

Критериями включения в исследование явились апикальный (центральный) и смешанные формы пролапса матки, соответствующие критерию степени тяжести POP-Q II–III. Критерии исключения: полное выпадение матки, соответствующее критерию POP-Q IV, наличие трофических поражений слизистой влагалища, сочетание апикального пролапса с энтероцеле и/или гиперактивным мочевым пузырем, а также с тяжелой экстрагенитальной патологией, при которых для устранения ПТО возможна лишь паллиативная операция.

Методы исследования включали оценку степени пролапса по классификации POP-Q [21] и качества жизни на основании результатов заполнения валидированного опросника «Пролапс тазовых органов — качество жизни» (ПТО-КЖ) [22]. Обследование выполнялось до и после проведенного хирургического лечения (через 12 и 24 месяца).

Первичная оценка эффективности лечения производилась после операции, учитывалось устранение или сохранение пролапса. Регистрировались также рецидивы пролапса на протяжении 24 месяцев у 116 пациенток основной группы и 64 из группы сравнения.

Вторичная оценка заключалась в определении длительности оперативного вмешательства, объема интраоперационной кровопотери, интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений (гематомы, диастаз швов промежности, кожного шва, нарушение функции мочеиспускания).

Письменное информированное добровольное согласие на оперативное вмешательство получено от всех пациенток. Заключение этического комитета не требовалось.

Статистические показатели рассчитывали в программе Statistica 10 параметрическими методами ввиду нормального распределения зависимой переменной. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению. Для описания массивов с нормальным распределением проводился расчет средних арифметических величин (M) и ошибки среднего (m), данные представлены в формате $M (SD)$, для сравнения показателей рассчитывался t -критерий Стьюдента.

Для сравнения значений использовался U -критерий Манна — Уитни. Для номинальных данных рассчитаны абсолютные значения и процентные доли, при сравнении применялся критерий χ^2 Пирсона. Различия между показателями считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст больных составил 65,5 (8,2) года: в группе сравнения — 69,3 (8,2) года, в основной — 62,8 (9,2) года ($p < 0,01$) (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту, а наиболее часто нуждались в оперативном лечении участницы старше 60 лет, причем с апикальным пролапсом смешанной (тяжелой) формы (рис. 2 и 3).

Все пациентки находились в периоде постменопаузы не менее двух лет. В основной группе женщины являлись преимущественно жительницами сельской местности (90 — сельские жительницы, 26 — городские), тогда как представительницы группы сравнения проживали в городе (258 — жительницы города, 82 — сельские), однако различия оказались статистически незначимыми по обеим позициям ($p = 0,81$). Социальную активность (работающие пенсионерки) сохраняли 29 (25%) и 57 (16,8%) пациенток соответственно ($p > 0,05$).

Способ хирургического лечения женщин с ПТО по запатентованной методике заключается в следующем.

При наличии комбинированного пролапса на первом этапе выполняется влагалищная операция по устранению цистоцеле и/или ректоцеле. Производятся передняя кольпоррафия,

Таблица 1 / Table 1

Возраст пациенток, n (%)
Patient age, n (%)

Возраст, годы	Основная группа (n = 116)	Группа сравнения (n = 340)	Всего (n = 456)
50–59	31 (26,7)	88 (25,9)	119 (26,1)
60–69	54 (46,6)	160 (47,0)	214 (46,9)
70–79	22 (19,0)	69 (20,3)	91 (20,0)
80 и более	9 (7,7)	23 (6,8)	32 (7,0)

Рис. 2. Структура форм пролапса тазовых органов в основной группе, n (%)

Fig. 2. Pelvic prolapse structure in test group, n (%)

- изолированный апикальный пролапс
- апикальный пролапс + цистоцеле
- апикальный пролапс + ректоцеле
- апикальный пролапс + цистоцеле + ректоцеле

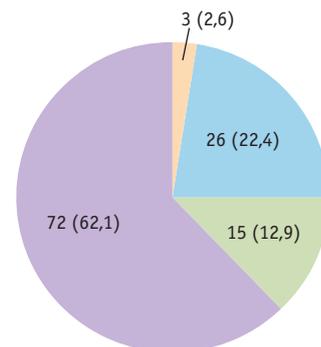
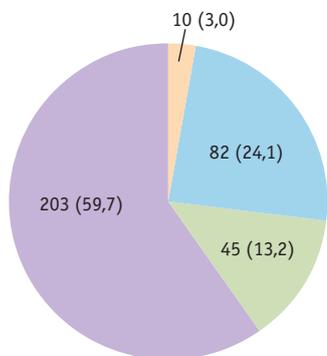


Рис. 3. Структура форм пролапса тазовых органов в группе сравнения, n (%)

Fig. 3. Pelvic prolapse structure in comparison group, n (%)

- изолированный апикальный пролапс
- апикальный пролапс + цистоцеле
- апикальный пролапс + ректоцеле
- апикальный пролапс + цистоцеле + ректоцеле



отслаивание и перемещение мочевого пузыря за урогенитальную диафрагму и затем подвешивание его за счет наложения нерассасывающихся швов на лобково-шеечную фасцию (1–2 уровня в зависимости от степени опущения передней стенки влагалища). Чтобы избежать укорочения и сужения влагалища и развития диспареунии, в отношении слизистой влагалища использовали органосохраняющую технику и не допускали чрезмерного иссечения избытка слизистой влагалища.

Далее типично выполнялась задняя кольпоперинеоррафия. Сужение щели леваторов осуществлялось за счет сведения пучков лобково-висцеральной мускулатуры (лобково-копчиковая и лобково-прямокишечная мышцы) и обеспечивалось наложением рассасывающихся отдельных узловых швов в 2–3 уровнях.

На втором этапе проводилась латеральная вентрофиксация матки или культы шейки матки. Вскрывалась брюшная полость лапаротомным или лапароскопическим доступом. Далее надсекалась и низводилась брюшина прямокишечно-маточного углубления до уровня крестцово-маточных связок. Ниже собственной связки яичника в безсосудистой зоне перфорировалась широкая связка матки, и между ее листками забрюшинно проводилась лента сетчатого имплантата шириной 1 см и длиной 15 см дистальным концом до апоневроза передней брюшной стенки в подвздошной области, где подшивалась к нему в состоянии умеренного натяжения. Проксимальные концы имплантата фиксировались к фиброзному кольцу шейки матки между крестцово-маточными связками и перитонизировались за счет брюшины прямокишечно-маточного углубления (рис. 4).

Для удобства выполнения этого момента операции нами использовался зажим, изогнутый по радиусу Фёдорова с незначительной кривизной рабочей части (рис. 5).

Лапароскопическим доступом прооперированы 19 (16,4%) пациенток основной группы. При этом варианте операции сетчатый имплант проводился со стороны передней брюшной стенки забрюшинно тем же изогнутым зажимом под контролем лапароскопа.

В случае изолированного апикального пролапса влагалищный этап операции не выполнялся.

В случае лапаротомного доступа зажим с дистальным концом имплантата проводился от шейки матки забрюшинно и пристеночно в сторону передней брюшной стенки. При лапароскопическом доступе зажим с проксимальным

концом имплантата проводился со стороны передней брюшной стенки между листками широкой связки к шейке матки.

На рисунке 6 показан этап лапароскопической операции в момент перитонизации места пришивания имплантата к шейке матки.

В зависимости от формы ПТО объем операции варьировал, преимущественно за счет вагинального этапа (табл. 2).

У большинства участниц производилась органосохраняющая операция (87,2%; 398/456).

Положительный результат в виде устранения ПТО получен во всех 456 случаях.

В основной группе рецидив апикального пролапса средней степени (POP-Q II) травматического характера имел место в трех случаях: в одном случае через 2 месяца после операции в результате отрыва сетчатого имплантата от шейки матки в момент тяжелой физической нагрузки и в двух случаях через 6 месяцев в результате прорезывания шейки матки шовным материалом. Этим пациенткам проведено повторное хирургическое лечение с положительным эффектом.

Через 24 месяца у двух пациенток выявлено опущение передней стенки влагалища на уровне нижней трети с сохранением

Рис. 4. Схема установки сетчатого имплантата при апикальных пролапсах: 1 — тело матки, 2 — задний листок широкой связки, 3 — сетчатый имплант, 4 — апоневроз передней брюшной стенки, 5 — мочеточник, 6 — маточная артерия, 7 — влагалище. Здесь и далее в статье иллюстрации авторов
Fig. 4. Diagram of mesh implant placement in apical prolapses: 1 — body of uterus; 2 — posterior leaf of the broad ligament; 3 — mesh implant; 4 — anterior abdominal wall aponeurosis; 5 — ureter; 6 — uterine artery; 7 — vagina. All photos in the paper courtesy of the authors

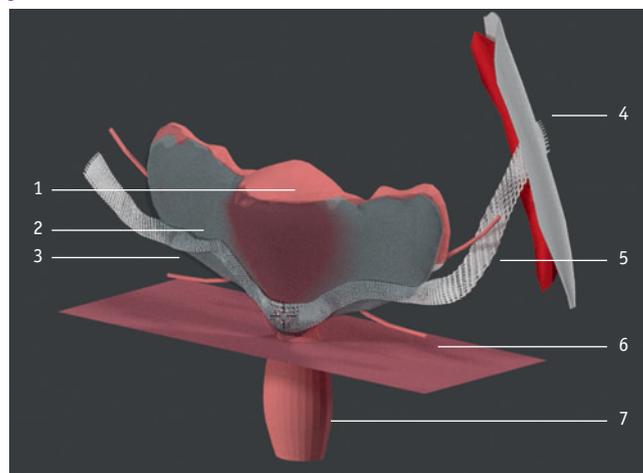


Рис. 5. Зажим для проведения имплантата в забрюшинном пространстве подвздошной области, изогнутый по радиусу Фёдорова
Fig. 5. Forceps for implant passage in retroperitoneal space of iliac region (Fedorov's type)



фиксации мочевого пузыря и шейки матки, отсутствием нарушения функции мочеиспускания (POP-Q 0). У 5 женщин сформировалась недостаточность мышц тазового дна без видимого ректоцеле, что не приводило к нарушению акта дефекации и не требовало какой-либо коррекции. Случаи диспареунии отсутствовали. Таким образом, в основной группе лишь у 3 (2,6%) из 116 пациенток возникли рецидивы заболевания, потребовавшие повторного хирургического вмешательства.

В группе сравнения выявлены 17,2% (11/64) случаев рецидива ПТО до степени POP-Q I: у 7 женщин верифи-

цировано опущение передней и задней стенок влагалища, сопровождавшееся дискомфортом в области промежности, без нарушения функции мочеиспускания и у 4 — рецидив изолированного апикального пролапса за счет элонгации фиксированного тела и шейки матки, что потребовало повторной операции. Разница в частоте рецидивов между группами была статистически значимой ($\chi^2 = 12,259, p < 0,001$).

Длительность двух этапов операции и объем интраоперационной кровопотери представлены в *таблице 3*.

Из данных *таблицы 3* следует, что первый этап операции был статистически значимо короче в основной группе, в то время как выполнение второго этапа оказалось более быстрым в группе сравнения ($p < 0,001$). Дополнительным фактором увеличения продолжительности вмешательства в основной группе стало проведение у 29 женщин субтотальной гистерэктомии, необходимость которой была обусловлена сопутствующей патологией матки (миомой матки, гиперплазией эндометрия и др.).

Похожее соотношение наблюдалось и при оценке кровопотери. В основной группе средний объем кровопотери на первом этапе был значительно меньше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$). На втором этапе в основной группе объем кровопотери оказался выше, чем в группе сравнения в среднем на 38 мл ($p < 0,001$), преимущественно при выполнении операции лапароскопическим доступом. Вследствие незначительности кровопотери это не оказывало существенного влияния на гемодинамику и уровень гемоглобина у пациенток в послеоперационном периоде. Интраоперационные осложнения в обеих группах отсутствовали.

Ранние послеоперационные осложнения в обеих группах были незначительными. Гематомы в области культи шейки матки обусловлены значительной васкуляризацией параметральной

Рис. 6. Лапароскопическая латеральная вентрофиксация культи шейки матки. А — фиксация сетчатых протезов к культе шейки матки в области крестцово-маточных связок и начало перитонизации за счет задних листков широкой связки; В — конец перитонизации
Fig. 6. Laparoscopic lateral ventrofixation of cervix stump. А — mesh implant fixation to cervix stump in uterosacral ligament area and initiation of peritoneal repair with posterior leaves of the broad ligament; В — peritoneal repair completion

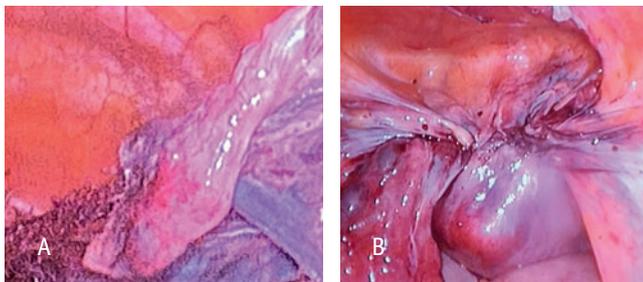


Таблица 2 / Table 2

Объем операции в сравниваемых группах, n (%)
Extent of surgery in study groups, n (%)

Объем операции	Основная группа (n = 116)	Группа сравнения (n = 340)	Всего (n = 456)
Передняя кольпотомия-кольпоррафия + вентрофиксация матки	7 (6,0)	71 (20,9)	78 (17,1)
Задняя кольпотомия-кольпоррафия + вентрофиксация матки	3 (2,6)	54 (15,9)	57 (12,5)
Передняя и задняя кольпотомия-кольпоррафия + вентрофиксация матки	72 (62,1)	191 (56,1)	263 (57,7)
Передняя и задняя кольпотомия-кольпоррафия + суправагинальная гистерэктомия и вентрофиксация шейки матки к апоневрозу	29 (25,0)	24 (7,1)	53 (11,6)
Тотальная гистерэктомия и вентрофиксация купола влагалища к апоневрозу	5 (4,3)	0	5 (1,1)

Таблица 3 / Table 3

Длительность операции по этапам и объем интраоперационной кровопотери в сравниваемых группах, М (SD)
Surgery duration (stages) and perioperative blood loss in study groups, M (SD)

Показатель	Основная группа (n = 116)	Группа сравнения (n = 340)
Длительность первого этапа, мин	35 (8)	67 (11)*
Длительность второго этапа, мин	110 (13)	94 (25)*
Объем кровопотери на первом этапе, мл	88 (34)	131 (55)*
Объем кровопотери на втором этапе, мл	106 (44)	68 (26)*

* P < 0,001.

клетчатки и дегенеративными изменениями сосудистой системы, характеризующейся повышенной ломкостью сосудистой стенки у пациенток старше 50 лет. Диастаз швов наблюдался в единичных случаях. Нарушение функции мочеиспускания (задержка мочеиспускания) вызвано вовлечением стенки мочевого пузыря в манипуляционный процесс при передней кольпоперинеотомии и ушивании его фасции, но в группе сравнения симптом задержки мочеиспускания встречался статистически значимо чаще ($p < 0,001$) и продолжался дольше — до 4–5 суток (табл. 4).

Через 24 месяца наблюдения сохранение функций тазовых органов отметили 93,1% (108/116) женщин, прооперированных по оригинальной методике.

Помимо более частого рецидивирования пролапса, 48,4% (31/64) женщин группы сравнения отмечали проявления поллакиурии, которые можно объяснить ограничением объема мочевого пузыря за счет сформированной преграды в виде матки, подшитой к передней брюшной стенке. Объективно это проявлялось статистически значимым увеличением числа пациенток с проблемным мочеиспусканием по анкете ПТО-КЖ в группе сравнения, в то время как в основной группе таких женщин не было ($p < 0,001$).

Согласно результатам анализа анкеты ПТО-КЖ, до операции качество жизни пациенток уменьшалось из-за симптомов опущения внутренних половых органов при ходьбе и работе в положении стоя, нарушения мочеиспускания в виде задержки мочеиспускания и необходимости мануального вправления выпавших внутренних половых органов для опорожнения мочевого пузыря, диспареунии, ограничения социальной роли работницы, бабушки, что сопровождалось выраженными эмоциональными реакциями (рис. 7).

В качестве примера приведем случай апикального пролапса в сочетании с цистоцеле в динамике наблюдения.

Пациентка 3., 65 лет. Диагноз: *Неполное выпадение матки и стенок влагалища. POP-Q III. Цистоцеле. Недостаточность мышц тазового дна.* Состояла на диспансерном учете по поводу опущения стенок влагалища в течение 10 лет. За год, предшествующий хирургическому лечению, отмечалось значительное прогрессирование процесса. Возникли жалобы на ощущение инородного тела в области промежности, затрудненное мочеиспускание, требующее вправления грыжевого выпячивания, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря.

Проведено хирургическое лечение: передняя, задняя кольпоррафия с леваторопластикой, лапароскопия, латеральная вентрофиксация матки синтетическим протезом (рис. 8).

Двум пациенткам из основной группы выполнены оперативные вмешательства по поводу новообразований яичников, в связи с чем возникла возможность оценить эффек-

Рис. 7. Результаты оценки качества жизни пациенток до и после операции по опроснику «Пропалс тазовых органов — качество жизни». Статистически значимая разница между группами отсутствовала во всех временных точках
Fig. 7. Quality of life assessment before and after surgery using Pelvic Prolapse — Quality of Life questionnaire. Statistically significant difference between groups was not observed in any timepoint

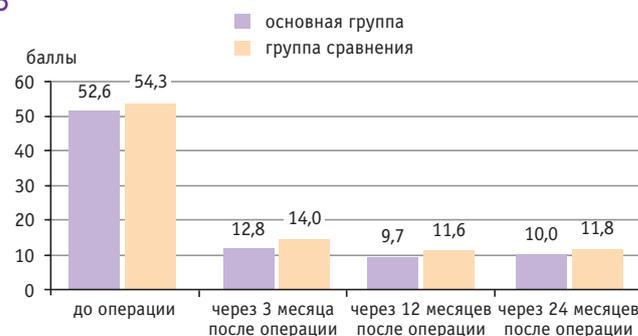


Рис. 8. Пациентка 3., 65 лет. Диагноз: *Апикальный пролапс в сочетании с цистоцеле и несостоятельностью мышц тазового дна.* А — до операции; В и С — через 6 и 24 месяца после операции: передняя кольпоперинеотомия-кольпоррафия, лапароскопическая латеральная вентрофиксация матки сетчатым протезом
Fig. 8. Patient Z., 65 years old. Diagnosis: *Apical prolapse with cystocele and pelvic floor relaxation.* A — before surgery; B и C — 6 and 24 months after surgery: anterior colpoperineotomy-colporrhaphy, laparoscopic lateral ventrofixation of uterus with mesh implant



тивность латеральной вентрофиксации спустя несколько лет после операции (рис. 9, 10).

ОБСУЖДЕНИЕ

Внедрение в клиническую практику оригинального метода хирургического лечения тяжелых ПТО у женщин показало его преимущество как в ближайшие, так и в отдаленные периоды наблюдения.

Во-первых, необходимо отметить целесообразность расширения хирургического вмешательства при тяжелых апикальных пролапсах — проведение двух этапов операции. По мнению отечественных [7] и зарубежных специалистов [23], выполнение только передней/задней кольпоррафии обеспечивает субъективный положительный результат в ближайший послеоперационный период, но сопровождается более частыми рецидивами в отдаленные сроки. Даже простая вентрофиксация матки или культи шейки матки к апоневрозу в надлобковой области после вагинального этапа улучшает исходы операции, однако имеет некоторые закономерные недостатки, наблюдавшиеся в группе сравнения,

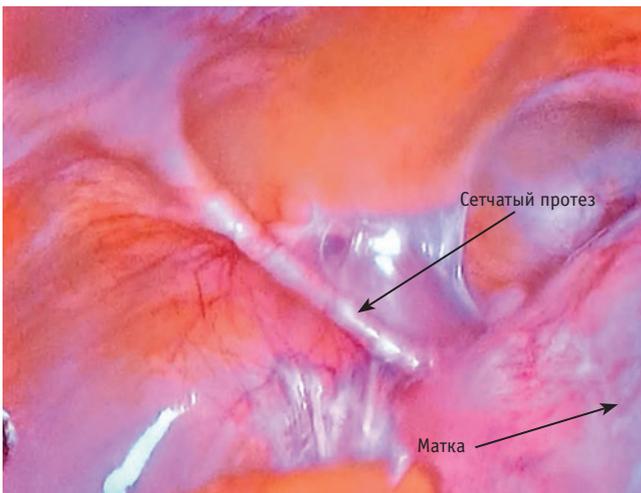
Таблица 4 / Table 4

Ранние послеоперационные осложнения, n (%) Early postoperative complications, n (%)

Осложнение	Основная группа (n = 116)	Группа сравнения (n = 340)
Гематома культи шейки матки	2 (1,7)	4 (1,2)
Задержка мочеиспускания	7 (6,0)	260 (76,5)*
Диастаз швов	2 (1,7)	6 (1,7)

* $P < 0,001$.

Рис. 9. Пациентка Р., 73 года. Диагноз: Апоикальный пролапс POP-Q III. Объем операции: лапаротомия, латеральная вентрофиксация матки сетчатым протезом. Наблюдение через 10 лет после операции: вид брюшной полости — расположение сетчатого протеза забрюшинно, протез функционирует нормально, отсутствие спаечного процесса в брюшной полости
Fig. 9. Patient R., 73 years old. Diagnosis: Apical prolapse POP-Q III. Scope of surgery: laparotomy, lateral ventrofixation of uterus with mesh implant. Follow-up 10 years after surgery: abdomen — retroperitoneal mesh implant location; implant is fully functional; no abdominal adhesions

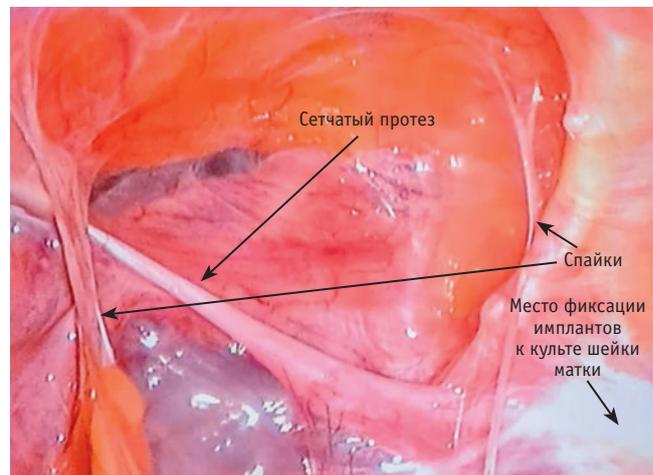


такие как высокая частота рецидивов вследствие возрастных морфологических дефектов мышечной [24], а также соединительной ткани [5] и дизурические симптомы из-за ограничения объема мочевого пузыря фиксированной к апоневрозу позади лонного сочленения маткой с изменением архитектоники органов малого таза. Поэтому при разработке авторского варианта операции было сразу решено выполнять два этапа с фиксацией матки или шейки матки к апоневрозу, но латерально в подвздошной области слева и справа.

Проведение сетчатого протеза забрюшинно позволило избежать риска развития спаечной болезни органов малого таза. Латерализация вентрофиксации матки или шейки матки к апоневрозу в подвздошных областях обеспечила нормальную наполняемость мочевого пузыря. Отсутствие контакта сетчатого протеза со стенкой влагалища способствовало профилактике эрозий и пролежней, которые являются наиболее значимыми недостатками использования проленовых сеток в хирургии тазового дна [6, 13]. В качестве положительного фактора можно отметить и незначительные размеры протезов в виде узких полосок небольшой площади, что играет немаловажную роль в профилактике аллергических реакций на пролен [14].

Наиболее существенное преимущество запатентованного метода, на наш взгляд, заключается в минимизации частоты рецидивов пролапса (2,6%) в сравнении с таковой при наиболее широко используемой за рубежом операцией сакрокольпопексии, при которой частота рецидивов достигает 12%. Обращает на себя внимание и минимальное число

Рис. 10. Пациентка В., 67 лет. Диагноз: Апоикальный пролапс POP-Q III, цистоцеле, рецидивирующая гиперплазия эндометрия. Объем операции: передняя кольпоперинеотомия-кольпоррафия, лапароскопическая суправагинальная гистерэктомия, латеральная вентрофиксация культи шейки матки сетчатым протезом. Наблюдение через 6 лет после операции: вид брюшной полости — минимальное количество спаек, нормальное забрюшинное расположение сетчатого протеза, отсутствие эрозий на всем протяжении импланта
Fig. 10. Patient V., 67 years old. Diagnosis: Apical prolapse POP-Q III, cystocele, recurrent endometrial hyperplasia. Scope of surgery: anterior colpoperineotomy-colporrhaphy, laparoscopic supravaginal hysterectomy, lateral ventrofixation of cervix stump with mesh implant. Follow-up 6 years after surgery: abdomen — minimal adhesions; normal retroperitoneal mesh implant location; absence of any implant erosions



ранних послеоперационных осложнений, особенно гематом малого таза (1,7 и 1,2% в сравниваемых группах), которые при сакрокольпопексии представляют собой серьезную проблему и встречаются в 3–4 раза чаще [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оба метода хирургического лечения пролапса тазовых органов (ПТО) оказались достаточно успешными и приводили к повышению качества жизни прооперированных пациенток в равной степени. Рецидивы заболевания имелись в обеих группах, однако их характер различался. Если в группе сравнения рецидивирование происходило за счет прогрессирования дегенеративных нарушений мышечной и соединительной ткани, то в основной группе рецидивы, потребовавшие повторного хирургического вмешательства, были травматического характера. Тем не менее преимуществами хирургического лечения ПТО по запатентованной технологии, как показал наш опыт, заключаются в относительной простоте его выполнения и в повышении удовлетворенности пациенток проведенным лечением, особенно в раннем послеоперационном периоде, благодаря устранению клинических симптомов заболевания и в меньшей частоте осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Elodie M., Chéret A., Marcus-Braun N., Von Theobald P. Laparoscopic sacro(hystero)colpopexy: twenty years after. *Women's Health Gynecol.* 2016; 2(4): 028.
- Khayami Y., Elmelund M., Lose G., Klarskov N. De novo urinary incontinence after pelvic organ prolapse surgery — a national database study. *Int. Urogynecol. J.* 2020; 31(2): 305–8. DOI: 10.1007/s00192-019-04041-5
- Ищенко А.И., Гаврилова Т.В., Ищенко А.А., Горбенко О.Ю. и др. Влагалищная экстирпация матки с использованием имплантатов из титанового шелка для профилактики рецидива заболевания. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва.* 2021; 8(2): 101–8. [Ishchenko A.I., Gavrilova T.V., Ishchenko A.A., Gorbenko O.Yu. et al. Vaginal extirpation of the uterus using implants made of titanium silk to prevent recurrence of the disease. *V.F. Snegireva. Archives of Obstetrics and Gynecology.* 2021; 8(2): 101–8. (in Russian)]. DOI: 10.17816/2313-8726-2021-8-2-101-108
- Maher C., Feiner B., Baessler K., Christmann-Schmid C. et al. Transvaginal mesh or grafts compared with native tissue repair for vaginal prolapse. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 2(2): CD012079. DOI: 10.1002/14651858.CD012079
- Ящук А.Г., Мусин И.И., Фаткуллина И.Б., Трубин В.Б. и др. Клинические и генетические параллели дисплазии соединительной ткани, пролапса гениталий и синдрома гипермобильности суставов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2018; 17(4): 31–5. [Yashchuk A.G., Musin I.I., Fatkullina I.B., Trubin V.B. et al. Clinical and genetic parallels between connective tissue disease, genital prolapse and joint hypermobility syndrome. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2018; 17(4): 31–5. (in Russian)]. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-4-31-35
- Dällenbach P. To mesh or not to mesh: a review of pelvic organ reconstructive surgery. *Int. J. Womens Health.* 2015; 7: 331–43. DOI: 10.2147/IJWH.S71236
- Васин Р.В., Филимонов В.Б., Васина И.В. Генитальный пролапс: современные аспекты оперативного лечения (обзор литературы). *Экспериментальная и клиническая урология.* 2017; 1: 104–15. [Vasin R.V., Filimonov V.B., Vasina I.V. Genital prolapse: contemporary aspects of surgical treatment (literature review). *Experimental and Clinical Urology.* 2017; 1: 104–15. (in Russian)]
- Шкарупа Д.Д., Кубин Н.Д., Шаповалова Е.А., Зайцева А.О. и др. Комбинированная реконструкция тазового дна при дефектах I и II уровней поддержки: задний интравагинальный слинг и субфасциальная кольпоррафия. *Акушерство и гинекология.* 2016; 8: 99–105. [Shkarupa D.D., Kubin N.D., Shapovalova E.A., Zaitseva A.O. et al. Combined pelvic floor repair in levels I and II support defects: posterior intravaginal sling and subfascial colporrhaphy. *Obstetrics and Gynecology.* 2016; 8: 99–105. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2016.8.99-105
- Abramov Y., Gandhi S., Goldberg R.P., Botros S.M. et al. Site-specific rectocele repair compared with standard posterior colporrhaphy. *Obstet. Gynecol.* 2005; 105(2): 314–8. DOI: 10.1097/01.AOG.0000151990.08019.30
- Cao Q., Chen Y.S., Ding J.X., Hu C.D. et al. Long-term treatment outcomes of transvaginal mesh surgery versus anterior-posterior colporrhaphy for pelvic organ prolapse. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2013; 53(1): 79–85. DOI: 10.1111/ajo.12040
- Gillor M., Langer S., Dietz H.P. Long-term subjective, clinical and sonographic outcomes after native-tissue and mesh-augmented posterior colporrhaphy. *Int. Urogynecol. J.* 2019; 30(9): 1581–5. DOI: 10.1007/s00192-019-03921-0
- Costantini E., Mearini L., Lazzari M., Bini V. et al. Laparoscopic versus abdominal sacrocolpopexy: a randomized, controlled trial. *J. Urol.* 2016; 196(1): 159–65. DOI: 10.1016/j.juro.2015.12.089
- Mangir N., Roman S., Chapple C.R., MacNeil S. Complications related to use of mesh implants in surgical treatment of stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse: infection or inflammation? *World J. Urol.* 2020; 38(1): 73–80. DOI: 10.1007/s00345-019-02679-w
- Ерема В.В., Буянова С.Н., Мгелиашвили М.В., Петракова С.А. и др. Mesh-ассоциированные осложнения при коррекции пролапса тазовых органов и стрессовой формы недержания мочи. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2021; 21(3): 74–8. [Erema V.V., Buyanova S.N., Mgeliasvili M.V., Petrakova S.A. et al. Mesh-associated complications in the correction of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence. *Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist.* 2021; 21(3): 74–8. (in Russian)]. DOI: 10.17116/rosakush20212103174
- Силаева Е.А., Тимошкова Ю.Л., Атаянц К.М., Курманбаев Т.Е. и др. Эпидемиология и факторы риска пролапса тазовых органов. *Известия Российской военно-медицинской академии.* 2020; 39(S3-1): 161–3. [Silayeva E.A., Timoshkova Yu.L., Atayants K.M., Kurmanbaev T.E. et al. Epidemiology and risk factors for pelvic organ prolapse. *Izvestia of the Russian Military Medical Academy.* 2020; 39(S3-1): 161–3. (in Russian)]
- Тарабанова О.В., Мелкомьянц Т.Г., Ордокова А.А., Соколова Е.И. и др. Mesh-ассоциированные послеоперационные осложнения при установке синтетических сетчатых имплантов троакарной и якорной методиками. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018; 25(1): 34–9. [Tarabanova O.V., Melkomians T.G., Ordokova A.A., Sokolova E.I. et al. Mesh-related complications after implantation of synthetic meshes using trocar and anchoring systems. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2018; 25(1): 34–9. (in Russian)]
- Lee W., Tam J., Kobashi K. Surgery for apical vaginal prolapse after hysterectomy: abdominal sacrocolpopexy. *Urol. Clin. North Am.* 2019; 46(1): 113–21. DOI: 10.1016/j.ucl.2018.08.006
- Glazener C., Breeman S., Elders A., Hemming C. et al. Mesh inlay, mesh kit or native tissue repair for women having repeat anterior or posterior prolapse surgery: randomised controlled trial (PROSPECT). *BJOG.* 2020; 127(8): 1002–13. DOI: 10.1111/1471-0528.16197
- Mereu L., Tateo S., D'Alterio M.N., Russo E. et al. Laparoscopic lateral suspension with mesh for apical and anterior pelvic organ prolapse: A prospective double center study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2020; 244: 16–20. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.10.026
- Tagliaferri V., Ruggieri S., Taccaliti C., Gentile C. et al. Comparison of absorbable and permanent sutures for laparoscopic sacrocervicopexy: a randomized controlled trial. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2021; 100(2): 347–52. DOI: 10.1111/aogs.13997
- Bump R.C., Mattiasson A., Bø K., Brubaker L.P. et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996; 175(1): 10–17. DOI: 10.1016/s0002-9378(96)70243-0
- Коршунов М.Ю., Сазыкина Е.И. Опросник ПД-КЖ — валидированный способ оценки симптомов дисфункций тазового дна и качества жизни у пациенток с пролапсом тазовых органов. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2008; 57(3): 86–93. [Korshunov M.Yu., Sazykina E.I. PD-QL questionnaire — validated instrument for symptoms and quality of life assessment in patients with pelvic organ prolapse. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2008; 57(3): 86–93. (in Russian)]
- da Silveira S.D.R.B., Auge A.P., Jarmy-Dibella Z.I., Margarido P.F. et al. A multicenter, randomized trial comparing pelvic organ prolapse surgical treatment with native tissue and synthetic mesh: a 5-year follow-up study. *Neurourol. Urodyn.* 2020; 39(3): 1002–11. DOI: 10.1002/nau.24323
- Дологаева М.К., Токтар Л.Р., Оразов М.Р., Арытин Д.Г. и др. Морфологические особенности m. levator ani при генитальном пролапсе. *Доктор.Ру.* 2020; 19(6): 70–8. [Dologayeva M.S., Totkar L.R., Orazov M.R., Aryutin D.G. et al. Morphology of the levator ani in patients with genital prolaps. *Doctor Ru.* 2020; 19(6): 70–8. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-70-78

Поступила / Received: 01.06.2022

Принята к публикации / Accepted: 05.08.2022

Об авторах / About the authors

Жаркин Николай Александрович / Zharkin, N.A. — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 6309-0515. <https://orcid.org/0000-0002-8094-0427>. E-mail: zharkin55@mail.ru

Сейкина Виктория Александровна / Seikina, V.A. — врач акушер-гинеколог ГБУЗ «ВОКБ № 1»; аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1. <https://orcid.org/0000-0002-5875-3705>. E-mail: niakrisdn@gmail.com

Прохватиллов Сергей Алексеевич / Prohvatilov, S.A. — врач акушер-гинеколог, руководитель Волгоградского областного центра хирургии тазового дна, заведующий гинекологическим отделением ГБУЗ «ВОКБ № 1». 400081, Россия, г. Волгоград, ул. Ангарская, д. 13. eLIBRARY.RU SPIN: 8119-4483. <http://orcid.org/0000-0001-7029-7776>. E-mail: vokb1@volganet.ru

Бурова Наталья Александровна / Burova, N.A. — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; врач акушер-гинеколог гинекологического отделения ГБОУЗ «ВОКБ № 1». 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 8596-4642. <https://orcid.org/0000-0002-0546-8732>. E-mail: natalia-burova@yandex.ru



Динамика показателей маточного кровотока при малоинвазивном хирургическом лечении внутриматочной патологии с использованием различных видов энергии

О.В. Сафронов, Э.А. Казачкова, Е.Л. Казачков, И.В. Сафронова, Г.Н. Мшак-Манукян ✉

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Челябинск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: провести анализ изменений показателей маточного кровотока при малоинвазивном хирургическом лечении внутриматочной патологии с использованием энергии диодного лазера в импульсном режиме или биполярной электроэнергии.

Дизайн: ретроспективное сравнительное исследование.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов доплерометрического исследования маточного кровотока у 102 пациенток, прооперированных в период с 2016 по 2020 г. У 60 женщин лечение внутриматочной патологии производили с применением хирургического диодного лазера в импульсном режиме (1-я группа), у 42 — с использованием биполярной электроэнергии (2-я группа). При исследовании маточного кровотока оценивали индекс резистентности (ИР) и пульсационный индекс (ПИ) в правой и левой маточных артериях, индекс артериальной перфузии (ИАП), возможность регистрации кровотока в субэндометриальных и эндометриальных сосудах.

Результаты. После операций с применением диодного лазера ИР и ПИ не изменялись статистически значимо чаще, чем после вмешательств с помощью биполярной электроэнергии: 75 и 53,34% против 30,95 и 33,33%. В 1-й группе ИАП значимо чаще повышался (53,33%), а во 2-й группе — снижался (66,67%). Кровоток в базальных и спиральных артериях при использовании диодного лазера регистрировался в послеоперационном периоде статистически значимо чаще, чем при применении биполярной электроэнергии, — 43,33 и 41,67% против 21,43 и 19,05%.

Заключение. Использование биполярной электроэнергии при лечении внутриматочной патологии приводит к более выраженным нарушениям маточного кровотока, чем операции с применением диодного лазера. Это обуславливает целесообразность использования энергии диодного лазера в импульсном режиме при малоинвазивном хирургическом лечении внутриматочной патологии.

Ключевые слова: внутриматочная патология, офисная гистероскопия, диодный лазер, биполярный электрод, маточный кровоток.

Вклад авторов: Сафронов О.В. — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, сбор и статистическая обработка материала, написание текста рукописи; Казачкова Э.А. — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста, утверждение рукописи для публикации; Казачков Е.Л. — разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи; Сафронова И.В. — статистическая обработка материала, Мшак-Манукян Г.Н. — сбор и статистическая обработка материала, написание текста рукописи.

Конфликт интересов: публикация поддержана Группой компаний МИЛОН, что не повлияло на собственное мнение авторов.

Для цитирования: Сафронов О.В., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., Сафронова И.В., Мшак-Манукян Г.Н. Динамика показателей маточного кровотока при малоинвазивном хирургическом лечении внутриматочной патологии с использованием различных видов энергии. Доктор.Ру. 2022; 21(5): 75–80. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-75-80

Dynamics of Uterine Blood Flow Parameters in Minimally Invasive Surgeries of the Intrauterine Pathology with the Use of Various Energy Types

O.V. Safronov, E.A. Kazachkova, E.L. Kazachkov, I.V. Safronova, G.N. Mshak-Manukyan ✉

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education the South-Ural State Medical University under the Ministry of Health of the Russian Federation; 287, Victory Ave., Chelyabinsk, Russian Federation 454000

ABSTRACT

Study Objective: To analyze the nature of changes in the parameters of uterine blood flow in minimally invasive surgical treatment of intrauterine pathology with the use of the diode laser energy operated in pulsed mode or bipolar energy.

Study Design: Retrospective comparative study.

Materials and Methods. A retrospective analysis of the reports of the Doppler ultrasound examination of the uterine blood flow in 102 patients who underwent surgery in the period from 2016 till 2020 was conducted to study the dynamics of uterine blood flow parameters in minimally invasive surgeries of intrauterine pathology utilizing various types of energy. Treatment of intrauterine pathology with the use of surgical diode laser in pulsed mode was performed in 60 women (1st group), 42 women were treated with bipolar energy (2nd group). Resistance index (RI) and pulsatility index (PI) in the right and left uterine arteries, arterial perfusion index (API), possibility to register the blood flow in sub-endometrial and endometrial blood vessels were evaluated while studying the uterine blood flow.

✉ Мшак-Манукян Гоар Норайровна / Mshak-Manukyan, G.N. — E-mail: gohar_m-m@mail.ru



Study Results. After the surgeries performed with the use of diode laser, the IR and PI remained unchanged statistically significantly more frequently than after the surgical treatment with the use of bipolar energy: 75 and 53.34% vs 30.95 and 33.33%. API statistically significantly more frequently increased in the 1st group (53.33%) and decreased in the 2nd group (66.67%). The blood flow in basal and coiled arteries of the uterus in post-surgery period is registered statistically significantly more often if diode laser was used as compared to the surgeries performed with bipolar energy (43.33 and 41.67% vs 21.43 and 19.05%, respectively).

Conclusion. The use of bipolar energy in the treatment of intrauterine pathology leads to more severe uterine blood flow disturbances than surgeries with the use of diode laser. That is why it is reasonable to use the energy of a diode laser in pulsed mode in case of minimally invasive surgical treatment of intrauterine pathology.

Keywords: intrauterine pathology, office hysteroscopy, diode laser, bipolar electrode, uterine blood flow.

Contributions: Safronov, O.V. — development of the study design, analysis of the obtained data, review of the literature on the topic of the manuscript, collection and statistical processing of the data, writing the manuscript; Kazachkova, E.A. — development of the study design, analysis of the obtained data, review of the literature on the topic of the manuscript, text editing, approval of the manuscript for publication; Kazachkov, E.L. — development of the study design, analysis of the obtained data, review of the literature on the topic of the manuscript; Safronova, I.V. — statistical processing of the data, Mshak-Manukyan, G.N. — collection and statistical processing of the data, writing the manuscript.

Conflict of interest: The publication of the article was supported by MILON Group, which did not affect the authors own opinions.

For citation: Safronov O.V., Kazachkova E.A., Kazachkov E.L., Safronova I.V., Mshak-Manukyan G.N. Dynamics of Uterine Blood Flow Parameters in Minimally Invasive Surgeries of the Intrauterine Pathology with the Use of Various Energy Types. Doctor.Ru. 2022; 21(5): 75–80. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-75-80

ВВЕДЕНИЕ

Внутриматочная патология, подлежащая хирургическому лечению, — гетерогенная группа заболеваний, включающая субмукозную миому матки (ММ), эндометриальный полип (ЭП), гиперплазию эндометрия, внутриматочную перегородку (ВП), внутриматочные синехии (ВС). Частота их в структуре внутриматочной патологии различна: ЭП регистрируются в 7,8–58,8%, субмукозная ММ — в 22–24%, гиперплазия эндометрия — в 3–14,7%, ВП — в 0,5–6,7%, ВС — в 2,8–45,5% случаев [1–9]. Эти заболевания нередко встречаются у женщин репродуктивного возраста, приводят к стойкому нарушению менструальной и репродуктивной функций [10, 11], что обуславливает необходимость применения и совершенствования органосохраняющих малоинвазивных методов внутриматочной хирургии.

Создание современных моделей гистероскопов, резектоскопов и внутриматочных морцелляторов значительно расширило возможности внутриматочной хирургии и позволяет проводить оперативные вмешательства с использованием механической, электрической (монополярной, биполярной) и лазерной энергий [12–15].

Важным показателем, отражающим состояние эндометрия и миометрия при гинекологических заболеваниях, является маточный кровоток. Изменение маточной гемодинамики нередко становится причиной бесплодия и неблагоприятных репродуктивных исходов [16–19]. Изучение особенностей маточной гемодинамики при лечении внутриматочной патологии с использованием различных видов энергий представляет научный и практический интерес.

Цель исследования: провести анализ изменений показателей маточного кровотока при малоинвазивном хирургическом лечении внутриматочной патологии с применением энергии диодного лазера в импульсном режиме или биполярной электроэнергии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен ретроспективный анализ результатов доплерометрического исследования кровотока в маточных сосудах у 102 пациенток, прооперированных на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России в период с 2016 по 2020 г. (заведующая кафедрой — д. м. н., профессор В.Ф. Долгушина).

Гистероскопические операции производили с использованием офисного хирургического гистероскопа по Bettocchi

с системой постоянного орошения, стержневыми линзами диаметром 2,9 мм и инструментальным каналом 5 Шр.

В 1-ю группу вошли 60 пациенток, у которых лечение внутриматочной патологии осуществляли с применением отечественного хирургического диодного лазера «ЛАХТА-МИЛОН» 970–40, оснащенного световодом с прямым выходом излучения диаметром 600 мкм, в импульсном режиме. Во 2-ю группу включили 42 женщины, прооперированных с использованием биполярного полужесткого электрода диаметром 5 Шр.

Критерии включения: пациентки репродуктивного возраста с субмукозной ММ, ЭП, ВП и ВС.

Критерии исключения: женщины со злокачественными новообразованиями, послеродовыми и послеабортными осложнениями.

Оценивали динамику показателей маточного кровотока после гистероскопической миомэктомии у пациенток с 0-м, 1-м и 2-м типами субмукозной ММ, после прицельного удаления ЭП, рассечения ВП и ВС с использованием энергии диодного лазера в импульсном режиме или биполярной электроэнергии.

Изучены данные медицинских карт пациенток, получавших медицинскую помощь в амбулаторных условиях (N 025/у), и протоколы ультразвукового доплерометрического исследования кровотока в маточных сосудах. УЗИ с использованием цветового доплеровского картирования проводили на 19–23-й день менструального цикла. Первое исследование выполняли во время менструального цикла, предшествовавшего оперативному лечению, второе — во втором менструальном цикле после операции. Использовали ультразвуковой аппарат экспертного класса Voluson E10 с многократным вагинальным датчиком.

Исследование маточного кровотока начинали с правой маточной артерии (ПМА) и левой маточной артерии (ЛМА) на уровне перешейка, далее осуществляли поиск и оценку кровотока в ветвях маточных артерий в миометрии. Оценивали возможность регистрации кровотока в субэндометриальных и эндометриальных сосудах.

При исследовании гемодинамики в маточных артериях определяли угол-независимые индексы: индекс резистентности (ИР) и пульсационный индекс (ПИ). Угол-зависимые показатели не применяли, так как на оценку скорости кровотока существенное влияние оказывает угол инсонации, который не всегда удавалось соблюдать в связи с извитым ходом маточных артерий.

Для характеристики васкуляризации матки вычисляли индекс артериальной перфузии (ИАП). Расчеты проводили в соответствии с методикой, описанной И.А. Озерской (2013), по формуле:

$$\text{ИАП} = (V_{\text{volПМА}} + V_{\text{volЛМА}}) : V_{\text{матки}},$$

где $V_{\text{volПМА}}$ и $V_{\text{volЛМА}}$ — объемный кровоток в ПМА и ЛМА, $V_{\text{матки}}$ — объем матки (см^2).

Объемный кровоток в ПМА и ЛМА вычисляли по формуле:

$$V_{\text{vol}} = V_{\text{mean}} \times S,$$

где V_{mean} — усредненная по времени средняя скорость кровотока, S — площадь маточной артерии (см^2). Площадь маточной артерии рассчитывали по формуле:

$$S = \pi d^2 : 4 [16].$$

Сравнивали динамику указанных показателей при использовании различных методов лечения внутриматочной патологии.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью электронных таблиц Microsoft Excel, версия 16.49. Нормальность распределения оценивали с использованием критерия Пирсона. Количественные показатели представлены средним значением и стандартным отклонением. Распределение признаков, отличающихся от нормального, описывали в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1; Q3).

Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число и относительную величину в процентах.

Для оценки статистической значимости различий применяли t -критерий Стьюдента. Различия рассматривали как статистически значимые при величине $p \leq 0,05$. Когда критерий значимости был меньше 0,0001, в таблицах указывали $p < 0,001$.

Все участницы исследования ознакомлены с целью и планом работы, подписали добровольное информированное согласие на участие и публикацию результатов исследования в открытой печати. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 4 от 18.05.2019).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентки исследуемых групп были сопоставимы по возрасту, который составил 34,67 (33,07; 36,27) года в 1-й группе и 32,76 (31,25; 34,27) года во 2-й группе ($p = 0,099$).

Структура и частота встречаемости коморбидных гинекологических заболеваний у женщин исследуемых групп статистически значимо не различались. Так, цервицит наблюдался у 14 (23,33%) пациенток 1-й группы и 9 (21,43%) 2-й группы, хронический эндометрит и сальпингоофорит — у 7 (11,67%) и 5 (11,90%), хламидийная инфекция нижних отделов мочевого тракта — у 2 (3,33%) и 2 (4,76%), бесплодие — у 13 (21,67%) и 8 (19,05%), аденомиоз и эндометриоз яичников — у 10 (16,67%) и 6 (14,29%), кисты яичников (фолликулярная, желтого тела) — у 4 (6,67%) и 3 (7,14%), синдром поликистозных яичников — у 2 (3,33%) и 2 (4,76%), доброкачественные заболевания молочной железы — у 1 (1,67%) и 1 (2,38%) соответственно.

Пациентки 1-й и 2-й групп были сопоставимы по структуре внутриматочной патологии, которая являлась показанием

для проведения внутриматочного оперативного вмешательства: ЭП — 29 (48,33%) и 20 (47,62%), субмукозная ММ — 22 (36,67%) и 15 (35,72%), ВП — 6 (10%) и 4 (9,52%), ВС — 3 (5%) и 3 (7,14%) соответственно.

Характер изменений ИР в маточных артериях у пациенток, прооперированных в связи с внутриматочной патологией, представлен в таблице 1. Анализ динамики ИР показал, что одновременное статистически значимое повышение ИР в ПМА и ЛМА наблюдалось у женщин, прооперированных с использованием диодного лазера, реже, чем после операций с применением биполярной электроэнергии ($p = 0,009$).

Одновременное статистически значимое снижение ИР в ПМА и ЛМА в послеоперационном периоде отмечено только у пациенток 2-й группы ($p < 0,001$), а отсутствие изменений ИР в маточных артериях — только у участниц 1-й группы ($p = 0,055$).

У некоторых пациенток изменения ИР оказались разнонаправленными: в одной из маточных артерий ИР увеличивался, а в другой уменьшался или не изменялся. Эти колебания не привели к существенным изменениям значений ИР в послеоперационном периоде. Они статистически значимо чаще имели место в 1-й группе, чем во 2-й ($p < 0,001$).

В целом изменения ИР в маточных артериях после операции существенно чаще отсутствовали у пациенток, прооперированных с использованием диодного лазера, чем после операций с применением биполярной электроэнергии, — 45 (75%) против 13 (30,95%) ($p < 0,001$).

Характер изменений ПИ в маточных артериях представлен в таблице 2. Проведенный анализ показал, что количество пациенток с повышением и снижением ПИ в ПМА и ЛМА после операции статистически значимо не различалось. Женщин, у которых отсутствовали изменения ПИ после операции, было значительно больше в 1-й группе ($p = 0,035$).

Разнонаправленные изменения, не приведшие к статистически значимому изменению численных значений ПИ в послеоперационном периоде, зафиксированы в обеих группах с сопоставимой частотой ($p = 0,443$).

Таблица 1 / Table 1

Характер изменений индекса резистентности (ИР) в правой (ПМА) и левой (ЛМА) маточных артериях у пациенток, прооперированных в связи с внутриматочной патологией, n (%)
Changes in the resistance index (RI) in the right (RUA) and left (LUA) uterine arteries in patients who undergo a surgery for an intrauterine pathology, n (%)

Характер изменения ИР	1-я группа (n = 60)	2-я группа (n = 42)	P
Повышение ИР в ПМА и ЛМА после операции	15 (25,00)	21 (50,00)	0,009
Снижение ИР в ПМА и ЛМА после операции	0	8 (19,05)	< 0,001
Отсутствие изменений ИР в ПМА и ЛМА после операции	5 (8,33)	0	0,055
Разнонаправленные изменения ИР в ПМА и ЛМА после операции	40 (66,67)	13 (30,95)	< 0,001

Таблица 2 / Table 2

Характер изменений пульсационного индекса (ПИ) в правой (ПМА) и левой (ЛМА) маточных артериях у пациенток, прооперированных в связи с внутриматочной патологией
Changes in the pulsation index (PI) in the right (RUA) and left (LUA) uterine arteries in patients who undergo a surgery for an intrauterine pathology

Характер изменения ПИ	1-я группа (n = 60)	2-я группа (n = 42)
Повышение ПИ в ПМА и ЛМА после операции	20 (33,33)	18 (42,86)
Снижение ПИ в ПМА и ЛМА после операции	8 (13,33)	10 (23,81)
Отсутствие изменений ПИ в ПМА и ЛМА после операции	9 (15,00)	1 (2,38)*
Разнонаправленные изменения ПИ в ПМА и ЛМА после операции	23 (38,34)	13 (30,95)

* Отличие от 1-й группы статистически значимо (p = 0,035).

* Differences w. group 1 are statistically significant (p = 0.035).

В целом отсутствие изменений ПИ в маточных артериях после операции отмечено статистически значимо чаще у пациенток, прооперированных с использованием диодного лазера, чем после операций с применением биполярной электроэнергии, — 32 (53,34%) против 14 (33,33%) (p < 0,001).

Особенности динамики ИАП при лечении внутриматочной патологии представлены в таблице 3.

Сравнительный анализ показал, что ИАП у пациенток 1-й группы значимо чаще повышался (p = 0,003), а у женщин 2-й группы — снижался (p < 0,001). Количество пациенток с отсутствием изменений в показателях ИАП в 1-й и 2-й группах было сопоставимым (p = 0,302).

В результате произошедших изменений средние численные значения ИАП в послеоперационном периоде у пациенток, прооперированных с использованием диодного лазера, стали статистически значимо выше, чем у женщин, пролеченных с использованием биполярной электроэнергии: $0,025 \pm 0,006 \text{ c}^{-1}$ против $0,017 \pm 0,005 \text{ c}^{-1}$ соответственно (p = 0,047).

Данные о возможности визуализации сосудов русла маточных артерий у участниц исследования приведены в таблице 4.

Таблица 3 / Table 3

Характер изменений индекса артериальной перфузии (ИАП) в маточных артериях у пациенток, прооперированных в связи с внутриматочной патологией
Changes in the arterial perfusion index (API) in uterine arteries in patients who undergo a surgery for an intrauterine pathology

Характер изменений ИАП	1-я группа (n = 60)	2-я группа (n = 42)	P
Повышение	32 (53,33)	10 (23,81)	0,003
Снижение	18 (30,00)	28 (66,67)	< 0,001
Отсутствие изменений	10 (16,67)	4 (9,52)	0,302

Таблица 4 / Table 4

Данные о визуализации сосудов русла маточных артерий, по результатам доплерометрического исследования, у пациенток, прооперированных в связи с внутриматочной патологией
Doppler images of uterine artery bed vessels in patients who undergo a surgery for an intrauterine pathology

Сосуды русла маточной артерии	Частота визуализации сосудов	
	1-я группа (n = 60)	2-я группа (n = 42)
Аркуатные артерии до операции	60 (100,00)	42 (100,00)
Аркуатные артерии после операции	60 (100,00)	42 (100,00)
Радиальные артерии до операции	59 (98,33)	41 (97,62)
Радиальные артерии после операции	59 (98,33)	40 (95,24)
Базальные артерии до операции	44 (73,33)	31 (73,81)
Базальные артерии после операции	26 (43,33)	9 (21,43)*
Спиральные артерии до операции	25 (41,67)	17 (40,48)
Спиральные артерии после операции	25 (41,67)	8 (19,05)**

Примечание. Отличия от 1-й группы статистически значимы: (*) — p = 0,022; (**) — p = 0,016.

Note. Differences w. group 1 are statistically significant: (*) — p = 0.022; (**) — p = 0.016.

Кровоток в аркуатных артериях у пациенток 1-й и 2-й групп удалось зарегистрировать после операции в 100%, а в радиальных артериях — в 98,33 и 95,24% случаев соответственно. Кровоток в базальных и спиральных артериях у женщин, прооперированных с использованием диодного лазера, регистрировался в послеоперационном периоде статистически значимо чаще, чем у участниц, пролеченных с применением биполярной электроэнергии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Хирургическое лечение внутриматочной патологии в большинстве случаев сопровождается изменением маточной гемодинамики. У 50% пациенток, прооперированных с применением биполярной электроэнергии, после операции наблюдалось одновременное повышение ИР в ПМА и ЛМА. После вмешательства с использованием энергии диодного лазера в 8,33% случаев ИР в маточных артериях не изменялся, в 66,67% — изменялся разнонаправленно, однако эти разнонаправленные изменения не привели к статистически значимому увеличению показателей ИР в послеоперационном периоде. В целом динамика ИР в маточных артериях после операции чаще отсутствовала при использовании лазерной энергии, чем биполярной электроэнергии.

Изменения ПИ были менее выраженными, при этом отсутствие динамики ПИ в маточных артериях также статистически значимо чаще наблюдалось в 1-й группе.

В отличие от нас S. Расе и соавт. после гистероскопической метропластики в связи с наличием ВП наблюдали статистически значимое снижение ИР и ПИ у пациенток в обеих маточных артериях в сравнении с показателями предоперационного периода, а Н.С. Фу и соавт. не выявили изменения ИР и ПИ в маточных артериях после миомэктомии [20, 21].

В нашем исследовании динамика ИР и ПИ после операции с применением лазерной и биполярной энергий оказалась разнонаправленной. Повышение ИР в послеоперационном периоде статистически значимо чаще наблюдалось у женщин, пролеченных с использованием биполярной электроэнергии, а отсутствие изменений ИР и ПИ — у пациенток, прооперированных с использованием диодного лазера, что можно объяснить меньшим влиянием оперативного вмешательства с использованием лазерной энергии на маточную гемодинамику.

Оценка динамики ИАП после операции показала, что в группе женщин, пролеченных с использованием диодного лазера, в 16,67% случаев ИАП не изменился, в 53,33% — повысился, что свидетельствует об улучшении маточной перфузии. Применение биполярной электроэнергии привело к уменьшению ИАП у 66,67% пациенток, что свидетельствует о снижении маточного кровотока.

При определении возможности регистрации кровотока в маточных сосудах мы обнаружили, что у пациенток, проопе-

рированных с помощью диодного лазера, кровотока в базальных и спиральных артериях регистрируется в послеоперационном периоде статистически значимо чаще, чем у женщин, пролеченных с применением биполярной электроэнергии, что говорит о более выраженных сосудистых нарушениях после операций с использованием биполярной электроэнергии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменения индекса резистентности и пульсационного индекса после малоинвазивного хирургического лечения внутриматочной патологии носят разнонаправленный характер, что затрудняет использование этих показателей для оценки маточной гемодинамики в клинической практике. Индекс артериальной перфузии, который является интегральным показателем, отражающим кровоснабжение матки, более четко демонстрирует изменения гемодинамики матки после оперативного лечения.

Использование биполярной электроэнергии при лечении внутриматочной патологии приводит к более выраженным нарушениям маточного кровотока, чем операции с применением диодного лазера: к нарушению равномерности маточной перфузии и кровотока в базальных и спиральных артериях. Это обуславливает целесообразность использования энергии диодного лазера в импульсном режиме при малоинвазивном хирургическом лечении внутриматочной патологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Думановская М.Р., Чернуха Г.Е., Табеева Г.И., Асатурова А.В. Гиперплазия эндометрия: поиск оптимальных решений и стратегий. *Акушерство и гинекология*. 2021; 4: 23–31. [Dumanovskaya M.R., Chernukha G.E., Tabeeva G.I., Asaturova A.V. Endometrial hyperplasia: search for optimal solutions and strategies. *Obstetrics and Gynecology*. 2021; 4: 23–31. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2021.4.23-31
2. Чернуха Г.Е., Асатурова А.В., Иванов И.А., Думановская М.Р. Структура патологии эндометрия в различные возрастные периоды. *Акушерство и гинекология*. 2018; 8: 129–35. [Chernukha G.E., Asaturova A.V., Ivanov I.A., Dumanovskaya M.R. Endometrial lesion's pattern in different age groups. *Obstetrics and Gynecology*. 2018; 8: 129–35. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2018.8.129-134
3. Doherty M.T., Sanni O.B., Coleman H.G., Cardwell C. et al. Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020; 15(4): e0232231. DOI: 10.1371/journal.pone.0232231
4. Carpas P., Pourcelot A.-G., Giral E., Fedida D. et al. Office hysteroscopy: a report of 2402 cases. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. 2016; 45(5): 445–50. DOI: 10.1016/j.jgyn.2016.02.007
5. Давыдов А.И., Новрузова Н.Х., Стрижаков А.Н. Гиперплазии эндометрия: анализ классификации ВОЗ 2014 и протокола RCOG & BSGE с позиций собственных результатов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2018; 17(4): 11–24. [Davydov A.I., Novruzova N.Kh., Strizhakov A.N. Endometrial hyperplasia: the analysis of the 2014 WHO classification and protocol RCOG & BSGE in the perspective of own results. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2018; 17(4): 11–24. (in Russian)]. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-4-11-24
6. Казачков Е.Л., Воронаева Е.Е., Казачкова Э.А., Рогозина А.А. Клинико-морфологическая характеристика эндометриальных полипов различных морфологических типов. *Уральский медицинский журнал*. 2019; 173(5): 81–6. [Kazachkov E.L., Voronayeva E.E., Kazachkova E.A., Rogozina A.A. Clinical and morphological characteristics of endometrial polyps of different morphological types. *Ural Medical Journal*. 2019; 173(5): 81–6. (in Russian)]
7. Tanos V., Berry K.E., Seikkula J., Abi Raad E. et al. The management of polyps in female reproductive organs. *Int. J. Surg.* 2017; 43: 7–16. DOI: 10.1016/j.ijsu.2017.05.012
8. Кузнецова И.В., Евсюкова Л.В. Миома матки и фертильность. *Гинекология*. 2016; 18(3): 23–9. [Kuznetsova I.V., Evsyukova L.V. Uterine fibroids and fertility. *Gynecology*. 2016; 18(3): 23–9. (in Russian)]. DOI: 10.26442/2079-5696_18.3.23-29
9. Fernandes S.M., Maçães A.M., Marques A.L., Leite H.V. Reproductive outcomes after hysteroscopic septoplasty: a retrospective study. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2015; 37(3): 110–14. DOI: 10.1590/S0-720320150005258
10. Чернуха Г.Е., Иванов И.А., Эфендиева З.Н., Думановская М.Р. и др. Этиологическая структура и возможности диагностики аномально маточного кровотечения. *Гинекология*. 2018; 20(2): 14–17. [Chernukha G.E., Ivanov I.A., Efendieva Z.N., Dumanovskaya M.R. et al. Etiological structure and diagnosis of abnormal uterine bleeding. *Gynecology*. 2018; 20(2): 14–17. (in Russian)]. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.14-18
11. Schenker J.G., Margalioth E.J. Intrauterine adhesions: an updated appraisal. *Fertil. Steril.* 1982; 37(5): 593–610. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)46268-0
12. Саркисов С.Э., Хитрых О.В., Куковенко Е.М. Отдаленные результаты и оптимизация тактики лечения полипов эндометрия в постменопаузе. *Акушерство и гинекология*. 2009; 5: 44–8. [Sarkisov S.E., Khitrykh O.V., Kukovenko E.M. Long-term results and the optimization of treatment policy for endometrial polyps in postmenopause. *Obstetrics and Gynecology*. 2009; 5: 44–8. (in Russian)]
13. Курцер М.А., Бреусенко В.Г., Каппушева Л.М., Голухов Г.Н. и др. Полипы эндометрия в постменопаузе. Место электромеханической морцелляции в лечении полипов эндометрия. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020; 19(1): 12–19. [Kurtser M.A., Breusenko V.G., Kappusheva L.M., Golukhov G.N. et al. Endometrial polyps in the postmenopause. The role of electromechanical morcellation in treatment of endometrial polyps. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020; 19(1): 12–19. (in Russian)]. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-1-12-19
14. Максимова Т.А., Черкасова А.Л., Джибладзе Т.А., Зуев В.М. и др. Мини-инвазивные вмешательства в диагностике и лечении внутриматочной патологии у женщин с бесплодием. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2018; 17(1): 27–32. [Maksimova T.A., Cherkasova A.L., Dzhibladze T.A., Zuev V.M. et al. Minimally invasive interventions in diagnosis and treatment of intrauterine pathology in women with infertility. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2018; 17(1): 27–32. (in Russian)]. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-1-27-32

15. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Каппушева Л.М. Гистероскопия: атлас и руководство. М.: ГОЭТАР-Медиа; 2018. 243 с. [Savel'yeva G.M., Breusenko V.G., Kappusheva L.M. Hysteroscopy: atlas and manual. M.: GOETAR-Media; 2018. 243 p. (in Russian)]
16. Озёрская И.А. Эхография в гинекологии. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: Издательский дом Видар-М; 2013. 564 с. [Ozerskaya I.A. Echography in gynecology. 2nd edition, reprint and additional. Moscow: Publishing house Vidar-M; 2013. 564 p. (in Russian)]
17. Озёрская И.А., Семилетова А.А., Казарян Г.Г. Ультразвуковая диагностика эндометрита: особенности гемодинамики матки. Медицинская визуализация. 2018; 22(6): 82–96. [Ozerskaya I.A., Semiletova A.A., Kazaryan G.G. Ultrasound diagnosis of endometritis: hemodynamic features of the uterus. Medical Visualization. 2018; 22(6): 82–96. (in Russian)]. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-6-82-96
18. Ищенко А.И., Унанян А.Л., Коган Е.А., Демура Т.А. и др. Клинико-анамнестические, иммунологические, эхографические и гистероскопические особенности хронического эндометрита, ассоциированного с нарушением репродуктивной функции. Вестник Российской академии медицинских наук. 2018; 73(1): 5–15. [Ishenko A.I., Unanyan A.L., Kogan E.A., Demura T.A. et al. Clinical and anamnestic, immunological, echographic, and hysteroscopic features of chronic endometritis associated with impaired reproductive function. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2018; 73(1): 5–15. (in Russian)]. DOI: 10.15690/vramn927
19. Бабаева Д.О. Некоторые особенности опухолевого кровотока при сочетании доброкачественных новообразований матки и яичников. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2010; 3(35): 105–8. [Babaeva D.O. Some specific features of tumor blood flow in combination of benign uterine and ovarian neoplasms. Journal of Volgograd State Medical University. 2010; 3(35): 105–8. (in Russian)]
20. Pace S., Cerekja A., Dillon K.C., Pace G. et al. Improvement in uterine artery doppler indices via hysteroscopic metroplasty. J. Prenat. Med. 2013; 7(2): 25–8.
21. Fu H.C., Huang K.H., Tseng C.W., Liang H.M. et al. Comparison of clinical outcomes and spectral Doppler indices of uterine and ovarian stromal arteries in women undergoing myomectomy with or without hypogastric arterial ligation. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2006; 28(6): 831–6. DOI: 10.1002/uog.3839

Поступила / Received: 23.05.2022

Принята к публикации / Accepted: 08.06.2022

Об авторах / About the authors

Сафронов Олег Владимирович / Safronov, O.V. — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454000, Россия, г. Челябинск, пр-т Победы, д. 287. eLIBRARY.RU SPIN: 6214-7066. <https://orcid.org/0000-0001-6843-0937>. E-mail: docsafronov@rambler.ru

Казачкова Элла Алексеевна / Kazachkova, E.A. — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454000, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. <https://orcid.org/0000-0002-1672-7058>. E-mail: doctorkel@narod.ru

Казачков Евгений Леонидович / Kazachkov, E.L. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454000, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. eLIBRARY.RU SPIN: 9053-2079. <https://orcid.org/0000-0002-4512-3421>. E-mail: doctorkel@narod.ru

Сафронова Ирина Владимировна / Safronova, I.V. — доцент кафедры математики, медицинской информатики и статистики, физики ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, к. т. н., доцент. 454000, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. eLIBRARY.RU SPIN: 3134-5520. <https://orcid.org/0000-0003-3604-9319>. E-mail: safronova94@gmail.com

Мшак-Манукян Гоар Норайровна / Mshak-Manukyan, G.N. — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454000, Россия, г. Челябинск, пр-т Победы, д. 287. eLIBRARY.RU SPIN: 5400-2078. <https://orcid.org/0000-0001-5526-0799>. E-mail: gohar_m-m@mail.ru



Бактериальный вагиноз и вульвовагинит у беременных при истмико-цервикальной недостаточности. Дифференцированный подход к медикаментозной терапии

Н.В. Спиридонова¹, М.А. Каганова¹✉, О.О. Девятова², А.А. Безрукова³

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Самара

² ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница № 1 имени Н.И. Пирогова»; Россия, г. Самара

³ ООО «Консультативная клиника «Панацея»; Россия, г. Самара

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: изучение современных методов диагностики и лечения бактериального вагиноза (БВ) и вульвовагинита при беременности, отягощенной истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН).

Основные положения. БВ во время беременности является актуальной проблемой в акушерстве, т. к. может приводить к ряду негативных исходов (невынашиванию беременности, преждевременным родам, внутриутробной инфекции). В диагностике нарушений микробиотоза влагалища при беременности, осложненной ИЦН, отдается предпочтение клиническим шкалам, а именно критериям Амсея, основным ориентиром служит pH влагалища. Однако для более полной диагностики дисбиоза влагалища рекомендованы современные методы обследования, основанные на ПЦР-диагностике. В обзоре рассмотрены современные варианты классификации нарушения биотоза влагалища. Обсуждаются особенности дифференцированной терапии БВ и анаэробного вульвовагинита с pH выше 4,5, а также возможность применения препаратов метронидазола и клотримазола во время беременности для санации влагалища перед выполнением коррекции ИЦН.

Заключение. Одним из возможных вариантов лечения БВ у беременных может быть применение комбинированного препарата для интравагинального использования, содержащего метронидазол 50 мг, рекомендованный международными и российскими клиническими протоколами в качестве первой линии терапии, и клотримазол 100 мг, т. к. присутствие грибов часто сопутствует БВ при беременности либо по мере уменьшения pH влагалища на фоне лечения происходит усиленное их размножение, что приводит к реализации вульвовагинального кандидоза. Данный препарат может быть рекомендован при лечении смешанной инфекции и наличии патологических выделений у беременных во II и III триместрах.

Ключевые слова: истмико-цервикальная недостаточность, бактериальный вагиноз, вульвовагинит, метронидазол, клотримазол.

Вклад авторов: Спиридонова Н.В. — разработка концепции обзора, редактирование текста, утверждение рукописи для печати; Каганова М.А. — разработка концепции обзора, написание текста; Девятова О.О., Безрукова А.А. — сбор и обработка материала.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Спиридонова Н.В., Каганова М.А., Девятова О.О., Безрукова А.А. Бактериальный вагиноз и вульвовагинит у беременных при истмико-цервикальной недостаточности. Дифференцированный подход к медикаментозной терапии. Доктор.Ру. 2022; 21(5): 81–86. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-81-86

Bacterial Vaginosis and Vulvovaginitis in Pregnant Women with Insuficiencia Istmicocervical. A Differentiated Approach to Drug Therapy

N.V. Spiridonova¹, M.A. Kaganova¹✉, O.O. Devyatova², A.A. Bezrukova³

¹ Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 80 Polevaya Str., Samara, Russian Federation 443100

² N.I. Pirogov Samara Municipal Clinical Hospital No.1; 80 Polevaya Str., Samara, Russian Federation 443100

³ Panacea Consultative Clinic LLC; 88 Tukhachevsky Str., Samara, Russian Federation 443082

ABSTRACT

Objective of the Review: To study the modern methods of diagnosis and management of bacterial vaginosis (BV) and vulvovaginitis in pregnant women complicated with insuficiencia istmicocervical (IIC).

Key points. BV in pregnant women is a topical issue for obstetrician professionals since it can cause a number of unfavourable outcomes (miscarriage, premature delivery, antenatal infections). In case of impaired vaginal microbiocenosis in pregnant women complicated with IIC, it is preferable to use clinical scales, in particular Amsel's criteria, with the vaginal pH being the main indicator. However, for a more complete diagnosis of vaginal dysbiosis, modern PCR-based methods are recommended. The review describes modern classification of vaginal biocenosis disorders. We discuss characteristics of differential therapy of BV and anaerobic vulvovaginitis with pH 4.5+, and the possibility of using metronidazoles and clotrimazoles in pregnant women for vagina sanitation before IIC correction.

Conclusion. One method for BV therapy in pregnant women is the use of a combined intravaginal product containing Metronidazole 50 mg, which is recommended both by international and Russian clinical protocols as a first line therapy, and Clotrimazole 100 mg, since BV in

✉ Каганова Мария Александровна / Kaganova, M.A. — E-mail: mkaganova@yandex.ru



pregnant women is frequently associated with fungi, or they start proliferating very fast because of reduced vaginal pH during therapy, thus causing vulvovaginal candidiasis. This product can be recommended for the therapy of a mixed infection and in presence of pathological discharges in pregnant women in the second and third trimesters.

Keywords: insuficiencia istmicocervical, bacterial vaginosis, vulvovaginitis, metronidazole, clotrimazole.

Contributions: Spiridonova, N.V. — concept of the review, text editing, approval of the manuscript for publication; Kaganova, M.A. — concept of the review, text of the article; Devyatova, O.O., Bezrukova, A.A. — collection and processing of materials.

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

For citation: Spiridonova N.V., Kaganova M.A., Devyatova O.O., Bezrukova A.A. Bacterial Vaginosis and Vulvovaginitis in Pregnant Women with Insuficiencia Istmicocervical. A Differentiated Approach to Drug Therapy. Doctor.Ru. 2022; 21(5): 81–86. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-81-86

В современном акушерстве самое пристальное внимание уделяется микробиоценозу урогенитального тракта, в особенности влагалища. Частота бактериального вагиноза (БВ) у беременных составляет 15–37%, а при наличии патологических выделений достигает 87% [1]¹. При дисбиозе влагалища могут быть выявлены как условно-патогенные, так и различные патогенные микроорганизмы [2]².

В норме микрофлора влагалища представлена в основном лактобактериями, которые расщепляют гликоген эпителиальных клеток с образованием молочной кислоты, тем самым поддерживая кислую среду вагинальной жидкости (рН) на уровне 3,8–4,5 [3, 4].

Обнаружено, что *Lactobacillus* снижают рН влагалища за счет выработки молочной кислоты, которая способствует формированию «идеальной» вагинальной экосистемы [5] и оказывает протективное действие в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

Среди лактобацилл виды *L. crispatus* и *L. jensenii* относятся к наиболее эффективным продуцентам перекиси водорода и молочной кислоты, тогда как *L. gasseri* и *L. iners* — нет [2, 6]. При БВ в микробиоте влагалища часто преобладают *Gardnerella* spp., *Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp., *Atopobium vaginae* и *Mycoplasma hominis* [1, 7].

В условиях кислой среды большинство патогенных и условно-патогенных микроорганизмов не могут существовать. Кроме того, адгезия патогенов к эпителиальным клеткам в этих условиях крайне затруднена. Штаммы лактобактерий, обитающих во влагалище, способны продуцировать перекись водорода, что подавляет активное размножение анаэробной флоры [8, 9].

При нарушении этого хрупкого равновесия, особенно во время беременности, необходима его своевременная коррекция. При БВ происходит повышение рН влагалища без воспалительных изменений со стороны его стенок. С присоединением клинических проявлений (зуда, жжения, гиперемии стенок влагалища) можно говорить о наличии вульвовагинита. Во время беременности дисбиотические изменения биоценоза влагалища (БВ и вагинальные инфекции любого генеза) являются триггером привычного невынашивания, истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) [10–13] и преждевременных родов [14–16].

КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

БВ представляет собой полимикробное заболевание с дисбиозом вагинальной микробиоты, сопровождающимся сни-

жением уровня *Lactobacilli* и повышением абсолютного и относительного количества условно-патогенных анаэробных бактерий [1, 2].

Современные методы диагностики и классификации нарушений биоценоза влагалища разнообразны. Преимущественно они основаны на микроскопии влагалищного мазка.

Классически диагноз БВ базируется на тестах Амсея или Ньюджента. Однако критерии Амсея ограничены к использованию в реальной клинической практике, в то время как шкала Ньюджента широко применяется лишь в клинических исследованиях [4].

Критерии Амсея основаны на наличии трех из четырех следующих признаков:

- 1) повышение рН влагалищного отделяемого более 4,5;
- 2) патологический характер влагалищных выделений;
- 3) положительный аминный тест (появление или усиление рыбного запаха при смешивании одной капли влагалищного содержимого и такого же количества 10% гидроксида калия);
- 4) выявление ключевых клеток (эпителиоцитов влагалища с плотно прикрепленными (адгезированными) по их поверхности грамвариабельными микроорганизмами) при микроскопическом исследовании неокрашенных и окрашенных по Граму мазков.

Именно 3-й пункт критериев Амсея — положительный аминный тест — в реальной клинической практике не применяется, с одной стороны, вследствие длительно существующего специфического запаха в кабинете врача, с другой стороны, из-за постановления Роспотребнадзора о запрете использования в кабинете врача любых жидких растворов многократного использования. Получается, что до настоящего времени в России не проводят адекватную диагностику БВ, пренебрегая пробой с 10% КОН и влагалищной рН-метрией. Эти тесты в практическом здравоохранении почти всегда игнорируют, хотя верификация диагноза БВ без них попросту невозможна. Это два из четырех критериев Амсея. Диагностика на основании двух оставшихся критериев Амсея — наличия выделений из влагалища и обнаружения ключевых клеток при микроскопии мазков, окрашенных по Граму, — неизбежно приводит к ошибкам [17].

Шкала Ньюджента (1991) основана на выявлении преобладающей микрофлоры при окрашивании мазков по Граму. Число крупных грамположительных палочек (морфотип *Lactobacillus* spp.) оценивается в интервале от 0 до 4 баллов, где 4 балла соответствуют отсутствию морфотипов *Lactobacillus* spp. в мазке, а 0 баллов — более 30 морфотипам.

¹ Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. URL: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6403a1.htm> (дата обращения — 15.01.2022); Sherrard J., Wilson J., Donders G.G.G., Mendling W. et al. 2018 European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Reprod. Endocrinol.* 2019; 48: 34–41. DOI: 10.18370/2309-4117.2019.48.34-41

² Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. М.: РОАГ; 2019.

Количество мелких грамвариабельных палочек (морфотип *G. vaginalis* и *Bacteroides* spp.) также оценивается от 0 до 4 баллов, изогнутых грамвариабельных мелких палочек (морфотип *Mobiluncus* spp.) — от 0 до 2 баллов. Таким образом, микрофлора вагинальных выделений может быть оценена в интервале от 0 до 10 баллов. При нормальной микрофлоре результат составляет 0–3 балла, промежуточной — 4–6 баллов, для БВ характерны 7–10 баллов.

Для оценки состояния микрофлоры могут быть использованы также критерии Хей — Айсона, которые предназначены только для женщин репродуктивного возраста [18]. Микроскопия влагалищных выделений по критериям Хей — Айсона позволяет провести диагностику наиболее частых причин аномальных влагалищных выделений: БВ, вульвовагинального кандидоза и аэробного вагинита. Возможны нижеследующие варианты заключения при бактериоскопической оценке мазка влагалищных выделений женщин репродуктивного возраста по критериям Хей — Айсона.

Степень 0 (не соответствует БВ): отсутствие лактобактерий может указывать на недавнюю антибиотикотерапию.

Степень 1 (соответствует норме): преобладают морфотипы *Lactobacillus*.

Степень 2 (соответствует промежуточному состоянию между нормой и БВ): смешанная флора с некоторым количеством лактобацилл, но также имеются морфотипы *Gardnerella* или *Mobiluncus*.

Степень 3 (соответствует БВ): в мазке преобладают морфотипы *Gardnerella* и/или *Mobiluncus*, ключевые клетки, лактобацилл мало или отсутствуют.

Степень 4 (соответствует аэробному вагиниту): преобладают грамположительные кокки, лактобацилл мало или отсутствуют.

Кроме того, предоставляются дополнительные данные о состоянии вагинального эпителия (клетки), дрожжи и другие находки.

У женщин без БВ обнаруживаются 0, 1-й и 2-й уровни. Второй уровень — промежуточный, не имеет соответствия в критериях Амсея, но может активно использоваться врачом акушером-гинекологом для своевременной профилактики возникновения патологических состояний. Третий уровень соответствует диагнозу БВ по критериям Амсея и требует медикаментозного лечения.

Диагностика, основанная на рекомендациях ВОЗ³, предполагает использование следующих критериев:

- 1) наличие только лактобацилл (считается нормой);
- 2) наличие смешанной микрофлоры (в основном лактобацилл) и небольшого количества коккобацилл (считается нормой);
- 3) наличие ключевых клеток, смешанной микрофлоры (в основном *Gardnerella* и анаэробных бактерий), а также незначительного количества лактобацилл (БВ, необходимо лечение);
- 4) наличие ключевых клеток, смешанной микрофлоры в виде грамположительных, грамотрицательных и грамвариабельных кокков и коккобацилл, отсутствие лактобацилл (БВ, необходимо лечение).

Использование таких методов исследования, как ПЦР, секвенирование 16S рРНК, для описания состава микробиоты позволило условно выделить 5 сообществ по степени доминирования тех или иных микроорганизмов (community

state types, CST) [19]. В CST I, II, III и V преобладают виды *Lactobacillus*, особенно *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* и *L. jensenii* соответственно; а CST IV очень неоднородна, и преобладают строго анаэробные бактерии [19].

В структуре вагинальных инфекций у беременных выделяются следующие варианты: БВ (20–35%), кандидозный вульвовагинит (20–30%) и смешанные инфекции (13–20%). При этом довольно часто БВ сопровождается не только лабораторными изменениями. В дополнение к патологическим выделениям у беременных наблюдаются воспалительные изменения слизистой влагалища (отек и гиперемия), которые предполагают диагноз анаэробного вагинита с pH более 4,5. В последние годы также появились публикации о роли промежуточной флоры (в другой терминологии «смешанная флора» или «аномальная влагалищная флора»), соответствующей оценке по шкале Ньюджента 4–6 баллов, в этиологии ИЦН и преждевременных родов [7]. Дополнительный вклад в клиническую картину вносит выявление мицелия грибов при микроскопическом исследовании.

Согласно действующим с 2021 г. клиническим рекомендациям Минздрава России «Истмико-цервикальная недостаточность»⁴, при выявлении нарушения флоры влагалища перед проведением коррекции ИЦН следует направлять пациентку на определение ДНК *G. vaginalis*, *A. vaginae*, *Lactobacillus* spp. и общего количества бактерий во влагалищном отделяемом методом ПЦР и молекулярно-биологическое исследование отделяемого женских половых органов на условно-патогенные генитальные микоплазмы (*Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*).

Рекомендовано также микроскопическое исследование влагалищных мазков до и после наложения швов на шейку матки (серкляжа) или после установления акушерского разгружающего пессария 1 раз в месяц с целью диагностики инфекционно-воспалительных и дисбиотических состояний. Данное исследование позволяет с высокой степенью чувствительности определить тип нарушения биоценоза влагалища, превалирование анаэробной и аэробной флоры, выявить условно-патогенные генитальные микоплазмы.

ВАРИАНТЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА ПРИ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Чаще всего структурные изменения шейки матки (укорочение, размягчение, централизация по оси таза, раскрытие цервикального канала) возникают во II триместре. Критерием постановки диагноза ИЦН считается общепринятая ультразвуковая картина: бессимптомное укорочение сомкнутых стенок цервикального канала менее 25 мм, дилатация цервикального канала более 10 мм на всем протяжении. Согласно клиническим рекомендациям⁵ и Порядку оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»⁶, измерение длины шейки матки выполняется начиная с первого скринингового УЗИ, затем при втором скрининге, и при необходимости контроль осуществляется раз в 1–2 недели. Соблюдение этих рекомендаций позволяет своевременно проводить диагностику и коррекцию ИЦН. Коррекция ИЦН производится при наличии нормального мазка из влагалища

³ WHO. Sexually transmitted and other reproductive tract infections. A guide to essential practice. Annex 3 Laboratory tests for STI, 2005.

⁴ Истмико-цервикальная недостаточность. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. М.: РОАГ; 2021.

⁵ Там же.

⁶ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»».

при бактериоскопии у пациенток без клинических проявлений кольпита и вульвовагинита.

При установлении диагноза БВ у женщин с ИЦН требуется нормализация биоценоза влагалища, и необходимо при выборе препарата учитывать не только его эффективность, но и безопасность для матери и плода. Средствами первой линии в лечении БВ являются препараты метронидазола. Он разрешен к применению во время беременности во II и III триместрах, и клинические исследования демонстрируют его эффективность при БВ.

Метронидазол относится к группе антибактериальных препаратов, содержащих имидазольное кольцо. Механизм действия заключается во встраивании нитрогруппы молекулы в дыхательную цепь простейших и анаэробов, что нарушает дыхательные процессы и вызывает гибель клеток. Лекарственное вещество активно в отношении простейших: *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*; анаэробных грамотрицательных (*Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Veillonella* spp., *Prevotella*) и грамположительных (*Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp.) микроорганизмов, а также факультативного анаэроба *G. vaginalis*.

К метронидазолу нечувствительны аэробные микроорганизмы, но в присутствии смешанной флоры (аэробов и анаэробов) метронидазол действует синергично с антибиотиками против обычных аэробов с положительным результатом. Эффект метронидазола связан с подавлением повышенной генерации гарднерелл и анаэробов и составляет 82–91%.

Лечение БВ у беременных метронидазолом возможно с использованием следующих режимов: перорально (по 250 мг 3 раза в сутки или по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней) или вагинально (5 г однократно или в течение 5 дней) во II и III триместрах.

Экспериментально установлено, что применение препаратов метронидазола приводит к разрушению биопленок анаэробных микроорганизмов [3] без влияния на лактобациллы вагинальной жидкости, поэтому после курса лечения препаратами метронидазола лактобактерии продолжают успешно конкурировать с условно-патогенной флорой путем адгезии на влагалищном эпителии. Лактобациллы продуцируют перекись водорода и другие вещества, которые оказывают бактерицидное и бактериостатическое действие на условно-патогенные микроорганизмы. Выработка молочной кислоты приводит к закислению вагинальной среды и вытеснению патогенов.

Не все режимы применения метронидазола одинаково эффективны при БВ. В частности, однократное пероральное применение метронидазола в дозе 2 г обладает меньшей эффективностью и сопровождается большей частотой рецидивов, чем 5–7-дневный курс терапии [7, 20]⁷. При пероральном приеме 5-нитроимидазолов в 25% случаев наблюдаются различные симптомы со стороны ЖКТ: металлический вкус во рту, диспепсические расстройства, аллергические реакции. При длительном его применении может развиваться так называемый нейропатический синдром. В литературе встречаются данные о гиперчувствительности к метронидазолу⁸.

Поэтому совершенно очевидной стала необходимость выбора альтернативных методов лечения. Интравагинальное

назначение метронидазола при лечении БВ считается предпочтительным при терапии неосложненных форм смешанной генитальной инфекции во время беременности [3]⁹. Однако в случае неуспешного лечения местнодействующими препаратами назначают системную терапию метронидазолом, клиндамицином, орнидазолом внутрь [1].

Вагинальный путь введения препаратов топического действия позволяет создавать высокие концентрации активного вещества на поверхности слизистой оболочки, тем самым обеспечивая быструю доставку препарата непосредственно в очаг воспаления и попадание абсорбированных веществ в кровотоки, минуя печень. Минимизация всасывания в системный кровоток сводит на нет прохождение через трансплацентарный барьер и негативное влияние на плод.

Сравнение результатов применения различных схем показало, что интравагинальное лечение является более мягким, минимизирует системное воздействие на организм и рекомендуется как более предпочтительное для беременных. Однако лекарственные препараты, применяемые местно, должны минимально влиять на локальный иммунитет и естественный биоценоз влагалища, соответственно, дополнительные действующие вещества, такие как преднизолон, лидокаин, в составе препаратов оказывают отрицательное воздействие во время беременности [21].

В современных реалиях акушер-гинеколог редко сталкивается с так называемыми «чистыми» формами дисбиоза влагалища, как правило, в комменсальные отношения вступает не только кокко-бацилярная флора, но и грибы, преимущественно рода *Candida*. По данным обзора [22] сделан вывод, что лечение БВ само по себе может приводить к развитию вульвовагинального кандидоза. Значит, препараты для эрадикации возбудителя при БВ должны быть дополнены антифунгицидным компонентом [23]. Однако использование тех или иных препаратов ограничено наличием и сроком беременности. Так, до 12 недель беременности и в период лактации препаратами выбора являются антисептики и натамицин. После 12 недель возможно интравагинальное применение миконазола, итраконазола, кетоконазола, клотримазола, сертаконазола, тиоконазола, циклопирокса, эконазола [24]¹⁰.

В отечественной и зарубежной литературе опубликованы исследования различных комбинаций метронидазола и противогрибкового препарата. Эти комбинации являются наиболее распространенными и оптимальными.

Так, пилотное сравнительное исследование применения вагинальных суппозитория с метронидазолом (750 мг) и миконазолом (200 мг) 2 раза в сутки в течение 7 дней и перорального приема метронидазола в дозе 2 г однократно для лечения вагинального трихомониаза с оценкой эффекта на 12–15-й и 30–35-й дни показало отсутствие значительных различий в показателях излечения при общей эффективности 90 и 80% соответственно ($p = 1,0$). Высокие дозы интравагинального метронидазола в сочетании с миконазолом обеспечивают хорошую переносимость терапии, что позволяет избежать системных побочных эффектов нитроимидазолов при лечении трихомониаза [25].

В исследовании Н.В. Спиридоновой и соавт. [26] хорошо себя зарекомендовала комбинация метронидазола (10 мг)

⁷ Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015...; Sherrard J., Wilson J., Donders G.G.G., Mendling W. et al. 2018 European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge...

⁸ Там же; Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин...

⁹ Там же.

¹⁰ Там же.

и клотримазола (20 мг) в виде вагинального геля при лечении неспецифического анаэробного вагинита с pH более 4,5 при подготовке к коррекции ИЦН в дозе 5 г 2 раза в сутки в течение 5 дней. Авторами представлено проспективное исследование 40 пациенток с клиникой вульвовагинита и pH влагалища более 4,5, при подготовке к коррекции ИЦН им был назначен Метрогил плюс (метронидазол + клотримазол). Авторы делают заключение о 100% эффективности препарата в купировании клинических симптомов вульвовагинита и нормализации влагалищного мазка.

Показатели pH нормализовались у всех обследуемых: 4,35 (4,2–4,4). Рецидивы вульвовагинита отсутствовали. В данной группе зафиксирован только 1 (2,5%) негативный исход в виде преждевременных родов в 33 недели гестации, тогда как, согласно данным по общей популяции, частота указанного осложнения составляет 5–10% [27, 28].

Одним из важных аспектов является безопасность применения данной группы препаратов. Исследования и метаанализ не установили взаимосвязь между использованием метронидазола во время беременности и реализацией тератогенных осложнений у новорожденных [29],

однако использование препарата в I триместре противопоказано¹¹.

В последнем обзоре L.C. Kahwati и соавт. подтвердили отсутствие значимой связи между воздействием метронидазола и врожденными пороками развития (ОШ = 0,96 [95%-ный ДИ: 0,75–1,22]) [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из возможных вариантов лечения бактериального вагиноза (БВ) у беременных может быть применение комбинированного препарата для интравагинального использования, содержащего метронидазол 50 мг, рекомендованный международными и российскими клиническими протоколами в качестве первой линии терапии, и клотримазол 100 мг (Метрогил Плюс), т. к. присутствие грибов часто сопутствует БВ при беременности либо по мере уменьшения pH влагалища на фоне лечения происходит усиленное их размножение, что приводит к реализации вульвовагинального кандидоза. Данный препарат может быть рекомендован при лечении смешанной инфекции и наличии патологических выделений у беременных во II и III триместрах.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э. Бактериальный вагиноз. Возможные пути решения проблемы. Русский медицинский журнал. 2020; 11: 75–8. [Irina I.Yu., Dobrokhotova Yu.E. Bacterial vaginosis. Possible solutions to the problem. Russian Medical Journal. 2020; 11: 75–8. (in Russian)]
- Ruiz-Perez D., Coudray M.S., Colbert B., Krupp K. et al. Effect of metronidazole on vaginal microbiota associated with asymptomatic bacterial vaginosis. *Access Microbiol.* 2021; 3(5): 000226. DOI: 10.1099/acmi.0.000226
- Кира Е.Ф., Расторгуева Л.И., Халтурина Ю.В., Пушкина В.В. Инфекции влагалища. Двухэтапный метод лечения. *Акушерство и гинекология.* 2020; 4: 201–8. [Kira E.F., Rastorgueva L.I., Khalturina Yu.V., Pushkina V.V. Vaginal infections. Two-step treatment. *Obstetrics and Gynecology.* 2020; 4: 201–8. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2020.4.201-208
- Пустотина О.А. Бактериальный вагиноз: патогенез, диагностика, лечение и профилактика. *Акушерство и гинекология.* 2018; 3: 150–6. [Pustotina O.A. Bacterial vaginosis: pathogenesis, diagnosis, treatment, and prevention. *Obstetrics and Gynecology.* 2018; 3: 150–6. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2018.3.150-156
- Радзинский В.Е., Ануфриева В.Г., Белинина А.А., Беспалая А.В. и др. Эмпирическая терапия вульвовагинитов у женщин репродуктивного возраста в рутинной клинической практике. *Акушерство и гинекология.* 2020; 2: 160–8. [Radzinsky V.E., Anufrieva V.G., Belinina A.A., Bepalaya A.V. et al. Empirical therapy for vulvovaginitis in reproductive-aged women in routine clinical practice. *Obstetrics and Gynecology.* 2020; 2: 160–8. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2020.2.161-168
- Crucitti T., Hardy L., van de Wijgert J., Agaba S. et al. Contraceptive rings promote vaginal lactobacilli in a high bacterial vaginosis prevalence population: a randomised, openlabel longitudinal study in Rwandan women. *PLoS One.* 2018; 13(7): e0201003. DOI: 10.1371/journal.pone.0201003
- Бицадзе В.О., Радецкая Л.С. Опыт применения местного комбинированного препарата, содержащего метронидазол и миконазол, для лечения бактериального вагиноза и кандидозного вульвовагинита у беременных. *Гинекология.* 2016; 18(6): 56–60. [Bitsadze V.O., Radetskaya L.S. Experience of using the local combination product containing miconazole and metronidazole for the treatment of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis in pregnant women. *Gynecology.* 2016; 18(6): 56–60. (in Russian)]
- Amsel R., Totten P.A., Spigel C.A., Chen K.C. et al. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic

- associations. *Am. J. Med.* 1983; 74(1): 14–22. DOI: 10.1016/0002-9343(83)91112-9
- Donders G.G.G., Bellen G., Grinceviciene S., Ruban K. et al. Aerobic vaginitis: no longer a stranger. *Res. Microbiol.* 2017; 168(9–10): 845–58. DOI: 10.1016/j.resmic.2017.04.004
- Падруль М.М., Галинова И.В., Олина А.А., Садыкова Г.К. Особенности стратификации риска преждевременных родов. Анализ риска здоровью. 2020; 1: 165–76. [Padrul' M.M., Galinova I.V., Olina A.A., Sadykova G.K. Stratification of preterm birth risk: peculiarities. *Health Risk Analysis.* 2020; 1: 165–76. (in Russian)]. DOI: 10.21668/health.risk/2020.1.17
- Гончарова М.А., Ципинов Р.С., Петров Ю.А. Невынашивание беременности при истмико-цервикальной недостаточности. Современные проблемы науки и образования. 2018; 6: 150. [Goncharova M.A., Tsipinov R.S., Petrov Yu.A. Non-extension of pregnancy during isthmic-cervical insufficiency. *Modern Problems of Science and Education.* 2018; 6: 150. (in Russian)]
- Синякова А.А., Шипицына Е.В., Будиловская О.В., Болотских В.М. и др. Оценка эффективности лечения вагинальных инфекций у пациенток с невынашиванием беременности в анамнезе. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2019; 68(5): 63–74. [Siniakova A.A., Shipitsyna E.V., Budilovskaya O.V., Bolotskikh V.M. et al. The efficiency of treatment of vaginal infections in women with a history of miscarriage. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2019; 68(5): 63–74. (in Russian)]. DOI: 10.17816/JOWD68563-74
- Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Залеская С.А., Нагайцева Е.А. и др. Диагностика и тактика ведения пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. *Гинекология.* 2018; 20(2): 41–5. [Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Zaleskaya S.A., Nagaitseva E.A. et al. Diagnosis and management patients with cervical insufficiency. *Gynecology.* 2018; 20(2): 41–5. (in Russian)]. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.41-45
- Care A., Jackson R., O'Brien E., Leigh S. et al. Cervical cerclage, pessary, or vaginal progesterone in high-risk pregnant women with short cervix: a randomized feasibility study. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2021; 34(1): 49–57. DOI: 10.1080/14767058.2019.1588245
- Петров Ю.А., Оздоева И.М.-Б. Истмико-цервикальная недостаточность как этиологический фактор преждевременных родов. *Научное обозрение. Медицинские науки.* 2019; 2: 26–30. [Petrov Yu.A., Ozdoeva I.M.-B. Isthmic-cervical insufficiency as an etiological factor of premature birth. *Scientific Review. Medical Sciences.* 2019; 2: 26–30. (in Russian)]
- Мамедалиева Н.М., Ким В.Д., Мустафазаде А.Т., Жунусова Д.Е. и др. Истмико-цервикальная недостаточность: современные аспекты диагностики и тактики ведения (обзор литературы).

¹¹ Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин...

- Вестник КазНМУ. 2018; 2: 10–13. [Mamedaliyeva N.M., Kim V.D., Mustafazade A.T., Zhunusova D.E. et al. Cervical insufficiency: modern aspects of diagnostics and tactics of management. Vestnik KazNMU. 2018; 2: 10–13. (in Russian)]
17. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Современные представления о бактериальном вагинозе. Гинекология. 2021; 23(1): 37–42. [Khryanin A.A., Knorring G.Yu. Modern understanding of bacterial vaginosis. Gynecology. 2021; 23(1): 37–42. (in Russian)]. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200680
 18. Савичева А.М., Тапильская Н.И., Шипицына Е.В., Воробьева Н.Е. Бактериальный вагиноз и аэробный вагинит как основные нарушения баланса вагинальной микрофлоры. Особенности диагностики и терапии. Акушерство и гинекология. 2017; 5: 24–31. [Savicheva A.M., Tapil'skaya N.I., Shipitsyna E.V., Vorobyeva N.E. Bacterial vaginosis and aerobic vaginitis as major vaginal microflora balance disorders: Diagnostic and therapeutic characteristics. Obstetrics and Gynecology. 2017; 5: 24–31. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2017.5.24-31
 19. De Seta F., Campisciano G., Zanutta N., Ricci G. et al. The vaginal community state types microbiome-immune network as key factor for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis. Front. Microbiol. 2019; 10: 2451. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02451
 20. Saraf V.S., Sheikh S.A., Ahmad A., Gillevet P.M. et al. Vaginal microbiome: normalcy vs dysbiosis. Arch. Microbiol. 2021; 203(7): 3793–802. DOI: 10.1007/s00203-021-02414-3
 21. Талибов О.Б. Клиническая фармакология лекарств при их интравагинальном введении. Акушерство и гинекология. 2020; 12: 194–8. [Talibov O.B. Clinical pharmacology of drugs in their intravaginal administration. Obstetrics and Gynecology. 2020; 12: 194–8. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2020.12.194-198
 22. Kahwati L.C., Clark R., Berkman N., Urrutia R. et al. Screening for bacterial vaginosis in pregnant adolescents and women to prevent preterm delivery: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2020; 323(13): 1293–309. DOI: 10.1001/jama.2020.0233
 23. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В., Стрельникова Н.В. и др. Клинико-лабораторная оценка эффективности персонализированного подхода в лечении бактериального вагиноза и его сочетания с вульвовагинальным кандидозом. Акушерство и гинекология. 2020; 3: 198–202. [Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Kotelnikova A.V., Strelnikova N.V. et al. Clinical and laboratory evaluation of the effectiveness of a personalized approach to treating bacterial vaginosis and its concurrence with vulvovaginal candidiasis. Obstetrics and Gynecology. 2020; 3: 198–202. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2020.3.198-202
 24. Бебнева Т.Н., Дикке Г.Б. Современные особенности кандидозного вульвовагинита и выбора рациональной терапии вне и во время беременности. Русский медицинский журнал. Мать и дитя. 2018; 1(1): 49–56. [Bebneva T.N., Dikke G.B. Current features of vulvovaginal candidiasis and selection of rational therapy in pregnant and nonpregnant women. Russian Journal of Woman and Child Health. 2018; 1(1): 49–56. (in Russian)]. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-49-56
 25. Schwebke J.R., Lensing S.Y., Sobel J. Intravaginal metronidazole/miconazole for the treatment of vaginal trichomoniasis. Sex. Transm. Dis. 2013; 40(9): 710–14. DOI: 10.1097/01.olq.0000431069.38601.d5
 26. Спиридонова Н.В., Каганова М.А., Девятова О.О., Безрукова А.А. Особенности микробиоты цервикального канала во втором триместре беременности при истмико-цервикальной недостаточности с клиникой вульвовагинита в зависимости от pH влагалищного содержимого. Доктор.Ру. 2021; 20(6): 12–19. [Spiridonova N.V., Kaganova M.A., Devyatova O.O., Bezrukova A.A. Cervical canal microbiota features in second trimester of pregnancy in insuficiencia istmicocervical with clinical signs of vulvovaginitis depending on vaginal discharge pH. Doctor.Ru. 2021; 20(6): 12–19. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-12-19
 27. Bayar E., Bennett P.R., Chan D., Sykes L. et al. The pregnancy microbiome and preterm birth. Semin. Immunopathol. 2020; 42(4): 487–99. DOI: 10.1007/s00281-020-00817-w
 28. Fuhler G.M. The immune system and microbiome in pregnancy. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2020; 44–45: 101671. DOI: 10.1016/j.bpg.2020.101671
 29. Доброхотова Ю.Э., Иванова И.И. Использование комбинации метронидазола и миконазола в коррекции дисбиоза влагалища. Русский медицинский журнал. Мать и дитя. 2018; 1(1): 82–7. [Dobrokhotova Yu.E., Ivanova I.I. Using a combination of metronidazole and miconazole in correcting vaginal dysbiosis. Russian Journal of Woman and Child Health. 2018; 1(1): 82–7. (in Russian)]. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-82-87

Поступила / Received: 21.02.2022

Принята к публикации / Accepted: 03.03.2022

Об авторах / About the authors

Спиридонова Наталья Владимировна / Spiridonova, N.V. — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. 443100, Россия, г. Самара, ул. Полевая, д. 80. eLIBRARY.RU SPIN: 9003-6455. <https://orcid.org/0000-0003-3928-3784>. E-mail: nvspiridonova@mail.ru

Каганова Мария Александровна / Kaganova, M.A. — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. 443100, Россия, г. Самара, ул. Полевая, д. 80. eLIBRARY.RU SPIN: 1520-7204. <https://orcid.org/0000-0001-5879-418X>. E-mail: mkaganova@yandex.ru

Девятова Ольга Олеговна / Devyatova, O.O. — врач акушер-гинеколог ГБУЗ СГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова. 443100, Россия, г. Самара, ул. Полевая, д. 80. E-mail: dewyatowa.olya@yandex.ru

Безрукова Алина Андреевна / Bezrukova, A.A. — врач акушер-гинеколог ООО «Консультативная клиника «Панацея». 443082, Россия, г. Самара, ул. Тухачевского, д. 88. eLIBRARY.RU SPIN: 7105-4287. E-mail: bezrukovaaa@yandex.ru

Приобретенная платинопорезистентность *BRCA1*-ассоциированного рака яичника после неoadъювантной химиотерапии

Т.В. Городнова¹ ✉, А.П. Соколенко^{1, 2}, Х.Б. Котив^{1, 3}, А.О. Иванцов¹, Е.А. Некрасова¹, З.Н. Ибрагимов⁴, И.В. Берлев^{1, 3}, Е.Н. Имянитов^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

⁴ ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер им. Л.Д. Романа»; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: индивидуализировать программу лечения больных распространенным *BRCA*-ассоциированным раком яичника.

Основные положения. Рак яичника — высоко агрессивное заболевание, характеризующееся невысокими показателями общей выживаемости. Поиск молекулярных маркеров, предикторов эффективности лекарственной терапии является актуальным направлением исследований. В статье описан клинический случай принципиально нового подхода к комбинированному лечению больной *BRCA1*-ассоциированным распространенным раком яичника.

Заключение. Молекулярное тестирование доказало развитие резистентности опухоли к платиносодержащим препаратам после неoadъювантной химиотерапии, что потребовало изменить схему лекарственного лечения. Комплексный подход в оценке молекулярно-генетического статуса и распространенности опухоли позволяет индивидуализировать программу лечения больных распространенным *BRCA*-ассоциированным раком яичника.

Ключевые слова: рак яичника, химиорезистентность, мутации в генах *BRCA*.

Вклад авторов: Городнова Т.В., Соколенко А.П., Иванцов А.О. — разработка концепции научной работы, чистовой вариант рукописи; Котив Х.Б. — разработка концепции научной работы, дизайн статьи, составление черновика рукописи; Ибрагимов З.Н., Некрасова Е.А. — дизайн статьи, составление черновика рукописи; Берлев И.В., Имянитов Е.Н. — критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 21-75-30015.

Для цитирования: Городнова Т.В., Соколенко А.П., Котив Х.Б., Иванцов А.О., Некрасова Е.А., Ибрагимов З.Н., Берлев И.В., Имянитов Е.Н. Приобретенная платинопорезистентность *BRCA1*-ассоциированного рака яичника после неoadъювантной химиотерапии. Доктор.Ру. 2022; 21(5): 87–91. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-87-91

Acquired Platinum Resistance of *BRCA1*-associated Ovarian Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy

T.V. Gorodnova¹ ✉, A.P. Sokolenko^{1, 2}, Kh.B. Kotiv^{1, 3}, A.O. Ivantsov¹, E.A. Nekrasova¹, Z.N. Ibragimov⁴, I.V. Berlev^{1, 3}, E.N. Imyanitov^{1, 2}

¹ N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology; 68 Leningradskaya Str., Pesochny, Saint Petersburg, Russian Federation 197758

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “St. Petersburg State Pediatric Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2 Litovskaya Str., Saint Petersburg, Russian Federation 194100

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 41 Kirochnaya Str., Saint Petersburg, Russian Federation 191015

⁴ LOKOD named after L.D. Roman; 2 Zaozernaya Str., Kuzmolovsky, Saint Petersburg, Russian Federation 191014

ABSTRACT

Objective of the Paper: To individualise the treatment programme for patients with advanced *BRCA*-associated ovarian cancer.

Key points. Ovarian cancer is a highly aggressive disease characterized by low overall survival rates. The search for molecular markers, predictors of the effectiveness of drug therapy, is an urgent area of research. The article describes a clinical case of a fundamentally new approach to the combined treatment of a patient with *BRCA1*-associated advanced ovarian cancer.

✉ Городнова Татьяна Васильевна / Gorodnova, T.V. — E-mail: t.gorodnova@mail.ru



Conclusion. Molecular testing proved tumor resistance, which evolved during neoadjuvant therapy, so adjustment of the drug regimen was required. A comprehensive approach in the assessment of molecular genetic status and tumor prevalence allows to individualize the treatment program for patients with advanced *BRCA*-associated ovarian cancer.

Keywords: ovarian cancer, chemoresistance, mutations in *BRCA* genes.

Contributions: Gorodnova, T.V., Sokolenko, A.P., Ivantsov, A.O. — paper conception, drafting of the manuscript; Kotiv, Kh.B. — paper design, paper conception, drafting of the manuscript; Ibragimov, Z.N., Nekrasova, E.A. — paper design, drafting of the manuscript; Berlev, I.V., Imyanitov, E.N. — critical revision of the manuscript for important intellectual content, approval of the manuscript for publication.

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

Source of funding: Funding this work was supported grant RSF № 21-75-30015.

For citation: Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Kotiv Kh.B., Ivantsov A.O., Nekrasova E.A., Ibragimov Z.N., Berlev I.V., Imyanitov E.N. Acquired Platinum Resistance of *BRCA1*-associated Ovarian Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy. Doctor.Ru. 2022; 21(5): 87–91. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-5-87-91

ВВЕДЕНИЕ

Эпителиальный рак яичника (РЯ) является гетерогенным заболеванием. На сегодняшний день известно, что РЯ — это общий термин для ряда заболеваний, различающихся между собой по морфологическим и молекулярным характеристикам. Гистологические и молекулярные подтипы РЯ по-разному отвечают на химиотерапию.

При лечении онкологических заболеваний главная задача — точная направленность воздействия. Поэтому очень важным представляется дифференцированный подход к химиотерапии различных подтипов РЯ.

В современных клинических рекомендациях все большее значение придается персонализированным решениям в лечении и профилактике социально значимых заболеваний, что основано на использовании высоких технологий и становится одним из основных векторов развития биомедицины. Изучение биологических и молекулярных особенностей опухоли позволяет выбрать правильную программу лечения для каждого больного.

Представляем вниманию читателей клиническое наблюдение пациентки, получавшей терапию в онкогинекологическом отделении ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в рамках научно-исследовательской работы в 2017 г. и продолжающей диспансерное наблюдение в поликлиническом отделении института. Клинический случай демонстрирует необходимость оценки индекса перитонеального канцероматоза (peritoneal cancer index, PCI), а также использования новой молекулярно-генетической диагностики с целью формирования эффективной программы комбинированного лечения распространенного РЯ.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная М., 52 лет, обратилась в январе 2017 г. с жалобами на слабость, боль в эпигастральной области, снижение массы на 5 кг за последние 3 месяца. При обследовании был установлен диагноз РЯ IVB стадии (FIGO) cT3cN1M1um (правый паховый лимфатический узел). У пациентки семейный онкологический анамнез не отягощен. При молекулярно-генетическом тестировании выявлена герминальная мутация в гене *BRCA1* 5382insC.

На МРТ малого таза (рис. 1) визуализировались множественные сливающиеся внеорганные узлы вдоль тазовой брюшины, петель тонкой кишки, вдоль сигмовидной кишки (с признаками поверхностной инвазии), слепой кишки, диаметром от 3 до 35 мм.

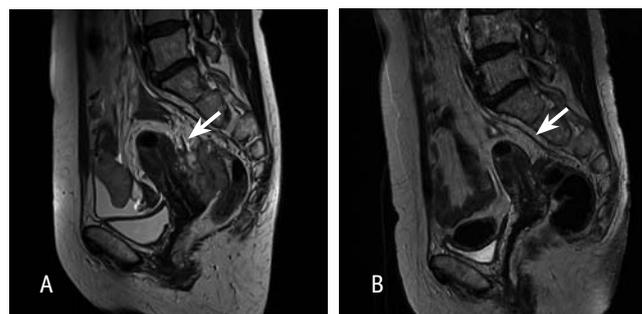
Правый яичник на этом фоне отчетливо не дифференцировался. Левый яичник размером 22 × 24 мм, неоднородной структуры с бугристыми контурами, спаян с телом матки и брюшиной боковой стенки таза.

В полости малого таза умеренное количество свободной жидкости. Вдоль левых наружных подвздошных сосудов визуализировался увеличенный структурно измененный лимфатический узел размером 9 × 9 мм; аналогичный по структуре лимфатический узел размером 14 × 11 мм был в правой паховой области.

По данным КТ грудной клетки и брюшной полости, определялись мелкие очаги в легких — слишком малы для интерпретации, требуют динамического наблюдения.

В брюшной полости множественные уплотненные брыжеечные лимфоузлы, узловатые образования по брюшине, в том числе между передней кривизной желудка, селезеночным изгибом толстой кишки и селезенкой, за восходящим отделом толстой кишки, за передней брюшной стенкой, размером до 35 × 16 мм, частично сливающейся между собой. В правом фланке брюшной полости — вдоль стенки восходящего отдела ободочной кишки, слепой кишки (не отделяясь от стенок этих отделов кишечника; нельзя исключить их инвазию) — переходящее в малый

Рис. 1. А — магнитно-резонансная томограмма органов малого таза до проведения неoadъювантной химиотерапии. Индекс перитонеального канцероматоза — 15. Инфильтрация прямокишечного маточного пространства, канцероматоз брюшины малого таза. В — магнитно-резонансная томограмма органов малого таза после проведения неoadъювантной химиотерапии. Индекс перитонеального канцероматоза — 4. Здесь и далее в статье иллюстрации авторов
Fig. 1. A — pelvic MRI before neoadjuvant chemotherapy. Peritoneal cancer index: 15. Cul-de-sac infiltration, pelvic peritoneal cancer. B — pelvic MRI after neoadjuvant chemotherapy. Peritoneal cancer index: 4. All photos in the paper courtesy of the authors



таз (прилегают к мочевому пузырю) образование размером до 130 × 60 × 30 мм.

Узел между желудком и левой ножкой диафрагмы, аортой — до 18 × 10 мм. Кпереди у малой кривизны желудка — множественные узелки до 11 мм. Парааортально и паракавально — лимфатические узлы до 11 × 7,5 мм (рис. 1А). Уровень онкомаркера СА-125 составил 1508 Ед.

Для определения тактики лечения пациентки, патоморфологической верификации заболевания с учетом степени распространенности опухоли выполнены диагностическая лапароскопия, биопсия левого яичника и опухолевого (метастатического) узла брюшины малого таза для морфологической верификации диагноза. При патоморфологическом исследовании удаленного препарата установлен гистологический тип опухоли: high-grade серозная карцинома яичника. PCI составил 15, что является предиктором для неоптимальной циторедуктивной операции [1, 2].

В связи с носительством герминальной мутации в гене *BRCA1* с согласия больной ее включили в исследование (внутренний протокол отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, протокол этического комитета № 354 от 10.04.2017 г.) и провели три курса неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) по схеме MAP: цисплатин 100 мг/м² в 1-й день, митомицин 10 мг/м² в 1-й день, доксорубицин 30 мг/м² в 1-й и 8-й дни 28-дневного цикла (премедикация не выполнялась).

На фоне терапии достигнут частичный регресс опухоли, так, по данным КТ органов грудной клетки, органов брюшной полости и МРТ органов малого таза (рис. 1В), отмечались выраженные уменьшение размеров и регресс большинства ранее выявленных метастазов по брюшине.

При исследовании сохранялось утолщение мезоколона справа до 4 мм в поперечном измерении (ранее — до 6 мм). Асцит не определялся. В полости малого таза — регресс узлов вдоль тазовой брюшины, петель тонкой кишки, вдоль сигмовидной кишки; правый яичник отчетливо не дифференцировался, левый яичник — 18 × 19 мм, неоднородной структуры с бугристыми контурами. Матка размером 86 × 41 мм, стенки влагалища не изменены, тазовые сегменты мочеточников не расширены, в полости малого таза

свободная жидкость не выявлена. Тазовые лимфатические узлы не увеличены, лимфатический узел в правой паховой области до 5 мм в диаметре.

В феврале 2018 г. пациентке выполнены диагностическая лапароскопия, конверсия в лапаротомию, интервальная циторедуктивная операция в оптимальном объеме — лапаротомия, комбинированная экстирпация матки с придатками с двусторонней тазовой, паховой, парааортальной лимфаденэктомией, передней резекцией прямой кишки, оментэктомией, перитонеумэктомией, гипертермической интраперитонеальной химиоперфузией препаратом цисплатин. Интраоперационно, при ревизии органов брюшной полости и малого таза, PCI составил 4.

При гистологическом исследовании послеоперационного препарата выявлены резидуальный серозный РЯ с выраженными признаками лечебного патоморфоза (в яичнике Bohm 2, в большом сальнике Bohm 3), метастазы в тазовой брюшине с выраженными признаками лечебного патоморфоза. Жизнеспособная опухолевая ткань — не более 5%. Большой сальник с очаговыми скоплениями светлых макрофагов, очаговым фиброзом с лимфоидной инфильтрацией (рис. 2).

Известно, что в ходе химиотерапии функциональный статус гена *BRCA1/2* в опухоли может меняться [3]. Современная концепция лекарственной терапии РЯ предполагает, что при ответе опухоли на неоадьювантный режим химиотерапии адьювантную химиотерапию продолжают по той же схеме. Однако если в опухоли у носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* происходит восстановление функции гена в ходе проведения НАХТ, то резидуальные опухолевые клетки могут утратить чувствительность к ген-специфическим препаратам: цисплатину, митомицину С [3].

У пациентки М. проведенное молекулярно-генетическое исследование биоптатов опухоли до начала НАХТ показало герминальную мутацию в гене *BRCA1* 5382insC с утратой аллеля второго гена (феномен потери гетерозиготности, loss of heterozygosity, LOH) и мутацию p53 R231X. Но после НАХТ и интервальной циторедуктивной операции в опухоли обнаружены клоны с восстановленной функцией гена *BRCA1*, феномен потери гетерозиготности отсутствовал (рис. 3).

Рис. 2. Результаты диагностической лапароскопии: 1 — до лечения, 2 — после лечения. А — малый таз, пузырно-вагинальное пространство; В — большой сальник, левый купол диафрагмы; С — висцеральная поверхность печени, круглая связка печени; D — левый фланк брюшной полости

Fig. 2. Diagnostic laparoscopy results: 1 — before treatment, 2 — after treatment. A — true pelvis, vesical-vaginal space; B — greater omentum, left hemidiaphragm; C — visceral surface of liver, round ligament of liver; D — left side of abdomen

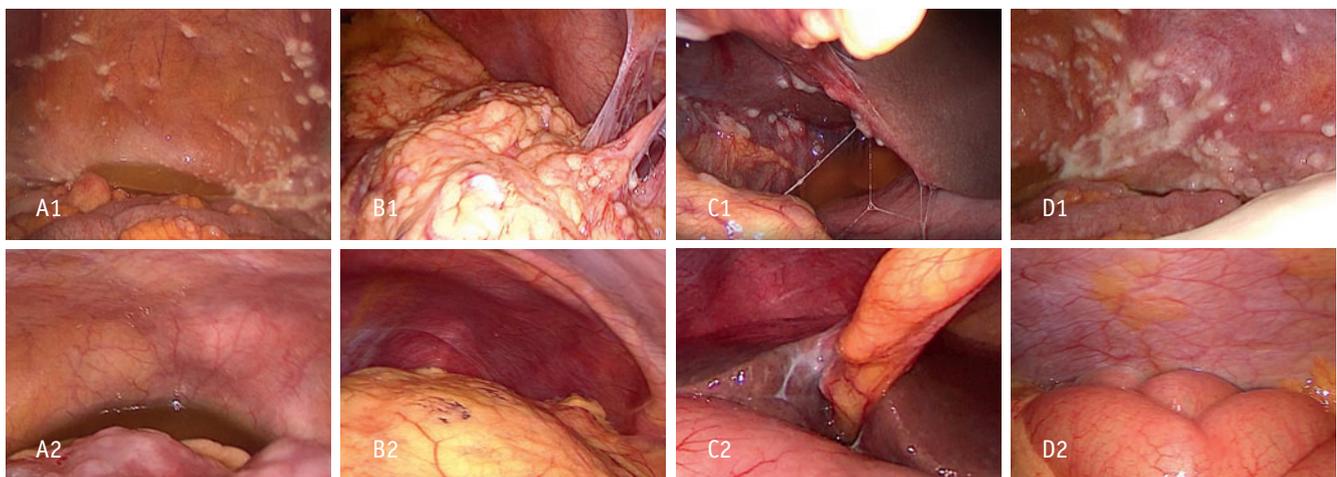
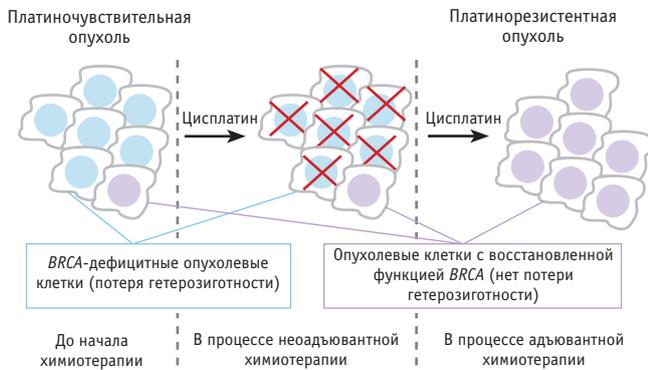


Рис. 3. Механизм развития платинорезистентности в период проведения неoadъювантной химиотерапии у больных раком яичников. Автор рисунка — Городнова Т.В.

Fig. 3. Mechanism of platinum resistance development during neoadjuvant chemotherapy in ovary cancer patients. The author of the illustration is Gorodnova, T.V.



Эти данные свидетельствуют, что на фоне проведения НАХТ произошли гибель клеток с герминальной мутацией в гене *BRCA1* и наличием феномена потери гетерозиготности и накопление клеток с герминальной мутацией в гене *BRCA1* и отсутствием феномена потери гетерозиготности, что указывает на резистентность резидуальных опухолевых клеток без феномена потери гетерозиготности к проводимой ранее химиотерапии.

В связи с этим принято решение о смене схемы химиотерапии в послеоперационном периоде и отказе от заведомо неэффективного платинового компонента. Междисциплинарным консилиумом учреждения принято решение о проведении в послеоперационном периоде трех курсов бесплатиновой химиотерапии по схеме АТ: паклитаксел 150 мг/м² в 1-й день и доксорубицин 50 мг/м² в 1-й день 21-дневного цикла на фоне корригирующей терапии (дексаметазон 8 мг в/в, ондансетрон 8 мг в/в, фосапрепитант 150 мг в/в) с премедикацией препаратом дексаметазона по 10 мг в/м или внутрь за 12 и 6 часов до начала терапии паклитакселом. Терапию пациентка перенесла удовлетворительно.

Лечение было завершено в октябре 2017 г. В ходе динамического наблюдения за пациенткой до апреля 2022 г. данные о рецидиве заболевания не получены. Показатель безрецидивной выживаемости составляет 55,6 месяцев, общей выживаемости — 57,7 месяцев.

ОБСУЖДЕНИЕ

В 2018 г. опубликованы первые результаты исследования, включающего испытание схемы «митомидин С + цисплатин» в неoadъювантном режиме у больных *BRCA1*-ассоциированным РЯ [4]. В это исследование включены 12 пациенток, проходивших лечение по схеме МР (цисплатин и митомидин), и 22 женщины, получавшие терапию по схеме ТСбР (паклитаксел и карбоплатин).

Объективный клинический ответ зарегистрирован у всех 12 пациенток в группе МР; всем выполнена полная циторедуктивная операция. В 2 (16,7%) из 12 послеоперационных образцов ткани яичника и большого сальника остаточные опухолевые клетки не обнаружены (полный патоморфологический регресс) [4].

В нашем исследовании мы включили в протокол лечения препарат доксорубицин, т. к. ожидали, что добавление док-

сорубицина к этой комбинации может увеличить скорость элиминации всех опухолевых клеток, обнаруживаемых в тканях, удаленных на этапе хирургического лечения.

Общепринятые представления о патогенезе наследственных раков подразумевают, что развитию опухоли всегда предшествует утрата (инактивация) оставшегося (нормального) аллеля вовлеченного гена (развитие феномена потери гетерозиготности, LOH). Однако в ходе химиотерапии функциональный статус гена *BRCA1/2* в опухоли может меняться (функция гена *BRCA* может восстанавливаться) [3].

Оценка LOH-статуса образца опухоли до начала лекарственного лечения и после него позволяет зафиксировать приобретенную химиорезистентность опухоли в ходе терапии. Отсутствие феномена потери гетерозиготности в ткани опухоли свидетельствует о развитии платинорезистентности и может служить основанием для смены схемы лекарственной терапии в процессе комбинированного лечения.

Проведение молекулярно-генетического теста для определения потери гетерозиготности и уровня экспрессии гена *BRCA* позволяет мониторить функциональные изменения статуса генов *BRCA* в опухолевой ткани пациенток в ходе лечения. LOH-тест описывает экспериментальный феномен, подразумевающий утрату одного из аллель-специфических сигналов в геноме опухоли при анализе полиморфного локуса гена *BRCA* [3].

Длительное время LOH рассматривалась как безусловное свидетельство делеции определенного участка ДНК, т. е. потеря гетерозиготности являлась синонимом инактивации супрессорного гена [5]. Действительно, потеря гетерозиготности, т. е. существенное изменение соотношения интенсивности сигналов, соответствующих материнскому и отцовскому аллелям полиморфного локуса, может вызываться не только утерей определенной генетической последовательности, но и ее амплификацией [3, 5].

Таким образом, впервые рассматривается феномен быстрой селекции *BRCA1*-профицитных клонов, который может быть одним из механизмов приобретенной резистентности к платине.

По-видимому, критическим является количество циклов неoadъювантной терапии: нами показано, что достаточно трех циклов для элиминации чувствительных клеток. Более продолжительная терапия той же схемой способна привести к более эффективной селекции наиболее устойчивых опухолевых клонов, что служит основой для возникновения планирование-чувствительного рецидива у больных распространенным РЯ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинический случай демонстрирует развитие платинорезистентности *BRCA1*-ассоциированного рака яичника (РЯ) у пациентки после неoadъювантной химиотерапии. Данное наблюдение имеет большое клиническое значение, т. к., согласно концепции лекарственной терапии РЯ, при ответе опухоли на неoadъювантную химиотерапию адъювантную химиотерапию продолжают по той же схеме. Однако развитие платинорезистентности *BRCA*-ассоциированного РЯ можно выявить путем молекулярно-генетического исследования образцов опухоли после интервальной циторедуктивной операции на основании восстановления функции гена *BRCA* (отсутствие феномена потери гетерозиготности).

Описанное клиническое наблюдение может служить основанием для планирования рандомизированного проспективного исследования по изучению платинорезистентности и коррекции схемы адъювантной терапии, что позволит индивидуализировать программу лечения больных РЯ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lheureux S., Gourley C., Vergote I., Oza A.M. *Epithelial ovarian cancer. Lancet.* 2019; 393(10177): 1240–53. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32552-2
2. Kim N.Y., Jung D.C., Lee J.Y., Han K.H. et al. *CT-based Fagotti scoring system for non-invasive prediction of cytoreduction surgery outcome in patients with advanced ovarian cancer. Korean J. Radiol.* 2021; 22(9): 1481–9. DOI: 10.3348/kjr.2020.1477
3. Sokolenko A.P., Bizin I.V., Preobrazhenskaya E.V., Gorodnova T.V. et al. *Molecular profiles of BRCA1-associated ovarian cancer treated by platinum-based therapy: analysis of primary, residual and relapsed tumors. Int. J. Cancer.* 2020; 146(7): 1879–88. DOI: 10.1002/ijc.32776
4. Gorodnova T.V., Kotiv K.B., Ivantsov A.O., Mikheyeva O.N. et al. *Efficacy of neoadjuvant therapy with Cisplatin plus Mitomycin C in BRCA1-mutated ovarian cancer. Int. J. Gynecol. Cancer.* 2018; 28(8): 1498–506. DOI: 10.1097/IGC.0000000000001352
5. Imyanitov E., Sokolenko A., Gorodnova T., Savonevich E. et al. *Primary ovarian carcinomas arising in BRCA1 mutation carriers contain a small fraction of BRCA1-proficient cells with rapidly repopulate tumor mass during neoadjuvant chemotherapy but become outgrown by BRCA1-deficient clones during platinum — free intervals. Ann. Oncol.* 2019; 30(S5): 763. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz268.006> 

Поступила / Received: 03.06.2022

Принята к публикации / Accepted: 09.09.2022

Об авторах / About the authors

Городнова Татьяна Васильевна / Gorodnova, T.V. — к. м. н., научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 174644, Россия, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. eLIBRARY.RU SPIN: 2661-9106. <https://orcid.org/0000-0003-1719-7498>. E-mail: t.gorodnova@mail.ru

Соколенко Анна Петровна / Sokolenko, A.P. — к. м. н., научный сотрудник отделения молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; доцент кафедры общей и молекулярной медицинской генетики ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 1256-9758. <https://orcid.org/0000-0001-6304-1609>. E-mail: annasokolenko@mail.ru

Котив Христина Богдановна / Kotiv, Kh.B. — к. м. н., научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. eLIBRARY SPIN: 3049-8250. <https://orcid.org/0000-0002-0486-2404>. E-mail: kotiv.onc@gmail.com

Иванцов Александр Олегович / Ivantsov, A.O. — д. м. н., ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 174644, Россия, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. eLIBRARY SPIN: 8347-0332. <https://orcid.org/0000-0001-6279-2312>. E-mail: shurikiv@mail.ru

Некрасова Екатерина Александровна / Nekrasova, E.A. — к. м. н., научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. 174644, Россия, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. eLIBRARY SPIN: 9003-7856. <https://orcid.org/0000-0003-4220-7918>. E-mail: ekaterina_neks@mail.ru

Ибрагимов Заур Намигович / Ibragimov, Z.N. — к. м. н., врач отделения онкогинекологии ГБУЗ ЛОКОД. 191014, Россия, г. Санкт-Петербург, п. Кузьмолковский, ул. Заозерная, д. 2. eLIBRARY SPIN: 1566-1789. E-mail: zaur-ibragimov@yandex.ru

Берлев Игорь Викторович / Berlev, I.V. — д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий отделением онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. eLIBRARY SPIN: 4169-6011. <https://orcid.org/0000-0001-6937-2740>. E-mail: iberlev@gmail.com

Имянитов Евгений Наумович / Imyanitov, E.N. — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; заведующий кафедрой общей и молекулярной медицинской генетики ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. eLIBRARY SPIN: 1909-7323. <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>. E-mail: imyanitov@mail.ru



Обсуждение предложений к новой версии клинических рекомендаций «Нормальная беременность»

Какими быть новым клиническим рекомендациям по ведению физиологической беременности, обсудили ведущие специалисты на научно-практической конференции «Междисциплинарные аспекты женского здоровья», прошедшей в конце сентября в рамках Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя — 2022». Эксперты пришли к выводу, что в документе необходимо отразить новые подходы к диагностике недостаточности витаминов и минералов, пересмотреть назначение и дозировки препаратов железа и фолатов, витамина D, ω 3-полиненасыщенных жирных кислот, использование витаминно-минеральных комплексов.

Нерешенные проблемы в акушерстве и гинекологии: значимость клинических рекомендаций по ведению нормальной беременности



Баранов Игорь Иванович — д. м. н., профессор, заведующий отделом научно-образовательных программ Департамента организации научной деятельности ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

В настоящее время особенно ухудшились демографическая ситуация в целом и качество здоровья женщин репродуктивного возраста. Это обязывает врачей максимально тщательно подходить к консультированию, прегравидарной подготовке, пропаганде здорового образа жизни. Ранние сроки беременности являются ключевыми, именно в данное время очень важен нутритивный статус. В нашей стране лишь каждая 20-я женщина полностью обеспечена нутриентами, то есть 19 женщин из 20 относятся к группе высокого риска.

В этом отношении изменилась и позиция В03 в 2020–21 гг. Если раньше не была обозначена необходимость рутинного

назначения поливитаминов, то теперь обязательно рекомендуются железо и фолиевая кислота.

Нужно сказать и об очень важном исследовании UNONA, оно проводится ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России совместно с коллегами из Беларуси, Казахстана, Узбекистана. UNONA стартовало в конце прошлого года, уже более 500 женщин вошли в исследование, и к 2025 г. планируется его закончить. Тогда последующие версии клинических рекомендаций будут опираться на убедительные доказательства самого высокого уровня. ■

Нормальная беременность. Границы нормы: современные данные по дискуссионным вопросам



Ярмолинская Мария Игоревна — профессор РАН, д. м. н., профессор, руководитель отдела гинекологии и эндокринологии, руководитель центра «Диагностика и лечение эндометриоза» ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России.

Согласно данным статистики, чаще всего женщины вступают в брак в возрасте от 25 до 34 лет. Крайне неблагоприятным является тот фактор, что увеличивается

возраст матери на момент рождения первенца: в России он составляет уже 30 лет. Отмечается нарушение регулярности цикла у каждой второй женщины репродуктивного

возраста: это и обильные менструальные кровотечения, и аномальные маточные кровотечения, и олигоменорея, которая становится фактором риска невынашивания беременности. К сожалению, пандемия COVID-19 также неблагоприятно воздействует на менструальный цикл.

Мы знаем, что с увеличением возраста женщины число экстрагенитальных заболеваний при беременности неуклонно растет, что тоже оказывает негативное влияние на плод. Частота бесплодных браков в РФ в зависимости от региона колеблется от 18 до 24%. В публикации 2022 г. «Бесплодие и ассоциированные с ним осложнения течения беременности» показано, что независимо от того, наступила ли беременность естественным образом или при помощи ВРТ, у женщин с бесплодием в анамнезе значимо повышен риск нарушения толерантности к глюкозе и вероятность преждевременных родов.

Еще в одной работе «Бесплодие и репродуктивные нарушения: влияние гормональных и воспалительных механизмов на исход беременности» установлено, что основные гинекологические заболевания — внутренний эндометриоз (аденомиоз), наружный генитальный эндометриоз, миома матки и синдром поликистозных яичников — наиболее часто встречающиеся эндокринные расстройства, которые сами по себе могут быть причиной бесплодия. Лежащие в основе их патогенеза воспалительные, эндокринные, метаболические компоненты оказывают негативное влияние на беременность, даже если она наступила естественным путем. У таких женщин повышен риск преждевременных родов, задержки роста плода, патологии плаценты и гипертонзивных расстройств. Авторы исследования подчеркивают, что пациентки с этими наиболее часто встречающимися гинекологическими заболеваниями изначально должны быть отнесены к категории высокого риска неблагоприятных исходов беременности.

В статье «Акушерские осложнения беременности среди женщин с бесплодием в анамнезе» отмечено увеличение у них риска развития преэклампсии, послеродовых кровотечений, частоты индукции родов. Очень ранние преждевременные роды и экстренное кесарево сечение также значительно чаще происходят у пациенток с бесплодием в анамнезе. Значит, бесплодие ассоциировано с повышенным риском неблагоприятных исходов беременности.

В России количество женщин репродуктивного возраста составляет 38% от общей численности женского населения. Сейчас к возрасту рождения первенца 30 лет подошли те женщины, которые родились в 1990–91 гг., а их очень мало, и у нас нет значимых резервов для повышения рождаемости в ближайшие несколько лет. При этом только 50% женщин, согласно данным опросов, хотели бы придерживаться здорового образа жизни.

По статистике, не более 4% россиян готовы следовать принципам здорового питания. И, конечно, нутриентная недостаточность является реальной проблемой. В России практически нет женщин, обеспеченных всеми витаминами; 70–80% беременных и кормящих имеют сочетанный полигиповитаминозный дефицит и, что самое неприятное, он не зависит от возраста, времени года, места проживания и профессиональной принадлежности.

Потребность в микронутриентах во время беременности и лактации значимо возрастает по сравнению с таковой

у небеременных женщин. Требуются витамины группы В, фолаты, кальций, железо, цинк, йод. Дискуссионным остается вопрос о необходимости назначения витамина А.

Дефицит микронутриентов у матери приводит к отрицательным последствиям для ребенка на всю жизнь — к риску развития гипертензии, инсулинорезистентности и кардио-метаболическому риску. Различные аномалии у ребенка — это следствие неполноценной прегравидарной подготовки. Дефицит магния, кальция, витамина D, фолиевой кислоты приводит к недифференцированной дисплазии соединительной ткани: сюда относятся и пролапс митрального клапана, и часто встречающиеся висцероптоз, сколиоз, миопия, варикозное расширение вен, плоскостопие, дисплазия суставов, аномалии строения скелета.

Врожденные пороки развития продолжают оставаться актуальной проблемой в современной России. Частота дефектов нервной трубки не снижается, *spina bifida occulta* встречается в популяции у 30% людей и негативно влияет на качество жизни из-за болевого синдрома. Здесь дефицит микронутриентов играет крайне важную роль. Поэтому сложно переоценить значение системной прегравидарной подготовки.

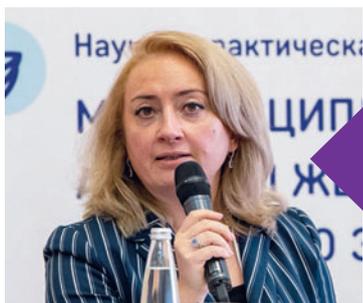
Первое крупнейшее рандомизированное исследование поливитаминов было опубликовано в 1992 г. Больше таких исследований не было, потому что, по этическим соображениям, без добавления фолиевой кислоты невозможно осуществлять прегравидарную подготовку. На фоне приема витаминно-минерального комплекса Эливит Пронаталь риск врожденных мальформаций снизился на 40%, первичных дефектов нервной трубки — на 100% по сравнению с таковым у пациенток, которые не получали мультивитаминные комплексы.

Важно учесть, что применение витаминно-минеральных комплексов с фолиевой кислотой на прегравидарном этапе уменьшает риск онкологических заболеваний у детей: на 27% для опухолей головного мозга, 47% для нейробластомы, 40% для лейкемии.

Конечно, нельзя сбрасывать со счетов психологический стресс, оказываемый пандемией COVID-19, и сам вирус оказывает многогранное негативное влияние на репродуктивную систему. Существует взаимосвязь между аффективными расстройствами у матери и психическим здоровьем детей раннего возраста.

Клинические рекомендации «Нормальная беременность» опубликованы в 2020 г., в 2022 г. происходит следующий пересмотр. В 2018 г. вышли Кокрейновский обзор и метаанализ по применению ω 3-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) во время беременности, в 2019 г. — по использованию мультивитаминов и витамина D в период беременности, изданы новые клинические рекомендации Российского общества эндокринологов по витамину D, в 2020 г. — обновленные рекомендации ВОЗ, в 2022 г. — метаанализ по витамину А. Поэтому при составлении очередных клинических рекомендаций по ведению нормальной беременности необходимо принять по внимание новые клинические данные, рекомендации по прегравидарной подготовке, назначению и дозировкам препаратов железа и фолатов, а также подходы к диагностике недостаточности витаминов и минералов, к назначению и дозировкам витамина D, ω 3-ПНЖК, к использованию витаминно-минеральных комплексов, витамина А. ■

Невынашивание беременности как одна из ведущих причин антенатальных потерь



Тетраушвили Нана Картлосовна — д. м. н., доцент, заместитель директора Института акушерства по научной работе, заведующая вторым акушерским отделением патологии беременности ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

В работах по выяснению факторов риска осложнений беременности на больших группах женщин, в частности в национальном исследовании в Великобритании, выявлен целый ряд причин: социально-экономические, возрастные факторы, низкая масса тела до наступления беременности, акушерские факторы. Получены данные, что риск спорадических выкидышей ниже, если в прегравидарном периоде назначаются витамины. Но дело в том, что в нашей стране нет культуры постоянного потребления витаминов.

В России очень распространена железодефицитная анемия. Уровень ферритина у беременных женщин редко бывает нормальным. Уровень сывороточного железа во время беременности, даже при нормальном содержании гемоглобина, иногда очень низок.

В клинических рекомендациях «Нормальная беременность» перечислены необходимые скрининги, сроки проведения обследований, рекомендации по питанию и приему витаминов и микроэлементов. Необходимый минимум фолиевой кислоты — 400 мкг, йода — 200 мкг. В них четко позиционируется, что беременным группы низкого риска авитаминоза не рекомендовано рутинно назначать поливитамины. А группа высокого риска авитаминоза — это женщины низкого социально-экономического статуса, с неправильным образом жизни, недостатком питания, некоторыми особен-

ностями диеты (вегетарианки). К сожалению, при ведении физиологической нормальной беременности врачи почти никогда не выясняют особенности образа жизни и питания пациенток. Однако беременных женщин необходимо стратифицировать по риску.

Женщине во время гестации важно получать достаточное количество кальция, особенно пациентке из группы риска преэклампсии. Данный риск можно определить только в 12 недель беременности в ходе скрининга, но следует подумать и о приеме кальция в первые 12 недель.

Особая ситуация складывается с приемом витамина D, сейчас много перегибов в этой области — от очень высоких доз, которые рекомендуются иногда необоснованно, до полного отказа. Доза, которая указана в действующих рекомендациях, — 400 МЕ в день, — безусловно, низкая. Оценка дефицита витамина D в периферической крови у нас не регламентирована. Кроме того, уже стали доступными некоторые новые данные. Например, Кокрейновский обзор продемонстрировал преимущества витаминно-минеральных комплексов перед монотерапией фолиевой кислотой.

С помощью витаминов мы можем профилактировать нарушения, создать благоприятный фон для ведения нормальной беременности. Есть сведения о влиянии витаминов на предотвращение акушерских осложнений. ■

Текущий статус международного исследования UNONA

Элла Шэфер (Ella Schaefer) — руководитель группы глобальной медицинской и научной поддержки продуктов для пренатального периода, Bayer Consumer Care (Базель, Швейцария).

В настоящее время существует важная концепция, на которую хотелось бы обратить внимание, — концепция «первых 1000 дней». Первые 1000 дней отсчитываются примерно от момента зачатия до 2 лет со дня рождения ребенка. Этот период представляет собой уникальное окно возможностей для закладки фундамента оптимального развития и здоровья в последующей жизни. В наше время во многих странах мира сохраняется проблема недостаточного питания. Кроме того, теперь мы сталкиваемся с проблемами избыточного питания — ожирением или неправильным

питанием, связанным с несбалансированными диетами или потреблением пищи, загрязненной токсинами. Каждая из этих ситуаций позволяет говорить о неадекватном питании и «скрытом голоде».

Неблагоприятные факторы со стороны матери и отца (физиологические, состав тела, метаболизм, диета) увеличивают риски развития хронических заболеваний у детей. Адекватное потребление микронутриентов до и во время беременности и в период грудного вскармливания играют ключевую роль в процессах зачатия, развития эмбриона и плода, а также

ребенка после рождения. Очень большое значение питания, диеты и саплементации ключевых микронутриентов признано ведущими международными медицинскими сообществами. В позиционной статье FIGO "Think nutrition first" излагаются подробные рекомендации по поэтапному подходу к оценке рисков, связанных с питанием и образом жизни, на протяжении всего периода беременности, а также рекомендации для специалистов здравоохранения по каждому из критически значимых микронутриентов на каждом из этапов.

Дополнительные качественные данные из исследований реальной клинической практики могут усилить существующую доказательную базу и дать ценную информацию о потребностях пациентов. Указанные данные могут быть учтены при разработке клинических рекомендаций, а также дополнить концепцию «первых 1000 дней». Это послужило основанием для запуска исследования UNONA в России и странах СНГ. Оно поможет оценить и понять нутритивные и медицинские потребности пациентов в условиях реальной клинической практики. ■

Дискуссия Совета экспертов

Артымук Наталья Владимировна — д. м. н., профессор, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству, гинекологии и репродуктивному здоровью женщин в Сибирском федеральном округе, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, президент Кемеровской региональной общественной организации «Ассоциация акушеров-гинекологов», член правления Российского общества акушеров-гинекологов.



Наиболее существенный недостаток действующих клинических рекомендаций — это отсутствие блока по преконцепционной подготовке. Тезис о ее необходимости есть во всех международных рекомендациях: ВОЗ, FIGO, Канадского общества акушеров-гинекологов, в рекомендациях International Conference on Gynecology and Obstetrics. Сейчас абсолютно точно выделены прекон-

цепционные факторы риска неинфекционных заболеваний: ожирение, избыток или дефицит массы тела, СД, курение, синдром поликистозных яичников, АГ, дефицит различных микронутриентов. С этими состояниями ассоциированы определенные перинатальные осложнения, риски для ребенка, доказано их долгосрочное влияние на здоровье матери и ребенка. ■



Кузнецова Ирина Всеволодовна — д. м. н., профессор, директор по научной работе многопрофильного медицинского центра «Московская академическая клиника ЭКО», президент Международной ассоциации гинекологов, эндокринологов и терапевтов.

Прегавидарная подготовка должна быть включена в клинические рекомендации по ведению нормальной беременности. Однако необходимо включить в них и ранжирование по группам риска, потому что существует огромное количество пациенток с клиническими факторами риска нарушений во время беременности, но без привычного выкидыша или наступившей во время предыдущей беременности преэклампсии. Они только готовятся к первой беременности. Определенные особенности их общего физического и репродуктивного, микронутриентного статуса повышают риски так называемых больших акушерских синдромов. Это нужно учитывать на этапе преконцепционной подготовки.

Мы знаем, что есть модифицируемые факторы, риск которых можно снизить отказом от вредных привычек, оптимизацией образа жизни, в т. ч. питания, увеличением физической активности и соблюдением режима сна/бодрствования.

Конечно, требуется и компенсация уже существующих состояний, определяющих риск осложнений беременности. Среди факторов риска, действующих в целом в популяции, а не только у женщин с особенностями статуса, в первую очередь можно назвать факторы, связанные с нарушением цикла однокарбонных кислот. Существуют и генетические факторы, вероятно, в ряде случаев непреодолимые.

Но, с другой стороны, есть и модифицируемый фактор — микронутриентная недостаточность. С ним связаны рекомендации по приему фолатов. И ВОЗ, и Международная ассоциация акушеров-гинекологов, канадские, американские и европейские рекомендации говорят о необходимости использования фолиевой кислоты.

В текущих российских рекомендациях беременной пациентке рекомендован пероральный прием фолиевой кислоты на протяжении первых 12 недель беременности в дозе 400 мкг. Это, конечно, нужно менять, потому что в мире

признают необходимость назначения фолиевой кислоты как минимум за 1–3 месяца до зачатия и постоянного приема фолиевой кислоты женщиной репродуктивного возраста, которая может забеременеть случайно.

Обсуждается вопрос о дозе фолиевой кислоты. В пределах суточной потребности — это от 400 до 800 мкг. Однако можно рассмотреть увеличение дозы при высоком риске дефектов нервной трубки, факторы которого хорошо известны.

Кроме того, Россия относится к регионам с достаточно высокой частотой железодефицитной анемии у беременных женщин. Специалисты ВОЗ говорят о том, что если распространенность анемии у беременных в регионе превышает 40%, то необходимо всем назначать железо в дозе 30–60 мг. Такая дотация существенно снижает риск железодефицитной анемии, тяжелой послеродовой анемии и послеродовой

инфекции у матери и диареи у новорожденного. Конечно, если мы будем говорить о факторах риска послеродовой инфекции у матери, диареи новорожденного, такой панели рисков у нас нет.

Нынешние клинические рекомендации следует дополнить тезисом о профилактике железодефицитной анемии. Будет целесообразно для профилактики латентного манифестного дефицита железа рекомендовать беременным женщинам витаминно-минеральные комплексы, содержащие железо в дозе до 60 мг и фолиевую кислоту. У данного тезиса уровень убедительности рекомендаций А и первый уровень достоверности доказательств, он основан на крупном Кокрейновском метаанализе и обзоре, в котором сделано заключение, что дополнительный прием железа в дозе до 60 мг редуцирует риск анемии и других осложнений беременности. ■



Дубровина Светлана Олеговна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

В РФ существуют серьезные проблемы с обеспеченностью микронутриентами: у 50% женщин с наступившей беременностью снижены уровни железа и витамина D; также есть тотальная проблема с гипотиреозом. Можно назначить пациентке анализ крови на витамины, но концентрацию водорастворимых витаминов сложно измерить, она лабильна. FIGO предлагает валидированный опросник для того, чтобы оценить риски. Он настолько простой, что пациентка молниеносно его заполнит. Кроме того, с 2021 г. FIGO внесла в рекомендации тезис о том, что можно назначать пациенткам во время прегравидарной подготовки и беременности поливитамины, а не только железо и фолиевую кислоту. У препарата Элевит Пронаталь есть показание

к применению во время подготовки к беременности у пациенток с гиповитаминозом.

Получены также данные о том, что при использовании витамина D снижается вероятность преэклампсии, гестационного СД, низкой массы тела новорожденных, послеродовых кровотечений. Но не следует забывать, что передозировка витамина D способна привести к преждевременным родам. Поэтому беременной из группы низкого риска не рекомендуется дополнительный прием витамина D. Выделить группы риска нам поможет валидированный опросник, предложенный FIGO.

При выявлении дефицита витамина D требуется его коррекция до достижения целевых значений 30–60 нг/мл. ■



Громова Ольга Алексеевна — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник, научный руководитель Института фармакоинформатики ФИЦ «Информатика и управление» РАН, ведущий научный сотрудник Центра хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова».

Вопросы о необходимости назначения различных витаминов и микроэлементов во время беременности и подготовки к ней достаточно сложны. Начать хотелось бы с ω 3-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), польза которых обсуждалась очень долго. Внимания заслуживает качественный китайский метаанализ 70 рандомизированных работ по осложнениям беременности. Авторы показали, что преждевременные роды профилактуются употреблением ω 3-ПНЖК. Они анализировали не препараты, а получение их из источников натурального питания, из рыбы

и обнаружили прямую зависимость длительности беременности от количества потребляемых ω 3-ПНЖК. Доказано, что эйкозагексаеновая кислота предупреждает набор избыточной массы тела у женщин репродуктивного возраста, а козагексаеновая кислота — неврологические расстройства.

В российских клинических рекомендациях раньше не было пункта о рутинном назначении ω 3-ПНЖК. При разработке новых рекомендаций нужно рассмотреть положение о том, что беременным пациенткам с недостаточным потреблением ω 3-ПНЖК следует рутинно назначать их со второго

триместра. Это будет в большей степени снижать риск последующих неврологических осложнений, в частности послеродовой депрессии.

Применение ω 3-ПНЖК во время беременности уменьшает частоту преждевременных родов, рождения детей с малой массой, влияет на срок родоразрешения и перинатальную смертность.

Необходимость назначения витамина А также очень интенсивно обсуждается. Лидером влияния на геном является

витамин D, он контролирует 2700 фрагментов, а витамин А — следующий в этом списке. Он контролирует в геноме порядка 2000 последовательностей. Принятая в РФ суточная потребность в витамине А у небеременных женщин — 800 мкг/сут, у беременных — 900 мкг/сут, у кормящих — 1200 мкг/сут, а верхний допустимый уровень потребления — 3000 мкг/сут.

Конечно, при назначении витамина А нужно учитывать возможность того, что женщина уже получает какие-либо препараты, в которые он входит. ■

Серов Владимир Николаевич — академик РАН, д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки, главный научный сотрудник отдела научно-образовательных программ Департамента организации научной деятельности ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, президент Российского общества акушеров-гинекологов.



Дискуссии по поводу применения витаминов и микроэлементов у беременных женщин продолжаются уже 40 лет. Например, железо помогает ликвидировать не просто анемию, но и нарушение программы развития плода. Если у пациентки выраженная анемия, то плод реагирует стрессом. В результате у ребенка формируется склонность к ожирению, гипертонии, СД, т. е. метаболическому синдрому. В нашей стране очень распространен дефицит железа, а также йода.

Всем беременным следует назначать витамины. Конечно, нужно избегать передозировки витамина А и пользоваться проверенными витаминно-минеральными комплексами. В нашей стране накоплен большой опыт применения витаминного комплекса Элевит Пронаталь. Во-первых, в его состав входят профилактическая доза железа, йод. Имеются

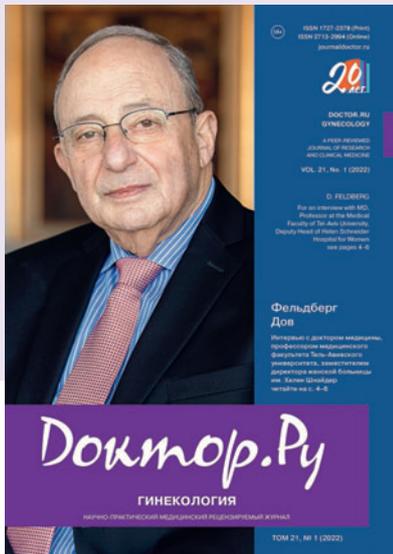
формы препарата для приема во время предгравидарной подготовки, беременности и кормления ребенка.

Сейчас уже не вызывает сомнений польза фолиевой кислоты, однако доказано, что она значительно менее эффективна без других витаминов группы В. Дефицит витамина В₁ приводит к энцефалопатии у женщины. Если у пациентки выражена рвота во время беременности, она потеряет все эти микроэлементы, у нее будет тяжелая энцефалопатия. Поэтому назначать нужно не просто фолиевую кислоту, а препараты, которые содержат и другие витамины группы В.

У всех беременных женщин возможен дефицит микронутриентов, всем им нужна поддержка, поэтому каждой беременной необходимо рекомендовать прием витаминно-минеральных комплексов. ■

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	— артериальная гипертензия	МКБ-10	— Международная классификация болезней 10-го пересмотра
АД	— артериальное давление	МРТ	— магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма
БАД	— биологически активная добавка	ОРВИ	— острая респираторная вирусная инфекция
в/в	— внутривенно	РНК	— рибонуклеиновая кислота
в/м	— внутримышечно	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека	ФНО	— фактор некроза опухоли
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	ЧСС	— частота сердечных сокращений
ВРТ	— вспомогательные репродуктивные технологии	ЭКО	— экстракорпоральное оплодотворение
ДИ	— доверительный интервал	СРБ	— С-реактивный белок
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	FIGO	— International Federation of Gynecology and Obstetrics
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	Ig	— иммуноглобулин
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких		
ИЛ	— интерлейкин		
ИФН	— интерферон		
КТ	— компьютерная томография, компьютерная томограмма		



БИБЛИОГРАФИЯ Доктор.Ру

ГИНЕКОЛОГИЯ



«Доктор.Ру» Гинекология. Том 21, № 1 (2021)

АКУШЕРСТВО И ПЕРИНАТОЛОГИЯ

Белокриницкая Т.Е., Филиппов О.С., Фролова Н.И., Колмакова К.А. Критические акушерские состояния в Дальневосточном федеральном округе в пандемию COVID-19 и до эпидемии. Доктор.Ру. 2022; 21(1): 7–12. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-7-12

Щеклеина К.В., Николаева М.Г. Плацентометрия в прогнозировании ранней преэклампсии. Доктор.Ру. 2022; 21(1): 13–17. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-13-17

Марченко Р.Н., Кукарская И.И. Вростание плаценты: принципы коррекции послеродовых кровотечений. Доктор.Ру. 2022; 21(1): 18–20. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-18-20

ГИНЕКОЛОГИЯ

Михалёва Л.М., Оразов М.Р., Силантьева Е.С., Камилова Д.П., Мидибер К.Ю., Орехов Р.Е. Повторные неудачи имплантации. Патогенез иммунологических нарушений в эндометрии. Доктор.Ру. 2022; 21(1): 21–26. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-21-26

Радзинский В.Е., Михалёва Л.М., Оразов М.Р., Силантьева Е.С., Камилова Д.П., Мидибер К.Ю., Орехов Р.Е. Рецептивность эндометрия пациенток с повторными неудачами имплантации. Доктор.Ру. 2022; 21(1): 27–33. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-27-33

Артымук Н.В., Данилова Л.Н., Тачкова О.А. Эндометриоз-ассоциированное бесплодие. Клинико-анамнестические особенности. Доктор.Ру. 2022; 21(1): 34–38. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-34-38

Габидуллина Р.И., Галимьянова Э.И., Салахова Р.Р., Кашапова Е.О., Калимуллина Г.Н., Орлов Ю.В. «Натуральные» эстрогены в составе гормональных контрацептивов: влияние на сексуальную функцию, депрессию, качество жизни женщин. Доктор.Ру. 2022; 21(1): 39–45. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-39-45

Крутова В.А., Асланян И.Э., Тулендинова А.И., Наумова Н.В. Острые гинекологические состояния в подростковом возрасте. Трудности дифференциальной диагностики (клинические случаи). Доктор.Ру. 2022; 21(1): 46–53. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-46-53

Виноградова О.П., Андреева Н.А., Артёмова О.И., Епифанова О.В. Цервикальные интраэпиталиальные неоплазии II степени: эффективность противовирусной терапии. Доктор.Ру. 2022; 21(1): 54–58. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-54-58

Хланта Д.А., Генс Г.П. Взаимодействие вируса Эпштейна — Барр и вируса папилломы человека в канцерогенезе шейки матки. Возможности профилактики. Доктор.Ру. 2022; 21(1): 59–64. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-59-64

ЛАХТА-МИЛОН™

МЕДИЦИНСКИЙ ДИОДНЫЙ ЛАЗЕР

ХИРУРГИЯ, ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ (ФДТ)

РУ № ФСР2010/09641

970 нм - лазерная хирургия: наружные половые органы, влагалище, шейка матки, полость матки

662 нм - фотодинамическая терапия (ФДТ) предраковых и онкологических заболеваний шейки матки и вульвы

- ▶ одна или две длины волны в аппарате (хирургия + ФДТ)
- ▶ надежность, компактность, комфорт в работе
- ▶ совместимость с эндоскопами, гистероскопами
- ▶ высокий уровень технической реализации
- ▶ низкие эксплуатационные расходы
- ▶ наилучшее соотношение цена-качество
- ▶ обучение специалистов



www.milon.ru

MILON
M
GROUP

Группа компаний МИЛОН

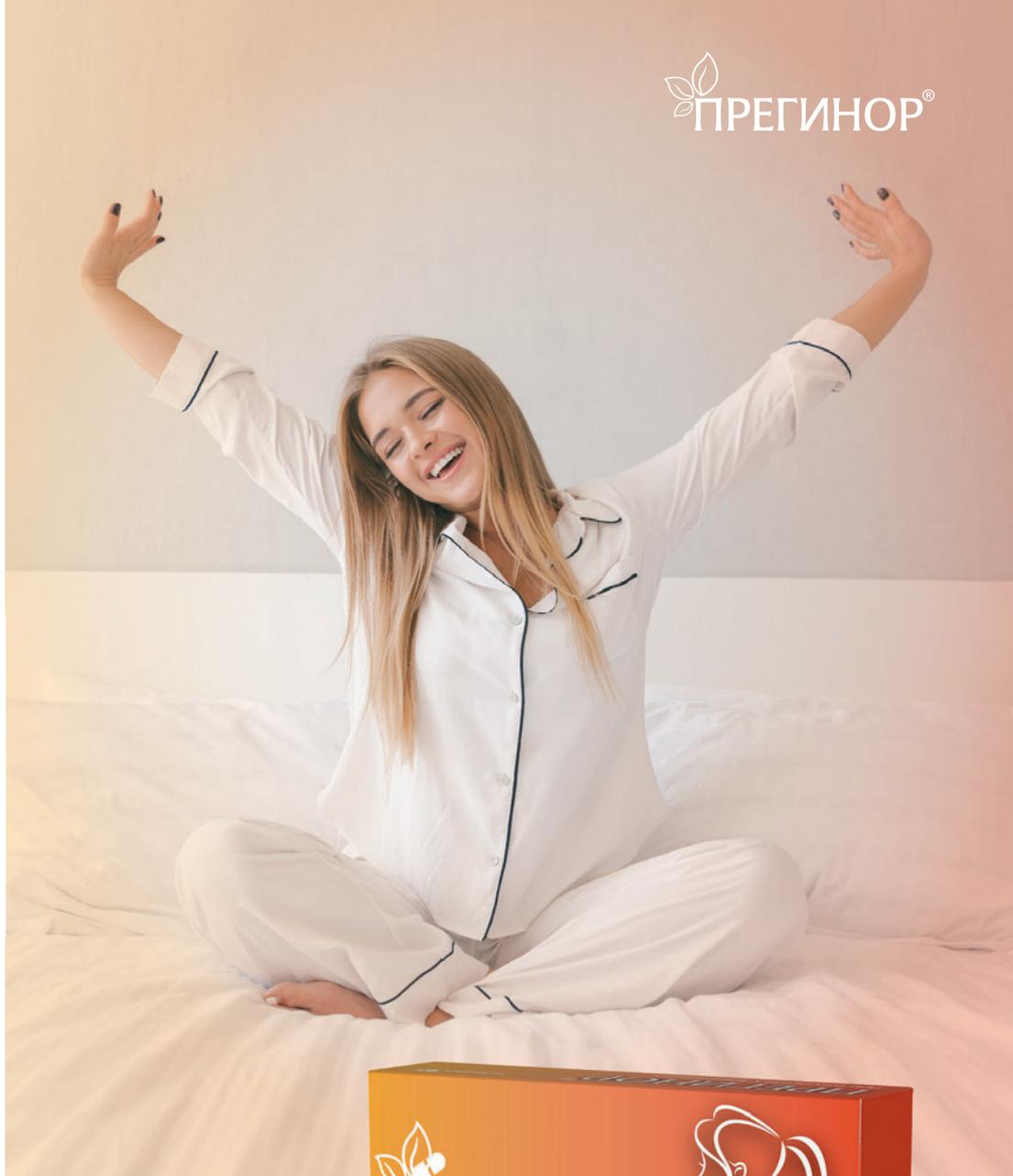
разработка, производство, обучение

+7 (812) 9-700-900

info@milon.ru

ООО «Квалитек», Москва ■ ООО «МИЛОН лазер», Санкт-Петербург

ПРЕГИНОР®



НАСЛАЖДАТЬСЯ БЕРЕМЕННОСТЬЮ С ПЕРВЫХ ДНЕЙ

ТЩАТЕЛЬНО ПОДОБРАННЫЙ СОСТАВ ДЛЯ КОНТРОЛЯ
НАД ТОКСИКОЗОМ НА РАННИХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ^{1,2}

В МЕЖДУНАРОДНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ RCOG*, ACOG**, ВОЗ*** ИМБИРЬ ОТНОСИТСЯ
К НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫМ СРЕДСТВАМ ПОДДЕРЖКИ 1-й ЛИНИИ ПРИ ТОКСИКОЗЕ
БЕРЕМЕННЫХ³⁻⁵

ЭКСТРАКТ ИМБИРЯ | МАГНИЙ | ВИТАМИН В6

1. Лист вкладыш Прегинон СГР KZ.16.01.98.003.R.000023.04.21 от 23.04.2021. 2. Сертификат соответствия №ESTD1.B013.KO376 от 08.06.2021. 3. Clinical Guidelines for the Treatment of Nausea and vomiting in Pregnant Women (ACOG, 2018)/ Клинические рекомендации по лечению тошноты и рвоты у беременных женщин (ACOG, 2018). 4. Рекомендации ВОЗ по оказанию дородовой помощи для формирования положительного опыта беременности. 5. Treatment of nausea and vomiting in pregnant women and excessive vomiting in Pregnant women, Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG), Practical Recommendations, 2016 Лечение тошноты и рвоты у беременных женщин и чрезмерной рвоты у беременных женщин, Королевский колледж акушеров и гинекологов (RCOG), Практические рекомендации, 2016. *ACOG – Американская коллегия акушеров гинекологов. **RCOG – Королевская коллегия акушеров гинекологов. ***ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ.



Реклама. R1120541-03102022-НСР

