

18+

ISSN 1727-2378 (Print)
ISSN 2713-2994 (Online)
journaldoctor.ru

**DOCTOR.RU
GYNECOLOGY**

A PEER-REVIEWED
JOURNAL OF RESEARCH
AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 20, No. 1 (2021)

N.V. ARTYMUК

For an interview with Chief
External Expert in Obstetrics
and Gynaecology of the Ministry
of Health of Russia in Siberian
Federal District; Head of
the Obstetrics and Gynaecology
Chair named after Professor
G.A. Ushakova at Kemerovo State
Medical University
see pages 4–5

**Артымук
Наталья
Владимировна**

Интервью с главным внештатным
специалистом Минздрава
России по акушерству
и гинекологии в Сибирском
федеральном округе,
зав. кафедрой акушерства
и гинекологии имени профессора
Г.А. Ушаковой Кемеровского ГМУ
читайте на с. 4–5

Доктор.Ру

ГИНЕКОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 20, № 1 (2021)

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 2019 — 0,426

Редактор выпуска

«Доктор.Ру» Гинекология. Том 20, № 1 (2021)

Башмакова Н.В., д. м. н., профессор

Научные редакторы и рецензенты

Бугеренко А.Е., к. м. н., доцент

Ворошила Е.С., д. м. н., профессор

Готов А.С., д. б. н.

Гус А.И., д. м. н., профессор

Дикке Г.Б., д. м. н., профессор

Мозговая Е.В., д. м. н., доцент

Назаров С.Б., д. м. н., профессор

Никитина Н.А., д. м. н., профессор

Пестрикова Т.Ю., д. м. н., профессор

Тезиков Ю.В., д. м. н., профессор

Хашукова А.З., д. м. н., профессор

Ящук А.Г., д. м. н., профессор

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

Дегтярёва Е.А., e.degtyareva@journaldoctor.ru

Литературный редактор

Куртик Е.Г.

Реклама

sales@journaldoctor.ru

Макет и цветокоррекция

Белесева Е.А., e.beleseva@journaldoctor.ru

Фото

на первой обложке, с. 4 предоставлены
Артымук Н.В.

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 каталоге
Агентства «Роспечать»:
на полугодие — 18413;
на год — 80366.
Цена свободная

Дата выхода в свет: 12.03.2021

Отпечатано в ООО «Юнион Принт».

Адрес типографии: 603022, г. Нижний Новгород,
ул. Окский Съезд, д. 2.

Периодичность: 11 номеров в год.

Тираж Print-версии: 5 000 экз.

Digital-распространение: ~ 17 500 адр.

Доктор.Ру

ГИНЕКОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ
ТОМ 20, № 1 (2021)

ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 4–5 **Профессор Артымук Н.В.:** «Мы научились жить и работать в другой действительности — с максимальным дистанцированием при оказании медицинской помощи беременным и родильницам...»

АКУШЕРСТВО И ПЕРИНАТОЛОГИЯ

- 6–10 **Тактика ведения беременных женщин с внутриматочной инфекцией**
Курносенко И.В., Асташкина М.В., Долгушина В.Ф., Семёнов Ю.А.
- 11–16 **Презклампсия: современное состояние проблемы**
Сюндюкова Е.Г., Чулков В.С., Рябикина М.Г.
- 17–20 **Раннее прогнозирование послеродового эндометрита**
Батракова Т.В., Зазерская И.Е., Вавилова Т.В., Кустаров В.Н., Хаджиева Э.Д., Соколова А.А.
- 21–25 **Болезни периодонта в патогенезе неблагоприятных исходов беременности**
Карахалис Л.Ю., Иванцов Н.С., Ли Н.В.
- 26–32 **Роль метода высокопроизводительного секвенирования при преимплантационном генетическом тестировании в выявлении генетических изменений у пациентов программы ЭКО**
Глинкина Ж.И., Кулакова Е.В., Витязева И.И., Померанцева Е.И., Опарина Н.В., Кузьмичева В.С.
- 33–37 **Оценка эффективности фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов у женщин, беременных монохоральной диамниотической двойней**
Башмакова Н.В., Айтов А.Э., Косовцова Н.В., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И.
- 38–44 **Первый опыт применения плевроамниального шунтирования**
Косовцова Н.В., Башмакова Н.В., Сытых О.Н., Гришкина А.А.
- 45–49 **Окислительно-антиоксидантный статус крови новорожденных после кесарева сечения при программе ускоренного восстановления**
Меджидова Д.Р., Шифман Е.М., Черкесова А.У., Черкесова Д.У.
- 50–55 **Оптимизация обследования детей, перенесших фето-фетальный трансфузионный синдром**
Павличенко М.В., Косовцова Н.В., Зырянов М.Н., Липацев Ю.А., Маркова Т.В., Поспелова Я.Ю.

ГИНЕКОЛОГИЯ

- 56–60 **Цервикальный скрининг**
Артымук Н.В.
- 61–67 **Цервико-вагинальные инфекции при истмико-цервикальной недостаточности**
Долгушина В.Ф., Курносенко И.В., Алиханова Е.С., Семёнов Ю.А.
- 68–72 **Опыт применения препарата Метрогил плюс у беременных с вульвовагинальным кандидозом и новой коронавирусной инфекцией COVID-19**
Кравченко Е.Н., Демченко С.Г., Шиковец В.В., Куклина Л.В., Полянская И.Б.
- 73–77 **Кишечный и влагалищный микробиоценоз и его влияние на репродуктивное здоровье женщины**
Купина А.Д., Петров Ю.А., Оздоева И.М.
- 78–83 **Менопаузальная гормональная терапия в условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19**
Якушевская О.В., Юренева С.В.

Doctor.Ru

GYNECOLOGY

A PEER-REVIEWED JOURNAL OF RESEARCH AND CLINICAL MEDICINE

VOL. 20, No. 1 (2021)

INTERVIEW

- 4–5 **Professor N.V. Artyumuk:** “We have learnt to live and work in another reality — with maximum social distancing when administering medical aid to pregnant women and maternity patients...”

OBSTETRICS AND PERINATOLOGY

- 6–10 **Management of Pregnant Women with Intrauterine Infections**
I.V. Kurnosenko, M.V. Astashkina, V.F. Dolgushina, Yu.A. Semenov
- 11–16 **Preeclampsia: The Modern State of the Problem**
E.G. Syundyukova, V.S. Chulkov, M.G. Ryabikina
- 17–20 **Early Prognosis of Postpartum Endometritis**
T.V. Batrakova, I.E. Zazerskaya, T.V. Vavilova, V.N. Kustarov, E.D. Khadzhiyeva, A.A. Sokolova
- 21–25 **Periodontal Diseases and Adverse Pregnancy Outcomes**
L.Yu. Karakhalis, N.S. Ivantsiv, N.V. Li
- 26–32 **The Role of High Throughput Sequencing in Pre-implantation Genetic Testing for Identification of Genetic Variations in IVF Patients**
Zh.I. Glinkina, E.V. Kulakova, I.I. Vityazeva, E.I. Pomerantseva, N.V. Oparina, V.S. Kuzmicheva
- 33–37 **Efficiency Assessment of Fetoscope Laser Coagulation of Placental Anastomosis in Women Pregnant with Monochorionic Diamniotic Twins**
N.V. Bashmakova, A.E. Aitov, N.V. Kosovtsova, G.N. Chistyakova, I.I. Remizova
- 38–44 **First Experience in Pleural-Amnion Grafting**
N.V. Kosovtsova, N.V. Bashmakova, O.N. Sytykh, A.A. Grishkina
- 45–49 **Blood Oxidative-Antioxidant Status of Newborns in Case of Caesarean Section: Accelerated Recovery Program**
D.R. Medzhidova, E.M. Shifman, A.U. Cherkeseva, D.U. Cherkeseva
- 50–55 **Optimisation of Examination of Children After Fetofetal Transfusion Syndrome**
M.V. Pavlichenko, N.V. Kosovtsova, M.N. Zyryanov, Yu.A. Lipatsev, T.V. Markova, Ya.Yu. Pospelova

GYNECOLOGY

- 56–60 **Cervical Screening**
N.V. Artyumuk
- 61–67 **Cervical and Vaginal Infections in Insufficiencia Istmicocervical**
V.F. Dolgushina, I.V. Kurnosenko, E.S. Alikhanova, Yu.A. Semenov
- 68–72 **Experience with Using Metrogyl Plus in Pregnant Women with Vulvovaginal Candidiasis and the New Coronavirus Infection COVID-19**
E.N. Kravchenko, S.G. Demchenko, V.V. Shikovets, L.V. Kuklina, I.B. Polyanskaya
- 73–77 **Enteric and Vaginal Microbiocenosis and Implications for Female Reproductive Health**
A.D. Kupina, Yu.A. Petrov, I.M. Ozdoeva
- 78–83 **Menopausal Hormonal Therapy During COVID-19 Pandemic**
O.V. Yakushevskaya, S.V. Yureneva

A Peer-Reviewed Journal of Research
and Clinical Medicine
Doctor.Ru Gynecology,
Vol. 20, No. 1 (2021)

18+

Founded in 2002

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 (2019): 0.426

Doctor.Ru Gynecology, Vol. 20, No. 1 (2021):
Issue Editor

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

Science Editors and Reviewers:

A.E. Bugerenko, Associate Professor, Candidate of Medical Sciences

E. S. Voroshilina, Professor, Doctor of Medical Sciences

A.S. Glotov, Doctor of Biological Sciences

A.I. Gus, Professor, Doctor of Medical Sciences

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

E.V. Mozgovaya, Associate Professor, Doctor of Medical Sciences

S.B. Nazarov, Professor, Doctor of Medical Sciences

N.A. Nikitina, Professor, Doctor of Medical Sciences

T.Yu. Pestrikova, Professor, Doctor of Medical Sciences

Yu.V. Tezikov, Professor, Doctor of Medical Sciences

A.Z. Khashukoeva, Doctor of Medical Sciences

A.G. Yashchuk, Professor, Doctor of Medical Sciences

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

E.A. Degtyareva, e.degtyareva@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: Courtesy of N.V. Artyumuk

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 codes in the Rospetchat catalogue:

18413 (6-month subscription)

80366 (12-month subscription)

Open price

Imprint date: 12.03.2021

Printed by: Union Print LLC

Printing Office: 2 Oksky Syezdz St.,
Nizhny Novgorod 603022

Frequency: 11 issues a year

Circulation of the printed version: 5,000 copies

Digital distribution: approx. 17,500 emails

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР И 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., член-корреспондент 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
Архвов 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
Гепле Н.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Горелов А.В., член-корреспондент 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
Дронов И.А., к. м. н., 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
Канцовой Сергей, MD, профессор, г. Балтимор, США
Карпов Ю.А., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Карпова Е.П., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
Козлова Л.В., д. м. н., профессор, г. Смоленск, Россия
Кондюрина Е.Г., д. м. н., профессор, г. Новосибирск, Россия

Конь И.Я., д. м. н., профессор, г. Москва, 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
Малявин 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
Сизыкина 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
Турбина Л.Г., д. м. н., профессор, г. Москва, Россия
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.А., 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

EDITOR-IN-CHIEF AND ADVISORY EDITORIAL BOARD

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

ADVISORY EDITORIAL BOARD

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., Associate Member of 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
Dronov, I.A., Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia
Evseneev, R.A., MD, Minsk, Belarus
Fatkullin, I.F., MD, Kazan, Russia
Fitze Ingo, MD, Prof., Berlin, Germany
Geppe, N.A., MD, Moscow, Russia
Gorelov, A.V., Associate Member of 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
Kon, I.Ya., 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
Malfertheiner 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., Associate Member of the RAS, MD, Moscow, Russia
Petunina, N.A., Academician at the RAS, MD, Moscow, Russia
Podchernyayeva, N.S., MD, Moscow, Russia
Prilepskaya, V.N., MD, Moscow, Russia
Protsenko, 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
Savetieva, 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
Turbina, L.G., MD, Moscow, 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, Blagoveshchensk, Russia

*RAS — The Russian Academy of Sciences

«Мы научились жить и работать в другой действительности — с максимальным дистанцированием при оказании медицинской помощи беременным и родильницам...»

Артымук Наталья Владимировна — д. м. н., профессор, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии в Сибирском федеральном округе, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Президент Кемеровской региональной общественной организации «Ассоциация акушеров-гинекологов», член правления Российского общества акушеров-гинекологов, член Всероссийской ассоциации гинекологов-эндокринологов, член Международного общества гинекологов-эндокринологов (ISGE) и Европейского общества по контрацепции (ESC).

Проходила стажировку в Школе Аренберга (Зальцбург, Австрия), Школе Блумберга (Университет Джона Хопкинса, Балтимор, США). Автор более 450 научных работ, в том числе более 20 монографий, учебных пособий, руководств для врачей.



— Уважаемая Наталья Владимировна, почти год российская система здравоохранения работает в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19. Расскажите, пожалуйста, опираясь на Ваш опыт как главного внештатного специалиста Минздрава России по акушерству и гинекологии в Сибирском федеральном округе и участника рабочих групп по созданию клинических рекомендаций, что изменилось в организации медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам и что еще предстоит сделать.

— Пандемия COVID-19 стала серьезным испытанием для человечества и систем здравоохранения большинства стран мира. По мере течения эпидемического процесса накапливается опыт ведения пациентов различных возрастных и медико-социальных групп, включая беременных и новорожденных. Полученные данные анализируются национальными профессиональными сообществами врачей различных специальностей, проводятся научные исследования, на основе которых разрабатываются, издаются и оперативно обновляются клинические рекомендации.

Пандемия привела к необходимости мобилизации всех медицинских служб, включая службу охраны материнства и детства. Перепрофилировано огромное число медицинских организаций и специалистов. Мы научились жить и работать в другой действительности — с максимальным дистанцированием при оказании медицинской помощи беременным и родильницам, с дистанционным проведением консультаций, в том числе с использованием ресурсов телемедицины. Практически во всех субъектах РФ ограничено оказание плановой медицинской помощи.

В РФ в настоящее время действуют уже девятая версия временных методических рекомендаций Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» от 26.10.2020 года и третья версия методических рекомендаций Минздрава России «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19» от 25.01.2021 года. Многие стратегии в диагностике и лечении этого заболевания претерпели существенные изменения. Тем не менее наиболее

противоречивой и нерешенной остается ситуация с COVID-19 у беременных и новорожденных. Малоизученными являются вопросы реабилитации беременных, оптимальный подход к прегравидарной подготовке женщин, перенесших COVID-19.

— Отличается ли течение COVID-19 в общей популяции от течения у беременных Сибири и Дальнего Востока? Какие осложнения встречаются наиболее часто?

Первоначально считалось, что COVID-19 характеризуется более легким течением у беременных, о чем свидетельствовали первые публикации из Китая, Италии и других европейских стран. Разноречивые сведения об особенностях этого заболевания у беременных в разных странах позволяют предположить, что оно может протекать по-разному в различных этнических группах, в том числе в России, в которой проживают представители многих национальностей.

В настоящее время исчезло благодушное относительно более благоприятного течения COVID-19 у беременных женщин. С распространением эпидемии появляется все больше сведений

о тяжелом течении заболевания с внезапным развитием критических состояний, требующих экстренного родоразрешения, и неблагоприятных материнских и перинатальных исходах.

Анализ показал, что заболеваемость коронавирусной инфекцией у беременных СФО и ДФО приблизительно в 3,5 раза выше, чем в общей популяции. Более 30% беременных с COVID-19 имеют пневмонию, однако тяжелое течение, потребность в инвазивной искусственной вентиляции легких, а также смертность в этой группе значительно меньше, чем в общей популяции (практически в 10 раз), возможно, это обусловлено более молодым возрастом пациенток.

В настоящее время опубликованы результаты метаанализа 2021 года, включавшего 10 000 беременных (121 исследование) и 128 176 небеременных женщин (228 исследований), в котором установлено, что летальность среди госпитализированных беременных выше и составляет 11,3% (9,6–13,3%), а среди небеременных пациенток — 6,4% (4,4–8,5%). Более тяжелое течение заболевания чаще наблюдается у беременных, чем у небеременных того же возраста.

— Можно ли с уверенностью сказать, что вирус воздействует на фертильность? Если да, то каков механизм этого воздействия?

— Влияние вируса на фертильность пока мало изучено, а в случае тяжелого течения заболевания нарушения фертильности могут быть связаны с токсическим влиянием массивной терапии.

Предполагается, что COVID-19 может нарушать репродуктивную функцию у женщины за счет регулирования рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2. Кроме того, нельзя исключить потенциальное влияние вируса на гаметы и сперматозоиды и, как следствие, на возникновение бесплодия и в последующем — на возможность ВРТ и его результаты, на риск врожденных пороков развития плода.

— В структуре причин материнской смертности акушерские кровотечения занимают одно из ведущих мест. Насколько возрастает риск тромботических осложнений у беременных с коронавирусной инфекцией? Надо ли применять в этом случае антикоагулянты в профилактических целях?

— Вопросы тромбопрофилактики у беременных, рожениц и родильниц

являются наиболее дискуссионными. Не вызывает сомнения, что необходимы достаточная гидратация (адекватный питьевой режим) и двигательная активность, которые играют ключевую роль в тромбопрофилактике у беременных с COVID-19 как при лечении в домашних условиях, так и при госпитализации. Кроме того, гипоксия имеет решающее значение как фактор, активирующий систему гемостаза. Проведение кислородотерапии необходимо при сатурации менее 95%. Действующие российские методические рекомендации четко регламентируют проведение тромбопрофилактики у беременных.

Назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) требуется всем госпитализированным беременным (со среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания), а также при легких формах при наличии сопутствующих заболеваний, требующих тромбопрофилактики. Однако ряд профессиональных сообществ, в частности в Великобритании, Австралии и Новой Зеландии, регламентируют назначение НМГ всем беременным с установленным диагнозом COVID-19 независимо от тяжести заболевания, включая легкие и бессимптомные формы.

— В январе 2021 года вступает в силу Приказ Минздрава России от 20.10.2020 года № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». О каких новых стратегиях в нем говорится? Что еще важно в этом документе?

— Новый Приказ является во многом революционным, и думаю, что его внедрение позволит значительно улучшить качество оказания медицинской помощи.

Прежде всего, в данном документе отсутствует значительная клиническая составляющая, которая была представлена в предыдущей версии, так как на тот момент не было клинических рекомендаций. Таким образом, приложение стало существенно короче и конкретнее, не дублирует и не противоречит клиническим рекомендациям, которые должны быть более гибкими и пересматриваться в зависимости от появления новых данных научных исследований, но не реже чем раз в три года. Такие меры позволят реализовать стратегию Порядка.

Одно из положений Приказа № 1130н дает определение скринингу как тако-

вому и регламентирует его выполнение только при охвате 80% населения и более, а также определяет новый подход к скринингу рака шейки матки и рака молочной железы, который не противоречит рекомендациям, принятым в большинстве развитых стран и основанным на принципах доказательной медицины. Внесены существенные изменения в разделы по оказанию помощи несовершеннолетним, искусственному прерыванию беременности.

В Порядке определены принципы градации гинекологических стационаров по уровням оказания медицинской помощи по аналогии с акушерскими стационарами.

Очень важным является регламентация существования «ургентного родильного зала», что в ситуации глобального снижения рождаемости позволит закрыть потенциально опасные по материнской летальности и нерентабельные маломощные акушерские стационары.

В Порядке отсутствует большой раздел по социальной работе медиков, поскольку это рудимент прошлого. Подворовые обходы врачами, обучавшимися в течение 7–11 лет, для выявления не охваченных наблюдением беременных в XXI веке являются нерациональным расходом человеческих ресурсов.

— По Вашему мнению, какие документы, регламентирующие деятельность акушерско-гинекологической службы, требуют пересмотра?

— В соответствии со статьей 37 Федерального закона от 21.11.2011 года № 323-ФЗ (редакция от 27.12.2019 года с изменениями от 13.01.2020 года) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», с 1 января 2022 года медицинская помощь должна оказываться на основе клинических рекомендаций, а до этого времени необходима разработка указанных документов по всем проблемам акушерства и гинекологии. Вне всякого сомнения, в первую очередь требует пересмотра Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 марта 2019 года № 124н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» для изменения подхода к цервикальному скринингу.

Специально для *Доктор.Ру*
Елисова О.В.



Тактика ведения беременных женщин с внутриматочной инфекцией

И.В. Курносенко, М.В. Асташкина, В.Ф. Долгушина, Ю.А. Семёнов

ФГБУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Челябинск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность антибактериальной терапии у женщин с внутриматочной инфекцией (ВМИ) во II триместре беременности для профилактики преждевременных родов.

Дизайн: ретро- и проспективное сравнительное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 112 беременных женщин с субклинической ВМИ, которые были разделены на две группы. В основную группу вошли 52 беременные женщины с ВМИ, которым во II триместре была назначена системная антибактериальная терапия. Группа сравнения (исторического контроля) сформирована на основании ретроспективного анализа 5115 историй родов методом сплошной выборки. В результате были отобраны 60 женщин с ВМИ, которые антибактериальную терапию во время беременности не получали.

Результаты. Назначение системной антибактериальной терапии во время беременности у женщин с ВМИ снижает риск преждевременных родов более чем в 2 раза (относительный риск (ОР) = 2,29, NNT = 2,6, $p < 0,0001$), при этом экстремально ранних — в 12 раз (ОР = 12,1, NNT = 4,7, $p < 0,0001$). При анализе структуры патологии новорожденных детей от обследованных женщин выявлено, что в основной группе диагноз внутриутробной инфекции имел место в 11,5% случаев, тогда как в группе сравнения ставился практически каждому третьему новорожденному — 33,3% ($p_{\chi^2} = 0,007$). Задержка внутриутробного развития при рождении значимо реже наблюдалась у новорожденных основной группы (17,3%), чем в группе исторического контроля (41,7%; $p_{\chi^2} = 0,007$). Церебральная ишемия была установлена у 21,2% новорожденных основной группы, в группе сравнения — у 53,3% ($p_{\chi^2} < 0,0001$). Респираторный дистресс-синдром диагностирован у 15,4% новорожденных основной группы, а в группе исторического контроля — у 56,7% ($p_{\chi^2} < 0,0001$). В группе сравнения произошло 6 (10%) ранних неонатальных смертей, тогда как в основной группе их не было ($pF = 0,029$).

Заключение. Проведенное исследование свидетельствует о целесообразности обоснованного применения системной антибактериальной терапии у женщин с субклинической ВМИ. Своевременное назначение системной антибактериальной терапии пациенткам с ВМИ улучшает перинатальные исходы.

Ключевые слова: внутриматочная инфекция, инфекционный процесс, преждевременные роды, антибактериальная терапия.

Вклад авторов: Долгушина В.Ф., Курносенко И.В. — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта, ответственность за целостность всех частей статьи; Асташкина М.В. — сбор и обработка проспективного и ретроспективного материала, статистическая обработка данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Семёнов Ю.А. — сбор и обработка проспективного и ретроспективного материала, написание текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Курносенко И.В., Асташкина М.В., Долгушина В.Ф., Семёнов Ю.А. Тактика ведения беременных женщин с внутриматочной инфекцией. Доктор.Ру. 2021; 20(1): 6–10. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-6-10



Management of Pregnant Women with Intrauterine Infections

I.V. Kurnosenko, M.V. Astashkina, V.F. Dolgushina, Yu.A. Semenov

South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64 Vorovskiy Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454092

ABSTRACT

Study Objective: To assess the efficiency of antibacterial therapy in women with intrauterine infections (IUI) in the second trimester of pregnancy in order to prevent premature delivery.

Study Design: retrospective and prospective comparative study.

Materials and Methods. The study enrolled 112 pregnant women with asymptomatic IUI divided into two groups. The treatment group included 52 pregnant women with IUI, who were treated with antibacterials in the second trimester of pregnancy. The comparison group (historical control) was formed based on the retrospective analysis of 5,115 labour and delivery records (continuous sampling). We selected 60 women with IUI who were not treated with antibacterials during pregnancy.

Study Results. Systemic antibiotic therapy during pregnancy in women with IUI results in more than 2-fold reduction in the risk of premature delivery (RR = 2.29, NNT = 2.6, $p < 0.0001$), while the risk of extremely premature delivery is reduced 12-fold (RR = 12.1, NNT = 4.7, $p < 0.0001$).

Курносенко Илона Владимировна — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. E-mail: kurnosenko.ilona@gmail.com

Асташкина Марина Владимировна (автор для переписки) — ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. <https://orcid.org/0000-0003-4756-4500>. E-mail: astashkina-marina83@mail.ru

Долгушина Валентина Фёдоровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. <https://orcid.org/0000-0002-3929-7708>. E-mail: dolgushinavf@yandex.ru

Семёнов Юрий Алексеевич — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. <https://orcid.org/0000-0002-4109-714X>. E-mail: u-sirius@mail.ru

Analysis of pathologies in babies born by the studied women demonstrated that in the therapy group an intrauterine infection was diagnosed in 11.5%, whereas in the comparison group one out of three babies had an infection (33.3%) ($p_{\chi^2} = 0.007$). Intrauterine growth retardation at birth was significantly more rare in babies born by the women from the therapy group (17.3%) vs. the historical control group (41.7%; $p_{\chi^2} = 0.007$). Cerebral ischemia was diagnosed in 21.2% of newborns from the treatment group and in 53.3% of newborns from the comparison group ($p_{\chi^2} < 0.0001$). Respiratory distress syndrome was recorded in 15.4% and 56.7% of newborns in the treatment and comparison group, respectively ($p_{\chi^2} < 0.0001$). In the comparison group, there were 6 (10%) cases of early neonatal deaths, whereas no deaths occurred in the treatment group ($pF = 0.029$).

Conclusion. The study confirms the justified system antibacterial therapy in women with asymptomatic IUI. Timely prescription of the system antibacterial therapy in patients with IUI improves perinatal outcomes.

Keywords: intrauterine infection, infectious process, premature delivery, antibacterial therapy.

Contributions: Dolgushina, V.F. and Kurnosenko, I.V. — study concept and design, manuscript editing, approval of the final article version, cohesion of all parts of the article; Astashkina, M.V. — collection and processing of retrospective and prospective materials, statistical data processing, thematic publications reviewing, manuscript preparation; Semenov, Yu.A. — collection and processing of retrospective and prospective materials, manuscript preparation.

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

For citation: Kurnosenko I.V., Astashkina M.V., Dolgushina V.F., Semenov Yu.A. Management of Pregnant Women with Intrauterine Infections. Doctor.Ru. 2021; 20(1): 6–10. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-6-10

ВВЕДЕНИЕ

Инфекционные процессы репродуктивного тракта во время беременности могут привести к неблагоприятным перинатальным исходам [1–4]. С непосредственным воздействием различных инфекционных агентов связывают до 50% спонтанных преждевременных родов [4–6]. В последнее время активно обсуждается роль внутриматочной инфекции (ВМИ) во время беременности как причины многих акушерских и перинатальных осложнений [1, 2, 7, 8]. В качестве ВМИ можно рассматривать весь спектр инфекционно-воспалительных процессов в различных структурах последа [9].

ВМИ во время беременности может иметь как острое, так и субклиническое течение [10]. Диагностика острого инфекционно-воспалительного процесса в матке у беременных обычно не вызывает затруднений ввиду наличия характерного комплекса клинико-лабораторных проявлений. При этом используемый клиницистами термин «хориоамнионит» (ХА) указывает, как правило, на необходимость активной акушерской тактики.

Клинически выраженный ХА имеет место только в 1–5% случаев от общего числа всех беременностей; однако гистологический ХА обнаруживается в значительно большем количестве наблюдений, особенно при невынашивании беременности [10, 11].

Это является косвенным подтверждением преимущественно субклинического течения ВМИ во время беременности, так как ее верификация возможна только на основании морфологического исследования последа. Таким образом, диагноз ВМИ чаще ставится ретроспективно, когда в большинстве случаев уже реализовались связанные с ней неблагоприятные перинатальные исходы: преждевременные роды, неонатальные осложнения (bronхолегочная дисплазия, врожденная пневмония, некротический энтероколит, церебральный паралич, аутизм и неонатальный сепсис) [1, 2, 11].

Все это подчеркивает важность своевременной диагностики субклинической ВМИ во время беременности с целью профилактики и лечения ассоциированных с ней осложнений. Патогенетически обоснованным лечением ВМИ может стать системная антибактериальная терапия, отношение к которой до настоящего времени остается неоднозначным. На сегодняшний день рекомендовано только проведение антибиотикопрофилактики при преждевременном разрыве плодных оболочек, тогда как по вопросам антибиотикотерапии во время беременности продолжается дискуссия [12].

Цель исследования: оценить эффективность антибактериальной терапии у женщин с ВМИ во II триместре беременности для профилактики преждевременных родов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное и проспективное сравнительное исследование 112 беременных с ВМИ на базе ГБУЗ «Областной перинатальный центр» г. Челябинска в 2019–2020 гг.

Критерии включения в исследование:

- 1) срок гестации 14–24 недели;
- 2) информированное согласие на участие;
- 3) наличие ВМИ (не менее 4 баллов).

Диагноз субклинической ВМИ ставился на основании шкалы, предложенной Долгушиной В.Ф. и Курносенко И.В. (2016) [9]. Критерии ВМИ, которые оценивались в баллах: стойкая угроза прерывания беременности — 1 балл, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (хронический эндометрит, неразвивающаяся беременность, искусственные аборты, спонтанные выкидыши, преждевременные роды) — 1 балл, цервицит — 1 балл, изменения фетоплацентарного комплекса по данным УЗИ (структурные изменения в плаценте, многоводие, маловодие) — 1 балл, нарушение маточно-плодового кровотока — 1 балл. При сумме 4–5 баллов риск наличия ВМИ расценивался как высокий, что в 88,9–100% случаев подтверждалось морфологическим исследованием последов [10].

Критерии исключения: индуцированная, многоплодная беременность, экстрагенитальная патология в стадии декомпенсации, клинически выраженный ХА.

В основную группу вошли 52 беременные женщины с ВМИ, которым во II триместре была назначена системная антибактериальная терапия.

Группа сравнения (исторического контроля) сформирована на основании ретроспективного анализа 5115 историй родов методом сплошной выборки. В результате были отобраны 60 женщин с ВМИ, которым антибактериальная терапия во время беременности не проводилась.

Нами изучены клинико-анамнестические данные, особенности течения беременности, результаты микробиологических, инструментальных и морфологических исследований, а также перинатальные исходы. Обе группы были сопоставлены по сравниваемым показателям.

У женщин с ВМИ в качестве средств системной антибактериальной терапии применялись антибиотики из группы

защищенных пенициллинов (амоксциллин + клавулановая кислота по 1000 мг 2 раза в сутки) в течение 7 дней. Выбор препарата обусловлен его широким спектром действия, безопасностью для плода (категория B по критериям Food and Drug Administration), хорошей переносимостью и высокой комплаентностью пациенток.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием программы IBM SPSS Statistics 23. Анализ межгрупповых различий проводили с помощью критерия Пирсона (p_{χ^2}) и точного критерия Фишера (pF). Уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $\leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациенток основной группы составил $29,8 \pm 0,75$ года, группы сравнения — $30,7 \pm 0,75$ года. Большинство женщин в каждой группе состояли в зарегистрированном браке: основная группа — 38 (73,1%), группа сравнения — 43 (71,7%; $p_{\chi^2} = 0,868$); высшее образование имели 21 (40,4%) и 23 (38,3%) пациентки соответственно ($p_{\chi^2} = 0,892$); являлись служащими 29 (55,8%) и 27 (45%; $p_{\chi^2} = 0,535$).

Соматические заболевания имели место в основной группе у 34 (65,4%) женщин, в группе сравнения — у 43 (71,7%; $p_{\chi^2} = 0,474$). В структуре экстрагенитальной патологии у беременных основной группы чаще всего встречались болезни мочевыводящей и эндокринной системы (по 13 (25%) случаев); в группе исторического контроля — болезни системы кровообращения и мочевыводящей системы (18 (30%) и 17 (28,3%) наблюдений).

В обеих группах преобладали повторнобеременные женщины, среди которых в основной группе первородящих было 14 (29,9%), в группе исторического контроля — 11 (18,3%; $p_{\chi^2} = 0,374$).

При анализе акушерско-гинекологического анамнеза между сравниваемыми группами не найдена значимая разница: частота искусственных абортов — 25 (44,2%) в основной группе и 28 (46,7%) в группе сравнения ($p_{\chi^2} = 0,957$), спонтанных выкидышей — 14 (26,9%) и 19 (31,7%) соответственно ($p_{\chi^2} = 0,583$), неразвивающейся беременности — 15 (28,8%) и 9 (15%; $p_{\chi^2} = 0,075$), преждевременных родов — 7 (13,5%) и 7 (11,7%; $p_{\chi^2} = 0,775$).

ВЗОМТ в анамнезе имели место у 28 (53,8%) женщин основной группы и у 28 (46,7%) группы сравнения ($p_{\chi^2} = 0,957$). Инфекционные процессы влагалища и шейки матки в анамнезе регистрировались у 7 (13,5%) пациенток основной группы, тогда как в группе сравнения — у 14 (23,3%; $p_{\chi^2} = 0,182$).

При анализе течения настоящей беременности до назначения антибактериальной терапии выявлено, что стойкая угроза прерывания беременности во II триместре наблю-

далась у 48 (92,3%) пациенток основной группы против 58 (96,7%) в группе исторического контроля ($p_{\chi^2} = 0,307$). Истмико-цервикальная недостаточность диагностировалась у 11 (21,2%) женщин в основной группе, у 10 (16,7%) в группе сравнения ($p_{\chi^2} = 0,544$), при этом у всех пациенток обеих групп была проведена ее коррекция. Гиперкоагуляционные сдвиги регистрировались у 15 (28,8%) пациенток основной группы и у 20 (33,3%) из группы исторического контроля ($p_{\chi^2} = 0,609$).

У большинства женщин обеих групп был выявлен воспалительный процесс шейки матки, который стал одним из критериев наличия ВМИ (табл. 1).

При оценке микробиоценоза нижнего отдела генитально-го тракта у пациенток сравниваемых групп обнаруживались полимикробные ассоциации условно-патогенной микрофлоры: в основной группе — у 22 (42,3%), в группе исторического контроля — у 32 (53,3%; $p_{\chi^2} = 0,244$). Самыми частыми возбудителями были *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*.

По результатам инструментальных исследований (УЗИ, доплерометрии) установлено маловодие у 15 (28,8%) пациенток основной группы и у 19 (31,7%) в группе исторического контроля ($p_{\chi^2} = 0,746$). Многоводие диагностировалось у 8 (15,4%) женщин основной группы, у 7 (11,7%) пациенток из группы сравнения ($p_{\chi^2} = 0,564$), структурные изменения плаценты — у 4 (7,7%) и 13 (21,7%) соответственно ($p_{\chi^2} = 0,063$).

Нарушение маточно-плодового кровотока регистрировалось статистически значимо чаще у женщин из группы исторического контроля — 40 (66,7%) против 18 (34,6%) в основной группе ($p_{\chi^2} = 0,001$).

Таким образом, группы были сопоставимы по клинико-анамнестическим данным, особенностям течения беременности в I и II триместрах, результатам микробиологического и инструментальных исследований.

Угроза прерывания беременности в III триместре зафиксирована у 9 (17,3%) пациенток основной группы и у 19 (31,7%) в группе сравнения ($p_{\chi^2} = 0,08$). Хроническая плацентарная недостаточность значимо чаще встречалась у беременных группы исторического контроля, чем в основной группе: 48 (80%) против 28 (53,8%; $p_{\chi^2} = 0,003$). При этом синдром задержки развития плода в основной группе выявлялся в 9 (17,3%) случаях, в группе сравнения — в 25 (41,7%; $p_{\chi^2} = 0,007$).

При анализе исходов беременности (табл. 2) показано, что преждевременные роды в группе сравнения происходили статистически значимо чаще, чем в основной ($p_{\chi^2} < 0,0001$), в том числе экстремально ранние ($p_{\chi^2} = 0,003$), ранние ($p_{\chi^2} = 0,027$) и поздние ($p_{\chi^2} = 0,003$).

Таблица 1 / Table 1

Структура инфекционных процессов нижнего отдела репродуктивного тракта у участниц исследования, n (%)

Structure of infectious processes in the lower reproductive tract of study subjects, n (%)

Инфекционные процессы / Infectious processes	Основная группа / Main group (n = 52)	Группа исторического контроля / Historic controls (n = 60)	P (критерий χ^2 / criterion χ^2)
Дисбиотические процессы (дисбиоз, бактериальный вагиноз) / Dysbiotic processes (dysbiocenosis, bacterial vaginosis)	2 (3,8)	1 (1,7)	0,76
Цервицит / Cervicitis	27 (51,9)	33 (55,0)	
Цервиковагинит / Cervicovaginitis	23 (44,2)	26 (43,3)	

Исходы беременности у пациенток с внутриматочной инфекцией, n (%)
Pregnancy outcomes in patients with intrauterine infection, n (%)

Исходы / Outcomes	Основная группа / Main group (n = 52)	Группа исторического контроля / Historic controls (n = 60)	P (критерий χ^2 / criterion χ^2)
Своевременные роды / Term delivery	38 (73,1)	23 (38,3)	< 0,0001
Преждевременные роды / Premature delivery:	14 (26,9)	37 (61,7)	< 0,0001
• экстремально ранние (22 нед — 27 нед 6 дней) / extremely premature (22 weeks – 27 weeks 6 days);	1 (7,1)	12 (32,4)	0,003
• ранние (28 нед — 31 нед 6 дней) / preterm delivery (28 weeks – 31 weeks 6 days);	1 (7,1)	8 (21,7)	0,027
• преждевременные роды (32 нед — 33 нед 6 дней) / premature delivery (31 weeks – 33 weeks 6 days);	4 (28,6)	12 (32,4)	0,063
• поздние (34 нед — 36 нед 6 дней) / late (34 weeks – 36 weeks 6 days)	8 (57,2)	5 (13,5)	0,003

При анализе структуры патологии новорожденных детей от обследованных женщин (табл. 3) выявлено, что в основной группе диагноз внутриутробной инфекции имел место в 11,5% случаев, тогда как в группе сравнения ставился практически каждому третьему новорожденному — 33,3% ($p_{\chi^2} = 0,007$). Задержка внутриутробного развития при рождении значительно реже наблюдалась у новорожденных основной группы (17,3%), чем в группе исторического контроля (41,7%; $p_{\chi^2} = 0,007$). Церебральная ишемия была установлена у 21,2% новорожденных основной группы, в группе сравнения — у 53,3% ($p_{\chi^2} < 0,0001$). Респираторный дистресс-синдром диагностирован у 15,4% новорожденных основной группы, а в группе сравнения — у 56,7% ($p_{\chi^2} < 0,0001$).

В группе сравнения произошло 6 (10%) ранних неонатальных смертей, тогда как в основной группе их не было ($pF = 0,029$).

Анализируя заключения гистологического исследования последов у обследованных женщин, мы обнаружили, что воспалительные изменения в последе статистически значимо чаще встречались у женщин группы исторического контроля, чем основной группы: 60 (100%) и 43 (82,7%) соответственно ($p_{\chi^2} = 0,001$). В обеих группах преобладающими гистологическими формами были париетальный децидуит/хориодецидуит (19 (36,5%) и 26 (43,3%) соответственно; $p_{\chi^2} = 0,563$). При этом в группе сравнения значимо чаще, чем в основной группе, выявлялся мембранит: 18 (30%) и 5 (9,6%) случаев соответственно; $p_{\chi^2} = 0,008$.

Мы рассчитали снижение ОР преждевременных родов (табл. 4), в том числе экстремально ранних, у пациенток с ВМИ.

По нашим данным, назначение системной антибактериальной терапии во время беременности женщинам с ВМИ

Структура осложнений раннего неонатального периода у новорожденных от матерей с внутриматочной инфекцией, n (%)

Complications in the early neonatal period in newborns born by women with intrauterine pregnancies, n (%)

Осложнения / Complications	Основная группа / Main group (n = 52)	Группа исторического контроля / Historic controls (n = 60)	P
Церебральная ишемия / Cerebral ischemia	11 (21,2)	32 (53,3)	$p_{\chi^2} < 0,0001$
Респираторный дистресс-синдром / Respiratory distress syndrome	8 (15,4)	34 (56,7)	$p_{\chi^2} < 0,0001$
Бронхолегочная дисплазия / Bronchopulmonary dysplasia	1 (1,9)	4 (6,7)	$pF = 0,370$
Асфиксия при родах / Asphyxia at birth	7 (13,5)	2 (3,3)	$pF = 0,079$
Аспирационный синдром / Aspiration syndrome	3 (5,8)	0	$pF = 0,097$
Внутриутробная инфекция новорожденного / Neonatal intrauterine infection	6 (11,5)	20 (33,3)	$p_{\chi^2} = 0,007$
Бактериальный сепсис новорожденного / Bacterial neonatal sepsis	0	3 (5,0)	$pF = 0,247$
Некротический язвенный колит / Necrotic ulcerative colitis	0	2 (3,3)	$pF = 0,498$
Задержка внутриутробного развития / Intrauterine growth retardation	9 (17,3)	25 (41,7)	$p_{\chi^2} = 0,007$
Внутричерепное кровоизлияние / Intracerebral bleeding	1 (1,9)	7 (11,7)	$p_{\chi^2} = 0,066$
Неонатальная желтуха / Neonatal jaundice	6 (11,5)	12 (20,0)	$p_{\chi^2} = 0,224$
Ретинопатия недоношенных / Retinopathy of prematurity	2 (3,8)	1 (1,7)	$pF = 0,596$

Эффективность применения системной антибактериальной терапии (АБТ) во время беременности у женщин с внутриматочной инфекцией
Efficiency of system antibacterial therapy (ABT) during pregnancy in women with intrauterine infection

Риск / Risk	АБТ- / АВТ- (n = 60), n (%)	АБТ+ / АВТ+ (n = 52), n (%)	Относительный риск / Relative risk	95%-ный доверительный интервал / 95% confidence interval	NNT	P
Риск преждевременных родов / Risk of premature delivery	37 (61,7)	14 (26,9)	2,29	1,6...4,6	2,6	< 0,0001
Риск экстремально ранних преждевременных родов / Risk of extremely premature delivery	12 (20,0)	1 (1,9)	12,1	1,7...89,2	4,7	< 0,0001

снижает риск преждевременных родов более чем в 2 раза (OR = 2,29, NNT = 2,6, p < 0,0001), при этом экстремально ранних преждевременных родов — в 12 раз (OR = 12,1, NNT = 4,7, p < 0,0001).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование свидетельствует о целесообразности обоснованного применения системной антибактериальной терапии у женщин с субклинической

внутриутробной инфекцией (ВМИ). Своевременное назначение системной антибактериальной терапии пациенткам с ВМИ улучшает перинатальные исходы. Особенную значимость она имеет для профилактики экстремально ранних и ранних преждевременных родов. С целью предупреждения перинатальной заболеваемости и смертности важна не только стратификация риска субклинически протекающей ВМИ, но и обоснованное назначение этиопатогенетической терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Romero R., Gomez-Lopez N., Winters A.D. et al. Evidence that intra-amniotic infections are often the result of an ascending invasion — a molecular microbiological study. *J. Perinatal Medicine*. 2019; 47(9): 915–31. DOI: 10.1515/jpm-2019-0297
- Yoneda S., Yoneda N., Shiozaki A. et al. 170HP-C in patients with spontaneous preterm labor and intact membranes: is there an effect according to the presence of intra-amniotic inflammation? *Am. J. Reprod. Immunol.* 2018; 80(3): e12867. DOI: 10.1111/aji.12867
- Бондаренко К.Р., Бондаренко В.М. Бактериальные липополисахариды в патогенезе гинекологических заболеваний и акушерских осложнений. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2014; 4: 80–6. [Bondarenko K.R., Bondarenko V.M. Bacterial lipopolysaccharides in pathogenesis of gynecological diseases and obstetric complications. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2014; 4: 80–6. (in Russian)]
- Elovitz M.A., Gajer P., Riis V. et al. Cervicovaginal microbiota and local immune response modulate the risk of spontaneous preterm delivery. *Nat. Commun.* 2019; 10(1): 1305. DOI: 10.1038/s41467-019-09285-9
- Di Renzo D.C., Cabero Roura L., Facchinetti F. et al. Preterm labor and birth management: recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2017; 30(17): 2011–30. DOI: 10.1080/14767058.2017.1323860
- Косякова О.В., Беспалова О.Н., Сейидова Ч.И. и др. Роль маркеров воспалительного ответа в прогнозировании преждевременных родов. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020; 20(3): 18–23. [Kosyakova O.V., Bespalova O.N., Sejidova Ch.I. et al. The role of inflammatory response markers in predicting premature birth. *Russian Bulletin of Obstetric-Gynecologist*. 2020; 20(3): 18–23. (in Russian)]. DOI: 10.17116/rosakush20202003118
- Peng C.C., Chang J.H., Lin H.Y. 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
- Higgins R.D., Saade G., Polin R.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
- Курносенко И.В., Долгушина В.Ф. Диагностические критерии внутриматочной инфекции во время беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016; 16 (6): 63–7. [Kurnosenko I.V., Dolgushina V.F. Diagnostic criteria for intrauterine infection during pregnancy. *Russian Bulletin of Obstetric-Gynecologist*. 2016; 16 (6): 63–7. (in Russian)]. DOI: 10.17116/rosakush201616663-67
- Yoon B.H., Romero R., Park J.Y. et al. Antibiotic administration can eradicate intra-amniotic infection or intra-amniotic inflammation in a subset of patients with preterm labor and intact membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019; 221(2): 142.e1–22. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.03.018
- Fluegge K. Maternal infection during pregnancy, risk of offspring autism, and the role of bacterial denitrification. *Brain Behav. Immun.* 2016; 57: 371. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.06.013
- Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г., Адамян Л.В. и др. Клинические рекомендации. Преждевременные роды. URL: <https://spnavigators.ru/document/6eedfac8-addc-4a61-8a38-ada6dc46bb44> (дата обращения — 01.12.2020). [Khodzaeva Z.S., Shmakov R.G., Adamyan L.V. et al. Clinical recommendations. Premature delivery. URL: <https://spnavigators.ru/document/6eedfac8-addc-4a61-8a38-ada6dc46bb44> (Accessed December 1, 2020). D

Поступила / Received: 24.12.2020

Принята к публикации / Accepted: 28.01.2021



Преэклампсия: современное состояние проблемы

Е.Г. Сяндюкова, В.С. Чулков, М.Г. Рябикина

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Челябинск

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: провести систематический анализ данных, имеющихся в современной российской и зарубежной литературе, о патогенезе преэклампсии, возможностях прогнозирования и профилактики этой патологии.

Основные положения. Общепринятой является теория, согласно которой преэклампсия возникает вследствие нарушения ремоделирования спиральных артерий на ранних сроках гестации со снижением плацентарной перфузии, однако такие изменения спиральных сосудов не являются обязательными или уникальными для преэклампсии. Не исключено, что повышенная резистентность маточных сосудов с нарушением перфузии матки может привести к аномальной инвазии и дисфункции трофобласта, поэтому преэклампсия обсуждается в контексте вторичного проявления сердечно-сосудистой патологии матери.

Заключение. Анализ состояния материнской системной и местной маточной гемодинамики, молекулярной патологии плодного яйца, его взаимодействия с окружающей средой и модифицируемыми факторами риска, вероятно, будет способствовать биологическому пониманию основ патогенеза преэклампсии, что позволит расширить наши возможности прогнозирования, профилактики и терапии данной патологии.

Ключевые слова: преэклампсия, прогнозирование, профилактика.

Вклад авторов: Сяндюкова Е.Г. — проверка критически важного содержания, помощь в написании рукописи, утверждение рукописи для публикации; Чулков В.С. — проверка критически важного содержания, помощь в написании рукописи; Рябикина М.Г. — обзор литературы, перевод англоязычных источников литературы, написание текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Сяндюкова Е.Г., Чулков В.С., Рябикина М.Г. Преэклампсия: современное состояние проблемы. Доктор.Ру. 2021; 20(1): 11–16. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-11-16

Preeclampsia: The Modern State of the Problem

E.G. Syundyukova, V.S. Chulkov, M.G. Ryabikina

South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64 Vorovskiy Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454091

ABSTRACT

Objective of the Review: To conduct a systematic analysis of the available data from the Russian and foreign literature on the pathogenesis of preeclampsia, possible prognosis and pathology prevention.

Key Points. The generally accepted theory is that preeclampsia is caused by defective spiral artery remodelling during early gestation associated with reduced placenta perfusion; however, such changes in spiral arteries are not unique for preeclampsia. It is not impossible that increased resistivity of uterine vessels with defective uterine perfusion can lead to abnormal invasion and trophoblast dysfunction; therefore, preeclampsia is discussed secondary to maternal cardiovascular symptoms.

Conclusion. Analysis of maternal system and local uterine hemodynamics, molecular gestational sac pathology, its interaction with the environment and modifiable risk factors will facilitate biological understanding of the basis of preeclampsia; therefore, we will be more able to predict, prevent and manage this pathology.

Keywords: preeclampsia, prognosis, prevention.

Contributions: Syundyukova, E.G. — review of critically important material, assistance with manuscript preparation, approval of the manuscript for publication; Chulkov, V.S. — review of critically important material, assistance with manuscript preparation; Ryabikina, M.G. — literature review, translation of sources from English into Russian, manuscript preparation.

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

For citation: Syundyukova E.G., Chulkov V.S., Ryabikina M.G. Preeclampsia: The Modern State of the Problem. Doctor.Ru. 2021; 20(1): 11–16. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-11-16

Во время беременности АГ, по данным зарубежных источников, встречается в 5,2–8,2% случаев [1]. Преэклампсия становится причиной более 70 000 материнских и 500 000 внутриутробных/неонатальных смер-

тей ежегодно [2]. Частота гипертензии среди беременных в Российской Федерации на 1000 родов в 2018 году составила 46,9, при этом умеренной преэклампсии — 27,4, тяжелой — 8,4 и эклампсии — 0,12 соответственно. По данным

Сяндюкова Елена Геннадьевна (автор для переписки) — д. м. н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454091, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. <https://orcid.org/0000-0001-9535-1871>. E-mail: seg269@mail.ru
Чулков Василий Сергеевич — д. м. н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454091, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. <https://orcid.org/0000-0002-0952-6856>. E-mail: vschulkov@rambler.ru
Рябикина Мария Геннадьевна — врач отделения патологии беременности клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454091, Россия, г. Челябинск, ул. Черкасская, д. 2. <https://orcid.org/0000-0003-0943-0448>. E-mail: tryabikina@mail.ru



Минздрава России, гипертензивные осложнения беременности занимают 4-е место в списке причин материнской смертности в течение последнего десятилетия [3].

В зависимости от времени манифестации выделяют раннюю (до 34 недель) и позднюю преэклампсию, что обобщается разными патогенетическими предпосылками патологии. Ранняя, чаще тяжелая, преэклампсия связана с аномальной плацентацией, дисбалансом про- и антиангиогенных маркеров и недостаточной перфузией плаценты, ассоциирована с высокой перинатальной и материнской заболеваемостью и смертностью. Поздняя преэклампсия, чаще умеренная, как правило, сопряжена с метаболическим синдромом матери и не сопровождается плацентарными нарушениями [2, 4, 5].

В Российской Федерации преэклампсия классифицируется по степени тяжести на умеренную и тяжелую формы в зависимости от тяжести проявлений АГ и протеинурии, нарушений функционирования ЦНС, печеночной и почечной дисфункции, плацентарных расстройств, что имеет принципиальное значение для оценки прогноза, выбора тактики ведения, лечения и родовспоможения [6, 7].

Таким образом, преэклампсия остается одной из основных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, что определяет медико-социальную значимость проблемы. Однако недостаточность понимания патогенеза этой патологии существенно ограничивает разработку эффективных методов прогнозирования и профилактики.

В нашем обзоре мы проведем систематический анализ данных, имеющихся в современной российской и зарубежной литературе, о патогенезе преэклампсии, возможностях ее прогнозирования и профилактики.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Согласно современным представлениям, для нормального развития плодного яйца на ранних сроках беременности необходима среда с относительно низкой напряженностью кислорода, что связывают с формированием *trophoblast plug* спиральных артерий матки, ограничивающего приток насыщенной кислородом материнской крови к плаценте [8]. Кроме того, такое гипоксическое состояние на уровне трофобласта до 9–10 недель гестации ассоциировано с высокой экспрессией гипоксией индуцированного фактора 1 α (HIF-1 α), что через повышение синтеза эритропоэтина (ЭПО), стимуляцию эритропоэза и ангиогенеза способствует плацентарному транспорту кислорода.

Межворсинчатый кровоток увеличивается на сроке гестации 9–10 недель, это обусловлено структурными изменениями в *trophoblast plug* и совпадает с моментом максимальной инвазии трофобласта в стенки спиральных артерий миометрия [8–11].

Трансформация спиральных артерий характеризуется потерей гладкомышечных клеток и вегетативной иннервации, что, в свою очередь, приводит к функциональным изменениям реактивности артериальной стенки и снижению маточного сосудистого сопротивления [9]. Если концентрация кислорода не повышается или трофобласт остается нечувствительным к гипероксии, плацентарная экспрессия HIF-1 и ЭПО в плаценте остается высокой, следствием чего становится недостаточная инвазия цитотрофобласта [11].

Действительно, согласно результатам наших исследований, при преэклампсии, чаще ранней или тяжелой, регистрируется значительное увеличение плацентарной экспрессии ЭПО

в эндотелии капилляров, макрофагах стромы ворсин и особенно в синцитиотрофобласте. При этом в эндотелии капилляров и макрофагах стромы плаценты преобладали маркеры клеточной пролиферации ki-67 и антиапоптоза bcl-2, а в синцитиотрофобласте были активизированы процессы апоптоза с увеличением экспрессии p53, и количество маркеров антиапоптоза bcl-2 оказалось очень низким [12].

Следует отметить, что современные представления отрицают гипотезу о наличии двух отчетливо выраженных волн инвазии цитотрофобласта, предполагается непрерывная эндovasкулярная миграция из децидуальных артерий в миометриальные [9].

Итогом нарушения ремоделирования спиральных артерий миометрия становятся дисфункциональная плацентарная перфузия, высвобождение воспалительных факторов плаценты, запускающих генерализованную эндотелиальную дисфункцию. Эти воспалительные факторы не полностью определены, но включают синцитиотрофобластные микровезикулы и про- и антиангиогенные факторы (например, повышенное содержание растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1), низкий показатель плацентарного фактора роста (PlGF) и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) [13, 14].

VEGF является селективным фактором роста для эндотелиальных клеток, принимает участие в регуляции васкулогенеза и ангиогенеза. PlGF выделяют эндотелиальные клетки сосудов и цитотрофобласта. Установлено, что VEGF и PlGF участвуют в инвазии трофобласта, ремоделировании маточных сосудов, дифференцировке плацентарных сосудов. Уровни сывороточных PlGF и VEGF при преэклампсии значительно ниже в сравнении с таковыми при нормальной беременности. Избыток циркулирующего антиангиогенного протеина fms-подобной тирозинкиназы 1 (sFlt-1) при преэклампсии связывает проангиогенные белки PlGF и VEGF, что приводит к нарушению имплантации и плацентации [4, 13–15], а также к повреждению эндотелиальных клеток с формированием эндотелиальной дисфункции.

Ангиогенный эффект трансформирующего фактора роста β (TGF β) тормозится связыванием растворимого эндоглина (sEng) с рецептором TGF β со снижением выработки оксида азота (NO), который отвечает за вазодилатацию и обладает антиагрегационными, противовоспалительными свойствами [15]. К поврежденному эндотелию адгезируются моноциты и нейтрофилы, что индуцирует экспрессию ФНО- α и провоспалительного ИЛ-6, снижающих биодоступность NO и активирующих экспрессию эндотелина 1 с продукцией активных форм кислорода.

Вазоконстрикторы (ангиотензин II, эндотелин 1 и тромбоксан A2) увеличивают уровень Ca²⁺ в мышечных клетках сосудов, повышают активность протеинкиназы C, что приводит к сокращению сосудов, повышению сосудистого сопротивления и гипертонии [15].

Поврежденные эндотелиальные клетки при преэклампсии индуцируют свертывание крови и окклюзию сосудов, чему способствует повышенное содержание тканевого фактора в *decidua basalis*, плаценте и околоплодных водах, активация тромбоцитов с экспрессией рецепторов фибриногена, фактора Виллебранда, тромбоцитарного фактора 4, β -тромбоглобулина, тромбксана B2 и P-селектина.

Агрегация тромбоцитов инициируется повышенным уровнем тромбксана A2 и сниженным содержанием простагландина 2 и NO. Системная эндотелиальная дисфункция и диссеминированная коагуляция могут приводить к развитию тяжелой тромботической микроангиопатии с повреждением печени,

почек и головного мозга (HELLP, эклампсии и отеку головного мозга, почечному гломерулярному эндотелиозу) [6, 15].

В последние годы накопилось множество доказательств того, что в развитии преэклампсии участвуют аномальные иммунные реакции, включая как адаптивный, так и врожденный иммунитет. Сдвиг к преобладанию Т-хелпер 1 лимфоцитов (Th1) во время беременности может способствовать нарушению плацентации, материнскому воспалению и эндотелиальной дисфункции. Кроме того, при преэклампсии регистрируются дисфункция и снижение количества и Treg-клеток, что приводит к дифференцировке Th1 и Th17 и чрезмерной системной воспалительной реакции. Дефицит противовоспалительного цитокина ИЛ-10, секретируемого Treg-клетками, который способен ингибировать провоспалительную функцию CD4+ Т-клеток и улучшать сосудистую функцию, приводит к эндотелиальной дисфункции при преэклампсии.

Регуляторные В-клетки (Treg) также могут играть определенную роль в патогенезе данной патологии через регуляцию баланса Th1/Th2 и Th17/Treg-клеток, однако конкретные механизмы регуляции остаются неизвестными. Преимущественная индукция естественных киллерных Т-клеток (NKT-клеток), которые могут модулировать иммунный ответ через продукцию цитокинов Th-типа (ИФН- γ) и Th2-типа (ИЛ-4, ИЛ-10) как в периферической крови, так и в децидуе, способствует развитию преэклампсии [16].

В настоящее время активно обсуждается значение кальция в механизмах формирования преэклампсии. Доказано, что повышение внутриклеточного содержания кальция в эндотелиальных клетках — необходимый триггер для выработки эндотелием NO, который диффундирует из эндотелия в гладкую мышцу сосудов, способствуя синтезу циклического гуанозинмонофосфата, что в итоге приводит к расслаблению гладкой мускулатуры. При преэклампсии зарегистрировано значимое снижение продукции эндотелиальными клетками NO или его биодоступности, что непосредственно связано с дефицитом кальций-сигналикации. Указанные изменения распространяются не только на маточные сосуды, но и на материнскую системную артериальную и венозную сосудистую систему.

Предполагается, что кальций-зависимая сигнализация внутри клеток и между клетками может регулировать продукцию простаглицина, который является мощным сосудорасширяющим средством. Снижение уровня простаглицина происходит еще до развития преэклампсии, и одним из основных механизмов изменения содержания вазодилатора является нарушение продукции простаглицин-синтазы, которая тесно связана с внутриклеточной концентрацией кальция [17, 18].

Обсуждается и значение дефицита витамина D в развитии преэклампсии, его связывают с иммуномодулирующей ролью кальцитриола в контроле эффекторных Т-клеток, с регуляцией пролиферации эндотелиальных и сосудистых гладкомышечных клеток через стимуляцию собственных рецепторов в промоторе VEGF, влиянием на поглощение холестерина макрофагами и гладкомышечными клетками стенок артерий [19]. Действительно, Кокрейновский обзор (2016) показал, что использование витамина D незначительно снижает риск преэклампсии (ОР = 0,52, 95%-ный ДИ: 0,25–1,05), при этом комбинированные добавки витамина D и кальция значительно уменьшают частоту данной патологии (ОР = 0,51, 95%-ный ДИ: 0,32–0,80) [20]. На сегодняшний день использование препаратов кальция (например, кальция карбоната 600 мг и колекальциферола 400 МЕ в составе

препарата Натекаль Д₃) регламентировано для профилактики преэклампсии [4, 6, 21].

При преэклампсии в стенках спиральных артерий описано специфическое повреждение — острый атероз, который характеризуется периваскулярным инфильтратом, фибриноидным некрозом срединной оболочки и наличием пенистых клеток преэклампсии [22]. Иммуногистохимическим признаком острого атероза является выявление CD68-позитивных субэндотелиальных клеток, заполненных окисленными ЛПНП (пенистые клетки) [9].

Острый атероз обычно возникает очагово в концевых отделах неадекватно перестроенных спиральных артерий в *decidua basalis*, не обязательно затрагивает все спиральные артерии, всю окружность одной артерии или всю ее длину [22]. Атерозные поражения связаны с повышенной частотой локального артериального тромбоза и, следовательно, риском последующей ишемизации плаценты и инфарктов [9, 22].

Острый атероз не является обязательным гистологическим маркером при преэклампсии, может встречаться, например, при задержке роста плода (ЗРП) или СД. В ряде случаев патология наблюдается уже в первом триместре у женщин с хроническими аутоиммунными заболеваниями.

Таким образом, нарушения иммунного статуса и воспаление, играющие ключевую роль в патогенезе артериальных заболеваний, могут приводить к повреждению стенки спиральных артерий с ранних сроков беременности, что становится основой для острого атероза и плацентарных нарушений [9, 17].

Неполное ремоделирование спиральных артерий и плацентарная дисфункция не уникальны для преэклампсии, а связаны с целым спектром плацента-ассоциированных заболеваний (привычным невынашиванием, ЗРП, внутриутробной гибелью плода и отслойкой плаценты). Доказано, что патологическое ремоделирование спиральных артерий не является обязательным условием для всех форм преэклампсии и ЗРП, а другие плацентарные синдромы могут возникать при отсутствии дисфункции ремоделирования спиральных артерий [14].

Предполагается, что неполное ремоделирование спиральных артерий наряду с другими факторами, способствующими патологической плацентации, — это один из нескольких факторов, повышающих риск развития ранней преэклампсии с сопутствующей ЗРП [13].

Поздняя преэклампсия без признаков неполноценного ремоделирования спиральных артерий и ЗРП может быть вызвана переполнением терминальных ворсинок в большой по размеру плаценте, а также старением плаценты [13, 14].

Таким образом, пути развития ранней и поздней преэклампсии могут различаться по времени и по лежащим в их основе причинам, но все пути вызывают плацентарный стресс в синцитиотрофобласте и сходные материнские реакции (гипертонию, протеинурию, другие органические дисфункции) [9, 13].

Кровоток в маточных артериях матери является одним из важнейших факторов, способствующих сохранению внутриутробной среды, которая позволяет нормальной плаценте поддерживать рост и развитие плода. Поэтому активно изучаются особенности плацентации на ранних сроках при беременности, ассоциированной с высокими индексами доплерорезистентности маточных артерий, которые становятся предикторами плацентарных осложнений, таких как преэклампсия, ЗРП и мертворождение [5, 8]. Однако подвергается сомнению теория о том, что сопротивление в маточных артериях при нормальной беременности снижается вторично только после завершения трансформации спиральных

артерий миометрия. J. Binder и соавт. (2017) обнаружили, что в конце третьего триместра у трети пациенток, которые ранее имели нормальные доплерометрические показатели в маточных артериях, *de novo* увеличивалось сопротивление в этих сосудах, что сопровождалось повышением частоты преэклампсии [23]. Вероятно, такие изменения доплерографии маточных артерий могут фактически отражать изменения системного сосудистого сопротивления у матери [5].

Действительно, ряд систематических обзоров результатов доплеровской оценки лучевой и глазной артерий во время беременности показал, что эти сосуды также снижают свою резистентность с наступлением беременности и демонстрируют стойкую высокую резистентность в первом триместре беременности при повышенном риске развития преэклампсии [24, 25].

Таким образом, первично измененные сердечно-сосудистые характеристики матери с повышенной резистентностью маточных сосудов и сниженной перфузией матки, вероятно, могут впоследствии привести к нарушению инвазии и функции трофобласта, то есть системные и маточные сосудистые нарушения у матери, видимо, предшествуют нарушению развития плаценты.

Сегодня подвергается сомнению абсолютная ассоциация преэклампсии с сосудистой мальперфузией плацентарного ложа, обусловленной поражением миометрия/децидуальных сосудов или изменением ворсин плаценты. Так, в систематическом обзоре M.L. Falco и соавт. (2017) оценивалась распространенность сосудистых и ворсинчатых поражений при преэклампсии и нормальной беременности. Показано, что поражения ворсин и сосудов плаценты не наблюдались в большинстве случаев преэклампсии (общая распространенность — 45,2% и 38,2% во всех исследованиях соответственно), а также имели место при 10–20% нормальных беременностей. Сообщено о значимом завышении числа случаев поражения плаценты при преэклампсии в неослепленных исследованиях [26]. Эти данные показывают, что гистологические сосудистые и ворсинчатые поражения плаценты, ранее считавшиеся характерными для преэклампсии, не являются ни специфическими, ни чувствительными маркерами этой патологии [5].

Безусловно, симптомы преэклампсии регрессируют в течение нескольких дней после родоразрешения, однако это не улучшает материнское здоровье. Риск развития хронической гипертензии значительно увеличивается и достигает 30% в течение первого года после такой беременности [27]. Предполагается, что повышенный послеродовой сердечно-сосудистый риск после преэклампсии, скорее всего, может быть вызван уже существующими факторами риска, а не исключительно пагубным влиянием преэклампсии на сердечно-сосудистую систему матери [28].

F.L. Foo и соавт. (2018) установили, что измененный до беременности гемодинамический фенотип (низкий сердечный выброс, повышенное системное сосудистое сопротивление) связан с последующим развитием преэклампсии и/или ограничением роста плода [29].

Более сложная эхокардиографическая оценка показала ремоделирование сердца, нарушение гемодинамики и диастолическую дисфункцию как в первом триместре, так и в середине гестации у женщин, беременность которых осложнилась в дальнейшем преэклампсией [30].

Установлено, что женщины с децидуальным острым атерозом имеют липидемический профиль, сходный с таковым у пациенток с атеросклерозом [31]. Отмечена тесная связь

преэклампсии с изменениями, присущими метаболическому синдрому. Так, при анализе децидуальных «тканевых» особенностей при преэклампсии выявлено избыточное тканевое воспаление, сопровождающееся повышенным содержанием липидов и маркера окислительного стресса 8-изопростана, высокой активностью фосфолипазы A2 децидуальной ткани, которая высвобождает 8-изопростан из тканевых фосфолипидов.

При преэклампсии по сравнению с нормотензивной беременностью в ткани плаценты в 5 раз выше оказалась экспрессия децидуальных рецепторов к ангиотензину II типа 1 [9].

Таким образом, ключевая роль плаценты и продуцируемых ею веществ в возникновении дисфункции эндотелия матери во время беременности несомненна, однако предрасположенность женщин с сердечно-сосудистой дисфункцией к развитию преэклампсии подтверждает теорию о том, что преэклампсия может быть вторичным проявлением сердечно-сосудистой патологии.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

В настоящее время одним из приоритетных направлений в акушерстве остается поиск надежных предикторов преэклампсии, что позволит проводить профилактические мероприятия для снижения ее риска и степени тяжести, смещения сроков манифестации патологии. Однако на сегодняшний день не существует ни одного теста, обеспечивающего раннюю предикцию данной патологии. Эффективность прогноза преэклампсии на основании анамнестических параметров [4, 6] признана недостаточно высокой [32].

Наибольшую чувствительность для прогнозирования ранней преэклампсии показали результаты доплерографии маточных артерий. Однако модели, сочетающие несколько биомаркеров, в том числе пульсационный индекс в маточных сосудах, повышенный ИМТ, PlGF и плацентарный белок 13 (PP13), являются более перспективными для прогнозирования преэклампсии [4, 10, 33].

International Federation of Gynecology and Obstetrics (2019) в условиях ограничения ресурсов предлагает двухэтапную стратегию скрининга, когда на первом этапе проводится рутинный скрининг рисков преэклампсии по материнским факторам и среднего артериального давления среди всех беременных, а на втором этапе для подгруппы риска используются сывороточные маркеры PlGF и PP13. В результате двухэтапного скрининга выявлен 71% правильно классифицированных случаев преэклампсии [4].

Большинство исследователей считает, что преэклампсия имеет целый ряд генов предрасположенности (гены белков ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ген эндотелиальной NO-синтазы *eNOS*, гены протромбина *FII-20210GA*, V фактора *FVL-1691GA*, фермента метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR*, ингибитора активатора плазминогена *PAI-1*, ген *VEGF*, ген лептина) [10, 34–37]. Аналогичные гены представлены у пациентов с рядом соматических заболеваний, в частности метаболическим синдромом, они одновременно являются бесспорными факторами риска формирования преэклампсии [9, 29, 34].

Однако сведения о распространенности и клинической значимости генетических дефектов нередко противоречивы. Показано, что полиморфизм гена *PAI-1*, который является центральным компонентом фибринолитической системы, ингибирует урокиназу, протеин C и тканевой активатор плазминогена, подавляет апоптоз, способствует

смещению баланса в пользу атерогенных липопротеинов, значимо ассоциирован с развитием преэклампсии [35]. Т.Е. Белокрыницкая и соавт. (2019) при тяжелой преэклампсии зарегистрировали комбинацию не менее 2 мутантных аллелей генов-кандидатов на АГ, а также их сочетание с мутантным(и) геном(ами) α -аддуктина *ADD1-1378TT*, *GNB3-825TT* или цитохрома P450 (*CYP11B2-304TT*) и гетерозиготным носительством генов тромбофилии *FVL-1691GA* (фактор Лейдена) или *FII-20210GA* (протромбина) [36].

В результате метаанализа выявлена ассоциация между полиморфизмом гена *VEGF +936C/T* и риском развития преэклампсии в общей исследуемой популяции [37].

Нами были предложены такие сывороточные показатели для предикции тяжелой преэклампсии, как уровень ЭПО менее 9,61 мМЕ/мл (специфичность — 88,6%, чувствительность — 75,0%, точность — 81,8%) и коэффициент адекватности продукции ЭПО менее 0,758 (специфичность — 76,4%, чувствительность — 75,0%, точность — 75,7%) [38].

На сегодняшний день с целью профилактики преэклампсии в группе высокого риска ее развития регламентируется применение ацетилсалициловой кислоты в низких дозах (до 150 мг/сут) с 11–12 недель [4, 6]. Общеизвестными механизмами действия ацетилсалициловой кислоты являются угнетение синтеза простагландинов через ингибирование ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты циклооксигеназы с нарушением последующих этапов превращений и подавлением синтеза простагландинов (G₂, H₂, E₂, I₂) в разных клетках организма, включая синтез тромбосана А₂ в тромбоцитах, что обеспечивает длительный дезагрегантный эффект [39].

Согласно результатам современных исследований, женщин с низким потреблением кальция (менее 800 мг/сут) относят к группе риска преэклампсии [4, 17, 18], поэтому в настоящее время в качестве превентивного мероприятия рекомендовано использование препаратов кальция (например, кальция карбоната 600 мг и колекальциферола 400 МЕ в составе препарата Натекаль Д₃) в непрерывном режиме с этапа прегравидарной подготовки и до завершения грудного вскармливания [4, 6, 21]. Преимущество препарата Натекаль Д₃ — более высокая доза кальция (кальция карбонат 600 мг), чем в других препаратах кальция, в сочетании с допустимой для беременных суточной дозой витамина D₃ (колекальциферол 400 МЕ) в одной таблетке [21]. Микрокристаллическая таблетка для рассасывания в сравнении с жевательной формой вследствие выраженной дисперсии и длительного контакта со слюной способствует более быстрому и эффективному насыщению слюны лекарственным средством, что повышает качество его абсорбции и ускоряет поступление в системный кровоток, а также позволяет сохранить эмаль зубов. Данные характеристики препарата Натекаль Д₃ повышают комплаентность пациенток.

Однако поиск эффективных методов предупреждения преэклампсии продолжается, оставаясь актуальной проб-

лемой современного акушерства. Показано, что применение медицинского озона в комплексной профилактике преэклампсии за счет его антигипоксических, антиоксидантных, противовоспалительных, дезинтоксикационных эффектов, нормализация липидного обмена и микроциркуляции позволяют снизить риски преэклампсии и степень тяжести ее проявлений [40]. Перспективным является использование в профилактике преэклампсии миоинозитола (1,2,3,5-транс-4,6-циклогексангексаола), влияющего на рост и выживание клеток, развитие и функционирование периферической нервной системы, остеогенез, углеводный и липидный обмен. Миоинозитол может снизить резистентность к инсулину, усилить эффекты эндогенного инсулина, что позволяет использовать данное вещество (например, инозит 1000 мг и фолиевую кислоту 100 мкг в составе препарата Иноферт) во время беременности для профилактики гестационного СД [41–43]. Следует отметить, что факторы риска углеводных нарушений и АГ во время беременности однотипны, поэтому использование миоинозитола для профилактики гестационного СД, вероятно, будет одновременно снижать частоту развития преэклампсии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время основной является теория, согласно которой преэклампсия возникает вследствие нарушения ремоделирования спиральных артерий на ранних сроках гестации с последующим повреждением плацентарной перфузии, развитием генерализованной эндотелиальной дисфункции и полиорганный недостаточности. Однако патологическая трансформация спиральных артерий — не обязательное условие преэклампсии и не уникальное только для этой патологии, а может быть связана с целым спектром плаценто-опосредованных осложнений.

На сегодняшний день подвергается сомнению теория о том, что сопротивление в маточных артериях снижается вторично только после завершения трансформации спиральных артерий эндометрия. Вероятно, первично измененные сердечно-сосудистые материнские параметры с повышенной резистентностью маточных сосудов и сниженной перфузией матки могут изначально привести к нарушению инвазии и функции трофобласта, поэтому нельзя исключить, что преэклампсия является вторичным проявлением сердечно-сосудистой патологии матери.

Таким образом, мы все еще далеки от понимания всех молекулярных, иммунологических, генетических и экологических механизмов, приводящих к развитию преэклампсии. Анализ состояния материнской системной и местной маточной гемодинамики, молекулярной патологии плодного яйца, его взаимодействия с окружающей средой и модифицируемыми факторами риска, вероятно, будет способствовать биологическому пониманию основ патогенеза преэклампсии, что позволит расширить наши возможности прогнозирования, профилактики и терапии данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesslink J.W., Bauersachs J. et al. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur. Heart J.* 2018; 39(34): 3165–241. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy340
2. Burton G.J., Redman C.W., Roberts J.M. et al. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ.* 2019; 366: l2381. DOI: 10.1136/bmj.l2381
3. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М. и др. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. 2018. М.; 2019. 172 с. [Alexandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M. et al. Key indicators of

material and baby health. *Child welfare and obstetrics services in the Russian Federation.* 2018. М.; 2019. 172 p. (in Russian)]

4. Poon L.C., Shennan A., Hyett J.A. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention, 2019. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2019; 145(suppl.1): S1–33. DOI: 10.1002/ijgo.12802
5. Ridder A., Giorgione V., Khalil A. et al. Preeclampsia: the relationship between uterine artery blood flow and trophoblast function. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(13): 3263. DOI: 10.3390/ijms20133263
6. Адамьян Л.В., Артымук Н.В., Башмакова Н.В. и др. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде.

- Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2016. 72 с. [Adamyán L.V., Artyukov N.V., Bashmakova N.V. et al. Hypertensive disorders during pregnancy, delivery and postpartum period. Preeclampsia. Eclampsia. Clinical recommendations (treatment regimen). М.; 2016. 72 p. (in Russian)]
7. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(3): 3786. [Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020; 25(3): 3786. (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
 8. James J.L., Saghian R., Perwick R. et al. Trophoblast plugs: impact on uteroplacental haemodynamics and spiral artery remodelling. Hum. Reprod. 2018; 33(8): 1430–41. DOI: 10.1093/humrep/dey225
 9. Staff A.C., Fjeldstad H.E., Fosheim I.K. et al. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis: their roles in preeclampsia. Am. J. Obstet. Gynecol. 2020; S0002-9378(20): 31116–9. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.09.026
 10. Leslie K., Whitley G.St., Herse F. et al. Increased apoptosis, altered oxygen signaling, and antioxidant defenses in first-trimester pregnancies with high-resistance uterine artery blood flow. Am. J. Pathol. 2015; 185(10): 2731–41. DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.06.020
 11. Chang C.W., Wakeland A.K., Parast M.M. Trophoblast lineage specification, differentiation and their regulation by oxygen tension. J. Endocrinol. 2018; 236(1): 43–56. DOI: 10.1530/JOE-17-0402
 12. Chulkov V.S., Medvedev B.I., Syundyukova E.G. et al. P 24 Cell renovation markers, apoptotic markers and placental expression of erythropoietin in preeclampsia. Pregnancy Hypertension. 2017; 9: 48. DOI: 10.1016/j.preghy.2017.07.102
 13. Redman C.W., Staff A.C. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity. Am. J. Obstet. Gynecol. 2015; 213(4 suppl.): S9.e1–11. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.08.003
 14. Staff A.C. The two-stage placental model of preeclampsia: an update. J. Reprod. Immunol. 2019; 134–135: 1–10. DOI: 10.1016/j.jri.2019.07.004
 15. Moghaddas Sani H., Zununi Vahed S., Ardalan M. Preeclampsia: a close look at renal dysfunction. Biomed. Pharmacother. 2019; 109: 408–16. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.10.082
 16. Lu H.Q., Hu R. The role of immunity in the pathogenesis and development of pre-eclampsia. Scand. J. Immunol. 2019; 90(5): e12756. DOI: 10.1111/sji.12756
 17. Boeldt D.S., Bird I.M. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia. J. Endocrinol. 2017; 232(1): 27–44. DOI: 10.1530/JOE-16-0340
 18. Alnaes-Katjavivi P., Roald B., Staff A.C. Uteroplacental acute atherosclerosis in pre-eclamptic pregnancies: rates and clinical outcomes differ by tissue collection methods. Pregnancy Hypertens. 2020; 19: 11–17. DOI: 10.1016/j.preghy.2019.11.007
 19. Binder J., Monaghan C.A., Carta S. et al. OP17.07: Worsening of the uterine artery Doppler is associated with the development of hypertensive disorders of pregnancy. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2017; 50(suppl.1): 104. DOI: 10.1002/uog.17856
 20. Kalafat E., Laoreti A., Khalil A. et al. Ophthalmic artery Doppler for prediction of pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2018; 51(6): 731–7. DOI: 10.1002/uog.19002
 21. Долгушина Н.В., Артымуков Н.В., Белокриницкая Т.Е. и др. Нормальная беременность. Клинические рекомендации. М.; 2020. 80 с. [Dolgushina N.V., Artyukov N.V., Belokrinitskaya T.E. et al. Physiological pregnancy. Clinical recommendations. М.; 2020. 80 p. (in Russian)]
 22. Osman M.W., Nath M., Breslin E. et al. Association between arterial stiffness and wave reflection with subsequent development of placental-mediated diseases during pregnancy: Findings of a systematic review and meta-analysis. J. Hypertens. 2018; 36(5): 1005–14. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001664
 23. Falco M.L., Sivanathan J., Laoreti A. et al. Placental histopathology associated with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2017; 50(3): 295–301. DOI: 10.1002/uog.17494
 24. Benschop L., Duvekot J.J., Vermisssen J. et al. Blood pressure profile 1 year after severe preeclampsia. Hypertension. 2018; 71(3): 491–8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10338
 25. Romundstad P.R., Magnusson E.B., Smith G.D. et al. Hypertension in pregnancy and later cardiovascular risk: Common antecedents? Circulation. 2010; 122(6): 579–84. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.943407
 26. Foo F.L., Mahendru A.A., Masini G. et al. Association between prepregnancy cardiovascular function and subsequent preeclampsia or fetal growth restriction. Hypertension. 2018; 72(2): 442–50. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11092
 27. Ambia A.M., Morgan J.L., Wells C.E. et al. Perinatal outcomes associated with abnormal cardiac remodeling in women with treated chronic hypertension. Am. J. Obstet. Gynecol. 2018; 218(5): 519.e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.02.015
 28. Moe K., Alnaes-Katjavivi P., Størvold G.L. et al. Classical cardiovascular risk markers in pregnancy and associations to uteroplacental acute atherosclerosis. Hypertension. 2018; 72(3): 695–702. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10964
 29. Duffy J.M.N., Cairns A.E., Richards-Doran D. et al. A core outcome set for preeclampsia research: an international consensus development study. BJOG. 2020; 127(12): 1516–26. DOI: 10.1111/1471-0528.16319
 30. Townsend R., Khalil A., Premakumar Y. et al. Prediction of pre-eclampsia: review of reviews. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2019; 54(1): 16–27. DOI: 10.1002/uog.20117
 31. Долгушина В.Ф., Чулков В.С., Верейна Н.К. и др. Оценка взаимосвязи клинико-генетических факторов с осложнениями и исходами беременности у женщин с преэклампсией на фоне хронической артериальной гипертензии. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014; 14(6): 4–8. [Dolgushina V.F., Chulkov V.S., Vereina N.K. et al. Assessing the relationship of clinical and genetic factors to pregnancy complications and outcomes in women with preeclampsia in the presence of chronic hypertension. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2014; 14(6): 4–8. (in Russian)]
 32. Giannakou K., Evangelou E., Papatheodorou S.I. Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2018; 51(6): 720–30. DOI: 10.1002/uog.18959
 33. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Страмбовская Н.Н. и др. Распространенность и межгенные взаимодействия полиморфизмов, ассоциированных с артериальной гипертензией, дисфункцией эндотелия, нарушениями гемостаза и фолатного обмена, при тяжелой преэклампсии. ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. 2019; 1: 1–13. [Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I., Strambovskaia N.N. et al. Prevalence and gene-gene interactions of gene polymorphism associated with arterial hypertension, endothelial dysfunction, disorders of hemostasis and folate metabolism in patients with severe preeclampsia. ENI Transbaikalian Medical Bulletin. 2019; 1: 1–13. (in Russian)]
 34. Wang X., Sun T., Chen G. et al. Association between vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and pre-eclampsia susceptibility: an updated meta-analysis. Immunol. Invest. 2020; 49(1–2): 120–33. DOI: 10.1080/08820139.2019.1659812
 35. Медведев Б.И., Сюндюкова Е.Г., Сашенков С.Л. и др. Клинико-лабораторно-инструментальная модель раннего прогноза преэклампсии. Российский вестник акушера-гинеколога. 2019; 19(1): 12–17. [Medvedev B.I., Syundyukova E.G., Sashenkov S.L. et al. A clinical, laboratory and instrumental model for the early prognosis of preeclampsia. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2019; 19(1): 12–17. (in Russian)]. DOI: 10.17116/rosakush20191901112
 36. Ходжаева З.С., Холин А.М., Чулков В.С. и др. Ацетилсалициловая кислота в профилактике преэклампсии и ассоциированных акушерских и перинатальных осложнений. Акушерство и гинекология. 2018; 8: 12–8. [Khodzhaeva Z.S., Kholin A.M., Chulkov V.S. et al. Aspirin in the prevention of preeclampsia and associated maternal and perinatal complications. Obstetrics and Gynecology. 2018; 8: 12–8. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2018.8.12-18
 37. Lopez-Jaramillo P., Barajas J., Rueda-Quijano S.M. et al. Obesity and preeclampsia: common pathophysiological mechanisms. Front. Physiol. 2018; 9: 1838. DOI: 10.3389/fphys.2018.01838
 38. Agarwal S., Kovilam O., Agrawal D.K. Vitamin D and its impact on maternal-fetal outcomes in pregnancy: a critical review. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2018; 58(5): 755–69. DOI: 10.1080/10408398.2016.1220915
 39. De-Regil L.M., Palacios C., Lombardo L.K. et al. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst. Rev. 2016; 1: CD008873. DOI: 10.1002/14651858.CD008873.pub3
 40. Сюндюкова Е.Г., Медведев Б.И., Сашенков С.Л. и др. Технологии озонотерапии в профилактике и лечении акушерской патологии. Российский вестник акушера-гинеколога. 2020; 20(5): 33–7. [Syundyukova E.G., Medvedev B.I., Sashenkov S.L. et al. Ozone therapy technologies in the prevention and treatment of obstetric pathology. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2020; 20(5): 33–7. (in Russian)]. DOI: 10.17116/rosakush202005133
 41. Sobota-Grzeszyk A., Kuźmicki M., Szamatowicz J.J. Myoinositol in the prevention of gestational diabetes mellitus: is it sensible? Diabetes Res. 2019; 2019: 3915253. DOI: 10.1155/2019/3915253
 42. Martis R., Crowther C.A., Shepherd E. et al. Treatments for women with gestational diabetes mellitus: an overview of Cochrane systematic reviews. Cochrane Database Syst. Rev. 2018; 8(8): CD012327. DOI: 10.1002/14651858.CD012327.pub2
 43. D'Anna R., Santamaria A., Alibrandi A. et al. Myo-inositol for the prevention of gestational diabetes mellitus. A brief review. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo). 2019; 65(suppl.): S59–61. DOI: 10.3177/jnsv.65.S59

Поступила / Received: 09.12.2020

Принята к публикации / Accepted: 11.01.2021

Раннее прогнозирование послеродового эндометрита

Т.В. Батракова, И.Е. Зазерская, Т.В. Вавилова, В.Н. Кустаров, Э.Д. Хаджиева, А.А. Соколова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить роль совместной оценки уровней лейкоцитов и их субпопуляций нейтрофилов, С-реактивного белка (СРБ) в прогнозировании развития послеродового эндометрита для профилактики тяжелых гнойно-септических осложнений и снижения материнской смертности.

Дизайн: ретроспективное когортное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 199 родильниц, которых ретроспективно разделили на две группы: основная — родильницы с развившимся послеродовым эндометритом ($n = 72$), группа сравнения — родильницы с физиологическим течением послеродового периода ($n = 127$).

Результаты. Установлены диагностические пороговые значения на 3-и сутки после родов: для лейкоцитов — $12,5 \times 10^9/\text{л}$, для нейтрофилов — 72%. Выявлено, что изолированная оценка числа лейкоцитов и нейтрофилов на 3-и сутки после родов обладает недостаточной клинической информативностью для прогнозирования послеродового эндометрита. Шансы его развития у родильниц при диагностическом пороговом значении СРБ 60 мг/л повышаются в 12,5 раза. При значениях указанных показателей выше диагностических ($12,5 \times 10^9/\text{л}$, 72% и 60 мг/л соответственно) вероятность эндометрита увеличивается до 96%.

Заключение. Разработанный метод прогнозирования развития послеродового эндометрита позволяет на доклиническом этапе заблаговременно выявить родильниц с высоким риском эндометрита в условиях акушерского стационара, предотвратить появление тяжелых гнойно-септических осложнений после родов и является одним из мероприятий по снижению материнской смертности.

Ключевые слова: гнойно-септические осложнения после родов, прогнозирование эндометрита, лейкоциты, нейтрофилы, С-реактивный белок.

Вклад авторов: Зазерская И.Е., Вавилова Т.В., Кустаров В.Н., Хаджиева Э.Д. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Батракова Т.В. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Соколова А.А. — обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Батракова Т.В., Зазерская И.Е., Вавилова Т.В., Кустаров В.Н., Хаджиева Э.Д., Соколова А.А. Раннее прогнозирование послеродового эндометрита. Доктор.Ру. 2021; 20(1): 17–20. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-17-20

Early Prognosis of Postpartum Endometritis

T.V. Batrakova, I.E. Zazerskaya, T.V. Vavilova, V.N. Kustarov, E.D. Khadzhieva, A.A. Sokolova

V.A. Almazov National Medical Research Center; 2 Akkuratova Str., St. Petersburg, Russian Federation 197341

ABSTRACT

Study Objective: To study the role of prompt assessment of WBC count and their neutrophil subpopulation, C-reactive protein (CRP) in prognosis of postpartum endometritis for prevention of severe purulent-septic complications and reduction in maternal mortality rates.

Study Design: retrospective cohort study.

Materials and Methods. The study included 199 maternity patients who were retrospectively divided into two groups: test group — maternity patients with postpartum endometritis ($n = 72$), and control group — maternity patients in normal postpartum period ($n = 127$).

Study Results. Diagnostic threshold limits were set on day 3 postpartum: WBC — $12.5 \times 10^9/\text{L}$, neutrophils — 72%. It was demonstrated that the isolated assessment of WBC and neutrophils count on day 3 postpartum does not provide significant clinical information for prognosis of postpartum endometritis. The risk of postpartum endometritis with diagnostic CRP threshold of 60 mg/L increases 12.5-fold. If these values are above the diagnostic levels ($12.5 \times 10^9/\text{L}$, 72% and 60 mg/L, respectively), the risk of endometritis reaches 96%.

Батракова Татьяна Валерьевна (автор для переписки) — аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 3042-2856. E-mail: tatyana_shuranov@mail.ru

Зазерская Ирина Евгеньевна — д. м. н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 5683-6741. E-mail: zazera@mail.ru

Вавилова Татьяна Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой лабораторной медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 9003-6455. E-mail: Vavilova_TV@almazovcentre.ru

Кустаров Виталий Николаевич — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. E-mail: prof.kustarov@gmail.com

Хаджиева Эллина Дмитриевна — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. E-mail: tatyana_shuranov@mail.ru

Соколова Алёна Александровна — старший лаборант кафедры акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 2423-0370. E-mail: alyona-sokolova@mail.ru



Conclusion. This method to predict postpartum endometritis allows identifying asymptomatic maternity patients with high risk of endometritis in obstetric settings, preventing severe purulent-septic postpartum complications and, therefore, is a measure to reduce maternal mortality.

Keywords: purulent-septic postpartum complications, prognosis of endometritis, WBC, neutrophils, C-reactive protein.

Contributions: Zazerskaya, I.E., Vavilova, T.V., Kustarov, V.N. and Khadzhiyeva, E.D. — study design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Batrakova, T.V. — collection of clinical materials, data processing, analysis and interpretation, manuscript preparation; Sokolova, A.A. — thematic publications reviewing.

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

For citation: Batrakova T.V., Zazerskaya I.E., Vavilova T.V., Kustarov V.N., Khadzhiyeva E.D., Sokolova A.A. Early Prognosis of Postpartum Endometritis. Doctor.Ru. 2021; 20(1): 17–20. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-17-20

ВВЕДЕНИЕ

Послеродовые гнойно-септические осложнения остаются значимой проблемой современного акушерства [1–3]. Одним из наиболее распространенных послеродовых гнойно-септических осложнений является эндометрит, частота которого после самопроизвольных физиологических родов составляет 1–5%, патологических родов — 15–20%, операции кесарева сечения — 5–85% [4, 5].

Ранняя диагностика эндометрита затруднена в связи с трансформацией клинической симптоматики в сторону стертых форм и атипичного течения, поздней манифестацией клинических проявлений, что в условиях тенденции к ранней выписке родильниц приводит к запоздалому началу лечения, повторной госпитализации родильниц в гинекологические отделения многопрофильных больниц, хирургической санации очага инфекции, развитию тяжелых форм гнойно-септических осложнений.

Все это сопряжено со значительными трудностями в лечении и большими экономическими затратами. Пропущенные и недолеченные материнские инфекции могут привести к развитию материнского сепсиса, смерти или инвалидизации женщины, а также повышают раннюю неонатальную инфекционную заболеваемость и смертность.

В настоящее время имеют место недооценка тяжести течения послеродового эндометрита в акушерских отделениях и запоздалое начало лечения или перевод из родильного дома в специализированное наблюдательное отделение многопрофильной больницы. Кроме того, у родильниц с высоким риском развития гнойно-септических осложнений уже во время беременности недооценивают факторы риска реализации инфекции в послеродовом периоде.

На сегодняшний день выявлено значительное количество новых доказанных факторов риска, недооценка которых в совокупности с известными факторами значительно увеличивает риск послеродового эндометрита. Так, известно, недостаточность витамина D у беременных снижает устойчивость и иммунологическую толерантность к воздействию инфекции. Выявлена взаимосвязь преэклампсии, не только изолированной, но и в совокупности с другими гестационными осложнениями, и провоспалительных процессов в организме беременных, что впоследствии способствует формированию неблагоприятного пренатального фона [6, 7].

В настоящее время предложен широкий спектр методов прогнозирования послеродового эндометрита, но ни один не обладает достаточной информативностью [1, 5, 8]. В связи с этим идет поиск новых доступных и высокоинформативных методов ранней диагностики и прогнозирования развития гнойно-септических осложнений после родов, что позволит на доклиническом этапе выявить родильниц с высоким риском послеродового эндометрита, своевременно начать этиотропную терапию, тем самым снижая распространен-

ность тяжелых форм гнойно-септических осложнений, приводящих к неблагоприятным исходам.

Данные о прогностической ценности общеизвестных лабораторных предикторов воспаления (лейкоцитов и нейтрофилов, СРБ) крайне малочисленны [9, 10]. В доступной литературе сведения о совместной оценке лейкоцитов, их субпопуляций и СРБ с целью предикции послеродового эндометрита отсутствуют.

Цель исследования: изучить роль совместной оценки уровней лейкоцитов, их субпопуляций нейтрофилов и СРБ в прогнозировании развития послеродового эндометрита для профилактики тяжелых гнойно-септических осложнений и снижения материнской смертности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 199 родильниц, которых ретроспективно разделили на две группы: основная группа — родильницы с развившимся послеродовым эндометритом ($n = 72$), группа сравнения — родильницы с физиологическим течением послеродового периода ($n = 127$). Критериями диагностики послеродового эндометрита являлись (достаточно двух критериев):

- 1) повышение температуры тела (38°C и выше);
- 2) болезненность матки при пальпации;
- 3) выделения из половых путей с неприятным запахом/гнойные выделения;
- 4) субинволюция матки.

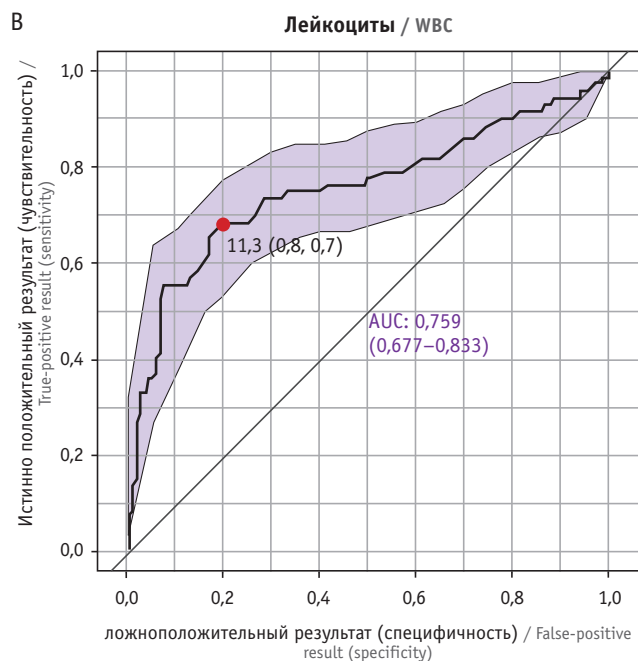
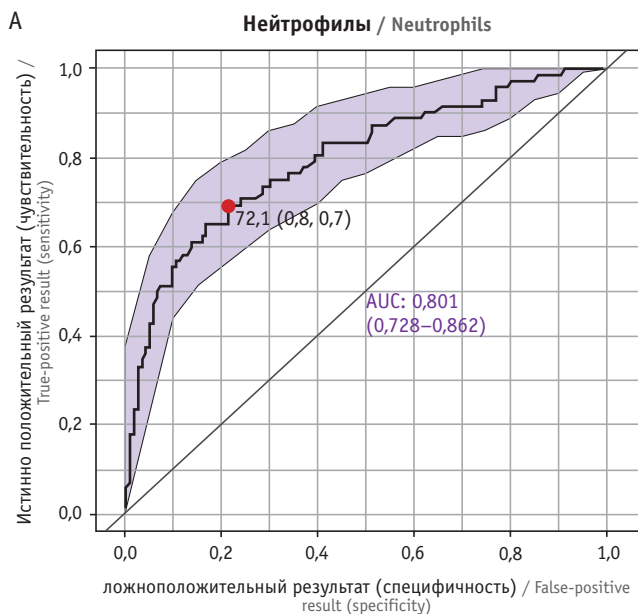
У всех родильниц на 3-и сутки после родов оценивали уровни лейкоцитов, нейтрофилов, а также СРБ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке клинической информативности определения числа лейкоцитов и их субпопуляций нейтрофилов в крови на 3-и сутки после родов установлены диагностические пороговые значения: для лейкоцитов — $12,5 \times 10^9/\text{л}$, для нейтрофилов — 72%. Чувствительность изолированного определения показателей низкая — 56% (95%-ный ДИ: 43,4–67,3%) и 47% (95%-ный ДИ: 35–59%) соответственно, тогда как специфичность высокая — 93% для лейкоцитов (95%-ный ДИ: 87–96,7%) и 95% для нейтрофилов (95%-ный ДИ: 89–98%). Прогностическая ценность определения количества лейкоцитов — 82% (95%-ный ДИ: 69,4–88%), нейтрофилов — 83% (95%-ный ДИ: 70–89%).

Клиническая информативность числа лейкоцитов и нейтрофилов оценивалась с помощью ROC-анализа: значение AUC (area under the curve) для лейкоцитов составило 0,759 (95%-ный ДИ: 0,677–0,833), для нейтрофилов — 0,801 (95%-ный ДИ: 0,728–0,862) (рис.). В связи с этим изолированная оценка уровней лейкоцитов и нейтрофилов на 3-и сутки послеродового периода обладает недостаточной клинической информативностью для прогнозирования послеродового эндометрита.

Рис. ROC-анализ клинической информативности определения количества лейкоцитов и нейтрофилов: А — нейтрофилы ($p = 10^{-12}$), В — лейкоциты ($p = 10^{-11}$)
 Fig. ROC-analysis of clinical informative value of WBC and neutrophil count: А — neutrophils ($p = 10^{-12}$), В — WBC ($p = 10^{-11}$)



На 3-и сутки послеродового периода диагностическое пороговое значение СРБ составило 60 мг/л. Чувствительность показателя умеренная — 79% (95%-ный ДИ: 68–86%), специфичность высокая — 93% (95%-ный ДИ: 85–98%). Прогностичность при уровне СРБ выше 60 мг/л составила 93% (95%-ный ДИ: 84–96%): у родильниц на 3-и сутки послеродового периода при концентрации СРБ выше 60 мг/л вероятность послеродового эндометрита составляет 93%. Кроме того, шансы развития послеродового эндометрита у родильниц при указанном уровне СРБ повышаются в 12,5 раза.

В результате анализа клинической информативности совместной оценки уровней лейкоцитов, нейтрофилов и СРБ на 3-и сутки после родов выявлено, что чувствительность метода возрастает до 92% (95%-ный ДИ: 85–97%). При значениях указанных показателей выше диагностических ($12,5 \times 10^9/\text{л}$, 72% и 60 мг/л соответственно) вероятность эндометрита повышается до 96%.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день актуальность проблемы послеродовых гнойно-септических заболеваний, в том числе послеродового эндометрита, не вызывает сомнений. Идет поиск новых лабораторных предикторов, методов прогнозирования послеродового эндометрита, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования. В результате установлены пороговые диагностические значения для лейкоцитов и их субпопуляций нейтрофилов, а также СРБ на 3-и сутки после родов — $12,5 \times 10^9/\text{л}$, 72%, 60 мг/л соответственно.

Как правило, содержание лейкоцитов и нейтрофилов у родильниц трактуется по лабораторным референсным нормам, что может неверно оцениваться клиницистами и приводить к диагностическим ошибкам [3, 4]. По данным литературных источников, лейкоцитоз является физиологическим для послеродового периода, регенераторный сдвиг лейкоцитарной формулы (до метамиелоцитов и миелоцитов) также может быть физиологическим и отражает реакцию на инволютивные процессы в матке [1, 3]. По данным нашего исследования, содержание лейкоцитов и нейтрофилов может превышать общепринятую норму при физиологическом течении послеродового периода только на 1-е его сутки, тогда как к 3-м суткам эти показатели не превышают общепринятые лабораторные нормы.

Кроме того, на 3-и сутки послеродового периода выявлена низкая чувствительность их определения, при этом специфичность их высокая — 93% и 95% соответственно, а прогностическая ценность умеренная — 82% и 83%. Наши данные согласуются с данными других авторов: информативность клинического анализа крови невелика, и характерные для воспалительного процесса изменения выявляются не более чем у 60% родильниц с эндометритом [1].

С учетом вышесказанного изолированная оценка содержания лейкоцитов и нейтрофилов как предикторов послеродового эндометрита у родильниц не обладает клинической и прогностической ценностью, но при этом демонстрирует высокие специфичность и прогностичность на 3-и сутки после родов, в связи с чем оценка этих показателей может служить лишь скрининговым тестом для исключения гнойно-воспалительных заболеваний у родильниц с высоким риском инфекционных осложнений.

Изолированная оценка уровня СРБ на 3-и сутки послеродового периода обладает доказанной клинической информативностью: умеренная чувствительность — 79%, высокие специфичность (93%) и прогностическая ценность (93%). Таким образом, у родильниц на 3-и сутки послеродового периода при уровне СРБ выше 60 мг/л вероятность развития послеродового эндометрита составляет 93%, при этом шансы его возникновения повышаются в 12,5 раза.

В литературе описывается низкая чувствительность СРБ у родильниц — 66%, а также низкая прогностическая ценность СРБ в ранней диагностике послеродового эндометрита, что связано с его неспецифичностью [11]. При этом нет единого мнения авторов о сроках определения и нормах

содержания СРБ после родов при физиологическом течении послеродового периода и при развитии гнойно-септических осложнений.

Результаты нашего исследования показали, что повышение уровней лейкоцитов и их субпопуляций нейтрофилов, а также уровня СРБ на 3-и сутки послеродового периода выше установленного диагностического уровня увеличивает вероятность развития послеродового эндометрита до 96%. Таким образом, их совместная оценка является важным и высоко значимым методом прогнозирования послеродового эндометрита в клинической практике и позволяет на доклиничес-

ком этапе развития гнойно-септических осложнений выявить родильниц с высоким риском реализации инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный метод прогнозирования развития послеродового эндометрита позволяет на доклиническом этапе заболевания выявить родильниц с высоким риском этого осложнения в условиях акушерского стационара, предотвратить появление тяжелых гнойно-септических осложнений после родов и является одним из мероприятий по снижению материнской смертности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Жилинкова Н.Г. Современные представления о пuerперальных инфекциях в связи с антибактериальной резистентностью и завершением эры антибиотиков. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2019; 7(3): 70–5. [Zhilinkova N.G. Modern concepts of puerperal infections in connection with antibacterial resistance and the end of the antibiotics era. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2019; 7(3): 70–5. (in Russian)]. DOI: 10.24411/2303-9698-2019-13010
2. Шифман Е.М., Куликов А.В., Гельфанд Б.Р. и др., ред. Начальная терапия сепсиса и септического шока в акушерстве. *Клинические рекомендации*. М.; 2017. 27 с. [Shifman E.M., Kulikov A.V., Gelfand B.R. et al., eds. *Initial therapy of sepsis and septic shock in obstetrics. Clinical recommendations*. М.; 2017. 27 p. (in Russian)]
3. Knight M., Chiochia V., Partlett C. et al. Prophylactic antibiotics in the prevention of infection after operative vaginal delivery (ANODE): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2019; 393(10189): 2395–2403. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)30773-1
4. Plante L.A., Pacheco L.D., Louis J.M. SMFM Consult Series #47: sepsis during pregnancy and the puerperium. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2019; 220(4): PB2–B10. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.01.216
5. Axelsson D., Brynhildsen J., Blomberg M. Postpartum infection in relation to maternal characteristics, obstetric interventions and complications. *J. Perinatal Med*. 2018; 46(3): 271–8. DOI: 10.1515/jpm-2016-0389
6. Беттихер О.А., Зазерская И.Е., Попова П.В. и др. Характеристика преэклампсии у беременных с гестационным диабетом. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019; 68(5): 19–36. [Bettikher O.A., Zazerskaya I.E., Popova P.V. et al. *Preeclampsia features in pregnancy with gestational diabetes mellitus*. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019; 68(5):19–36. (in Russian)]. DOI: 10.17816/JOWD68519-36
7. Новикова Т.В., Зазерская И.Е., Кузнецова Л.В. и др. Витамин D и показатели минерального обмена после родов при применении профилактических доз холекальциферола. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019; 68(5): 45–53. [Novikova T.V., Zazerskaya I.E., Kuznetsova L.V. et al. *Vitamin D and mineral metabolism after childbirth with the use of preventive doses of cholecalciferol*. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019; 68(5): 45–53. (in Russian)]. DOI: 10.17816/JOWD68545-53
8. Wong A.W., Rosh A.J., Talavera F. et al. Postpartum infections clinical presentation. 2018. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/796892-clinical> (дата обращения — 15.10.2020).
9. Вельков В.В. Комплексная лабораторная диагностика системных инфекций и сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин. М.: ЗАО «ДИАКОН»; 2015. 117 с. [Velkov V.V. *Comprehensive laboratory diagnostics of systemic infections and sepsis: C-reactive protein, procalcitonin, presepsin*. М.: ЗАО “DIAKON”; 2015. 117 p. (in Russian)]
10. Батракова Т.В., Вавилова Т.В., Осипова Н.А. Роль острофазных белков в диагностике послеродового эндометрита (обзор литературы). *Гинекология*. 2016; 18(1): 37–9. [Batrakova T.V., Vavilova T.V., Osipova N.A. *Role of acute-phase proteins in post-partum endometritis diagnostics (review of literature)*. *Gynaecology*. 2016; 18(1): 37–9. (in Russian)]. DOI: 10.26442/2079-5696_18.1.37-39
11. Анохова Л.И., Белокриницкая Т.Е., Патеев А.В. и др. Послеродовой эндометрит и его профилактика (обзор литературы). *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2016; 4: 6–13. [Anokhova L.I., Belokrinitskaya T.E., Pateyuk A.V. et al. *Postnatal endometritis and its prevention (review of literature)*. *Science Review. Medical Science*. 2016; 4: 6–13. (in Russian)]

Поступила / Received: 24.09.2020

Принята к публикации / Accepted: 21.12.2020

Болезни периодонта в патогенезе неблагоприятных исходов беременности

Л.Ю. Карахалис, Н.С. Иванцев, Н.В. Ли

ФГБОУ «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Краснодар

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: идентифицировать факты, способствующие развитию преждевременной родовой деятельности, в связи с выявленными у беременных болезнями периодонта, рассмотреть вопросы их потенциального влияния на течение беременности.

Основные положения. Несмотря на все достижения современной медицины, ежегодно 15 миллионов детей рождаются раньше положенного срока, и число недоношенных детей увеличивается. Известны факторы риска преждевременных родов, к которым относят наличие преждевременных родов в анамнезе, негроидную расу, низкий индекс массы тела у матери и, в последние годы, болезни периодонта — гингивит и периодонтит. Заболевания периодонта вызываются многочисленными грамотрицательными и анаэробными бактериями, такими как *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*. Многими исследователями изучалась взаимосвязь между болезнями периодонта и неблагоприятными исходами беременности. Потенциальное влияние болезней периодонта может быть объяснено двумя механизмами: транслокацией периодонтальных патогенов к фетоплацентарной системе либо воздействием воспалительных медиаторов.

Заключение. Оценка не только акушерской и гинекологической патологии, но и наличия экстрагенитальных заболеваний — важный аспект прегравидарной подготовки. Изучение влияния заболеваний периодонта на развитие преждевременных родов будет способствовать снижению числа недоношенных детей, а также пониманию многофакторного патогенеза преждевременных родов. Тесное взаимодействие врачей акушеров-гинекологов и стоматологов — это важная часть мультидисциплинарного подхода к ведению беременных и разработки клинических рекомендаций.

Ключевые слова: преждевременные роды, болезни периодонта, гингивит, периодонтит.

Вклад авторов: Карахалис Л.Ю. — разработка концепции статьи, анализ и интерпретация данных, проверка критически важного содержания, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи; Иванцев Н.С., Ли Н.В. — написание черновика рукописи, разработка методологии, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Карахалис Л.Ю., Иванцев Н.С., Ли Н.В. Болезни периодонта в патогенезе неблагоприятных исходов беременности. Доктор.Ру. 2021; 20(1): 21–25. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-21-25

Periodontal Diseases and Adverse Pregnancy Outcomes

L.Yu. Karakhalis, N.S. Ivantsiv, N.V. Li

Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Mitrofan Sedin Str., Krasnodar, Russian Federation 350063

ABSTRACT

Objective of the Review: To identify the facts contributing to premature delivery in patients with periodontal diseases; to discuss their potential impact over the course of pregnancy.

Key Points. Despite all the achievement in contemporary medicine, annually 15 million children are born preterm, and the number of preterm babies is growing. The known risk factors of premature delivery are a history of premature deliveries, black race, low maternal body mass index, and (lately) periodontal diseases — gingivitis and parodontitis. Periodontal diseases are caused by numerous gram-negative and anaerobic bacteria such as *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*. Numerous attempts were made to study the relations between periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes. The potential impact from periodontal diseases can be explained with two mechanisms: periodontal pathogens translocation to the fetoplacental system, or interaction between inflammatory mediators.

Conclusion. Assessment not only of an obstetrician and gynaecological pathology, but also of the presence of extragenital diseases is an essential component of the preconception planning. The study of the impact from periodontal diseases over premature delivery will facilitate the reduction in the number of preterm babies, and the understanding of the multifactorial pathogenesis of a premature delivery. Close

Карахалис Людмила Юрьевна (**автор для переписки**) — профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, д. м. н., профессор. 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4. <https://orcid.org/0000-0003-1040-6736>. E-mail: lomela@mail.ru

Иванцев Наира Саркисовна — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4. <https://orcid.org/0000-0003-4381-5958>. E-mail: nari_80@mail.ru

Ли Наталья Викторовна — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4. <https://orcid.org/0000-0002-0368-9750>. E-mail: selinanv@yandex.ru



cooperation between obstetrician-gynaecologists and dentists is an essential part of a multidisciplinary approach to pregnancy management and development of clinical recommendations.

Keywords: premature delivery, periodontal diseases, gingivitis, periodontitis.

Contributions: Karakhalis, L.Yu. — article concept, data analysis and interpretation, review of critically important material, approval of the final article version, cohesion of all parts of the article; Ivantsiv, N.S. and Li, N.V. — draft manuscript, development of the approach, cohesion of all parts of the article.

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

For citation: Karakhalis L.Yu., Ivantsiv N.S., Li N.V. Periodontal Diseases and Adverse Pregnancy Outcomes. Doctor.Ru. 2021; 20(1): 21–25. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-21-25

За последние 25 лет наши представления о состояниях, обусловленных болезнями периодонта, значительно расширились. На сегодняшний день гингивит и периодонтит рассматриваются как заболевания, не только затрагивающие ткани полости рта, но и ассоциированные с различными патологиями и состояниями [1]. Так, согласно опубликованным данным, инфекции периодонта повышают риск неблагоприятного исхода беременности (НИБ) [2].

Настоящий обзор идентифицирует факты, способствующие развитию преждевременной родовой деятельности, в связи с выявленными у беременных болезнями периодонта. Обсуждаются вопросы потенциального влияния болезней периодонта на течение беременности.

БОЛЕЗНИ ПЕРИОДОНТА КАК ФАКТОР РИСКА ПАТОЛОГИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Внимание исследователей в основном сфокусировано на возможной связи заболеваний периодонта с преждевременными родами, низким весом младенца при рождении, малым гестационным возрастом и преэклампсией. Отдельные публикации посвящены гестационному СД и гибели плода. Помимо повышенной опасности материнской, фетальной или неонатальной летальности и заболеваемости, осложненные беременности приводят к череде долгосрочных последствий для ребенка, например респираторному дистрессу, нарушению моторных навыков, когнитивным расстройствам, а также сердечно-сосудистым и метаболическим нарушениям [3, 4].

Относительно высокая распространенность болезней периодонта, особенно гингивита, среди беременных женщин [5, 6] делает особенно важным мультидисциплинарный подход к ведению данной категории пациенток.

ВОСПАЛЕНИЕ ПЕРИОДОНТА И БЕРЕМЕННОСТЬ

Имеются доказательства влияния воспаления периодонта на течение беременности. Как известно, во время беременности происходит значительное изменение уровней женских половых гормонов [7]. С одной стороны, к концу третьего триместра прогестерон и эстроген достигают пиковых значений, соответственно в 10 и 30 раз выше наблюдаемых при обычном менструальном цикле [8]. С другой стороны, ткань периодонта является вероятной тканью-мишенью для гормонов (прогестерона и эстрогенов), поскольку в его клетках идентифицируются рецепторы к ним [9, 10].

На самом деле временное повышение уровней стероидных половых гормонов на протяжении гестации коррелирует с ростом распространенности, длительности и тяжести клинических проявлений воспаления гингивальной ткани. Локализованные воспалительные поражения (например, гранулема зуба на фоне беременности) регистрируются у 0,2–9,6% беременных женщин [11], тогда как более генерализованные воспалительные изменения, в частности гингивит беременных, встречаются чаще, поражая до трети

беременных женщин [12]. Выраженность клинических проявлений гингивита усиливается на втором и третьем месяце гестации [13]. Распространенность периодонтита у беременных женщин, согласно опубликованным данным, в значительной степени варьирует, достигая 61% [14].

За последнее десятилетие XX века были проведены многочисленные эпидемиологические и клинические исследования, в которых пытались установить взаимосвязь между болезнями периодонта матери и НИБ. Болезни периодонта рассматриваются как факторы риска НИБ, включая преждевременные роды, задержку развития плода, низкий вес ребенка при рождении, а также осложнений беременности, например преэклампсии, гестационного СД [15]. Однако данные об эффективности терапии болезней периодонта в течение беременности противоречивы.

Два патогенетических механизма могут объяснить потенциальное влияние болезней периодонта на исходы беременности. Прежде всего, бактерии периодонта создают биопленку и непосредственно воздействуют на фетоплацентарную систему. Во-вторых, воспалительные медиаторы, доставляемые к фетоплацентарной системе, могут там приводить к развитию воспалительного ответа. Чтобы истолковать данные механизмы, использовались как животные модели, так и модели *in vitro* [16, 17].

Болезни периодонта — одни из наиболее распространенных воспалительных нарушений, поражающие ткани, окружающие зубы. Гингивит — умеренная форма заболевания периодонта, которая вызывает покраснение и отечность (воспаление) десен. Несмотря на то что гингивит локализован в пределах ткани десны, без нарушений тканей периодонта, все же существует риск развития периодонтита.

Периодонтит — тяжелая форма, она приводит к воспалительным изменениям эпителия десен, периодонтальной мембраны, дентального цемента и альвеолярного отростка. Утрата соединительной ткани и альвеолярного отростка может привести к потере зуба. Распространенность периодонтита составляет более 50% во взрослой популяции [18].

Заболевания периодонта вызываются многочисленными грамотрицательными и анаэробными бактериями, такими как *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*.

После проведения недавних эпидемиологических исследований было выдвинуто предположение, что периодонтит является фактором риска ряда системных заболеваний [19]: пневмонии, особенно аспирационной пневмонии в популяции пожилых людей [20], СД и атеросклероза [21]. Болезни периодонта также рассматриваются как фактор риска осложнений беременности.

За последние два десятилетия многими исследователями изучалась взаимосвязь между болезнями периодонта и НИБ. Потенциальное влияние болезней периодонта может быть

объяснено двумя механизмами: транслокацией периодонтальных патогенов к фетоплацентарной системе либо воздействием воспалительных медиаторов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α или простагландин E₂ (PGE₂).

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

На данных многочисленных эпидемиологических исследований основано предположение об имеющейся взаимосвязи между материнской заболеваемостью периодонта и повышенным риском различных НИБ, которые включают преждевременные роды, внутриутробную задержку развития плода, низкий вес младенца при рождении, а также осложнений беременности (гестационного СД и преэклампсии). Однако сохраняющиеся противоречия в опубликованных работах по связи материнской заболеваемости периодонта и НИБ могут быть обусловлены гетерогенностью вовлекаемых в исследования групп пациенток.

Женские половые гормоны, особенно прогестерон, играют важную роль в регулировании многих витальных процессов в период гестации, таких как имплантация эмбриона, сохранение беременности, гестационный иммунный ответ, индукция родовой деятельности, созревание шейки матки, но также они участвуют в воспалительных изменениях десны [22].

Согласно недавнему систематическому обзору, болезни периодонта являлись независимым фактором риска преждевременных родов и низкого веса ребенка при рождении [23, 24]. Систематический обзор и метаанализ S. Corbella и соавт., включавший 10 148 пациенток, показал, что ОШ составлял 1,78 (95%-ный ДИ: 1,58–2,01) для преждевременных родов, ОШ = 1,82 (95%-ный ДИ: 1,20–1,51) для низкого веса младенца при рождении и ОШ = 3,00 (95%-ный ДИ: 1,93–4,68) для преждевременных родов с низким весом при рождении [25].

При этом недавний метаанализ свидетельствует, что проведение периодонтальной терапии может снижать риски НИБ [26]. Сообщалось о строгой ассоциации между периодонтитом и преэклампсией.

В ходе метаанализа, который включал 15 исследований, установлена взаимосвязь болезней периодонта и преэклампсии (ОШ = 4,33, 95%-ный ДИ: 3,11–6,03, $p = 0,0008$) [27]. Схожие данные были получены и другими исследователями [5, 28, 29]. Кроме того, в метаанализе [30] обнаружена взаимосвязь между болезнями периодонта и гестационным СД. Авторами сообщалось о более чем двукратном повышении частоты гестационного СД у женщин с периодонтитом.

Интересны также результаты серии эпидемиологических исследований, показавшие взаимосвязь здоровья ротовой полости с женским и мужским бесплодием [31, 32].

Вместе с тем рядом исследований продемонстрировано отсутствие взаимосвязи между болезнями периодонта и НИБ. Так, например, S. Abati и соавт., основываясь на многоцентровом эпидемиологическом исследовании, сообщают о незначительной связи между болезнями периодонта и НИБ [33].

Данные об эффективности стоматологических вмешательств во время беременности противоречивы. Некоторые исследователи считают эффективным стоматологическое лечение во время беременности [26], тогда как большинство авторов сходятся во мнении, что терапия стоматологических заболеваний не снижает частоту НИБ, но при этом может быть рекомендована как программа антенатальной помощи [4]. Хотя связь между стоматологическим лечением и гестационным СД не установлена, показано, что консервативная терапия не снижает уровень гликированного гемоглобина у небеременных женщин с СД 2 типа [34].

Поскольку существует множество факторов, влияющих на частоту и тяжесть проявлений НИБ (материнский возраст, масса тела, курение, акушерский анамнез, социально-экономические факторы), дизайн проводимого анализа должен быть тщательно продуман [35].

ПЛАЦЕНТАРНЫЙ МИКРОБИОМ И ПАТОГЕНЫ ПОЛОСТИ РТА

Изучение плацентарного микробиома показало, что плацента не стерильна и обладает уникальным микробиомом. J. Ни и соавт. идентифицировали грамположительные и грамотрицательные бактерии в базальной пластине человеческой плаценты [36, 37]. K. Aagaard и соавт. (2014) исследовали 320 плацент с использованием метагеномной технологии и установили, что плацентарный микробиом в большей степени соотносим с микробиомом ротовой полости, чем с микробиомами кишечника, полости носа, кожи, урогенитального тракта [38].

И хотя бактерии из ротовой полости не попадают в системную циркуляцию постоянно, ежедневная чистка зубов, использование зубной нити, а также стоматологические манипуляции могут приводить к транзитной бактериемии [39]. Потому система «мать — плод», особенно трофобласт, подвержена риску бактериальной инвазии, при этом не только сапрофитной флорой ротовой полости, но и патогенной, способной к транслокации в плаценту [40, 41].

Такие стоматологические заболевания, как гингивит, периодонтит, сопровождаются взаимодействием между иммунной системой человека и многочисленными видами микроорганизмов, включающих *P. gingivalis*, *F. nucleatum*, *Pr. intermedia*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola*. P.S. Parthiban и соавт. (2018) сообщали о более высоком уровне ДНК патогенной флоры ротовой полости, определяемой у пациенток с преэклампсией, по сравнению с таковым в группе контроля [42]. Авторами другого исследования установлено наличие антигенов к *P. gingivalis* в плацентарной ткани и выдвинуто предположение, что колонизация *P. gingivalis* может способствовать дисфункции плаценты. Сообщалось также, что присутствие *P. gingivalis* было сопряжено с преэклампсией и другими осложнениями и НИБ [43].

ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНЕЙ ПЕРИОДОНТА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ

Патогенез болезней периодонта и НИБ проявляется рядом механизмов. На сегодняшний день известны два из них: прямой и непрямой. Считается, что микробиом ротовой полости и патогенная флора периодонта диссимилируют фетоплацентарную систему. Потому непосредственное влияние бактерий ротовой полости на НИБ исследуется на экспериментальных животных моделях и *in vitro*. Другой возможный механизм предполагает влияние воспалительных медиаторов, продуцируемых инфицированным периодонтом, на систему «плод — плацента» и миометрий.

Экспериментальные животные модели

Для изучения влияния болезней периодонта на осложнения беременности используются модели беременных животных. В нескольких работах в качестве модели использовались маленькие грызуны, инфицированные *P. gingivalis*. У беременных особей наблюдалась задержка развития плода, ассоциированная с повышенными отношением цитокинов Th1/Th2 и материнским уровнем ФНО- α в условиях оксидативного стресса, свойственного плаценте при преэклампсии [44, 45].

В другом исследовании продемонстрирована колонизация плаценты *P. gingivalis*, сопровождавшаяся различными дегенеративными и очаговыми некротическими изменениями [46]. *P. gingivalis* продуцировал биоактивные и патогенетические компоненты, такие как липополисахариды и протеазы, что ассоциировалось с НИБ в эксперименте на животных моделях [47].

Безусловно, широко используемые экспериментальные модели грызунов имеют серьезные ограничения в силу анатомического строения ротовой полости и значимых отличий их микробиома от микробиома человека [48]. Кроме того, строение плаценты грызунов отличается от строения человеческой плаценты.

Несмотря на то что большинство исследователей обнаруживают связь заболеваний периодонта и НИБ, M.F. Fogacci и соавт. (2016) не нашли подтверждения в своем исследовании на экспериментальной модели крыс Wistar [49].

Модели *in vitro*

Использование экспериментальных моделей *in vitro* позволило открыть молекулярные механизмы, лежащие в основе вызванных болезнями периодонта НИБ. Наиболее часто применяются клетки человеческого трофобласта и периодонтальных бактерий или бактериальных компонентов. В недавнем исследовании установлено, что инфицирование *P. gingivalis* клеток вневорсинчатого трофобласта (HTR-8) индуцирует апоптоз и G1-арест посредством ERK1/2, p38 и c-Jun N-терминальных протеинкиназ [49]. Кроме того, в работе H. Rep и соавт. (2016) показано, что инфекция *P. gingivalis* вызывает секрецию ИЛ-8 и ИФН- γ HTR-8 в клетках [50].

Однако при культивировании *P. gingivalis* с живыми клетками оценка их влияния на трофобласт может быть неадекватной в силу их анаэробной природы. Липополисахариды (ЛПС) — один из основных компонентов мембраны грамотрицательных бактерий, оказывающий патогенетическое и иммуностимулирующее воздействие. *P. gingivalis*-ЛПС вызывают продукцию ИЛ-6, ИЛ-8 в клетках хориона через TLR-2-сигнальный путь [51]. Последующая стимуляция HTR8/SVneo клеток приводит к повышенной экспрессии ИЛ-8, ФНО- α и COX-2 [52].

Адекватная инвазия вневорсинчатого трофобласта — важный компонент успешной беременности. Исследователи сообщали, что комбинация *P. gingivalis*-ЛПС и никотина [53] или растворимых факторов метаболитов *P. gingivalis*-ЛПС [54] в значительной степени снижает инвазивную активность HTR8/SVneo клеток и изменяет клеточную морфологию. Согласно мнению этих авторов, *P. gingivalis* может подавлять инвазию трофобласта и последующее сосудистое ремоделирование.

Медиаторы воспаления, продуцируемые подслизистой оболочкой

Влияние воспалительных медиаторов, продуцируемых подслизистой оболочкой, на фетоплацентарную единицу и миометрий обусловлено бактериальной биопленкой, вызывающей как локальную, так и системную продукцию медиаторов воспаления. Воспалительные цитокины и медиаторы, включающие ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и PGE₂, продуцируются в поддесневой области [55] и затем попадают в системный кровоток.

Воспалительные цитокины вызывают острый воспалительный ответ, характеризующийся секрецией СРБ и фибриногена.

Согласно опубликованным данным, концентрации ИЛ-1 β и ФНО- α в плазме женщин с умеренными или тяжелыми проявлениями болезней периодонта до зачатия были значительно повышены [56]. Эти воспалительные цитокины могут стимулировать децидуальные провоспалительные клетки и PGE₂, что приводит к сокращению мышц матки. Высокие уровни провоспалительных медиаторов в плазме и амниотической жидкости ассоциируются с НИБ [57–59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка не только акушерской и гинекологической патологии, но и наличия экстрагенитальных заболеваний — первоочередная задача при планировании беременности и ее протонировании. Изучение влияния заболеваний периодонта на развитие преждевременных родов будет способствовать снижению числа недоношенных детей, а также улучшению терапии воспалительных реакций. Тесное взаимодействие врачей акушеров-гинекологов и стоматологов — это важная часть мультидисциплинарного подхода к ведению беременных и разработки клинических рекомендаций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bobetsis Y.A., Graziani F., Gürsoy M. et al. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes. *Periodontology* 2000. 2020; 83(1): 154–74. DOI: 10.1111/prd.12294
- Figuero E., Han Y.W., Furuichi Y. Periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes: mechanisms. *Periodontology* 2000. 2020; 83(1): 175–88. DOI: 10.1111/prd.12295
- Komine-Aizawa S., Aizawa S., Hayakawa S. Periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2019; 45(1): 5–12. DOI: 10.1111/jog.13782
- Govindasamy R., Periyasamy S., Narayana M. et al. The influence of nonsurgical periodontal therapy on the occurrence of adverse pregnancy outcomes: a systematic review of the current evidence. *J. Indian Soc. Periodontol.* 2020. 24(1): 7–14. DOI: 10.4103/jisp.jisp_228_19
- Gesase N., Miranda-Rius J., Brunet-Llobet L. et al. The association between periodontal disease and adverse pregnancy outcomes in Northern Tanzania: a cross-sectional study. *Afr. Health Sci.* 2018; 18(3): 601–11. DOI: 10.4314/ahs.v18i3.18
- Sinha S., Bhat P.R., Govekar V.V. et al. Awareness and knowledge regarding maternal periodontal status and associated pregnancy outcomes among the gynecologists of Hubli-Dharwad. *J. Indian Soc. Periodontol.* 2020; 24(4): 375–8. DOI: 10.4103/jisp.jisp_263_19
- Lan K.-C., Lai Y.-J., Cheng H.-H. et al. Levels of sex steroid hormones and their receptors in women with preeclampsia. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2020; 18(1): 12. DOI: 10.1186/s12958-020-0569-5
- AbdulHussain G., Azizieh F., Makhseed M. et al. Effects of progesterone, dydrogesterone and estrogen on the production of Th1/Th2/Th17 cytokines by lymphocytes from women with recurrent spontaneous miscarriage. *J. Reprod. Immunol.* 2020; 140: 103132. DOI: 10.1016/j.jri.2020.103132

- Reyes L., Phillips P., Wolfe B. et al. *Porphyromonas gingivalis* and adverse pregnancy outcome. *J. Oral Microbiol.* 2017; 10(1): 1374153. DOI: 10.1080/20002297.2017.1374153
- Prasanna J.S., Surnadhura C. Biochemical analysis of three biological fluids and its response to non-surgical periodontal therapy in pre and postmenopausal women with periodontitis. *J. Menopausal Med.* 2019; 25(3): 149–57. DOI: 10.6118/jmm.18179
- Wu M., Chen S.W., Jiang S.Y. Relationship between gingival inflammation and pregnancy. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: 623427. DOI: 10.1155/2015/623427
- Yarkac F.U., Gokturk O., Demir O. Effect of non-surgical periodontal therapy on the degree of gingival inflammation and stress markers related to pregnancy. *J. Appl. Oral Sci.* 2018; 26: e20170630. DOI: 10.1590/1678-7757-2017-0630
- Erchick D.J., Khatry S.K., Agrawal N.K. et al. Risk of preterm birth associated with maternal gingival inflammation and oral hygiene behaviours in rural Nepal: a community-based, prospective cohort study. *BMJ Open.* 2020; 10(8): e036515. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-036515
- Turton M., Africa C.W.J. Further evidence for periodontal disease as a risk indicator for adverse pregnancy outcomes. *Int. Dent. J.* 2017; 67(3): 148–56. DOI: 10.1111/idj.12274
- Mohr S., Amylidi-Mohr S.K., Stadelmann P. et al. Systemic inflammation in pregnant women with periodontitis and preterm prelabor rupture of membranes: a prospective case-control study. *Front. Immunol.* 2019; 10: 2624. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02624
- Ren H., Du M. Role of maternal periodontitis in preterm birth. *Front. Immunol.* 2017; 8: 139. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00139
- Calixto N.R., Alves C.M., Abreu L.M. et al. Detection of periodontal pathogens in mothers of preterm and/or low weight. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* 2019; 24(6): e776–81. DOI: 10.4317/medoral.23135

18. Hussain M., Stover C.M., Dupont A. P. *gingivalis* in periodontal disease and atherosclerosis — scenes of action for antimicrobial peptides and complement. *Front. Immunol.* 2019; 6: 45. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00045
19. Ahmad P., Arshad A.I., Bella E.D. et al. Systemic manifestations of the periodontal disease: a bibliometric review. *Molecules.* 2020; 25(19): 4508. DOI: 10.3390/molecules25194508
20. Khadka S., Khan S., King A. et al. Poor oral hygiene, oral microorganisms and aspiration pneumonia risk in older people in residential aged care: a systematic review. *Age Ageing.* 2021; 50(1): 81–7. DOI: 10.1093/ageing/afaa102
21. Helmi M., Goodson J.M., Hasturk H. et al. Annual alveolar bone loss in subjects with cardiovascular disease adjusting for associated systemic diseases and risk factors: a retrospective study. *BMC Oral Health.* 2020; 20(1): 28. DOI: 10.1186/s12903-020-1015-y
22. Altmäe S., Tamm-Rosenstein K., Esteban F.J. et al. Endometrial transcriptome analysis indicates superiority of natural over artificial cycles in recurrent implantation failure patients undergoing frozen embryo transfer. *Reprod. Biomed. Online.* 2016; 32(6): 597–613. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.03.004
23. Teshorme A., Yitayeh A. Relationship between periodontal disease and preterm low birth weight: systematic review. *Pan. Afr. Med. J.* 2016; 24: 215. DOI: 10.11604/pamj.2016.24.215.8727
24. Тригolos Н.Н., Михальченко В.Ф., Гавриков Л.К. и др. Риск преждевременных родов и низкого веса плода на фоне заболеваний парадонта и верхушечного периодонтита. *Волгоградский научно-медицинский журнал.* 2011; 1(29): 32–4. [Trigolos N.N., Michalshenko V.F., Gavrikov L.K. et al. Risk of preterm labour and low-birth-weight infants due to periodontal disease and apical periodontitis. *Volgograd Journal of Medical Research.* 2011; 1(29): 32–4. (in Russian)]
25. Corbella S., Taschieri S., Francetti L. et al. Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Odontology.* 2012; 100(2): 232–40. DOI: 10.1007/s10266-011-0036-z
26. Schwendicke F., Karimbux N., Allareddy V. et al. Periodontal treatment for preventing adverse pregnancy outcomes: a meta- and trial sequential analysis. *PLoS One.* 2015; 10(6): e0129060. DOI: 10.1371/journal.pone.0129060
27. Giannakou K., Evangelou E., Papatheodorou S.I. Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018; 51(6): 720–30. DOI: 10.1002/uog.18959
28. Jaiman G., Novak P.A., Sharma S. et al. Maternal periodontal disease and preeclampsia in Jaipur population. *J. Indian Soc. Periodontol.* 2018; 22(1): 50–4. DOI: 10.4103/jisp.jisp_363_15
29. Dunn A.B., Hanson L., VandeVusse L. et al. Through the microbial looking glass: premature labor, preeclampsia, and gestational diabetes: a scoring review. *J. Perinat. Neonatal Nurs.* 2019; 33(1): 35–51. DOI: 10.1097/JPN.0000000000000375
30. Abariga S.A., Whitcomb B.W. Periodontitis and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016; 16(1): 344. DOI: 10.1186/s12884-016-1145-z
31. Khanna S.S., Dhaimeda P.A., Malhotra S. Oral health status and fertility treatment including IVF. *J. Obstet. Gynaecol. India.* 2017; 67(6): 400–4. DOI: 10.1007/s13224-017-1025-0
32. Kellesarian S.V., Yunker M., Malmstorm H. et al. Male infertility and dental health status: a systematic review. *Am. J. Mens Health.* 2018; 12(6): 1976–84. DOI: 10.1177/1557988316655529
33. Abati S., Villa A., Cetin I. et al. Lack of association between maternal periodontal status and adverse pregnancy outcomes: a multicentric epidemiologic study. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2013; 26(4): 369–72. DOI: 10.3109/14767058.2012.733776
34. Mizuno H., Ekuni D., Maruama T. et al. The effects of non-surgical periodontal treatment on glycemic control, oxidative stress balance and quality of life in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *PLoS One.* 2017; 12(11): e0188171. DOI: 10.1371/journal.pone.0188171
35. da Silva H.E.C., Stefani C.M., de Santos Melo N. et al. Effect of intra-pregnancy nonsurgical periodontal therapy on inflammatory biomarkers and adverse pregnancy outcomes: a systematic review with meta-analysis. *Syst. Rev.* 2017; 6(1): 197. DOI: 10.1186/s13643-017-0587-3
36. Hu J., Benny P., Wang M. et al. Intrauterine growth restriction is associated with unique features of the reproductive microbiome. *Reprod. Sci.* 2020. Online ahead of print. DOI: 10.1007/s43032-020-00374-5
37. Kamińska D., Gajecka M. Is the role of human female reproductive tract microbiota underestimated? *Benef. Microbes.* 2017; 8(3): 327–43. DOI: 10.3920/BM2015.0174
38. Aagaard K., Ma J., Antony K.M. et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci. Transl. Med.* 2014; 6(237): 237ra65. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008599
39. Costa F.O., Costa A.A., Cota L.O.M. The use of interdental brushes or oral irrigators as adjuncts to conventional oral hygiene associated with recurrence of periodontitis in periodontal maintenance therapy: a 6-year prospective study. *J. Periodontol.* 2020; 91(1): 26–36. DOI: 10.1002/JPER.18-0637
40. Орлова В.С., Набережнев Ю.И., Калашникова И.В. Современные представления о механизмах инфицирования плодово-плацентарного комплекса как причине преждевременных родов. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.* 2010; 16(87-11): 5–11. [Orlova V.S., Naberezhnev Yu.I., Kalashnikova I.V. Modern conception of mechanisms of fetoplacental system as a cause of preterm birth. *Belgorod State University Scientific Bulletin. Medicine. Pharmacy series.* 2010; 16(87-11): 5–11. (in Russian)]
41. Железова М.Е., Мальцева Л.И., Зефирова Т.П. и др. Роль орально-кишечного микробиома в развитии акушерских осложнений. *Практическая медицина.* 2018; 6(16): 13–19. [Zhelezova M.E., Maltseva L.I., Zephirova T.P. et al. Role of oral-intestinal microbiome in the development of obstetric complications. *Practical Medicine.* 2018; 6(16): 13–19. (in Russian)]. DOI: 10.32000/2072-1757-2018-16-6-13-19
42. Parthiban P.S., Mahendra J., Logaranjani A. et al. Association between specific periodontal pathogens, Toll-like receptors-4, and nuclear factor-κB expression in placental tissues of pre-eclamptic women with periodontitis. *J. Investig. Clin. Dent.* 2018; 9(1): e12265. DOI: 10.1111/jicd.12265
43. Vanterpool S.F., Been J.V., Houben M.L. et al. *Porphyromonas gingivalis* within placental villous mesenchyme and umbilical cord stroma is associated with adverse pregnancy outcome. *PLoS One.* 2016; 11(1): e0146157. DOI: 10.1371/journal.pone.0146157
44. Phillips P., Brown M.B., Progulsk-Fox A. et al. *Porphyromonas gingivalis* strain-dependent inhibition of uterine spiral artery remodeling in the pregnant rat. *Biol. Reprod.* 2018; 99(5): 1045–56. DOI: 10.1093/biolre/iy119
45. Tavarra T., Phillips P.L., Wu X.-J. et al. Fetal growth restriction is a host specific response to infection with an impaired spiral artery remodeling-inducing strain of *Porphyromonas gingivalis*. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 14606. DOI: 10.1038/s41598-020-71762-9
46. Takii R., Kadowaki T., Tsukuba T. et al. Inhibition of gingipains prevents *Porphyromonas gingivalis*-induced preterm birth and fetal death in pregnant mice. *Eur. J. Pharmacol.* 2018; 824: 48–56. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.01.028
47. Xue P., Zheng M., Gong P. et al. Single administration of ultra-low-dose lipopolysaccharide in rat early pregnancy induces TLR4 activation in the placenta contributing to preeclampsia. *PLoS One.* 2015; 10(4): e0124001. DOI: 10.1371/journal.pone.0124001
48. Leira Y., Iglesias-Rey R., Gómez-Lado N. et al. Periodontitis and vascular inflammatory biomarkers: an experimental in vivo study in rats. *Odontology.* 2020; 108(2): 202–12. DOI: 10.1007/s10266-019-00461-3
49. Fogacci M.F., da Silva Barbirato D., da Silva Furtado Amaral C. et al. No association between periodontitis, preterm birth, or intrauterine growth restriction: experimental study in Wistar rats. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 214(6): 749.e1–11. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.12.008
50. Ren H., Li Y., Jiang H. et al. *Porphyromonas gingivalis* induces IL-8 and IFN-gamma secretion and apoptosis in human extravillous trophoblast derived HTR8/SVneo cells via activation of EKR1/2 and p38 signaling pathways. *Placenta.* 2016; 45: 8–15. DOI: 10.1016/j.placenta.2016.06.010
51. Padron J.G., Reis C.A.S., Kendal-Wright C.E. The role of danger associated patterns in human fetal membrane weakening. *Front. Physiol.* 2020; 11: 602. DOI: 10.3389/fphys.2020.00602
52. Ao M., Miyauchi M., Furusho H. et al. Dental infection of *Porphyromonas gingivalis* induces preterm birth in mice. *PLoS One.* 2015; 10(8): e0137249. DOI: 10.1371/journal.pone.137249
53. Komine-Aizawa S., Hirohata N., Aizawa S. et al. *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide inhibits trophoblast invasion in the presence of nicotine. *Placenta.* 2015; 36(1): 27–33. DOI: 10.1016/j.placenta.2014.10.015
54. Hirohata N., Komine-Aizawa S., Tamura M. et al. *Porphyromonas gingivalis* suppresses trophoblast invasion by soluble factors. *J. Periodontol.* 2017; 88(12): 1366–73. DOI: 10.1902/jop.2017.170193
55. Asaad F., Garaicoa-Pazmiño C., Dahlin C. et al. Expression of microRNAs in periodontal and perimplant diseases: a systemic review and meta-analysis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(11): 4147. DOI: 10.3390/ijms21114147
56. Jiang H., Zhang Y., Xiong X. et al. Salivary and serum inflammatory mediators among pre-conception women with periodontal disease. *BMC Oral Health.* 2016; 16(1): 131. DOI: 10.1186/s12903-016-0306-9
57. Park H., Park K.H., Kim Y.M. et al. Plasma inflammatory and immune proteins as predictors of intra-amniotic infection and spontaneous preterm delivery in women with preterm labor: a retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018; 18(1): 146. DOI: 10.1186/s12884-018-1780-7
58. Park H., Hong S., Yoo H.N. et al. The identification of immune-related plasma proteins associated with spontaneous preterm delivery and intra-amniotic infection in women with premature cervical dilation or an asymptomatic short cervix. *J. Korean Med. Sci.* 2020; 35(7): e26. DOI: 10.3346/kms.2020.35.e26
59. Nikbakht R., Moghadam E.K., Nasirkhani Z. Maternal serum levels of C-reactive protein at early pregnancy to predict fetal growth restriction and preterm delivery: a prospective cohort study. *Int. J. Reprod. Biomed.* 2020; 18(3): 157–64. DOI: 10.18502/ijrm.v18i3.6710

Поступила / Received: 16.12.2020

Принята к публикации / Accepted: 26.01.2021



Роль метода высокопроизводительного секвенирования при преимплантационном генетическом тестировании в выявлении генетических изменений у пациентов программы ЭКО

Ж.И. Глинкина¹, Е.В. Кулакова², И.И. Витязева³, Е.И. Померанцева⁴, Н.В. Опарина⁵, В.С. Кузьмичева⁶

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

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

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

⁴ ООО «МЦ Новая Жизнь»; Россия, г. Москва

⁵ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского»; Россия, г. Москва

⁶ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель статьи: показать эффективность преимплантационного генетического тестирования (ПГТ) методом высокопроизводительного секвенирования на платформе Illumina у пациентов с отягощенным акушерским анамнезом на примере случаев из практики.

Основные положения. Исследование кариотипа у пациентов с нарушением репродуктивной функции (НРФ) — это «золотой стандарт» и необходимый этап обследования супружеских пар перед планированием беременности. Самым современным методом генетического тестирования эмбрионов, который может определять анеуплоидии и несбалансированные хромосомные патологии одновременно, является метод высокопроизводительного секвенирования (Next Generation Sequencing, NGS).

В данной статье представлены два клинических случая проведения ПГТ методом NGS у супружеских пар с НРФ. На момент включения пар в программу вспомогательных репродуктивных технологий в одной из них был определен нормальный кариотип супругов, в другой у женщины отмечали реципрокную транслокацию между 2 и 7 хромосомами: 46,XX,t(2;7)(p21;q36). Однако обследование эмбрионов этих пар показало, что изначально кариотипы женщин были определены неверно.

Заключение. При НРФ знание точек разрыва при хромосомных перестройках имеет принципиальное значение, т. к. от них может зависеть выбор метода последующей генетической диагностики у эмбриона. Метод высокопроизводительного секвенирования на платформе компании Illumina может быть успешно применен у пациентов с изменениями в кариотипе, даже в случае, когда кариотип родителей определен неправильно или неизвестен.

Ключевые слова: высокопроизводительное секвенирование, Next Generation Sequencing, нарушение репродуктивной функции, хромосомные перестройки.

Вклад авторов: Глинкина Ж.И. — проведение генетического исследования и интерпретация полученных данных (преимплантационное генетическое тестирование), консультирование пациентов программы ВРТ с преимплантационным генетическим тестированием, написание текста статьи и утверждение рукописи для публикации; Кулакова Е.В., Кузьмичева В.С. — проведение программы ВРТ; Витязева И.И., Померанцева Е.И. — проведение программы ВРТ, написание текста статьи; Опарина Н.В. — проведение цитогенетического исследования у пациентов по лимфоцитам крови.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Глинкина Ж.И., Кулакова Е.В., Витязева И.И., Померанцева Е.И., Опарина Н.В., Кузьмичева В.С. Роль метода высокопроизводительного секвенирования при преимплантационном генетическом тестировании в выявлении генетических изменений у пациентов программы ЭКО. Доктор.Ру. 2021; 20(1): 26–32. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-26-32

Глинкина Жанна Ивановна (**автор для переписки**) — д. б. н., генеральный директор ООО «Хайтек Генетикс». 119532, Россия, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 111, кор. 1. E-mail: janna435@yandex.ru

Кулакова Елена Владимировна — к. м. н., старший научный сотрудник отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: evkulakova@mail.ru

Витязева Ирина Ивановна — д. м. н., заведующая лечебно-диагностическим отделением вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. 117036, Россия, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11. E-mail: vitiazeva@yandex.ru

Померанцева Елена Игоревна — к. м. н., врач акушер-гинеколог ООО «МЦ Новая Жизнь». 127018, Россия, г. Москва, ул. Советской армии, д. 7. E-mail: direktor@new-life.ru

Опарина Наталья Вячеславовна — врач лабораторный генетик медико-генетической лаборатории Медико-генетического центра ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. E-mail: nv_oparina@mail.ru

Кузьмичева Варвара Сергеевна — аспирант ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А. E-mail: barbarakuzmicheva@gmail.com

The Role of High Throughput Sequencing in Pre-implantation Genetic Testing for Identification of Genetic Variations in IVF Patients

Zh.I. Glinkina¹, E.V. Kulakova², I.I. Vityazeva³, E.I. Pomerantseva⁴, N.V. Oparina⁵, V.S. Kuzmicheva⁶

¹ Hi-Tech Genetics; 111/1 Leninskiy Prosp., Moscow, Russian Federation 119532

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

³ National Medical Research Centre of Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 11 Dmitry Ulyanov Str., Moscow, Russian Federation 117036

⁴ Novaya Zhizn Medical Centre; 7 Sovetskoy Armii Str., Moscow, Russian Federation 127018

⁵ M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute (a Government-funded Healthcare Institution); 61/2 Shchepkin St., Moscow, Russian Federation 129110

⁶ Moscow Regional Scientific Centre of Obstetrics and Gynaecology, Moscow, Russian Federation 101000

ABSTRACT

Objective of the Paper: To demonstrate the efficiency of pre-implantation genetic testing (PGT) with Illumina high throughput sequencing in patients with aggravated obstetric and gynaecological history (as exemplified by case reports).

Key Points. The study of the karyotype in patients with reproduction disorders function (RFD) is a golden standard and a mandatory step in examination of couples who plan for pregnancy. The most advanced method for genetic testing of embryos allowing simultaneous identification of aneuploidies and unbalanced chromosomal pathologies is the method of high throughput sequencing (Next Generation Sequencing, NGS).

In this article, we describe two cases of PGT with NGS in couples with RFD. When the couples were enrolled into the assisted reproductive technology program, one couple had normal karyotype; and in the other couple, the woman had reciprocal translocation between 2 and 7 chromosomes: 46,XX,t(2;7)(p21;q36). However, examination of the embryos in these couples demonstrated that initially karyotypes of the women had been incorrectly identified.

Conclusion. In RFD, awareness of the break points in chromosome rearrangements is potentially important, because they can greatly impact selection of the method for subsequent genetical testing of the embryo. Illumina high throughput sequencing can be successfully used in patients with karyotype alternations, even if the parent karyotype is identified incorrectly or is unknown.

Keywords: high throughput sequencing, Next Generation Sequencing, reproduction function disorders, chromosome rearrangements.

Contributions: Glinkina, Zh.I. — genetic examination and data interpretation (pre-implantation genetic testing), patient ART counselling with pre-implantation genetic testing, text of the article, approval of the manuscript for publication; Kulakova, E.V. and Kuzmicheva, V.S. — ART program implementation; Vityazeva, I.I. and Pomerantseva, E.I. — ART program implementation, text of the article; Oparina, N.V. — cytogenetic assay (blood lymphocytes).

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

For citation: Glinkina Zh.I., Kulakova E.V., Vityazeva I.I., Pomerantseva E.I., Oparina N.V., Kuzmicheva V.S. The Role of High Throughput Sequencing in Pre-implantation Genetic Testing for Identification of Genetic Variations in IVF Patients. Doctor.Ru. 2021; 20(1): 26–32. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-26-32

ВВЕДЕНИЕ

Новые молекулярно-генетические методы находят все более широкое применение в клинической медицинской практике. Это связано с тем, что с их использованием открываются новые возможности в диагностике и профилактике генетических заболеваний, в понимании механизмов их развития, а также возможность подбора индивидуальной схемы лечения для конкретного человека.

Одним из направлений применения молекулярно-генетических исследований является выявление хромосомных болезней (ХБ), этиологическая причина которых — нарушение количества или структуры хромосом. ХБ занимают одно из ведущих мест среди причин врожденной и наследственной патологии и зачастую проявляются тяжелыми инвалидирующими состояниями у ребенка [1].

Однако сбалансированные хромосомные перестройки (СХП) чаще всего фенотипически нейтральны для носителей и проявляются бесплодием, ранними репродуктивными потерями или рождением ребенка с хромосомной патологией. Это обусловлено тем, что в мейозе у носителей СХП возможно формирование несбалансированных гамет и, как следствие, эмбриона с полной анеуплоидией или сегментарными нарушениями генетического материала [2].

Обнаружение структурных хромосомных перестроек у эмбриона или плода служит показанием для кариотипирования супругов, если раньше им его не проводили [3]. По различным данным, от 1,8% до 8% [4, 5] пациентов с нарушением репродуктивной функции (НРФ) являются носителями различных ХП, самые частые из которых — транслокации. Частота носителей транслокаций оценивается как 1 на 600 супружеских пар [6].

Таким образом, исследование кариотипа у пациентов с НРФ — «золотой стандарт» и необходимый этап обследования супружеских пар перед планированием беременности. Это тем более важно, поскольку, несмотря на появление новых геномных технологий, кариотипирование — один из немногих инструментов, способных выявлять СХП. Тем не менее, являясь отправной точкой в лабораторной диагностике репродуктивных проблем, стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ) — трудоемкий процесс, связанный с длительным культивированием клеток крови. В настоящее время отсутствует автоматизация процесса получения метафазных хромосом.

Большое значение в кариотипировании имеет субъективизм исследователя. Все эти факторы могут стать причинами ошибок в исследовании кариотипа. В ряде случаев выявить

точную ХП у пары с НРФ возможно только после обследования их эмбрионов или абортного материала.

Классическим методом профилактики рождения больного ребенка у пациентов с ХП является пренатальная генетическая диагностика, которая осуществляется во время беременности, в случае если эта беременность сохранится до срока ее проведения. При выявлении у плода аномального кариотипа беременность прерывают, что наносит вред репродуктивному и психологическому здоровью женщины. Поэтому в последнее время пациентам с изменениями в кариотипе предлагают пройти программу ЭКО с преимплантационным генетическим тестированием структурных перестроек (ПГТ-СП) у эмбрионов до переноса их в полость матки женщины.

Самым современным методом генетического тестирования эмбрионов, который может определять анеуплоидии и несбалансированные хромосомные патологии одновременно, является метод высокопроизводительного секвенирования (Next Generation Sequencing, NGS). Сейчас он все больше вытесняет другие методы ПГТ и активно внедряется в широкую практику клиник ВРТ за рубежом и в России. ПГТ-СП методом NGS завоевывает все большую популярность при диагностике хромосомной патологии у эмбрионов пациентов с абберациями кариотипа.

На успешное использование NGS у пациентов с НРФ указывают многочисленные публикации авторов из разных стран, которые показали, что ПГТ методом NGS повышает эффективность программы ВРТ у пациентов не только с измененными кариотипами, но и с неудачными программами ЭКО в анамнезе, при невынашивании беременности, у других групп больных с НРФ и даже у фертильных супружеских пар [7].

Принцип метода NGS основан на определении последовательности нуклеиновых кислот, что отличает его от других методов и делает самым точным при проведении ПГТ.

В данной статье представлены два клинических случая проведения ПГТ методом NGS у супружеских пар с НРФ. На момент включения пар в программу ВРТ в одной из них был определен нормальный кариотип супругов, в другой у женщины отмечали реципрокную транслокацию между 2 и 7 хромосомами: 46,XX,t(2;7)(p21;q36).

СЦИ выполняли на фитогемагглютинин-стимулированных лимфоцитах периферической крови, культивированных 72 часа в соответствии с принятым протоколом [8]. Для визуализации бэндинга хромосом использовали метод GTG-окрашивания. Анализировали от 11 до 30 метафазных пластинок.

Для визуализации метафазных GTG-окрашенных хромосом применяли микроскоп Nikon Eclipse Ci (Nikon Corporation, Япония) с программным обеспечением «ВидеоТест-Карио 3.1» («Видеотест», Россия).

Результаты исследований записывали в соответствии с Международной номенклатурой [9].

Для проведения ПГТ эмбрионов использовали реагенты (VeriSeq PGS Kit) и программу анализа полученных данных секвенирования (программное обеспечение (ПО) BlueFuse Multi). Данное решение позволило провести исследование от получения ДНК из клеток трофэктодермы и пробоподготовки до биоформатического анализа полученных данных (ПО BlueFuse Multi).

Показатель качества подготовки образцов — концентрация полученной двухцепочечной библиотеки. Показателем качества исходного образца и в конечном счете качества полученных данных является ряд параметров, отображаемых в ПО для анализа результатов: количество и качество

данных, полученных в запуске, абсолютное количество прочтений для каждого образца, эффективность выравнивания ридов и т. д.

ПГТ осуществлялось методом NGS на приборе MiSeq компании Illumina с применением коммерческого набора VeriSeq PGS Kit. Результаты, полученные прибором, обрабатывали с помощью ПО BlueFuse Multi.

Для тестирования брали клетки 5–6-дневных эмбрионов, полученных в программе ВРТ. Все эмбрионы были получены после оплодотворения методом ИКСИ. Перед секвенированием осуществляли полногеномную амплификацию ДНК клеток трофэктодермы. Анализ качества полученного продукта WGA проводили с помощью электрофореза.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка С.В.В., 1985 г. р., впервые обратилась в отделение ВРТ в сентябре 2014 года с жалобами на невынашивание беременности и ненаступление беременности в течение последнего года.

Менструальная функция: менструации с 13 лет, установились сразу, через 30 дней, по 6–7 дней, регулярные, умеренные, безболезненные.

Беременностей три, все закончившиеся самопроизвольными абортами в 2008, 2009, 2013 годах, анэмбриония. Цитогенетический анализ ткани абортусов не проводился.

Гинекологические операции: лапароскопия в июне 2008 года, удаление параовариальной кисты диаметром 5 см справа. Маточные трубы и яичники не изменены.

Брак первый, в течение 10 лет. Детей у мужа 35 лет нет. В спермограмме отмечали нормозооспермию.

Кариотип супругов на момент включения в программу ВРТ нормальный: муж — 46,XY, жена — 46,XX.

У женщины проведены три программы ВРТ: две со своими яйцеклетками и одна с донорскими.

Протокол ЭКО № 1. Короткий протокол. При трансвагинальной пункции (ТВП) получены 14 ооцит-кумулюсных комплексов (ОКК), из которых 5 развились до бластоцисты к 5-му дню. На 5-е сутки развития была проведена биопсия трофэктодермы с последующей витрификацией методом Китазато. Перенос эмбрионов в стимулированном цикле не проводился.

Результат исследования хромосомного набора методом NGS 5 эмбрионов показал наличие 2 здоровых эмбрионов на день исследования: один мужского пола, другой — женского. В остальных эмбрионах выявлена анеуплоидия различных хромосом или сегментов (*табл. 1*).

Таблица 1 / Table 1

Результаты исследования 5 эмбрионов

пациентки С.В.В.

Examination results for 5 embryos of patient S.V.V.

№ пробирки / Tube No.	Результаты секвенирования / Sequencing results
1	Seq(8)×1,(X)×2
2	Seq(1p36.33->1p12)×1,(21)×1,(22)×3,(X)×2
3	Seq(1-22,X)×2
4	Seq(1-22)×2,(XY)×1
5	Seq(1q32.1->1q44)×1,(8q22.3->8q24.3)×3,(XY)×1

В одном эмбрионе обнаружена одна копия участка хромосомы 1 и три копии участка хромосомы 8 (рис. 1B), но с учетом того, что кариотип был в норме, данную патологию приняли за случайную мутацию *de novo*, что часто отмечают у преимплантационных эмбрионов.

Перенос в последующем цикле эмбриона женского пола закончился наступлением беременности, которая в 5–6 недель остановилась в развитии. Инструментальное удаление ее не проводилось.

Перенос эмбриона мужского пола закончился беременностью, которую пришлось прервать медикаментозно в 11–12 недель по медицинским показаниям. УЗИ показало множественные пороки развития плода (МВПР): мегацистис и вторичный гидронефроз по типу синдрома prune-belly, омфаломезентериальную кисту пуповины; единственную артерию пуповины, гипоплазию носовой кости; субамниотическую и субхориальную гематомы как признаки начавшегося прерывания беременности.

Генетическое исследование тканей абортуса методом NGS выявило нормальный молекулярный кариотип, как и во время проведения ПГТ: $seq(1-22) \times 2, (XY) \times 1$. Дополнительно произведено полноэкзомное секвенирование, оно не показало патогенные мутации, которые могли быть причиной МВПР.

Протокол ЭКО № 2. Длинный протокол. При ТВП фолликулов получен 21 ОКК. На 5-й день развития для ПГТ были пригодны 8 эмбрионов. Полногеномная амплификация образцов показала, что один не пригоден для секвенирования (рис. 1). Тестирование остальных выявило один пригодный к переносу эмбрион женского пола. В остальных найдены различные хромосомные патологии. В 4 эмбрионах отмечена закономерная патология, которая могла указывать на наличие сбалансированной хромосомной транслокации у одного из родителей (табл. 2).

Было принято решение о повторном исследовании кариотипа пациентов уже с указанием врачу-цитогенетику выявленных точек разрыва хромосом в клетках эмбриона. Повторное исследование обнаружило у супруги сбалансированную транслокацию между хромосомами 1 и 8: $46,XX,t(1;8)(q32;q22)$.

Несмотря на то что секвенирование показало наличие одного здорового эмбриона, супруги решили использовать в дальнейшем в программе ВРТ донорские ооциты с ПГТ.

Протокол ЭКО с донорскими ооцитами. Разморожены и оплодотворены методом ИКСИ 8 донорских ооцитов. На 5-й день развития получены 4 эмбриона, двум из которых проведено ПГТ. Результат подтвердил, что оба эмбриона

Рис. 1. Примеры анализов результатов секвенирования клеток трофобласта методом высокопроизводительного секвенирования на платформе Illumina в программе BlueFuse Multi у пациентки С.В.В. А и В — профиль хромосом; С и D — размеры участков с делецией и дупликацией

Fig. 1. Analyses examples for trophoblast cells sequencing results using Illumina high throughput sequencing and BlueFuse Multi software in patient S.V.V. A and B — chromosome profile; C and D — sites with deletion and duplications

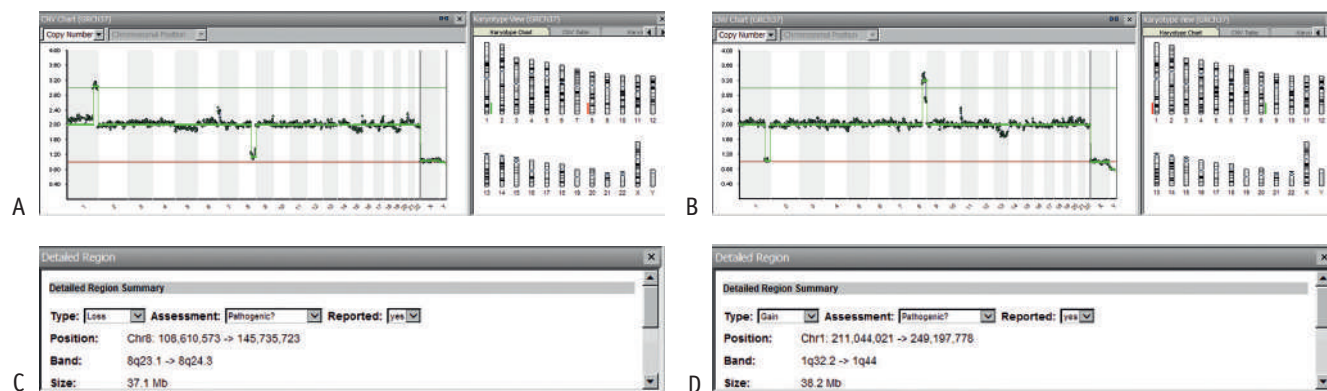


Таблица 2 / Table 2

Результаты исследования 8 эмбрионов пациентки С.В.В.
Examination results for 8 embryos of patient S.V.V.

№ пробирки / Tube No.	Результаты секвенирования / Sequencing results
1	Секвенирование не проводилось по причине наличия деградированной ДНК в образце / Sequencing was not performed because of degraded DNA in the sample
2	$Seq(4) \times 1 \sim 2, (1q32.2-1q44) \times 1, (8q23.1-8q24.3) \times 3, (X) \times 2$
3	$Seq(8p23.3-8q23.1) \times 1, (3p26.3-3p14.1) \times 1 \sim 2, (1p36.33-1q32.2) \times 3, (XY) \times 1$
4	$Seq(8) \times 3, (XY) \times 1$
5	$Seq(1q32.2-1q44) \times 3, (8q23.1-8q24.3) \times 1, (XY) \times 1$
6	$Seq(1q32.2-1q44) \times 1, (8q23.1-8q24.3) \times 3, (XY)$
7	$Seq(1q32.2-1q44) \times 4, (8q23.1-8q24.3) \times 1, (8p23.3-8q23.1) \times 3, (X) \times 2$
8	$Seq(1-22, X) \times 2$

пригодны к переносу. Последующий перенос эмбриона мужского пола закончился наступлением беременности, которая завершилась в 2019 году рождением здорового мальчика весом 3668 г и ростом 54 см.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка К.М.А., 14.08.1986 г. р., наблюдалась в отделении ВРТ с 2013 года с диагнозом «бесплодие 2». На момент включения пациентки в программу ЭКО было известно о наличии в ее кариотипе сбалансированной хромосомной транслокации с участием хромосом 2 и 7: 46,XX,t(2;7)(p21;q36). На исследование кариотипа супружескую пару направили в связи с тем, что в анамнезе была отмечена неразвивающаяся беременность на сроке 6–7 недель. Исследование материала абортуса FISH-методом показало: пол — женский, XX. Анеуплоидии по маркерам для хромосом 13, 14, 16, 18, 21 и 22 не выявлены.

У женщины отмечали спаечный процесс в полости малого таза; хронический эндометрит вне обострения; гипоплазию матки I ст.; мультифолликулярные яичники; хронический цистит вне обострения; атопический дерматит.

Менструальная функция: менструации с 15 лет, установились сразу, по 5 дней, через 30–32 дня, умеренные, безбо-

лезненные, регулярные. Принимала оральные контрацептивы непрерывно в течение 5 лет.

Беременность одна, остановилась в развитии на сроке 6–7 недель. Произведены удаление остатков плодного яйца и выскабливание стенок полости матки, затем бужирование цервикального канала и офисная гистероскопия.

У пациентки проведена одна программа ВРТ по короткому протоколу. При ТВП получены 16 ОКК. На 5-е сутки развития пригодных для биопсии эмбрионов было 8, после биопсии они были криоконсервированы.

По результатам ПГТ (табл. 3) к переносу рекомендованы 2 эмбриона: мужского и женского пола. В остальных эмбрионах наблюдали несбалансированную транслокацию участков хромосом 2 и 7 (рис. 2А и 2В) и/или другие хромосомные нарушения. Однако точки разрыва в эмбрионах не совпадали с точками разрыва в кариотипе женщины (рис. 2С, 2D). Принято решение о повторном кариотипировании с указанием точек разрыва, выявленных в эмбрионах. В результате повторного исследования хромосомного набора у женщины определены такие же точки разрыва, как у эмбрионов: 46,XX,t(2;7)(p11.2;q31.2).

При последующим переносе эмбриона женского пола беременность не наступила. Перенос эмбриона мужского

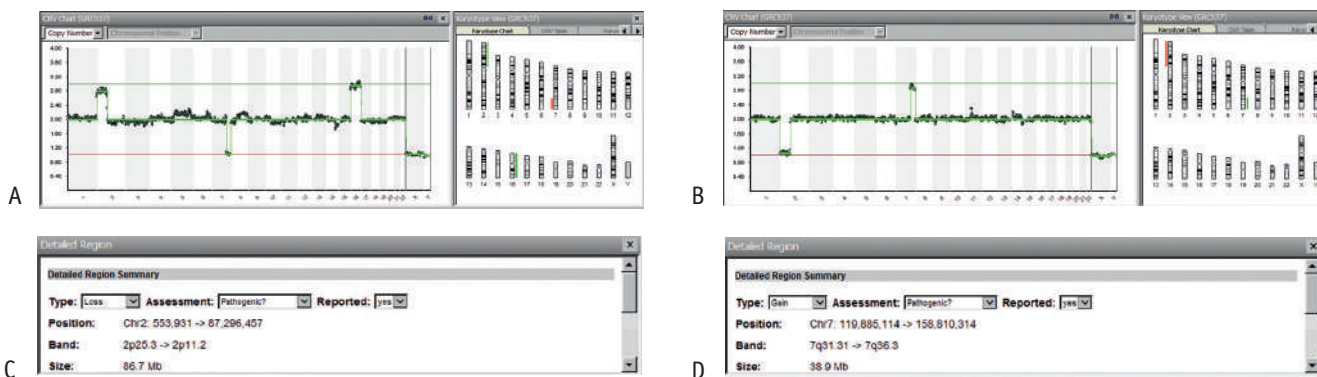
Таблица 3 / Table 3

Результаты исследования 8 эмбрионов пациентки К.М.А.
Examination results for 8 embryos of patient K.M.A.

№ пробирки / Tube No.	Результаты секвенирования / Sequencing results
1	Seq(2p25.3-2p11.2)×3,(7q31.31-7q36.3)×1,(16)×3,(XY)×1
2	Seq(15)×1,(11p15.5-11p11.2)×1~2,(XY)×1
3	Seq(12)×1,(7)×1~2,(XY)×1
4	Seq(1-22)×2,(XY)×1
5	Seq(2p25.3-2p11.2)×3,(7q31.31-7q36.3)×1,(X)×2
6	Seq(2p25.3-2p11.2)×1,(7q31.31-7q36.3)×3,(XY)×1
7	Seq(1-22,X)×2
8	Seq(16)×1,(XY)×1

Рис. 2. Примеры анализов результатов секвенирования клеток трофобласт методом высокопроизводительного секвенирования на платформе Illumina в программе BlueFuse Multi у пациентки К.М.А. А и В — профиль хромосом; С и D — размеры участков с делецией и дупликацией

Fig. 2. Analyses examples for trophoblast cells sequencing results using Illumina high throughput sequencing and BlueFuse Multi software in patient K.M.A. A and B — chromosome profile; C and D — sites with deletion and duplications



пола закончился наступлением беременности, которая завершилась в 2019 году рождением здорового мальчика массой 3800 г и ростом 52 см.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время в литературе имеются многочисленные публикации, которые доказывают, что изменения в кариотипе пациентов могут быть причиной различных НРФ человека: от бесплодия, невынашивания беременности до рождения ребенка с генетическими нарушениями. Поэтому таким больным в рамках программы ВРТ уделяется особое внимание и всегда рекомендуется проведение ПГТ, потому что одной визуализации морфологии эмбриона недостаточно для вывода о его генетическом здоровье.

S. Munné и соавт. проанализировали исходы программ ВРТ 34 клиник и 9 лабораторий США, Канады, Англии и Австралии в группах женщин, у которых оценивали перед переносом только морфологию эмбрионов, и в группе, где также исследовали генетический статус эмбрионов. Для чистоты исследования эмбрионы с выявленным мозаицизмом в 16,8% случаев не использовались для переноса.

Анализ показал, что в группе пациенток старше 35 лет, где проводилось ПГТ, отмечалось значительное улучшение исходов программ ВРТ: частота рождения здоровых детей составила 51% против 37% в группах только с визуализацией эмбрионов [10].

Современные молекулярно-генетические методы находят все более широкое применение в медицинской практике у пациентов с генетическими изменениями, особенно в тех случаях, когда классические методы исследования не могут выявлять причину заболевания. Возможное одновременное исследование всех 24 хромосом сделало прорыв в ПГТ. До недавнего времени применяли, а в некоторых клиниках до сих пор применяют метод аCGH (сравнительную геномную гибридизацию), который позволяет исследовать 24 хромосомы. В основе метода лежит гибридизация ДНК на чипах. Однако NGS имеет ряд преимуществ перед этим методом.

J. Friedenthal и соавт. сравнивали исходы 916 программ ВРТ при переносе единичных размороженных зуплоидных эмбрионов, исследованных методами аCGH и NGS: частоту имплантации, биохимических беременностей, спонтанных аборт и рождения детей. Результаты исследования показали, что частота имплантации была значительно выше, когда исследование проводили методом секвенирования (71,6% против 64,6%). Частота рождения детей была также выше (62% против 54,4%).

Стоит отметить, что частота биохимических беременностей оказалась значительно выше при применении метода аCGH (15,1% против 8,7%). Авторы сделали заключение, что тестирование эмбрионов методом NGS дает более высокие показатели исходов программ ВРТ, чем аCGH, т. к. секвенирование имеет возможность лучше выявлять мозаицизм,

делеции и дупликации, влияющие на жизнеспособность эмбрионов, и тем самым исключать перенос эмбрионов с генетическими особенностями [11].

Секвенирование нового поколения изменяет известные представления о причинах возникновения НРФ. Знание точной причины НРФ у конкретной супружеской пары имеет принципиальное значение, т. к. это определяет тактику ведения пациентов и в зависимости от причин, вызывающих НРФ, может изменить алгоритм лечения. В ряде случаев пациенты хотят использовать программу с донорскими клетками как в нашем наблюдении № 1.

Результаты нашей работы еще раз подтверждают, что ПГТ необходимо проводить пациентам с отягощенным акушерским анамнезом, так это может помочь в нахождении причин НРФ у конкретной супружеской пары (наблюдение № 1). Если бы основывались только на данных кариотипа, которые изначально определили как норму, и не провели ПГТ дважды, то выяснить причину НРФ в данном случае не удалось бы. Кроме того, в рамках программы ВРТ у пары, помимо невынашивания беременности, мог родиться ребенок с ХП. Поэтому пациенты должны иметь полную информацию о причинах своих НРФ и только самостоятельно принимать решение, по какому алгоритму лечения они пойдут.

При проведении ПГТ необходимо обращать внимание и на возраст пациенток, так как у женщин старше 35 лет, помимо генетического груза, связанного с изменениями кариотипа, дополнительно повышается риск возникновения различных анеуплоидий у эмбрионов, не вовлеченных в транслокацию, как было отмечено в обоих наших наблюдениях. Перенос таких эмбрионов может привести к высокому риску невынашивания беременности и рождению больного ребенка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Собственные результаты и зарубежные данные показали, что точность преимплантационного генетического тестирования (ПГТ) зависит от метода, которым оно проводится, и что метод высокопроизводительного секвенирования на платформе компании Illumina может быть успешно применен у пациентов с изменениями в кариотипе, даже в случае, когда кариотип родителей определен неправильно или неизвестен [10, 11]. При нарушении репродуктивной функции знание точек разрыва имеет принципиальное значение, т. к. от них может зависеть выбор метода последующей генетической диагностики у эмбриона.

Последующее внедрение искусственного интеллекта в медицинскую практику, возможно, повысит точность диагностики в ПГТ.

Это увеличит достоверность полученных результатов, раскроет механизмы происхождения генетического дисбаланса, что в конечном итоге улучшит качество медико-генетического консультирования семей с высоким риском рождения больного ребенка.


Благодарности: Авторы благодарят учениц 9-го класса ГБОУ «Школа № 1358», ГБОУ «Школа № 1514» г. Москвы К.В. Науменко и М.А. Фролову за помощь в переводе зарубежных публикаций для статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лебедев И.Н. Современные геномные технологии в решении задач клинической цитогенетики. В кн.: Масленников А.Б., Бравве Ю.И., Пузырев В.П. и др., ред. Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Новосибирск: 2014; 20: 3–13. [Lebedev I.N. Modern genomic technologies in solving problems of clinical cytogenetics. In: Maslennikov A.B., Bravve Yu.I., Puzyrev V.P.

et al., eds. Molecular and biological technologies in medical practice. Novosibirsk: 2014; 20: 3–13. (in Russian)]

2. McKinlay Gardner R.J., Amor D.J. Gardner and Sutherland's Chromosome abnormalities and genetic counseling. Oxford University Press; 2018: 340–8, 634. DOI: 10.1093/med/9780199329007.001.0001
3. Кузнецова Т.В., Шилова Н.В., Творогова М.Г. и др. Практические рекомендации по обеспечению качества и надежности цитогенетики.

- метических исследований. Медицинская генетика. 2019; 18(5): 3–27. [Kuznetsova T.V., Shilova N.V., Tvorogova M.G. et al. Practical recommendations to ensure quality and safety of cytogenetic research. *Medical Genetics*. 2019; 18(5): 3–27. (in Russian)]. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.05.3-27
4. Jacobs P.A., Melville M., Ratcliffe S. et al. A cytogenetic survey of 11,680 newborn infants. *Ann. Hum. Genet.* 1974; 37(4): 359–76. DOI: 10.1111/J.1469-1809.1974.TB01843.X
 5. Nielsen J., Wohler M. Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Hum. Genet.* 1991; 87(1): 81–3. DOI: 10.1007/BF01213097
 6. Баранов В.С., Кузнецова Т.В. Цитогенетика эмбрионального развития человека: научно-практические аспекты. СПб.: Издательство Н-Л; 2006. 640 с. [Baranov V.S., Kuznetsova T.V. *Cytogenetics of human embryonic development: scientific and practical aspects*. SPb.: Publishing house N-L; 2006. 640 p. (in Russian)]
 7. Ni T., Wu Q., Zhu Y. et al. Comprehensive analysis of the associations between previous pregnancy failures and blastocyst aneuploidy as well as pregnancy outcomes after PGT-A. *J. Assisted Reprod. Gen.* 2020; 37(3): 579–88. DOI: 10.1007/S10815-020-01722-9
 8. Рубцов Н.Б. Методы работы с хромосомами млекопитающих: учебное пособие. Новосибирск: Новосибирский государственный университет; 2006. 147 с. [Rubtsov N.B. *Methods of working with mammalian chromosomes: textbook*. Novosibirsk: Novosibirsk State University; 2006. 147 p. (in Russian)]
 9. McGowan-Jordan J., Simons A., Schmid M. *Basel ISCN 2016: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature*. New York: Karger; 2016. Reprint of *Cytogenetic and Genome Research*. 2016; 149(1–2). 140 p.
 10. Munné S., Kaplan B., Frattarelli J. et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy versus morphology as selection criteria for single frozen-thawed embryo transfer in good-prognosis patients: a multicenter randomized clinical trial. *Fertil. Steril.* 2019; 112(6): 1071–1079.e7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.07.1346
 11. Friedenthal J., Maxwell S.M., Munné S. et al. Next generation sequencing for preimplantation genetic screening improves pregnancy outcomes compared with array comparative genomic hybridization in single thawed euploid embryo transfer cycles. *Fertil. Steril.* 2018; 109(4): 627–63. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.12.017 

Поступила / Received: 25.09.2020

Принята к публикации / Accepted: 02.12.2020

Оценка эффективности фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов у женщин, беременных монохориальной диамниотической двойней

Н.В. Башмакова, А.Э. Айтов, Н.В. Косовцова, Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов у женщин, беременность которых при монохориальной диамниотической двойне осложнилась фето-фетальным трансфузионным синдромом (ФФТС).

Дизайн: сплошное проспективное когортное контролируемое исследование.

Материалы и методы. Обследованы 95 женщин, беременных монохориальной диамниотической двойней. В 1-ю группу вошли 45 пациенток, у которых беременность во втором триместре осложнилась формированием ФФТС (TOPS) и синдромом анемии-полицитемии (TAPS), во 2-ю группу (сравнения) — 50 женщин, у которых при ультразвуковом исследовании ФФТС не выявили. Фетоскопическая лазерная коагуляция плацентарных анастомозов выполнялась при наличии II и не более IV стадии ФФТС в сроке беременности от 16 до 24 недель.

Результаты. Средний срок родоразрешения пациенток при ФФТС после фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов составил $31,9 \pm 3,6$ недели. Роды через естественные родовые пути при наличии ФФТС наблюдались в 28,8% случаев против 8% в группе сравнения. В 1-й группе при благоприятном исходе беременности у 48,8% женщин после оперативного лечения выжили оба плода и у 26,7% беременность пролонгировалась одним плодом. При III стадии ФФТС неблагоприятный исход беременности регистрировался у 7 (15,6%) пациенток против 1 (2,2%) при II стадии ($p < 0,001$).

Заключение. Исход беременности и количество послеоперационных осложнений зависят от типа и степени тяжести ФФТС. Применение метода фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов позволяет пролонгировать беременность в среднем на 13 недель и способствует повышению общей выживаемости плодов до 75,5%.

Ключевые слова: фето-фетальный трансфузионный синдром, фетоскопическая лазерная коагуляция плацентарных анастомозов, монохориальная диамниотическая двойня.

Вклад авторов: Башмакова Н.В. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Айтов А.Э. — отбор, обследование и лечение пациенток, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Косовцова Н.В. — разработка дизайна исследования, отбор, обследование и лечение пациенток, обзор публикаций по теме статьи; Чистякова Г.Н. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Ремизова И.И. — статистическая обработка данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Башмакова Н.В., Айтов А.Э., Косовцова Н.В., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. Оценка эффективности фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов у женщин, беременных монохориальной диамниотической двойней. Доктор.Ру. 2021; 20(1): 33–37. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-33-37

Efficiency Assessment of Fetoscope Laser Coagulation of Placental Anastomosis in Women Pregnant with Monochorionic Diamniotic Twins

N.V. Bashmakova, A.E. Aitov, N.V. Kosovtsova, G.N. Chistyakova, I.I. Remizova

Ural Scientific and Research Institute of Mother and Child Protection of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Repin St., Ekaterinburg Russian Federation 620028

ABSTRACT

Study Objective: To assess the efficiency of fetoscope laser coagulation of placental anastomosis in women pregnant with monochorionic diamniotic twins complicated with fetofetal transfusion syndrome (FFTS).

Study Design: full controlled prospective cohort study.

Башмакова Надежда Васильевна — д. м. н., профессор, главный акушер-гинеколог Уральского федерального округа, заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий, главный научный сотрудник ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. <https://orcid.org/0000-0002-8091-9863>. E-mail: bashmakovanv@niiomtm.ru

Айтов Айтбек Эсенбекович (автор для переписки) — к. м. н., научный сотрудник ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. E-mail: tlsbadb@mail.ru

Косовцова Наталья Владимировна — д. м. н., заведующая отделом биофизических и лучевых методов исследований ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. <https://orcid.org/0000-0002-4670-798X>. E-mail: kosovcovan@mail.ru

Чистякова Гузель Нуховна — д. м. н., профессор, заведующая научным отделением иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. E-mail: 7@niiomtm.ru

Ремизова Ирина Ивановна — к. б. н., старший научный сотрудник научного отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава России. E-mail: remizovaii@yandex.ru



Materials and Methods. We examined 95 women pregnant with monochorionic diamniotic twins. Group 1 included 45 patients who had FETS (TOPS) and anaemia-polycythemia syndrome (TAPS) in second trimester of pregnancy; group 2 (controls) included 50 women with no ultrasound signs of FETS. Fetoscope laser coagulation of placental anastomosis was performed in stage II-IV FETS on weeks 16-24 of pregnancy.

Study Results. The mean delivery time in patients with FETS after fetoscope laser coagulation of placental anastomosis was 31.9 ± 3.6 weeks. Physiological delivery in women with FETS was recorded in 28.8% of cases vs. 8% in controls. In group 1, 48.8% of women had both fetuses alive with favourable pregnancy outcome; in 26.7% of pregnancies only one foetus survived. In stage III FETS, pregnancy failure was observed in 7 (15.6%) patients vs. 1 (2.2%) patient with stage II FETS ($p < 0.001$).

Conclusion. Pregnancy outcome and post-surgery complications depend on FETS type and severity. Fetoscope laser coagulation of placental anastomosis makes it possible to prolong pregnancy for 13 weeks (mean value) and contributes to increased overall foetal survival to 75.5%.

Keywords: fetofetal transfusion syndrome, fetoscope laser coagulation of placental anastomosis, monochorionic diamniotic twins.

Contributions: Bashmakova, N.V. — study design, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Aitov, A.E. — selection, examination and management of patients, thematic publications reviewing, manuscript preparation; Kosovtsova, N.V. — study design, selection, examination and management of patients, thematic publications reviewing; Chistyakova, G.N. — collection of clinical materials, data review, analysis and interpretation, manuscript preparation; Remizova, I.I. — statistical data processing, manuscript preparation.

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

For citation: Bashmakova N.V., Aitov A.E., Kosovtsova N.V., Chistyakova G.N., Remizova I.I. Efficiency Assessment of Fetoscope Laser Coagulation of Placental Anastomosis in Women Pregnant with Monochorionic Diamniotic Twins. Doctor.Ru. 2021; 20(1): 33–37. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-33-37

ВВЕДЕНИЕ

Самым частым осложнением при монохориальном типе плацентации является фето-фетальный трансфузионный синдром (ФФТС) вследствие формирования плацентарных анастомозов. ФФТС встречается с частотой в среднем 15% случаев среди монохориальных диамниотических двоен [1, 2]. Среди механизмов развития синдрома трансфузии близнецов — патология формирования плаценты плода-донора, повышение периферического кровотока в плаценте, наличие глубоких артериовенозных анастомозов, нарушение механизмов гуморальной регуляции, сосудистого тонуса, неоангиогенеза [3]. При отсутствии коррекции данного состояния неблагоприятный исход беременности наблюдается в 80–100% случаев [4].

Основными причинами неблагоприятных исходов при ФФТС являются наличие мелких и остаточных ветвей анастомозов после фетоскопии, наличие анастомозов на стороне плодовой поверхности плаценты плода-донора [5].

Методы лечения ФФТС и тяжелых его проявлений при монохориальной беременности включают серийные амниоредукции, фетоскопическую лазерную коагуляцию плацентарных анастомозов, селективный фетоцид одного из плодов монохориальной двойни.

Фетоскопическая лазерная коагуляция плацентарных анастомозов при ФФТС впервые была предложена J.E De Lia и соавт. в 1990 году как метод превращения монохориальной плаценты в дихориальную путем тотальной коагуляции сосудов на поверхности плаценты, пересекающих межамниотическую границу [4, 6, 7]. Методика селективной лазерной коагуляции плацентарных анастомозов является общепринятой и обеспечивает выживаемость близнецов до 62–77% [7–9].

В настоящее время стала применяться модифицированная методика селективной лазерной коагуляции плацентарных анастомозов, так называемая методика Соломона, которая впервые была описана группой специалистов из Нидерландов. Ее суть заключается в непрерывной линейной коагуляции поверхности плаценты на отрезках, соединяющих соседние коагуляционные зоны, образовавшиеся после первого этапа, от одного до другого края плаценты [10]. Существующие в настоящее время методы коррекции ФФТС постоянно модифицируются, однако монохориальная многоплодная беременность и ее осложнения до сих пор представляют одну из значимых проблем современного акушерства.

Лазерная коагуляция анастомозов плаценты под контролем УЗИ и фетоскопического исследования применяется в ФГБУ

«Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава РФ с 2010 года [11].

Цель данного исследования: оценить эффективность фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов у женщин, беременность у которых при монохориальной диамниотической двойне осложнилась ФФТС. Исследование одобрено локальным этическим комитетом, у беременных получено информированное согласие на участие.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 95 женщин, беременных монохориальной диамниотической двойней, разделенных на две группы в зависимости от наличия или отсутствия ФФТС. В 1-ю группу включены 45 пациенток, у которых течение беременности во втором триместре осложнилось формированием ФФТС (TOPS и TAPS). Диагноз ФФТС устанавливался по данным УЗИ на основании общепринятой классификации R. Quintero и соавт. [12].

Фетоскопическая лазерная коагуляция плацентарных анастомозов выполнялась при наличии II и не более IV стадии, в сроке беременности от 16 до 26 недель, согласно международным рекомендациям [13] и протоколу ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава РФ (Ведение многоплодной беременности с монохориальным типом плацентации, № 3 2013 г.).

Пациентки ($n = 50$), у которых при УЗИ ФФТС не выявили, составили 2-ю группу (сравнения).

Для выполнения фетоскопии использовали комплект оборудования и инструментов фирмы Karl Storz, АИГ-лазер Dornier. Для доступа в амниотическую полость использовали прямой и изогнутый тубус фетоскопа диаметром 3,9 мм со стилетами. Доступ осуществлялся через все слои передней брюшной стенки в амниотическую полость плода-реципиента. При локализации плаценты по передней стенке матки применялся изогнутый троакар, а при локализации плаценты по задней стенке матки — прямой троакар.

Для коагуляции плацентарных анастомозов использовали хирургический полупроводниковый АИГ-лазер Dornier Medilia fiberto 8100 1 mWt, устанавливали мощность 45–50 Ватт в режиме «лапароскопия + режим стандарт + ЛПС».

На первостепенном этапе проводили идентификацию межплодовой перегородки и прослеживали ход сосудов, пересекающих ее. Ход сосудов прослеживался до зоны анастомозов. Обращали внимание не только на количество, но и на тип анастомозов (артерио-артериальный, артериовенозный, вено-венозный) и диаметр сосудов.

Хирургическая коррекция ФФТС осуществлялась под эндотрахеальным наркозом с медленной инфузией гексопреналина в условиях эндоскопической операционной при ультразвуковом мониторинге.

При госпитализации в стационар проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование пациенток с обязательным исследованием бактериологического посева из цервикального канала. На акушерском консилиуме обсуждались показания для оперативной коррекции ФФТС, обязательно проводилась беседа с пациенткой, оформлялось письменное информированное согласие на операцию.

В послеоперационном периоде по показаниям назначались антибактериальная терапия, токолитики (гексопреналин), гестагены. Контрольное УЗИ делали на 1-е, 3-и и 7-е сутки после операции.

Эффективность операции оценивалась по двум критериям: течение и исход самой операции и раннего послеоперационного периода, а также исход беременности. Благоприятным исход считался в случае рождения хотя бы одного живого плода [14].

Критерий включения в исследование: пациентки с монохориальной диамниотической двойней без тяжелой соматической патологии. Критерии исключения: тяжелая экстрагенитальная патология в стадии декомпенсации; ФФТС I и V стадии, преэклампсия, наличие врожденных пороков развития у плода(ов), отказ от обследования и лечения.

Оценка состояния женщин включала анализ соматического, акушерско-гинекологического анамнеза. Учитывали возраст матери, особенности течения предшествующей беременности и родов, применение методов внутриутробной хирургии в группе ФФТС, способ родоразрешения.

Статистическую обработку материала проводили при помощи пакета программ Statistica 7.0. Проверку нормальности распределения признаков осуществляли с помощью критерия χ^2 . При анализе количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, использовали непараметрические методы (критерий Краскела — Уоллиса), затем переходили к попарным сравнениям с применением критерия Манна — Уитни, данные представляли в виде медианы (Me), верхнего (P25) и нижнего (P75) квартилей.

Качественные показатели сравнивали при помощи критерия χ^2 . Для оценки зависимости между количественными переменными использовали коэффициент корреляции Спирмена, между качественными и количественными переменными — коэффициент корреляции Кенделла тау. При оценке корреляционных взаимосвязей уровень значимости p принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Многоплодная беременность в исследуемых группах в 57% случаев наступила у женщин старше 30 лет. Средний возраст в 1-й группе составил $30,1 \pm 5,2$ года, во 2-й группе — $30,6 \pm 4,3$ года ($p > 0,05$). Анализ антропометрических данных обследованных женщин не выявил статистически значимых различий в росто-весовых показателях. Масса тела женщин в 1-й и 2-й группах — $66,6 \pm 12,8$ кг и $69,1 \pm 14,7$ кг, рост — $162 \pm 8,4$ см и $164,5 \pm 7,1$ см соответственно. Большинство женщин основной группы и группы сравнения были соматически здоровы.

При анализе гинекологического анамнеза установлено, что возраст менархе и начала половой жизни, продолжительность менструального цикла у женщин исследуемых

групп не различались ($p > 0,05$). В структуре гинекологических болезней доминировали заболевания шейки матки — 7 (15,6%) и 8 (16%) случаев в 1-й и 2-й группах; бесплодие встречалось в 4 (8,9%) и 6 (12%), миома матки — в 3 (6,7%) и 2 (4%) наблюдениях ($p > 0,05$ во всех случаях). В структуре паритета обследованных женщин в группе ФФТС доминировали повторнородящие — 33 (73,3%) против 12 (26,7%) ($p < 0,001$), в группе сравнения количество перво- и повторнородящих было одинаковым (50% и 50%) ($p > 0,05$). Статистически значимые различия в частоте медицинских абортов (9 (20%) и 10 (20%) пациенток), самопроизвольного прерывания беременности (3 (6,7%) и 3 (6%) случая), регрессирующей беременности (7 (15,6%) и 6 (12%) случаев) у женщин 1-й и 2-й групп не выявлены ($p > 0,05$ во всех случаях).

Кесарево сечение в анамнезе отмечалось в обеих группах с почти одинаковой частотой: 5 (11,1%) и 9 (18%) ($p > 0,05$).

Анализ клинического течения настоящей беременности показал, что в структуре патологических состояний у всех обследованных женщин превалировала анемия беременных — 27 (60%) и 20 (40%) случаев в 1-й и 2-й группах ($p < 0,05$), что согласуется с результатами Л.Г. Сичинава (2014) [15].

Угроза прерывания беременности с формированием истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) наблюдалась в 1,4 раза чаще в группе женщин с ФФТС (19 (42,2%) против 15 (30%); $p > 0,05$). Повышенная частота формирования ИЦН в 1-й группе обусловлена наличием многоводия у плода-реципиента, что приводит к дополнительной механической нагрузке на шейку матки.

Согласно данным зарубежных авторов, у беременных с ФФТС наблюдаются высокая частота формирования ИЦН, а также укорочение шейки матки, что является одним из факторов риска неблагоприятного исхода беременности после оперативной коррекции синдрома трансфузии, особенно при длине шейки матки менее 20 мм [16]. Субкомпенсированная плацентарная недостаточность с нарушением маточно-плацентарного кровообращения 1Б степени отмечалась у 3 (6,7%) женщин 1-й группы и у одной (2%) участницы 2-й группы ($p > 0,05$).

С целью коррекции ФФТС в 1-й группе, согласно протоколу по ведению монохориальной беременности, проведено оперативное вмешательство способом фетоскопии и лазерной коагуляции плацентарных анастомозов при наличии II–IV стадии ФФТС.

В данном исследовании из 45 пациенток группы ФФТС у 8 (17,8%) была II стадия синдрома трансфузии, у 29 (64,4%) — III стадия, у одной (2,2%) пациентки — IV стадия ФФТС, у 7 (15,6) — ФФТС (TAPS). В большинстве случаев наблюдалась III стадия, что свидетельствует о запоздалой диагностике на амбулаторном этапе, когда уже имеются выраженные гемодинамические нарушения в виде нулевого или отрицательного диастолического кровотока в артерии пуповины. В одном из наблюдений имела место IV стадия, когда тяжелое течение ФФТС привело к формированию гидроперикарда, кардиомегалии у плода-реципиента.

Средний срок беременности, при котором выполнялась операция, в данном исследовании составил $19,6 \pm 2,1$ недели, минимальный срок гестации — 16 недель, максимальный срок гестации, при котором выполнялось оперативное вмешательство, — 24 недели, что согласуется с общепринятыми рекомендациями [17]. У 32 (71,1%) женщин плацента локализовалась по задней стенке матки.

В среднем операция длилась $44,2 \pm 19,2$ минуты. Амниоредукция практически во всех случаях производилась

однократно, в двух случаях была необходимость повторной амниоредукции в связи с выраженным многоводием плода-реципиента. В среднем объем редукции околоплодных вод составил $838,4 \pm 565$ мл. Эвакуация околоплодных вод в значительных объемах не проводилась ввиду высокого риска осложнений, таких как начало родовой деятельности, излитие околоплодных вод на фоне быстрого уменьшения объема полости матки.

Наибольшее число анастомозов наблюдалось при III стадии ФФТС, в противоположность этому при синдроме анемии и полицитемии (TAPS) регистрировалось наименьшее количество анастомозов (табл. 1).

Первым признаком эффективности оперативного вмешательства считали появление эхо-тени мочевого пузыря у плода-донора на следующие сутки, отмечаемое при УЗИ. В дальнейшем, с увеличением прошедшего после операции времени, регистрировались исчезновение маловодия у донора, нормализация пуповинного кровотока и уменьшение диссоциации плодов в массе.

Доля пациенток, родоразрешенных двумя живыми плодами, была наибольшей при III стадии ФФТС (TOPS) и наименьшей — при синдроме анемии и полицитемии (TAPS-синдроме) (табл. 2).

Из дополнительных методов оперативной коррекции в раннем послеоперационном периоде ФФТС необходимо отметить следующие оперативные вмешательства: лазерную коагуляцию сосудов пуповины, диагностический кордоцентез с последующим внутриутробным внутрисосудистым переливанием крови плоду. Коагуляция сосудов пуповины пло-

да-донора производилась в четырех случаях: в одном случае в связи с критическим состоянием плода и в трех случаях в связи с формированием синдрома анемии и полицитемии в послеоперационном периоде, и в дальнейшем беременность пролонгировалась одним плодом. В трех случаях осуществлялся диагностический кордоцентез с последующим внутриутробным внутрисосудистым переливанием крови в связи с диагностированной тяжелой анемией.

После операции госпитализация продолжалась не менее 7 дней. Всем беременным в послеоперационном периоде назначали сохраняющую терапию гестагенами, токолитики не менее 3 дней (гексопреналин), антибактериальную терапию. При выписке рекомендовались контроль УЗИ не менее чем каждые 14 дней, госпитализация в критические сроки 22–23, 27–28 недель и непосредственно перед родоразрешением.

Средний срок родоразрешения пациенток при ФФТС составил $31,9 \pm 3,6$ недели, положительный исход беременности наблюдался в 75,5% случаев. Роды через естественные родовые пути при наличии ФФТС произошли у 13 (28,8%) женщин против 4 (8%) в группе сравнения ($p < 0,001$).

Из них практически в половине случаев имели место роды в доношенном сроке.

Неблагоприятный исход беременности ввиду таких осложнений раннего послеоперационного периода, как преждевременный разрыв плодных оболочек, антенатальная гибель обоих плодов, регистрировался у 7 (15,6%) (III стадия ФФТС) и 1 (2,2%) (II стадия ФФТС) пациентки ($p < 0,001$). В дальнейшем беременность была завершена медикаментозной индукцией плодоизгнания.

Таблица 1 / Table 1

Количество анастомозов и стадии фето-фетального трансфузионного синдрома (ФФТС)
Number of anastomoses and fetofetal transfusion syndrome (FFTS) stages

Стадии ФФТС / FFTS stage	Количество анастомозов / Number of anastomoses								
	до 3 / less than 3			до 5 / less than 5			более 5 / more than 5		
	A-A	A-B	B-B	A-A	A-B	B-B	A-A	A-B	B-B-
II	3	4	8	4	4	0	1	2	0
III	13	12	29	13	13	0	3	4	0
IV	0	1	0	1	0	0	0	1	0
TAPS	4	4	7	2	2	0	0	0	0

Таблица 2 / Table 2

Исходы беременности после фетоскопии и лазерной коагуляции плацентарных анастомозов при фето-фетальном трансфузионном синдроме (ФФТС), n (%)
Pregnancy outcomes after fetoscopy and laser coagulation of placental anastomosis in fetofetal transfusion syndrome (FFTS), n (%)

Стадии ФФТС / FFTS stage	Двое живых детей / Two live newborns	Один живой ребенок / One live newborn	Выживаемость одного или двух плодов / One or two newborns survived	Излитие околоплодных вод, включая выкидыш / Amniorrhea, including miscarriage	Внутриутробная гибель плодов / Intrauterine foetal demise	Неблагоприятный исход / Poor outcome
Всего / Total	22 (48,8)	12 (26,6)	34 (75,5)	4 (8,9)	7 (15,6)	11 (24,5)
II	5 (11,1)	2 (4,4)	7 (15,6)	0	1 (2,2)	1 (2,2)
III	13 (28,8)	9 (20,0)	22 (48,8)	4 (8,9)	3 (6,7)	7 (15,6)
IV	1 (2,2)	0	1 (2,2)	0	0	0
TAPS	3 (6,7)	1 (2,2)	4 (8,9)	0	3 (6,7)	3 (6,7)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов в сроке гестации 19,6 ± 2,1 недели позволяет пролонгировать беременность в среднем на 13 недель. Эффективность фетальной хирургии (положительный исход беременности) составляет 75,5%. Установлено, что количество осложнений зависит от типа и стадии фето-фетального

трансфузионного синдрома (ФФТС). При III стадии ФФТС неблагоприятный исход беременности регистрируется значительно чаще, чем при II стадии.

Таким образом, число осложнений зависело от типа и тяжести ФФТС, наибольшее количество осложнений в раннем послеоперационном периоде наблюдалось при ФФТС III стадии (TOPS) и синдроме анемии-полицитемии (TAPS).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Smits J., Monden C. *Twinning across the developing world*. *PLoS One*. 2011; 6(9): e25239. DOI: 10.1371/journal.pone.0025239
2. Fischbein R., Nicholas L., Aultman J. et al. *Twin-twin transfusion syndrome screening and diagnosis in the United States: a triangulation design of patient experiences*. *PLoS One*. 2018; 13(7): e0200087. DOI: 10.1371/journal.pone.0200087
3. Chon A., Chavira E., Wilson M. et al. *The impact of laser surgery on angiogenic and anti-angiogenic factors in twin-twin transfusion syndrome: a prospective study*. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2018; 31(8): 1085–91. DOI: 10.1080/14767058.2017.1309020
4. Barbosa M.M., Martins Santana E.F., Milani H.G.F. et al. *Fetoscopic laser photocoagulation for twin-to-twin transfusion syndrome treatment: initial experience in tertiary reference center in Brazil*. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2018; 61(4): 461–7. DOI: 10.5468/ogs.2018.61.4.461
5. Djaafri F., Stirnemann J., Mediouni I. et al. *Twin-twin transfusion syndrome — what we have learned from clinical trials*. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2017; 22(6): 367–75. DOI: 10.1016/j.siny.2017.08.005
6. McWhirter A., Speranza R.J., Thompson J.A. et al. *Fetoscopic laser coagulation vs. expectant management for stage I twin-twin transfusion syndrome*. *Obstet. Gynecol.* 2019; 133(suppl.): S13. DOI: 10.1097/01.AOG.0000559360.19593.74
7. Murata S., Nakata M. *Perinatal outcomes following preferential modified sequential selective laser photocoagulation surgery for twin-twin transfusion syndrome*. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015; 46(suppl.1): S92. DOI: 10.1002/uog.15223
8. Stirnemann J., Djaafri F., Kim A. *Preterm premature rupture of membranes is a collateral effect of improvement in perinatal outcomes following fetoscopic coagulation of chorionic vessels for twin-twin transfusion syndrome: a retrospective observational study of 1092 cases*. *BJOG.* 2017; 125(9): 1154–62. DOI: 10.1111/1471-0528.15147
9. Yücel A., Uygur D. *Fetoscopic laser coagulation in twin-twin transfusion syndrome: case series*. *Gynecol. Obstet. Reprod. Med.* 2017; 24(1). DOI: 10.21613/GORM.2016.685
10. Бугеренко А.Е., Щербаква Л.Н., Суханова Д.И. и др. *Методика Соломона при оперативном лечении синдрома фето-фетальной трансфузии. Вопросы гинекологии, акушерства и перина-*
11. Косовцова Н.В., Башмакова Н.В., Маркова Т.В. и др. *Селективный фетотид при осложненном течении беременности монохориальной двойней или дихориальной тройней с использованием лазерной коагуляции сосудов пуповины. Российский вестник акушера-гинеколога.* 2016; 16(1): 45–50. [Kosovtsova N.V., Bashmakova N.V., Markova T.V. et al. *Selective feticide in complicated monochorionic twin or dichorionic triplet pregnancies applying laser coagulation of umbilical cord vessels*. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2016; 16(1): 45–50. (in Russian)]. DOI: 10.17116/rosakush201616145-50
12. Quintero R., Morales W., Allen M. et al. *Staging of twin-twin transfusion syndrome*. *J. Perinatol.* 1999; 19(8 Pt 1): 550–5. DOI: 10.1038/sj.jp.7200292
13. Diehl W., Diemert A., Grasso D. et al. *Fetoscopic laser coagulation in 1020 pregnancies with twin-twin transfusion syndrome demonstrates improvement in double-twin survival rate*. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017; 50(6): 728–35. DOI: 10.1002/uog.17520
14. Sago H., Ishii K., Sugibayashi R. et al. *Fetoscopic laser photocoagulation for twin-twin transfusion syndrome*. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2018; 44(5): 831–9. DOI: 10.1111/jog.13600
15. Сичинава Л.Г. *Многоплодие. Современные подходы к тактике ведения беременности. Акушерство, гинекология и репродукция.* 2014; 8(2): 131–8. [Sichinava L.G. *Current approaches to management of multiple pregnancies*. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2014; 8(2): 131–8. (in Russian)]
16. Robyr R., Boulvain M., Lewi L. et al. *Cervical length as a prognostic factor for preterm delivery in twin-to-twin transfusion syndrome treated by fetoscopic laser coagulation of chorionic plate anastomoses*. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2004; 25(1): 37–41. DOI: 10.1002/uog.1798
17. Lecointre L., Sananes N., Weingertner A. et al. *Fetoscopic laser coagulation for twin-twin transfusion syndrome before 17 weeks' gestation: laser data, complications and neonatal outcome*. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2014; 44(3): 299–303. DOI: 10.1002/uog.13375

Поступила / Received: 19.01.2021

Принята к публикации / Accepted: 19.02.2021



Первый опыт применения плевроамниального шунтирования

Н.В. Косовцова, Н.В. Башмакова, О.Н. Сытых, А.А. Гришкина

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: проанализировать собственный опыт плевроамниального шунтирования при неиммунной водянке плода с выраженным плевральным выпотом и сравнить его с данными зарубежных коллег.

Дизайн: ретроспективное исследование.

Материалы и методы. В ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» г. Екатеринбурга в 2019–2020 годах было 6 случаев внутриутробного гидроторакса у плода, при которых применялось плевроамниальное шунтирование. В 5 (83,3%) случаях имела место неиммунная водянка у плода с двусторонним гидротораксом и только в 1 (16,7%) случае гидроторакс был односторонним без последующего развития неиммунной водянки (вероятная этиология — недавно перенесенная пациенткой новая коронавирусная инфекция COVID-19). Выполнено полное клинико-лабораторное обследование всех женщин с уточнением состояния плода, проведены консультация детского хирурга, коллегиальное обсуждение дальнейшей акушерской тактики, и с целью профилактики летальной гипоплазии легких у плода было рекомендовано выполнение плевроамниального шунтирования. Каждой пациентке проведены кордоцентез, одностороннее плевроамниальное шунтирование стентом, разработанным в ФГБУ «Уральский НИИ ОММ».

Результаты. После дренирования одной плевральной полости у плодов с неиммунной водянкой в 3 (60%) случаях клиника водянки купировалась. Две пациентки родоразрешены в неотложном порядке путем кесарева сечения. У 2 детей была выраженная дыхательная недостаточность, они длительно получали лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии. У одного из них стент удален сразу после рождения, у другого он функционировал в течение 7 дней в качестве дренажа плевральной полости. В настоящий момент дети продолжают реабилитацию. В одном случае все признаки неиммунной водянки плода купировались через 14 дней после шунтирования, шунт удален сразу после рождения. Ребенок выписан домой на 4-е сутки.

У 2 (40%) плодов с неиммунной водянкой произошла экспульсия стента в течение 3 дней после шунтирования, выполнено преждевременное абдоминальное родоразрешение в интересах плода. Дети погибли в отделении реанимации и интенсивной терапии на 1-е и 2-е сутки. В случае одностороннего гидроторакса у плода через 5 суток после операции произошла экспульсия стента в амниотическую полость, после чего у плода вновь появились выраженный плевральный выпот и смещение органов средостения, поэтому пациентка была родоразрешена путем кесарева сечения. Ребенок умер в отделении реанимации на 2-е сутки.

Заключение. Применение отечественного стента позволило малоинвазивным способом провести операцию плевроамниального шунтирования у плодов. Эффективность применения плевроамниального шунтирования в ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава РФ составила 50%, что значительно меньше суммарной выживаемости по данным литературы (65,7%). В 50% случаев наблюдалось единственное осложнение — экспульсия стента, что свидетельствует о его недостаточной фиксации в плевральной полости. Это требует дальнейшей отработки технологии постановки стента и улучшения его конструкции.

Ключевые слова: гидроторакс, неиммунная водянка плода, плевроамниальное шунтирование.

Вклад авторов: Косовцова Н.В. — разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, редактирование рукописи, ответственность за целостность всех частей статьи; Башмакова Н.В. — редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи; Сытых О.Н. — статистическая обработка материала, выполнение работы по систематизации материала, написание текста рукописи; Гришкина А.А. — выполнение патолого-анатомических вскрытий, гистологические исследования.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Косовцова Н.В., Башмакова Н.В., Сытых О.Н., Гришкина А.А. Первый опыт применения плевроамниального шунтирования. Докт.ру. 2021; 20(1): 38–44. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-38-44



First Experience in Pleural-Amnion Grafting

N.V. Kosovtsova, N.V. Bashmakova, O.N. Sytykh, A.A. Grishkina

Ural Scientific and Research Institute of Mother and Child Protection of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Repin St., Ekaterinburg Russian Federation 620028

ABSTRACT

Study Objective: To analyse our own experience in pleural-amnion grafting for nonimmune hydrops fetalis with significant pleural effusion and to compare it with the experience of our foreign colleagues.

Косовцова Наталья Владимировна (**автор для переписки**) — д. м. н., заведующая отделом биофизических и лучевых методов исследований ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. <https://orcid.org/0000-0002-4670-798X>. E-mail: kosovcovan@mail.ru

Башмакова Надежда Васильевна — д. м. н., профессор, главный акушер-гинеколог Уральского федерального округа, заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий, главный научный сотрудник ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. <https://orcid.org/0000-0002-8091-9863>. E-mail: bashmakovanv@niiomm.ru

Сытых Ольга Николаевна — врач-ординатор ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. E-mail: osytykh@gmail.com

Гришкина Анастасия Александровна — научный сотрудник, врач-патологоанатом ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. E-mail: xutukus@mail.ru

Study Design: retrospective study.

Materials and Methods. In 2019–2020, in Ural Scientific and Research Institute of Mother and Child Protection (Ekaterinburg) we had 6 cases of antenatal foetal antenatal hydrothorax, where we used pleural-amnion grafting. In 5 (83.3%) cases we diagnosed nonimmune hydrops fetalis with bilateral hydrothorax; only in 1 (16.7%) case, hydrothorax was one-sided and did not develop into nonimmune hydrops fetalis (possible aetiology: recent COVID-19 infection in mother). All pregnant women underwent complete clinical and lab examination and foetus condition assessment; a paediatric surgeon was consulted; further obstetrician methods were discussed by a board of medical professional; and pleural-amnion grafting was recommended in order to prevent lethal foetal pulmonary hypoplasia. Each patient underwent cordocentesis, one-sided pleural-amnion grafting with a graft developed in Ural Scientific and Research Institute of Mother and Child Protection.

Study Results. Once one pleural cavity was drained, we recorded clinical improvements in 3 (60%) cases in foetuses with nonimmune hydrops fetalis. Two patients had urgent delivery with caesarean section. Their babies had marked respiratory distress and stayed in ICU for a long time. One newborn had the graft removed immediately after birth, the other remained with the functioning graft for 7 days to drain the pleural cavity. At the moment, the children are undergoing rehabilitation. In one case, all signs of nonimmune hydrops fetalis disappeared in 14 days post grafting; the graft was removed immediately after birth. The child was discharged on day 4.

2 (40%) foetuses with nonimmune hydrops fetalis had graft expulsion within 3 days post grafting; premature abdominal birth was performed for the benefit of the child. The newborns died in ICU on day 1 and day 2, respectively. In one-sided hydrothorax, the foetus had graft expulsion to the amniotic cavity on day 5 post surgery, after that the foetus had significant pleural effusion and mediastinal organs displacement, therefore the pregnant woman underwent caesarean section. The child died on day 2 in ICU.

Conclusion. Use of the graft made in Russia allowed minimally invasive surgery for antenatal pleural-amnion grafting. The efficiency of pleural-amnion grafting used by Ural Scientific and Research Institute of Mother and Child Protection was 50%; it is significantly lower than the cumulative survival described in publications (65.7%). In 50% of cases, the only complication was graft expulsion because of inadequate graft attachment in pleural cavity. The method requires refining as regards graft placement and structural improvements.

Keywords: hydrothorax, nonimmune hydrops fetalis, pleural-amnion grafting.

Contributions: Kosovtsova, N.V. — study concept and design, information collection and preparation, manuscript editing, cohesion of all parts of the article; Bashmakova, N.V. — manuscript editing, approval of the final article version; Sytykh, O.N. — statistical processing of information, information systematisation, manuscript preparation; Grishkina, A.A. — post-mortem examinations, histology.

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

For citation: Kosovtsova N.V., Bashmakova N.V., Sytykh O.N., Grishkina A.A. First Experience in Pleural-Amnion Grafting. Doctor.Ru. 2021; 20(1): 38–44. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-38-44

ВВЕДЕНИЕ

Плевральный выпот у плода (гидро-/хилоторакс) — скопление жидкости (лимфы) в одной или двух плевральных полостях, которое диагностируется во втором триместре беременности или в начале третьего [1]. Частота врожденного плеврального выпота у новорожденных колеблется от 1 : 10 000 до 1 : 15 000 случаев [2].

Впервые ультразвуковой диагноз внутриутробного гидроторакса описал В. Carroll в 1977 г. У пациентки, предъявившей жалобы на отсутствие шевелений плода в течение 2 дней, по данным УЗИ, зафиксированы внутриутробная гибель плода, многоводие, левосторонний гидроторакс со смещением средостения вправо; по данным фетометрии, размеры плода превышали норму для гестационного возраста. При аутопсии были найдены двусторонний гидроторакс (больше слева), выраженная гипоплазия левого легкого [3].

Гидроторакс у плода может быть как одно-, так и двусторонним, однако двустороннее поражение встречается чаще [4]. Плевральный выпот у плода также можно классифицировать как первичный и вторичный. Первичный хилоторакс характеризуется накоплением лимфы в грудных полостях в результате аномалий развития лимфатической системы. Хилоторакс, как правило, односторонний. Вторичный фетальный гидроторакс чаще возникает вследствие иммунной и неиммунной водянки плода, инфекционных поражений, врожденных пороков развития легких (кистозных аденоматозных мальформаций, бронхолегочной секвестрации или врожденной диафрагмальной грыжи), врожденных пороков сердца, хромосомных аномалий [5].

Односторонний плевральный выпот может стать причиной неиммунной водянки у плода — при смещении органов средостения снижается венозный возврат, возникает застойная сердечная недостаточность, а затем и неиммунная водянка у плода [6].

Существует несколько вариантов развития заболевания у плодов с гидротораксом. Возможно нарастание количест-

ва плеврального выпота с прогрессированием гипоплазии легких плода и развитием неиммунной водянки либо сохранение объема выпота на прежнем уровне или спонтанное его разрешение [4, 7].

По литературным данным, двусторонний плевральный выпот у плода, появившийся в сроке беременности менее 30 недель, в сочетании с асцитом и отеком кожи является неблагоприятным прогностическим признаком для жизни и здоровья плода [8–12]. Отсутствие лечения значительно ухудшает прогноз в связи с формированием гипоплазии легких [13]. Своевременная внутриутробная декомпрессия легких улучшает исход заболевания [4, 8, 9, 14].

Наиболее частой причиной смерти новорожденных, перенесших внутриутробный гидроторакс, является дыхательная недостаточность вследствие легочной гипоплазии. По мере нарастания объема плеврального выпота увеличивается компрессия легкого, что препятствует его нормальному развитию.

После рождения и освобождения плевральных полостей от транссудата альвеолы легких новорожденного не «расправляются» в силу их несостоятельности. Функция легких значительно нарушена. Развивается дыхательная недостаточность, тяжесть которой зависит от степени легочной гипоплазии.

Выраженная дыхательная недостаточность приводит к летальному исходу в неонатальном периоде, несмотря на проводимые реанимационные мероприятия [15]. При вскрытии плодов визуализируются уменьшенные в объеме, недостаточно развитые легкие (рис. 1, 2). При гистологическом исследовании обнаруживаются агенезия респираторного отдела легких, респираторных бронхиол, альвеолярных ходов и альвеол, врожденные бронхоэктазы, гипоплазия сосудистой сети и кистозная дисплазия легких [16].

Основным методом диагностики гидроторакса у плода является УЗИ. При обследовании визуализируется скопление жидкости в плевральных полостях (рис. 3).

При формировании внутриутробной гипоплазии легких кровотоков в паренхиме легких не определяется либо резко

Рис. 1. Летальная гипоплазия легкого у новорожденного с неиммунной водяянкой. Гестационный возраст — 32–33 недели. *Иллюстрация Косовцовой Н.В.*

Fig. 1. Lethal pulmonary hypoplasia in a foetus with nonimmune hydrops fetalis. Gestational age: 32–33 weeks. *Image courtesy of N.V. Kosovtsova*

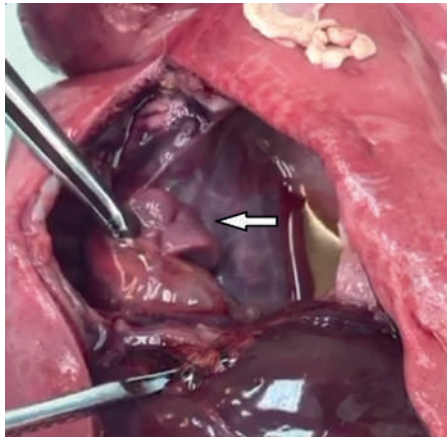
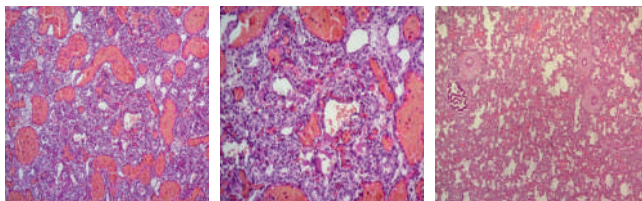


Рис. 2. Гипоплазия легкого. Микропрепараты. *Иллюстрация Гришкиной А.А.*

Fig. 2. Pulmonary hypoplasia. Slides. *Image courtesy of A.A. Grishkina*



снижен, индекс резистентности в легочных артериях значительно увеличивается (рис. 4).

Вследствие высокого риска формирования гипоплазии легких при внутриутробном выявлении гидроторакса требуется госпитализация пациентки в перинатальный центр третьей группы, где специалисты владеют методами внутриутробной хирургии. Необходимо выполнить полное клинико-лабораторное обследование беременной, оценить состояние плода в динамике, провести инвазивную диагностику для уточнения причин фетального плеврального выпота, при возможности выполняется МРТ.

При значительном уровне выпота в плевральных полостях, отрицательной динамике при ультразвуковом обследовании, отсутствии признаков анемии, инфекции у плода, сочетанных врожденных пороков развития для симптоматического лечения необходимо опорожнение плевральной полости. Решение о выполнении внутриутробного вмешательства принимается исключительно пренатальным консилиумом, в состав которого входят акушеры-гинекологи, фетальный хирург, детский хирург, анестезиолог-реаниматолог. Необходимо информировать пациентку о наличии гидроторакса у плода, методах его коррекции, возможных осложнениях и получить письменное оформленное согласие на внутриутробное оперативное лечение.

В настоящий момент существуют два метода коррекции гидроторакса у плода: торакоцентез и плевроамниальное шунтирование.

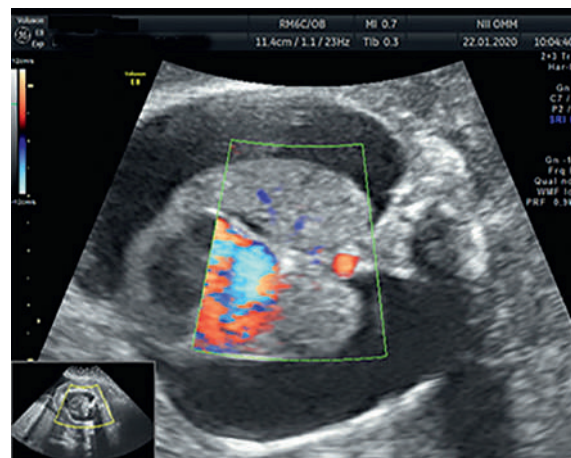
Рис. 3. Ультразвуковая картина двустороннего гидроторакса у плода. *Иллюстрация Косовцовой Н.В.*

Fig. 3. Ultrasound presentation of bilateral foetal hydrothorax. *Image courtesy of N.V. Kosovtsova*



Рис. 4. Отсутствие кровотока в легких в режиме направленного энергетического доплера, внутриутробный гидроторакс у плода. *Иллюстрация Косовцовой Н.В.*

Fig. 4. No lung blood flow in directional power doppler mode, antenatal foetal hydrothorax. *Image courtesy of N.V. Kosovtsova*



Торакоцентез — процедура пункции плевральной полости плода, выполняется под ультразвуковым контролем. В асептических условиях с целью обездвиживания и обезболивания плода в вену пуповины вводятся пипекурония бромид (0,1 мг на 1 кг веса) и фентанил (10 мкг на кг веса). Затем по срединноподмышечной линии, на уровне гидроторакса, в плевральную полость вводят иглу 18–22 G и аспирируют ее содержимое [17]. Определяют характер трансудата, проводят его бактериологическое и вирусологическое исследования. После манипуляции выполняется контроль количества плеврального выпота в динамике. При нарастании объема жидкости в плевральной полости процедуру повторяют.

Торакоцентез технически проще, чем плевроамниальное шунтирование. Необходимость в повторных вмешательствах является серьезным недостатком этого метода лечения.

Плевроамниальное шунтирование предполагает установку стента в одну или две плевральные полости для оттока

жидкости. Стент с двух сторон имеет пигтейлы (завитки), препятствующие его миграции. Технически плевроамниальное шунтирование выполняется следующим образом: после обездвиживания и обезболивания плода в его плевральную полость вводится интродьюсер, по нему проводится кондуктор со стентом, который затем размещают так, чтобы один конец был в плевральной, а второй — в амниотической полости. Спирали пигтейла заворачиваются, что ограничивает дальнейшее движение стента (рис. 5).

Далее производится ультразвуковой контроль с оценкой эффективности данной процедуры и состояния плода. Возможные осложнения плевроамниального шунтирования — смещение (экспульсия) стента из рабочей зоны в плевральную или амниотическую полость, обвитие пигтейлом стента ручки плода, преждевременное излитие околоплодных вод, дистресс плода, хориоамнионит [11, 18–20].

Преимущество плевроамниального шунтирования в том, что этот метод является малоинвазивным, точным, минимизируется риск повторных вмешательств, обеспечивает постоянный выход выпота из плевральной полости в амниотическую, что снижает компрессию легких плода. Применение плевроамниального шунтирования повышает выживаемость плода и улучшает прогноз после рождения за счет профилактики летальной гипоплазии легких [11, 19–23].

Цель исследования: проанализировать собственный опыт плевроамниального шунтирования при неиммунной водянке плода с выраженным плевральным выпотом и сравнить его с данными зарубежных коллег.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» г. Екатеринбург в 2019–2020 годах было 6 случаев внутриутробного гидроторакса у плода, при которых применялось плевроамниальное шунтирование.

Все пациентки (n = 6) были старше 30 лет (средний возраст — 35 лет), у каждой из них в анамнезе отмечены одни срочные роды здоровыми детьми. У 50% пациенток внутриутробный гидроторакс обнаружен на сроке беременности 27–28 недель, у 50% — 31–34 недели (средний гестационный возраст при плевроамниальном шунтировании — 30 недель).

Рис. 5. Расположение пигтейлов при плевроамниальном шунтировании. Иллюстрация

Косовцовой Н.В.

Fig. 5. Pig tail arrangement in pleural-amnion grafting. Image courtesy of N.V. Kosovtsova



В 5 (83,3%) случаях имела место неиммунная водянка у плода с двусторонним гидротораксом и только в 1 (16,7%) случае гидроторакс был односторонним без последующего развития неиммунной водянки (вероятная этиология — недавно перенесенная пациенткой новая коронавирусная инфекция COVID-19).

Во всех случаях, по данным УЗИ, отмечались выраженное уменьшение легких в размерах, снижение легочного кровотока. Выполнено полное клинико-лабораторное обследование всех женщин с уточнением состояния плода, проведены консультация детского хирурга, коллегиальное обсуждение дальнейшей акушерской тактики, и с целью профилактики летальной гипоплазии легких у плода было рекомендовано выполнение плевроамниального шунтирования.

В 100% случаев перед операцией осуществлялась профилактика синдрома дыхательных расстройств новорожденных, брался мазок из влагалища на микрофлору и бактериологический посев из цервикального канала, и только после получения нормальных результатов выполнялась операция.

Каждой пациентке проведены кордоцентез, одностороннее плевроамниальное шунтирование. Устанавливался отечественный плевроамниальный шунт 3Fr, 49 мм, разработанный в ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава РФ, изготовленный из силиконовой трубки с наружным диаметром $1,05 \pm 0,03$ мм и внутренним диаметром $0,55 \pm 0,03$ мм (Патент № 2728944 от 03.08.2020 г.). Каждая пациентка после выполнения операции прошла курс антибактериальной терапии препаратом широкого спектра действия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После дренирования одной плевральной полости у плодов с неиммунной водянкой в 3 (60%) случаях клиника водянки купировалась, гидроторакс во второй плевральной полости значительно уменьшился. При УЗИ отмечались увеличение объема легочной ткани, улучшение кровотока в легких. В одном случае из трех после операции значительно улучшилось состояние легких плода, но через 3 недели после операции произошло преждевременное излитие околоплодных вод. В другом случае после плевроамниального шунтирования наблюдалась положительная динамика, купировались явления неиммунной водянки, гидроторакс значительно уменьшился, однако через 7 дней после шунтирования отмечена тенденция к брадикардии у плода.

Обе пациентки родоразрешены в неотложном порядке путем кесарева сечения. У детей была выраженная дыхательная недостаточность, они длительно получали лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТН). У одного из них стент удален сразу после рождения, у другого он функционировал в течение 7 дней в качестве дренажа плевральной полости (рис. 6). В настоящий момент дети продолжают реабилитацию.

В одном случае все признаки неиммунной водянки плода купировались через 14 дней после шунтирования, и беременность закончилась срочными оперативными родами в 39–40 недель после плевроамниального шунтирования (рис. 7, 8). Респираторных расстройств у ребенка не было. Шунт удален сразу после рождения. Ребенок выписан домой на 4-е сутки.

У 2 (40%) плодов с неиммунной водянкой произошла экспульсия стента в течение 3 дней после шунтирования, выполнено преждевременное абдоминальное родоразрешение в интересах плода. Дети погибли в ОРИТН на 1-е и 2-е сутки.

Рис. 6. Стент, функционирующий в качестве дренажа после рождения ребенка. *Иллюстрация Сытых О.Н.*

Fig. 6. Graft used for drainage after birth. *Image courtesy of O.N. Sytykh*



Рис. 7. Стент, установленный в сроке беременности 32 недели. *Иллюстрация Косовцовой Н.В.*

Fig. 7. Graft placed on week 32 of pregnancy. *Image courtesy of N.V. Kosovtsova*



В случае одностороннего гидроторакса у плода вследствие перенесенной матерью вирусной инфекции через 5 суток после операции произошла экспульсия стента в амниотическую полость, после чего у плода вновь появились выраженный плевральный выпот и смещение органов средостения, поэтому пациентка была родоразрешена путем кесарева сечения на сроке беременности 34–35 недель. Ребенок умер в отделении реанимации на 2-е сутки. Причины гибели — вирусное поражение легких, выраженный респираторный дистресс-синдром.

ОБСУЖДЕНИЕ

С целью определения эффективности применения плевроамниального шунтирования как метода профилактики летальной гипоплазии легких при вторичном гидротораксе и влияния данной операции на исход беременности и сравнения собственных результатов с данными литературы проведен поиск информации в базе данных PUBMED. Проанализированы 8 статей за 2010–2019 гг.

Рис. 8. Новорожденный с плевроамниальным шунтом после родоразрешения. *Иллюстрация Косовцовой Н.В.*

Fig. 8. Newborn with a pleural-amnion graft after birth. *Image courtesy of N.V. Kosovtsova*



По данным литературы, выполнено 391 плевроамниальное шунтирование. У 260 (66,5%) плодов гидроторакс являлся признаком неиммунной водянки, у 131 (33,5%) он был изолированным. Средний гестационный возраст плодов, у которых выполнено плевроамниального шунтирование, составил 27 неделю 2 дня.

Описаны следующие осложнения этой процедуры: смещение шунта в плевральную либо амниотическую полость, нарушение его функции, дистресс плода, преждевременное излитие околоплодных вод, хориоамнионит, в одном случае зафиксировано ранение пуповины троакаром. Внутриутробно погибли 13,8% плодов, несмотря на проведенное лечение, в том числе от перечисленных осложнений. Средний срок родоразрешения — 33–34 недели гестации.

В результате внутриутробного лечения гидроторакса методом плевроамниального шунтирования родились 355 (90,8%) живых детей. Практически во всех источниках указано, что большинству детей потребовалось длительное лечение в ОРИТ с дальнейшей реабилитацией. Смертность в неонатальном периоде составила 27,6%. Пережили неонатальный период 257 (72,4%) детей.

Итоговая эффективность плевроамниального шунтирования, по данным иностранных авторов, составила 65,7% (табл.).

Таким образом, плевроамниальное шунтирование как метод лечения неиммунной водянки и профилактики фатальной гипоплазии легких, по опыту зарубежных коллег, показывает хорошие результаты в отношении выживаемости таких плодов во внутриутробном и неонатальном периодах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременное выполнение плевроамниального шунтирования позволяет предотвратить летальную гипоплазию легких у плода, купирует проявления неиммунной водянки плода, что улучшает исход в постнатальном периоде. Во всех случаях экспульсии стентов исход беременности был неблагоприятным.

Метод плевроамниального шунтирования обеспечивает выход трансудата из плевральной полости в амниотическую, снижение внутригрудного давления, в связи с чем кровотоков

Причины, сроки плевроамниального шунтирования, сроки родоразрешения, исходы и осложнения, описанные в зарубежной литературе с 2010 по 2018 г. [11, 20, 24–29]
Reasons and time frames for pleural-amnion grafting, delivery time, outcomes, and complications described in foreign publications in 2010–2018 [11, 20, 24–29]

Параметры / Parameter	Y. Yinon, 2010	S.B. White, 2014	Y. Takahashi, 2012	A.H. Chon, 2019	M. Mallmann, 2017	W. Peranteau, 2015	J.M. Pellegrinelli, 2012	B.D. Jeong, 2015
Количество ПАШ / PAG number	88	5	24	29	78	75	27	65
Этиология плеврального выпота / Causes of pleural effusion: • НИВП / NIHF; • без НИВП / no NIHF	59 29	5 0	17 7	29 0	28 50	52 23	20 7	50 15
Гестационный возраст при ПАШ, нед / Gestational age at PAG, weeks	27,6 (18,0–37,0)	28,0 (25,1–31,2)	27,4 (27,4–34,8)	27,6 (20,3–36,9)	26,5 (16,0–33,0)	25,0 (18,0–33,0)	27,0 (18,0–33,0)	28,3 (18,5–34,1)
Осложнения / Complications	СШ, дистресс плода, ранение пуповины, ПИОВ / GD, foetal distress, umbilical damage, premature amniorrhea	СШ, нарушение функции шунта / GD, graft malfunction	СШ / GD	NA	СШ, ХА, ПИОВ / GD, CA, premature amniorrhea	NA	Дистресс плода, ПИОВ / Foetal distress, premature amniorrhea	NA
Родились живыми / Live births	74	5	24	29	69	70	21	63
Срок родов, нед / Delivery dates, weeks	34,2 (19,3–41,6)	32,1 (30,1–37,2)	34,8 (32,0–36,9)	35,7 (25,4–41,0)	33,4 (23,0–40,0)	36,0 (25,0–40,0)	34,0 (27,0–39,0)	33,6 (26,2–40,0)
<i>Исходы / Outcomes</i>								
Неонатальная смертность / Neonatal mortality, n (%)	22 (29,7)	0	5 (20,8)	8 (27,6)	23 (33,3)	19 (27,1)	7 (33,3)	14 (22,2)
Выжили / Survivors, n (%)	52 (70,3)	5 (100,0)	19 (79,2)	21 (72,4)	46 (66,7)	51 (72,9)	14 (66,7)	49 (77,8)
Выжили после НИВП, n (% от количества живорожденных) / NIHF survivors, n (% of live births)	31 (41,9)	5 (100,0)	12 (50,0)	21 (72,4)	NA	NA	NA	35 (55,6)

Примечание: НИВП — неиммунная водянка плода, ПАШ — плевроамниальное шунтирование, ПИОВ — преждевременное излитие околоплодных вод, СШ — смещение шунта, ХА — хориоамнионит, NA — нет информации.

Note: NIHF: nonimmune hydrops fetalis; PAG: pleural-amnion grafting; GD: graft displacement; CA: chorioamnionitis; NA: not available.

в легких плода улучшается, и это позволяет легочной ткани развиваться. После нормализации расположения органов грудной клетки нормализуется венозный возврат и купируются застойная сердечная недостаточность и водянка плода.

Данная операция является наиболее безопасным и эффективным методом удаления фетального плеврального

выпота и может применяться для купирования гидроторакса, в том числе при неиммунной водянке у плода.

Применение отечественного стента позволило малоинвазивным способом провести операцию плевроамниального шунтирования у плодов. Эффективность плевроамниального шунтирования в ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава

России составила 50%, что значительно меньше суммарной выживаемости по данным литературы (65,7%). В 50% случаев наблюдалось единственное осложнение — экспульсия

стенда, что свидетельствует о его недостаточной фиксации в плевральной полости. Это требует дальнейшей отработки технологии постановки стенда и улучшения его конструкции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ruano R., Ramalho A.S., Cardoso A.K. et al. Prenatal diagnosis and natural history of fetuses presenting with pleural effusion. *Prenat. Diagn.* 2011; 31(5): 496–9. DOI: 10.1002/pd.2726
- Longaker M.T., Laberge J.M., Dansereau J. et al. Primary fetal hydrothorax: natural history and management. *J. Pediatr. Surg.* 1989; 24(6): 573–6. DOI: 10.1016/s0022-3468(89)80509-3
- Carroll B. Pulmonary hypoplasia and pleural effusions associated with fetal death in utero: ultrasonic findings. *Am. J. Roentgenol.* 1977; 129(4): 749–50. DOI: 10.2214/ajr.129.4.749
- Rustico M.A., Lanna M., Coviello D. et al. Fetal pleural effusion. *Prenat. Diagn.* 2007; 27(9): 793–9. DOI: 10.1002/pd.1768
- Cao L., Du Y., Wang L. Fetal pleural effusion and Down syndrome. *Intractable Rare Dis. Res.* 2017; 6(3): 158–62. DOI: 10.5582/irdr.2017.010282.
- Ромеро Р., Пилу Дж., Джентли Ф. и др. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития. М.: Медицина; 1994. 447 с. [Romero R., Pilu J., Genti F. et al. Antenatal diagnosis of congenital malformations. М.: Medicine; 1994. 447 p. (in Russian)]
- Trocado V., Coutinho-Borges J.P., Carlos-Alves M. et al. Fetal primary hydrothorax with spontaneous resolution. *Case Rep. Womens Health.* 2017; 15 :6–7. DOI: 10.1016/j.crwh.2017.06.001
- Wada S., Jwa S.C., Yumoto Y. et al. The prognostic factors and outcomes of primary fetal hydrothorax with the effects of fetal intervention. *Prenat. Diagn.* 2017; 37(2): 184–92. DOI: 10.1002/pd.4989
- Nakayama A., Oshiro M., Yamada Y. et al. Prognostic factors of hydrops fetalis with pleural effusion. *Pediatr. Int.* 2017; 59(10): 1053–7. DOI: 10.1111/ped.13357
- Yumoto Y., Jwa S.C., Wada S. et al. The outcomes and prognostic factors of fetal hydrothorax associated with trisomy 21. *Prenat. Diagn.* 2017; 37(7): 686–92. DOI: 10.1002/pd.5066
- Mallmann M.R., Graham V., Rösing B. et al. Thoracoamniotic shunting for fetal hydrothorax: predictors of intrauterine course and postnatal outcome. *Fetal Diagn. Ther.* 2017; 41(1): 58–65. DOI: 10.1159/000446110
- Witlox R.S.G.M., Klumper F.J.C.M., Te Pas A.B. et al. Neonatal management and outcome after thoracoamniotic shunt placement for fetal hydrothorax. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal. Ed.* 2018; 103(3): F245–9. DOI: 10.1136/archdischild-2016-311265
- Gregory C.L., Wright J., Schwarz J. et al. A review of fetal thoracoamniotic and vesicoamniotic shunt procedures. *J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs.* 2012; 41(3): 426–33. DOI: 10.1111/j.1552-6909.2012.01354.x
- Petersen S., Kaur R., Thomas J.T. et al. The outcome of isolated primary fetal hydrothorax: a 10-year review from a tertiary center. *Fetal Diagn. Ther.* 2013; 34(2): 69–76. DOI: 10.1159/000351855
- Lauria M.R., Gonik B., Romero R. Pulmonary hypoplasia: pathogenesis, diagnosis, and antenatal prediction. *Obstet. Gynecol.* 1995; 86(3): 466–75. DOI: 10.1016/0029-7844(95)00195-W
- Fujioka K., Morioka I., Nishida K. et al. Pulmonary hypoplasia caused by fetal ascites in congenital cytomegalovirus infection despite fetal therapy. *Front. Pediatr.* 2017; 5: 241. DOI: 10.3389/fped.2017.00241
- Kuo Y.-L., Chan T.-F. Treatment of unilateral fetal pleural effusion by intrauterine thoracocentesis. *Taiwanese J. Obstet. Gynecol.* 2012; 51(2): 303–4. DOI: 10.1016/j.tjog.2012.04.028
- Nassr A.A., Ruano R., Espinoza J. et al. Successful in utero percutaneous fetoscopic release of a wrapped pleuro-amniotic shunt around the fetal arm: case report and review of the literature. *Fetal Diagn. Ther.* 2018; 43(2): 156–60. DOI: 10.1159/000450606
- Burjonrappa S., Chavez M. Repeat thoraco-amniotic shunt placement to treat fetal pleural effusion due to pulmonary. *J. Fetal Surg.* 2017; 1(1): 1–5.
- White S.B., Tutton S.M., Rilling W.S. et al. Percutaneous in utero thoracoamniotic shunt creation for fetal thoracic abnormalities leading to nonimmune hydrops. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2014; 25(6): 889–94. DOI: 10.1016/j.jvir.2014.02.009
- Nowakowska D., Gaj Z., Grzesiak M. et al. Successful treatment of fetal bilateral primary chylothorax — report of the two cases. *Ginekol. Pol.* 2014; 85(9): 708–12.
- Chaveeva P., Stratieva V., Shivachev H. et al. Fetal therapy: intrauterine thoraco-amniotic shunting in macrocystic type cystic adenomatoid malformation of the lung: review of the literature and case report. *Akush. Ginekol. (Sofia).* 2016; 55(suppl.1 Pt.2): 15–19.
- Wei X., Meng M., Zou G. et al. Perinatal outcomes of thoraco-amniotic shunting for severe primary fetal hydrothorax. *Zhonghua Fu Chan KeZaZhi.* 2018; 53(9): 590–4. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2018.09.002
- Yinon Y., Grisaru-Granovsky S., Chaddha V. R. et al. Perinatal outcome following fetal chest shunt insertion for pleural effusion. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2010; 36(1): 58–64. DOI: 10.1002/uog.7507
- Takahashi Y., Kawabata I., Sumie M. et al. Thoracoamniotic shunting for fetal pleural effusions using a double-basket shunt. *Prenat. Diagn.* 2012; 32(13): 1282–7. DOI: 10.1002/pd.3994
- Pellegrinelli J.M., Kohler A., Kohler M. et al. Prenatal management and thoracoamniotic shunting in primary fetal pleural effusions: a single centre experience. *Prenat. Diagn.* 2012; 32(5): 467–71. DOI: 10.1002/pd.3840
- Jeong B.D., Won H.S., Lee M.Y. et al. Perinatal outcomes of fetal pleural effusion following thoracoamniotic shunting. *Prenat. Diagn.* 2015; 35(13): 1365–70. DOI: 10.1002/pd.4709
- Chon A.H., Chmait H.R., Korst L.M. et al. Long-term outcomes after thoracoamniotic shunt for pleural effusions with secondary hydrops. *J. Surg. Res.* 2019; 233: 304–9. DOI: 10.1016/j.jss.2018.08.022
- Peranteau W.H., Adzick N.S., Boelig M.M. et al. Thoracoamniotic shunts for the management of fetal lung lesions and pleural effusions: a single-institution review and predictors of survival in 75 cases. *J. Pediatr. Surg.* 2015; 50(2): 301–5. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.11.019

Поступила / Received: 18.01.2021

Принята к публикации / Accepted: 12.02.2021



Окислительно-антиоксидантный статус крови новорожденных после кесарева сечения при программе ускоренного восстановления

Д.Р. Меджидова¹, Е.М. Шифман², А.У. Черкесова¹, Д.У. Черкесова¹

¹ ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, Республика Дагестан, г. Махачкала

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: провести сравнительный анализ окислительно-антиоксидантного статуса и окисляемости белков у новорожденных после кесарева сечения (КС) при использовании у родильниц программы ускоренного выздоровления (ПУВ) и при их традиционном ведении в периоперационном периоде.

Материалы и методы. Обследованы две группы новорожденных: I-я группа (контрольная, n = 38) включала младенцев, рожденных путем КС при традиционном ведении периоперационного периода, когда антибиотикотерапия родильницы проводилась интраоперационно после пережатия пуповины и предоперационное голодание длилось более 8 часов; II-я группа (сравнения, n = 43) включала детей, рожденных с помощью КС при ведении периоперационного периода у родильниц по ПУВ с употреблением углеводного напитка за 2 часа до операции и введением антибиотика (цефазолина 2 г) за 30 минут до операции. В плазме пуповинной крови и мембранах эритроцитов определяли содержание гидроперекисей липидов (ГЛ), малонового диальдегида, витамина E, SH- и карбонильных групп белков.

Результаты. Показано, что у новорожденных обеих групп фоновый уровень ГЛ в плазме выше, чем в мембранах эритроцитов, а содержание малонового диальдегида в мембранах эритроцитов значительно превышало таковое в плазме крови (p < 0,05). Использование технологии ускоренного выздоровления при КС не повлияло на концентрации ГЛ и малонового диальдегида. У новорожденных обеих групп, в отличие от родильниц, не выявлены признаки окислительного стресса. Применение технологии ускоренного выздоровления привело к активации у новорожденных антиоксидантной защиты тиоловых соединений, что выразилось в снижении уровней SH-групп с 66,33 (13,93) до 59,74 (9,44) нмоль/мл. Содержание поверхностных и скрытых SH- и карбонильных групп белков не зависело от технологии ведения периоперационного периода и не различалось в группах исследования.

Заключение. На основании сравнения показателей окислительно-антиоксидантной системы пуповинной крови детей, рожденных в результате КС при традиционном ведении периоперационного периода и при применении ПУВ, можно сделать заключение, что у новорожденных обеих групп отсутствуют признаки окислительного стресса. Высокий уровень антиоксидантной защиты в обоих пулах крови новорожденных, вероятно, является фактором, лимитирующим развитие окислительного стресса.

Ключевые слова: антиоксидантная система, абдоминальное родоразрешение, новорожденные, перекисное окисление липидов, периоперационный период, программа ускоренного выздоровления, пуповинная кровь.

Вклад авторов: Меджидова Д.Р. — разработка дизайна исследования, сбор клинического материала, обследование пациентов, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных; Шифман Е.М. — написание текста, статистическая обработка данных, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Черкесова А.У. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста; Черкесова Д.У. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста, анализ и интерпретация данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Меджидова Д.Р., Шифман Е.М., Черкесова А.У., Черкесова Д.У. Окислительно-антиоксидантный статус крови новорожденных после кесарева сечения при программе ускоренного восстановления. Доктор.Ру. 2021; 20(1): 45–49. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-45-49

Blood Oxidative-Antioxidant Status of Newborns in Case of Caesarean Section: Accelerated Recovery Program

D.R. Medzhidova¹, E.M. Shifman², A.U. Cherkesova¹, D.U. Cherkesova¹

¹ Dagestan State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Science and Higher Education; 1 Lenin Square, Republic of Dagestan, Makhachkala, Russian Federation 367000

² M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Clinical Research Institute; 61/2 Shchepkin St., Moscow, Russian Federation 129110

ABSTRACT

Study Objective: To perform a comparative analysis of oxidative-antioxidant status and protein oxidation susceptibility in newborns in case of caesarean section (CS) when the maternity patients are enrolled into an accelerated recovery program (ARP) or with traditional perioperative follow-up.

Materials and Methods. Two groups of newborns were examined: group I (controls, n = 38) — newborns in case of CS and traditional perioperative follow-up, when maternity patients were treated with antibiotics perioperatively, once umbilical was crossclamped, with at least 8h preoperative

Меджидова Джаминат Расуловна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России. 367009, Россия, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. В.И. Ленина, д. 1. <https://orcid.org/0000-0002-6182-9942>. E-mail: dzhamilya-med@mail.ru
(Окончание на с. 46.)



fasting; group II (comparison group, n = 43) — newborns in case of CS and ARP perioperative follow-up, with a carbohydrate drink 2 hours prior to surgery and an antibiotic (cefazolin 2g) administered 30 minutes before surgery. Lipid hydroperoxides (LH), malondialdehyde, vitamin E, SH- and carbonyl group proteins were measured in umbilical blood plasma and red-cell membranes.

Study Results. It was found out that newborns in both groups had basic plasma LH levels higher than in red-cell membranes; and malondialdehyde level in red-cell membranes was significantly higher than in blood plasma ($p < 0.05$). Accelerated recovery method in CS did not impact LH and malondialdehyde concentration. Unlike maternal patients, newborns in both groups did not demonstrate any signs of oxidative stress. The accelerated recovery method activated thiol antioxidant protection in newborns, resulting in reduction of SH-group level from 66.33 (13.93) to 59.74 (9.44) nmol/mL. Superficial and concealed SH- and carbonyl protein groups were unaffected by the perioperative follow-up method and did not differ between the groups.

Conclusion. Comparison of the oxidative-antioxidant system of the umbilical blood of CS newborns with traditional or ARP follow-up allows concluding that newborns in both groups do not demonstrate any signs of oxidative stress. High antioxidant protection in both blood pools is probably a factor limiting oxidative stress.

Keywords: antioxidant system, abdominal delivery, newborns, lipid peroxidation, perioperative period, accelerated recovery program, umbilical blood.

Contributions: Medzhidova, D.R. — study design, clinical materials collection, patient examination, data processing, analysis and interpretation, statistical data processing; Shifman, E.M. — text of the article, statistical data processing, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Cherkesova, A.U. — thematic publications reviewing, manuscript preparation; Cherkesova, D.U. — thematic publications reviewing, manuscript preparation, data analysis and interpretation.

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

For citation: Medzhidova D.R., Shifman E.M., Cherkesova A.U., Cherkesova D.U. Blood Oxidative-Antioxidant Status of Newborns in Case of Caesarean Section: Accelerated Recovery Program. Doctor.Ru. 2021; 20(1): 45–49. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-45-49

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних 15–20 лет отмечается рост частоты кесарева сечения (КС) в 3–4 раза [1]. В России число младенцев, рожденных путем КС, колеблется в пределах 10–45% [2]. Расширение показаний к оперативному родоразрешению со стороны плода привело к снижению перинатальной смертности более чем вдвое — с 16% до 7,1% [3].

Внедрение в практику программы ускоренного восстановления (ПУВ) после абдоминального родоразрешения призвано минимизировать стрессовую реакцию организма матери на хирургическую травму. Ранее нами было показано, что абдоминальное родоразрешение, как при традиционной тактике ведения периоперационного периода у родильниц, так и с применением ПУВ, сопровождается окислительным стрессом, активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ) и белков в результате дисбаланса ПОЛ и антиокислительной системы в плазме крови и мембранах эритроцитов [4].

Объективным прогностическим методом оценки метаболического здоровья новорожденного является изучение состояния окислительно-окислительной системы пуповинной крови. В литературе крайне мало сведений об особенностях окислительно-антиокислительной системы у новорожденных при абдоминальном родоразрешении. Дисбаланс данной системы, в основе которого лежит нарушение целостности клеточных мембран с активацией ряда внутриклеточных сигнальных путей (NF- κ B, p53, MAPK), может приводить к системным нарушениям, снижению адаптационного потенциала у новорожденных при абдоминальном родоразрешении [5].

В связи с этим важной представляется **цель нашего исследования:** сравнительный анализ окислительно-антиокислительного статуса и окисляемости белков у новорожден-

ных после КС при использовании у родильниц программы ускоренного выздоровления и при их традиционном ведении в периоперационном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в ГБУ «Республиканская клиническая больница» (перинатальный центр) города Махачкалы в 2019–2020 гг.

В исследование вошли доношенные новорожденные массой от 3000 до 3900 г (средняя масса — 3400 ± 100 г), извлеченные с помощью КС по следующим показаниям: 1) рубец на матке после двух и более операций КС; 2) поперечное положение плода; 3) патология костей таза у матери (анатомически узкий таз 3–4-й степени сужения). Средний возраст родильниц составлял 30 ± 2 года (от 22 до 38 лет).

В исследование не включались доношенные новорожденные, извлеченные путем КС, при наличии соматических и акушерских осложнений: 1) преэклампсии любой степени тяжести; 2) СД; 3) ожирения. Из исследования исключались новорожденные с макросомией, гипоксией и гипотрофией любой степени, недоношенные, рожденные при многоплодной беременности.

Выделены две группы новорожденных: I-я группа (контрольная, n = 38) включала младенцев, рожденных путем КС при традиционном ведении периоперационного периода, когда антибиотикотерапия родильницы проводилась интраоперационно после пережатия пуповины и предоперационное голодание длилось более 8 часов; II-я группа (сравнения, n = 43) включала детей, рожденных с помощью КС при ведении периоперационного периода у родильниц по ПУВ [6] с употреблением углеводного напитка за 2 часа до операции и введением антибиотика (цефазолина 2 г) за 30 минут до операции.

Шифман Ефим Муневич (**автор для переписки**) — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», президент Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов, эксперт по анестезиологии и реаниматологии Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения. 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2. <https://orcid.org/0000-0002-6113-8498>. E-mail: eshifman@mail.ru

Черкесова Асият Улубиевна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России. 367009, Россия, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. В.И. Ленина, д. 1. <https://orcid.org/0000-0002-3710-655X>. E-mail: asniyatcher@gmail.com

Черкесова Дилара Улубиевна — д. б. н., профессор кафедры психологии развития и профессиональной деятельности ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России. 367009, Россия, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. В.И. Ленина, д. 1. <https://orcid.org/0000-0003-0390-5633>. E-mail: cher2005@mail.ru

(Окончание. Начало см. на с. 45.)

Забор пуповинной крови проводили в первые минуты после извлечения плода. Всего получен 81 образец исследуемого материала (пуповинной крови).

В работе использованы биохимические методы исследования. Кровь для анализа у всех новорожденных забиралась из вен пуповины в центрифужные пробирки с гепарином. Кровь центрифугировали при 1500 об./мин в течение 5 мин на центрифуге Eppendorf 5702R. Плазму отбирали для дальнейшего анализа. Осадок эритроцитов ресуспендировали в 10,0 мл охлажденного 0,9%-ного раствора NaCl или забуференного (0,01 М трис-HCl буфер, pH = 7,4) 0,9%-ного раствора NaCl, затем клетки осаждали путем центрифугирования при 2000 об./мин в течение 5 мин. В последующем эритроциты трижды промывали 0,9%-ным раствором NaCl. Забор ткани и приготовление образцов для экстрагирования проводили при температуре 4°C.

Плотный осадок эритроцитов использовали для выделения мембран эритроцитов. Белые тени эритроцитов получали по методу А.Н. Кленовой, содержание малонового диальдегида определяли методом Л.И. Андреевой и соавт. [7]. В плазме крови и мембранах эритроцитов измеряли концентрации гидроперекисей липидов (ГЛ) методом В. Mihaljević и соавт. [8], SH-групп — методом A.F.S.A. Nabeeb [9], карбонильных групп в качестве маркера окислительной модификации белков — методом A.Z. Reznick и L. Packer [10], витамина E — методом S.L. Taylor и соавт. [11].

Статистический анализ данных, полученных в ходе исследования, включал проверку на статистическую значимость отклонения рядов показателей от нормального закона распределения с помощью критерия Шапиро — Уилка, методы описательной статистики, расчет центральных тенденций и вариабельности числовых показателей, а также проверку статистической значимости различий средних значений с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок.

Последний был использован, поскольку отклонение всех выборочных распределений исследуемых показателей от нормального закона было статистически незначимо, так же, как и различие дисперсии одноименных переменных в сравниваемых группах.

Гипотеза о равенстве дисперсий проверялась с помощью теста Фишера. В двух случаях статистически значимого раз-

личия дисперсий перед использованием критерия Стьюдента применялся расчет общей дисперсии по формуле, принятой в таких случаях. Уровень значимости принятия гипотезы о достоверности различия средних α принят равным 0,05.

Статистический анализ данных проводился с помощью программного пакета Statistica. Результаты статистической обработки данных представлены в формате среднего значения (стандартного отклонения) — М (SD).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования влияния процедуры подготовки беременных женщин к операции КС по ПУВ на состояние окислительно-антиоксидантного статуса новорожденных и окисленность белков пуповинной крови представлены в *таблицах 1–4*.

Как видно из *таблицы 1*, между двумя пулами крови (плазма и эритроциты) у новорожденных, как и у родильниц [4], имеет место значительное расхождение в содержании начальных (ГЛ) и конечных продуктов (малоновый диальдегид) ПОЛ. Так, уровень ГЛ в плазме крови новорожденных почти в 3 раза превышает таковой показатель в мембранах эритроцитов. Содержание конечного высокотоксичного продукта ПОЛ малонового диальдегида в мембранах эритроцитов в десятки раз выше фонового уровня продукта ПОЛ в плазме крови.

Эритроциты, содержащие гемоглобин с высоким сродством к кислороду, образуют в организме как бы первый фронт встречи с кислородом. В связи с тем, что концентрация кислорода в эритроците многократно выше, чем в любой другой клетке организма, резко возрастает опасность образования в нем перекисей и, следовательно, спонтанного окисления структур клетки, образования метгемоглобина, нарушения избирательной проницаемости и реологических свойств клетки.

С учетом роли ГЛ в качестве исходного субстрата для образования конечных токсичных продуктов ПОЛ становится понятно, что более высокий фоновый уровень малонового диальдегида в мембранах эритроцитов по сравнению с таковым в плазме крови определяется недостаточностью антиоксидантных ресурсов эритроцитов, необходимых для обрыва цепи реакций ПОЛ на стадии образования ГЛ.

Таблица 1 / Table 1

Содержание гидроперекисей липидов и малонового диальдегида в плазме крови и мембранах эритроцитов новорожденных, М (SD)

Lipid hydroperoxides and malondialdehyde levels in newborn blood plasma and red-cell membranes, М (SD)

Показатели / Parameter	Плазма крови / Blood plasma		Мембраны эритроцитов / Red-cell membranes	
	группа контроля / control group	группа сравнения / comparison group	группа контроля / control group	группа сравнения / comparison group
Гидроперекиси липидов / Lipid hydroperoxides	19,77 (5,86)	19,43 (12,85)	6,85 (0,31)	7,22 (0,28)
Малоновый диальдегид / Malondialdehyde	1,27 (0,42)	1,19 (0,51)	32,11 (13,75)	36,18 (7,24)

Примечания.

1. Различия в содержании гидроперекисей липидов и малонового диальдегида в плазме крови и в мембранах эритроцитов в контрольной группе и в группе сравнения статистически значимы ($p < 0,05$).

2. Единицы измерения гидроперекисей липидов: в плазме — нмоль/л, в мембранах эритроцитов — нмоль/мг белка; единица измерения малонового диальдегида — мкмоль/л.

Notes.

1. Differences in lipid hydroperoxides and malondialdehyde levels in newborn blood plasma and red-cell membranes in controls and comparison group is statistically significant ($p < 0.05$).

2. Units of measurement for lipid hydroperoxides: in plasma — nmol/L; in red-cell membranes — nmol/mg of protein; units of measurement for malondialdehyde — $\mu\text{mol/L}$.

Таблица 2 / Table 2

Содержание SH-групп в белках плазмы крови и мембранах эритроцитов пуповинной крови новорожденных, М (SD)
SH groups in blood plasma proteins and red-cell membranes of newborn umbilical blood, M (SD)

Группы / Group	Плазма крови / Blood plasma			Мембраны эритроцитов / Red-cell membranes	
	низкомолекулярные SH-группы, нмоль/мл / low molecular weight SH groups, nmol/L	поверхностные SH-группы, нмоль/мг белка / superficial SH groups, nmol/mg of protein	скрытые SH-группы белка, нмоль/мг белка / concealed SH groups, nmol/mg of protein	поверхностные SH-группы, нмоль/мг белка / superficial SH groups, nmol/mg of protein	скрытые SH-группы, нмоль/мг белка / concealed SH groups, nmol/mg of protein
Группа контроля / Control group	66,33 (13,93)	78,43 (14,42)	8,21 (3,39)	67,61 (13,38)	8,35 (4,07)
Группа сравнения / Comparison group	59,74 (9,44)*	76,94 (16,07)	7,45 (3,48)	63,43 (18,43)	7,33 (4,00)

* Отличие от группы контроля статистически значимо (p < 0,05).

* Statistically significant difference from control group (p < 0.05).

Высокий окислительный статус эритроцитов определяет и большую нагрузку на антиоксидантный потенциал красных клеток, который, несмотря на свою мощность, недостаточен для полной нейтрализации активных форм кислорода, образующихся в процессе оксигенации-деоксигенации гемоглобина, а также в реакциях, катализируемых некоторыми оксидоредуктазами.

Абдоминальное родоразрешение при любой технологии ведения периоперационного периода не повлияло на содержание ГЛ и МДА в плазме крови и мембранах эритроцитов новорожденных. У рожениц, как выявлено нами ранее [4], уровни ГЛ и малонового диальдегида существенно превышали показатели дооперационного периода, что свидетельствует об интенсификации ПОЛ при обоих вариантах ведения периоперационного периода КС.

Важную роль в защите клеток от окислительного стресса играют ферменты и низкомолекулярные биоантиоксиданты, в частности глутатион-γ-глутамилцистеинилглицин (GSH), α-токоферол и аскорбиновая кислота.

Глутатион является полифункциональным цитозольным биоантиоксидантом, поставщиком SH-групп, защищающим макромолекулы клетки от гидроксильных радикалов (•OH) и других активных форм кислорода. SH-группы глутатиона окисляются гораздо легче, чем SH-группы в белковых молекулах, и за счет этого реализуется защита макромолекул от необратимой окислительной модификации [12].

GSH не только предохраняет тиоловые группы белков, в том числе ферментов и гемоглобина, от окисления, но и участвует в восстановлении дисульфидных мостиков, детоксикации ксенобиотиков, восстановлении дегидроаскорбата, неферментативном восстановлении метгемоглобина.

Как видно из таблицы 2, у новорожденных исходное содержание SH-групп, принадлежащих низкомолекулярным гидрофильным антиоксидантам тиолового ряда, в плазме крови достаточно высокое. При этом у новорожденных группы сравнения этот показатель значимо ниже, чем в группе контроля. Очевидно, что компоненты ПУВ, примененные к роженицам этой группы, активируют антиоксидантную защиту плода, что сопровождается снижением уровней SH-групп тиоловых соединений.

Характерной особенностью плода является интенсивный липидный обмен, нарастающий по мере его роста, особен-

Таблица 3 / Table 3

Содержание витамина Е в плазме крови и мембранах эритроцитов новорожденных, мкмоль/мл, М (SD)
Vitamin E levels in blood plasma and red-cell membranes of newborns, μmol/L, M (SD)

Группы / Group	Плазма крови / Blood plasma	Мембраны эритроцитов / Red-cell membranes
Группа контроля / Control group	35,62 (13,19)*	2,42 (0,25)
Группа сравнения / Comparison group	33,48 (12,20)*	2,24 (0,82)

* Отличие показателей в плазме крови от показателей в мембранах эритроцитов статистически значимо (p < 0,05).

* Differences in blood plasma and red-cell membrane are statistically significant (p < 0.05).

Таблица 4 / Table 4

Содержание карбонильных групп в белках плазмы и мембранах эритроцитов новорожденных, нмоль/мг белка, М(SD)
Carbonyl group levels in blood plasma and red-cell membranes of newborns, nmol/mg of protein, M(SD)

Группы / Group	Плазма крови / Blood plasma	Мембраны эритроцитов / Red-cell membranes
Группа контроля / Control group	1,77 (1,66)	3,10 (2,40)
Группа сравнения / Comparison group	2,11 (1,31)	3,37 (2,23)

но в последние 29–40 неделю беременности, что приводит к значительному увеличению общего содержания липидов и отдельных их фракций в 1-е сутки жизни. Интенсивное использование жиров системой «мать — плод», образование активных форм кислорода новорожденного в период перехода к самостоятельному дыханию могут сами по себе приводить к усилению ПОЛ и окислительной модификации белков [11].

Так, определение содержания поверхностных и скрытых SH-групп белков плазмы крови и мембран эритроцитов как маркеров окисленности белковых молекул показало, что, несмотря на незначительную тенденцию к уменьшению этих показателей в группе сравнения, значимые различия между группами отсутствуют, за исключением показателя в плазме крови (см. табл. 2). Полученные данные позволяют констатировать, что конформационное состояние белков пуповинной крови новорожденных после КС при использовании ПУВ является относительно благополучным.

Гидрофобный антиоксидант α -токоферол (витамин E) в отличие от GSH локализован в эритроцитарной мембране, он не синтезируется в красных кровяных клетках, а встраивается в мембрану из липопротеиновых частиц плазмы крови. Антиоксидантное действие α -токоферола реализуется с помощью трех основных механизмов: взаимодействия с перекисными радикалами липидов, тушения синглетно-возбужденного молекулярного кислорода, упорядочивания архитектоники и динамического поддержания транспортных систем за счет ограничения молекулярной подвижности компонентов биологических мембран.

Как донор водородных ионов α -токоферол обладает высокой антирадикальной активностью. Константа скорости его взаимодействия с перекисными радикалами на 1–2 порядка выше, чем константы скоростей для многих известных биоантиоксидантов. Проявляя антиоксидантную активность, α -токоферол окисляется, и его восстановление происходит с участием ретинола и аскорбата [11].

Как видно из таблицы 3, исходный уровень витамина E в плазме крови новорожденных значительно превышает таковой в мембранах эритроцитов и, как выявлено нами ранее, у рожениц [5].

Мы не обнаружили значимые различия в содержании витамина E в плазме крови и мембранах эритроцитов у новорожденных обеих групп. Можно сказать, что пуповинная кровь новорожденных обладает надежным пулом гидрофобного антиоксиданта.

Высокий антиоксидантный статус крови новорожденных, а также, возможно, и высокая антиоксидантная активность плацентарного барьера обеспечивают надежную защиту организма ребенка от агрессивных воздействий реакционных радикалов. Об этом свидетельствует и состояние окисленности белковых молекул, которое оценивали по содержанию карбонильных групп, связанных главным образом с окислением внешних аминокислотных остатков белковых молекул.

Данные, представленные в таблице 4, показывают, что статистически значимые различия в содержании карбонильных групп в обследованных группах новорожденных в плазме крови и в мембранах эритроцитов отсутствуют. Из этого следует, что белковые молекулы плазмы крови и мембран эритроцитов у новорожденных не претерпевают заметные окислительные модификации и сохраняют нативную конформацию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании сравнения показателей окислительно-антиоксидантной системы пуповинной крови детей, рожденных в результате абдоминального родоразрешения при традиционном ведении периоперационного периода и при применении программы ускоренного выздоровления, можно сделать заключение, что у новорожденных обеих групп, в отличие от рожениц [4], отсутствуют признаки окислительного стресса.

Высокий уровень антиоксидантной защиты в обоих пулах крови новорожденных, вероятно, является фактором, лимитирующим развитие окислительного стресса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гумениук Е.Г., Кормакова Т.Л., Карпеченко А.В. и др. Повторная операция кесарева сечения в современном акушерстве. Есть ли резервы снижения? Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2015; 3: 117–22. [Gumeniuk E.G., Kormakova T.L., Karpechenko A.V. et al. Repeated caesarean section operation in modern obstetrics. Are there any reduction reserves? RUDN Bulletin. Series: Medicine. 2015; 3: 117–22. (in Russian)]
2. Набока Ю.Л., Рымашевский А.Н., Свирава Э.Г. и др. Становление микробиоты толстого кишечника новорожденных при различных способах родоразрешения. Педиатр. 2014; 5(3): 22–9. [Naboka Yu.L., Rymashevsky A.N., Svirava E.G. et al. Formation of the microbiota of the large intestine of newborns with various methods of delivery. *Pediatrician*. 2014; 5(3): 22–9. (in Russian)]
3. Пономарева Ю.Н. Социальные аспекты кесарева сечения. Сервис в России и за рубежом. 2014; 4(51): 211–17. [Ponomareva Yu.N. Social aspects of cesarean section. *Service in Russia and Abroad*. 2014; 4(51): 211–17. (in Russian)]. DOI: 10.12737/4866
4. Меджидова Д.Р., Шифман Е.М., Черкесова А.У. и др. Перекисное окисление липидов и окисленность белков плазмы крови и мембран эритроцитов матери при абдоминальном родоразрешении с использованием программы ускоренного выздоровления. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020; 19(3): 57–62. [Medzhidova D.R., Shifman E.M., Cherkesova A.U. et al. Lipid peroxidation and oxidative damage of maternal plasma and erythrocyte membrane lipids in abdominal delivery with the use of an enhanced rapid recovery programme. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020; 19(3): 57–62. (in Russian)]. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-3-57-62
5. Высоких М.Ю., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е. и др. Диагностическая значимость определения содержания малонового диальдегида и активности каталазы при преждевременных родах. Акушерство и гинекология. 2017; 4: 62–7. [Vysokikh M.Yu., Tyutyunnik V.L., Kan N.E. et al. Diagnostic significance of

- malondialdehyde level and catalase activity evaluation in women with preterm labor. *Obstetrics and Gynecology*. 2017; 4: 62–7. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2017.4.62-67
6. Caughey A.B., Wood S.L., Macones G.A. et al. Guidelines for intraoperative care in cesarean delivery: Enhanced Recovery After Surgery Society Recommendations (part 2). *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 219(6): 533–44. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.08.006
7. Андреева Л.И., Кожемякина А.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбиталовой кислотой. Лабораторное дело. 1988; 11: 41–3. [Andreeva L.I., Kozhemyakina A.A., Kishkun A.A. Modification of the method for determining lipid peroxides in a test with thiobarbitol acid. *Lab. Delo*. 1988; 11: 41–3. (in Russian)]
8. Mihaljević B., Katušin-Ražem B., Ražem D. The reevaluation of the ferric thiocyanate assay for lipid hydroperoxides with special considerations of the mechanistic aspects of the response. *Free Radic. Biol. Med.* 1996; 21(1): 53–63. DOI: 10.1016/0891-5849(95)02224-4
9. Habeeb A.F.S.A. Reaction of protein sulphhydryl groups with Ellman's reagent. *Meth. Enzymol.* 1972; 25(B): 457–64. DOI: 10.1016/S0076-6879(72)25041-8
10. Reznick A.Z., Packer L. Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl assay. *Meth. Enzymol.* 1994; 233: 357–63. DOI: 10.1016/s0076-6879(94)33041-7
11. Taylor S.L., Lambden M.P., Tappel A.L. Sensitive fluorometric method for tissue tocopherol analysis. *Lipids*. 1976; 11(7): 530–8. DOI: 10.1007/BF02532898
12. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Новичкова М.Д. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов. Успехи биологической химии. 2014; 54: 299–348. [Kalinina E.V., Chernov N.N., Novichkova M.D. The role of glutathione, glutathione transferase and glutaredoxin in regulation of reduction. *Oxidation-dependant processes. Uspekhi Biologicheskoi Khimii*. 2014; 54: 299–348. (in Russian)]

Поступила / Received: 02.12.2020

Принята к публикации / Accepted: 18.01.2021



Оптимизация обследования детей, перенесших фето-фетальный трансфузионный синдром

М.В. Павличенко, Н.В. Косовцова, М.Н. Зырянов, Ю.А. Липацев, Т.В. Маркова, Я.Ю. Поспелова

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оптимизировать обследование детей из монохориальных диамниотических двоен в раннем возрасте в зависимости от того, перенесли ли они синдром фето-фетальной трансфузии (СФФТ).

Дизайн: сравнительное проспективное когортное наблюдение.

Материалы и методы. Проведено наблюдение за 60 недоношенными детьми из монохориальных диамниотических двоен с гестационным возрастом 26 недель 0–6 суток — 32 недели 0–6 суток. Основную группу (группу I) составили 30 детей, перенесших СФФТ и его внутриутробную хирургическую коррекцию. В группу сравнения (группу II) вошли 30 детей, у которых СФФТ не было. Промежуточные контрольные точки — сроки катаместического (проспективного) наблюдения: 1-я точка — рождение (26 нед 0–6 суток — 32 нед 0–6 суток); 2-я точка — 6 мес корригированного возраста; 3-я точка — 12 мес корригированного возраста; 4-я точка — 18 мес корригированного возраста. Всем детям выполняли диффузионно-тензорную магнитно-резонансную томографию с трактографией. В качестве основных исходов сочетанной перинатальной патологии у детей в обеих когортах фиксировалась частота грубых органических поражений центральной нервной системы (ЦНС) и негрубых резидуальных (функциональных) нарушений.

Результаты. Согласно данным МР-трактографии, изучаемые показатели у детей групп I и II в 6 месяцев корригированного возраста значимо не различались, кроме среднего коэффициента диффузии (average diffusion coefficient, ADC) справа задней ножки внутренней капсулы. В возрасте 12 месяцев у младенцев, перенесших СФФТ, отмечались значимые снижение показателя FA в средней трети ствола мозолистого тела ($p = 0,034$) и валике мозолистого тела справа ($p = 0,001$), повышение значения ADC в валике мозолистого тела справа ($p = 0,0001$). Выявлена тенденция к повышению FA у детей основной группы в изучаемых параметрах внутренней капсулы, значимо более высокий показатель FA справа зафиксирован в колоне внутренней капсулы ($p = 0,0001$). В возрасте 18 месяцев корригированного возраста значения FA справа средней трети ствола мозолистого тела у пациентов, перенесших СФФТ, были значимо ниже, чем в группе сравнения. Показатели ADC справа задней ножки и колена внутренней капсулы, а также средней трети ствола мозолистого тела были существенно выше в группе I, чем в группе II.

Структура исходов перинатальной патологии у пациентов, достигших 18 месяцев корригированного возраста: грубая органическая патология ЦНС у детей группы I зафиксирована значительно чаще — 14 (46,7) против 5 (16,7%) в группе II ($p < 0,05$); негрубые резидуальные проявления перинатальной патологии ЦНС отмечены у 15 (50,0%) детей группы сравнения и у 13 (43,3%) младенцев основной группы ($p > 0,05$), условно здоровыми признаны 10 (33,3%) пациентов группы II и только 3 (10,0%) ребенка группы I ($p < 0,05$).

Заключение. Дети из монохориальных диамниотических двоен, перенесшие СФФТ, составляют группу риска нарушения темпов миелинизации проводящих путей в 18 месяцев корригированного возраста. Определена прогностическая значимость СФФТ и темповой задержки созревания проводящих путей кортикоспинального тракта и задней таламической лучистости, доказана необходимость динамического контроля процесса миелинизации проводящих путей головного мозга у детей из группы риска.

Ключевые слова: синдром фето-фетальной трансфузии, диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография с трактографией, абилитация.

Вклад авторов: Павличенко М.В. — разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание текста рукописи, ответственность за целостность всех частей статьи; Косовцова Н.В. — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи; Зырянов М.Н., Липацев Ю.А. — проведение магнитно-резонансной трактографии, интерпретация результатов; Маркова Т.В. — статистическая обработка материала, выполнение работы по систематизации материала; Поспелова Я.Ю. — сбор литературных данных, выполнение работы по систематизации материала.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Павличенко М.В., Косовцова Н.В., Зырянов М.Н., Липацев Ю.А., Маркова Т.В., Поспелова Я.Ю. Оптимизация обследования детей, перенесших фето-фетальный трансфузионный синдром. Доктор.Ру. 2021; 20(1): 50–55. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-50-55



Optimisation of Examination of Children After Fetofetal Transfusion Syndrome

M.V. Pavlichenko, N.V. Kosovtsova, M.N. Zyryanov, Yu.A. Lipatsev, T.V. Markova, Ya.Yu. Pospelova

Scientific and Research Institute of Mother and Child Welfare of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Repin Str., Ekaterinburg, Russian Federation 620028

ABSTRACT

Study Objective: to optimise early examination of children born in monochorionic diamniotic twins depending on whether they had fetofetal transfusion syndrome (FFTS) or not.

Павличенко Мария Васильевна (**автор для переписки**) — к. м. н., старший научный сотрудник отделения физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста, заведующая отделением детской реабилитации ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Ренина, д. 1. <https://orcid.org/0000-0002-4941-9318>. E-mail: pavlichenko-mariya@mail.ru (Окончание на с. 51.)

Study Design: comparative prospective cohort observation.

Materials and Methods. We observed 60 premature children born in monochorionic diamniotic twins, with 26 weeks 0–6 days — 32 weeks 0–6 days of gestation. The study group (group I) included 30 post-FFTS children who antenatal surgical correction. Controls (group II) were 30 children who did not have FFTS. Intermediate checkpoints were follow-up (prospective) observation: checkpoint 1 — birth (26 weeks 0–6 days — 32 weeks 0–6 days); checkpoint 2 — 6 months of corrected age; checkpoint 3 — 12 months of corrected age; checkpoint 4 — 18 months of corrected age. All children underwent diffusion tensor MRI with tractography. Primary outcomes of the combined perinatal pathology in both cohorts were the incidence of severe organic central nervous disorders and moderate residual (functional) pathologies.

Study Results. MRI with tractography demonstrated that the study parameters in group I and II at 6 months (corrected age) did not differ significantly, except for the average diffusion coefficient (ADC) of the right posterior limb of internal capsule. At the age of 12 months, post-FFTS infants demonstrated significant reduction in FA in the middle third of the body of corpus callosum ($p = 0.034$) and right splenium ($p = 0.001$), increased ADC in the right splenium ($p = 0.0001$). We have identified a trend to increased FA in the study group (internal capsule parameters); significantly higher FA was recorded in the right genu of internal capsule ($p = 0.0001$). At 18 months (corrected age), FA in the middle third of the body of corpus callosum in post-FFTS patients was significantly lower than in controls. ADC of the right posterior limb and genu of internal capsule, and the middle third of the body of corpus callosum were significantly higher in group I vs. group II.

The structure of perinatal pathology outcomes in 18-month-old patients (corrected age): severe organic CNS pathology in group I was recorded more frequently — 14 (46.7%) vs. 5 (16.7%) in group II ($p < 0.05$); moderate residual signs of perinatal CNS pathology were seen in 15 (50.0%) of controls vs. 13 (43.3%) of infants in the study group ($p > 0.05$); relatively healthy were 10 (33.3%) of patients in group II and only 3 (10.0%) babies in group I ($p < 0.05$).

Conclusion. Post-FFTS children born in monochorionic diamniotic twins are at risk of defective pathway myelination rates at the age of 18 months (corrected age). The prognostic value of FFTS and defective rate of pathways maturity in corticospinal tract and posterior thalamic radiations was identified; the significance of dynamic control of pathway myelination rates in the brain of children at risk was proven.

Keywords: fetofetal transfusion syndrome, diffusion tensor MRI with tractography, abilitation.

Contributions: Pavlichenko, M.V. — study concept and design, material collection and preparation, manuscript preparation, cohesion of all parts of the article; Kosovtsova, N.V. — study concept and design, manuscript editing, approval of the final article version; Zyryanov, M.N. and Lipatsev, Yu.A. — MRI with tractography, results interpretation; Markova, T.V. — statistical data processing, material systematisation; Pospelova, Ya.Yu. — collection of data from sources, material systematisation.

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

For citation: Pavlichenko M.V., Kosovtsova N.V., Zyryanov M.N., Lipatsev Yu.A., Markova T.V., Pospelova Ya.Yu. Optimisation of Examination of Children After Fetofetal Transfusion Syndrome. Doctor.Ru. 2021; 20(1): 50–55. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-50-55

ВВЕДЕНИЕ

Широкое внедрение в практику ВРТ, успехи преодоления бесплодия привели к повышению частоты монохориального многоплодия [1–3]. При данном виде многоплодия велика вероятность возникновения осложнений у женщины, плодов, новорожденных и детей раннего возраста [4–6]. Высокие заболеваемость и смертность детей из монохориальных диамниотических двоен обусловлены особенностями ангиоархитектуры монохориальной плаценты. Морфологической основой развития трансфузионного синдрома является функционирование плацентарных анастомозов [7–9].

Современные возможности фетальной хирургии повышают вероятность сохранения жизни обоих плодов, однако вопрос о влиянии преодоленного трансфузионного синдрома на здоровье ребенка нуждается в дополнительном изучении и уточнении [10, 11]. Поскольку у недоношенных детей из монохориальных диамниотических двоен наиболее высокий уровень инвалидности по нервно-психическим заболеваниям [12, 13], **целью нашей работы** стала оптимизация обследования детей из монохориальных диамниотических двоен в раннем возрасте в зависимости от того, перенесли ли они синдром фето-фетальной трансфузии (СФФТ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено наблюдение за развитием недоношенных детей из монохориальных диамниотических двоен от рождения до достижения возраста 18 месяцев с проведением магнитно-резонансной трактографии.

Критерии включения:

- гестационный возраст 26 недель 0–6 суток — 32 недели 0–6 суток;
- монохориальная диамниотическая беременность;
- родители — жители Екатеринбурга и Свердловской области;
- принадлежность пациентов к славянской этнической группе.

Для всех пациентов родителями оформлялось информированное согласие на включение в исследование.

Критерии невключения:

- дети из дихориальных диамниотических двоен;
- дети из троен;
- наличие серьезных врожденных пороков развития, не связанных с СФФТ (врожденных пороков сердца и ЖКТ);
- выявление наследственных (генетических) заболеваний у детей.

Косовцова Наталья Владимировна — д. м. н., заведующая отделом биофизических и лучевых методов исследований ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. <https://orcid.org/0000-0002-4670-798X>. E-mail: kosovcovan@mail.ru
 Зырянов Максим Николаевич — врач-рентгенолог отдела биофизических и лучевых методов исследований ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. <https://orcid.org/0000-0002-8091-9863>. E-mail: x.raymax76@gmail.com
 Липатев Юрий Александрович — врач-рентгенолог отдела биофизических и лучевых методов исследований ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. <https://orcid.org/0000-0002-2104-6097>. E-mail: xxxfrostxxx@mail.ru
 Маркова Татьяна Владимировна — к. м. н., ведущий научный сотрудник, врач акушер-гинеколог ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. <https://orcid.org/0000-0002-4882-8494>. E-mail: ta.ta.vl@mail.ru
 Пospelova Яна Юрьевна — врач ультразвуковой диагностики, аспирант ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава России. 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1. <https://orcid.org/0000-0002-9988-1199>. E-mail: jana.pospelova@yandex.ru
 (Окончание. Начало см. на с. 50.)

Критерии исключения:

- отказ родителей на очередном этапе от последующего наблюдения;
- переезд семьи в другой регион России или за границу.

В исследование включены 60 недоношенных новорожденных из монохориальных диамниотических двоен. Основную группу (группу I) составили 30 пациентов, перенесших СФФТ и его внутриутробную хирургическую коррекцию методом лазерной коагуляции плацентарных анастомозов в сроке 22–24 недели гестации. В группу сравнения (группу II) вошли 30 детей, у которых СФФТ не было.

Наблюдаемые дети родились в 2019–2020 гг. в ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России (директор — д. м. н. Галина Борисовна Мальгина). Все они выхаживались в стационаре второго этапа указанной медицинской организации и до достижения конечной точки наблюдения (18 месяцев постменструального возраста, ПМВ) в декретированные сроки госпитализировались в стационар отделения детской реабилитации для дообследования и проведения лечебных мероприятий.

Промежуточные контрольные точки — сроки катамнестического (проспективного) наблюдения:

- 1-я точка — рождение (26 нед 0–6 суток — 32 нед 0–6 суток, гестационный возраст равен ПМВ);
- 2-я точка — 6 мес скорректированного возраста (64 нед ПМВ);
- 3-я точка — 12 мес скорректированного возраста (88 нед ПМВ);
- 4-я точка — 18 мес скорректированного возраста (112 нед ПМВ).

Диагностические процедуры:

- осмотр и физикальное обследование;
- общеклинические лабораторные исследования;
- инструментальные исследования (нейросонография с ультразвуковой доплерометрией, электроэнцефалограмма-видеомониторинг, МРТ головного мозга с МР-трактографией).

Диффузионно-тензорную МРТ с трактографией (МР-трактографию) проводили на томографе Signa HDxt 1.5T (General Electric, США) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл. Исследование включало 2D BRAVO T1 последовательность (TR/TE — 8,4/3,1 мс, толщина среза — 1,2 мм, непрерывно, FOV — 24 × 24 см, матрица — 200 × 200, аксиальная плоскость), T2 FLAIR (TR/TE — 9002,0/135,6 мс, толщина среза — 4 мм, непрерывно, FOV — 24 × 24 см, матрица — 288 × 56, аксиальная плоскость). Диффузионно-тензорные изображения были получены с использованием следующих параметров: TR/TE — 9000,0/94,9 мс, матрица — 96 × 96; толщина среза — 2,5 мм, непрерывно, максимальный коэффициент диффузии (b-value) — 1000 с/мм², без наркоза и седации, в период естественного дневного сна.

Полученные данные обрабатывались на рабочей станции AW версии 4.3, где проводили измерения среднего коэффициента диффузии (average diffusion coefficient, ADC) и фракционной анизотропии (fractional anisotropy, FA) в выделенных симметричных областях (region of interest, ROI) с использованием инструментов программного обеспечения Functools рабочей станции AW версии 4.3. Проводилась трехмерная реконструкция проводящих путей головного мозга. Результаты оценивались совместно со специалистами отделения биофизических и лучевых методов исследований.

Для оценки моторных и сенсорных путей исследовали кортикоспинальный тракт и заднюю таламическую лучис-

тость. Кортикоспинальный тракт оценивали на уровне передней ножки, задней ножки и колена внутренней капсулы. Для оценки комиссуральных межполушарных волокон проводили измерения мозолистого тела на следующих уровнях: колена мозолистого тела, средняя и задняя треть ствола, а также валик мозолистого тела. Для каждой исследуемой анатомической структуры выделялись области интереса (ROI). Количество пикселей соответствовало размерам анатомической области на данном срезе. Для основной группы и группы сравнения показатели FA и ADC были получены в аналогичных анатомических структурах.

Возрастные периоды выбраны с учетом стадий миелинизации по R.B. Dietrich (1988): младенческая стадия — до 6 мес, переходная стадия — 8–12 мес, ранняя взрослая стадия — 10–31 мес жизни.

Восстановительное лечение (абилитация) всех пациентов включало:

- нейротропные и противосудорожные средства по индивидуальным показаниям;
- кинезиотерапию (лечебную физкультуру, массаж, тактильно-кинестетическую стимуляцию);
- гидротерапию;
- иглорефлексотерапию;
- физиотерапию — токолечение, теплотечение, сухую иммерсию;
- семейно-ориентированное психологическое сопровождение (работу с перинатальным психологом).

В качестве основных исходов сочетанной перинатальной патологии у детей в обеих когортах фиксировалась частота:

- 1) грубых органических поражений ЦНС, таких как детский церебральный паралич, судорожный синдром, выраженная задержка психомоторного развития;
- 2) негрубых резидуальных (функциональных) нарушений — темповой задержки психомоторного развития, вегето-висцеральных нарушений.

В связи с ограниченным контингентом больных и небольшой длительностью наблюдения гендерные различия не фиксировали.

Этическая экспертиза осуществлена в соответствии с процедурой комплексной экспертной оценки полного конкурсного цикла Российского фонда фундаментальных исследований, предусмотренной для исследования по данному направлению.

За время наблюдения нежелательных явлений не было. Все пациенты перенесли исследование удовлетворительно.

Обработка цифрового материала выполнена с использованием пакета компьютерной программы Statistica 10.0 for Windows XP, BioStat в соответствии с общепринятыми методами медицинской статистики. Количественные данные (FA и ADC) представлены в формате медианы (Me) и стандартного отклонения (m). Рассчитывали также непараметрические показатели: χ^2 , критерий Фишера, отношения рисков. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящее время диффузионно-тензорная МРТ с трактографией (МР-трактография) прочно вошла в клиническую практику, с ее помощью совершенствуются подходы к диагностике заболеваний в детской неврологии благодаря уникальным возможностям клинко-нейровизуализационных сопоставлений. Трактография головного мозга — диагностический метод, основанный на диффузионно-тензорной МРТ (МР-трактографии), позволяющий визуализировать

ориентацию и целостность проводящих путей головного мозга *in vivo*. Еще несколько лет назад трактография была предметом научных исследований, в настоящее время этот метод становится доступным [14, 15].

При оценке тяжести перинатальных энцефалопатий у наблюдаемых детей из монохориальных диамниотических двоен мы учитывали следующие показатели: оценку по шкале Апгар, тяжесть состояния при рождении, неврологические синдромы в постнатальном периоде, характер патологических изменений по данным нейросонографии, результаты доплерометрии.

Структура перинатального поражения ЦНС у детей, включенных в исследование: тяжелые формы перинатального поражения ЦНС в группе I зафиксированы у 23 (76,7%) детей, в группе II — у 3 (10,0%) ($p < 0,01$); среднетяжелые варианты в группе I — у 6 (20,0%) младенцев и в группе II — у 17 (56,7%) ($p < 0,01$). У 1 (3,3%) ребенка, перенесшего СФФТ, и у 10 (33,3%) пациентов группы сравнения диагностированы легкие формы перинатального поражения ЦНС. Показатели представлены в *таблице 1*.

СФФТ вызывает развитие гемодинамических нарушений у плодов, что может спровоцировать гибель нейронов, снижение как общего числа нейронов, так и количества правильно миелинизированных аксонов. С целью диагностики целостности и направления проводящих каналов головного мозга у изучаемых детей была проведена диффузионно-тензорная МРТ с трактографией в возрасте 6, 12, 18 месяцев скорректированного возраста (*табл. 2–4*).

Согласно представленным в *таблице 2* данным, исследуемые показатели у детей групп I и II значительно не различались, кроме показателя ADC справа задней ножки внутренней капсулы. У детей в возрасте 12 мес значимые различия в изучаемых параметрах выявлялись чаще (см. *табл. 3*).

При анализе изучаемых показателей в возрасте 12 месяцев у младенцев, перенесших СФФТ, отмечались значимые снижение показателя FA в средней трети ствола мозолистого тела и валике мозолистого тела справа, повышение значения ADC в валике мозолистого тела справа. Выявлена тенденция к повышению FA у детей основной группы в изучаемых параметрах внутренней капсулы, значимо более высокий показатель FA справа зафиксирован в колене внутренней капсулы. Значения ADC в колене, передней и задней ножках внутренней капсулы в основной группе и группе сравнения существенно не различались.

В возрасте 18 месяцев скорректированного возраста значения FA справа средней трети ствола мозолистого тела у паци-

ентов, перенесших СФФТ, были значимо ниже, чем в группе сравнения. Показатели ADC справа задней ножки и колена

Таблица 2 / Table 2

Показатели магнитно-резонансной трактографии у младенцев в 6 месяцев скорректированного возраста
Results of MRI with tractography in 6-month-old children (corrected age)

Параметры / Parameter	Группа I / Group I (n = 10)	Группа II / Group II (n = 10)	P
<i>Передняя ножка внутренней капсулы / Anterior limb of internal capsule</i>			
FA справа / FA right	0,225 ± 0,138	0,282 ± 0,060	0,243
FA слева / FA left	0,326 ± 0,039	0,260 ± 0,068	0,142
ADC справа / ADC right	9,845 ± 0,106	10,600 ± 0,812	0,142
ADC слева / ADC left	9,785 ± 0,092	10,683 ± 1,320	0,208
<i>Задняя ножка внутренней капсулы / Posterior limb of internal capsule</i>			
FA справа / FA right	0,365 ± 0,164	0,365 ± 0,137	0,5
FA слева / FA left	0,452 ± 0,051	0,347 ± 0,077	0,083
ADC справа / ADC right	8,915 ± 0,247	9,745 ± 0,390	0,0281
ADC слева / ADC left	9,350 ± 0,339	9,908 ± 1,031	0,258
<i>Колено внутренней капсулы / Genu of internal capsule</i>			
FA справа / FA right	0,253 ± 0,158	0,369 ± 0,090	0,146
FA слева / FA left	0,361 ± 0,011	0,279 ± 0,104	0,178
ADC справа / ADC right	9,770 ± 0,467	10,245 ± 0,926	0,274
ADC слева / ADC left	9,845 ± 0,361	10,528 ± 1,063	0,224
<i>Колено мозолистого тела / Genu of corpus callosum</i>			
FA справа / FA right	0,593 ± 0,008	0,524 ± 0,093	0,190
ADC справа / ADC right	11,050 ± 0,495	12,800 ± 2,020	0,158
<i>Средняя треть ствола мозолистого тела / Middle third of the body of corpus callosum</i>			
FA справа / FA right	0,432 ± 0,094	0,387 ± 0,145	0,359
ADC справа / ADC right	12,200 ± 2,687	15,050 ± 4,505	0,235
<i>Задняя треть ствола мозолистого тела / Posterior third of the body of corpus callosum</i>			
FA справа / FA right	0,512 ± 0,058	0,551 ± 0,079	0,291
ADC справа / ADC right	11,050 ± 1,061	13,175 ± 1,320	0,061
<i>Валик мозолистого тела / Splenium</i>			
FA справа / FA right	0,587 ± 0,057	0,665 ± 0,104	0,198
ADC справа / ADC right	12,900 ± 0,141	12,918 ± 2,697	0,497

Примечание. Здесь и в таблицах 3, 4: ADC — средний коэффициент диффузии (average diffusion coefficient) (единица измерения — 10^3 мм/с), FA — коэффициент фракционной анизотропии (fractional anisotropy).

Note. Here and tables 3, 4: ADC — average diffusion coefficient (units: 10^3 mm/s), FA — fractional anisotropy.

Таблица 1 / Table 1

Частота диагностированных перинатальных энцефалопатий у пациентов
Incidence of perinatal encephalopathy

Степень тяжести перинатальной энцефалопатии / Perinatal encephalopathy severity	Отношения рисков / Risk ratios	Критерий Фишера / F-test	Критерий χ^2 / χ^2
Тяжелая / Severe	29,57	0,000000	27,15
Среднетяжелая / Moderate	0,19	0,007274	8,53
Легкая / Mild	0,07	0,005579	9,02

Таблица 3 / Table 3

Показатели магнитно-резонансной трактографии у младенцев в 12 месяцев **корригированного** возраста
Results of MRI with tractography in 12-month-old children (corrected age)

Параметры / Parameter	Группа I / Group I (n = 10)	Группа II / Group II (n = 10)	P
<i>Передняя ножка внутренней капсулы / Anterior limb of internal capsule</i>			
FA справа / FA right	0,386 ± 0,007	0,298 ± 0,080	0,089
FA слева / FA left	0,289 ± 0,007	0,280 ± 0,048	0,41
ADC справа / ADC right	9,165 ± 0,007	9,974 ± 0,104	0,088
ADC слева / ADC left	9,235 ± 0,007	10,134 ± 0,205	0,105
<i>Задняя ножка внутренней капсулы / Posterior limb of internal capsule</i>			
FA справа / FA right	0,523 ± 0,001	0,428 ± 0,166	0,074
FA слева / FA left	0,512 ± 0,001	0,456 ± 0,052	0,092
ADC справа / ADC right	8,980 ± 0,014	9,349 ± 0,744	0,261
ADC слева / ADC left	8,850 ± 0,071	9,538 ± 0,682	0,105
<i>Колено внутренней капсулы / Genu of internal capsule</i>			
FA справа / FA right	0,422 ± 0,001	0,358 ± 0,012	0,0001
FA слева / FA left	0,416 ± 0,001	0,383 ± 0,066	0,262
ADC справа / ADC right	9,030 ± 0,014	7,724 ± 4,171	0,342
ADC слева / ADC left	9,045 ± 0,001	9,730 ± 0,750	0,126
<i>Колено мозолистого тела / Genu of corpus callosum</i>			
FA справа / FA right	0,559 ± 0,001	0,641 ± 0,072	0,08
ADC справа / ADC right	11,750 ± 0,071	11,900 ± 0,632	0,378
<i>Средняя треть ствола мозолистого тела / Middle third of the body of corpus callosum</i>			
FA справа / FA right	0,399 ± 0,001	0,550 ± 0,097	0,034
ADC справа / ADC right	13,450 ± 0,071	11,626 ± 1,420	0,06
<i>Задняя треть ствола мозолистого тела / Posterior third of the body of corpus callosum</i>			
FA справа / FA right	0,553 ± 0,001	0,612 ± 0,094	0,207
ADC справа / ADC right	12,200 ± 0,141	10,781 ± 1,728	0,150
<i>Валик мозолистого тела / Splenium</i>			
FA справа / FA right	0,522 ± 0,001	0,684 ± 0,052	0,001
ADC справа / ADC right	13,650 ± 0,212	9,950 ± 0,813	0,0001

внутренней капсулы, а также средней трети ствола мозолистого тела были существенно выше в группе I, чем в группе II.

Структура исходов перинатальной патологии у пациентов, достигших 18 месяцев **корригированного** возраста: грубая органическая патология ЦНС у детей группы I зафиксирована значительно чаще — 14 (46,7) против 5 (16,7%) в группе II ($p < 0,05$); негрубые резидуальные проявления перинатальной патологии ЦНС отмечены у 15 (50,0%) детей группы сравнения и у 13 (43,3%) младенцев основной группы ($p > 0,05$), условно

Таблица 4 / Table 4

Показатели магнитно-резонансной трактографии у младенцев в 18 месяцев **корригированного** возраста
Results of MRI with tractography in 18-month-old children (corrected age)

Параметры / Parameter	Группа I / Group I (n = 10)	Группа II / Group II (n = 10)	P
<i>Передняя ножка внутренней капсулы / Anterior limb of internal capsule</i>			
FA справа / FA right	0,386 ± 0,001	0,326 ± 0,113	0,258
FA слева / FA left	0,289 ± 0,001	0,287 ± 0,099	0,494
ADC справа / ADC right	9,160 ± 0,001	9,245 ± 0,545	0,423
ADC слева / ADC left	9,545 ± 0,445	8,990 ± 0,667	0,179
<i>Задняя ножка внутренней капсулы / Posterior limb of internal capsule</i>			
FA справа / FA right	0,520 ± 0,003	0,449 ± 0,116	0,232
FA слева / FA left	0,511 ± 0,001	0,404 ± 0,108	0,128
ADC справа / ADC right	8,980 ± 0,014	8,465 ± 0,255	0,027
ADC слева / ADC left	8,900 ± 0,001	8,823 ± 0,377	0,398
<i>Колено внутренней капсулы / Genu of internal capsule</i>			
FA справа / FA right	0,421 ± 0,001	0,385 ± 0,124	0,213
FA слева / FA left	0,415 ± 0,001	0,355 ± 0,154	0,316
ADC справа / ADC right	9,020 ± 0,001	7,973 ± 0,194	0,0009
ADC слева / ADC left	9,040 ± 0,010	8,628 ± 0,313	0,077
<i>Колено мозолистого тела / Genu of corpus callosum</i>			
FA справа / FA right	0,558 ± 0,001	0,543 ± 0,048	0,351
ADC справа / ADC right	11,700 ± 0,001	11,025 ± 0,690	0,131
<i>Средняя треть ствола мозолистого тела / Middle third of the body of corpus callosum</i>			
FA справа / FA right	0,398 ± 0,001	0,595 ± 0,032	0,0007
ADC справа / ADC right	13,500 ± 0,001	10,298 ± 0,914	0,005
<i>Задняя треть ствола мозолистого тела / Posterior third of the body of corpus callosum</i>			
FA справа / FA right	0,552 ± 0,001	0,667 ± 0,103	0,106
ADC справа / ADC right	12,200 ± 0,001	10,015 ± 1,544	0,066
<i>Валик мозолистого тела / Splenium</i>			
FA справа / FA right	0,522 ± 0,001	0,671 ± 0,121	0,088
ADC справа / ADC right	13,600 ± 0,001	10,893 ± 2,069	0,077

здоровыми признаны 10 (33,3%) пациентов группы II и только 3 (10,0%) ребенка группы I ($p < 0,05$). Случаев оформления инвалидности по неврологической патологии не было.

Проведенный нами анализ подтверждает значимость базового критерия — задержки темпов миелинизации кортикоспинального тракта и задней таламической лучистости у недоношенных детей из монохориальных диамниотических двоен, перенесших СФФТ, в определении прогноза развития отсроченных неврологических нарушений, особенно грубой

органической патологии ЦНС. Полученные значимые различия при относительно небольшой численности наших когорт и ограниченном сроке исследования свидетельствуют о том, что требуется дальнейшее изучение состояния здоровья недоношенных детей, перенесших СФФТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время все больше возрастает необходимость в неинвазивном бесконтактном получении информации о характере регионарных и очаговых процессов, происходящих в головном мозге ребенка, как на диагностическом этапе, так и в процессе лечения заболеваний ЦНС у детей различных возрастных групп. В этом отношении новые перспективы открывает метод МР-трактографии [16, 17]. МР-трактография мозга у детей в различные возрастные периоды обладает рядом особенностей. У новорожденных реконструкция проводящих путей затруднена из-за малоаправленного характера диффузии на фоне незавершенной сформированности. Тяжелое состояние новорожденного ребенка, ИВЛ могут стать препятствиями для проведения данной диагностической процедуры. Малые размеры головного мозга требуют использования уменьшенной величины вокселя, что снижает интенсивность получаемых сигналов и затрудняет реконструкцию трактограмм [18, 19].

Процесс миелинизации мозга (увеличение содержания липидов и уменьшение содержания воды в оболочках нерв-

ных путей) начинается на пятом месяце внутриутробного развития и продолжается активно до 2 лет. В этом возрасте миелинизация мозга является ключевым компонентом неврологического развития, она коррелирует с увеличением сенсорных, моторных и когнитивных способностей, тесно связана с неврологической функциональной зрелостью [20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недоношенные новорожденные из монохориальных диамниотических двоен, перенесшие синдром фето-фетальной трансфузии (СФФТ), составляют группу риска нарушения миелинизации проводящих путей, по результатам магнитно-резонансной трактографии. Определена прогностическая значимость СФФТ и темповой задержки созревания кортикоспинального тракта и задней таламической лучистости, доказана необходимость динамического контроля за процессом миелинизации у детей из группы риска. Ранняя диагностика повреждения, своевременный подбор абилитационной и реабилитационной терапии повышают шансы успешного лечения и благоприятных отдаленных исходов у недоношенных детей из монохориальных диамниотических двоен. Предполагается продолжить медицинское сопровождение семей недоношенных детей из монохориальных диамниотических двоен, перенесших СФФТ, с целью этапной коррекции неврологических нарушений и улучшений показателей здоровья и психомоторного развития.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Spruijt M.S., Lopriore E., Steggerda S.J. et al. Twin-twin transfusion syndrome in the era of fetoscopic laser surgery: antenatal management, neonatal outcome and beyond. *Expert. Rev. Hematol.* 2020; 13(3): 259–67. DOI: 10.1080/17474086.2020.1720643
2. Behrendt N., Galan H.L. Twin-twin transfusion and laser therapy. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2016; 28(2): 79–85. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000247
3. Sago H., Ishii K., Sugibayashi R. et al. Fetoscopic laser photocoagulation for twin-twin transfusion syndrome. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2018; 44(5): 831–9. DOI: 10.1111/jog.13600
4. Arias A.V., Campos D., Campos-Zanelli T.M. et al. Twin-twin transfusion syndrome: neurodevelopmental screening test. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2015; 73(3): 194–9. DOI: 10.1590/0004-282X20140237
5. Glennon C.L., Shemer S.A., Palma-Dias R. et al. The history of treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Twin Res. Human Genet.* 2016; 19(3): 168–74. DOI: 10.1017/thg.2016.27
6. Hecher K., Gardiner H.M., Diemert A. et al. Long-term outcomes for monozygotic twins after laser therapy in twin-to-twin transfusion syndrome. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2018; 2(7): 525–35. DOI: 10.1016/S2352-4642(18)30127-5
7. Djaafri F., Stirnemann J., Mediouni I. et al. Twin-twin transfusion syndrome — what we have learned from clinical trials. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2017; 22(6): 367–75. DOI: 10.1016/j.siny.2017.08.005
8. Tollenaar L.S.A., Lopriore E., Middeldorp J.M. et al. Improved prediction of twin anemia-polycythemia sequence by delta middle cerebral artery peak systolic velocity: new antenatal classification system. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019; 53(6): 788–93. DOI: 10.1002/uog.20096
9. Stirnemann J., Chalouhi G., Essaoui M. et al. Fetal brain imaging following laser surgery in twin-to-twin surgery. *BJOG.* 2018; 125(9): 1186–91. DOI: 10.1111/1471-0528.14162
10. Башмакова Н.В., Косовцова Н.В., Мальгина Г.Б. и др. Коррекция патологии плода методами внутриутробной хирургии. *Вестник Росздравнадзора.* 2016; 3: 19–27. [Bashmakova N.V., Kosovtsova N.V., Malgina G.B. et al. Managing fetal pathology with fetal surger. *Vestnik Roszdravnadzora.* 2016; 3: 19–27. (in Russian)]
11. Поспелова Я.Ю., Косовцова Н.В., Павличенко М.В. и др. Синдром фето-фетальной трансфузии. Анализ исходов после прове-
- дения фетоскопической лазерной коагуляции плацентарных анастомозов. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2019; 19(4): 22–8. [Pospelova Ya.Yu., Kosovtsova N.V., Pavlichenko M.V. et al. Feto-fetal transfusion syndrome. Analysis of outcomes after fetoscopic laser coagulation of placental anastomoses. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2019; 19(4): 22–8. (in Russian)]. DOI: 10.17116/rosakush20191904122
12. Bamberg C., Hecher K. Update on twin-to-twin transfusion syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2019; 58: 55–65. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.12.011
13. Imamura A., Morimoto Y., Ono S. et al. Genetic and environmental factors of schizophrenia and autism spectrum disorder: insights from twin studies. *J. Neural Transm. (Vienna).* 2020; 127(11): 1501–15. DOI: 10.1007/s00702-020-02188-w
14. Janjic T., Pereverzyev S. Jr, Hammerl M. et al. Feed-forward neural networks using cerebral MR spectroscopy and DTI might predict neurodevelopmental outcome in preterm neonates. *Eur. Radiol.* 2020; 30(12): 6441–51. DOI: 10.1007/s00330-020-07053-8
15. Parikh N.A., Hershey A., Altaye M. Early detection of cerebral palsy using sensorimotor tract biomarkers in very preterm infants. *Pediatr. Neurol.* 2019; 98: 53–60. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.05.001
16. Hyde C., Fuelscher I., Enticott P.G. et al. White matter organization in developmental coordination disorder: a pilot study exploring the added value of constrained spherical deconvolution. *NeuroImage: Clinical.* 2019; 21: 101625. DOI: 10.1016/j.nicl.2018.101625
17. Seo Y., Kim G.T., Choi J.W. Early detection of neonatal hypoxic-ischemic white matter injury: an MR diffusion tensor imaging study. *Neuroreport.* 2017; 28(13): 845–55. DOI: 10.1097/WNR.0000000000000844
18. Young J.M., Vandewouw M.M., Morgan B.R. et al. Altered white matter development in children born very preterm. *Brain Struct. Funct.* 2018; 223(5): 2129–41. DOI: 10.1007/s00429-018-1614-4
19. Tae W.S., Ham B.J., Pyun S.B. et al. Current clinical applications of diffusion-tensor imaging in neurological disorders. *J. Clin. Neurol.* 2018; 14(2): 129–40. DOI: 10.3988/jcn.2018.14.2.129
20. Rutman A.M., Peterson D.J., Cohen W.A. et al. Diffusion tensor imaging of the spinal cord: clinical value, investigational applications, and technical limitations. *Curr. Probl. Diagn. Radiol.* 2018; 47(4): 257–69. DOI: 10.1067/j.cpradiol.2017.07.005

Поступила / Received: 15.01.2021

Принята к публикации / Accepted: 10.02.2021



Цервикальный скрининг

Н.В. Артымук

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

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: провести анализ современных источников литературы и нормативно-правовой базы в РФ по проведению цервикального скрининга.

Основные положения. Эффективный цервикальный скрининг является основой вторичной профилактики рака шейки матки и определяет возможность снижения смертности от рака данной локализации. В настоящее время типирование вируса папилломы человека (ВПЧ) — наиболее перспективное направление в скрининге цервикального рака, как в высоко-, так и в низкоресурсных странах. Обязательное условие эффективности скрининга — охват населения не менее 80%, оно может быть реализовано в том числе путем применения систем самозабора материала. В настоящее время нормативно-правовая база цервикального скрининга в РФ требует унификации.

Заключение. Наиболее эффективным подходом в профилактике смертности от цервикального рака является ВПЧ-ориентированный скрининг. Нормативно-правовая база в РФ в отношении цервикального скрининга нуждается в доработке и приведении в соответствие с современными представлениями.

Ключевые слова: цервикальный скрининг, вирус папилломы человека, рак шейки матки, ВПЧ-типирование, цитологическое исследование.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Артымук Н.В. Цервикальный скрининг. Доктор.Ру. 2021; 20(1): 56–60. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-56-60



Cervical Screening

N.V. Artyuk

Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 22a Voroshilov Str., Kemerovo, Russian Federation 650029

ABSTRACT

Objective of the Review: To analyse up-to-date publications and regulatory framework regarding cervical screening in the Russian Federation. **Key Points.** Efficient cervical screening is an essential part of secondary cervical cancer prevention and can contribute to reduced mortality from cervical cancer. Currently, human papilloma virus (HPV) typing is the most promising area in cervical cancer screening, both in developed and developing states. Screening can be efficient only with the coverage of at least 80%; it is possible also with self-collection of material. The regulatory framework for cervical screening in the Russian Federation requires standardization.

Conclusion. The most efficient approach in prevention of cervical cancer mortality is HPV-oriented screening. The regulatory framework for cervical screening in the Russian Federation needs rework and alignment with up-to-date ideas.

Keywords: cervical screening, human papilloma virus, cervical cancer, HPV typing, cytology.

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

For citation: Artyuk N.V. Cervical Screening. Doctor.Ru. 2021; 20(1): 56–60. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-56-60

Рак шейки матки (РШМ) является одной из наиболее хорошо поддающихся профилактике и лечению форм рака, если он предотвращается вакцинацией против ВПЧ, выявляется на ранней стадии и эффективно контролируется. По мнению ВОЗ (2018), профилактика и раннее лечение РШМ очень рентабельны, при этом во всем мире РШМ остается одной из самых серьезных угроз для жизни женщин, и в глобальном масштабе одна женщина умирает от РШМ каждые 2 минуты, что является недопустимым и не может далее продолжаться¹.

В РФ заболеваемость РШМ неуклонно растет, и в 2019 г. она составила 126,8 случаев на 100 тыс. населения [1]. При этом следует отметить, что доля больных РШМ в РФ,

состоявших на учете 5 лет и более, от числа всех состоявших на учете женщин с раком этой локализации за последние годы существенно не изменилась: в 2013 г. — 66,0%, а в 2018 г. — 65,9%. Более того, доля рака *in situ* за указанный период, напротив, уменьшилась, так, в 2013 г. выявлены 27,9 случая, а в 2018 г. — 25,6 случая РШМ *in situ* на 100 тыс. злокачественных новообразований шейки матки [1].

По мнению ВОЗ (2014), первичной профилактикой РШМ является вакцинация против ВПЧ, ориентированная на девочек в возрасте 9–13 лет (до начала половой жизни), а вторичной — доступность скрининга с последующим лечением выявленного предрака шейки матки [2, 3].

Артымук Наталья Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО КеМГМУ Минздрава России. 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. eLIBRARY.RU SPIN: 7348-9673. <https://orcid.org/0000-0001-7014-6492>. E-mail: artymuk@gmail.com

¹ World Health Organization Director-General calls for all countries to take action to help end the suffering caused by cervical cancer. Geneva: World Health Organization; 2018. URL: <https://www.who.int/reproductivehealth/call-to-action-elimination-cervical-cancer/en/> (дата обращения — 15.01.2021).

Скрининг — это профилактическое обследование здоровых групп населения с целью выявления заболевания на ранней стадии для снижения смертности от него [4].

Согласно новому Приказу Минздрава РФ № 1130н, скрининг при профилактических осмотрах здоровых женщин считается выполненным при охвате 80% и более женского населения. Ширина охвата населения (80% и более) может быть обеспечена с помощью активной рассылки приглашений на обследование по электронной почте и мобильной связи, а также использованием технологии самозабора материала (при исследовании на ВПЧ)².

В систематическом обзоре и метаанализе, проведенном J. Musa и соавт. (2017), установлено влияние просвещения по вопросам РШМ и рекомендаций по скринингу на его эффективность [5].

К сожалению, путем скрининга можно влиять на смертность от рака репродуктивных органов только двух локализаций: шейки матки и молочной железы [6].

Общепризнано, что цервикальный скрининг способствует ранней диагностике РШМ, а недостаточный охват скринингом приводит к диагностике на поздних стадиях и низкой выживаемости при РШМ [7].

Цитологический скрининг является наиболее распространенным и был внедрен в большинстве стран мира с 1950-х годов. Благодаря широкому охвату эта мера позволила уменьшить заболеваемость и смертность от РШМ во многих странах мира, но, по данным различных авторов, диагностическая ценность цитологического метода варьирует от 26% до 98% [6–8].

Однако цитологическое исследование имеет два основных ограничения в качестве первичного скринингового теста: умеренную чувствительность (50–70%) для выявления CIN высокой степени и ограниченную воспроизводимость из-за своего субъективного характера [9].

Несоблюдение интервалов скрининга, низкий охват женского населения программой скрининга, недостаточная эффективность цитологического метода являются основными причинами высокой заболеваемости РШМ. Результаты проведенных исследований показали, что 20–40% новых случаев РШМ диагностируются у женщин, которые регулярно проходят цитологический скрининг на РШМ. Приблизительно 30% поражений CIN III прогрессируют до инвазивного рака в течение 30 лет. Такое медленное прогрессирование дает множество возможностей для выявления и лечения этих поражений [10].

Тем не менее программы скрининга на основе цитологии оказались эффективными и снизили смертность и заболеваемость РШМ на 50–80% по сравнению с таковыми в эпоху до скрининга [11].

Из альтернативных методов была предложена жидкостная цитология (LBC), однако ряд исследований свидетельствует о том, что чувствительность этой методики не отличается от чувствительности рутинной цитологии [11, 12].

Цитологический скрининг в различных странах имеет свои особенности в отношении как возраста начала и завершения, так и охвата населения и межскринингового интервала. Цитологический скрининг во многих странах сыграл значительную роль в снижении смертности от РШМ [13].

В России же проводится оппортунистический цитологический скрининг, в который вовлечено не более 30% жен-

ского населения, а интервал между скринингом варьирует от 1 до 5 лет [14].

Для развивающихся низкоресурсных стран в качестве скрининга РШМ ВОЗ рекомендовала визуальный осмотр шейки матки после обработки уксусной кислотой (VIA) [15, 16].

В настоящее время наиболее перспективной стратегией в цервикальном скрининге считается ВПЧ-типирование, поскольку ВПЧ является признанным этиологическим фактором РШМ [17, 18].

ВПЧ-тестирование признано наиболее перспективным для снижения смертности от РШМ даже в низко- и среднересурсных странах при реализации стратегии test and treat [19].

Многие международные рандомизированные исследования: Swedescreen, POBASCAM, ARTISTIC, NTCC, ATHENA — показали, что обнаружение ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВПЧ-ВКР) — это эффективный инструмент скрининга [20].

US Preventive Services Task Force рекомендует проводить скрининг на РШМ каждые 3 года только с цитологией шейки матки у женщин в возрасте от 21 до 29 лет. Скрининг на РШМ каждые 3 года следует проводить при использовании только цитологического исследования, каждые 5 лет — с тестом только на ВПЧ или каждые 5 лет с тестом на ВПЧ в сочетании с цитологией (ко-тест) у женщин в возрасте от 30 до 65 лет [17].

По мнению A.W. Lim и соавт. (2016), цитология должна применяться для ранней диагностики цервикального рака только у молодых женщин с симптомами, как правило, при оказании неотложной помощи [21].

Не рекомендуется проводить скрининг на РШМ у женщин моложе 21 года и старше 65 лет, прошедших надлежащий предварительный скрининг и не подверженных высокому риску РШМ, а также у женщин, перенесших гистерэктомию с удалением шейки матки и не имеющих в анамнезе предраковых поражений высокой степени или РШМ [17].

Нидерланды одними из первых внедрили общенациональный скрининг на ВПЧ. Новая программа скрининга на ВПЧ была основана на управлении рисками. До декабря 2016 г. в этой стране проводился цитологический скрининг РШМ каждые 5 лет у женщин в возрасте 30–60 лет. В 2017 г. была начата новая скрининговая программа, основанная на ВПЧ-типировании в этой же возрастной группе, у ВПЧ-позитивных женщин скрининг был регламентирован до 65 лет. Межскрининговый интервал составлял 5 лет, в возрастной группе 40 и 50 лет у ВПЧ-негативных женщин — 10 лет. При этом допускалась возможность самозабора материала по желанию женщины. Стоимость нового варианта скрининга была несколько выше в начальном периоде, а далее через 5 лет снижалась относительно цитологического варианта, кроме того, заболеваемость и смертность от РШМ при ВПЧ-ориентированном скрининге существенно ниже — соответственно 600 vs 700 и 175 vs 210 [9].

В настоящее время Нидерланды и Турция — это страны, в которых полностью внедрен национальный скрининг РШМ на основе ВПЧ-типирования. Италия, Швеция и Финляндия уже внедрили скрининг на ВПЧ в нескольких регионах, а ряд других стран находятся на разных стадиях внедрения. Некоторые страны рассматривают возможность перехода от скрининга на основе цитологии к скринингу на основе ВПЧ-типирования, но борются с неоптимальной эффективностью текущих популяционных программ. В целом опыт

² Приказ Минздрава России от 20.10.2020 г. № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология».

стран, которые внедрили ВПЧ-ориентированный скрининг, положительный [22, 23].

В когортном исследовании, включавшем 99 549 женщин, показано, что первичное типирование ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВПЧ-ВКР) было более эффективным и менее дорогостоящим, чем первичное цитологическое исследование. Поэтому первичный скрининг на ВПЧ представляет собой экономичную альтернативу ко-тестированию [24].

Приблизительно в половине случаев РШМ регистрируется у женщин, не проходивших скрининг [23]. Для обеспечения максимально широкого охвата программой скрининга возможно применение устройства для самостоятельного взятия вагинального отделяемого [25]. При этом специфичность и чувствительность выявления HSIL с использованием образцов, собранных пациенткой, сопоставимы с таковыми при взятии образцов врачом, а комплаентность женщин выше, чем при стандартном скрининге [26, 27].

Исследования показали высокую чувствительность само-тестирования на ВПЧ, сопоставимую с результатами, полученными клиницистами [28–38]. Так, исследования, проведенные в Канаде, убедительно подтвердили пользу самостоятельного взятия пробы на ВПЧ-ВКР для расширения участия женщин, проживающих в труднодоступных районах, в программах скрининга. Для самостоятельного забора проб на ВПЧ-ВКР характерны удобство, конфиденциальность, простота и, вероятно, экономическая эффективность [28].

Систематический обзор 25 исследований, проведенных в Африке, свидетельствует, что самостоятельный забор образцов для тестирования на ДНК ВПЧ-ВКР, по-видимому, представляет собой реальную альтернативу тесту Папаниколау [29].

В исследовании [30] показано, что самозабор требует просвещения женщин, поскольку недостаток знаний может влиять на эффективность скрининга. Более 90% опрошенных согласились, что самостоятельный отбор проб был простым и удобным. Девяносто пять процентов женщин были готовы снова провести самозабор; тем не менее только 19% предпочли самостоятельный отбор проб перед осмотром в зеркалах для будущего скрининга [30].

В метаанализе P.T. Yeh и соавт. (2019), включавшем 369 017 участниц, 29 рандомизированных клинических исследований и 4 обсервационных исследования, выявлено, что самостоятельный забор проб на ВПЧ может увеличить количество обследованных по сравнению с таковым при стандартном подходе [38].

Результаты исследования N.V. Artymuk и K.V. Marochko (2016) показали, что идентификация ДНК ВПЧ-ВР имеет самую высокую чувствительность для обнаружения HSIL, сходную при самостоятельном заборе материала с помощью системы для самозабора (87%) и при заборе материала врачом (91,3%). Рутинная и жидкостная цитология показали низкую чувствительность (43,5% и 34,8%) при высокой специфичности (87,5% и 100% соответственно). Комбинированное использование ВПЧ-тестирования и цитологических методов позволяет повысить чувствительность выявления предраковых поражений и РШМ [39].

Установлено, что основными причинами игнорирования скрининга РШМ являются дискомфорт во время гинекологиче-

ческого осмотра, страх положительного результата и отсутствие свободного времени. Именно для такой категории пациенток разработаны устройства для самостоятельного взятия вагинального отделяемого, которое в дальнейшем будет исследовано на наличие ВПЧ [33, 35, 36].

И.А. Аполихина и соавт. (2018) на выборке из 455 женщин показали, что при самозаборе материала у 7,7% пациенток выявляется ВПК-ВКР, и 70,3% женщин отдали предпочтение именно этому методу [34].

Т.Е. Белокрыницкая и соавт. (2017) обнаружили, что эффективность системы самозабора выше, чем взятие материала врачом: 38% vs 27,5% (ОШ = 1,6, p = 0,025). При этом 64% женщин предпочли данный метод, отметив больший комфорт, меньшую болезненность и меньшее смущение [35, 36].

Е.Ф. Кира и соавт. (2018) диагностировали ВПЧ у 20,9% обследованных женщин. Частота выявления инфекций была сопоставима при взятии мазка врачом из влагалища и цервикального канала и при применении систем самозабора [37].

Подходы к скринингу РШМ в РФ менялись. Традиционно на протяжении многих лет в РФ был регламентирован цитологический скрининг, однако в последние годы действующие документы противоречили друг другу, ставя в тупик лечащего врача. Так, Приказ Минздрава РФ № 572н регламентировал проведение цервикального скрининга по Папаниколау ежегодно³, а Приказ № 36АН в рамках диспансеризации устанавливал цитологический скрининг у женщин возрастной группы 21–69 лет каждые 3 года⁴.

В 2017 г. Минздравом РФ были утверждены клинические рекомендации, в которых регламентировалось проведение цервикального скрининга у женщин в возрасте 21–69 лет дифференцированно в зависимости от возрастной группы. Так, в возрасте 21–29 лет один раз в 3 года рекомендовалось цитологическое исследование, а у женщин 30–69 лет — ко-тестирование с дополнительным ВПЧ-типированием [40]. Однако этот документ также не был реализован, поскольку вступал в конфликт с действующими Приказами № 572н и № 946н.

В настоящее время утверждены клинические рекомендации, которые не противоречат новому порядку № 1130н: скрининг в возрастной группе 21–65 лет, в возрасте 21–29 лет — цитологическое исследование каждые 3 года, 30–65 лет — ко-тестирование каждые 5 лет, проведение ВПЧ-типирования считается возможным вариантом скрининга на первом этапе [41]. Однако указанный документ вступает в конфликт с утвержденным и ныне действующим Приказом по диспансеризации взрослого населения Минздрава РФ от 13.03.2019 г. № 124н. Согласно данному документу, цервикальный скрининг предполагает только цитологическое исследование у женщин 18–64 лет один раз в 3 года⁵.

Перспективу цервикального скрининга связывают с ВПЧ-типированием с последующей комбинацией с цифровой кольпоскопией высокого разрешения для выявления CIN. В ближайшем будущем эти кольпоскопические изображения будут интерпретированы программным обеспечением искусственного интеллекта [22]. Наиболее высокая прогностическая ценность сочетания ВПЧ-типирования

³ Приказ Минздрава России от 01.11.2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

⁴ Приказ Минздрава России от 09.12.2016 г. № 946н «О внесении изменений в Порядок проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения, утвержденный Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 3 февраля 2015 г. № 36ан».

⁵ Приказ Минздрава России от 13.03.2019 г. № 124н «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения».

и кольпоскопии была показана и в более ранних исследованиях [8]. Доказано также, что ВПЧ-типирование позволяет предупредить ненужные хирургические вмешательства на шейке матки, особенно при atypical squamous cells of undetermined significance [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В России в настоящее время регламентировано понятие скрининга. Ликвидирована лингвистическая и идеологическая подмена понятия «скрининг» термином «диспансеризация». Имеется полный консенсус нового Приказа Минздрава РФ № 1130н и утвержденных клинических рекомендаций по цервикальному скринингу, однако требуется приведение в соответствие Приказа № 124н. Далее необходимо органи-


зовать работу в каждом субъекте РФ в соответствии с этими документами.

Скрининг на рак шейки матки должен осуществляться в рамках государственной политики, поскольку его адекватное проведение реально влияет на смертность (прежде всего, молодые женщин).

Наиболее эффективным подходом в профилактике смертности от цервикального рака является ВПЧ-ориентированный скрининг, а проведение ко-тестирования (одномоментно или с цитологическим исследованием на втором этапе) позволит повысить специфичность скрининга в выявлении HSIL. Нормативно-правовая база в РФ в отношении цервикального скрининга нуждается в доработке и приведении в соответствие с современными представлениями.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. 236 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V., eds. Cancer aid to patients in Russia in 2019. M.: Herzen Scientific Research Institute, Federal Research Centre for Radiology, Ministry of Health of Russia; 2020. 236 p. (in Russian)]
- Адамян Л.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е. и др. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака шейки матки. Клинические рекомендации (протоколы лечения). Проблемы репродукции. 2018; 24(56): 775–802. [Adamyan L.V., Artyumuk N.V., Belokrinitskaya T.E. et al. Benign and premalignant cervical disorders: cervical cancer prevention. Clinical recommendations (treatment regimens). Russian Journal of Human Reproduction. 2018; 24(56): 775–802. (in Russian)]
- Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L. et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob. Health.* 2020; 8(2): e191–203. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6
- Gradishar W.J., Anderson B.O., Balassanian R. et al. NCCN Guidelines Insights: breast cancer. Version 1.2017. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2017; 15(4): 433–51. DOI: 10.6004/jnccn.2017.0044
- Musa J., Achenbach C.J., O'Dwyer L.C. et al. Effect of cervical cancer education and provider recommendation for screening on screening rates: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017; 12(9): e0183924. DOI: 10.1371/journal.pone.0183924
- Smith R.A., Andrews K.S., Brooks D. et al. Cancer screening in the United States, 2019: a review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J. Clin.* 2019; 69(3): 184–210. DOI: 10.3322/caac.21557
- Peterson E.B., Ostroff J.S., DuHamel K.N. et al. Impact of provider-patient communication on cancer screening adherence: a systematic review. *Prev. Med.* 2016; 93: 96–105. DOI: 10.1016/j.ypmed.2016.09.034
- Artyumuk N.V., Marochko K.V. Predictive value of different diagnostic methods for detection of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Lietuvos Akušerija ir Ginekologija.* 2017; 20(3): 222–7.
- Polman N.J., Snijders P.J.F., Kenter G.G. et al. HPV-based cervical screening: rationale, expectations and future perspectives of the new Dutch screening programme. *Prev. Med.* 2019; 119: 108–17. DOI: 10.1016/j.ypmed.2018.12.021
- Sawaya G.F., Smith-McCune K., Kuppermann M. Cervical cancer screening: more choices in 2019. *JAMA.* 2019; 321(20): 2018–19. DOI: 10.1001/jama.2019.4595
- Pankaj S., Nazneen S., Kumari S. et al. Comparison of conventional Pap smear and liquid-based cytology: a study of cervical cancer screening at a tertiary care center in Bihar. *Indian J. Cancer.* 2018; 55(1): 80–3. DOI: 10.4103/ijc.IJC_352_17
- Jeong H., Hong S.R., Chae S.W. et al. Comparison of unsatisfactory samples from conventional smear versus liquid-based cytology in uterine cervical cancer screening test. *J. Pathol. Transl. Med.* 2017; 51(3): 314–19. DOI: 10.4132/jptm.2017.03.17
- Bujan Rivera J., Klug S.J. Gebärmutterhalskrebscreening in Deutschland [Cervical cancer screening in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2018; 61(12): 1528–35. DOI: 10.1007/s00103-018-2835-7
- Коломиец Л.А., Чуруксаева О.Н., Уразова Л.Н. и др. Вакцинация против ВПЧ — первичная профилактика рака шейки матки. Томск: Печатная мануфактура; 2011. 116 с. [Kolomiets L.A., Churuksaeva O.N., Urazova L.N. et al. HPV vaccination: primary cervical cancer prevention. Tomsk: Printing manufactory; 2011. 116 p. (in Russian)]
- Mustafa R.A., Santesso N., Khatib R. et al. Systematic reviews and meta-analyses of the accuracy of HPV tests, visual inspection with acetic acid, cytology, and colposcopy. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2016; 132(3): 259–65. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.07.024
- Tomen E.A., Yohanna S., Obilom R.E. Awareness of Papanicolaou smear and visual inspection with acetic acid as screening tools for cervical cancer among women attending the general outpatient clinic of a tertiary institution in North Central Nigeria. *Niger. Med. J.* 2019; 60(2): 76–9. DOI: 10.4103/nmj.NMJ_16_19
- US Preventive Services Task Force; Curry S.J., Krist A.H. et al. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA.* 2018; 320(7): 674–86. DOI: 10.1001/jama.2018.10897
- Ogilvie G.S., van Niekerk D., Krajden M. et al. Effect of screening with primary cervical HPV testing vs cytology testing on high-grade cervical intraepithelial neoplasia at 48 months: the HPV focal randomized clinical trial. *JAMA.* 2018; 320(1): 43–52. DOI: 10.1001/jama.2018.7464
- Toliman P.J., Kaldor J.M., Tabrizi S.N. et al. Innovative approaches to cervical cancer screening in low- and middle-income countries. *Climacteric.* 2018; 21(3): 235–8. DOI: 10.1080/13697137.2018.1439917
- Sasaki Y., Iwanari O., Arakawa I. et al. Cervical cancer screening with human papillomavirus DNA and cytology in Japan. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2017; 27(3): 523–9. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000898
- Lim A.W., Landy R., Castanon A. et al. Cytology in the diagnosis of cervical cancer in symptomatic young women: a retrospective review. *Br. J. Gen. Pract.* 2016; 66(653): e871–9. DOI: 10.3399/bjgp16X687937
- Bedell S.L., Goldstein L.S., Goldstein A.R. et al. Cervical cancer screening: past, present, and future. *Sex Med. Rev.* 2020; 8(1): 28–37. DOI: 10.1016/j.sxmr.2019.09.005
- Maver P.J., Poljak M. Primary HPV-based cervical cancer screening in Europe: implementation status, challenges, and future plans. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26(5): 579–83. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.09.006
- Jin X.W., Lipold L., Foucher J. et al. Cost-effectiveness of primary HPV testing, cytology and co-testing as cervical cancer screening for women above age 30 years. *J. Gen. Intern. Med.* 2016; 31(11): 1338–44. DOI: 10.1007/s11606-016-3772-5
- Arrossi S., Thouyaret L., Herrero R. et al. Effect of self-collection of HPV DNA offered by community health workers at home visits on uptake of screening for cervical cancer (the EMA study): a population-based cluster-randomised trial. *Lancet Glob. Health.* 2015; 3(2): e85–94. DOI: 10.1016/S2214-109X(14)70354-7

26. Nelson E.J., Maynard B.R., Loux T. et al. The acceptability of self-sampled screening for HPV DNA: a systematic review and meta-analysis. *Sex. Transm. Infect.* 2017; 93(1): 56–61. DOI: 10.1136/sextrans-2016-052609
27. El-Zein M., Bouten S., Louvanto K. et al. Validation of a new HPV self-sampling device for cervical cancer screening: the cervical and self-sample in screening (CASSIS) study. *Gynecol. Oncol.* 2018; 149(3): 491–7. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.04.004
28. Madzima T.R., Vahabi M., Lofthers A. Emerging role of HPV self-sampling in cervical cancer screening for hard-to-reach women: focused literature review. *Can. Fam. Physician.* 2017; 63(8): 597–601.
29. Nodjikoumbaye Z.A., Adawaye C., Mboumba Bouassa R.S. et al. A systematic review of self-sampling for HPV testing in Africa. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2020; 149(2): 123–9. DOI: 10.1002/ijgo.13112
30. Boggan J.C., Walmer D.K., Henderson G. et al. Vaginal self-sampling for human papillomavirus infection as a primary cervical cancer screening tool in a Haitian population. *Sex. Transm. Dis.* 2015; 42(11): 655–9. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000000345
31. Kohler R.E., Elliott T., Monare B. et al. HPV self-sampling acceptability and preferences among women living with HIV in Botswana. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2019; 147(3): 332–8. DOI: 10.1002/ijgo.12963
32. Артымук Н.В., Марочко К.В. Эффективность различных методов исследования в выявлении плоскоклеточного интраэпителиального поражения шейки матки высокой степени. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение.* 2017; 4(18): 58–62. [Artymuk N.V., Marochko K.V. The effectiveness of different methods in the detection of high-grade squamous intraepithelial lesions of cervix uteri. *Obstetrics and Gynecology. News. Views. Education.* 2017; 4(18): 58–62. (in Russian)]
33. Марочко К.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е. и др. Возможность применения устройств для самозабора в выявлении вируса папилломы человека высокого риска. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2018; 3(3): 78–83. [Marochko K.V., Artymuk N.V., Belokrinitskaya T.E. et al. Using vaginal self-sampling devices for detection of high-risk human papillomavirus. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2018; 3(3): 78–83. (in Russian)]
34. Аполихина И.А., Баширова Л.К., Летникова Л.И. и др. Оценка инфицированности вирусом папилломы человека женщин Липецкой области с использованием диагностического теста самозабора материала. *Акушерство и гинекология.* 2018; 11: 98–104. [Apolikhina I.A., Bashirova L.K., Letnikova L.I. et al. Evaluation of human papillomavirus infection in women in the Lipetsk Region, by using a diagnostic self-sampling test. *Obstetrics and Gynecology.* 2018; 11: 98–104. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2018.11.98-104
35. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Туранова О.В. и др. Результативность и приемлемость обследования на вирус папилломы человека при самостоятельном и врачебном заборе вагинального отделяемого. *Акушерство и гинекология.* 2017; 2: 97–105. [Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I., Turanova O.V. et al. The effectiveness and acceptability of screening for human papillomavirus in self- and medical sampling of vaginal discharge. *Obstetrics and Gynecology.* 2017; 2: 97–105. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2017.2.97-105
36. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Туранова О.В. и др. Самостоятельный vs врачебный забор материала для ВПЧ-теста: результативность и приемлемость у пациенток разных возрастных групп. *Доктор.Ру.* 2017; 7(136): 8–14. [Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I., Turanova O.V. et al. Self-sampling vs physician sampling for HPV testing: informative value and acceptability in female patients of various ages. *Doctor.Ru.* 2017; 7(136): 8–14. (in Russian)]
37. Кира Е.Ф., Семёнова К.Е., Боброва М.В. и др. Оптимизация скрининга инфекций влагалища, ассоциированных с вирусами папилломы человека. *Акушерство и гинекология.* 2018; 8: 167–73. [Kira E.F., Semenova K.E., Bobrova M.V. et al. Optimization of screening for vaginal infections associated with human papillomaviruses. *Obstetrics and Gynecology.* 2018; 8: 167–73. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2018.8.167-173
38. Yeh P.T., Kennedy C.E., de Vuyst H. et al. Self-sampling for human papillomavirus (HPV) testing: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob. Health.* 2019; 4(3): e001351. DOI: 10.1136/bmjgh-2018-001351
39. Artymuk N.V., Marochko K.V. The prevalence of the human papillomavirus infection among female prisoners in Siberia. *Eur. J. Contraception Reprod. Health Care.* 2016; 21(S1): 133.
40. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Ашрафян Л.А. и др. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака. *Клинические рекомендации (протоколы диагностики и ведения больных) М.; 2017. 60 с.* [Adamyan L.V., Artymuk N.V., Ashrafyan L.A. et al. Benign and premalignant cervical disorders: cancer prevention. *Clinical recommendations (diagnosis and management regimens) М.; 2017. 60 p.* (in Russian)]
41. Адамян Л.В., Аполихина И.А., Артымук Н.В. и др. Клинические рекомендации. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. М.; 2020. 59 с. [Adamyan L.V., Apolikhina I.A., Artymuk N.V. et al. Clinical recommendations. Cervical intraepithelial neoplasia, cervical erosion and ectropion. М.; 2020. 59 p. (in Russian)]
42. Aydogan Kirmizi D., Baser E., Demir Caltekin M. et al. Concordance of HPV, conventional smear, colposcopy, and conization results in cervical dysplasia. *Diagn. Cytopathol.* 2021; 49(1): 132–9. DOI: 10.1002/dc.24655 

Поступила / Received: 24.12.2021

Принята к публикации / Accepted: 12.02.2021



Цервико-вагинальные инфекции при истмико-цервикальной недостаточности

В.Ф. Долгушина, И.В. Курносенко, Е.С. Алиханова, Ю.А. Семёнов

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Челябинск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определение частоты и структуры цервико-вагинальных инфекций при истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН).

Дизайн: проспективное когортное исследование.

Материалы и методы. В исследование вошли 154 беременные женщины, отобранные методом сплошной выборки. Пациентки разделены на две группы: 1-я (основная) группа — 100 беременных с ИЦН, 2-я группа (сравнения) — 54 женщины без нее. Для диагностики цервико-вагинальных инфекций проведено комплексное обследование всех беременных 1-й группы в момент манифестации ИЦН. Сроки дополнительного обследования беременных основной группы варьировали от 14 до 28 недель. В группе сравнения дополнительное комплексное обследование проводилось в сроках 18–21 неделя, сразу после трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии в рамках второго ультразвукового скрининга и исключения признаков несостоятельности шейки матки.

Результаты. Цервико-вагинальные инфекции обнаружены у 72% женщин 1-й группы и у 27,8% беременных 2-й группы ($p < 0,001$). Дисбиотические состояния значимо чаще встречались у женщин основной группы — 24% и 9,3% в 1-й и 2-й группах соответственно. По частоте встречаемости вагинита у пациенток обеих групп значимых отличий не было. Цервицит обнаружен у 39% беременных 1-й группы и 12,9% женщин группы сравнения ($p = 0,001$). Результаты молекулярно-биологического исследования показали снижение относительного количества лактобациллярной флоры у 54% пациенток с ИЦН, при этом отличие от 2-й группы (9,3%) было высоко значимым. Статистически значимые отличия между группами обнаружены в количестве микроорганизмов рода *Streptococcus* spp., бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* spp. и групп облигатно-анаэробных микроорганизмов *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp., *Mobiluncus* spp. + *Corynebacterium* spp. Воспалительные изменения в плаценте выявлены у 71% женщин 1-й группы и у 38,9% из 2-й группы ($p < 0,001$). При этом в плацентах женщин с ИЦН наиболее часто диагностировали мембранит, хориоамнионит и хориоамнионит в сочетании с фуникулитом.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о преимущественно восходящем пути инфицирования плаценты и оболочек при ИЦН. Следовательно, преждевременное ремоделирование шейки матки, ассоциированное с инфекционными процессами нижнего отдела генитального тракта, способствует колонизации микроорганизмами области внутреннего зева на границе с *decidua parietalis* с последующим развитием гистологического хориоамнионита. Наличие мембранита в сочетании с фуникулитом у пациенток с недостаточностью шейки матки может быть подтверждением проникновения инфекции напрямую через оболочки без непосредственного участия в воспалительном процессе хориона, что объясняет высокую частоту преждевременного разрыва плодных оболочек при ИЦН. Распространенность инфекционной патологии нижнего отдела генитального тракта у женщин с преждевременным ремоделированием шейки матки оказалась в 6 раз выше, чем при отсутствии данного осложнения.

Ключевые слова: истмико-цервикальная недостаточность, цервико-вагинальные инфекции, цервицит.

Вклад авторов: Долгушина В.Ф., Курносенко И.В. — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи; Алиханова Е.С. — сбор и обработка проспективного материала, статистическая обработка данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Семёнов Ю.А. — сбор и обработка проспективного материала, написание текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Долгушина В.Ф., Курносенко И.В., Алиханова Е.С., Семёнов Ю.А. Цервико-вагинальные инфекции при истмико-цервикальной недостаточности. Доктор.Ру. 2021; 20(1): 61–67. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-61-67

Cervical and Vaginal Infections in Insufficiencia Istmicocervical

V.F. Dolgushina, I.V. Kurnosenko, E.S. Alikhanova, Yu.A. Semenov

South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 64 Vorovskiy Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454092

ABSTRACT

Study Objective: To identify the rate and structure of cervical and vaginal infections in insuficiencia istmicocervical (IIC).

Study Design: prospective cohort study.

Долгушина Валентина Фёдоровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. <https://orcid.org/0000-0002-3929-7708>. E-mail: dolgushinavf@yandex.ru

Курносенко Илона Владимировна — д. м. н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. E-mail: kurnosenko.ilona@gmail.com

Алиханова Евгения Сергеевна (**автор для переписки**) — ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. <https://orcid.org/0000-0002-8814-1478>. E-mail: alikhanova_evgeniia@mail.ru

Семёнов Юрий Алексеевич — к. м. н., министр здравоохранения Челябинской области, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. <https://orcid.org/0000-0002-4109-714X>. E-mail: u-sirius@mail.ru



Materials and Methods. The study included 154 pregnant women who were selected using the continuous sampling method. Patients were divided into two groups: group 1 (test group) — 100 pregnant women with IIC, group 2 (comparison group) — 54 pregnant women without IIC. In order to diagnose cervical and vaginal infections, all group 1 patients underwent a complex examination at onset of IIC. An additional examination was performed on week 14–28 of pregnancy. In the comparison group, an additional complex examination was conducted on week 18–21, immediately after transvaginal ultrasound cervicometry during the second ultrasound screening and once cervical incompetence was ruled out.

Study Results. Cervical and vaginal infections were found in 72% of women in group 1 and in 27.8% of patients in group 2 ($p < 0.001$). Dysbiotic conditions were significantly more frequent in the test group: 24% and 9.3% in group 1 and group 2, respectively. No difference was demonstrated in the rate of vaginitis in both groups. Cervicitis was found in 39% of group 1 patients and in 12.9% of group 2 patients ($p = 0.001$). A molecular and biological examination showed reduction in the relative number of lactobacillus in 54% of IIC patients, while the difference with group 2 was minor (9.3%). Statistically significant difference between groups was found in the amount of *Streptococcus* spp., *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* spp. and obligate anaerobic bacteria *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp., *Mobiluncus* spp. + *Corynebacterium* spp. Inflammations were found in 71% of women in group 1 and in 38.9% of patients in group 2 ($p < 0.001$). Most common in IIC patients were membranitis, chorioamnionitis and chorioamnionitis with funiculitis.

Conclusion. The data demonstrate mostly ascending pathways of placenta and membrane infection in IIC. Therefore, premature cervix remodelling associated with infections of the lower genital tract facilitates microbial colonisation of the internal os on the interface with *decidua parietalis* and subsequent histic chorioamnionitis. Membranitis with funiculitis in patients with cervix insufficiency can point to infection penetration directly via membranes without direct chorion involvement; thus, explaining the high incidence of premature rupture of the foetal membrane in patients with IIC. The rate of infectious pathology of the lower genital tract in women with premature remodelled cervix was 6 times higher than in healthy women.

Keywords: insuficiencia istmicocervical, cervical and vaginal infections, cervicitis.

Contributions: Dolgushina, V.F. and Kurnosenko, I.V. — study concept and design, manuscript editing, approval of the final article version, cohesion of all parts of the article; Alikhanova, E.S. — collection and processing of prospective materials, statistical data processing, thematic publications reviewing, manuscript preparation; Semenov, Yu.A. — collection and processing of prospective materials, manuscript preparation.

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

For citation: Dolgushina V.F., Kurnosenko I.V., Alikhanova E.S., Semenov Yu.A. Cervical and Vaginal Infections in Insuficiencia Istmicocervical. Doctor.Ru. 2021; 20(1): 61–67. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-61-67

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на успехи современного акушерства, по-прежнему не удается существенно снизить частоту преждевременных родов [1–3]. Перспективными направлениями профилактики невынашивания являются прогнозирование и лечение осложненной гестации у пациенток группы риска по досрочному прерыванию беременности. В связи с этим особое внимания заслуживает истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) как одна из ведущих причин поздних потерь беременности [3]. Каждая вторая беременность, осложнившаяся ИЦН, заканчивается преждевременно, при этом частота сверхранных преждевременных родов достигает 38,8% [1, 4–9].

В контексте поиска этиологических факторов невынашивания при ИЦН научный интерес представляет связь преждевременного ремоделирования шейки матки с интраамниальным воспалением, которое наблюдается в 19–80% случаев цервикальной недостаточности [10, 11]. Частота инфицирования околоплодных вод при ИЦН составляет от 8–13% до 52% и имеет тесную связь с неблагоприятными перинатальными исходами [2, 10, 12–16]. Однако вопрос о том, что первично — инфекция или несостоятельность шейки матки, остается дискуссионным [17–19].

С одной стороны, несостоятельность шейки матки способствует восходящему инфицированию, что приводит к повышению продукции провоспалительных цитокинов и простагландинов, которые активируют сократительную активность миометрия и процессы ремоделирования структуры шейки матки, с другой — условно-патогенные микроорганизмы влажалошного биотопа при патологической колонизации ими слизистой влагалища и шейки матки способны вырабатывать различные протеазы, которые разрушают коллаген, составляющий основу соединительной ткани и определяющий эластичность плодных оболочек. В связи с этим

актуальным остается изучение связи ИЦН с инфекционными заболеваниями нижнего отдела генитального тракта.

Частота цервиковагинальных инфекций при ИЦН значительно варьирует — от 32% до 70% [11, 19, 20]. При этом малочисленные сведения о структуре инфекционной патологии генитального тракта у беременных с недостаточностью шейки матки, в частности в момент манифестации этого заболевания.

Цель исследования: определить частоту и структуру цервиковагинальных инфекций при ИЦН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное когортное исследование, в которое включены 154 беременные женщины на сроках гестации 14–28 недель, отобранные методом сплошной выборки. Пациентки были разделены на две группы. Первую (основную) группу составили 100 беременных с ИЦН, подтвержденной по данным ультразвуковой цервикометрии, согласно существующим клиническим рекомендациям¹. Во 2-ю группу (сравнения) вошли 54 женщины без ИЦН.

Исследование проводилось с 2017 по 2019 год на базе гинекологического отделения ГБУЗ «Областной перинатальный центр» и женской консультации МАУЗ ОЗП ГКБ № 8 г. Челябинска.

Критериями включения в исследование стали информированное добровольное медицинское согласие пациентки на обследование, одобренное локальным этическим комитетом; диспансерное наблюдение беременной в женской консультации; наличие результатов ультразвуковой цервикометрии. Критерии исключения: многоплодная беременность; индуцированная беременность; пороки развития у плода; инфекционные (ВИЧ-инфекция, сифилис, туберкулез, острые респираторные инфекции на момент обследования), аутоиммунные заболевания; соматическая патология в стадии декомпенсации.

¹ Клинические рекомендации. Истмико-цервикальная недостаточность (2018). URL: <https://spnavigator.ru/document/73757617-524d-439c-ac87-345768ebc151> (дата обращения — 18.11.2020).

Проведено обследование всех беременных, согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)”», а также дополнительное комплексное обследование — осмотр слизистой влагалища и шейки матки в зеркалах, микроскопическое и молекулярно-биологическое исследования.

Сроки дополнительного обследования беременных основной группы варьировали от 14 до 28 недель, это было связано с тем, что пациенткам группы высокого риска ИЦН проведение рутинной трансвагинальной цервикометрии рекомендовано с 15–16 недель с последующим мониторингом каждые 1–2 недели, что позволило осуществлять раннюю диагностику ИЦН и своевременное обследование пациенток в момент манифестации заболевания.

В группе сравнения дополнительное комплексное обследование проводилось в сроках 18–21 неделя, сразу после трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии в рамках второго ультразвукового скрининга и исключения признаков несостоятельности шейки матки.

Для оценки состояния микробиоценоза влагалища и диагностики этиологии цервико-вагинальных инфекций использовался метод ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени («Фемофлор-16») с обязательным контролем качества взятия материала: общая бактериальная масса (ОБМ) $> 10^6$ гз/мл, контроль взятия материала $> 10^4$ гз/мл. Количественная оценка влагалищной микрофлоры проводилась как в абсолютных, так и в относительных показателях объема бактериальной массы. При первом варианте учитывался только диагностически значимый титр, который определен процентным соотношением бактериальной массы конкретного микроорганизма к ОБМ $> 10\%$ для условно-патогенной флоры и $> 10^4$ гз/мл для *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma* и *Candida*, а для абсолютных патогенов — по наличию или отсутствию последних. Второй вариант заключался в сравнении медианы и среднего значения десятичных lg-количества соответствующих групп микроорганизмов.

Диагностика конкретных нозологических форм инфекционной патологии влагалища и шейки матки проводилась на основании комплексного подхода с применением всех методов обследования. Нормоценоз определяется при исключении клинико-лабораторных признаков генитальной инфекции — жалоб, воспалительных изменений слизистой влагалища и шейки матки, лейкоцитарной реакции и измененных клеток эпителия при микроскопии, условно-патогенной микрофлоры в диагностически значимых титрах, снижения относительного количества лактобактерий $< 80\%$.

Дисбиоз влагалища определялся как патологическая колонизация нижнего отдела генитального тракта условно-патогенной микрофлорой при отсутствии воспалительной реакции слизистой оболочки влагалища и шейки матки. Для диагностики бактериального вагиноза использовались критерии Амсея, диагноз считался подтвержденным при наличии как минимум трех из четырех критериев: pH влагалища $> 4,5$; наличие белей, покрывающих стенки влагалища пленкой; положительный аминный тест (проба с 10%-ным раствором КОН проводилась в рамках научного исследования); наличие ключевых клеток в мазке.

Вагинит и цервицит выявлялись при наличии жалоб, патологических выделений из половых путей, визуализируемых

воспалительных изменений слизистой влагалища и шейки матки, лейкоцитарной реакции при микроскопии и патологической обсемененности влагалища и шейки матки при молекулярно-биологическом исследовании.

После родов у всех участниц провели патоморфологическое исследование плаценты, плодных оболочек и пуповины.

Статистическая обработка проводилась при помощи статистического пакета SPSS в версии 25.0. Данные в тексте и таблицах представлены в виде медианы, 25-го и 75-го квартилей, среднего значения и среднеквадратичной стандартной ошибки среднего. Различия между группами обследуемых оценивали с использованием непараметрических критериев Манна — Уитни и χ^2 Пирсона. Статистически значимыми считались различия при значении $p < 0,05$.

Риск развития определенного исхода с конкретным фактором в исследуемых группах определяли с помощью ОШ. ОР при наличии какого-либо клинико-лабораторного признака рассчитывали методом Katz.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациенток 1-й и 2-й групп не имел статистически значимых различий — $31 \pm 0,6$ и $30 \pm 0,8$ года соответственно. По паритету обследованные пациентки также не отличались. Первобеременными в основной группе были 26% обследуемых, в группе сравнения — 14 (25,9%), повторобеременными первородящими — 12% и 9 (16,7%) соответственно; роды в анамнезе имели 62% пациенток 1-й группы и 31 (57,4%) 2-й группы.

Нормоценоз значительно чаще имел место у женщин без ИЦН: 39 (72,2%) случаев против 28% среди беременных основной группы (табл. 1).

Инфекционный процесс влагалища и шейки матки выявлен у 72% беременных с ИЦН, в группе сравнения — у 15 (27,8%) женщин ($p < 0,001$). Дисбиотические состояния нижнего отдела репродуктивного тракта значительно чаще встречались у женщин основной группы, но межгрупповой анализ не показал статистически значимую разницу в распространенности дисбиоза и бактериального вагиноза у женщин обеих групп. Не получены также значимые различия между группами по частоте вагинита.

Самой частой формой инфекционной патологии нижнего отдела гениталий у женщин с ИЦН был цервицит, выявленный в 39% случаев, что в 3 раза чаще, чем у пациенток без несостоятельности шейки матки, — 7 (12,9%) случаев.

Частота изолированного воспалительного процесса шейки матки составила 21% у женщин с ИЦН и 7 (12,9%) в группе сравнения без значимых различий. Сочетание цервицита с бактериальным вагинозом или вагинитом наблюдалось только в 1-й группе — у 8% и 10% пациенток соответственно ($p = 0,033$; $p = 0,016$).

По данным молекулярно-биологического исследования качественного и количественного состава влагалищной микрофлоры, абсолютный нормоценоз диагностирован у 28% женщин 1-й группы, в то время как во 2-й группе абсолютный нормоценоз наблюдался у 39 (72,2%) беременных ($p < 0,001$).

Относительный нормоценоз выявлен у практически равного количества участниц обеих групп — 18% и 18,5% ($n = 10$). У 40% беременных с ИЦН присутствовал аэробный дисбиоз, а анаэробный и смешанный дисбиоз встречались одинаково часто — по 7% случаев.

В группе сравнения также лидировал аэробный дисбиоз, однако его частота не превышала 4 (7,4%), аэробный дисбиоз диагностирован у одной (1,9%) женщины, смешанный

дисбиоз у обследованных беременных данной группы отсутствовал. Значимые отличия между группами были получены по частоте аэробного ($p < 0,001$) и смешанного дисбиоза ($p = 0,047$).

Результаты молекулярно-биологического исследования показали снижение относительного количества лактобациллярной флоры у 54% пациенток с ИЦН, при этом отличие от 2-й группы (9,3%) было высоко значимым (табл. 2).

Таблица 1 / Table 1

Инфекционная патология нижнего отдела генитального тракта у обследованных женщин, n (%)
Infectious pathology of the lower genital tract in study population, n (%)

Инфекционная патология нижнего отдела генитального тракта / Infectious pathology of the lower genital tract	1-я группа / Group 1 (n = 100)	2-я группа / Group 2 (n = 54)	P
Нормоценоз / Normocenosis	28 (28)	39 (72,2)	< 0,001
N89.8 Другие невоспалительные болезни влагалища / N89.8 Other non-inflammatory vaginal disorders:	24 (24)	5 (9,3)	0,026
• дисбиоз ценоз влагалища / vaginal dysbiosis	18 (18)	4 (7,4)	0,073
• бактериальный вагиноз / bacterial vaginosis	6 (6)	1 (1,9)	0,238
N76.0 Острый вагинит / N76.0 Acute vaginitis:	9 (9)	3 (5,6)	0,447
• неспецифический (аэробный) вагинит / non-specific (aerobic) vaginitis	2 (2)	0	0,296
• специфический вагинит / specific vaginitis	7 (7)	3 (5,6)	0,729
N72 Цервицит с наличием или без эрозии или эктропиона / N72 Cervicitis with or without cervical ectropion:	39 (39)	7 (12,9)	0,001
• неспецифический цервицит / non-specific cervicitis	17 (17)	0	0,001
• специфический цервицит / specific cervicitis	22 (22)	7 (12,9)	0,171

Таблица 2 / Table 2

Результаты молекулярно-биологического исследования отделяемого из влагалища у обследованных женщин (диагностически значимый титр), n (%)
Results of molecular and biological examination of vaginal discharges of patients (diagnostically significant titre), n (%)

Микроорганизмы / Microorganism	1-я группа / Group 1 (n = 100)	2-я группа / Group 2 (n = 54)	P
<i>Lactobacillus</i> spp. > 80 гз/мл / <i>Lactobacillus</i> spp. > 80 gen.eqv./mL	46 (46)	49 (90,7)	< 0,001
<i>Lactobacillus</i> spp. 20–80 гз/мл / <i>Lactobacillus</i> spp. 20–80 gen.eqv./mL	36 (36)	5 (9,3)	< 0,001
<i>Lactobacillus</i> spp. < 20 гз/мл / <i>Lactobacillus</i> spp. < 20 gen.eqv./mL	18 (18)	0	0,001
Факультативно-анаэробные микроорганизмы > 10 гз/мл / Facultative anaerobes >10 gen.eqv./mL			
Семейство <i>Enterobacteriaceae</i> / <i>Enterobacteriaceae</i>	20 (20)	2 (3,7)	0,006
<i>Streptococcus</i> spp.	30 (30)	2 (3,7)	< 0,001
<i>Staphylococcus</i> spp.	16 (16)	1 (1,9)	0,008
Облигатно-анаэробные микроорганизмы > 10 гз/мл / Obligate anaerobes >10 gen.eqv./mL			
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas</i> spp.	12 (12)	1 (1,9)	0,031
<i>Eubacterium</i> spp.	7 (7)	0	0,047
<i>Sneathia</i> spp. + <i>Leptotrichia</i> spp. + <i>Fusobacterium</i> spp.	2 (2)	0	0,296
<i>Megasphaera</i> spp. + <i>Veillonella</i> spp. + <i>Dialister</i> spp.	2 (2)	0	0,296
<i>Lachnobacterium</i> spp. + <i>Clostridium</i> spp.	1 (1)	0	0,461
<i>Mobiluncus</i> spp. + <i>Corynebacterium</i> spp.	7 (7)	0	0,047
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	3 (3)	0	0,199
<i>Atopobium vaginae</i>	3 (3)	0	0,199
Дрожжеподобные грибы > 10⁴ гз/мл / Yeast-like fungi >10⁴ gen.eqv./mL			
<i>Candida</i> spp.	11 (11)	3 (5,6)	0,262
Микоплазмы > 10⁴ гз/мл / <i>Mycoplasma</i> >10⁴ gen.eqv./mL			
<i>Mycoplasma hominis</i>	2 (2)	2 (3,7)	0,526
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	16 (16)	3 (5,6)	0,060
Абсолютные патогены / Absolute pathogenic microorganisms			
<i>Mycoplasma genitalium</i>	3 (3)	0	0,199
<i>Chlamydia trachomatis</i>	5 (5)	2 (3,7)	0,712
<i>Trichomonas vaginalis</i>	1 (1)	0	0,461

Статистически значимые различия между группами обнаружены в количестве микроорганизмов рода *Streptococcus* spp., бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* spp. и групп облигатно-анаэробных микроорганизмов *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp., *Mobiluncus* spp. + *Corynebacterium* spp. Статистически значимые различия в распространенности *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis* и *Trichomonas vaginalis* не найдены.

При сравнительном анализе медиан и средних значений десятичных lg-количества исследуемых групп микроорганизмов были подтверждены изменения, описанные выше,

и дополнительно выявлено значимое повышение титров *Atopobium vaginae* и *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* у женщин с цервикальной недостаточностью (табл. 3).

С учетом высокой частоты цервико-вагинальных инфекций у беременных с ИЦН, а следовательно, и риска восходящего инфицирования плаценты и плодных оболочек полученные данные были сопоставлены с результатами патоморфологического исследования плаценты. По данным гистологического исследования, воспалительные изменения в плаценте выявлены у 71% женщин 1-й группы и у 21 (38,9%) из 2-й группы ($p < 0,001$). При этом в плацентах женщин с ИЦН наиболее часто

Таблица 3 / Table 3

Результаты молекулярно-биологического исследования отделяемого из влагалища у обследованных женщин (медиана и среднее значение десятичных lg-количества)
Results of molecular and biological examination of vaginal discharges of patients (median and mean lg decimals)

Микроорганизмы / Microorganism		1-я группа / Group 1 (n = 100)	2-я группа / Group 2 (n = 54)	P
<i>Lactobacillus</i> spp.	Me (lq...uq)	7 (5,3...7)	8 (7...8)	< 0,001
	M ± m	6,47 ± 0,13	7,65 ± 0,12	
Семейство <i>Enterobacteriaceae</i> / <i>Enterobacteriaceae</i>	Me (lq...uq)	0 (0...3,15)	0 (0...1,5)	0,052
	M ± m	1,5 ± 0,21	0,69 ± 0,17	
<i>Streptococcus</i> spp.	Me (lq...uq)	0 (0...4,7)	0 (0...1,73)	0,046
	M ± m	1,88 ± 0,23	0,86 ± 0,17	
<i>Staphylococcus</i> spp.	Me (lq...uq)	0 (0...2,6)	0 (0...0)	0,001
	M ± m	1,3 ± 0,2	0,26 ± 0,11	
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas</i> spp.	Me (lq...uq)	0 (0...2,68)	0 (0...0,28)	0,007
	M ± m	1,46 ± 0,21	0,52 ± 0,16	
<i>Eubacterium</i> spp.	Me (lq...uq)	0 (0...0)	0 (0...0)	0,001
	M ± m	0,71 ± 0,13	0	
<i>Sneathia</i> spp. + <i>Leptotrichia</i> spp. + <i>Fusobacterium</i> spp.	Me (lq...uq)	0 (0...0)	0 (0...0)	0,127
	M ± m	0,42 ± 0,13	0,09 ± 0,06	
<i>Megasphaera</i> spp. + <i>Veillonella</i> spp. + <i>Dialister</i> spp.	Me (lq...uq)	0 (0...0)	0 (0...0)	0,910
	M ± m	0,21 ± 0,11	0,10 ± 0,06	
<i>Lachnobacterium</i> spp. + <i>Clostridium</i> spp.	Me (lq...uq)	0 (0...0)	0 (0...0)	0,067
	M ± m	0,20 ± 0,10	0	
<i>Mobiluncus</i> spp. + <i>Corynebacterium</i> spp.	Me (lq...uq)	0 (0...0)	0 (0...0)	0,007
	M ± m	0,58 ± 0,15	0,04 ± 0,04	
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	Me (lq...uq)	0 (0...0)	0 (0...0)	0,780
	M ± m	0,34 ± 0,11	0,19 ± 0,08	
<i>Atopobium vaginae</i>	Me (lq...uq)	0 (0...0)	0 (0...0)	0,001
	M ± m	0,44 ± 0,13	0	
<i>Candida</i> spp.	Me (lq...uq)	0 (0...2,28)	0 (0...2,28)	0,387
	M ± m	0,96 ± 0,17	0,63 ± 0,18	
<i>Mycoplasma hominis</i>	Me (lq...uq)	0 (0...0)	0 (0...0)	0,616
	M ± m	0,22 ± 0,09	0,27 ± 0,12	
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	Me (lq...uq)	0 (0...2,55)	0 (0...0)	0,006
	M ± m	1,11 ± 0,18	0,38 ± 0,16	

Структура воспалительных изменений в плаценте, по данным патоморфологического исследования, n (%)
Inflammatory changes in placenta (according to pathomorphological study results), n (%)

Гистологическое заключение / Pathology report	1-я группа / Group 1 (n = 100)	2-я группа / Group 2 (n = 54)	P
Воспалительные изменения / Inflammatory changes	71 (71)	21 (38,9)	< 0,001
<i>Поражение плаценты (хориона) / Placenta (chorion) involvement</i>			
Базальный децидуит / Basal deciduitis	4 (4)	2 (3,7)	0,928
Субхорионит (субхорионический интервиллузит), виллузит / Subchorionitis (subchorionic intervillitis), villusitis	5 (5)	2 (3,7)	0,713
<i>Поражение плодных оболочек / Foetal sac involvement</i>			
Париетальный децидуит / Parietal deciduitis	12 (12)	10 (18,5)	0,270
Хориодецидуит / Choriondeciduitis	4 (4)	0	0,137
Мембранит / Membranitis	16 (16)	2 (3,7)	0,023
<i>Сочетанное поражение плаценты и плодных оболочек / Combined placenta and foetal sac involvement</i>			
Базальный и париетальный децидуит / Basal and parietal deciduitis	7 (7)	4 (7,4)	0,925
Хориоамнионит / Chorioamnionitis	12 (12)	1 (1,9)	0,031
<i>Сочетанное поражение плаценты, плодных оболочек и пуповины / Combined placenta, foetal sac and umbilical involvement</i>			
Мембранит и фуникулит / Membranitis and funiculitis	4 (4)	0	0,137
Хориоамнионит и фуникулит (плацентит) / Chorioamnionitis and funiculitis (placentitis)	7 (7)	0	0,047

диагностировали мембранит (ОР = 4,32; 95%-ный ДИ: 1,03–18,1; p = 0,023), хориоамнионит (ОР = 6,48; 95%-ный ДИ: 0,87–48,51; p = 0,031) и хориоамнионит в сочетании с фуникулитом (табл. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о преимущественно восходящем пути инфицирования плаценты и оболочек при истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН). Следовательно, преждевременное ремоделирование шейки матки, ассоциированное с инфекционными процессами нижнего отдела генитального тракта, способствует колонизации микроорганизмами области внутреннего зева на гра-

нице с *decidua parietalis* с последующим развитием гистологического хориоамнионита.

Наличие мембранита в сочетании с фуникулитом у пациенток с недостаточностью шейки матки может быть подтверждением проникновения инфекции напрямую через оболочки без непосредственного участия в воспалительном процессе хориона, что объясняет высокую частоту преждевременного разрыва плодных оболочек при ИЦН.

Распространенность инфекционной патологии нижнего отдела генитального тракта у женщин с преждевременным ремоделированием шейки матки оказалась в 6 раз выше, чем при отсутствии данного осложнения (ОШ = 6,7; 95%-ный ДИ: 3,2–14,0; p < 0,001).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chawanpaiboon S., Vogel J.P., Moller A.B. et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob. Health.* 2019; 7(1): e37–46. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30451-0.
2. Liu L., Oza S., Hogan D. et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet.* 2016; 388(10063): 3027–35. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31593-8.
3. Romero R., Dey S.K., Fisher S.J. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science.* 2014; 345(6198): 760–5. DOI: 10.1126/science.1251816
4. Курочка М.П., Волокитина Е.И., Бабаева М.Л. и др. Сравнительная характеристика преждевременных родов. *Акушерство и гинекология.* 2019; 12: 76–82. [Kurochka M.P., Volokitina E.I., Babaeva M.L. et al. Comparative characteristics of preterm births. *Obstetrics and Gynecology.* 2019; 12: 74–81. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2019.12.76-82
5. Jung E.Y., Park K.H., Lee S.Y. et al. Predicting outcomes of emergency cerclage in women with cervical insufficiency using inflammatory markers in maternal blood and amniotic fluid. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2016; 132(2): 165–9. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.07.011
6. Sneider K., Christiansen O. B., Sundtoft I.B. et al. Recurrence of second trimester miscarriage and extreme preterm delivery at 16–27 weeks of gestation with a focus on cervical insufficiency and prophylactic cerclage. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2016; 95(12): 1383–90. DOI: 10.1111/aogs.13027
7. Wang S.W., Ma L.L., Huang S. et al. Role of cervical cerclage and vaginal progesterone in the treatment of cervical incompetence with/without preterm birth history. *Chin. Med. J. (Engl.).* 2016; 129(22): 2670–5. DOI: 10.4103/0366-6999.19345
8. Wang Y., Gu X., Tao L. et al. Co-morbidity of cervical incompetence with polycystic ovarian syndrome (PCOS) negatively impacts prognosis: A retrospective analysis of 178 patients. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016; 16(1): 308. DOI: 10.1186/s12884-016-1094-6
9. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Иванников С.Е. и др. Возможности ранней диагностики цервикальной недостаточности для профилактики сверхранных преждевременных родов. *Вестник Новгородского государственного университета.* 2015; 2(85): 117–23. [Belotserkovtseva L.D., Kovalenko L.V., Ivannikov S.E. et al. Limitations of early diagnosis of cervical failure for preventing extremely premature delivery. *Vestnik of Novgorod State University.* 2015; 2(85): 117–23. (in Russian)]

10. Lee S.E., Romero R., Park C.-W. et al. The frequency and significance of intraamniotic inflammation in patients with cervical insufficiency. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 198(6): 633.e1–8. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.11.047
11. Mönckeberg M., Valdés R., Kusanovic J.P. et al. Patients with acute cervical insufficiency without intra-amniotic infection/inflammation treated with cerclage have a good prognosis. *J. Perinat. Med.* 2019; 47(5): 500–9. DOI: 10.1515/jpm-2018-0388
12. Черняева В.И., Неудахина И.О., Заречнева Т.А. Особенности течения беременности и исходы родов при истмико-цервикальной недостаточности. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2016; 1(2): 70–5. [Chernyaeva V.I., Neudakhina I.O., Zarechneva T.A. Pregnancy course and birth outcomes in women with cervical insufficiency. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2016; 1(2): 70–5. (in Russian)]
13. Diago Almela V.J., Martinez-Varea A., Perales-Puchalt A. et al. Good prognosis of cerclage in cases of cervical insufficiency when intra-amniotic inflammation/infection is ruled out. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2015; 28(13): 1563–8. DOI: 10.3109/14767058.2014.960836
14. Jung E.Y., Park K.H., Lee S.Y. et al. Non-invasive prediction of intra-amniotic infection and/or inflammation in patients with cervical insufficiency or an asymptomatic short cervix (≤ 15 mm). *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015; 292(3): 579–87. DOI: 10.1007/s00404-015-3684-3
15. Park H., Hong S., Yoo H.N. et al. The identification of immune-related plasma proteins associated with spontaneous preterm delivery and intra-amniotic infection in women with premature cervical dilation or an asymptomatic short cervix. *J. Korean Med. Sci.* 2020; 35(7): e26. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e26
16. Romero R., Gomez-Lopez N., Winters A.D. 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
17. Пустотина О.А., Остроменский В.В. Инфекционный фактор в генезе невынашивания беременности. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15(13): 26–33. [Pustotina O.A., Ostromensky V.V. Infectious factor in the miscarriage genesis. *Effective Pharmacotherapy.* 2019; 15(13): 26–33. (in Russian)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-13-26-33
18. Ходжаева З.С., Гусейнова Г.Э., Муравьева В.В. 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. 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
19. Mešić Đogić L., Lučić N., Mičić D. et al. Correlation between cervical infection and preterm labor. *Med. Glas (Zenica).* 2017; 14(1): 91–7. DOI: 10.17392/886-16
20. Перхулин О.М. Микробиологическая характеристика дисбиоза влагалища у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью и бесплодием в анамнезе. *Вестник проблем биологии и медицины.* 2020; 2(156): 241–3. [Perkhulyun O.M. Microbiological features of vaginal dysbiosis in the pregnant women with cervical insufficiency and infertility. *Bulletin of Problems Biology and Medicine.* 2020; 2(156): 241–3. (in Russian)]. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-2-156-241-243

Поступила / Received: 30.11.2020

Принята к публикации / Accepted: 11.01.2021



Опыт применения препарата Метрогил Плюс у беременных с вульвовагинальным кандидозом и новой коронавирусной инфекцией COVID-19

Е.Н. Кравченко¹, С.Г. Демченко², В.В. Шиковец², Л.В. Куклина¹, И.Б. Полянская¹

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

² БУЗ ОО «Родильный дом № 4»; Россия, г. Омск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить клиническую эффективность комбинированного препарата Метрогил® Плюс в форме вагинального геля у беременных с вульвовагинальным кандидозом (ВВК) и подтвержденной новой коронавирусной инфекцией (НКИ) COVID-19.

Дизайн: сравнительное проспективное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 65 пациенток, разделенные на две группы. Основную группу составили 32 женщины с ВВК, развившимся на фоне антибактериальной терапии, и подтвержденной НКИ COVID-19. В группу сравнения вошли 33 женщины с ВВК, но без НКИ, состоявшие на диспансерном учете по беременности в женской консультации перинатального центра. У всех женщин производили бактериоскопическое и бактериологическое исследование отделяемого влагалища и цервикального канала, санацию влагалища, пациентки вводили гель Метрогил® Плюс (метронидазол/клотримазол) интравагинально. Рекомендуемая доза составляла 5 г (один полный аппликатор) 2 раза в сутки (утром и вечером). Курс лечения — 5 дней.

Результаты. Эффективность лечения ВВК в нашем исследовании составила 96,9% (n = 31) в основной группе; в группе сравнения клиническая эффективность была 97% (n = 32), а микробиологическая — 93,9% (n = 31). В дальнейшем, при обследовании женщин в динамике в 37–39 недель гестации (перед родами) рецидивы выявлены у 3 (9,4%) пациенток основной группы и у 3 (9,1%) группы сравнения.

Заключение. Комбинированный препарат Метрогил® Плюс в форме вагинального геля показал свою клиническую и лабораторную эффективность у беременных с ВВК, даже несмотря на наличие дополнительных факторов риска развития данной вагинальной инфекции (НКИ COVID-19 и применение антибактериальной терапии).

Ключевые слова: вульвовагинальный кандидоз, коронавирусная инфекция COVID-19, клотримазол, метронидазол.

Вклад авторов: Кравченко Е.Н. — разработка дизайна исследования, утверждение рукописи для публикации; Демченко С.Г., Шиковец В.В., Полянская И.Б. — сбор клинического материала, описание групп исследуемых женщин; Куклина Л.В. — динамическое наблюдение пациенток в течение беременности, статистическая обработка полученных результатов.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Кравченко Е.Н., Демченко С.Г., Шиковец В.В., Куклина Л.В., Полянская И.Б. Опыт применения препарата Метрогил Плюс у беременных с вульвовагинальным кандидозом и новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Доктор.Ру. 2021; 20(1): 68–72. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-68-72



Experience with Using Metrogyl Plus in Pregnant Women with Vulvovaginal Candidiasis and the New Coronavirus Infection COVID-19

E.N. Kravchenko¹, S.G. Demchenko², V.V. Shikovets^{1, 2}, L.V. Kuklina¹, I.B. Polyanskaya¹

¹ Omsk State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 12 Lenin St., Omsk, Russian Federation 644043

² Maternity Clinic No. 4; 7 3-ya Transportnaya Str., Omsk, Russian Federation 644021

ABSTRACT

Study Objective: To determine the clinical efficiency of Metrogyl® Plus vaginal gel in pregnant women with vulvovaginal candidiasis (VVC) and confirmed new coronavirus infection (NCI) COVID-19.

Study Design: comparative prospective study.

Materials and Methods. The study was conducted on 65 patients divided into two groups. The study group included 32 women with antimicrobials-associated VVC and NCI COVID-19. The comparison group included 33 women with VVC, but without NCI who were followed up

Кравченко Елена Николаевна (автор для переписки) — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644043, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. <https://orcid.org/0000-0001-9481-8812>. E-mail: kravchenko.en@mail.ru
Демченко Сергей Геннадьевич — к. м. н., акушер-гинеколог высшей квалификационной категории БУЗ ОО «Роддом № 4». 644021, Россия, г. Омск, 3-я транспортная ул., д. 7. E-mail: demchenko_sg@mail.ru

Шиковец Валентина Викторовна — к. м. н., заведующая акушерским отделением патологии беременности, акушер-гинеколог высшей квалификационной категории БУЗ ОО «Роддом № 4». 644021, Россия, г. Омск, 3-я транспортная ул., д. 7. E-mail: olgabarbox@mail.ru

Куклина Лариса Владимировна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644043, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. <https://orcid.org/0000-0002-1496-6450>. E-mail: kuklinalara@mail.ru

Полянская Ирина Борисовна — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644043, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12. E-mail: irbor-0609@yandex.ru

by the women's health clinic at the perinatal centre. All women underwent a bacterioscopic and bacteriologic examination of vaginal and cervical discharges, and vaginal sanitation; the patients had Metrogyl® Plus gel (metronidazole/clotrimazole) administered intravaginally. The recommended dose was 5g (one full applicator) twice daily (mornings and evenings). Therapy duration was 5 days.

Study Results. The efficiency of VVC treatment in our study was 96.9% (n = 31) in the main group; in the comparison group, the clinical efficacy was 97% (n = 32), and the microbiological efficacy was 93.9% (n = 31). Dynamic examination of the women at weeks 37–39 of gestation (prior to delivery) demonstrated recurrences in 3 (9.4%) patients in the study group and 3 (9.1%) patients in the comparison group.

Conclusion. Metrogyl® Plus vaginal gel demonstrated both clinical and laboratory efficiency in pregnant women with VVC, even despite additional risk factors of early vaginal infection NCI COVID-19 and antibacterials).

Keywords: vulvovaginal candidiasis, coronavirus infection COVID-19, clotrimazole, metronidazole.

Contributions: Kravchenko, E.N. — study design, approval of the manuscript for publication; Demchenko, S.G., Shikovets, V.V. and Polyanskaya, I.B. — collection of clinical materials, description of the study groups; Kuklina, L.V. — dynamic follow-up of patients during pregnancy, statistical processing of results.

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

For citation: Kravchenko E.N., Demchenko S.G., Shikovets V.V., Kuklina L.V., Polyanskaya I.B. Experience with Using Metrogyl Plus in Pregnant Women with Vulvovaginal Candidiasis and the New Coronavirus Infection COVID-19. Doctor.Ru. 2021; 20(1): 68–72. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-68-72

ВВЕДЕНИЕ

Проблема инфекционных заболеваний женской половой сферы остается одной из самых важных в акушерстве и гинекологии. В структуре вагинальных инфекций одну из лидирующих позиций занимает вульвовагинальный кандидоз (ВВК), удельный вес которого достигает 20–70% среди урогенитальных инфекций у женщин и продолжает расти [1]. Особенностью течения ВВК в настоящее время является тенденция к росту частоты острых и рецидивирующих форм заболевания [2].

Кроме того, в современных условиях в значительной степени меняется клиническое течение инфекционно-воспалительных процессов, корректируются подходы к их профилактике и лечению. Это связано с одной стороны, с нарушениями сложившегося в процессе эволюции баланса между организмом и его микрофлорой, с другой — с изменениями равновесия внутри бактериальных сообществ, присоединением других инфекционных заболеваний, обусловленных эндокринопатиями, масштабным применением антибиотиков, неблагоприятными влияниями окружающей среды [3]. Одной из причин формирования ВВК является использование антибактериальной терапии при развитии осложнений новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 у беременных.

Коронавирусы могут вызывать у людей заболевания различной степени тяжести: от обычных простудных до более тяжелых состояний, в том числе пневмонии, при которой требуются антибактериальные препараты [4]. При таких клинических формах COVID-19, как среднетяжелая (пневмония без дыхательной недостаточности), тяжелая (пневмония с развитием дыхательной недостаточности или появлением инфильтратов в легких в виде «матового стекла») и очень тяжелая (критическая) форма (пневмония, сепсис, септический шок, полиорганная недостаточность), нельзя обойтись без назначения массивной антибактериальной терапии [5].

Совет экспертов по итогам заседания «Заболевания, сопровождающиеся патологическими выделениями из половых путей женщин» на 33-м Европейском конгрессе Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем, рекомендует в терапии смешанных вагинитов, особенно рецидивирующего характера, а также при отсутствии возможности точной диагностики современными методами (Real-time ПЦР) отдавать предпочтение комбинированным препаратам, эффективным в отношении анаэробов и дрожжеподобных грибов рода *Candida*, или антисептикам для повышения эффективности 1-го этапа терапии [6].

Среди множества зарегистрированных в РФ комбинированных лекарственных средств для интравагинального использования особое место занимает комбинация клотримазола и метронидазола (Метрогил® Плюс). И клотримазол, и метронидазол включены в отечественные рекомендации [7]. Вагинальный гель Метрогил® Плюс интересен тем, что способствует эрадикации болезнетворных планктонных микроорганизмов, не оказывает системное действие; аппликатор обеспечивает быстрое его попадание в очаг инфекции, при этом применение препарата Метрогил® Плюс сопровождается минимальным количеством побочных реакций [8].

К особенностям препарата можно отнести его форму: интравагинальный гель с аппликаторами. Такая форма очень хорошо зарекомендовала себя в родильных домах и перинатальных центрах, так как позволяет экономить время медицинского персонала и расходный материал: пациентке достаточно выдать для самостоятельного введения наполненный аппликатор.

Авторы исследования [9] показали, что лечение вагинальных инфекций препаратом в гелевой форме у беременных женщин является высокоэффективным (99%). Гелевая форма, в отличие от таблеток и свечей, лучше проникает через слизистую влагалища, так как это жидкая основа, лучше смешивается с влагалищным секретом и равномерно распределяется по влагалищу. К тому же гелевая форма может успешно применяться и на пораженных наружных половых органах при трещинах и зуде.

Количество рецидивов после лечения комбинированным препаратом в виде геля составляет через 3 месяца лишь 2%.

Применение эффективного комбинированного препарата в лечении вагинальных инфекций позволяет снизить частоту осложнений беременности, родов и послеродового периода.

Изучение возникновения и лечения ВВК на фоне НКИ COVID-19 очень актуально, его необходимость обусловлена значительной распространенностью ВВК при использовании антибактериальной терапии, недостаточной эффективностью существующих способов лечения, связанной со сложностью патогенеза заболевания на фоне сниженного иммунитета, а также развитием резистентности к применяемым препаратам и в некоторых случаях — лекарственной аллергии, а также длительным и упорным течением, рецидивированием процесса.

Цель исследования: определить клиническую эффективность комбинированного препарата Метрогил® Плюс в форме вагинального геля у беременных с ВВК и подтвержденной НКИ COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в 2020 году на базе БУЗ 00 «Родильный дом № 4» (главный врач — Старостенко В.Н.), перепрофилированного с начала пандемии на прием беременных, рожениц, родильниц и гинекологических пациенток с подтвержденной и вероятной НКИ, и БУЗ 00 «Городской клинический перинатальный центр» г. Омска (главный врач — Николаев С.В.). В исследование включены 65 пациенток, которых разделили на две группы. Основную группу составили 32 женщины с ВВК, развившимся на фоне антибактериальной терапии, и подтвержденной НКИ COVID-19. Все женщины основной группы имели среднетяжелое течение заболевания (пневмонию без дыхательной недостаточности). В группу сравнения вошли 33 женщины с ВВК, но без НКИ, состоявшие на диспансерном учете по беременности в женской консультации перинатального центра.

Пациентки обеих групп были идентичны по возрасту, особенностям менструальной функции, наличию экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, паритету. Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 40 лет, срок беременности — 14–28 недель, наличие ВВК. Критерии исключения: первый и третий триместр беременности, наличие ВИЧ, гепатита В и С, сифилиса, тяжелой экстрагенитальной патологии.

Для подтверждения НКИ COVID-19 и выяснения клинической ситуации исследования проводились на этапе приемного отделения — экспресс-тест на COVID-19, иммунофлуоресцентный анализ (метод флуоресцирующих антител) на COVID-19 с выявлением иммуноглобулинов классов М и G к SARS-CoV-2 в сыворотке крови, ПЦР для определения РНК коронавируса COVID-19 (соскобы из носа и ротоглотки).

Пациентки основной группы после получения отрицательных результатов ПЦР на COVID-19 и выписки из акушерского стационара наблюдались в отделе охраны репродуктивного здоровья перинатального центра как группа высокого риска по развитию осложнений беременности. У всех участниц исследования получено информированное добровольное согласие.

У всех женщин производили бактериоскопическое и бактериологическое исследование отделяемого влагалища и цервикального канала, санацию влагалища, пациентки вводили гель Метрогил® плюс (метронидазол/клотримазол) интравагинально. Рекомендованная доза составляла 5 г (один полный аппликатор) 2 раза в сутки (утром и вечером). Курс лечения — 5 дней.

При проведении исследования во внимание были приняты особенности действия препарата, показания к его применению и преимущества. Преимущества геля Метрогил® Плюс обусловлены наличием в его составе комбинации двух компонентов: метронидазола и клотримазола. Метронидазол активен в отношении простейших (*Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis*), а также грамотрицательных анаэробов (*Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp. (*Prevotella bivia*, *Prevotella buccae*, *Prevotella disiens*), *Gardnerella vaginalis*) и некоторых грамположительных микроорганизмов: *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. Клотримазол оказывает фунгицидное и бактерицидное действие, тормозит биосинтез эргостерола, регулирующего проницаемость клеточной стенки микроорганизмов. В малых концентрациях он действует фунгистатически, а в больших — фунгицидно. В фунгицидных концентрациях взаимодействует с пероксидазами и митохондриальными ферментами, в результате чего концентрация перекиси водорода увеличивается до токсического уровня, что также ведет к гибели грибов.

Клотримазол обладает высокой активностью в отношении грибов *Blastomyces dermatitidis*, *Candida* spp., *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, дерматофитов (*Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum canis*, *Epidermophyton foccosum*), *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*; простейших (*Trichomonas vaginalis*); грамположительных бактерий (*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*). Кроме того, при применении клотримазола интравагинально абсорбируется не более 3–10%, причем высокие концентрации в вагинальном секрете и низкие концентрации в крови сохраняются в течение 48–72 часов (продолгованное действия препарата). Поэтому при возникновении побочных эффектов в виде жжения (индивидуальная реакция на клотримазол) можно закончить терапию уже на третьи сутки, что не скажется на эффективности лечения.

В инструкции к препарату зафиксировано показание «кандидозные вульвиты и вульвовагиниты». Интравагинальное введение геля с помощью одноразового аппликатора способствует равномерному распределению лекарственного средства по вагине.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием лицензионного пакета программ Statistica 6.1 методами описательной статистики с вычислением средней арифметической, медианы, стандартного отклонения, непараметрического критерия χ^2 Пирсона, точного критерия Фишера. Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст беременных составил $28,4 \pm 3,2$ года в основной группе и $27,3 \pm 5,1$ года в группе сравнения. Анализ жалоб до проведения терапии показал, что 15 (46,9%) женщин основной группы и 16 (48,5%; $\chi^2 = 0,897$, $p > 0,05$) группы сравнения отмечали обильные выделения из половых путей. Зуд, жжение в области наружных гениталий имели место у 19 (59,4%) беременных основной группы и у 18 (54,5%; $\chi^2 = 0,695$, $p > 0,05$) группы сравнения. При гинекологическом осмотре определялась гиперемия в области половых губ у 22 (68,7%) обследованных основной группы и у 20 (60,6%; $\chi^2 = 0,493$, $p > 0,05$) группы сравнения. Гиперемия, отек стенок влагалища, творожистые выделения выявили в 28 (87,5%) и 27 (81,8%; $\chi^2 = 0,526$, $p > 0,05$) наблюдениях соответственно.

При изучении акушерского и гинекологического анамнеза (самопроизвольные выкидыши, неразвивающаяся беременность, медицинские аборт в анамнезе) статистически значимые различия между беременными исследуемых групп не обнаружены (табл. 1).

У всех пациенток заболевание было обусловлено не просто наличием грибов рода *Candida* в 30 (93,8%) наблюдениях в основной группе и в 31 (93,9%) наблюдениях в группе сравнения, а их размножением в большом количестве (10^4 и более) или наличием более патогенных штаммов гриба (*Candida tropicalis*) у 2 женщин в каждой группе.

Чаще всего кандидоз возникает при ослаблении общего и местного иммунитета. Фактором, приведшим к ВВК, мы считали снижение иммунитета за счет физиологического состояния беременности, а в основной группе дополнительными факторами были наличие НКИ COVID-19 и применение антибактериальных средств.

Эффективность лечения ВВК в нашем исследовании составила 96,9% ($n = 31$) в основной группе; в группе сравнения клиническая эффективность была 97% ($n = 32$),

Таблица 1 / Table 1

Клинико-анамнестическая характеристика беременных с вульвовагинальным кандидозом
Clinical and anamnestic characteristics of pregnant women with vulvovaginal candidiasis

Параметры / Parameter	Основная группа / Main group (n = 32)	Группа сравнения / Comparison group (n = 33)
Возраст, годы / Age, years (M ± m)	28,4 ± 3,2	27,3 ± 5,1
Исходный индекс массы тела, кг/м ² / Basic body mass index, kg/m ² (M ± m)	26,1 ± 5,2	26,9 ± 4,1
Количество первобеременных / Primigravida women, n (%)	13 (40,6)	14 (42,4)
Медицинский аборт в анамнезе / History of therapeutic abortion, n (%)	6 (18,8)	5 (15,2)
Неразвивающаяся беременность / Missed miscarriage, n (%)	3 (9,4)	4 (12,1)
Самопроизвольный выкидыш / Natural abortion, n (%)	2 (6,3)	1 (3,0)
Срок беременности на момент включения в исследование, недели / Gestational age at the start of the study, weeks (M ± m)	16,9 ± 1,8	17,2 ± 1,7

Таблица 2 / Table 2

Сравнение количества возбудителей вульвовагинального кандидоза у беременных до и после лечения в динамике в третьем триместре (перед родами), n (%)
Dynamic comparison of the number of causative microorganisms of vulvovaginal candidiasis in pregnant women prior to and after therapy in third trimester (before delivery), n (%)

Количество возбудителей / Number of causative microorganisms	Основная группа / Main group (n = 32)			Группа сравнения / Comparison group (n = 33)		
	до лечения / prior therapy	после лечения / after therapy	в третьем триместре / third trimester	до лечения / prior therapy	после лечения / after therapy	в третьем триместре / third trimester
<i>Candida albicans/tropicalis</i> более 10 ⁴ / <i>Candida albicans/tropicalis</i> over 10 ⁴	32 (100,0)	1 (3,1)*	3 (9,4)*	33 (100,0)	2 (6,1)*	3 (9,1)*
<i>Candida albicans/tropicalis</i> менее 10 ⁴ / <i>Candida albicans/tropicalis</i> less than 10 ⁴	0	1 (3,1)	1 (3,1)	0	1 (3,0)	2 (6,1)

* Отличия от показателей до лечения статистически значимы ($\chi^2 < 0,001, p < 0,05$).

* Differences vs. pre-therapy values are statistically significant ($\chi^2 < 0.001, p < 0.05$).

а микробиологическая — 93,9% (n = 31). В дальнейшем, при обследовании женщин в динамике в 37–39 недель гестации (перед родами) рецидивы выявлены у 3 (9,4%) пациенток основной группы и у 3 (9,1%) группы сравнения (табл. 2).

Исследования профессора А.М. Савичевой и соавт. [10] показали высокую *in vitro* активность интравагинального антимикробного препарата Метрогил® Плюс в отношении ключевых микроорганизмов, вызывающих бактериальный вагиноз (БВ) (*G. vaginalis* и *Atopobium vaginae*) и кандидозный вульвовагинит (КВВ) (*C. albicans* и *C. glabrata*), и отсутствие влияния на основные виды лактобацилл — *Lactobacillus iners* и *Lactobacillus crispatus*. В совокупности с хорошими фармакокинетическими свойствами, такими как высокая биодоступность и низкая системная абсорбция, это позволя-

ет рассматривать препарат как предпочтительное средство для лечения двух самых распространенных инфекционных заболеваний влагалища — БВ и КВВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинированный препарат Метрогил® Плюс в форме вагинального геля показал свою клиническую и лабораторную эффективность у беременных с вульвовагинальным кандидозом, даже несмотря на наличие дополнительных факторов риска развития данной вагинальной инфекции (COVID-19 и применение антибактериальной терапии). Эффективность препарата обусловлена наличием в его составе двух компонентов: метронидазола и клотримазола, обладающего высокой активностью в отношении грибов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Малова И.О., Петрунин Д.Д. Натамицин — противогрибковое средство класса полиеновых макролидов с необычными свойствами. Вестник дерматологии и венерологии. 2015; 3: 161–84. [Malova I.O., Petrunin D.D. Natamycin — antimycotic of polyene macrolides class with unusual properties. Bulletin of Dermatology and Venereology. 2015; 3: 161–84. (in Russian)]
2. Байрамова Г.Р., Баранов И.И., Припутневич Т.В. и др. Вульвовагинальный кандидоз: клинические и терапевтические

аспекты в практике акушера-гинеколога. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2017; 4(18): 63–9. [Bayramova G.R., Baranov I.I., Priputnevich T.V. et al. Vulvovaginal candidiasis: clinical and therapeutic aspects in obstetrician-gynecologist practice. Obstetrics and Gynecology. News, Views. Education. 2017; 4(18): 63–9. (in Russian)]

3. Боровиков И.О., Куценко И.И., Ермолаева А.С. Вульвовагинальный кандидоз во время беременности (особенности терапии в I триместре). Акушерство и гинекология. 2018; 5: 116–21.

- [Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Ermolaeva A.S. Vulvovaginal candidiasis during pregnancy (features of the therapy in the first trimester). *Obstetrics and Gynecology*. 2018; 5: 116–21. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2018.5.116-121
4. Paules C.I., Marston H.D., Fauci A.S. Coronavirus infections — more than just the common cold. *JAMA*. 2020; 323(8): 707–8. DOI: 10.1001/jama.2020.0757
 5. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) — China, 2020. *China CDC Weekly*. 2020; 2(8): 113–22. DOI: 10.46234/ccdcw2020.032
 6. Резолюция Совета экспертов по итогам заседания «Заболелания, сопровождающиеся патологическими выделениями из половых путей женщин» в рамках 33-го Европейского конгресса Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем. Эстония. Таллин, 5–7 сентября 2019 г. *Акушерство и гинекология*. 2019; 10: 207–10. [Resolution of the Council of Experts on the results of the Meeting on Diseases Accompanied by Pathologic Genital Discharge in Women at the 33rd Europe Congress of the International Union Against Sexually Transmitted Infections (IUSTI) held in Tallinn, Estonia, on September 5–7, 2019. *Obstetrics and Gynecology*. 2019; 10: 207–10. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2019.10.207-210
 7. Хрянин А.А. Решетников О.В. Бактериальный вагиноз. Новые представления о микробном биосоциуме и возможности лечения. *Медицинский совет*. 2014; 17: 128–33. [Khryanin A.A., Reshetnikov O.V. New concepts of microbial biological environment and treatment options. *Medical Council*. 2014; 17: 128–33. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2014-17-128-133
 8. Тихомиров А.Л. Бактериальный вагиноз. *Доктор.Ру*. 2019; 4(159): 40–4. [Tikhomirov A.L. Bacterial vaginosis. *Doctor.Ru*. 2019; 4(159): 40–4. (in Russian)]
 9. Кравченко Е.Н., Куikliна Л.В., Охлопков В.А. и др. Современные подходы к диагностике и терапии вагинальных инфекций. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2017; 3(70): 31–6. [Kravchenko E.N., Kuklina L.V., Okhlopkov V.A. et al. Modern approaches to diagnostics and therapy of vaginal infections. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2017; 3(70): 31–6. (in Russian)]
 10. Савичева А.М., Шипицына Е.В., Спасибова Е.В. In vitro чувствительность микроорганизмов влагалища к комбинированному интравагинальному антимикробному препарату на основе метронидазола и клотримазола. *Доктор.Ру*. 2019; 7(162): 65–8. [Savicheva A.M., Shipitsyna E.V., Spasibova E.V. In vitro sensitivity of vaginal microorganisms to a combination intravaginal antimicrobial preparation based on metronidazole and clotrimazole. *Doctor.Ru*. 2019; 7(162): 65–8. (in Russian)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-1627-65-68 ■

Поступила / Received: 25.12.2020

Принята к публикации / Accepted: 18.02.2021



Кишечный и влагалищный микробиоценоз и его влияние на репродуктивное здоровье женщины

А.Д. Купина, Ю.А. Петров, И.М. Оздоева

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Ростов-на-Дону

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: провести анализ современных источников отечественной и зарубежной литературы, посвященных актуальным представлениям о взаимосвязи микробиоты органов репродуктивной системы и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и гинекологических заболеваний, а также осложненной периода гестации.

Основные положения. В данном обзоре приведены данные современных исследований, касающихся установления связи между микробиотой ЖКТ и органов репродуктивной системы. Описаны механизмы влияния микрофлоры кишечника на развитие гинекологических заболеваний. Раскрыта роль нарушений влагалищно-кишечного микробиоценоза в развитии эндометриоза и воспалительных заболеваний органов малого таза. Представлены данные об изменениях микробиоты пищеварительного тракта у женщин с преждевременными родами, описаны современные представления о взаимоформировании влагалищной и кишечной микробиоты.

Заключение. Нарушение качественного и количественного состава микробиоты пищеварительного тракта ведет к изменению урогенитального микробиоценоза. Изменения состава микрофлоры у женщин с эндометриозом характеризуются отсутствием микроорганизмов рода *Atopobium* в микробиоте влагалища и шейки матки, повышением количества *Gardnerella* в микробиоте шейки матки и преобладанием кишечной микробиоты *Escherichia* и *Shigella*. Нарушение микробиоценоза у женщин во время беременности, которая завершилась преждевременными родами, заключается в снижении уровней *Clostridium* кластеров XVIII и IV, субкластера XIVa и *Bacteroides* в фекальной микробиоте. У женщин с неспецифическим вульвовагинитом обнаружено высокое содержание кишечной микрофлоры (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii* и др.) в области вульвы и слизистой оболочки влагалища. Таким образом, следует рассмотреть восстановление микробиоценоза пищеварительного тракта и органов репродуктивной системы как один из компонентов терапии различных гинекологических заболеваний, а также акушерских осложнений.

Ключевые слова: микробиота, влагалищно-кишечный микробиоценоз, преждевременные роды, эндометриоз, эндометрит.

Вклад авторов: Купина А.Д. — выбор тематики обзора, поиск литературных источников, написание текста статьи; Петров Ю.А. — определение цели и задач обзора, научное редактирование, утверждение рукописи для публикации; Оздоева И.М. — определение цели и задач обзора, поиск литературных источников.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Купина А.Д., Петров Ю.А., Оздоева И.М. Кишечный и влагалищный микробиоценоз и его влияние на репродуктивное здоровье женщины. Доктор.Ру. 2021; 20(1): 73–77. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-73-77

Enteric and Vaginal Microbiocenosis and Implications for Female Reproductive Health

A.D. Kupina, Yu.A. Petrov, I.M. Ozdоеva

Rostov State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 29 Nakhichevansky Pereulok, Rostov-on-Don, Russian Federation 344022

ABSTRACT

Objective of the Review: To analyse Russian and foreign literature concerning the current knowledge of the relations between the reproductive system and gastrointestinal tract (GIT) microbiota and gynaecological disorders, and gestational complications.

Key Points. This review presents current studies of the relations between reproductive system and GIT microbiota. It describes the mechanisms of enteric microflora significance for gynaecological disorders. The role of disturbed vaginal and enteric microbiocenosis in endometriosis and pelvic inflammations is explained. Also, we present the information on the changes in the GIT microbiota in women with premature delivery and describe available information on the mutual formation of vaginal and enteric microbiota.

Conclusion. Qualitative and quantitative disturbances of enteric microbiota result in modified urinogenital microbiocenosis. Microflora alternations in women with endometriosis lead to absence of *Atopobium* in vaginal and cervical microbiota, increase in *Gardnerella* in vaginal microbiota, and prevalence of *Escherichia* and *Shigella*. Manifestations of disturbed microbiocenosis during pregnancy terminated with premature birth are reduced *Clostridium* XVIII and IV clusters, XIVa subcluster, and *Bacteroides* in faecal microbiota. Women with non-specific

Купина Анастасия Дмитриевна — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. <https://orcid.org/0000-0003-1676-4649>. E-mail: anastasya1997@bk.ru

Петров Юрий Алексеевич (автор для переписки) — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. <https://orcid.org/0000-0002-2348-8809>. E-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru

Оздоева Изабелла Махмуд-Башировна — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. <https://orcid.org/0000-0002-1283-6601>. E-mail: Izabella.ozdоеva97@mail.ru



ulvovaginitis demonstrate high enteric microflora levels (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, etc.) in vulva and vaginal mucosa. Therefore, measures should aim at restoration of enteric and reproductive microbiocenosis as a therapy for gynaecological diseases and obstetrical complications.

Keywords: microbiota, vaginal and enteric microbiocenosis, premature delivery, endometriosis, endometritis.

Contributions: Kupina, A.D. — selection of the area of the review, search for literature sources, text of the article; Petrov, Yu.A. — objective and aims of the review, academic postediting, approval of the manuscript for publication; Ozdоеva, I.M. — objective and aims of the review, search for literature sources.

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

For citation: Kupina A.D., Petrov Yu.A., Ozdоеva I.M. Enteric and Vaginal Microbiocenosis and Implications for Female Reproductive Health. Doctor.Ru. 2021; 20(1): 73–77. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-73-77

В настоящее время большое внимание уделяется изучению микробиоценоза ЖКТ. По мере исследования его роли и состава появляется все больше терминов, разделены такие понятия, как микрофлора, микробиота (совокупность микроорганизмов, заселяющих определенные среды человеческого организма) и микробиом (совокупность их генов) [1]. Один из крупнейших научных проектов Human Microbiome Project по изучению микроорганизмов и их функций показал, что геновое разнообразие человеческого микробиома представляет собой по существу второй геном, который оказывает регулирующее влияние на собственные гены организма. Особенный интерес вызывает изучение взаимоформирования микробиоценоза ЖКТ и органов репродуктивной системы.

Цель статьи — провести анализ современных источников отечественной и зарубежной литературы, посвященных актуальным представлениям о взаимосвязи микробиоты органов репродуктивной системы и ЖКТ и гинекологических заболеваний, а также осложнений периода гестации.

ПОНЯТИЕ О МИКРОБИОТЕ И МИКРОБИОМЕ

Все микроорганизмы, то есть бактерии, археи, простейшие, грибы и вирусы, живущие в теле и на нем, составляют микробиоту человека. Коллективные геномы микроорганизмов называются микробиомами. Микробиом человека включает почти в 150 раз больше генов, чем сам геном человек.

Микробиота важна для нормального функционирования человеческого организма. Известным примером является необходимость микробиома кишечника для синтеза витаминов В₁₂ и К, обеспечения целостности слизистой оболочки кишечника, предотвращения вторжения болезнетворных патогенов и созревания иммунной системы [2].

Следует отметить, что все количественное и качественное многообразие микроорганизмов в основном располагается в органах ЖКТ. На долю кишечной микрофлоры приходится около 70–80% всей микробиоты человеческого организма, что подчеркивает ее значимость в состоянии здоровья всех органов и систем.

Недавние исследования представляют убедительные доказательства связи между дисбиозом, т. е. нарушением микробиоты кишечника, и воспалительными заболеваниями ЖКТ, психоневрологическими заболеваниями, псориазом, артритом и некоторыми видами онкологических заболеваний (в первую очередь, раком толстого кишечника) [1, 3–5]. Это объясняется потенциальной иммунорегуляторной функцией микробиоты кишечника, имеющей большое значение в системном воспалительном клеточном ответе.

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ В РАЗВИТИИ ЭНДОМЕТРИОЗА

Одним из гинекологических заболеваний, патогенез и способы лечения которого до сих пор до конца не изучены, является эндометриоз, представляющий собой хроническое эстро-

ген-зависимое состояние с развитием эндометриодной железистой ткани и стромы вне полости матки. Считается, что от данного заболевания страдают около 10% женщин [6, 7].

Эктопические эндометриодные очаги чаще всего присутствуют в малом тазу, но они могут обнаруживаться и в других областях, включая кишечник, диафрагму и плевральную полость; при этом в эктопических очагах развивается воспалительная реакция [8]. Эндометриоз может протекать как с наличием клинической симптоматики (дисменореи, хронической тазовой боли, диспареунии и/или бесплодия), так и бессимптомно.

В настоящее время большой популярностью пользуется теория заноса жизнеспособных клеток эндометрия при ретроградной менструации как причины и механизма развития данного заболевания [9]. Однако ретроградное попадание эндометриальных клеток в течение менструации в норме у многих женщин не позволяет рассматривать эту теорию как единственно возможную в рамках патогенеза эндометриоза.

Эпидемиологические данные предполагают генетическую предрасположенность, но многие исследования, проведенные на сегодняшний день, не смогли идентифицировать ни один ген или последовательность генов, которые ассоциированы с развитием эндометриоза [10, 11]. Предполагают, что иммунологические нарушения независимо или в сочетании с эпигенетическими изменениями могут играть свою роль в формировании заболевания [12].

Микробиота в кишечнике человека имеет большое значение для поддержания здоровья и при возникновении болезней. Микробиота кишечника взаимодействует с иммунной системой, способствуя созреванию иммунных клеток и нормальному развитию иммунных реакций. Поскольку считается, что аномальный воспалительный ответ и активация иммунных клеток в брюшной полости участвуют в патогенезе эндометриоза, предполагают, что существует связь между микробиотой и эндометриозом [13].

Проведенные исследования показывают, что дисбактериоз приводит к увеличению уровня эстрогена в крови [14]. Повышенные концентрации эстрогенов способны стимулировать рост эктопических очагов, а также усиливать воспалительную активность в них [15]. Таким образом, микробиота кишечника, участвующая в регуляции цикла эстрогенов, может быть связана с развитием эндометриоза.

Микробиота может принимать участие в патогенезе эндометриоза, влияя на эпигенетические, иммунологические и/или биохимические функции макроорганизма. Проведено сравнение микробиоты кишечника, влагалища и шейки матки у женщин с эндометриозом и без него. В ходе этого исследования обнаружены различия в составе микробиоты у пациенток. Установлено отсутствие определенного рода *Atopobium* в микробиоте влагалища и шейки матки, повышенное присутствие *Gardnerella* в микробиоте шейки матки и преобладание кишечной микробиоты *Escherichia*

и *Shigella* в группе женщин с подтвержденным диагнозом эндометриоза [16].

Интерес вызывают и другие исследования, которые продемонстрировали роль *Atopobium* в качестве гинекологического патогена, который связан с развитием бактериального вагиноза (БВ), акушерской бактериемией и, возможно, с раком эндометрия [17–19].

В недавнем исследовании, сравнивающем микробиом матки у женщин с раком эндометрия и с доброкачественными заболеваниями, сообщается о наличии *Atopobium vaginae* у 14 из 15 женщин с раком эндометрия и только у 4 из 10 женщин с доброкачественными заболеваниями. Авторы предполагают, что *Atopobium* может способствовать инфицированию видами *Porphyromonas*, которые способны жить внутриклеточно и нарушать регуляторные функции клеток, в итоге приводя к злокачественной трансформации клеток [18]. Нельзя также исключать, что отсутствие *Atopobium* может быть связано с возникновением эндометриоза, который представляет собой доброкачественную гинекологическую патологию, развивающуюся через другой механизм.

Имеются данные, свидетельствующие о том, что инфекция нижних отделов половых путей является независимым фактором риска развития эндометриоза с ОШ = 2 (95%-ный ДИ: 1,91–2,12; $p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой [20]. В другой работе отмечается, что при эндометриозе имеет место специфическая бактериальная колонизация, чаще *Mollicutes* (*Mycoplasma* spp. и *Ureaplasma* spp.), у 54% обследованных (против 33% без эндометриоза, $p < 0,05$). Показано, что *Mycoplasma genitalium* связана с более высокой продукцией ИФН- γ и ИЛ-1 β , причем гены активации воспалительного ответа и презентация антигенов были активированы в эндометриальной ткани женщин, полученной во время операции [21].

Из этого следует, что микробиом может стать полезным инструментом скрининга и/или диагностики эндометриоза, а также терапии. Необходимо отметить, что в данном исследовании у двух женщин с эндометриозом в кишечнике преобладали микроорганизмы рода *Escherichia/Shigella*, в то время как ни в одной из контрольных групп подобного состава не было. Этим пациенткам выполнили сегментарную резекцию толстой кишки в рамках хирургического лечения глубокого инфильтрирующего эндометриоза. Визуализация объема и глубины поражения тканей на дооперационном этапе часто затруднена, однако дальнейшие исследования, посвященные анализу микробиома кишечника, могут помочь в разработке дополнительного инструмента консультирования пациенток и прогнозирования резекции кишечника [16].

НАРУШЕНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА И ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ

Преждевременные роды — основная причина перинатальной заболеваемости и смертности в развивающихся и развитых странах. Частота преждевременных родов составляет от 12% до 13% в США, от 5% до 9% во многих других развитых странах, включая Японию; в России сохраняется тенденция к увеличению их частоты [22].

Спонтанные преждевременные роды рассматриваются как синдром, возникающий по нескольким причинам, включая внутриутробную инфекцию, системную воспалительную реакцию, стресс, неблагоприятные условия социально-экономической среды и чрезмерное растяжение матки [23]. Факторы риска в западных странах включают предыдущие преждевременные роды в анамнезе, принадлежность к негроидной расе, заболевания пародонта, низкий ИМТ матери, корот-

кую шейку матки, применение стероидных лекарственных средств (при бронхиальной астме или коллагенозах), низкий уровень образования и плод мужского пола [24].

Хотя лечение антибиотиками может помочь при развитии БВ во время беременности, было обнаружено, что общий риск БВ у беременных существенно не снижается при назначении антибиотикотерапии [25].

До недавнего времени при использовании молекулярных методов ассоциация между преждевременными родами и кишечной микробиотой не была найдена, хотя доказана связь с изменением микробиоты влагалища в гестационном периоде. O. Koren и соавт. описали резкое ремоделирование микрофлоры кишечника во время беременности, которое было изучено с помощью геномного анализа на основе 16S ДНК [26]. Данные изменения кишечной микробиоты вызвали инсулинорезистентность во время беременности.

В другом исследовании с использованием анализа T-RFLP изучали микробиом в кале и выделениях из влагалища, чтобы определить различия микробиоты между тремя группами женщин: беременными, родившими доношенных детей без преждевременных родов; беременными, у которых были преждевременные роды, но родились почти доношенные дети; и женщинами, у которых в результате преждевременных родов родились недоношенные дети. Доказано, что микробиота кишечника у женщин с преждевременными родами и без них имеет существенные различия. Уровни *Clostridium* кластера XVIII и IV, субкластера XIVa и *Bacteroides* в фекальной микробиоте у женщин с преждевременными родами значительно снижены.

Данное исследование включало женщин со срочными и преждевременными родами. В первой группе показатели таксономических единиц *Clostridium* кластера XVIII составили $2,12 \pm 0,34$, кластера IV — $0,52 \pm 0,15$, субкластера XIVa — $1,85 \pm 0,75$, *Bacteroides* — $0,84 \pm 0,13$; показатели в группе женщин с преждевременными родами *Clostridium* кластера XVIII составили $0,70 \pm 0,35$, кластера IV — $0,18 \pm 0,18$, субкластера XIVa — $0,33 \pm 0,27$, *Bacteroides* — $0,60 \pm 0,27$ ($p = 0,015$) [23].

Кроме того, более поздние исследования показали, что бактерии из ротовой полости наиболее часто обнаруживаются в околоплодных водах у пациенток с преждевременными родами. Таким образом, пародонтальные патогены и побочные продукты их жизнедеятельности способны достигать плаценты и распространяться по кровеносной системе плода, а также попадать в околоплодные воды [27].

Результаты этих исследований могут свидетельствовать о том, что оральная и/или кишечная, а не вагинальная микробиота способна индуцировать синтез и секрецию медиаторов воспаления, что, в свою очередь, вызывает преждевременные роды или дисбактериоз, а в результате делает матку и плацентарную ткань восприимчивыми к инфекции.

Установлено, что микроорганизмы рода *Clostridium* являются индукторами CD4+, CD25+, Foxp3+ и регуляторных T-клеток (T_p); также показано, что *Bacteroides fragilis* активируют T_p -клетки у мышей [25]. Высказано предположение, что полисахарид A, продуцируемый *B. fragilis*, усиливает супрессорную активность регуляторных лимфоцитов.

Баланс между полезными и потенциально опасными видами в комменсальном микробном сообществе часто связывают с развитием воспалительных заболеваний кишечника [19]. При этом кишечные T_p -клетки играют ключевую роль в регуляции воспаления за счет продукции ИЛ-10 и других медиаторов воспаления [24, 28, 29]. Преждевременные роды можно рассматривать как воспаление, вызванное неверным соотношением компонентов нормального бактериального сообщества.

Уменьшенное содержания *Clostridium* в кишечнике не может обеспечить активацию адекватного объема T_p -клеток, что приводит к повышенной восприимчивости к воспалению. Снижение объема и функции T_p -клеток в периферической крови также зарегистрировано при преждевременных родах [29–31], однако уровни кишечных T_p -клеток в данных работах не исследовались.

Необходимы дальнейшие наблюдения для установления взаимосвязи между кишечной микробиотой и содержанием периферических и кишечных T_p -клеток. Изучение кишечной микрофлоры во время беременности может предоставить важные сведения о взаимосвязи между колебаниями количественного и качественного состава микробных сообществ и риском развития неблагоприятных исходов гестации, таких как преждевременные роды.

Интерес вызывает исследование, показывающее снижение риска спонтанных преждевременных родов и преэклампсии при употреблении достаточного количества пробиотической пищи [32, 33].

ВЗАИМОФОРМИРОВАНИЕ КИШЕЧНОЙ И ВЛАГАЛИЩНОЙ МИКРОФЛОРЫ

Взаимосвязь кишечной и вагинальной микрофлоры не вызывает сомнений. Вместе с тем вагинальная микрофлора выполняет целый ряд функций как в норме, так и при развитии патологических процессов, в первую очередь речь идет об иммунорегуляторных возможностях микробиоты [34]. Установлено, что на количественный и качественный состав микрофлоры урогенитального тракта у женщин оказывают влияние дисбактериоз кишечника, инфекционно-воспалительные заболевания желудка и кишечника, а также пероральный прием антибиотиков.

Уменьшение количества лактобацилл и бифидобактерий снижает резистентные способности и увеличивает восприимчивость к действию условно-патогенных и болезнетворных микроорганизмов, содержание которых повышается в 1000 раз и более.

Показано, что увеличение уровней условно-патогенных микроорганизмов (85%) и снижение количества бифидо- и лактобактерий (менее 70%) в кишечнике ассоциированы с повышением содержания условно-патогенных микроорганизмов в вагинальном биоптате у пациенток с инфекционно-воспалительными заболеваниями органов половой системы [35]. Это связано с тем, что сапрофиты и условно-патогенная микрофлора способны проникать в репродуктивные органы женщины при увеличении проницаемости слизистой оболочки кишечной стенки, а также в сосудистую сеть, что может наблюдаться, например, на фоне антибиотикотерапии [34].

На основании полученных данных, такие облигатные анаэробы, как *Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus* и прочие, обитающие в основном в ЖКТ, сейчас рассматриваются как главные патогены, вызывающие воспалительные реакции в органах репродуктивной системы женщины, а также участники коинфицирования на фоне существующего инфекционно-воспалительного процесса [36].

ДИСБАЛАНС ВЛАГАЛИЩНОЙ И КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

Нарушение баланса кишечного и влагалищного микробиоценоза, сопровождающееся изменением компонентов нормальной микрофлоры, способно стать причиной рака шейки матки [34, 36]. Показано, что при развитии воспалительного

процесса в органах репродуктивной системы любой этиологии наблюдается рост числа патогенных и условно-патогенных микроорганизмов [37, 38]. Более чем в половине случаев воспаление слизистой оболочки влагалища обусловлено действием микроорганизмов, которые, в свою очередь, тесно связаны с микробиотой ротоглотки и кишечника [34]. Установлено, что у пациенток с БВ наблюдается снижение уровней лактобацилл не только во влагалище, но и в ЖКТ.

Таким образом, необходимо рассмотреть возможность широкого применения пре- и пробиотиков в рамках терапии БВ, что позволит скорректировать нарушения микробиоты ЖКТ.

У женщин с неспецифическим вульвовагинитом обнаружено высокое содержание кишечной микрофлоры (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii* и др.) в области вульвы и слизистой оболочки влагалища, что вызвано инфекционно-воспалительными заболеваниями ЖКТ, анатомической близостью, физиологическими особенностями, а также несоблюдением личной гигиены.

Увеличение колонизации условно-патогенными микроорганизмами родов *Staphylococcus* и *Streptococcus* в несколько раз повышает вероятность острых ВЗОМТ, что может стать причиной различных акушерских осложнений: хориоамнионита, интраамниальной инфекции, острого эндометрита в послеродовом периоде с хронизацией процесса, а также гибели матери и плода [37].

У таких женщин в 9–12 раз чаще регистрируется внематочная беременность, которая требует хирургического вмешательства, возникает хронический болевой синдром, снижающий качество жизни пациенток, в 5–6 раз чаще развивается хроническое воспаление эндометрия, а также в 7–9 раз выше частота гистерэктомии [36]. Главная причина ВЗОМТ — нарушение микробиоценоза влагалища. Доказано, что основной путь инфицирования матки и ее придатков — восходящий (особенно если этиологическими факторами являются *Staphylococcus* spp. и *Streptococcus* spp.). Это подчеркивает необходимость восстановления микрофлоры влагалища и пищеварительного тракта. Предрасполагающими факторами становятся снижение местного и системного иммунного ответа и нарушение функционирования эндокринной системы [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из всего вышеизложенного можно сделать вывод о том, что нарушение качественного и количественного состава микробиоты пищеварительного тракта ведет к изменению урогенитального микробиоценоза. Изменения состава микрофлоры у женщин с эндометриозом характеризуются отсутствием микроорганизмов рода *Atopobium* в микробиоте влагалища и шейки матки, повышением количества *Gardnerella* в микробиоте шейки матки и преобладанием кишечной микробиоты *Escherichia* и *Shigella*.

Нарушение микробиоценоза у женщин во время беременности, которая завершилась преждевременными родами, заключается в снижении уровней *Clostridium* кластеров XVIII и IV, субкластера XIVa и *Bacteroides* в фекальной микробиоте.

У женщин с неспецифическим вульвовагинитом обнаружено высокое содержание кишечной микрофлоры (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii* и др.) в области вульвы и слизистой оболочки влагалища.

Таким образом, следует рассмотреть восстановление микробиоценоза пищеварительного тракта и органов репродуктивной системы как один из компонентов терапии различных гинекологических заболеваний, а также акушерских осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hold G.L., Smith B., Grange C. et al. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: what have we learnt in the past 10 years? *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(5): 1192–210. DOI: 10.3748/wjg.v20.i5.1192
- Conlon M.A., Bird A.R. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients.* 2014; 7(1): 17–44. DOI: 10.3390/nu7010017
- Arvonen M., Berntson L., Pokka T. et al. Gut microbiota-host interactions and juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2016; 14(1): 44. DOI: 10.1186/s12969-016-0104-6
- Pärtty A., Kalliomäki M., Wacklin P. et al. A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: a randomized trial. *Pediatr. Res.* 2015; 77(6): 823–8. DOI: 10.1038/pr.2015.51
- Zhuang Z.-Q., Shen L.-L., Li W.-W. et al. Gut microbiota is altered in patients with Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2018; 63(4): 1337–46. DOI: 10.3233/JAD-180176
- von Theobald P., Cottenet J., Iacobelli S. et al. Epidemiology of endometriosis in France: a large, nation-wide study based on hospital discharge data. *Biomed. Res. Int.* 2016; 2016: 3260952. DOI: 10.1155/2016/3260952
- Eisenberg V.H., Weil C., Chodick G. et al. Epidemiology of endometriosis: a large population-based database study from a healthcare provider with 2 million members. *BJOG.* 2018; 125(1): 55–62. DOI: 10.1111/1471-0528.14711
- Morassutto C., Monasta L., Ricci G. et al. Incidence and estimated prevalence of endometriosis and adenomyosis in Northeast Italy: a data linkage study. *PLoS One.* 2016; 11(4): e0154227. DOI: 10.1371/journal.pone.0154227
- Ahn S.H., Monsanto S.P., Miller C. et al. Pathophysiology and immune dysfunction in endometriosis. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 795976. DOI: 10.1155/2015/795976
- Anglesio M.S., Papadopoulos N., Ayhan A. et al. Cancer-associated mutations in endometriosis without cancer. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376(19): 1835–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1614814
- Rahmioglu N., Nyholt D.R., Morris A.P. et al. Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. *Hum. Reprod. Update.* 2014; 20(5): 702–16. DOI: 10.1093/humupd/dmu015
- Kobayashi H., Higashiura Y., Shigetomi H. et al. Pathogenesis of endometriosis: the role of initial infection and subsequent sterile inflammation (review). *Mol. Med. Rep.* 2014; 9(1): 9–15. DOI: 10.3892/mmr.2013.1755
- Laschke M.W., Menger M.D. The gut microbiota: a puppet master in the pathogenesis of endometriosis? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 215(1): 68.e1–4. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.02.036
- Flores R., Shi J., Fuhrman B. et al. Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites: a cross-sectional study. *J. Transl. Med.* 2012; 10: 253. DOI: 10.1186/1479-5876-10-253
- Gunjur A. Cancer and the microbiome. *Lancet. Oncol.* 2020; 21(7): 888. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30351-X
- Ata B., Yildiz S., Turkgeldi E. et al. The endobiota study: comparison of vaginal, cervical and gut microbiota between women with stage 3/4 endometriosis and healthy controls. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 2204. DOI: 10.1038/s41598-019-39700-6
- Mending W., Palmeira-de-Oliveira A., Biber S. et al. An update on the role of *Atopobium vaginae* in bacterial vaginosis: what to consider when choosing a treatment? A mini review. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2019; 300(1): 1–6. DOI: 10.1007/s00404-019-05142-8
- Walther-Antônio M.R., Chen J., Multinu F. et al. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer. *Genome Med.* 2016; 8(1): 122. DOI: 10.1186/s13073-016-0368-y
- Mariano A., Salzo A., Felice V. et al. *Atopobium vaginae*: a literature review, on findings and potential clinical implications. *Muicobiologia Medica.* 2019; 34(1): 12–15. DOI: 10.4081/mm.2019.8014
- Lin W.-C., Chang C.Y.-Y., Hsu Y.-A. et al. Increased risk of endometriosis in patients with lower genital tract infection: a nationwide cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(10): e2773. DOI: 10.1097/MD.0000000000002773
- Campos G.B., Marques L.M., Rezende I.S. et al. *Mycoplasma genitalium* can modulate the local immune response in patients with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2018; 109(3): 549–60.e4. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.11.009
- Скрипниченко Ю.П., Баранов И.И., Токова З.З. Статистика преждевременных родов. *Проблемы репродукции.* 2014; 4: 11–14. [Skripnichenko Yu.P., Baranov I.I., Tokova Z.Z. Statistics of the preterm births. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2014; 4: 11–14. (in Russian)]
- Shiozaki A., Yoneda S., Yoneda N. et al. Intestinal microbiota is different in women with preterm birth: results from terminal restriction fragment length polymorphism analysis. *PLoS One.* 2014; 9(11): e111374. DOI: 10.1371/journal.pone.0111374
- Shiozaki A., Yoneda S., Nakabayashi M. et al. Multiple pregnancy, short cervix, part-time worker, steroid use, low educational level and male fetus are risk factors for preterm birth in Japan: a multicenter, prospective study. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2014; 40(1): 53–61. DOI: 10.1111/jog.12120
- Kamga Y.M., Ngunde J.P., Akoachere J.-F.K.T. Prevalence of bacterial vaginosis and associated risk factors in pregnant women receiving antenatal care at the Kumba Health District (KHD), Cameroon. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019; 19(1): 166. DOI: 10.1186/s12884-019-2312-9
- Koren O., Goodrich J.K., Cullender T.C. et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell.* 2012; 150(3): 470–80. DOI: 10.1016/j.cell.2012.07.008
- Madianos P.N., Bobetsis Y.A., Offenbacher S. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. *J. Periodontol.* 2013; 84(4 suppl.): S170–80. DOI: 10.1902/jop.2013.1340015
- Round J.L., Mazmanian S.K. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010; 107(27): 12204–9. DOI: 10.1073/pnas.0909122107
- Mei C., Yang W., Wei X. et al. The unique microbiome and innate immunity during pregnancy. *Front. Immunol.* 2019; 10: 2886. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02886
- Gomez-Lopez N., Laresgoiti-Servitje E. T regulatory cells: regulating both term and preterm labor? *Immunol. Cell Biol.* 2012; 90(10): 919–20. DOI: 10.1038/icb.2012.48
- Faas M.M., Liu Y., Borghuis T. et al. Microbiota induced changes in the immune response in pregnant mice. *Front Immunol.* 2020; 10: 2976. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02976
- Baldassarre M.E., Palladino V., Amoroso A. et al. Rationale of probiotic supplementation during pregnancy and neonatal period. *Nutrients.* 2018; 10(11): 1693. DOI: 10.3390/nu10111693
- Browne P.D., Bolte A., Claassen E. et al. Probiotics in pregnancy: protocol of a double-blind randomized controlled pilot trial for pregnant women with depression and anxiety (PIP pilot trial). *Trials.* 2019; 20(1): 440. DOI: 10.1186/s13063-019-3389-1
- Кунгурцева Е.А., Лещенко О.Я., Данусевич И.Н. и др. Микроэкология влагалища женщин с неспецифическими воспалительными заболеваниями гениталий и нарушениями репродуктивной функции. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* 2013; 2(2): 197–201. [Kungurtseva E.A., Leshchenko O.Ya., Danusevich I.N. et al. Vaginal microecology in women with the non-specific genital inflammatory diseases and reproductive function disorders. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal).* 2013; 2(2): 197–201. (in Russian)]
- Попкова С.М., Ракова Е.Б., Храмова Е.Е. и др. Микроэкологические сочетания вагинального и кишечного биотопов у женщин с воспалительными заболеваниями нижнего этажа полового тракта и девочек-подростков с дисфункцией яичников. *Бюллетень СО РАМН.* 2013; 33(4): 77–83. [Popkova S.M., Rakova E.B., Khramova E.E. et al. Microecological combinations of vaginal and intestinal biotopes in women with lower female reproductive tract inflammatory diseases and in adolescents girls with ovarian dysfunction. *The Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences.* 2013; 33(4): 77–83. (in Russian)]
- Кунгурцева Е.А., Попкова С.М., Лещенко О.Я. Взаимоформирование микрофлоры слизистых оболочек открытых полостей различных биотопов у женщин как важный фактор их репродуктивного здоровья. *Вестник РАМН.* 2014; 69(9–10): 27–32. [Kungurtseva E.A., Popkova S.M., Leshchenko O.Ya. Reciprocal formation of mucosal microflora of open cavities of different habitats in women as an important factor of their reproductive health. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2014; 69(9–10): 27–32. (in Russian)]
- Шаталов А.Е., Купина А.Д., Петров Ю.А. Стерильность женщины как следствие воспалительных заболеваний гениталий. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2020; 2: 74–7. [Shatalov A.E., Kupina A.D., Petrov Yu.A. Sterility of women as a consequence of inflammatory diseases of the genitals. *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2020; 2: 74–7. (in Russian)]
- Петров Ю.А. Здоровье семьи — здоровье нации. М.; 2020. 312 с. [Petrov Yu.A. Family health is the health of the nation. М.; 2020. 312 p. (in Russian)]

Поступила / Received: 02.12.2020

Принята к публикации / Accepted: 12.01.2021



Менопаузальная гормональная терапия в условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19

О.В. Якушевская, С.В. Юренева

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

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: рассмотреть целесообразность и безопасность менопаузальной гормональной терапии (МГТ) в условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19.

Основные положения. В настоящее время возрастным аспектам женского здоровья уделяется пристальное внимание. Имеется четкое представление о физиологических особенностях течения климактерического периода и о возможных последствиях дефицита эстрогенов. Доказательства протективного влияния менопаузальной гормональной терапии (МГТ) в отношении заболеваний, ассоциированных с возрастом, не оставляют сомнений. Однако в условиях пандемии инфекции COVID-19, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, возникает множество вопросов относительно целесообразности начала или пролонгирования МГТ. В статье сделана попытка сопоставить патогенетические механизмы развития коронавирусной инфекции с эффектами МГТ, а также представлено решение ведущих международных сообществ по менопаузе относительно допустимости МГТ в условиях пандемии и ограниченной возможности консультирования пациенток.

Заключение. Патогенетические особенности влияния коронавируса SARS-CoV-2 и специфическое воздействие МГТ на систему гемостаза требуют тщательной оценки рисков продолжения использования МГТ. Однако следует учесть то, что эстрогены являются ключевым игроком в формировании иммунологического ответа и оказывают многогранное защитное влияние на эндотелий сосудов. Преимущество МГТ основано на многолетнем опыте клинических испытаний. В связи с этим, по мнению экспертов, МГТ должна проводиться в рутинном порядке с учетом возможных осложнений, ассоциированных с коронавирусной инфекцией.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, коронавирусная инфекция COVID-19, коронавирус SARS-CoV-2, тромбоземболия, дефицит эстрогенов.

Вклад авторов: Якушевская О.В., Юренева С.В. — разработка концепции статьи, сбор материала, написание обзора, оформление и утверждение статьи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Якушевская О.В., Юренева С.В. Менопаузальная гормональная терапия в условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19. Доктор.Ру. 2021; 20(1): 78–83. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-78-83



Menopausal Hormonal Therapy During COVID-19 Pandemic

O.V. Yakushevskaya, S.V. Yureneva

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 discuss the practicality and safety of menopausal hormonal therapy (MHT) during COVID-19 pandemic.

Key Points. Currently the age-related aspects of women's health are given close attention. We have a clear idea of the physiological features of menopause and possible consequences of oestrogen deficit. No doubt that menopausal hormonal therapy (MHT) has protective effect regarding age-associated diseases. Still, COVID-19 pandemic caused by SARS-CoV-2 raises a lot of questions about the practicality of MHT initiation and prolongation. The article compares pathogenic mechanisms of coronavirus infection development with MHT effects; also, it describes the solution proposed by the leading international menopausal associations regarding MHT feasibility during pandemic and limited consultation possibilities.

Conclusion. Pathogenic features of the impact from SARS-CoV-2 and specific MHT effects for the haemostasis require thorough assessment of risks associated with MHT continuation. However it is worth noting that oestrogens are a key player in immune response and have multifaceted protective action for vascular endothelium. MHT is based on many years of clinical trials. Therefore, experts are of the opinion that MHT should be prescribed with account to potential complications caused by the coronavirus infection.

Keywords: menopausal hormonal therapy, coronavirus infection COVID-19, SARS-CoV-2, thrombembolia, oestrogen deficit.

Contributions: Yakushevskaya, O.V. and Yureneva, S.V. — developed the concept of the article, collected information, and participated in composing the article, approved the final version submitted for publication.

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

For citation: Yakushevskaya O.V., Yureneva S.V. Menopausal Hormonal Therapy During COVID-19 Pandemic. Doctor.Ru. 2021; 20(1): 78–83. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-78-83

Якушевская Оксана Владимировна (**автор для переписки**) — к. м. н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. <https://orcid.org/0002-7430-1207>. E-mail: aluckyone777@gmail.com

Юренева Светлана Владимировна — д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. <https://orcid.org/0000-0003-2864-066X>. E-mail: syureneva@gmail.com

Тяжелые осложнения и высокая смертность от коронавирусного заболевания COVID-19 являются результатом массивного генерализованного иммунологического ответа, цитокинового «шторма» с последующей воспалительной инфильтрацией легких и развитием острого респираторного дистресс-синдрома. Частота тяжелых исходов COVID-19 у женщин во всем мире значительно ниже, чем у мужчин. Это позволяет предположить наличие определенных защитных механизмов женского организма, которые, возможно, потенцируют терапевтический эффект со снижением заболеваемости и смертности от COVID-19 [1].

С начала XXI века две предыдущие вспышки зоонозного β-коронавируса также продемонстрировали низкую заболеваемость и смертность среди женщин. Первая вспышка SARS-CoV зафиксирована в 2002 году в провинции Китая Гуандун. Из 1755 госпитализированных пациентов летальность среди женщин составила 13%, среди мужчин — 22% [2]. Во время эпидемии коронавируса в Саудовской Аравии в 2012 году летальность среди женщин была 23%, среди мужчин — 52% [3]. В настоящее время в Китае, Европе, США смертность женщин от COVID-19 стабильно ниже, чем мужчин¹ [4–6].

Международный консорциум по тяжелым респираторным инфекциям (International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium) в проспективном наблюдательном исследовании с участием более 17 000 пациенток Соединенного Королевства сообщил, что женская смертность была на 20% ниже, чем мужская [7].

Однако пожилой возраст ассоциирован с высоким риском смерти у представителей обоих полов [8]. Возникает вопрос: какие биологические факторы или механизмы влияют на последствия COVID-19?

Гендерные различия в течении аутоиммунных заболеваний легли в основу изучения воздействия половых стероидов на иммунный ответ. У женщин отмечается высокая реактивность как гуморального, так и клеточно-опосредованного иммунитета. Разница в гормональном статусе у мужчин и женщин в течение жизни способствует развитию иммунологического диморфизма и формированию различных фенотипов заболеваний, когда аутоиммунные болезни чаще встречаются у женщин, а онкологические — у мужчин [9, 10].

Иммунная система не функционирует изолированно. Система цитокинов, гормонов и нейротрансмиттеров интегрирует иммунную, нервную и эндокринную системы за счет наличия общих рецепторов на поверхности иммунокомпетентных клеток [11]. Влияние половых стероидов на иммунологический статус осуществляется разными путями. Липофильные свойства половых стероидов облегчают их проникновение через клеточную мембрану и взаимодействие с ядерными рецепторами, обеспечивая геномные эффекты. Негеномные эффекты основаны на взаимодействии стероидных гормонов с мембранными рецепторами на поверхности иммуноцитов [12].

В разных исследованиях обнаружена экспрессия рецепторов эстрогенов (ER) на поверхности Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, дендритных клеток и моноцитов [13, 14] человека. Влияние эстрогенов на врожденный иммунитет основано на подавлении продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-1β, ФНО-α моноцитами и макрофагами (главными участниками цитокинового «шторма» при COVID-19), ингиби-

ровании продукции хемокинов и предотвращении миграции иммуноцитов в область воспаления. Эстрогены также стимулируют выработку антител В-клетками [15].

При анализе рецепторного статуса моноцитов, нейтрофилов, NK-клеток, дендритных клеток и Т-супрессоров не подтверждена экспрессия рецепторов андрогенов данными иммуноцитами [16, 17]. Тестостерон оказывает преимущественно иммуносупрессивное действие, подавляя ответ естественных киллеров (NK), синтез ФНО-α, увеличивая при этом выработку противовоспалительного ИЛ-10 [18]. Дигидротестостерон снижает синтез ряда иммуноглобулинов/цитокинов, а также уменьшает интенсивность пролиферации лимфоцитов [19]. Прогестерон — еще один важный иммуномодулирующий и противовоспалительный гормон, рецепторы которого экспрессируются в большинстве клеток иммунной системы, включая эпителиальные клетки, макрофаги, дендритные клетки, лимфоциты, тучные клетки и эозинофилы [20]. Прогестерон также может передавать сигналы через глюкокортикоидные и минералокортикоидные рецепторы, подавляя при этом выработку провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-12 макрофагами и дендритными клетками [20].

В последнее время широко обсуждается роль микробиоты кишечника в становлении локального и системного иммунологического ответа. Более низкая численность *Prevotella* и *Bacteroides* у женщин, чем у мужчин, дополнительно поддерживает гипотезу половых различий в микробиоте [21]. Половые стероиды способны модулировать микробиоту и конечный иммунный ответ посредством связывания вторичных метаболитов комменсалов с ER и PPAR иммунных клеток (рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором), которые дифференцированно экспрессируются у лиц обоих полов [22, 23].

Геном человека опосредует гендерные особенности иммунологических реакций. У женщин две копии X-хромосомы. Часть генов X-хромосомы ответственны за регуляцию иммунных функций и активность компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). По мнению некоторых исследователей, «двойной контроль» работы иммунной системы и РААС в определенной степени нивелирует влияние вируса SARS-CoV2 [24–26]. Главный комплекс гистосовместимости (ГКГС I, II типа) представляет антигены патогенов и способствует развитию иммунного ответа. Тестостерон снижает экспрессию ГКГС II на дендритных клетках, в то время как эстроген проявляет противоположные свойства [27].

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЦИТОКИНОВЫЙ «ШТОРМ» И ЭСТРОГЕНЫ

Тяжелые исходы COVID-19 связаны с высокой степенью реактивности врожденного иммунитета, которая включает в себя гиперцитокинемию и массивную миграцию иммуноцитов в клетки легких. Пациенты погибают не от повреждений, вызванных репликацией вируса, а от последствий цитокинового «шторма» — острого дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности [28–30].

При изучении патогенетических механизмов развития коронавирусного заболевания ряд ученых проанализировали эффекты РААС. Данная гормональная система отвечает за регуляцию кровяного давления и объем сосудистого русла. Коронавирус является лигандом для рецептора ангиотензина и при соединении с последним способствует увеличению

¹ COVID-19 National Emergency Response Center, Epidemiology and Case Management Team, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease-19: the first 7755 cases in the Republic of Korea. *Osong Public Health Res. Perspect.* 2020; 11(2): 85–90. DOI: 10.24171/j.phrp.2020.11.2.05

синтеза АПФ 2-го типа (АПФ2) [24]. Некоторые исследования были направлены на изучение механизма связывания SARS-CoV2 с человеческим АПФ2 [31, 32].

АПФ2 представляет собой мембранную аминопептидазу, которая экспрессируется в разных тканях, включая сердце, кишечник, почки, легкие, лимфатические узлы и яичники [33]. В легких АПФ2 экспрессируется в альвеолярном эпителии. Существует несколько вариантов АПФ2 (растворимый и мембраносвязанный), уровень экспрессии которых характеризуется гендерными различиями. Ген АПФ2 кодируется X-хромосомой.

Считается, что АПФ2 может блокировать белковые шипы коронавируса (приспособления, с помощью которых вирус образует взаимосвязь с мембранными рецепторами клеток хозяина) и тем самым замедлять прогрессирование COVID-19. Влияние различных соотношений растворимой и мембраносвязанной формы АПФ2 на патогенез COVID-19 предстоит выяснить в последующих исследованиях [34].

Вирус SARS-CoV-2 использует рецептор АПФ2 и трансмембранную сериновую протеазу 2 (TMPRSS2) для проникновения в клетку [35]. По мнению исследователей, АПФ2 и сериновая протеаза имеют решающее значение в способности SARS-CoV-2 проявлять свои вирулентные свойства.

В 2020 году представлены результаты исследования, направленного на определение вовлеченности 17β-эстрадиола в регуляцию экспрессии АПФ2 и TMPRSS2 в нормальных клетках бронхиального эпителия человека. Клетки бронхиального эпителия при культивировании с эстрадиолом демонстрировали низкую экспрессию матричной РНК АПФ2 без влияния на синтез TMPRSS2. Действие АПФ2 на репликацию вируса и тяжесть заболевания носило дозозависимый характер [36].

Ангиотензиноген относится к числу белков острой фазы. Повышение его уровня при инфицировании коронавирусом обуславливает участие РААС и ангиотензиногена в развитии иммунологического ответа. Как синтетические, так и биоидентичные эстрогены способны увеличивать уровень ангиотензина в печени в 3,5 раза, обеспечивая гормонозависимую регуляцию функции эндотелия сосудов и иммунной системы [36].

В основе негеномных сосудистых эффектов эстрогенов лежит их взаимодействие с мембранными рецепторами эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов. Эстрогены препятствуют вазоконстрикции за счет стимуляции синтеза оксида азота и снижения уровня внутриклеточного кальция в гладкомышечных клетках сосудов. Экспериментально установлена чувствительность ER к компонентам РААС, вовлеченных в развитие воспалительной реакции и атеросклероза [37, 38].

Считается, что эстрогены способствуют мобилизации перехода незрелых эндотелиоцитов в пролиферирующий пул и снижению скорости апоптоза эндотелиоцитов [39]. Наряду с этим эстрогены оказывают противовоспалительное влияние на эндотелий за счет торможения хемотаксиса лейкоцитов и образования активных форм кислорода при активации РААС.

Дефицит эстрогенов сопровождается увеличением уровня ренина и экспрессии рецептора к ангиотензину 1 с последующей вазоконстрикцией и провоспалительным цитокиновым сдвигом. Использование экзогенных эстрогенов нивелирует данные эффекты через негеномные пути [40].

Терапия эстрогенами, приводящая к их концентрации в сыворотке крови, эквивалентной таковой при овуляции или беременности, сопровождается проявлением иммуномодулирующих и противовоспалительных свойств [20]. На культуре клеток легких мышей после овариэктомии при добавлении бактериального липополисахарида была имитирована

модель воспаления с высокой степенью инфильтрации клеток ИЛ-6, ИЛ-1β и ICAM-1 (межклеточная молекула адгезии 1). При добавлении эстрадиола воспалительная инфильтрация регрессировала [41]. На культуре назального эпителия человека эстрогены снижали репликацию вирусов SARS-CoV2 и SARS-CoV [42]. На модели мышей, инфицированных SARS-CoV, эстрогены способствовали уменьшению интенсивности цитокинового «шторма», подавлению репликации вируса SARS-CoV и его цитопатических эффектов [43].

Большинство исследований, оценивающих эффект менопаузальной гормональной терапии (МГТ) (монотерапии эстрогенами или комбинации с прогестинами), продемонстрировали подавление продукции таких провоспалительных цитокинов, как ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6, мононуклеарными клетками периферической крови *ex vivo* или *in vivo* в сыворотке женщин, получавших МГТ [44]. В исследовании V.R. Porter и соавт. парентеральная и пероральная терапия эстрогенами с/без прогестина способствовала увеличению числа В-клеток CD19+ популяции и их активности [45].

Таким образом, эстрогены и, в меньшей степени, прогестерон модулируют высвобождение цитокинов, пролиферацию, дифференцировку и созревание различных иммунных клеток. В одной из работ использование антиэстрогенов (тамоксифена, торемифена) сопровождалось нарушением дифференцировки и созревания дендритных клеток [46].

В 2018 году опубликованы результаты отечественного исследования, направленного на определение влияния различных доз МГТ (17β-эстрадиол/дидрогестерон в соотношениях 0,5/2,5; 1/10; 2/10) на содержание провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов в биологических жидкостях пациенток с СД 2 типа и хронической обструктивной болезнью легких в период менопаузы. При использовании МГТ с дидрогестероном в режиме 2/10 отмечалось максимальное уменьшение концентраций ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, ИФН-γ в бронхоальвеолярной жидкости и сыворотке крови по сравнению с таковым при других режимах МГТ с дидрогестероном.

Исходно сниженные уровни IgM, IgG, IgA повышались при использовании всех режимов МГТ с дидрогестероном. Кроме того, показатели углеводного обмена на фоне МГТ с дидрогестероном достигли целевых значений [47].

По мнению ряда исследователей, МГТ может стать частью терапевтической стратегии, направленной на восстановление иммунологической толерантности и купирование цитокинового «шторма» при коронавирусной инфекции [48].

ДОПУСТИМОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

В 2020 году опубликованы рекомендации, разработанные на основе консенсуса клинических экспертов и одобренные Британским обществом по менопаузе (British Menopause Society, BMS), с пометкой: «Данное решение не исключает принятия индивидуального решения в любой клинической ситуации». В ответ на медицинские ограничения, связанные с COVID-19, в марте 2020 года эксперты сообществ BMS, The Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare и Royal College of Obstetricians and Gynaecologists одобрили проведение виртуальных консультаций практикующими врачами с целью поддержки женщин при проведении МГТ.

В рекомендациях представлены опросники, позволяющие решить вопрос о допустимости начала или пролонгирования МГТ у пациенток при удаленном консультировании (www.pcwhf.co.uk). BMS и American College of Obstetricians

and Gynecologists считают важным продолжать рутинное назначение МГТ пациенткам, не имеющим противопоказаний, с учетом всех потенциальных эффектов МГТ². Данный документ также содержит список альтернативных МГТ-препаратов, доступ к которому можно получить, пройдя по ссылке: <https://thebms.org.uk/wp-content/uploads/2019/11/HRT-alternatives-04.11.2019.pdf>.

Рекомендация о воздержании от использования МГТ/КОК пациенток, инфицированных COVID-19, может показаться разумной. Основной причиной отказа может быть прокоагулянтная активность экзогенных пероральных эстрогенов. У пациентов с COVID-19 повышенная коагуляция является следствием массивной эндотелиальной дисфункции и активации внешнего пути свертывания крови. В данной ситуации не учитывается факт защитного влияния эстрогенов на эндотелий сосудов и участие в клеточном/гуморальном иммунитете.

Однако различия в форме выпуска, дозировке и продолжительности гормональной терапии (ГТ) могут влиять на риск венозной тромбоземболии (ВТЭ). Так, в исследовании M. Píróg и соавт. сравнивалось с контролем влияние средства ГТ в стандартной дозе (1 мг 17β-эстрадиола/5 мг дидрогестерона) и ультранизкодозированной ГТ (0,5 мг 17β-эстрадиола/2,5 мг дидрогестерона) на фибринолиз и коагуляцию. До и через 24 недели ГТ оценивались следующие показатели: фибринолитическая активность плазмы (ФАП), содержание активаторов и ингибиторов фибринолиза, образование тромбина, эндогенный тромбиновый потенциал, нормализованный показатель чувствительности к активированному протеину С и активность фактора (F) VIII.

Известно, что снижение фибринолитической активности способствует развитию тромботических осложнений. У женщин с ВТЭ отмечается повышение активности PAI-1, основного ингибитора фибринолиза и главного фактора ФАП. В противоположность стандартной ультранизкодозированная ГТ может усиливать фибринолиз за счет снижения уровня PAI-1, причем это изменение происходило без изменения образования тромбина, что свидетельствует о преимуществах в отношении риска тромбоземболических явлений [49].

Исходя из этого Совет Итальянского общества по контрацепции (Italian Society for Contraception) предложил следующие рекомендации.

1. Применение МГТ или гормональных контрацептивов [50] следует продолжать, если у женщины наблюдается бессимптомное или легкое течение заболевания.

2. В ситуации прогрессирования заболевания от легкой степени к более тяжелой форме клиницисты должны учесть сопоставимость использования низкомолекулярных гепаринов, антиагрегантов, противовоспалительных средств и иммуномодуляторов [51].

3. Можно рассмотреть возможность перехода с пероральных эстрогенов на парентеральные формы выпуска, но это не обязательно.

4. Для начала или возобновления МГТ, вероятно, будет целесообразно использовать парентеральные формы эстрогенов.

5. В ситуации прекращения МГТ следует помнить о вероятности развития аномальных маточных кровотечений (АМК) [52].

6. При тяжелом течении коронавирусной инфекции необходимо отменить любую МГТ до полного выздоровления и восстановления мобильности³ [53, 54].

Дополнительно BMS предлагает рассмотреть следующие рекомендации по МГТ⁴.

1. Эквивалентность доз эстрогенов при различных формах выпуска: гель E2 0,1% — 1,5 мг = пластырь 50 мкг = E2 перорально 2 мг.

2. При дефиците эстрогенов необходимо рассмотреть все возможные варианты, доступные в данной клинической ситуации. Пероральная МГТ, содержащая эстрадиол с дидрогестероном, является оптимальной альтернативой и удобным вариантом для женщин без дополнительных факторов риска ВТЭ.

3. При назначении МГТ нужно учитывать ограниченные возможности проведения гистероскопии в случае АМК. Необходимо исключить беременность, ИППП, патологию шейки матки. При наличии внутриматочной спирали следует добавить прогестин или перейти на его циклический режим использования. При циклической МГТ необходимо увеличить дозу или продолжительность использования прогестина, заменить прогестин, при непрерывной комбинированной МГТ — увеличить дозу или заменить прогестин, при АМК > 6 месяцев — решить вопрос об обследовании (например, УЗИ органов малого таза и биопсии эндометрия) или произвести гистероскопию.

4. Рекомендации относительно преимуществ и рисков МГТ:

- при умеренном риске ВТЭ возможно назначение парентеральных эстрогенов;
- рак молочной железы (РМЖ) также может быть рассмотрен в качестве фактора риска при использовании МГТ; показано, что употребление алкоголя и ожирение ассоциированы с более высоким риском, чем МГТ; наблюдательные исследования выявили, что применение комбинации эстрадиола и дидрогестерона (например, Фемостона и Фемостона конти) сопровождается меньшим риском РМЖ и ВТЭ по сравнению с таковым при приеме других препаратов, поэтому ее следует рассматривать как подходящую альтернативу;
- преимущества МГТ для костей особенно важны для женщин с повышенным риском остеопороза (преждевременной недостаточностью яичников).

5. Женщинам, принимающим левотироксин, при наличии СД у пациенток с умеренным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) предпочтительно назначать эстрогены парентерально. При СД и низком риске ССЗ можно рекомендовать пероральную МГТ.

6. Возможно рассмотреть левоноргестрел-содержащую внутриматочную спираль как компонент МГТ.

7. Вагинальный эстроген имеет минимальную системную абсорбцию и является оптимальной формой лечения гениоуринарного менопаузального синдрома.

Таким образом, в условиях пандемии COVID-19 возможно использование как парентеральных, так и пероральных форм препаратов МГТ. Состав и доза МГТ имеют большое значение. К метаболически нейтральным гестагенам относят дидрогестерон, который не подавляет благоприятные эффекты эстрогенов, минимально влияет на тромбоземболические

² Joint BMS/RCOG/RCGP/FSRH framework for restoration of menopause services in response to COVID-19. URL: <https://thebms.org.uk/wp-content/uploads/2020/06/Framework-for-restoration-of-menopause-services-2020.pdf> (дата обращения — 15.01.2021).

³ Там же.

⁴ How to manage HRT provision without face to face consultations during COVID-19 healthcare restrictions. URL: https://pcwhf.co.uk/wp-content/uploads/2020/05/PCWHF-Menopause-Management-remote-consultation-tool_V4.pdf (дата обращения — 15.01.2021).

риски и риски РМЖ по сравнению с другими гестагенами (Фемостон 1, Фемостон 2, Фемостон конти, Фемостон мини)⁵. Ультранизкодозированная МГТ (Фемостон мини) усиливает процессы фибринолиза, что дает преимущества в снижении риска тромбоземболических явлений [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия SARS-CoV-2 ограничивает возможности быстрой разработки новых эффективных лекарственных средств. Патогенетические особенности влияния коронавируса SARS-CoV-2 и специфическое воздействие менопаузальной гормональной терапии (МГТ) на систему гемостаза требуют тщательной оценки рисков продолжения использования

МГТ. Однако следует учесть то, что эстрогены являются «ключевым игроком» в формировании иммунологического ответа и оказывают многогранное защитное влияние на эндотелий сосудов. Поэтому, по мнению экспертов, перепрофилирование существующих и одобренных к использованию препаратов, по которым имеется подробная информация относительно их фармакологического действия/потенциальной безопасности, позволяет оптимизировать терапевтические подходы к лечению коронавирусной инфекции.

Преимущество МГТ основано на многолетнем опыте клинических испытаний. В связи с этим, по мнению экспертов, МГТ должна проводиться в рутинном порядке с учетом возможных осложнений, ассоциированных с коронавирусной инфекцией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mauvais-Jarvis F., Klein S.L., Levin E.R. Estradiol, progesterone, immunomodulation, and COVID-19 outcomes. *Endocrinology*. 2020; 161(9): bqaa127. DOI: 10.1210/endo/bqaa127
- Karlberg J., Chong D.S.Y., Lai W.Y.Y. Do men have a higher case fatality rate of severe acute respiratory syndrome than women do? *Am. J. Epidemiol.* 2004; 159(3): 229–31. DOI: 10.1093/aje/kwh056
- Alghamdi I.G., Hussain I.I., Almalki S.S. et al. The pattern of Middle East respiratory syndrome coronavirus in Saudi Arabia: a descriptive epidemiological analysis of data from the Saudi Ministry of Health. *Int. J. Gen. Med.* 2014; 7: 417–23. DOI: 10.2147/IJGM.S67061
- Mauvais-Jarvis F., Merz N.B., Barnes P.J. et al. Sex and gender: modifiers of health, disease and medicine. *Lancet*. 2020; 396(10250): 565–82. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31556
- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(18): 1708–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
- Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020; 323(20): 2052–9. DOI: 10.1001/jama.2020.6775
- Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A. et al. Features of 16 749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO clinical characterisation protocol. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.23.20076042v1.full.pdf+html> (дата обращения — 15.01.2021).
- Scully E., Haverfield J., Ursin R.L. et al. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20(7): 442–7. DOI: 10.1038/s41577-020-0348-8
- Wu B.N., O'Sullivan A.J. Sex differences in energy metabolism need to be considered with lifestyle modifications in humans. *J. Nutr. Metab.* 2011; 2011: 391809. DOI: 10.1155/2011/391809
- Taneja V. Sex hormones determine immune response. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1931. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01931
- Bhatia A., Sekhon H.K., Kaur G. Sex hormones and immune dimorphism. *Sci. World J.* 2014; 159150. DOI: 10.1155/2014/159150
- Ackerman L.S. Sex hormones and the genesis of autoimmunity. *Arch. Dermatol.* 2006; 142(3): 371–6. DOI: 10.1001/archderm.142.3.371
- Banchereau J., Briere F., Caux C. et al. Immunobiology of dendritic cells. *Ann. Rev. Immunol.* 2000; 18: 767–811. DOI: 10.1146/annurev.immunol.18.1.767
- Mor G., Sapi E., Abrahams V.M. et al. Interaction of the estrogen receptors with the Fas ligand promoter in human monocytes. *J. Immunol.* 2003; 170(1): 114–22. DOI: 10.4049/jimmunol.170.1.114
- Grimaldi C.M., Jeganathan V., Diamond B. Hormonal regulation of B cell development: 17 beta-estradiol impairs negative selection of high-affinity DNA-reactive B cells at more than one developmental checkpoint. *J. Immunol.* 2006; 176(5): 2703–10. DOI: 10.4049/jimmunol.176.5.2703
- Marino M., Galluzzo P., Ascenzi P. Estrogen signaling multiple pathways to impact gene transcription. *Curr. Genomics.* 2006; 7(8): 497–508. DOI: 10.2174/138920206779315737
- Markle J.G., Fish E.N. Sex matters in immunity. *Trends Immunol.* 2014; 35(3): 97–104. DOI: 10.1016/j.it.2013.10.006
- Gleicher N., Barad D.H. Gender as risk factor for autoimmune diseases. *J. Autoimmun.* 2007; 28(1): 1–6. DOI: 10.1016/j.jaut.2006.12.004
- Miyake S. Mind over cytokines: crosstalk and regulation between the neuroendocrine and immune systems. *Clin. Exp. Immunol.* 2012; 3(1): 1–15. DOI: 10.1111/j.1759-1961.2011.00023.x
- Klein S.L., Flanagan K.L. Sex differences in immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* 2016; 16(10): 626–38. DOI: 10.1038/nri.2016.90
- Mueller S., Saunier K., Hanisch C. et al. Differences in fecal microbiota in different European study populations in relation to age, gender, and country: a cross-sectional study. *Appl. Environ. Microbiol.* 2006; 72(2): 1027–33. DOI: 10.1128/AEM.72.2.1027-1033.2006
- Park H.J., Choi J.M. Sex-specific regulation of immune responses by PPARs. *Exp. Mol. Med.* 2017; 49(8): e364. DOI: 10.1038/emmm.2017.102
- Zhang M.A., Rego D., Moshkova M. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)alpha and-gamma regulate IFN-gamma and IL-17A production by human T cells in a sex-specific way. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012; 109(24): 9505–10. DOI: 10.1073/pnas.1118458109
- Шахматова О.О. Брaдикининовый шторм: новые аспекты в патогенезе COVID-19. URL: <https://cardioweb.ru/news/item/2361-bradikinirovyy-shtorm-novye-aspekty-v-patogeneze-covid-19> (дата обращения — 23.11.2020). [Shakhmatova, O.O. Bradykinin storm: new aspects in the pathogenesis of COVID-19. URL: <https://cardioweb.ru/news/item/2361-bradikinirovyy-shtorm-novye-aspekty-v-patogeneze-covid-19> (Accessed November 23, 2020) (in Russian)]
- Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A. et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA*. 2020; 323(16): 1574–81. DOI: 10.1001/jama.2020.5394
- Channappanavar R., Fett C., Mack M. et al. Sex-based differences in susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J. Immunol.* 2017; 198(10): 4046–53. DOI: 10.4049/jimmunol.1601896
- Kovats S., Carreras E. Regulation of dendritic cell differentiation and function by estrogen receptor ligands. *Cell Immunol.* 2008; 252(1–2): 81–90. DOI: 10.1016/j.cellimm.2007.10.008
- Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J. Infect.* 2020; 80(6): 607–13. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037
- Chen G., Wu D., Guo W. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Invest.* 2020; 130(5): 2620–9. DOI: 10.1172/JCI137244
- Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1033–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
- Lan J., Ge J., Yu J. et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*. 2020; 581(7807): 215–20. DOI: 10.1038/s41586-020-2180-5
- Yi C., Sun X., Ye J. et al. Key residues of the receptor binding motif in the spike protein of SARS-CoV-2 that interact with ACE2 and neutralizing antibodies. *Cell Mol. Immunol.* 2020; 17(6): 621–30. DOI: 10.1038/s41423-020-0458-z
- Shastri A., Wheat J., Agrawal S. et al. Delayed clearance of SARS-CoV-2 in male compared to female patients: high ACE2 expression in testes suggests possible existence of gender-specific viral reservoirs.

⁵ The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017; 24(7): 728–53. DOI: 10.1097/GME.0000000000000921

- URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20060566v1.full.pdf+html> (дата обращения — 15.01.2021).
34. Gibson W.T., Evans D.M., An J. et al. ACE 2 coding variants: a potential X-linked risk factor for COVID-19 disease. URL: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.05.026633v1.full.pdf+html> (дата обращения — 15.01.2021).
 35. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020; 181(2): 271–80.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
 36. Li W., Zhang C., Sui J. et al. Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. *EMBO J*. 2005; 24(8): 1634–43. DOI: 10.1038/sj.emboj.7600640
 37. Meneton P., Galan P., Bertrais S. et al. High plasma aldosterone and low renin predict blood pressure increase and hypertension in middle-aged Caucasian populations. *J. Hum. Hypertens*. 2008; 22(8): 550–8. DOI: 10.1038/jhh.2008.27
 38. Chakraborti S., Davidge S.T. G-protein coupled receptor 30: a novel regulator of endothelial inflammation. *Plos One*. 2012; 7(12): e52357. DOI: 10.1371/journal.pone.0052357
 39. Stenlow K., Werner N., Berweiler J. et al. Estrogen increases bone marrow-derived endothelial progenitor cell production and diminishes neointima formation. *Circulation*. 2003; 107(24): 3059–65. DOI: 10.1161/01.CIR.0000077911.81151.30
 40. Худякова Н.В., Шишкин А.Н., Пчелин И.Ю. и др. Механизм влияния эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2015; Серия 11. 1: 13–24. [Hudyakova N.V., Shishkin A.N., Pchelin I.Yu. et al. Mechanisms of estrogen influence on cardiovascular system. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine. Ser. 11. 1: 13–24. (in Russian)*]
 41. Speyer C.L., Rancilio N.J., McClintock S.D. et al. Regulatory effects of estrogen on acute lung inflammation in mice. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 2005; 288(4): C881–90. DOI: 10.1152/ajpcell.00467.2004
 42. Peretz J., Pekosz A., Lane A.P. et al. Estrogenic compounds reduce influenza A virus replication in primary human nasal epithelial cells derived from female, but not male, donors. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol*. 2016; 310(5): L415–25. DOI: 10.1152/ajplung.00398.2015
 43. Dyall J., Coleman C.M., Hart B.J. et al. Repurposing of clinically developed drugs for treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2014; 58(8): 4885–93. DOI: 10.1128/AAC.03036-14
 44. Rachoń D., Myśliwska J., Suchecka-Rachoń K. et al. Effects of oestrogen deprivation on interleukin-6 production by peripheral blood mononuclear cells of postmenopausal women. *J. Endocrinol*. 2002; 172(2): 387–95. DOI: 10.1677/joe.0.1720387
 45. Porter V.R., Greendale G.A., Schocken M. et al. Immune effects of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Exp. Gerontol*. 2001; 36(2): 311–26. DOI: 10.1016/s0531-5565(00)00195-9
 46. Komi J., Lassila O. Nonsteroidal anti-estrogens inhibit the functional differentiation of human monocyte-derived dendritic cells. *Blood*. 2000; 95(9): 2875–82.
 47. Паневина А.С., Сметнева Н.С., Василенко А.М. и др. Влияние менопаузальной гормональной терапии на содержание провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов при коморбидности сахарного диабета 2 типа и хронической обструктивной болезни легких в период перименопаузы. *Терапевтический архив*. 2018; 9(10): 79–83. [Panevina A.S., Smetneva N.S., Vasilenko A.M. et al. The effects of menopausal hormone therapy on proinflammatory cytokines and immunoglobulins in perimenopausal patients with type 2 diabetes mellitus and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Therapeutic Archive*. 2018; 9(10): 79–83. (in Russian)]. DOI: 10.26442/terarkh201890104-83
 48. Leng Z., Zhu R., Hou W., Feng Y. et al. Transplantation of ACE2–mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia. *Aging Dis*. 2020; 11(2): 216–28. DOI: 10.14336/AD.2020.0228
 49. Piróg M., Jach R., Undas A. Effects of ultra-low-dose versus standard hormone therapy on fibrinolysis and thrombin generation in postmenopausal women. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2017; 217: 77–82. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.08.023
 50. Fruzzetti F., Cagnacci A., Primiero F. et al. Contraception during coronavirus-COVID 19 pandemia. Recommendations of the Board of the Italian Society for Contraception. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. 2020; 25(3): 231–2. DOI: 10.1080/13625187.2020.1766016
 51. Cattaneo M., Bertinato E.M., Biocchi S. et al. Pulmonary embolism or pulmonary thrombosis in COVID19? Is the recommendation to use high-dose heparin for thromboprophylaxis justified? *Thromb. Haemost*. 2020; 120(08): 1230–2. DOI: 10.1055/s-0040-1712097
 52. Ramírez I., De la Viuda E., Baquedano L. et al. The thromboembolic risk in COVID-19 women under hormonal treatment group. *Maturitas*. 2020; 138: 78–9. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.05.021
 53. Ramírez I., De la Viuda E., Baquedano L. et al. Managing thromboembolic risk with menopausal hormone therapy and hormonal contraception in the COVID-19 pandemic: Recommendations from the Spanish Menopause Society, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia and Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. *Maturitas*. 2020; 137: 57–62. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.04.019
 54. Cagnacci A., Bonaccorsi G., Gambacciani M.; board of the Italian Menopause Society. Reflections and recommendations on the COVID-19 pandemic: should hormone therapy be discontinued? *Maturitas*. 2020; 138: 76–7. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.05.022

Поступила / Received: 25.01.2021

Принята к публикации / Accepted: 25.02.2021

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ — артериальная гипертензия	КОК — комбинированные оральные контрацептивы
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент	ЛПНП — липопротеины низкой плотности
ВЗОМТ — воспалительные заболевания органов малого таза	МРТ — магнитно-резонансная томография,
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека	магнитно-резонансная томограмма
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения	ОР — относительный риск
ВПЧ — вирус папилломы человека	ОШ — отношение шансов
ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии	ПЦР — полимеразная цепная реакция
ДИ — доверительный интервал	РНК — рибонуклеиновая кислота
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота	СД — сахарный диабет
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт	УЗИ — ультразвуковое исследование
ИВЛ — искусственная вентиляция легких	ФНО — фактор некроза опухоли
ИКСИ — интрацитоплазматическая инъекция	ЦНС — центральная нервная система
(ICSI) сперматозоида (Intra Cytoplasmic Sperm Injection)	ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение
ИЛ — интерлейкин	CIN — cervical intraepithelial neoplasia
ИМТ — индекс массы тела	СРБ — С-реактивный белок
ИППП — инфекции, передаваемые половым путем	HSIL — high-grade squamous intraepithelial lesions
ИФН — интерферон	Ig — иммуноглобулин