



ISSN 2410- 5155 (Online), ISSN 2311- 4495 (Print)

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 6 №5 / 2019

Фундаментальная медицина
Сердечно-сосудистые заболевания
Эндокринология
Нейронауки
Педиатрия и детская хирургия
Неонатология
Лучевая диагностика
Акушерство и гинекология
Онкология
Гематология

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто



ПЕТРУ ПЕРВОМУ
ЕКАТЕРИНА ВТОРАЯ
АВГА 1713



ISSN 2410-5155 (Online), ISSN 2311-4495 (Print)

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 6 №5 / 2019

Фундаментальная медицина
Сердечно-сосудистые заболевания
Эндокринология
Нейронауки
Педиатрия и детская хирургия
Неонатология
Лучевая диагностика
Акушерство и гинекология
Онкология
Гематология

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто

**Национальный медицинский
исследовательский центр им. В. А. Алмазова
Министерства здравоохранения Российской Федерации**



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Е. В. Шляхто

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

А. О. Конради

М. М. Галагудза

ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕДАКТОР

Н. А. Смолина

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

С. В. Анисимов (Санкт-Петербург)	М. А. Карпенко (Санкт-Петербург)
Е. И. Баранова (Санкт-Петербург)	Э. В. Комличенко (Санкт-Петербург)
Е. Р. Баранцевич (Санкт-Петербург)	А. А. Костарева (Санкт-Петербург)
Т. В. Вавилова (Санкт-Петербург)	Д. С. Лебедев (Санкт-Петербург)
А. В. Васильев (Москва)	Ю. Б. Лишманов (Томск)
М. Л. Гордеев (Санкт-Петербург)	О. М. Моисеева (Санкт-Петербург)
Е. Н. Гринёва (Санкт-Петербург)	А. О. Недошивин (Санкт-Петербург)
А. А. Жлоба (Санкт-Петербург)	И. Л. Никитина (Санкт-Петербург)
А. Ю. Зарицкий (Санкт-Петербург)	Е. В. Пармон (Санкт-Петербург)
Э. Э. Звартау (Санкт-Петербург)	Д. В. Рыжкова (Санкт-Петербург)
Д. О. Иванов (Санкт-Петербург)	

**ЧЛЕНЫ МЕЖДУНАРОДНОГО
РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА**

Ж. Бакс (Нидерланды)
Р. Феррари (Италия)
Р. Хельманн (Германия)
Г. Ханссон (Швеция)
Д. Керр (США)
Ж. Массард (Франция)
Б. Ольшанский (США)
М. Орлов (США)
Т. Сейерсен (Швеция)
Г. Сёберг (Швеция)
О. Содер (Швеция)
Т. Сили-Торок (Нидерланды)
Я. Вааге (Норвегия)
Э. К. Айламазян (Санкт-Петербург)
В. Н. Анисимов (Санкт-Петербург)
В. Г. Баиров (Санкт-Петербург)
В. С. Баранов (Санкт-Петербург)
О. А. Беркович (Санкт-Петербург)
Л. А. Бокерия (Москва)
В. Н. Васильев (Санкт-Петербург)
Т. Д. Власов (Санкт-Петербург)
А. Я. Гудкова (Санкт-Петербург)
Е. З. Голухова (Москва)
И. В. Гурьева (Москва)
А. С. Галявич (Казань)
С. Л. Дземешкевич (Москва)
Д. В. Дупляков (Самара)
И. Е. Зазерская (Санкт-Петербург)
Е. В. Заклязьминская (Москва)
А. М. Караськов (Новосибирск)
Р. С. Карпов (Томск)
В. М. Кутузов (Санкт-Петербург)
В. В. Ломиворотов (Новосибирск)
Ю. М. Лопатин (Волгоград)
В. А. Мазурок (Санкт-Петербург)
А. С. Максимов (Санкт-Петербург)
Л. Н. Маслов (Томск)
А. Л. Маслянский (Санкт-Петербург)
Г. А. Мельниченко (Москва)
В. М. Моисеенко (Санкт-Петербург)
И. А. Наркевич (Санкт-Петербург)
И. В. Поддубный (Москва)
Е. А. Покушалов (Новосибирск)
В. П. Пузырёв (Томск)
В. А. Ткачук (Москва)
С. В. Сидоркевич (Санкт-Петербург)
Г. Н. Салогуб (Санкт-Петербург)
В. В. Фадеев (Москва)
В. А. Цырлин (Санкт-Петербург)

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете РФ по печати.
Свидетельство о рег. ПИ № ФС77–56793 от 29.01.2014 г.
Журнал включен в Российский индекс научного цитирования

Журнал включен Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации в «Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук».

Периодичность — 6 выпусков в год. Тираж — 1100 экземпляров.

Тематическая рассылка по специалистам.

Верстка — Л. П. Попова. Корректурa — А. А. Попова



Издательство «ФОНД АЛМАЗОВА»

Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Телефон издательства: +7(812)702–37–16

Подача рукописей и переписка с авторами, размещение рекламы и подписка —
e-mail: bulletin@almazovcentre.ru

Подписка по каталогу агентства «Роспечать»: подписной индекс 57996

Архив номеров: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986

Все права защищены. © 2019.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

**V. A. Almazov National
Medical Research Centre
Ministry of Health of the Russian Federation**

**EDITOR-IN-CHIEF**

E. Shlyakhto

VICE -EDITORS

A. Konradi

M. Galagudza

TECHNICAL EDITOR

N. Smolina

EDITORIAL BOARD

S. Anisimov (Saint-Petersburg)	M. Karpenko (Saint-Petersburg)
E. Baranova (Saint-Petersburg)	E. Komlichenko (Saint-Petersburg)
E. Barancevich (Saint-Petersburg)	A. Kostareva (Saint-Petersburg)
T. Vavilova (Saint-Petersburg)	D. Lebedev (Saint-Petersburg)
A. Vasiliev (Moscow)	Yu. Lishmanov (Tomsk)
M. Gordeev (Saint-Petersburg)	O. Moiseeva (St. Petersburg)
E. Grineva (Saint-Petersburg)	A. Nedoshivin (Saint-Petersburg)
A. Zhloba (Saint-Petersburg)	I. Nikitina (Saint-Petersburg)
A. Zaritskiy (Saint-Petersburg)	E. Parmon (Saint-Petersburg)
E. Zvartau (Saint-Petersburg)	D. Ryzhkova (Saint-Petersburg)
D. Ivanov (Saint-Petersburg)	

MEMBERS**OF THE INTERNATIONAL
EDITORIAL BOARD**

J. Bax (Netherlands)
R. Ferrari (Italy)
R. Hehlmann (Germany)
G. Hansson (Sweden)
K. David (USA)
G. Massard (France)
B. Olshansky (USA)
M. Orlov (USA)
T. Sejersen (Sweden)
G. Sjöberg (Sweden)
O. Söder (Sweden)
T. Szili-Torok (Netherlands)
J. Vaage (Norway)
E. Aylamazyan (Saint-Petersburg)
V. Anisimov (Saint-Petersburg)
V. Bairov (Saint-Petersburg)
V. Baranov (Saint-Petersburg)
O. Berkovich (Saint-Petersburg)
L. Bokeria (Moscow)
V. Vasiliev (Saint-Petersburg)
T. Vlasov (Saint-Petersburg)
A. Gudkova (Saint-Petersburg)
E. Golukhova (Moscow)
I. Gurieva (Moscow)
A. Galyavich (Kazan)
S. Dzemeshevich (Moscow)
D. Duplyakov (Samara)
I. Zazerskaya (Saint-Petersburg)
E. Zaklyazminskaya (Moscow)
A. Karaskov (Novosibirsk)
R. Karpov (Tomsk)
V. Kutuzov (Saint-Petersburg)
V. Lomivorotov (Novosibirsk)
Yu. Lopatin (Volgograd)
V. Mazurok (Saint-Petersburg)
A. Maksimov (Saint-Petersburg)
L. Maslov (Tomsk)
A. Maslyanskiy (Saint-Petersburg)
G. Melnichenko (Moscow)
V. Moiseenko (Saint-Petersburg)
I. Narkevich (Saint-Petersburg)
I. Poddubniy (Moscow)
E. Pokushalov (Novosibirsk)
V. Puzyrev (Tomsk)
V. Tkachuk (Moscow)
S. Sidorkevich (Saint-Petersburg)
G. Sologub (Saint-Petersburg)
V. Fadeev (Moscow)
V. Tsyrlin (Saint-Petersburg)

Journal is registered in State Committee for Publishing of the Russian Federation.
Certificate of registration. ПИ № ФС77-56793 on 29.01.2014
The Journal is included in the Russian Citation Index

The journal is listed among Russian peer-reviewed scientific journals approved
by the Higher Attestation Commission of the Russian Ministry of Education
and Science for the publication of major scientific results of theses
for academic degrees of Doctor and Candidate of Sciences.

Periodicity — 6 issues per year. Edition 1100 copies.

Distribution to specialists.

18+

Make-up — L. P. Popova. Proofreader — A. A. Popova

Publisher «ALMAZOV FOUNDATION »

Address: 197341, Saint-Petersburg, Akkuratova str. 2

Tel.: +7(812)702-37-16

Manuscript submission and correspondence with authors,
advertising and subscription —

e-mail: bulleten@almazovcentre.ru

Subscription on catalogue of Rospechat agency: index 57996

Archive: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986

All rights reserved. © 2019.

Full or partial reproduction of materials printed in journal is allowed by the written
permission of publisher.

Editors accept no responsibility for the content of advertising materials.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENT

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

CARDIOVASCULAR MEDICINE

6 Зобенко И. А., Мисюра О. Ф., Карпукхин А. В., Лубинская Е. И., Демченко Е. А.
ОЦЕНКА РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА ПАЦИЕНТА НА II ЭТАПЕ КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

6 Zobenko I. A., Misura O. F., Karpukhin A. V., Lubinskaya E. I., Demchenko E. A.
ASSESSMENT OF PATIENT REHABILITATION POTENTIAL IN PHASE II OF CARDIOREHABILITATION FOLLOWING CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

16 Козырев И. А., Головкин А. С., Игнатъева Е. С., Докшин П. М., Грехов Е. В., Гордеев М. Л., Первунина Т. М., Костарева А. А., Малашичева А. Б.
ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕЗЕНХИМНЫХ КЛЕТОК СЕРДЦА, ПОЛУЧЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ С ТЕТРАДОЙ ФАЛЛО И ДЕФЕКТОМ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

16 Kozyrev I. A., Golovkin A. S., Ignatieva E. S., Dokshin P. M., Grekhov E. V., Gordeev M. L., Pervunina T. M., Kostareva A. A., Malashicheva A. B.
CHARACTERIZATION OF MESENCHYMAL HEART CELLS OBTAINED FROM PATIENTS WITH TETRALOGY OF FALLOT AND VENTRICULAR SEPTAL DEFECT

РАДИОЛОГИЯ

RADIOLOGY

24 Сергиеня О. В., Лепёхина А. С., Ефимцев А. Ю., Фокин В. А., Зубарева Т. М., Зазерская И. Е., Труфанов Г. Е.
ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ГИСТЕРОСАЛПИНГОГРАФИИ ПРИ БЕСПЛОДИИ У ЖЕНЩИН РАННЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

24 Sergienya O. V., Lepekhina A. S., Efimtsev A. Y., Fokin V. A., Zubareva T. M., Zazerskaya I. E., Trufanov G. E.
POSSIBILITIES OF MAGNETIC RESONANCE HYSTEROSALPINGOGRAPHY FOR INFERTILITY IN WOMEN OF EARLY REPRODUCTIVE AGE

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

35 Кузнецов А. А., Романовский А. Н., Шлыкова А. В., Каштанова Т. А., Шман В. В., Кянксеп И. В., Мовчан В. Е., Державина Н. Е., Савельева А. А., Овсянников Ф. А., Михайлов А. В.
СИНДРОМ ГИБЕЛИ ОДНОГО ПЛОДА ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

35 Kuznetsov A. A., Romanovsky A. N., Shlykova A. V., Kashtanova T. A., Shman V. V., Kyanksep I. V., Movchan V. E., Derzhavina N. E., Savel'eva A. A., Ovsyannikov F. A., Mikhailov A. V.
SINGLE FETAL DEMISE IN MULTIPLE PREGNANCY

39 Михайлов А. В., Романовский А. Н., Каштанова Т. А., Кянксеп И. В., Кузнецов А. А., Мовчан В. Е., Овсянников Ф. А., Базаров И. Р.
ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И СРОКИ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ ПРИ МОНОХОРИАЛЬНОЙ МОНОАМНИОТИЧЕСКОЙ ДВОЙНЕ

39 Mikhailov A. V., Romanovsky A. N., Kashtanova T. A., Kyanksep I. V., Kuznetsov A. A., Movchan V. E., Ovsyannikov F. A., Bazarov I. R.
ANTENATAL MANAGEMENT AND TERMS OF DELIVERY IN MONOAMNIOTIC TWIN PREGNANCY

45 Шлыкова А. В., Романовский А. Н., Кузнецов А. А., Каштанова Т. А., Кянксеп И. В., Новикова А. В., Мовчан В. Е., Савельева А. А., Овсянников Ф. А., Михайлов А. В.
ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ МОНОХОРИАЛЬНОМ МНОГОПЛОДИИ, ОСЛОЖНЕННОМ СИНДРОМОМ ОБРАТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ПЕРФУЗИИ

45 Shlykova A. V., Romanovsky A. N., Kuznetsov A. A., Kashtanova T. A., Kyanksep I. V., Novikova A. V., Movchan V. E., Savel'eva A. A., Ovsyannikov F. A., Mikhailov A. V.
THE MANAGEMENT OF MONOCHORIONIC PREGNANCY WITH TWIN REVERSED ARTERIAL PERFUSION

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENT

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

EXPERIMENTAL STUDIES

55 Майборodin И. В., Хоменюк С. В.,
Михеева Т. В., Ярин Г. Ю., Майбородина В. И.,
Вильгельми И. А., Шевела А. И.
**УСКОРЕНИЕ БИОДЕГРАДАЦИИ ПОЛИМЕРА
НА ОСНОВЕ КОЛЛАГЕНА ПОСЛЕ
АДСОРБЦИИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ
МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ
КЛЕТОК В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

55 Maiborodin I. V., Khomenyuk S. V.,
Mikheeva T. V., Yarin G. Yu., Maiborodina V. I.,
Vilgelmi I. A., Shevela A. I.
**THE ACCELERATION OF COLLAGEN
BIODEGRADATION AFTER ADSORPTION OF
MESENCHYMAL MULTIPOTENT STROMAL
CELLS IN EXPERIMENT**

ОЦЕНКА РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА ПАЦИЕНТА НА II ЭТАПЕ КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Зобенко И. А.¹, Мисюра О. Ф.¹, Карпухин А. В.¹,
Лубинская Е. И.², Демченко Е. А.²

¹Закрытое акционерное общество «Санаторий «Черная речка»,
Санкт-Петербург, Россия

²Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А.
Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Зобенко Ирина Александровна,
ЗАО «Санаторий «Черная речка»,
Приморское шоссе, д. 648,
пос. Молодежное, Санкт-Петербург,
Россия, 197729.
E-mail: tolstova@cardiokurort.ru

*Статья поступила в редакцию 03.08.2019
и принята к печати 04.09.2019.*

Резюме

Актуальность. Понятие «реабилитационный потенциал» (РП) отражает способность пациента к восстановлению после операции коронарного шунтирования (КШ). РП играет ключевую роль в маршрутизации больного и в формировании индивидуализированной программы кардиореабилитации, максимально соответствующей возможностям и потребностям индивида. Использование РП в повседневной практике затруднено отсутствием его общепринятого определения и обоснованного набора критериев, необходимых для его оценки. **Цель.** Определить показатели из числа доступных врачу реабилитационного центра на первичном осмотре, в наибольшей степени отражающие РП пациента на II этапе реабилитации после КШ. **Материал и методы.** Проанализированы 703 выписных эпикриза (ВЭ) I этапа и 450 стационарных карт II этапа кардиореабилитации. Информация о пациенте, присутствующая в $\geq 95\%$ ВЭ, считалась доступной. В результате многофакторного анализа определены коэффициенты влияния доступных на первичном врачебном приеме показателей на результат II этапа реабилитации. **Результаты.** В наибольшей степени РП пациента определяют уровень дооперационной повседневной двигательной активности, степень двигательной активности, освоенная на I этапе реабилитации, возраст, индекс массы тела (ИМТ), тяжесть сопутствующей патологии, послеоперационных осложнений, уровень гемоглобина, приверженность лечению, перенесенный инфаркт миокарда, наличие диагноза «гипертоническая болезнь» и «хроническая сердечная недостаточность» в ВЭ I этапа КР. **Заключение.** Для оценки РП пациента на II этапе кардиореабилитации после КШ могут быть использованы 11 показателей, обладающих наибольшими коэффициентами влияния на результат реабилитации и доступных врачу на первичном осмотре.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, кардиореабилитация, реабилитационный потенциал.

Для цитирования: Зобенко И.А., Мисюра О.Ф., Карпухин А.В. и др. Оценка реабилитационного потенциала пациента на II этапе кардиореабилитации после коронарного шунтирования. Трансляционная медицина. 2019;6(5):6–15.

ASSESSMENT OF PATIENT REHABILITATION POTENTIAL IN PHASE II OF CARDIOREHABILITATION FOLLOWING CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

Zobenko I. A.¹, Misura O. F.¹, Karpukhin A. V.¹, Lubinskaya E. I.², Demchenko E. A.²

¹Heart Medical Centre “Chernaya Rechka”, Saint Petersburg, Russia

²Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Zobenko Irina A.,
Heart Medical Centre “Chernaya Rechka”,
Saint Petersburg, Russia,
Primorskoye sh. 648, Saint Petersburg,
Russia, 197729.
E-mail: tolstova@cardiokurort.ru

Received 03 August 2019; accepted
04 September 2019.

Abstract

Relevance. The ability of patient to recover following coronary artery bypass grafting (CABG) is denoted by the term “rehabilitation potential” (RP). RP is crucial for arranging further referrals and developing of tailored rehabilitation program, which would comply with patient’s needs and capabilities to the greatest possible extent. Use of rehabilitation potential in routine medical practice is impeded by lack of commonly accepted definition and plausible set of assessment criteria. **Objective.** To determine parameters from those available to rehabilitation center physician at initial evaluation that are most representative of patient RP in phase II of rehabilitation following CABG. **Materials and Methods.** 703 discharge summaries and 450 inpatient medical charts of patients in cardiorehabilitation phase II were analyzed. Information that was present in $\geq 95\%$ of discharge summaries of a given patient was considered available information. Multifactor analysis was conducted to obtain impact level values for the parameters that influence the outcome of cardiorehabilitation phase II and are available at initial patient evaluation. **Results.** Patient RP is mainly determined by the level of daily physical activity before surgery, target level of physical activity achieved in phase I of rehabilitation, patient’s age, body mass index, severity of concomitant disorders and post-surgery complications, hemoglobin level, treatment adherence, history of myocardial infarction, diagnosed hypertensive heart disease and diagnosed chronic heart failure. **Conclusion.** Rehabilitation potential in patients in phase II of cardiorehabilitation following CABG can be assessed by 11 parameters with the highest levels of impact on rehabilitation outcome available to the physician at initial patient evaluation.

Key words: ischemic heart disease, coronary artery bypass grafting, cardiorehabilitation, rehabilitation potential.

For citation: Zobenko IA, Misura OF, Karpukhin AV et al. Assessment of patient rehabilitation potential in phase II of cardiorehabilitation following coronary artery bypass grafting. Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2019;6(5):6–15. (In Russ.)

Список сокращений: ВЭ — выписной эпикриз, ДА — двигательная активность, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КР — кардиологическая реабилитация, КШ — коронарное шунтирование, ЛФК — лечебная физкультура, ПДА — повседневная двигательная активность пациента, РП — реабилитационный потенциал, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФН — физическая нагрузка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Введение

В кардиологической реабилитации (КР) после коронарного шунтирования (КШ) выделяют три этапа [1]. Каждому этапу соответствуют свои цели, приоритетные модули комплексного реабилитационного вмешательства и профиль привлекаемых специалистов [2]. Важнейшей целью II, стационарного, этапа КР является подготовка пациента к амбулаторному режиму лечения. Средства достижения этой цели: максимально полное расширение

двигательной активности (ДА), информирование и обучение больных для повышения их приверженности лечению.

Общепринятые критерии оценки проведенной КР в целом или ее отдельных этапов в настоящий момент отсутствуют [3]. Степень реализации запланированной деятельности и достижения запланированных результатов характеризует результативность процесса (англ. effectiveness), соотношение между достигнутым результатом и использованными ресурсами определяет его эффективность (англ. efficiency) [4]. В большинстве случаев эффективная медицинская помощь воспринимается пациентом как соответствие достигнутого результата личным ожиданиям [5]. Поэтому важными составляющими работы с пациентом являются формирование у него реалистичных ожиданий и адаптация программ КР к потребностям и возможностям конкретного пациента в соответствии с принципом индивидуализации. Применительно ко II этапу КР это предусматривает прогнозирование целевого уровня ДА, обсуждение с больным факторов, ограничивающих его достижение, с последующим выделением приоритетных направлений работы (информирование и обучение, психологическая поддержка, коррекция медикаментозной терапии и т. д.) [2]. Способность пациента к восстановлению (медицинской, социальной, профессиональной реабилитации) отражает понятие реабилитационного потенциала (РП) [6]. РП является комплексной характеристикой, включающей фактические показатели соматического и психологического состояния больного, а также потенциальные способности, которые могут раскрыться при создании определенных условий [7].

Документы, регламентирующие оказание помощи по КР после КШ, указывают на ключевую роль РП в маршрутизации пациента и формировании персонализированной программы КР [1, 8]. В настоящее время использование РП в повседневной практике затруднено отсутствием его общепринятого определения и обоснованного набора критериев, необходимых для его оценки (анамнестические сведения, результаты инструментальных и лабораторных обследований).

Цель исследования — определить показатели из числа доступных врачу реабилитационного центра на первичном осмотре, в наибольшей степени отражающие РП пациента на II этапе реабилитации после КШ.

Материалы и методы исследования

В первой части исследования проведен анализ выписных эпикризов ($n = 703$) I этапа КР. Информация была обобщена и сгруппирована на социальные по-

казатели; медицинские, характеризующие проведенное кардиохирургическое вмешательство и течение послеоперационного периода, наличие осложнений и особенностей течения I этапа КР; данные анамнеза; результаты лабораторных и инструментальных исследований. Доступной врачу на первичном приеме считалась информация, присутствующая в $\geq 95\%$ выписных эпикризов. Данные о течении раннего послеоперационного периода были дополнены сведениями, полученными врачом при подробном сборе анамнеза и клиническом осмотре пациента. В исследовании учитывали наличие диагнозов гипертонической болезни, хронической сердечной недостаточности (ХСН) в выписном эпикризе I этапа КР (далее — эпикризе). В задачи исследования не входила верификация диагноза ХСН. Итогом первой части работы было формирование перечня из 64 признаков, доступных врачу при первичном осмотре.

Во второй части исследования проанализированы данные 450 стационарных карт пациентов после КШ, переведенных в реабилитационный центр с марта 2016 года по октябрь 2017 года. Проведен сравнительный анализ показателей из перечня, сформированного в I-й части работы, в группах пациентов, освоивших разный объем ДА. Способность пациента к расширению ДА на II этапе КР рассматривалась как эквивалент реабилитационного потенциала. РП пациентов, достигших IV, V или VI ступеней ДА, расценен как низкий, средний или высокий соответственно. Признаки, имеющие статистически значимые отличия, внесены в многофакторный регрессионный анализ для оценки степени их влияния на результат II этапа КР.

Критерии включения в исследование:

- мужчины старше 18 лет;
- перевод из кардиохирургических отделений стационаров;
- плановый порядок хирургического вмешательства;
- изолированное КШ;
- полная реваскуляризация миокарда;
- выполнение запланированной программы II этапа КР (21 день).

В исследование не включались пациенты, имеющие сопутствующую патологию, препятствующую проведению физической реабилитации. Характеристика пациентов ($n = 450$), включенных во вторую часть исследования, представлена в разделе «Результаты» (табл. 1).

Содержание программы II этапа реабилитации. Программа II этапа КР включала в себя следующие модули [2]: 1) подбор оптимальной медикаментозной терапии; 2) физическая реабилитация; 3) информирование и обучение больных; 4) психо-

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Количество больных (%)	Показатель	Количество больных (%)
Старше 60 лет	63,7	Анамнез ИБС от 2 до 4 месяцев	50,2
Наличие высшего образования	66,0	Наличие гипертонической болезни	83,3
Наличие группы инвалидности	9,0	Инфаркт миокарда в анамнезе	40,0
Тяжелый физический труд	8,0	Инсульт в анамнезе	16,3
Никогда не курили	23,0	Наличие диагноза ХСН в ВЭ I этапа	68,4
Активное табакокурение	6,1	ФВ ЛЖ по Simpson < 40 %	7,2
Низкая ПДА	23,1	ППТС на терапии НПВП или ГКС	18,3
Высокая ПДА	36,7	Значение гемоглобина < 100 г/л	11,0
Ожирение	20,0	Замедленное заживление ран	4,7
Сахарный диабет	24,3	Пароксизмальная ФП	12,0
Целевое значение ЛНП	7,2	Постоянная или персистирующая ФП	29,7
Сопутствующая патология, оказывающая выраженное влияние на ФА			18,0
Отсутствие сопутствующей патологии, оказывающей влияние на ФА			49,8

Примечания: ВЭ — выписной эпикриз; ГКС — глюкокортикостероиды; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМТ — индекс массы тела; ЛНП — липопротеиды низкой плотности; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ПДА — повседневная двигательная активность; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФА — физическая активность; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ФП — фибрилляция предсердий.

диагностическое обследование, при необходимости психологическая коррекция.

Курс физической реабилитации состоял из занятий лечебной гимнастикой, дозированной ходьбы, дозированных подъемов по лестнице, тренажерных тренировок, самостоятельной досуговой активности после обучения навыкам самоконтроля. Все занятия лечебной физкультурой (ЛФК) проводились в группах не более 10 человек под контролем инструкторов ЛФК в соответствии с объемом ДА, назначенной лечащим врачом-кардиологом [9].

Начальная интенсивность занятий ЛФК и целевая ступень ДА определялись лечащим врачом на первичном осмотре. В процессе динамического наблюдения, в соответствии с записями инструктора ЛФК об исходном уровне и динамике частоты сердечных сокращений, артериальном давлении, с учетом субъективной переносимости физической нагрузки (ФН), лечащим врачом проводилась коррекция интенсивности тренирующих занятий [9].

В качестве скринингового метода психодиагностики была использована шкала HADS (госпитальная шкала тревоги и депрессии). Тестирование проводилось под руководством медицинской сестры, подсчет

баллов и фиксация результата в истории болезни производились до первичного врачебного осмотра. Таким образом лечащий врач-кардиолог имел возможность оценить наличие у пациента признаков тревоги и депрессии и принять решение о необходимости углубленного психодиагностического обследования.

Оценка приверженности рекомендациям основывалась на опросе пациентов и ранжировалась с их слов следующим образом: выполнение рекомендаций в течение 75–100 % отчетного периода расценивалось как высокая, 50–74% — как средняя, < 50 % — как низкая степень приверженности. Отчетным считался период 8 недель до КШ. При недостаточной приверженности пациента лечащий врач проводил дополнительные индивидуальные обучающие занятия, назначал внеплановые консультации заведующих отделением реабилитации и отделением ЛФК.

Повседневную двигательную активность пациентов (ПДА) оценивали путем заполнения специального опросника [10]. Значение показателя ПДА рассчитано по формуле:

$$ПДА = MET \times T \times N,$$

где MET — интенсивность деятельности, выраженная в метаболических единицах [11], T — дли-

Таблица 2. Сравнительная оценка пациентов, достигших разных ступеней ДА

Показатель	Достигнутая степень ДА		
	IV, n = 95	V, n = 131	VI, n = 224
Средний возраст, годы	62,9 ± 7,5*	60,5 ± 8,2	58,0 ± 7,6
Индекс массы тела, кг/м ²	28,9 ± 3,6*	27,3 ± 4,4	26,2 ± 3,5
Уровень гемоглобина, г/л	109,1 ± 11,1*	116,3 ± 10,8	119,9 ± 12,1
Срок от операции, сутки	15,8 ± 2,3	16,5 ± 3,1	15,9 ± 3,3
Длительность ИБС, годы	5,8 ± 4,2*	3,6 ± 3,4†	3,9 ± 3,4
Фракция выброса ЛЖ по Simpson, %	49,7 ± 8,8*	54,4 ± 8,7	58,2 ± 7,7
Высокая приверженность лечению ¹ , чел. (%)	20,1*	31,1†	77,2°
Отсутствие гипертонической болезни, чел. (%)	10,3*	13,3	36,5°
Наличие сахарного диабета, чел. (%)	27,5*	24,4	9,1
Наличие петлевых диуретиков в ВЭ с I этапа КР, чел. (%)	44,8*	35,6	10,6
Наличие в диагнозе ХСН ² , чел. (%)	96,6*	84,4	55,8
Отсутствие в анамнезе инфаркта миокарда, чел. (%)	31,3	57,8†	50,5
Нарушения ритма и проводимости, чел. (%)	61,9*	48,9	19,5
Отсутствие послеоперационных осложнений ³ , чел. (%)	24,9*	40	77,4
Кровотечения в послеоперационном периоде ⁴ , чел. (%)	20,7	11,0	4,6
Отсутствие сопутствующей патологии, оказывающей влияние на ФА, чел. (%)	0*	17,8†	70,4°
Наличие сопутствующей патологии, оказывающей выраженное влияние на ФА, чел. (%)	69,4*	24,4	0°
Низкая дооперационная повседневная ДА, чел. (%)	95,2*	31,7	0°
Ша степень ДА, освоенная на I этапе КР, чел. (%)	41,4*	20	6,8

Примечания: ¹ — по оценке врача кардиолога на первичном приеме при поступлении на II этап КР; ² — по наличию в диагнозе при переводе с I этапа КР; ³ — постперикардотомный синдром, замедленное заживление послеоперационных ран, болевой синдром, связанный с операционной травмой и иммобилизацией (обострение остеохондроза позвоночника, межреберная невралгия), персистирующая фибрилляция предсердий, развившаяся в послеоперационном периоде; ⁴ — признаки повышенной кровоточивости и кровотечения в течение I этапа КР; * — статистически значимое различие частоты или значения признака между группами пациентов, достигшими IV и VI ступеней ДА ($p < 0,05$); † — статистически значимые различия между группами пациентов, достигшими IV и V ступеней ДА ($p < 0,05$); ° — статистически значимое различие частоты или значения признака между группами пациентов, достигшими V и VI ступеней ДА ($p < 0,05$); ВЭ — выписной эпикриз; ДА — двигательная активность; ИБС — ишемическая болезнь сердца; КР — кардиологическая реабилитация; ЛЖ — левый желудочек; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФА — физическая активность.

тельность занятия в минутах, N — количество занятий в неделю.

У пациентов с уровнем ПДА менее 600 MET в неделю ПДА расценена как низкая, от 600 до 2999 MET в неделю — как средней интенсивности и более 3000 MET — как высокая ПДА [10].

Выраженность послеоперационных осложнений ранжировали следующим образом: минимальная степень — наличие осложнений, не требующих специального лечения и ограничения режима ДА; средняя степень — необходимость замедления темпа расширения режима в пределах достигнутой

ступени ДА; максимальная степень — осложнения, требующие медикаментозной коррекции и частого контроля в динамике, являющиеся доминантой на данный момент в лечебном процессе и требующие ограничительного режима.

Сопутствующие заболевания, имеющиеся у пациента, были оценены с точки зрения влияния на физическую активность. Минимальное влияние — сопутствующие заболевания отсутствовали или не препятствовали физической активности пациента. Умеренное влияние — сопутствующая патология не препятствовала физической активности средней интенсивности в повседневной жизни. Выраженное влияние — заболевания/состояния, вынуждающие пациента вести малоподвижный образ жизни, существенно ограничивают досуговую активность.

Статистическая обработка данных

Результаты, представленные в работе, выражены как Mean ± SD (среднее + среднеквадратичное отклонение). Для количественных данных была проведена проверка на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро–Уилка. Сравнение средних значений в группах проведено с помощью t-критерия Стьюдента для непрерывных переменных и χ^2 -критерия для дискретных переменных. Статистически значимым принят уровень $p < 0,05$.

Оценка связи показателей с уровнем РП пациента проводилась при однофакторном регрессионном анализе с помощью χ^2 -критерия Фишера и t-критерия Стьюдента. Показатели, имеющие статистически значимые отличия, включали в многофакторный регрессионный анализ. Все расчеты выполняли с использованием программы SPSS 15.0.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов, данные стационарных карт которых были включены во вторую часть работы, представлены в таблице 1.

В выписных эпикризах (ВЭ) с I этапа КР с частотой $\geq 95\%$ присутствовали данные о числе шунтированных коронарных артерий, фракции выброса левого желудочка по Simpson, уровне гемоглобина, сопутствующих заболеваниях, наличии послеоперационных осложнений и препаратах, рекомендованных для дальнейшего приема. В результате первой части работы сформирован перечень из 64 показателей, доступных врачу на первичном осмотре.

Сравнительная оценка выделенных признаков в группах пациентов, достигших на II этапе КР разных ступеней ДА, представлены в таблице 2. Выделены 11 признаков с наибольшими коэффициентами влияния на результат (табл. 3).

Таблица 3. Коэффициенты влияния показателей на результат II этапа КР

Показатель	Значение коэффициента влияния
Дооперационная повседневная ДА	21,2
Возраст	14,5
Индекс массы тела	7,7
Степень выраженности сопутствующей патологии	4,0
Уровень гемоглобина	3,7
Степень ДА, освоенная на I этапе КР	3,1
Приверженность лечению	2,9
Послеоперационные осложнения [#]	1,8
Факт наличия артериальной гипертензии	1,8
Инфаркт миокарда в анамнезе	1,4
Наличие диагноза ХСН в ВЭ	1,2

Примечания: [#] — постперикардиотомный синдром, замедленное заживление послеоперационных ран, болевой синдром, связанный с операционной травмой и иммобилизацией (обострение остеохондроза позвоночника, межреберная невралгия); ВЭ — выписной эпикриз; ДА — двигательная активность; КР — кардиологическая реабилитация; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Показателем, оказывающим доминирующее влияние, оказался уровень дооперационной ПДА. Пациенты с разным уровнем дооперационной ПДА были сравнимы по возрасту, характеру трудовой деятельности и социальному статусу. Как видно из таблицы 4, среди больных с высокой ПДА в 3 раза чаще встречались лица с высокой приверженностью рекомендациям, в 4 раза реже — с низкой приверженностью; у них был ниже индекс массы тела (ИМТ). При этом пациенты с низкой дооперационной ПДА в 41 % не имели заболеваний, ограничивающих их ДА.

Обсуждение

Фундаментальными принципами КР являются этапность, непрерывность и преемственность этапов. В реальной клинической практике пациентов из кардиохирургического отделения одного стационара переводят на II этап КР в реабилитационный центр или специализированное отделение реабилитации другого стационара. ВЭ как источник информации связывает медицинские мероприятия на разных этапах КР. Нарушение информационной непрерывности может представлять угрозу для безопасности пациентов, привести к неоправданному повторению или выполнению необязательных исследований; дефицит данных о проведенном ранее медикаментозном лечении затрудняет дифференциальную диагностику ухудшения состояния пациента [12].

В нашем исследовании из медицинской информации переводного эпикриза в статистический анализ были включены уровень гемоглобина, ФВ

по Simpson, наличие ХСН, гипертонической болезни и инфаркта миокарда в анамнезе. Отказ от использования для статистического анализа ряда результатов лабораторных и инструментальных исследований, сведений о послеоперационных осложнениях, проведении гемотрансфузии, плевральной пункции и других манипуляций, связан с тем, что эта информация отсутствовала почти в четверти (23 %) ВЭ. Лишь частично отсутствующие данные могли быть восполнены в процессе подробного целенаправленного сбора анамнеза и осмотра пациента. Нами было принято решение о введении интегрального показателя, объединяющего различные периоперационные осложнения, ограничивающие, с точки зрения врача отделения реабилитации, расширение режима ДА пациента. Определенный субъективизм данного показателя может быть устранен при большей информативности ВЭ.

По данным литературы, наличие тревожно-депрессивных расстройств ухудшает прогноз адаптации [11]. У пациентов, включенных в наше исследование, не было выявлено клинически выраженной тревоги или депрессии; отсутствие значимого влияния субклинического уровня тревоги или депрессии на результат II этапа КР может быть связано с проводимой психологической коррекцией и успешной работой лечащего врача.

Приверженность лечению является принципиально важным фактором, влияющим на результат реабилитации, что подчеркнуто даже в определении КР ВОЗ 1993 года [11]. Однако определенный нами коэффициент влияния приверженности на результат

Таблица 4. Сравнительная характеристика пациентов с высоким и низким уровнем дооперационной повседневной двигательной активности

Показатель	Уровень ПДА	
	Низкий (n = 70)	Высокий (n = 174)
Возраст, годы	59,0 ± 8,2	60,9 ± 8,4
Индекс массы тела, кг/м ²	29,4 ± 4,7	26,1 ± 3,3*
Высокая приверженность лечению, чел. (%)	21,4	67,8*
Низкая приверженность лечению, чел. (%)	44,3	10,9*
Отсутствие гипертонической болезни, чел. (%)	12,9	25,9*
Наличие сопутствующих заболеваний, оказывающих выраженное влияние на физическую активность, чел. (%)	3,3	0
Отсутствие сопутствующих заболеваний, оказывающих влияние на физическую активность, чел. (%)	41,4	66,1*

Примечания: * — статистически значимое различие между группами пациентов ($p < 0,05$); ПДА — повседневная двигательная активность.

КР оказался менее ожидаемого уровня. Возможным объяснением является то, что, во-первых, недостаточная комплаентность являлась одной из мишеней вмешательства, а ранние сроки после операции — это период, когда пациенты более восприимчивы к рекомендациям врачей [13]. Во-вторых, особенностью стационарного этапа КР является ежедневное взаимодействие пациента с медицинским персоналом, что позволяет реализовать текущий контроль приверженности с одновременным выявлением и коррекцией факторов, способных снизить комплаентность пациентов. Логично предположить, что влияние приверженности лечению на результат КР окажется выше на амбулаторном этапе.

По данным Ю. А. Кремнева (2002), возраст оказывал наибольшее влияние на темп восстановления пациентов после КШ [14]. В нашем исследовании возраст не имел доминирующего значения на результат II этапа КР. Наибольшее влияние оказал уровень дооперационной повседневной ДА, который косвенным образом отражает не только ограничение подвижности, связанное с хроническими заболеваниями, но и наличие у пациента мотивации к сохранению активного образа жизни. Анализ полученных в нашей работе данных (табл. 4) позволяет предположить, что уровень повседневной ДА является скорее стилем жизни, осознанным выбором пациента, нежели следствием объективных ограничений.

ИМТ ≥ 30 кг/м² был связан с неблагоприятным ранним и отдаленным прогнозом больных после КШ [14, 15, 16]. В работе И. А. Зеленской и соавторов (2011) отмечена связь ИМТ ≥ 30 кг/м² с меньшей приверженностью рекомендациям [17]. По данным Ю. А. Кремнева (2002), ИМТ оказался вторым по степени влияния на темп восстановления после КШ при том, что исследуемую группу составляли пациенты с нормальной и избыточной массой тела. По нашим результатам, ИМТ имеет третий по значимости коэффициент влияния на результат КР. Однако не исключено, что ИМТ ≥ 30 кг/м² является индикатором недостаточной приверженности пациента рекомендациям врача по питанию и ФА.

Наличие сахарного диабета, по нашим данным, не имело значимого влияния на результат II этапа КР. Возможно, это связано с тем, что в нашем исследовании не было пациентов с декомпенсированным сахарным диабетом.

Сопутствующая патология, ограничивающая ДА пациента (заболевания дыхательной системы, опорно-двигательного аппарата и т. д.), оказывает существенное влияние на результат II этапа КР. Целенаправленное изучение полученных нами данных позволило предположить, что в ряде случаев

достигнутая степень ДА (как результат II этапа КР) является не столько отражением физических возможностей пациента, сколько следствием выбора врачом целевой степени ДА на основании информации, доступной на момент первичного осмотра. Динамическая оценка РП пациента в процессе КР позволяет модифицировать первоначальное представление о пациенте, целевой степени ДА, и, как следствие, достигнутой степени ДА.

Известно, что сократительная способность миокарда влияет на прогноз при ишемической болезни сердца (ИБС) [2, 10, 12]. Вместе с тем данные о влиянии фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) на течение послеоперационного периода на I и II этапах КР противоречивы [14, 15]. В нашей работе не выявлено влияния ФВЛЖ на результат II этапа КР, однако в ней не было пациентов со снижением ФВЛЖ менее 35 %. В то же время наличие диагноза ХСН в переводном эпикризе оказалось тесно связанным с результатом II этапа КР. Следует еще раз подчеркнуть, что верификация диагноза ХСН не входила в цели исследования. Анализируемая переменная, включенная в статистический анализ, обозначена как «наличие диагноза ХСН», а не «наличие ХСН», и была указана у 71,6 % пациентов. При этом снижение глобальной сократительной способности наблюдалось только у 11,2 %, а признаки диастолической дисфункции — у 43,7 %. Это нельзя объяснить только отсутствием четкого соответствия тяжести клинических проявлений ХСН показателю ФВЛЖ [18]. Детальный анализ показал, что пациенты с указанием на диагноз ХСН в эпикризе чаще предъявляли жалобы на быструю утомляемость, слабость, одышку, т. е. неспецифические симптомы, свидетельствующие о снижении переносимости ФН. Генез этих симптомов может быть смешанным: наряду с ХСН возможно влияние соматогенной астении, детренированности вследствие привычной или послеоперационной гиподинамии, анемии, неблагоприятного психоэмоционального статуса. Учитывая это, данный показатель мы рассматривали как комплексную характеристику физического состояния пациента на момент поступления на II этап КР.

Наличие анемии в послеоперационном периоде ассоциировано с увеличением риска раневой инфекции, развития нарушений сердечного ритма, поддержанием синусовой тахикардии [15]. По нашим данным, снижение гемоглобина является фактором, приводящим к замедлению темпа реабилитации, уровень гемоглобина имел пятый по значимости коэффициент влияния на результат II этапа КР. Снижение толерантности к ФН вследствие анемии не позволяло пациентам достичь высоких

ступеней ДА. В то же время нормальный уровень гемоглобина при поступлении на II этап КР может быть следствием выполненной ранее гемотрансфузии, информация о которой не всегда представлена в ВЭ. Однако для врача, работающего на II этапе КР, информация о динамике уровня гемоглобина в раннем послеоперационном периоде и проведенных лечебных мероприятиях у больных с анемией является значимой. В отсутствие этих сведений снижение уровня гемоглобина, особенно на фоне комбинированной антитромботической терапии, может усложнять дифференциальный диагноз с острым кровотечением, приводить к выполнению необоснованных дополнительных исследований.

Заключение

Таким образом, оценка РП пациента после КШ и выбор целевой ступени ДА для II этапа КР возможны на основании 11 показателей: уровень ПДА, возраст, ИМТ, степень выраженности сопутствующей патологии, уровень гемоглобина, ступень ДА, освоенная на I этапе КР, приверженность лечению, степень выраженности послеоперационных осложнений, наличие в анамнезе инфаркта миокарда и артериальной гипертензии, наличие диагноза ХСН в ВЭ I этапа КР.

Часть показателей, определяющих РП пациента, являются объектом воздействия в послеоперационном периоде, в то время как другие (мотивация на восстановление, приверженность рекомендациям) могут быть мишенью воздействия в дооперационном периоде — на этапе преабиляции [8].

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/ References

1. On the procedure for organizing medical rehabilitation: an order of the Ministry of Health Russian Federation №1705 from 29 December 2012. In Russian. [О порядке организации медицинской реабилитации: приказ Министерства здравоохранения РФ №1705н от 29 декабря 2012 г.]
2. Shlyakhto EV. Cardiology. National leadership. Brief edition. M.: GEOTAR-Media, 2018. p. 816. In Russian. [Под ред. Шляхто Е.В. Кардиология. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. с. 816].
3. On approval of criteria for assessing the quality of medical care: Ministry of Health Russian Federation №203 from 10 May 2017. In Russian. [Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи: приказ Министерства здравоохранения РФ №203н от 10 мая 2017].
4. GOST P ISO 9000-2015 Quality management systems. Fundamentals and VOCABULARY. M.,

Standartinform, 2015. p. 59. In Russian. [ГОСТ Р ИСО 9000-2015 Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь. М.: Стандартинформ, 2015. с. 59].

5. Atsel EA. Estimation of quality of medical aid public health services modernization. Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny=Bulletin of modern clinical medicine. 2012;5(3):6–9. In Russian. [Ацель Е. А. Удовлетворенность качеством кардиологической помощи в период модернизации здравоохранения. Вестник современной клинической медицины. 2012;5(3):6–9].

6. Misyura OF, Shestakov VN, Zobenko IA et al. Organizational basis of cardiorehabilitation. Cardiosomatika=Cardiosomatics. 2018;9(4):11–16. In Russian. [Мисюра О. Ф., Шестаков В. Н., Зобенко И. А. и др. Организационные основы кардиореабилитации. CardioСоматика. 2018;9(4):11–16].

7. Korobov MV. Rehabilitation potential: issues of theory and application in practice of medical-social examination and rehabilitation of disabled people (overview). M.: TsBNTI;1995. In Russian. [Коробов М.В. Реабилитационный потенциал: вопросы теории и применения в практике МСЭ и реабилитации инвалидов (обзорная информация). М.: ЦБНТИ;1995. С.22].

8. Bokeriya LA, Aronov DM et al. Russian clinical guidelines. Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. Cardiosomatika=Cardiosomatics. 2016;7(3–4):5–71. In Russian. [Бокерия Л. А., Аронов Д. М., и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. КардиоСоматика. 2016;7(3–4):5–71].

9. Misyura OF, Shestakov VN, Zobenko IA et al. Cardiological rehabilitation. SPb.: Speclit, 2016. p. 271. In Russian. [Мисюра О. Ф., Шестаков В. Н., Зобенко И. А. и др. Кардиологическая реабилитация. СПб.: Спецлит, 2016. с. 271].

10. Lear SA, Hu W, Rangarajan S et al. The effect of physical activity on mortality and cardiovascular disease in 130 000 people from 17 high-income, middle-income and low-income countries: the PURE study. Lancet. 2017;390(10113):2643–2654.

11. Rehabilitation after cardiovascular diseases, with special emphasis on developing countries. Report of a WHO expert committee. World Health Organ Tech Rep Ser. 1993;831:1–122.

12. Giuliano C, Parmenter BJ, Baker MK et al. Cardiac rehabilitation for patients with coronary artery disease: a practical guide to enhance patient outcomes through continuity of care. Clin Med Insights Cardiol. 2017;11:1179546817710028.

13. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? Mayo Clin Proc. 2011;86(4):304–314.

14. Kremnev YuA. The system of differential rehabilitation treatment of patients with coronary heart disease after coronary artery bypass grafting. Author. diss. ... doctor of medical sciences: 14.00.06. Moscow, 2002. In Russian [Кремнев Ю. А. Система дифференцированного восстановительного лечения больных ишемической болезнью сердца, перенесших аортокоронарное шунтирование. Автореф. дис. ...доктора медицинских наук: 14.00.06. М., 2002].

15. Bokeria L.A., Goluhova E.Z., Alekyan B.G., et al. Immediate results of surgical and endovascular treatment

in patients with coronary heart disease: perioperative complications, risk factors, prognosis. *Kreativnaya kardiologiya*=Creative cardiology. 2001;1:41–60. In Russian [Бокерия Л. А., Голухова Е. З., Алекян Б. Г. и др. Непосредственные результаты хирургического и эндоваскулярного лечения больных ишемической болезнью сердца: периоперационные осложнения, факторы риска, прогноз. *Креативная кардиология*. 2001;1:41–60].

16. Dyuzhikov AA, Kartashov AA. The influence of obesity and early disorders of carbohydrate metabolism on the effectiveness of aorto-coronary bypass surgery in patients with coronary heart disease. *Prakticheskaya medicina*=Practical medicine. 2013;2(67):66–71. In Russian [Дюжиков А. А., Карташов А. А. Влияние ожирения и ранних нарушений углеводного обмена на эффективность аорто-коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца. *Практическая медицина*. 2013;2(67):66–71].

17. Zelenskaya IA, Lubinskaya EI, Velicanov AA et al. Psychological characteristics of patients undergoing coronary bypass surgery, depending on their commitment to participate in a rehabilitation program. *Vestnik YUzhno-Ural'skogo Gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Psihologiya*=Bulletin of South Ural State University. Series: Psychology. 2011;42(259):73–76. In Russian [Зеленская И. А., Лубинская Е. И., Великанов А. А. и др. Психологические особенности пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования, в зависимости от их приверженности к участию в реабилитационной программе. *Вестник Южно-Уральского Государственного университета. Серия: Психология*. 2011;42(259):73–76.]

18. Lourenço AP, Leite-Moreira AF, Balligand JL et al. An integrative translational approach to study heart failure with preserved ejection fraction: a position paper from the working group on myocardial function of the european society of cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(2):216–227.

Информация об авторах

Зобенко Ирина Александровна, заместитель генерального директора по медицинской работе, ЗАО «Санаторий «Черная речка»;

Мисюра Ольга Федоровна, генеральный директор реабилитационного центра «Черная речка», ЗАО «Санаторий «Черная речка»;

Карпухин Александр Васильевич, к.м.н., исполнительный директор реабилитационного центра «Черная речка», ЗАО «Санаторий «Черная речка»;

Лубинская Екатерина Игоревна, к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ реабилитации, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Демченко Елена Алексеевна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, главный научный сотрудник НИЛ реабилитации, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Zobenko Irina A., Manager of Medical Department, Heart Medical Centre “Chernaya Rechka”;

Misura Olga F., General Manager, Heart Medical Centre “Chernaya Rechka”;

Karpukhin Aleksandr V., PhD, Deputy Manager, Heart Medical Centre “Chernaya Rechka”;

Lubinskaya Ekaterina I., PhD, Senior Researcher of the Laboratory for Rehabilitation of the Department of Internal Diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Demchenko Elena A., Dr. Sc., Head of the Laboratory for Rehabilitation, Professor of the Department of Internal Diseases, Almazov National Medical Research Centre.

ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕЗЕНХИМНЫХ КЛЕТОК СЕРДЦА, ПОЛУЧЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ С ТЕТРАДОЙ ФАЛЛО И ДЕФЕКТОМ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

Козырев И. А.¹, Головкин А. С.¹, Игнатъева Е. С.¹,
Докшин П. М.¹, Грехов Е. В.¹, Гордеев М. Л.¹, Первунина Т. М.¹,
Костарева А. А.¹, Малашичева А. Б.^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург,
Россия

Контактная информация:

Козырев Иван Александрович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: dr.kozyrev@gmail.com

*Статья поступила в редакцию 11.10.2019
и принята к печати 29.10.2019.*

Резюме

Цель. Фенотипический анализ мезенхимных клеток сердца от пациентов с дефектом межжелудочковой перегородки и тетрадой Фалло.

Методы. В исследование включены мезенхимные клетки сердца от 8 пациентов с дефектом межжелудочковой перегородки и от 18 пациентов с тетрадой Фалло, которым выполнена радикальная коррекция порока. С помощью метода проточной цитометрии оценивался уровень экспрессии CD31, CD34, CD90, CD117, CD146, CD166, PDGFRB на поверхности клеток.

Результаты. Установлено, что мезенхимные клетки сердца от пациентов с дефектом межжелудочковой перегородки статистически значимо отличаются от таковых, полученных от пациентов с тетрадой Фалло, по поверхностным маркерам CD90 и PDGFRB. Уровень экспрессии последнего имеет тенденцию к снижению с возрастом у пациентов с тетрадой Фалло.

Заключение. Клетки, полученные из ткани миокарда от пациентов с тетрадой Фалло и от пациентов с дефектом межжелудочковой перегородки, имеют характеристики мезенхимных стволовых клеток. Найденные различия между клетками от двух групп пациентов указывают на то, что патология может влиять на фенотип мезенхимных клеток сердца. По-видимому, стволовые свойства мезенхимных клеток сердца имеют тенденцию к снижению с возрастом.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, тетрада Фалло, дефект межжелудочковой перегородки, мезенхимные клетки сердца.

Для цитирования: Козырев И.А., Головкин А.С., Игнатъева Е.С. и др. Фенотипическая характеристика мезенхимных клеток сердца, полученных от пациентов с тетрадой Фалло и дефектом межжелудочковой перегородки. Трансляционная медицина. 2019;6(5):16–23.

CHARACTERIZATION OF MESENCHYMAL HEART CELLS OBTAINED FROM PATIENTS WITH TETRALOGY OF FALLOT AND VENTRICULAR SEPTAL DEFECT

Kozyrev I. A.¹, Golovkin A. S.¹, Ignatieva E. S.¹, Dokshin P. M.¹, Grekhov E. V.¹, Gordeev M. L.¹, Pervunina T. M.¹, Kostareva A. A.¹, Malashicheva A. B.^{1,2}

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²Institute of Cytology of the Russian Academy of Science, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Kozyrev Ivan A.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: dr.kozyrev@gmail.com

Received 11 October 2019; accepted
29 October 2019.

Abstract

Objective. Phenotypic analysis of cardiac mesenchymal cells from patients with a ventricular septal defect and tetralogy of Fallot.

Methods. The study included cardiac mesenchymal cells from 8 patients with ventricular septal defect and from 18 patients with tetralogy of Fallot who underwent surgery. Using the flow cytometry method, the content of the following antigens on the cell surface was evaluated: CD31, CD34, CD90, CD117, CD146, CD166, PDGFRB.

Results. Cardiac mesenchymal cells from patients with ventricular septal defect are statistically significantly different from patients with tetralogy of Fallot in surface markers CD90 and PDGFRB. The content of a stem cell marker PDGFRB tends to decrease with age in patients with tetralogy of Fallot.

Conclusion. The cells obtained from myocardial tissue from patients with tetralogy of Fallot and from patients with ventricular septal defects have characteristics of mesenchymal stem cells. The differences found between the cells from the two groups of patients indicate that pathology can affect the phenotype of cardiac mesenchymal cells. Apparently, the stem properties of the mesenchymal heart cells tend to decrease with age.

Key words: congenital heart defects, tetralogy of Fallot, ventricular septal defect, mesenchymal heart cells.

For citation: Kozyrev IA, Golovkin AS, Ignatieva ES et al. Characterization of mesenchymal heart cells obtained from patients with tetralogy of Fallot and ventricular septal defect. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2019;6(5):16–23. (In Russ.)

Список сокращений: ВПС — врожденный порок сердца, ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, МКС — мезенхимные клетки сердца, ПЖ — правый желудочек, ТФ — тетрада Фалло, CD — кластер дифференцировки (clusters of differentiation), CD31 — мембранный белок, участвующий в межклеточных контактах эндотелиальных клеток, CD34 — трансмембранный белок, участвующий в межклеточных контактах, CD90 — мембранный белок фибробластов, CD146 — мембранный белок, участвующий в межклеточных контактах эндотелиальных клеток, CD166 — мембранный белок, относится к классу молекул клеточной адгезии, c-kit (CD117) — рецептор фактора стволовых клеток (stem cell growth factor receptor), Isl-1 — маркер популяции клеток предшественников, участвующих в росте правого желудочка и части левого желудочка (Insulin gene enhancer protein), PDGFRB (CD140b) — тромбоцитарный рецептор фактора роста В (Platelet derived growth factor receptor B), Sca-1 — антиген стволовых клеток (Stem cells antigen-1).

Введение

Врожденные пороки сердца (ВПС) занимают одну из лидирующих позиций среди показателей смертности у детей до одного года. ВПС включают в себя широкий спектр патологий сердечно-сосудистой системы. Самым частым из всех врожденных пороков сердца является дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), а самым частым цианотическим, или синим, пороком сердца — тетрада Фалло (ТФ), которая включает в себя, кроме дефекта межжелудочковой перегородки, стеноз выходного отдела правого желудочка, выраженную гипертрофию правого желудочка (ПЖ) и декстропозицию аорты, которая располагается непосредственно над межжелудочковым дефектом. ТФ является пороком сердца, при котором присутствует обструкция пути тока крови в легочное русло и одновременное наличие сброса неоксигенированной крови из правого в левые отделы сердца и затем в системный кровоток [1].

Наиболее распространенной стратегией лечения пациентов с тяжелыми ВПС, к которым относятся такие пороки, как тетрада Фалло и синдром гипоплазии левого желудочка, является хирургическое вмешательство. Успехи в этой области обусловили тот факт, что популяция людей с ВПС ежегодно растет, и эти пациенты достигают взрослого возраста. Это, в свою очередь, ставит вопросы о новых стратегиях лечения для оптимизации отдаленных результатов. Возможности терапии стволовыми клетками различного происхождения рассматриваются как все более реальные, и в настоящий момент проходит несколько клинических испытаний с использованием стволовых клеток сердца [2, 3].

В настоящее время общепризнано, что миокард способен регенерировать. Изучается несколько стратегий для повторного заселения поврежденного миокарда. Соматические стволовые клетки, в том числе клетки, полученные из сердца, костного мозга, жировой ткани и даже циркулирующих немиокардиальных предшественников, являются основными типами клеток, которые могут приводить к возникновению кардиомиоцитов, которые теоретически могут быть использованы в клинических испытаниях [4]. Проведенные исследования показали значительное улучшение функции правого желудочка у пациентов с проведенными вмешательствами по сравнению с таковым у пациентов без аналогичной терапии. Еще одним видом стволовых клеток, которые могут быть задействованы в терапии ВПС, являются так называемые резидентные стволовые клетки сердца [5]. Среди предполагаемых клеток сердца человека, обладающих

стволовыми свойствами, были описаны и охарактеризованы несколько популяций: c-kit (CD117)-позитивные клетки, Cardiosphere-derived клетки, Sca-1-позитивные клетки, «Side-population» клетки, Isl-1-позитивные клетки и другие мезенхимные клетки сердца, не имеющие строго определенного маркера конкретных клеточных линий [6–11]. В связи с этим существуют некоторые терминологические разногласия, связанные с обозначением данных клеток [12, 13].

В литературе и научном сообществе в настоящий момент ведутся жаркие споры о том, существуют ли стволовые (прогениторные) клетки сердца, отличаются ли они от мезенхимных клеток сердца и фибробластов сердца [14, 15]. В данной работе использован термин «мезенхимные клетки сердца» (МКС).

Целью нашего исследования являлась фенотипическая характеристика мезенхимных клеток сердца от пациентов с дефектом межжелудочковой перегородки и тетрадой Фалло по уровню экспрессии маркеров мезенхимных стромальных клеток и маркеров стволовых клеток c-kit (CD117) и PDGFRB (CD140b).

Материалы и методы*Пациенты*

Протокол клинических исследований был одобрен локальным комитетом по этике Национального медицинского исследовательского центра имени В. А. Алмазова и соответствовал принципу Хельсинкской декларации. Все представители пациентов давали информированное согласие.

Образцы тканей были собраны во время хирургических вмешательств в Национальном медицинском исследовательском центре имени В. А. Алмазова. Клинические данные пациентов представлены в таблице 1. При устранении дефекта межжелудочковой перегородки собирали фрагменты правого предсердия (n = 68). При коррекции тетрады Фалло были забраны фрагменты правого желудочка (n = 18).

Первичные культуры

МКС из ткани миокарда получали, культивировали и дифференцировали, как описано ранее [16]. Полученные из операционной образцы размельчались на небольшие кусочки и инкубировались в растворе коллагеназы II (Worthington) (1 мг/мл) в течение 2 часов при 37 °С. Затем клеточную суспензию пропускали через сито 40 мкм, центрифугировали при 300 g в течение 5 минут и клетки ресуспендировали в ростовой среде [(22,5 % EGM-2 (Stem Cell, США), 67,5 % M199, 10 % фетальной

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов

Диагноз	ДМЖП	ТФ
Количество пациентов	8	18
Пол муж, n (%)	4 (50 %)	8 (45 %)
Возраст на момент операции, дни	120 (30–2395)	150 (1–5840)
Ассоциированные генетические синдромы	0	0
SpO ₂ (%)	100	85 (65–100)
Цианоз (SpO ₂ ≤ 85 %), n (%)	0	6 (33 %)
Предыдущие паллиативные операции, n (%)	0	5 (28 %)
Антеградный паллиатив, n	0	2
Шунт, n	0	3
Тип ткани	ПП	ПЖ

Примечания: ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ТФ — тетрада Фалло, SpO₂ — сатурация, ПП — правое предсердие, ПЖ — правый желудочек.

бычьей сыворотки (Hyclone) 1х заменимые аминокислоты, 50 единиц/мл пенициллина и 50 мкг/мл стрептомицина (Thermo Fisher Scientific)], заселяли на покрытый 0,1 % желатином культуральный флакон и культивировали. После размножения клетки культивировали в чашках Петри (Corning, США) в ростовой среде при 37 °С и 5 % CO₂. В экспериментах использовали клетки 3 пассажа.

Окрашивание для проточной цитометрии

Иммунофенотип МКС оценивали с использованием метода проточной лазерной цитометрии, выполненного на CytoFlex S (Beckman Coulter, США), оснащенного фиолетовым (405 нм), желто-зеленым (561 нм), красным (638 нм) и синим (488 нм) лазерами с переставляемыми полосовыми оптическими фильтрами. Клетки ресуспендировали в 100 мкл PBS, содержащего 1 % бычьего сывороточного альбумина (Sigma-Aldrich, Сент-Луис, Миссури, США), инкубировали в течение 20 минут при 20 °С в темноте с моноклональными антителами (АТ) в следующих комбинациях: 1) анти-CD34 APC (Beckman Coulter, США, IM2472U), анти-CD31 PE (Beckman Coulter, США, IM2409); 2) анти-CD146 PE (Beckman Coulter, США, A07483), анти-CD117 (c-kit) (Biolegend, США, Cat. #313206); 3) анти-CD166 PE (Beckman Coulter, США, A22361); 4) анти-CD90 PE (Beckman Coulter, США, IM1840U). Неокрашенные клетки использовали в качестве отрицательного контроля.

Первичное гейтирование клеток проводили в логарифмических шкалах прямого (FSC) и бокового (SSC) светорассеяния. Для исключения дебриса был выставлен порог шкале FSC. Для анализа флюоресценции строили однопараметровые гисто-

граммы и двухпараметровые графики. Для каждого образца анализировали не менее 10 000 клеток. Для анализа данных использовалось программное обеспечение Cytexpert 2.1 (Beckman Coulter) и Kaluza 2.0 (Beckman Coulter).

Статистика

Полученные результаты анализировали с использованием программной среды Graph Pad Prism. Группы сравнивали с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Значение $p \leq 0,05$ считалось значимым.

Результаты

Анализ содержания маркеров мезенхимных стромальных клеток в культуре клеток сердца от пациентов с ТФ и ДМЖП

Были получены клеточные культуры из образцов ткани миокарда от пациентов с ТФ и пациентов с ДМЖП в качестве группы сравнения. После 3 пассажей клетки были фенотипированы методом проточной лазерной цитометрии согласно общепринятым критериям с целью определения их фенотипа [17] (рис. 1). В целом клетки продемонстрировали мезенхимальный фенотип с некоторым разбросом по содержанию маркеров среди пациентов обеих групп. Мы наблюдали низкое содержание маркера CD117 (c-kit) во всех полученных линиях в обеих группах пациентов, что было ранее описано для подобных клеточных линий [16]. Также были обнаружены статистически значимые различия между группами пациентов по уровню экспрессии CD31 (PECAM-1) и CD90. Клетки, полученные от пациентов с ТФ, имели более высокую экспрессию CD31 и более низкую CD90 по сравнению с клет-

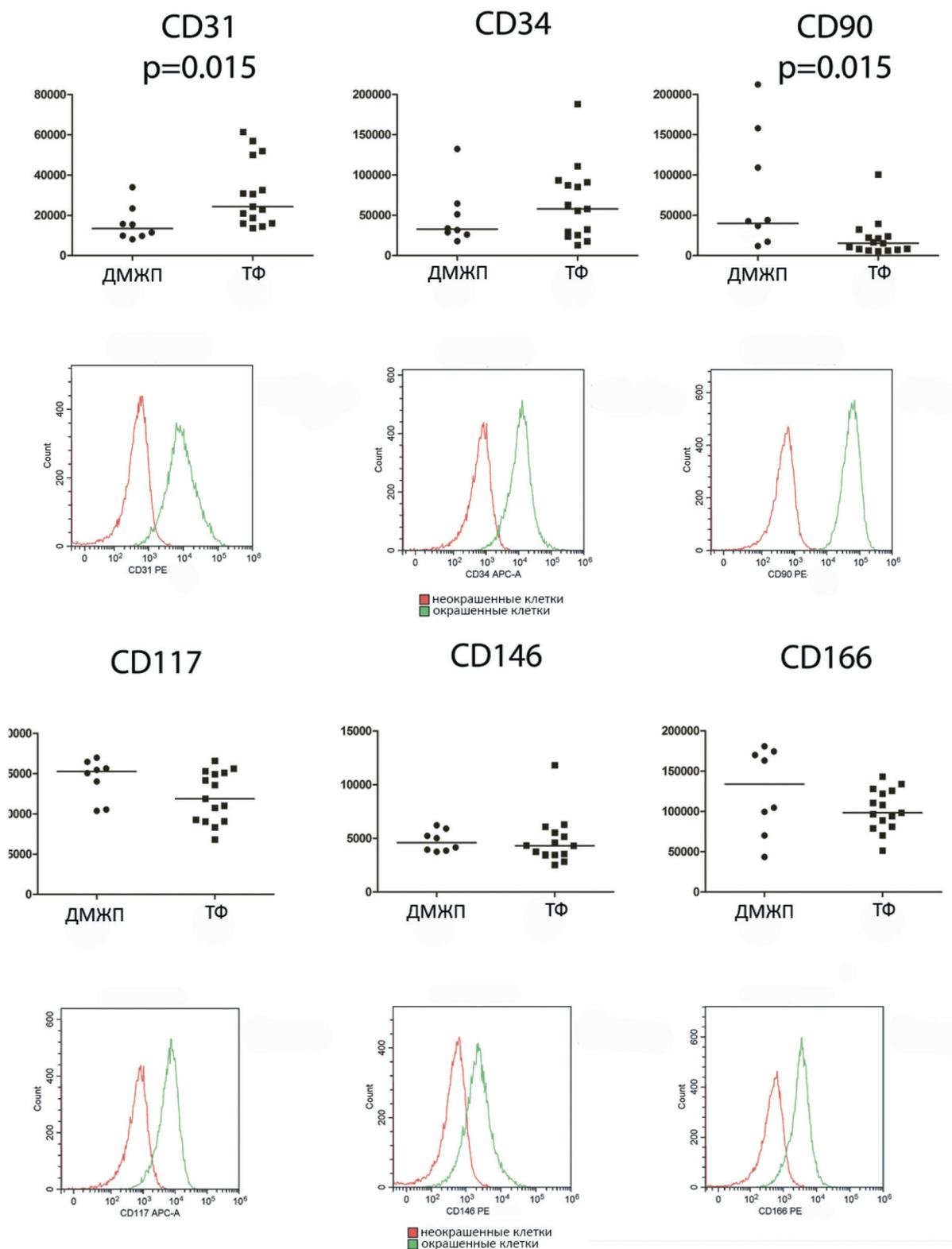


Рис. 1. Результаты фенотипирования культур мезенхимных клеток сердца (МКС) от пациентов с дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП) и от пациентов с тетрадой Фалло (ТФ).

Нижняя панель показывает экспрессию указанных маркеров в репрезентативной популяции МКС. Красные линии обозначают неокрашенные клетки, зеленые линии — окрашенные соответствующими моноклональными антителами. Верхняя панель представляет точечные графики, соответствующие линиям МКС от пациентов с ДМЖП и ТФ. Точка представляет среднюю флуоресценцию для данной линии МКС. Группы сравниваются с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни; горизонтальные линии представляют медиану; значения $p < 0,05$ отмечены на графике. ДМЖП: $n = 8$; ТФ: $n = 15$; вертикальная ось представляет интенсивность флуоресценции

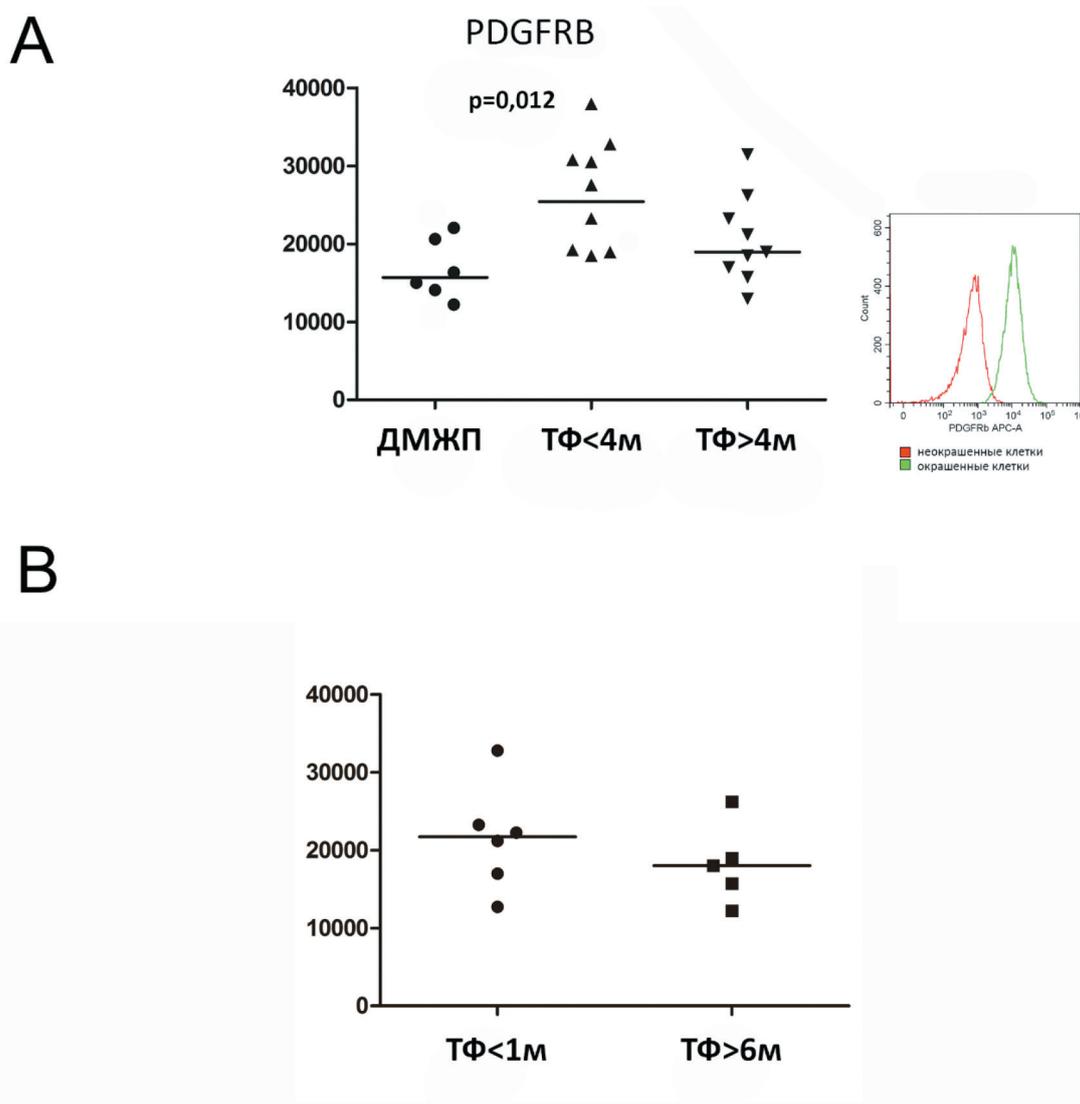


Рис. 2. Анализ экспрессии PDGFRB с помощью проточной цитометрии в МКС, полученных от пациентов с дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП) и с тетрадой Фалло (ТФ) различного возраста:

А — сравнение содержания PDGFRB между МКС пациентов с ДМЖП ($n = 6$), пациентов с ТФ в возрасте до 4 месяцев ($ТФ < 4 м, n = 9$) и пациентов с ТФ старше 4 месяцев ($ТФ > 4 м, n = 9$). Левая панель показывает экспрессию PDGFRB в репрезентативной популяции МКС. Правая панель представляет пунктирные графики, соответствующие линиям МКС от пациентов с ДМЖП и ТФ. Точка представляет среднюю флуоресценцию для данной линии МКС;

В — сравнение содержания PDGFRB между МКС пациентов с ТФ в возрасте до 1 месяца ($ТФ < 1 м, n = 6$) и МКС пациентов с ТФ старше 6 месяцев ($ТФ > 6 м, n = 5$). Вертикальная ось представляет интенсивность флуоресценции

ками, полученными от пациентов с ДМЖП (рис. 1).

Анализ содержания PDGFRB в мезенхимных клетках сердца от пациентов с ТФ и ДМЖП

В ряде работ была продемонстрирована лучшая регенеративная способность МКС, полученных от новорожденных [18–20]. Однако в ходе нашей работы мы не наблюдали различий в эффективности получения МКС от пациентов в зависимости от возраста: линии МКС удавалось получить от пациентов всех возрастов от 0 до 12 лет, а также от пациентов с ТФ и ДМЖП, с примерно одинако-

вой эффективностью.

Рецепторы PDGF регулируют образование мезенхимных клеток из мезодермы [21, 22]. Предполагается, что передача сигналов PDGF играет роль в поддержании фенотипа стволовых клеток; ингибирование рецепторов PDGF индуцирует мезодермальную мезенхиму с эндотелиальным потенциалом [23]. Мы наблюдали увеличение экспрессии CD31 и снижение CD90 на клетках пациентов с ТФ (рис. 2). Клетки, полученные от пациентов младше 4 месяцев, имели более высокий уровень экспрес-

сии PDGFRB, чем клетки от пациентов с ДМЖП. Кроме того, МКС от новорожденных пациентов имели немного более высокий уровень экспрессии PDGFRB по сравнению с МКС от пациентов старше 6 месяцев, но с пограничной значимостью.

Обсуждение

Тетрада Фалло является наиболее распространенным, тяжелым цианотическим врожденным пороком сердца. Клеточные и молекулярные механизмы этого дефекта развития остаются неизвестными.

Мезенхимные клетки сердца, называемые в литературе также стволовыми, или клетками-предшественниками кардиомиоцитов, в последнее время начали использовать в ряде клинических испытаний с целью улучшения функции сердца у пациентов с синдромом гипоплазии левых отделов сердца [3, 24, 25]. Эти испытания дали некоторые многообещающие результаты и положили начало исследованиям свойств стволовости МКС и родственных клеток [18–20]. Ряд исследований подчеркивают важность возраста пациентов при рассмотрении свойств МКС. Так, в недавнем исследовании [19] было продемонстрировано очевидное снижение свойств стволовости МКС для пациентов в возрасте менее 1 месяца и более 40 лет. В то же время в другой работе показано, что кардиомиогенный потенциал клеток, получаемых из кардиосфер, одинаков в течение первого года жизни [20].

В нашей работе мы наблюдали некоторое снижение уровня экспрессии стволового маркера PDGFRB по мере взросления пациентов с тетрадой Фалло. Необходимы дальнейшие исследования стволовых свойств таких клеток с использованием функциональных тестов.

Найденные нами различия в уровне экспрессии CD90 и CD31 между клетками от пациентов с ТФ и ДМЖП указывают на то, что свойства мезенхимных клеток, получаемых из сердца пациентов, зависят от конкретной патологии, что открывает возможности для изучения молекулярно-генетических механизмов конкретного заболевания на относительно доступном материале. Такие исследования в целом будут важны с учетом разработок подходов клеточной терапии, активно ведущихся в данной области.

Несмотря на предварительные обнадеживающие результаты [26–29], еще предстоит преодолеть значительные проблемы, прежде чем лечение стволовыми клетками будет считаться адекватной и эффективной альтернативой или полезным дополнением к хирургическому вмешательству для пациентов с ВПС. Существующая литература в этой области довольно ограничена, и понятно, что требуются

прежде всего фундаментальные исследования клеток, потенциально пригодных к терапии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Karl TR, Stocker C. Tetralogy of Fallot and Its Variants. *Pediatric critical care medicine*. 2016;17(8 Suppl 1):S330–336.
2. Bittle GJ, Morales D, Deatrick KB et al. Stem cell therapy for hypoplastic left heart syndrome: mechanism, clinical application, and future directions. *Circ Res*. 2018;123(2):288–300.
3. Ishigami S, Ohtsuki S, Eitoku T et al. Intracoronary cardiac progenitor cells in single ventricle physiology: the PERSEUS (cardiac progenitor cell infusion to treat univentricular heart disease) randomized phase 2 trial. *Circ Res*. 2017;120(7):1162–1173.
4. Tsilimigras DI, Oikonomou EK, Moris D et al. Stem cell therapy for congenital heart disease: a systematic review. *Circulation*. 2017;136(24):2373–2385.
5. Bollini S, Smart N, Riley PR. Resident cardiac progenitor cells: at the heart of regeneration. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;50(2):296–303.
6. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D et al. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell*. 2003;114(6):763–776.
7. Hierlihy AM, Seale P, Lobe CG et al. The post-natal heart contains a myocardial stem cell population. *FEBS Lett*. 2002;530(1–3):239–243.
8. Messina E, De Angelis L, Frati G et al. Isolation and expansion of adult cardiac stem cells from human and murine heart. *Circ Res*. 2004;95(9):911–921.
9. Oh H, Bradfute SB, Gallardo TD et al. Cardiac progenitor cells from adult myocardium: homing, differentiation, and fusion after infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(21):12313–12318.
10. Leite CF, Almeida TR, Lopes CS, Dias da Silva VJ. Multipotent stem cells of the heart-do they have therapeutic promise? *Front Physiol*. 2015;6:123.
11. Chong JJ, Chandrakanthan V, Xaymardan M et al. Adult cardiac-resident MSC-like stem cells with a proepicardial origin. *Cell Stem Cell*. 2011;9(6):527–540.
12. Sultana N, Zhang L, Yan J et al. Resident c-kit(+) cells in the heart are not cardiac stem cells. *Nat Commun*. 2015;6:8701.
13. Epstein JA. A time to press reset and regenerate cardiac stem cell biology. *JAMA Cardiol*. 2019;4(2):95–96.
14. Zuppo DA, Tsang M. Fusion heals the brokenhearted. *Ann Transl Med*. 2018;6(Suppl 1):S21.
15. Maliken BD, Kanisicak O, Karch J et al. Gata4-dependent differentiation of c-Kit+–derived endothelial cells underlies artefactual cardiomyocyte regeneration in the heart. *Circulation*. 2018;138(10):1012–1024.
16. Smits AM, van Vliet P, Metz CH et al. Human cardiomyocyte progenitor cells differentiate into functional mature cardiomyocytes: an in vitro model for studying human cardiac physiology and pathophysiology. *Nat Protoc*. 2009;4(2):232–243.

17. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315–317.
18. Mishra R, Vijayan K, Colletti EJ et al. Characterization and functionality of cardiac progenitor cells in congenital heart patients. *Circulation*. 2011;123(4):364–373.
19. Sharma S, Mishra R, Bigam GE et al. A deep proteome analysis identifies the complete secretome as the functional unit of human cardiac progenitor cells. *Circ Res*. 2017;120(5):816–834.
20. Traister A, Patel R, Huang A et al. Cardiac regenerative capacity is age- and disease-dependent in childhood heart disease. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200342.
21. Betsholtz C, Karlsson L, Lindahl P. Developmental roles of platelet-derived growth factors. *Bioessays*. 2001;23(6):494–507.
22. Tallquist M, Kazlauskas A. PDGF signaling in cells and mice. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2004;15(4):205–213.
23. Ball SG, Worthington JJ, Canfield A et al. Mesenchymal stromal cells: inhibiting PDGF receptors or depleting fibronectin induces mesodermal progenitors with endothelial potential. *Stem Cells*. 2014;32(3):694–705.
24. Ishigami S, Ohtsuki S, Tarui S et al. Intracoronary autologous cardiac progenitor cell transfer in patients with hypoplastic left heart syndrome: the TICAP prospective phase 1 controlled trial. *Circ Res*. 2015;116(4):653–664.
25. Sano T, Ousaka D, Goto T et al. Impact of cardiac progenitor cells on heart failure and survival in single ventricle congenital heart disease. *Circ Res*. 2018;122(7):994–1005.
26. Zwetsloot PP, Vegh AM, Jansen of Lorkeers SJ et al. Cardiac stem cell treatment in myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *Circ Res*. 2016;118(8):1223–1232.
27. Martin-Rendon E. Meta-analyses of human cell-based cardiac regeneration therapies: what can systematic reviews tell us about cell therapies for ischemic heart disease? *Circ Res*. 2016;118(8):1264–1272.
28. Gyöngyösi M, Wojakowski W, Navarese EP et al. Meta-analyses of human cell-based cardiac regeneration therapies: controversies in meta-analyses results on cardiac cell-based regenerative studies. *Circ Res*. 2016;118(8):1254–1263.
29. Zwetsloot PP, Gremmels H, Assmus B et al. Responder definition in clinical stem cell trials in cardiology: will the real responder please stand up? *Circ Res*. 2016;119(4):514–518.

Информация об авторах:

Козырев Иван Александрович, врач — сердечно-сосудистый хирург отделения детской сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Головкин Алексей Сергеевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Игнатьева Елена Сергеевна, младший научный сотрудник Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Докшин Павел Михайлович, младший научный сотрудник Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Грехов Евгений Викторович, к.м.н., старший научный сотрудник, руководитель научно-исследовательской группы детской кардиохирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гордеев Михаил Леонидович, д.м.н., заведующий НИО кардиоторакальной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Первунина Татьяна Михайловна, к.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Костарева Анна Александровна, к.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Малашичева Анна Борисовна, к.б.н., заведующий НИЛ молекулярной кардиологии Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией регенеративной биомедицины ИИЦ РАН.

Author information:

Kozyrev Ivan A., Cardiac Surgeon Department of Pediatric Cardiac Surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Golovkin Alexey S., PhD, Dr. Sc., Senior Researcher, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Ignatieva Elena S., Senior Researcher, Institute of Molecular Biology and Genetics Almazov National Medical Research Centre;

Dokshin Pavel M., Junior Researcher, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Grekhov Evgeny V., PhD, Head of the Research Group for Pediatric Cardiac Surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Gordeev Mikhail L., PhD, Dr. Sc., Head of the Research Department of Cardiothoracic Surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Pervunina Tatiana M., PhD, Head of the Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre;

Kostareva Anna A., PhD, Head of Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Malashicheva Anna B., PhD, Head Research Laboratory of Molecular Cardiology, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre; Leading Researcher, Head of laboratory of Regenerative Biomedicine, Institute of Cytology of the Russian Academy of Science.

ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ГИСТЕРОСАЛЬПИНГОГРАФИИ ПРИ БЕСПЛОДИИ У ЖЕНЩИН РАННЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Сергиеня О. В., Лепёхина А. С., Ефимцев А. Ю., Фокин В. А.,
Зубарева Т. М., Зазерская И. Е., Труфанов Г. Е.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Сергиеня Ольга Валерьевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: o-sergiyenya@mail.ru

Статья поступила в редакцию 09.07.2019
и принята к печати 12.09.2019.

Резюме

Цель исследования. Отметить возможности магнитно-резонансная гистеросальпингографии (МР-ГСГ) в оценке патологических изменений маточных труб в качестве альтернативы традиционной рентгеновской гистеросальпингографии и лапароскопии. **Материалы и методы.** В исследование были включены 93 женщины с бесплодием. Проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) с введением контрастного вещества в полость матки позволило оценить форму матки, маточных труб и их проходимость, степень проникновения контраста в брюшную полость. **Результаты.** У 63 (67,8 %) женщин при поведении МР-ГСГ маточные трубы проходимы, не расширены. У 14 (46,6 %) женщин — маточные трубы не проходимы в интрамуральных отделах с обеих сторон, при этом на нативных МР-изображениях расширения маточных труб не наблюдалось. У 7 (23,3 %) женщин — одна из маточных труб была не проходима, не расширена. У 3 (10 %) женщин маточные трубы деформированы за счет рубцовых изменений, не расширены и не проходимы в истмических отделах с обеих сторон. У 6 (20 %) женщин отмечалась расширенная и извитая одна или две маточные трубы с наличием частичного растекания контрастного вещества по брюшине в отдаленные от ампулы места; колбообразно расширенные маточные трубы сохранялись, формируя «вентильный» гидросальпинкс. **Заключение.** МР-гистеросальпингография является минимально инвазивной, радиационно безопасной методикой МРТ.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, бесплодие, маточные трубы, проходимость маточных труб, гидросальпинкс.

Для цитирования: Сергиеня О.В., Лепёхина А.С., Ефимцев А.Ю. и др. Возможности магнитно-резонансной гистеросальпингографии при бесплодии у женщин раннего репродуктивного возраста. Трансляционная медицина. 2019;6(5):24–30.

POSSIBILITIES OF MAGNETIC RESONANCE HYSTEOSALPINGOGRAPHY FOR INFERTILITY IN WOMEN OF EARLY REPRODUCTIVE AGE

Sergienya O. V., Lepekhina A. S., Efimtsev A. Y., Fokin V. A.,
Zubareva T. M., Zazerskaya I. E., Trufanov G. E.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Lepekhina Anna S.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: anna20.04.1994@yandex.ru

Received 09 July 2019; accepted
12 September 2019.

Abstract

Purpose. The possibility of painless MR-hysterosalpingography (MP-GSH) in assessing the patency of fallopian tubes as alternative to traditional x-ray hysterosalpingography and laparoscopy. **Materials and methods.** The study included 93 infertile women. Written informed consent had been obtained from all patients to perform both MR-HSG. MRI scan allowed to assess the shape of the uterus, the fallopian tubes and their patency, the degree of penetration of contrast into the abdominal cavity. **Results.** 63 women showed passable fallopian tubes, not expanded ones. 14 women had not passible fallopian tubes in intramural departments from both sides, not expanded. In 7 cases — one of the fallopian tubes was not passable, not expanded. In 3 cases the uterine tubes are deformed on the background of adhesions, not expanded and fallopian tubes are not patent. In 6 cases women showed expanded and wriggled one or two fallopian tubes and partial diffuence of radiopaque over the abdomen to the places far from the ampoule. Flask-like expanded fallopian tubes remain forming «valve» hydrosalpinx. **Conclusion.** MR-hysterosalpingography a less painful, radiation-safe technique of MRI, the use of which allows to reliably determine the patency of fallopian tubes.

Key words: magnetic resonance imaging, infertility, fallopian tubes, patency of the fallopian tubes, hydrosalpinx.

For citation: Sergienya OV, Lepekhina AS, Efimtsev AY et al. Possibilities of Magnetic Resonance Hysterosalpingography for Infertility in Women of Early Reproductive Age. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2019;6(5):24–30. (In Russ.)

Список сокращений: МР-ГСГ — магнитно-резонансная гистеросальпингография, МРТ — магнитно-резонансная томография, РГСГ — рентгенологическая гистеросальпингография.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения частота бесплодного брака среди супружеских пар репродуктивного возраста составляет 10–15 %, в Российской Федерации 4–4,5 млн супружеских пар бесплодны [1]. В среднем каждая 7-я супружеская пара в нашей стране на протяжении жизни сталкивается с проблемами планирования семьи вследствие бесплодия.

Главными факторами женского бесплодия являются: овариальная дисфункция (35–40 %), нарушение проходимости маточных труб или трубно-перитонеальный (14–30 %), маточный и шеечный факторы (10–15 %), генитальный эндометриоз (9–15 %), в настоящее время признается независимым фактором женского бесплодия [2].

Доля и процент каждого из факторов часто существенным образом разнятся, что связано с популяционными, национальными различиями, возрастной структурой вступающих в брак и множественностью других факторов. Например, доля трубно-перитонеального фактора бесплодия в России диагностирована у 54 % женщин в возрасте от 19

до 41 года. По зарубежным данным, у женщин, страдающих бесплодием, трубный фактор встречается в 30–85 % случаях, перитонеальная форма — в 9,4–34 % [3].

Традиционная рентгенологическая гистеросальпингография (РГСГ) давно используется в клинической практике, но имеет ряд отрицательных моментов: наличие лучевой нагрузки, болезненность процедуры, ряд ограничений относительно диагностики различных причин женского бесплодия (воспалительные процессы органов малого таза и др.), достаточно высокая чувствительность, но низкая специфичность при оценке структурных изменений матки и придатков [4, 5]. Методика представляет собой рентгеноскопическое исследование, при котором в полость матки и маточные трубы вводится рентгеноконтрастное вещество, в основном применяется для оценки проходимости фаллопиевых труб. Но за счет визуализации внутренних контуров матки с ее помощью можно косвенно оценить анатомическую форму матки [6, 7].

МР-гистеросальпингография (МР-ГСГ) является новым направлением визуализации структур малого таза и оценки проходимости маточных труб.

Цель исследования

Определить возможность магнитно-резонансная гистеросальпингографии (МР-ГСГ) в оценке проходимости маточных труб в качестве альтернативы традиционной рентгеновской гистеросальпингографии и лапароскопии.

Материалы и методы

Всего обследовано 93 женщины. Возраст пациенток варьировал в пределах 21–33 года. Магнитно-резонансную томографию выполняли на аппарате с напряжением магнитного поля 1,5 Тл с применением поверхностной матричной катушки для тела в стандартном положении пациентки лежа на спине.

Перед проведением МР-гистеросальпингографии всем пациенткам определяли микрофлору и степень чистоты в мазках, взятых из влагалища и цервикального канала шейки матки; анализ крови на RW, ВИЧ, анализ на инфекции, передающиеся половым путем.

Перед проведением МР-ГСГ врач-гинеколог устанавливал катетер в полость матки пациентке и фиксировал его в области внутреннего зева для того, чтобы не происходила регургитация контрастного вещества из полости матки во время его введения. Катетер с мягким баллоном емкостью 2–3 куб. см, длина катетера — 30 см (рис. 1).

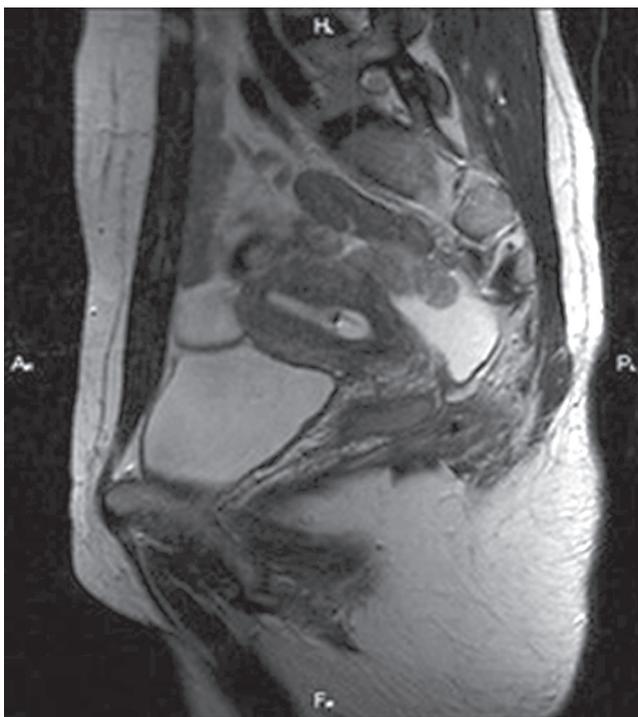
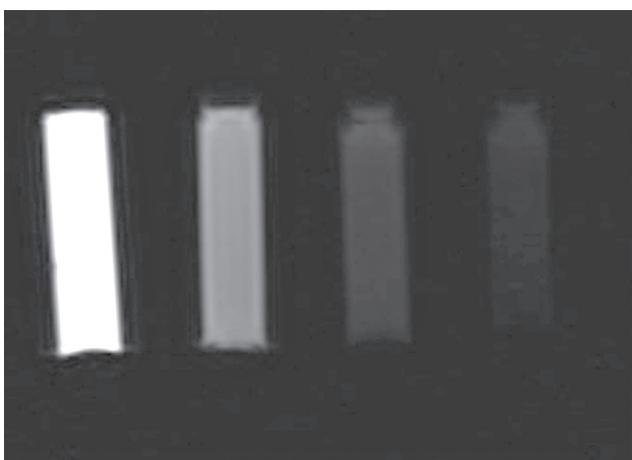


Рис. 1. Расположение катетера в полости матки

Сначала мы выполняли одну преконтрастную серию T1-ВИ, быстрое градиентное эхо (T1-ВИ 3D FLASH), которая при небольшом времени сканирования обеспечивала высокую разрешающую способность. Далее в полость матки вводили контрастное вещество. Контрастное усиление — гадолинийсодержащее вещество и физиологический раствор 0,9 %. Количество вводимого контрастного вещества 15–20 мл. Именно такое соотношение контрастного вещества к физиологическому раствору (1:19 мл) позволило более точно визуализировать контраст на изображениях при МР-ГСГ (рис. 2).



1:19 (мл) 3:17 (мл) 5:15 (мл) 15:5 (мл)

Рис. 2. Варианты соотношения контрастного вещества и физиологического раствора 0,9 %

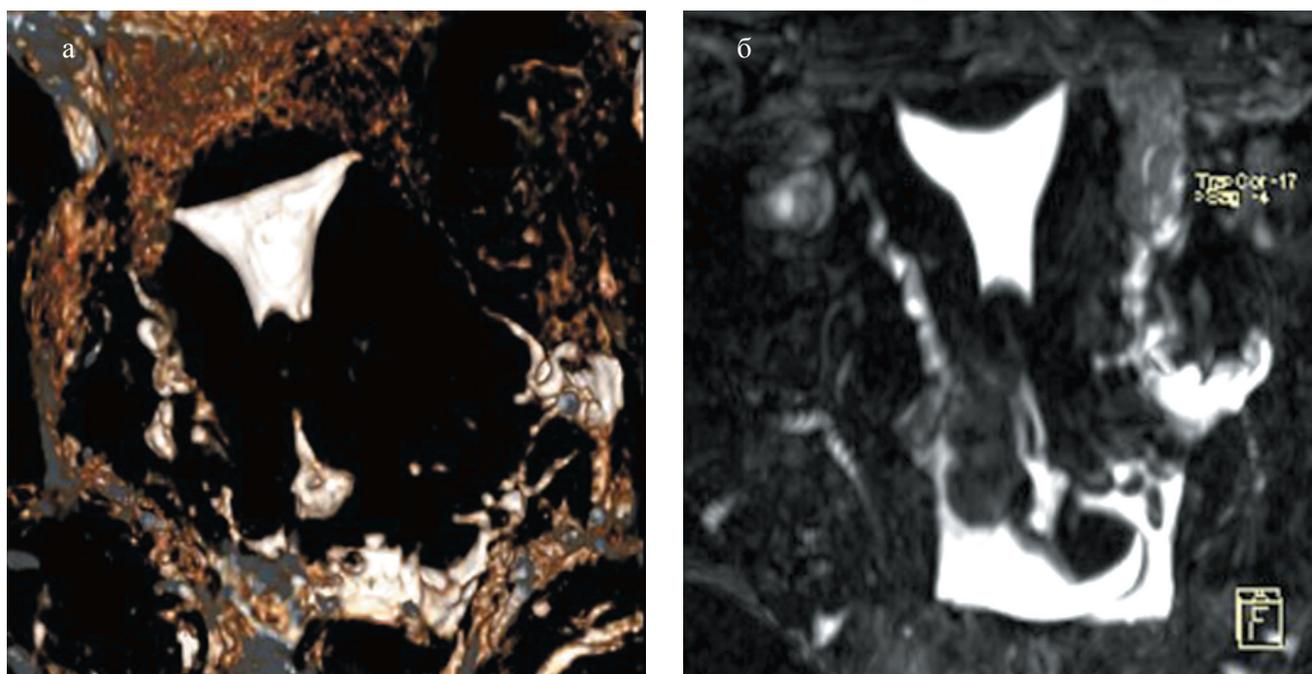


Рис. 3. Проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) с введением контрастного вещества в полость матки и маточные трубы:

а — маточные трубы проходимы, не расширены; контрастирование маточных труб отмечается на всем протяжении; в тазовой брюшине и в области кишечных петель определяются неравномерно выраженные участки контрастного вещества; б — маточные трубы проходимы, не расширены; контрастирование маточных труб отмечается на всем протяжении; в тазовой брюшине и в области кишечных петель определяются неравномерно выраженные участки контрастного вещества; форма полости матки в области дна изменена за счет перегородки, сформированной миометрием; дно матки при этом имеет ровный контур

Проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) с введением контрастного вещества в полость матки и маточные трубы позволило оценить контуры полости матки, форму матки, визуализировать интрамуральную, истмическую и ампулярную части маточных труб, степень проникновения контраста в брюшную полость и проходимость маточных труб (рис. 3).

В завершении исследования проводили пост-процессорную обработку с применением методики цифровой субтракции (вычитание из пост-контрастных изображений пре-контрастных); построения МР-реконструкций маточных труб оценивали степень распространения контрастного вещества в полость матки, маточные трубы и тазовую брюшину. Болезненность процедуры оценивалась с помощью числовой рейтинговой шкалы для боли, где пациента просят выбрать число от 0 до 10, что соответствует интенсивности его болевых ощущений.

Результаты исследования и их обсуждение

У 63 (67,8 %) женщин из 93 при проведении МР-ГСГ маточные трубы проходимы, не расши-

рены. Полость матки не деформирована, имела четкие контуры, форму равнобедренного треугольника, расположенного вершиной вниз. В нижнем отделе полость тела матки переходила в перешеек матки, который структурно не был изменен. В тазовой брюшине и в области кишечных петель определяются неравномерно выраженные участки контрастного вещества (рис. 3).

У 14 (46,6 %) женщин после проведения МР-ГСГ маточные трубы не проходимы в интрамуральных отделах с обеих сторон, при этом расширения маточных труб не наблюдалось (рис. 4). В тазовой брюшине и в области кишечных петель контрастного вещества не отмечается.

У 7 (23,3 %) женщин по результатам МР-ГСГ одна из маточных труб была не проходима, не расширена (рис. 5).

У 3 (10 %) женщин маточные трубы умеренно деформированы за счет рубцовых изменений, не расширены и не проходимы в истмических отделах с обеих сторон (рис. 6). В тазовой брюшине и в области кишечных петель контрастного вещества не отмечалось.



Рис. 4. Маточные трубы не проходимы в интрамуральных отделах; в тазовой брюшине и в области кишечных петель контрастного вещества не отмечается; контрастирования маточных труб не отмечается

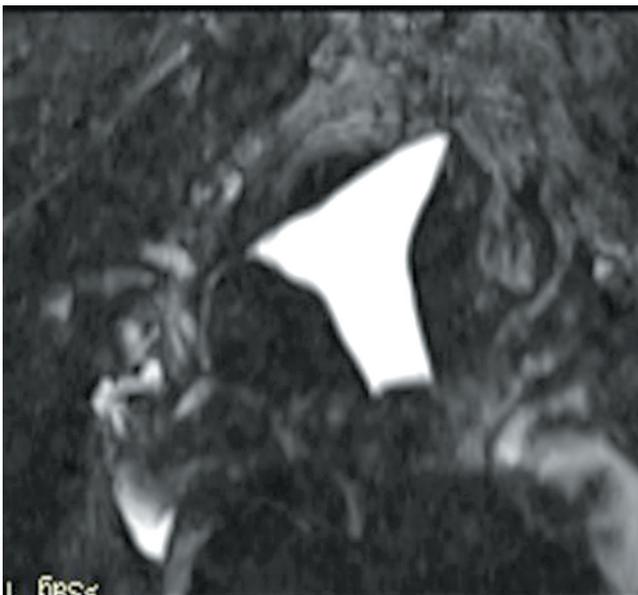


Рис. 5. Правая маточная труба проходима, не расширена; левая маточная труба не проходима в интрамуральных отделах — МР-признаки «обрыва» контрастирования в левом маточном углу

У 6 (20 %) женщин визуализировалась расширенная и извитая одна или две маточные трубы, после введения контрастного вещества определялось частичное растекание контрастного вещества по брюшине в отдаленные от ампулы места; колбообразно расширенные маточные трубы сохраняются, формируя «вентильный» гидросальпинкс (рис. 7).

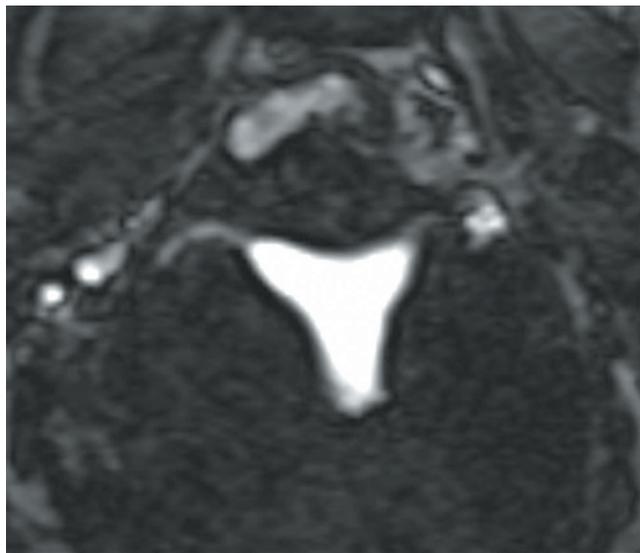


Рис. 6. Маточные трубы не проходимы в истмических отделах с обеих сторон, слева маточная труба умеренно деформирована за счет фиброзно-рубцовых изменений; в тазовой брюшине и в области кишечных петель контрастного вещества не отмечается

Оценка болезненности процедуры с помощью числовой рейтинговой шкалы для боли показала следующие результаты: 86 (92,5 %) женщин отметили интенсивность болевого синдрома в пределах 0–3 единиц, 4 (4,3 %) женщины с непроходимостью одной маточной трубы — в пределах 5–6 единиц и 3 (3,2 %) женщины с непроходимостью обеих маточных труб — 8–9 единиц.

Заключение

Таким образом, преимуществами МР-ГСГ при сравнении с традиционной рентгеновской гистеросальпингографией являются уменьшение болезненности при обследовании, обусловленной наличием тонкого и гибкого катетера при МР-ГСГ и введением не йодсодержащего контрастного вещества, который не вызывал осмотическое раздражение эндометриальной и перитонеальной ткани органа, а также короткое время проведения исследования (МР-ГСГ составляет около 1,5–2 мин).

Выводы

В современных условиях и в сложившейся демографической ситуации необходим набор высокоточных, безопасных, безболезненных, минимально инвазивных методик, отвечающих на максимальное количество вопросов, стоящих перед пациентом и гинекологом в ситуации женского бесплодия. МР-гистеросальпингография яв-

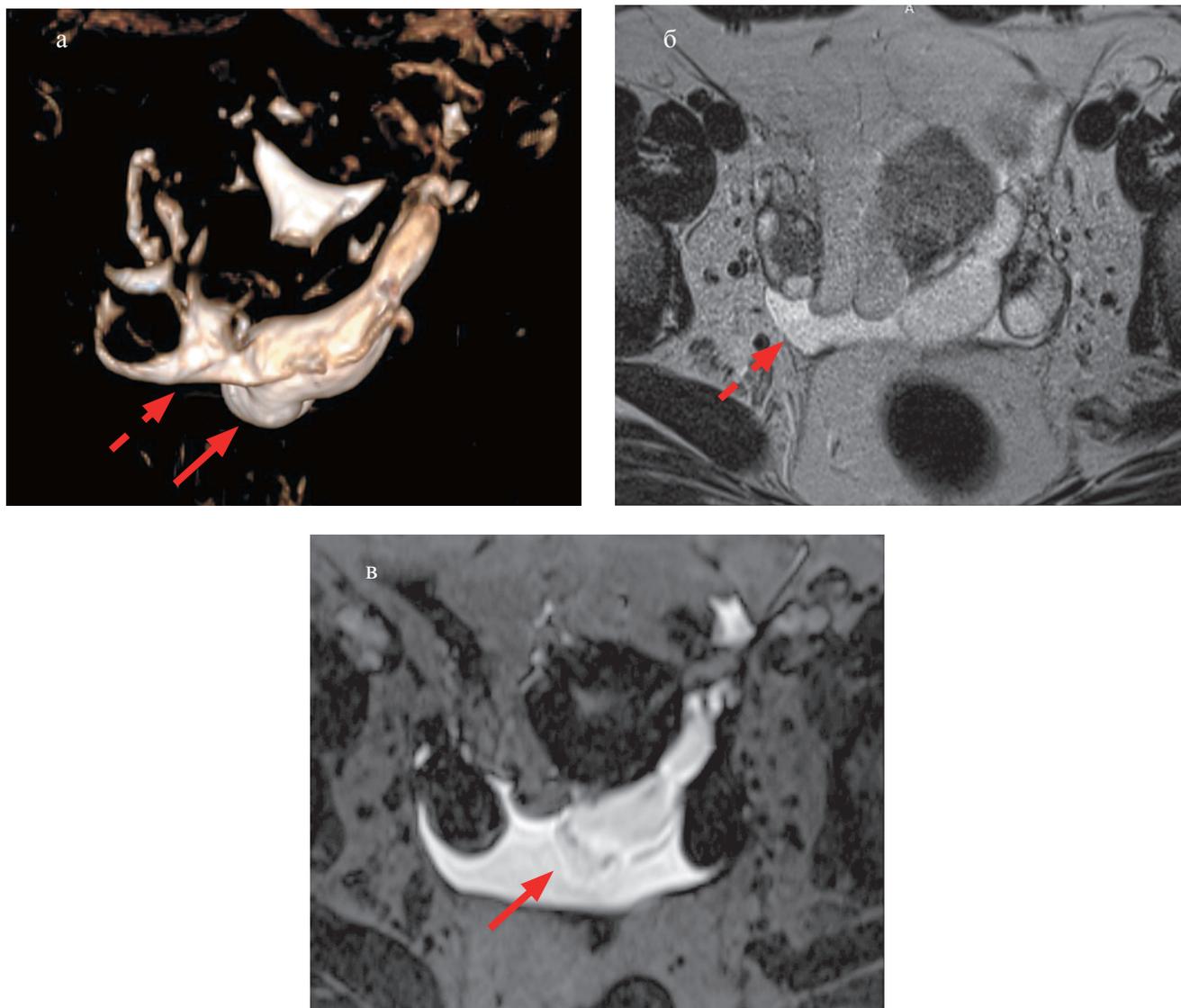


Рис. 7. Левосторонний «вентильный» гидросальпинкс, правая маточная труба удалена:

a — расширенная и извитая левая маточная труба (стрелка); после введения контрастного вещества в полость матки отмечается частичное растекание контрастного вещества по брюшине в отдаленные от ампулы места (пунктирная стрелка); колбообразно расширенные маточные трубы сохраняются, формируя «вентильный» гидросальпинкс; правая маточная труба удалена; *б* — отмечается частичное растекание контрастного вещества по брюшине в отдаленные от ампулы места (пунктирная стрелка); *в* — расширенная и извитая левая маточная труба (стрелка)

ляется радиационно безопасной методикой МРТ в оценке проходимости маточных труб в качестве альтернативы традиционной рентгеновской гистеросальпингографии и лапароскопии, применение которой позволяет определить проходимость маточных труб, визуализировать их форму и расположение.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Peresada OA. Reproductive Health of Women: A Guide for Doctors. M.: MIA; 2009. p. 680. In Russian [Пересада О. А. Репродуктивное здоровье женщин: руководство для врачей. М.: МИА; 2009. с. 680].
2. Adamson GD, Baker VL. Subfertility: Causes, Treatment and Outcome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2003;17(2):169–185.
3. Strandell A, Lindhard A, Waldenström U et al. Hydrosalpinx and IVF Outcome: A Prospective, Randomized Multicentre Trial in Scandinavia on Salpingectomy Prior to IVF. 1999;14(11):2762–2769.
4. Mahotina NE, Kurganov SA, Mahotin AA et al. Optimization of the Technique of Contrast

Hysterosalpingosonography. Modern Medical and Diagnostic Methods in Medical Practice: Materials of the 7th Scientific. — prakt. conf. doctors. — Novosibirsk, 2008;129–130. In Russian [Махотина Н. Е., Курганов С. А., Махотин А. А. и др. Оптимизация методики контрастной гистеросальпингосонографии. Современные лечебные и диагностические методы в медицинской практике: материалы 7-ой науч. — практ. конф. врачей. Новосибирск. 2008;129–130].

5. Thakral A, Malhotra R, Sobti N et al. MRI Diagnosis of Tubal Torsion: The Whirlpool Sign. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2016;5(1):237–239.

6. Kulakov VI. Infertile Marriage: Modern Approaches to Diagnosis and Treatment. M.:GEOTAR-Media, 2010. p. 784. In Russian [Кулаков В.И. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. с. 784].

7. Makhotina NE, Shevela AI, Kurgan SA et al. Diagnosis of Myometrial Pathology Using Contrast Agents. Modern Therapeutic and Diagnostic Methods in Medical Practice: Materials of the 7th Scientific and Practical Conference of Doctors, Novosibirsk, 2008;133–134. In Russian [Махотина Н. Е., Шевела А. И., Курганов С. А. и др. Диагностика патологии миометрия с применением контрастных средств. Современные лечебные и диагностические методы в медицинской практике: Материалы 7 Научно-практической конференции врачей. Новосибирск. 2008;133–134].

Информация об авторах:

Сергиеня Ольга Валерьевна, врач-рентгенолог отделения МРТ, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Лепёхина Анна Станиславовна, клинический ординатор, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ефимцев Александр Юрьевич, к.м.н., ведущий научный сотрудник НИЛ лучевой визуализации, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Фокин Владимир Александрович, д.м.н., профессор, заведующий отделом лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Зубарева Татьяна Михайловна, заведующий отделением репродуктивной гинекологии, врач — акушер-гинеколог, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Зазерская Ирина Евгеньевна, д.м.н., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Труфанов Геннадий Евгеньевич д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Sergienya Olga V., Radiologist of the MRI Department, Almazov National Medical Research Centre;

Lepekhina Anna S., First-Year Resident, Almazov National Medical Research Centre;

Efimtsev Alexander Yu., PhD, Leading Researcher, Research Laboratory of Radiation Visualization, Almazov National Medical Research Centre;

Fokin Vladimir A., Dr. Sc., Professor, Head of the Department of Radiology, Almazov National Medical Research Centre;

Zubareva Tatyana M., Head of the Department of Reproductive Gynecology, Obstetrician-Gynecologist, Almazov National Medical Research Centre;

Zazerskaya Irina E., Dr. Sc., Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Almazov National Medical Research Centre;

Trufanov Gennady E., Dr. Sc., Professor, Head of the Department of Radiology and Medical Imaging, Almazov National Medical Research Centre.

СИНДРОМ ГИБЕЛИ ОДНОГО ПЛОДА ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Кузнецов А. А.^{1,3}, Романовский А. Н.^{1,2,5}, Шлыкова А. В.^{1,2},
Каштанова Т. А.¹, Шман В. В.¹, Кянксеп И. В.¹, Мовчан В. Е.²,
Державина Н. Е.¹, Савельева А. А.¹, Овсянников Ф. А.⁴,
Михайлов А. В.^{1,2}

Контактная информация:

Кузнецов Александр Александрович,
СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17»,
ул. Леснозаводская, д. 4/1, Санкт-
Петербург, Россия, 192174.
E-mail: a.a.kuznetsov03@gmail.com

¹Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Родильный дом № 17», Санкт-Петербург, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁴Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁵Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Статья поступила в редакцию 25.02.2019
и принята к печати 01.09.2019.

Резюме

Гибель одного плода в течение многоплодной беременности встречается с частотой от 3,7 до 6,8 % и сочетается с увеличением вероятности преждевременных родов, гибели выживших плодов, а также с повышением уровней заболеваемости и смертности впоследствии среди родившихся новорожденных. Основными факторами, которые определяют перинатальные показатели при многоплодной беременности в случае антенатальной гибели одного плода, являются срок беременности на момент его гибели и тип многоплодия. Частота антенатальной гибели второго плода различна в зависимости от типа хориальности, составляя 4 % при дихориальном многоплодии и достигая 12 % при монохориальном многоплодии. В настоящее время при синдроме гибели одного плода (СГОП) взаимосвязь между типом хориальности, сроком родоразрешения и частотой преждевременных родов однозначно не установлена. Риск развития неврологических осложнений у новорожденных после антенатальной гибели одного плода существенно различается в зависимости от типа хориальности и составляет при монохориальных двойнях 18 % и лишь 1 % при дихориальных двойнях. В работе обсуждены основные причины гибели плода при многоплодной беременности в зависимости от типа хориальности, а также патофизиологические аспекты перинатальной заболеваемости и смертности в отношении второго плода. Представлены тактики ве-

дения возможных осложнений, способы их коррекции, оптимальные методы и время родоразрешения при многоплодной беременности при СГОП.

Ключевые слова: синдром гибели одного плода, антенатальная гибель плода, многоплодная беременность.

Для цитирования: Кузнецов А.А., Романовский А.Н., Шлыкова А.В. и др. Синдром гибели одного плода при многоплодной беременности. *Трансляционная медицина.* 2019;6(5):31–38.

////////////////////////////////////
SINGLE FETAL DEMISE IN MULTIPLE PREGNANCY

**Kuznetsov A. A.^{1,3}, Romanovsky A. N.^{1,2,5}, Shlykova A. V.^{1,2},
Kashtanova T. A.¹, Shman V. V.¹, Kyanksep I. V.¹, Movchan V. E.²,
Derzhavina N. E.¹, Savel'eva A. A.¹, Ovsyannikov F. A.⁴,
Mikhailov A. V.^{1,2}**

Corresponding author:
Kuznetsov Alexandr A.,
Maternity Clinic № 17,
Lesnozavodskaya str. 4/1, Saint Petersburg,
Russia, 193174.
E-mail: a.a.kuznetsov03@gmail.com

¹Saint Petersburg State “Maternity Clinic № 17”, Saint Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

³Federal State Budgetary Education Institution of Higher Education «Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

⁴Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

⁵Federal State Budgetary Education Institution of Higher Education «Saint-Petersburg State University», Saint Petersburg, Russia

Received 25 February 2019; accepted 01 September 2019.

////////////////////////////////////
Abstract

Single intrauterine fetal demise (sIUFD) in multiple pregnancy occurs with frequency from 3.7 up to 6.8 % and is associated with an risk of premature birth, death of cotwin and high morbidity and mortality rates in newborns. The time of sIUFD and type of twin gestation would determine perinatal outcomes. The rate of prenatal death of the co-twin is different and depend on the type of multiple pregnancy, accounting 4 % for dichorionic and 12 % in monochorionic pregnancies. However, the correlation between the type of chorionicity, delivery time and the frequency of preterm delivery is not clearly established. The risk of neurological complications in newborns after sIUFD fluctuate significantly in case of the type of chorionicity and could achieve 18 % in monochorionic twins and only 1 % in dichorionic twins. The paper was discussed the main reasons for sIUFD in multiple pregnancy, rather pathophysiological aspects of perinatal morbidity and mortality for cotwin was also discussed. The management of complications, methods of their correction, optimal methods and time of delivery in case of sIUFD in multiple pregnancies was presented.

Key words: single twin demise, intrauterine fetal death, multiple pregnancy.

For citation: Kuznetsov AA, Romanovsky AN, Shlykova AV et al. Single fetal demise in multiple pregnancy. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine.* 2019;6(5):31–38. (In Russ.)

Список сокращений: МХДА — монохориальная диамниотическая, СГОП — синдром гибели одного плода.

Введение

Широкое внедрение вспомогательных репродуктивных технологий с целью преодоления бесплодия привело к двукратному увеличению частоты многоплодной беременности, которая достигает в популяции величины в 2 %. При этом частота многоплодия у женщин, беременность которых наступила после применения методов вспомогательных репродуктивных технологий, достигает 35 % [1].

Одним из осложнений многоплодной беременности является синдром гибели одного плода (СГОП), частота которого варьирует в пределах от 3,7 до 6,8 % [2, 3, 4]. СГОП при многоплодии может происходить на любом сроке беременности, но наиболее часто имеет место в первом ее триместре. Одним из ведущих факторов, который определяет заболеваемость и смертность среди вторых выживших плодов при многоплодной беременности, является тип ее хориальности и амниональности. Так антенатальная гибель второго плода регистрируется у 12 % беременных при монохориальном и в 4 % при дихориальном типе многоплодия. При этом после СГОП риск развития неврологических нарушений значительно выше среди новорожденных из монохориальной пары и составляет 18 % по сравнению с 1 % — при дихориальной двойне [2]. Дихориальный тип многоплодия характеризуется наличием двух самостоятельных систем гемодинамики плодов, что исключает их непосредственную взаимосвязь в виду отсутствия между этими системами сосудистых анастомозов, даже при наличии «слившихся» плацент. При монохориальном типе многоплодия в плаценте всегда имеются анастомозы между сосудистыми системами плодов, среди них выделяют три типа: поверхностные — артерио-артериальные и вено-венозные и глубокие — артерио-венозные. Тип хориальности и амниональности должны быть установлены при ультразвуковом исследовании уже в первом триместре многоплодной беременности. Они являются ведущими параметрами, которые определяют дальнейшую тактику ведения беременности, особенно при выявлении у плодов аномалий развития, возникновении у них критических состояний, а также при гибели одного плода из двойни [5].

Причины СГОП могут быть неспецифическими для многоплодия, схожими с таковыми при одноплодной беременности или могут быть специфическими, характерными только для многоплодной беременности [5]. К неспецифическим причинам

относят генетические или анатомические аномалии у плодов, частичную и непрогрессирующую отслойку плаценты, развитие критической плацентарной недостаточности и синдрома замедления роста плода, формирование истинного узла пуповины и другие. К специфическим причинам гибели одного плода при многоплодной беременности относят коллизию петель пуповины при монохориальной моноамниотической двойне, фето-фетальный трансфузионный синдром и синдром обратной артериальной перфузии при монохориальном диамниотическом многоплодии [6, 7].

Синдром гибели одного плода при дихориальном типе многоплодия

СГОП при дихориальной двойне происходит в три раза реже по сравнению с монохориальным типом многоплодия [2]. Учитывая отсутствие сосудистых анастомозов в плодовой части плаценты и непосредственной взаимосвязи между системами гемодинамики плодов при дихориальном типе многоплодия, гибель одного плода не оказывает прямого воздействия на дальнейшее развитие второго плода. Таким образом, при отсутствии факторов со стороны организма матери, которые могут быть причиной гибели одного плода из дихориальной двойни, после исключения признаков нарушения жизнедеятельности второго плода, показания для каких-либо вмешательств в течение беременности отсутствуют [6]. В литературе отсутствуют достоверные данные о возможном развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания у беременной женщины при СГОП, в связи с этим проведение дополнительного гематологического обследования пациентки при этом осложнении беременности не показано [8]. При дальнейшем ведении беременности необходимо проведение динамической оценки функционального состояния второго развивающегося плода вплоть до его рождения. При этом в случае отсутствия дополнительных осложнений беременности показания для досрочного родоразрешения или родоразрешения путем операции кесарева сечения пациентки с СГОП отсутствуют [5].

При наличии у матери резус отрицательной принадлежности крови после установления диагноза СГОП ей показано введение анти-Д иммуноглобулина с целью профилактики развития резус-иммунизации [5].

Преждевременные роды являются основным угрожающим состоянием в отношении дальнейшего прогноза для выжившего плода при СГОП, развившегося при дихориальной двойне. Их частота еще до 34 недель беременности может достигать

57 % [9]. Ранние преждевременные роды у новорожденных с низкой массой тела обуславливают увеличение частоты развития у них респираторного дистресс-синдрома, тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний и перивентрикулярной лейкомаляции головного мозга, что определяет высокий уровень неонатальной заболеваемости и неонатальной смертности [10].

Гибель одного плода при монохориальном типе многоплодия

Около 60 % всех случаев СГОП при многоплодии происходит при монохориальном типе плацентации, при этом вероятность гибели второго плода и развития неврологических осложнений у живорожденного новорожденного значительно выше по сравнению с таковой при дихориальном типе многоплодия [11].

В отличие от дихориальной плацентации сосудистая сеть монохориальной плаценты имеет в своем составе несколько типов анастомозов, объединяющих циркуляцию крови двух плодов: поверхностные — артерио-артериальные и вено-венозные, а также глубокие — артериовенозные. Для объяснения причин развития осложнений у выжившего после СГОП второго плода из монохориальной двойни наибольшее распространение получила гипотеза гемодинамического шунтирования. R. Vajogia и соавторы (1999) показали, что при отсутствии клинических проявлений фето-фетального трансфузионного синдрома перинатальная смертность выше среди беременных, в плацентах которых имели место крупные поверхностные артерио-артериальные и вено-венозные сосудистые анастомозы, по сравнению с теми, в плацентах которых преобладали глубокие артериовенозные анастомозы [7, 12]. При СГОП при монохориальном типе плацентации из системы гемоциркуляции выжившего плода через открытые артерио-артериальные и вено-венозные анастомозы сосудов плаценты, имеющие низкую резистентность кровотоку, происходит острая трансфузия крови в посмертно расширенную сосудистую сеть погибшего плода. Подобная трансфузия может приводить к развитию выраженной анемизации, вторичной гипотензии и гипоперфузии ткани головного мозга выжившего плода [3]. Справедливость данной гипотезы находит подтверждение в результатах исследования образцов крови плодов, полученной при диагностическом кордоцентезе у пациенток, имевших монохориальную диамниотическую двойню. Так U. Nicolini и соавторы (1998) выполнили исследование гематологических показателей у плодов при монохориальной диамниотической двойне, осложненной фето-фетальным трансфузионным синдромом неза-

долго до и в течение 24 часов от момента внутриутробной гибели одного из плодов. В анализе крови всех четверых выживших плодов гематокрит был значительно снижен по сравнению с его значениями, установленными до гибели первого плода, и составлял в среднем 21 % (17–29 %) [13]. K. Okamura и соавторы (1994) так же установили после гибели одного плода развитие анемии у пяти выживших плодов беременных женщин при монохориальной диамниотической (МХДА) двойне [14].

Современная пренатальная диагностика гемолитической болезни плода основана на неинвазивной доплерометрической оценке показателя максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии плода, величина которого во втором и третьем триместрах беременности имеет выраженную корреляцию с величиной уровня гемоглобина и гематокрита в крови плода, полученной при диагностическом кордоцентезе. Данный метод нашел широкое применение и для оценки наличия и определения степени тяжести анемии у выжившего плода из монохориальной двойни при СГОП [15, 16].

Вероятность гибели второго плода в случае СГОП при монохориальной диамниотической двойне в пять раз выше по сравнению с таковой при дихориальном типе многоплодия и составляет 15 % [17]. S. C. Hillman и соавторы (2011) проанализировали данные из 22 источников, в которых были представлены перинатальные исходы 343 случаев СГОП. Исследование показало, что после гибели одного плода при монохориальном типе плацентации вероятность неврологических осложнений у выжившего новорожденного составляет 26 %, что в 13 раз превышает таковую при дихориальном типе плацентации, составляющую лишь 2 % [2].

СГОП в первом триместре беременности

Применение ультразвуковых приборов с высокой разрешающей способностью позволило уже на ранних этапах беременности определять точное число плодных яиц и эмбрионов в полости матки. Это дало возможность установить, что их число, установленное в первом триместре беременности, значительно превышает число новорожденных, родившихся в результате многоплодной беременности. Это несоответствие числа плодных яиц в полости матки в начале многоплодной беременности объясняется, в частности, возникновением так называемого феномена «исчезнувшего плода». Даже при выявлении на ранних сроках беременности сердечной деятельности у обоих эмбрионов на ранних сроках беременности вероятность рождения двойни составляет лишь 70 % [18]. Считается, что при ди-

хориальном типе многоплодия гибель одного плода во время первого триместра беременности не вызывает непосредственных осложнений в отношении дальнейшего развития второго плода. На сегодняшний день и при МХДА-двойне негативное влияние СГОП на ранних сроках беременности в отношении последующего развития второго плода так же не установлено. В настоящее время нет данных, сформированы и являются ли сосудистые анастомозы между циркулирующими эмбрионами в монохориальной плаценте на ранних этапах развития беременности функционально активными для обеспечения патологической трансфузии крови в сосудистое русло погибшего эмбриона в момент его гибели [5].

СГОП до срока жизнеспособности плодов при МХДА

При монохориальной плацентации высокая вероятность воздействия СГОП во втором триместре беременности на развитие выжившего плода обусловлена функционально активными поверхностными низко резистентными сосудистыми анастомозами между системами гемокрикуляции плодов. При нейросонографии возможность выявления повреждений структур развивающегося головного мозга второго плода зависит от периода времени, прошедшего с момента гибели первого плода. При СГОП выполнение нейросонографии позволяет исключить или заподозрить гипоплазию оптического нерва, мультикистозную лейкоэнцефалопатию, микроцефалию, порэнцефалию, гидроцефалию, а при ультразвуковом исследовании других органов плода — билатеральный некроз коркового слоя почек, микросомию и кожную аплазию [19]. R. M. Patten и соавторы (1989) показали, что нейросонография позволяет выявить первые признаки структурных изменений головного мозга выжившего плода не ранее 7 дней от момента СГОП [20].

Большинство исследователей считают, что с целью подтверждения и уточнения диагноза целесообразно проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга развивающегося плода после 34 недели беременности. В случае антенатального подтверждения клинически значимых множественных повреждений центральной нервной системы плода этими двумя высокоинформативными методами исследования, их результаты могут служить основанием для перинатального обсуждения вопроса с пациенткой о возможном прерывании данной беременности по показаниям со стороны плода.

СГОП в период жизнеспособности плодов

СГОП при МХДА-двойне после достижения плодом периода жизнеспособности вызывает наи-

большую сложность в определении дальнейшей тактики ведения данной беременности, поскольку возникает потенциальная дилемма между срочным родоразрешением, но с рождением глубоко недоношенного выжившего плода и пролонгированием беременности с возможным увеличением последующих рисков заболеваемости и смертности для выжившего плода в периоде новорожденности.

В настоящее время, по мнению большинства перинатологов, при отсутствии объективных данных о нарушении состояния выжившего плода дальнейшая консервативная тактика ведения беременности в сочетании с постоянным мониторингом его состояния считается наиболее предпочтительной [6].

В случае выявления признаков тяжелой анемии у выжившего плода при доплерометрии кровотока в средней мозговой артерии, с целью ее коррекции и пролонгирования беременности, возможно внутриутробное переливание плоду отмытых эритроцитов донора по аналогии с методом коррекции тяжелой анемии при гемолитической болезни плода. Однако считается, что данная операция эффективна лишь при ее проведении в первые сутки после СГОП.

M. V. Senat и соавторы (2002) провели внутриутробное переливание шестерым выжившим плодам в течение 24 часов от момента СГОП, у четверых из шести в последующем не было выявлено каких-либо неврологических отклонений от нормального развития в возрасте до одного года. У двух других плодов было выявлено наличие перивентрикулярной лейкомаляции [21]. Менее удачные результаты продемонстрировали S. Tanawattanacharoen и соавторы (2001), проведя в течение 24 часов после СГОП внутриутробное переливание анемизированным плодам у семи пациенток при МХДА-беременности. Два плода в этом исследовании погибли в течение 24 часов от момента внутриутробного переливания крови. У двух плодов, несмотря на проведенную внутриматочную коррекцию анемии, в последующем при проведении магнитно-резонансной томографии были выявлены тяжелые повреждения структур головного мозга, в связи с чем после проведения перинатального консилиума беременность у этих пациенток была прервана. У одной пациентки произошли преждевременные роды в 28 недель беременности, спустя неделю от момента внутриутробного переливания, и ее новорожденный погиб в течение первых суток. Только у двух новорожденных из семи пациенток не было выявлено каких-либо неврологических отклонений и структурных повреждений головного мозга [22].

Таким образом, внутриутробное переливание отмытых донорских эритроцитов выжившему плоду из монохориальной диамниотической двойни

является эффективным методом коррекции выявленной анемии у плода. Однако эффективность коррекции анемии плода в отношении последующего неврологического развития новорожденного вероятно зависит от времени, прошедшего с момента СГОП до выполнения внутриутробного переливания крови плоду. На основании нашего опыта, возможность предотвращения повреждений структур головного мозга выжившего плода с использованием данного метода требует проведения дополнительных исследований [5].

Преждевременные роды — частое осложнение при СГОП, так A. Fichera и соавторы (2009) показали, что средний срок родоразрешения при этом осложнении МХДА-двоен в среднем составил 36 (28,4–40,2) недель беременности [23], и большинство пациенток было родоразрешено в течение трех недель от момента гибели одного из плодов [24]. Учитывая достаточно высокую вероятность досрочного родоразрешения в этой группе беременных женщин, принципиально важным является своевременное проведение курса антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома новорожденного.

В случае выявления СГОП при доношенном сроке беременности, вне зависимости от типа плацентации, показано срочное родоразрешение ввиду высоких рисков осложнений в отношении второго плода. Метод родоразрешения должен быть обсужден в каждом случае индивидуально, при этом роды через естественные родовые пути не противопоказаны при условии наличия возможности осуществления постоянного мониторинга состояния плода. Если первым предлежит погибший плод, процесс родов второго плода может быть осложнен и может привести к увеличению интранатальных рисков в отношении родоразрешения второго плода, в таком случае целесообразно обсуждение вопроса об оперативном родоразрешении путем операции кесарева сечения.

Заключение

СГОП при многоплодии сочетается со значительным повышением частоты заболеваемости и смертности в отношении второго плода. Определяющими факторами в отношении исходов беременности для второго плода являются хориальность и срок беременности на момент СГОП. При монохориальном типе многоплодия в виду наличия сосудистых анастомозов в плаценте, которые создают условия для шунтирования крови в сосудистое русло погибшего плода и развития выраженной анемии у второго плода, показатели перинатальной заболеваемости и смертности у последнего после его рождения мно-

гократно превышают таковые при дихориальном типе плацентации. Для исключения повреждений центральной нервной системы второго плода при МХДА-двойне показано проведение МРТ и нейросонографии в 34 недели беременности после завершения процесса основной миграции нейронов в коре головного мозга. Частота преждевременных родов при СГОП значительно не различается в группах монохориального и дихориального типов многоплодия [23]. При отсутствии осложнений после СГОП целесообразно родоразрешение в доношенном сроке беременности. При необходимости досрочного родоразрешения рекомендовано своевременное проведение курса антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома новорожденных. При резус отрицательной принадлежности крови матери после установления СГОП показано введение анти-Д иммуноглобулина с целью профилактики резус-иммунизации. Пациенты с синдромом гибели одного плода при многоплодной беременности должны наблюдаться в специализированных центрах третьего уровня.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Blickstein I, Keith LG. Multiple pregnancy: epidemiology, gestation, and perinatal outcome. CRC Press, 2005. p. 976.
2. Hillman SC, Morris RK, Kilby MD. Co-twin prognosis after single fetal death: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011;118(4):928–940.
3. Woo HH, Sin SY, Tang LC. Single foetal death in twin pregnancies: review of the maternal and neonatal outcomes and management. *Hong Kong Med J.* 2000;6(3):293–300.
4. Kilby MD, Govind A, O'Brien PM. Outcome of twin pregnancies complicated by a single intrauterine death: a comparison with viable twin pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1994;84(1):107–109.
5. Mikhailov AV, Romanovsky AN, Shlykova AN et al. Single fetal death in multiple pregnancy, in: the fetus and neonates as the patients. SPb.: Petropolis, 2015: 931–935. In Russian [Михайлов А. В., Романовский А. Н., Шлыкova А. Н. и др. Гибель одного из плодов при многоплодии. В кн: Плод и новорожденный как пациенты. Спб.: Издательский дом Петрополис, 2015: 931–935].
6. Blickstein I, Perlman S. Single fetal death in twin gestations. *J Perinat Med.* 2013;41(1):65–69.
7. Mikhailov AV, Romanovsky AN, Kuznetsov AA et al. The main complications of fetoscopic laser coagulation of placental anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik=Tauride Medical and Biological Bulletin.* 2018;21(2):189–194. In Russian [Михайлов А. В., Романовский А. Н., Кузнецов А. А. и др. Основные осложнения операции фетоскопической

- лазерной коагуляции анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме. Таврический медицинско-биологический вестник. 2018;21(2):189–194].
8. Romero R, Duffy TP, Berkowitz RL et al. Prolongation of a preterm pregnancy complicated by death of a single twin in utero and disseminated intravascular coagulation. Effects of treatment with heparin. *N Engl J Med*. 1984;310(12):772–774.
 9. Ong SS, Zamora J, Khan KS et al. Prognosis for the co-twin following single-twin death: a systematic review. *BJOG*. 2006;113(9):992–998.
 10. Kusuda S, Fujimura M, Sakuma I et al. Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: center variation. *Pediatrics*. 2006;118(4):e1130–1138.
 11. Santema JG, Swaak AM, Wallenburg HC. Expectant management of twin pregnancy with single fetal death. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995;102(1):26–30.
 12. Bajoria R, Wee LY, Anwar S et al. Outcome of twin pregnancies complicated by single intrauterine death in relation to vascular anatomy of the monochorionic placenta. *Hum Reprod*. 1999;14(8):2124–2130.
 13. Nicolini U, Pisoni MP, Cela E et al. Fetal blood sampling immediately before and within 24 hours of death in monochorionic twin pregnancies complicated by single intrauterine death. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(3Pt1):800–803.
 14. Okamura K, Murotsuki J, Tanigawara S et al. Funi-puncture for evaluation of hematologic and coagulation indices in the surviving twin following co-twin's death. *Obstet Gynecol*. 1994;83(6):975–978.
 15. Nakata M, Sumie M, Murata S et al. A case of monochorionic twin pregnancy complicated with intrauterine single fetal death with successful treatment of intrauterine blood transfusion in the surviving fetus. *Fetal Diagn Ther*. 2007;22(1):7–9.
 16. Mari G, Deter RL, Carpenter RL et al. Noninvasive diagnosis by doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative group for doppler assessment of the blood velocity in anemic fetuses. *N Engl J Med*. 2000;342(1):9–14.
 17. Shek NW, Hillman SC, Kilby MD. Single-twin demise: pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28(2):249–263.
 18. Mikhailov A, Romanovsky A. Multiple pregnancy under ultrasound umbrella. *Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2011;5(3):219–230.
 19. Murphy KW. Intrauterine death in a twin: implications for the survivor. In: *Multiple pregnancy*. London: RCOG Press, 1995:218–230.
 20. Patten RM, Mack LA, Nyberg DA et al. Twin embolization syndrome: prenatal sonographic detection and significance. *Radiology*. 1989;173(3):685–689.
 21. Senat MV, Bernard JP, Loizeau S et al. Management of single fetal death in twin-to-twin transfusion syndrome: a role for fetal blood sampling. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;20(4):360–363.
 22. Tanawattanacharoen S, Taylor MJ, Letsky EA et al. Intrauterine rescue transfusion in monochorionic multiple pregnancies with recent single intrauterine death. *Prenat Diagn*. 2001;21(4):274–278.
 23. Fichera A, Zambolo C, Accorsi P et al. Perinatal outcome and neurological follow up of the cotwins in twin pregnancies complicated by single intrauterine death. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;147(1):37–40.
 24. D'Alton ME, Newton ER, Cetrulo CL. Intrauterine fetal demise in multiple gestation. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*. 1984;33(1):43–49.
- Информация об авторах:**
- Кузнецов Александр Александрович, врач родильного отделения СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17», аспирант кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;
- Романовский Артем Николаевич, врач родильного отделения СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17», ассистент кафедры репродуктивного здоровья женщин ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета СПбГУ;
- Шлыкova Анна Вячеславовна, врач родильного отделения СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17», заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии имени С. Н. Давыдова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России;
- Каштанова Татьяна Александровна, заведующий отделением пренатальной диагностики СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17»;
- Шман Вера Валерьевна, заведующий родильным отделением СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17»;
- Кянксеп Инна Викторовна, врач отделения пренатальной диагностики СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17»;
- Мовчан Вероника Евгеньевна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии имени С. Н. Давыдова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России;
- Державина Надежда Евгеньевна, заместитель главного врача по медицинской части СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17»;
- Савельева Анна Антоновна, врач отделения пренатальной диагностики СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17»;
- Овсянников Филипп Андреевич, к.м.н, врач — акушер-гинеколог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;
- Михайлов Антон Валерьевич, д.м.н., профессор, главный врач СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17»; заведующий кафедрой репродуктивного здоровья женщин ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России; главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Северо-Западного федерального округа Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Author information:**
- Kuznetsov Alexander A., Doctor of the Maternity Ward, Maternity Clinic № 17, PhD Student of Obstetrics and Gynecology Department, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia;
- Romanovsky Artem N., Doctor of the Maternity Ward, Maternity Clinic № 17, Assistant of Department of Women's Reproductive Health, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Assistant of Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg State University;
- Shlykova Anna V., Doctor of the Maternity Ward, Maternity Clinic №1 7; PhD Student of Obstetrics and Gynecology

cology Department of S. N. Davydov, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Kashtanova Tatiana A., Head of the Department of Prenatal Diagnostics, Maternity Clinic № 17;

Shman Vera V., Head of Delivery Department, Maternity Clinic № 17;

Kyanksep Inna V., Doctor of Department of Prenatal Diagnostics, Maternity Clinic № 17;

Movchan Veronika E., Resident of Obstetrics and Gynecology Department of S. N. Davydov, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Derzhavina Nadegda E., Subchief of Maternity Clinic № 17 in Medicine;

Savel'eva Anna A., MD, Doctor of Department of Prenatal Diagnostics, Maternity Clinic № 17;

Ovsyannikov Phillip A., PhD, Obstetrician-Gynecologist, Almazov National Medical Research Centre;

Mikhailov Anton V., Dr. Sc., Professor, Chief of Maternity Clinic № 17, Chief of Department of Women's Reproductive Health, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Chief Obstetrician-Gynecologist of the Ministry of Health of the Russian Federation in Saint Petersburg and the North-West Federal District.

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И СРОКИ РОДРАЗРЕШЕНИЯ ПРИ МОНОХОРИАЛЬНОЙ МОНОАМНИОТИЧЕСКОЙ ДВОЙНЕ

Михайлов А. В.^{1,2}, Романовский А. Н.^{1,2,4}, Каштанова Т. А.¹,
Кянксеп И. В.¹, Кузнецов А. А.^{1,3}, Мовчан В. Е.²,
Овсянников Ф. А.⁵, Базаров И. Р.²

Контактная информация:
Романовский Артем Николаевич,
СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17»,
ул. Леснозаводская, д. 4/1, Санкт-
Петербург, Россия, 193174.
E-mail: artemrom@yandex.ru

¹Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Родильный дом № 17», Санкт-Петербург, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

⁵Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

*Статья поступила в редакцию 05.03.2019
и принята к печати 01.10.2019.*

Резюме

Актуальность. Моноамниотическое монохориальное многоплодие (МХМА) характеризуется крайне высоким риском антенатальной гибели плодов с перинатальной смертностью, достигающей 8–42 %. **Целью исследования** являлась оценка сроков родоразрешения, осложнений и исходов беременности при наличии МХМА. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное исследование исходов беременности у 18 пациенток, родоразрешенных путем кесарева сечения по достижении срока 32 недели в СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17» в 2014–2018 годах. **Результаты исследования.** Все пациентки были родоразрешены путем операции кесарева сечения. Средний срок родоразрешения составил 34 недели 1 день. В 16 (88,9 %) случаях кесарево сечение было выполнено в плановом порядке, в 2 (11,1 %) случаях — в экстренном. Показанием для экстренного родоразрешения послужило в 1 случае (5,6 %) ухудшение показателей плодово-плацентарной гемодинамики и в 1 случае (5,6 %) — преждевременное излитие околоплодных вод с началом родовой деятельности. Средний вес плодов составил 2078 грамм при средней оценке по шкале Апгар 7,4 / 8,3 балла. В 14 (77,8 %) случаях имело место наличие коллизии пуповин плодов. Не было зарегистрировано ни одного случая антенатальной гибели плодов после достижения срока беременности 24 недели. **Заключение.** Полученные данные указывают на низкий риск антенатальных потерь при моноамниотическом многоплодии после достижения срока 24 недели, несмотря на присутствие в большинстве случаев коллизии пуповин, что обосновывает возможность планирования

оперативного родоразрешения после достижения 36 недель беременности при неосложненном течении беременности.

Ключевые слова: моноамниотическая двойня, узлы пуповин, коллизия пуповин, плановое кесарево сечение, гибель одного плода из двойни, сроки родоразрешения, осложнения моноамниотической двойни.

Для цитирования: Михайлов А.В., Романовский А.Н., Каштанова Т.А. и др. Ведение беременности и сроки родоразрешения при монохориальной моноамниотической двойне. Трансляционная медицина. 2019;6(5):39–44.

////////////////////////////////////

ANTENATAL MANAGEMENT AND TERMS OF DELIVERY IN MONOAMNIOTIC TWIN PREGNANCY

Mikhailov A. V.^{1,2}, Romanovsky A. N.^{1,2,4}, Kashtanova T. A.¹,
Kyanksep I. V.¹, Kuznetsov A. A.^{1,3}, Movchan V. E.²,
Ovsyannikov F. A.⁵, Bazarov I. R.²

Corresponding author:
Romanovsky Artem N.,
Maternity Clinic № 17,
Lesnozavodskaya str. 4/1, Saint Petersburg,
Russia, 193174.
E-mail:artemrom@yandex.ru

¹Saint Petersburg State “Maternity Clinic № 17”, Saint Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

³Federal State Budgetary Education Institution of Higher Education «Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

⁴Federal State Budgetary Education Institution of Higher Education «Saint-Petersburg State University», Saint Petersburg, Russia

⁵Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Received 05 March 2019; accepted 01 October 2019.

////////////////////////////////////

Abstract

Background. Monochorionic monoamniotic twin pregnancies (MCMA) have very high rates of antenatal fetal loss (8–42 %). **Objective.** The aim of the study was to estimate the terms of delivery, complications and pregnancy outcomes in MCMA. **Design and methods.** A retrospective study of MCMA outcomes was conducted in 18 patients. Delivery was planned by cesarean section after 32 weeks of gestation. **Results.** The average term of delivery was 34 weeks 1 day. In 16 (88.9 %) cases was performed the elective cesarean section, in 2 (11.1 %) — the emergency. The indication for emergency delivery was in 1 case (5.6 %) the deterioration of fetoplacental hemodynamics and in 1 case (5.6 %) premature rupture of membrane. The average weight of the newborns was 2078 g with an average Apgar score of 7.4/8.3 points. There was a collision of the umbilical cord in 14 (77.8 %) cases. There were no cases of antenatal death in the study group after reaching 24 weeks of gestation. **Conclusion.** The study indicate a low risk of antenatal loss in MCMA after 24 weeks of gestation, despite the presence of umbilical cord collision in most of the cases, which justifies the planning of delivery after 36 weeks of gestation in uncomplicated course of pregnancy.

Key words: monoamniotic twin, cord entanglement, elective cesarean section, terms of delivery, monoamniotic pregnancy complications, cords collision, one fetal death.

For citation: Mikhailov AV, Romanovsky AN, Kashtanova TA et al. Antenatal management and terms of delivery in monoamniotic twin pregnancy. *Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine*. 2019;6(5):39–44. (In Russ.)

Список сокращений: МХМА — монохориальное моноамниотическое многоплодие.

Введение

Монохориальные моноамниотические двойни развиваются в результате деления бластоцисты с 8 по 12 сутки эмбрионального развития и диагностируются при наличии развития двух плодов в одной амниотической полости с единой плацентой. Моноамниотическими являются 1–5 % всех монозиготных двоен с частотой от 1 на 5000 до 1 на 25 000 родов [1, 2]. Этот тип многоплодия характеризуется крайне высоким риском антенатальной гибели плодов с перинатальной смертностью, достигающей 8–42 % [1, 2, 3, 4].

Материалы и методы

Целью исследования являлась оценка сроков родоразрешения, осложнений и исходов беременности при наличии монохориального моноамниотического многоплодия (МХМА). Проведено ретроспективное исследование исходов беременности при наличии МХМА у 16 пациенток, родоразрешенных в СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17» в 2014–2018 годах. В группе исследования до достижения срока беременности 30 недель проводилось динамическое амбулаторное наблюдение, включающее ультразвуковое и доплерометрическое исследование фетоплацентарной гемодинамики с интервалом в 2 недели. При сроке беременности 30–32 недели пациентки были госпитализированы для стационарного наблюдения с ежедневным доплерометрическим исследованием гемодинамики в артерии пуповины, средней мозговой артерии и венозном протоке обоих плодов, а также кардиоотографией 2 раза в сутки. У всех пациенток родоразрешение планировалось путем операции кесарева сечения по достижении срока 32 недели после проведенного курса антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома плодов путем внутримышечного введения 24 мг дексаметазона в течение 48 часов.

Результаты исследования

В группу исследования вошли 11 (61,1 %) первородящих и 7 (38,9 %) повторнородящих. Беременность в результате экстракорпорального оплодотворения наступила у 1 пациентки (5,6 %). В 6 (33,3 %) случаях во время беременности имела место истмико-цервикальная недостаточность, которая корректировалась в 5 (83,3 %) случаях с применением акушерского разгрузочного pessaria и терапии гестагенами. Средний срок госпитализации составил 30 недель и 4 дня. Все пациентки

были родоразрешены путем операции кесарева сечения. Средний срок родоразрешения составил 34 недели 1 день. В 16 (88,9 %) случаях кесарево сечение было выполнено в плановом порядке, в 2 (11,1 %) случаях — в экстренном. Показанием для экстренного родоразрешения послужило в 1 случае (5,6 %) ухудшение показателей плодово-плацентарной гемодинамики и в 1 случае (5,6 %) — преждевременное излитие околоплодных вод с началом родовой деятельности. Средний вес плодов составил 2078 грамм при средней оценке по шкале Апгар на первой минуте 7,4 баллов, на пятой минуте — 8,3 балла. В 14 (77,8 %) случаях имело место наличие коллизии пуповин плодов. При этом в 1 (5,6 %) случае имело место наличие нарушения плодово-плацентарной гемодинамики у обоих плодов (у I плода — II степени, у II плода — III степени) и в 1 (5,6 %) случае у II плода — I степени. В 1 (5,6 %) случае отмечалась диссоциация роста плодов (2350 и 1850 грамм соответственно). В исследуемой группе не было зарегистрировано ни одного случая антенатальной гибели плодов после достижения срока беременности 24 недели. В течение первого года жизни у новорожденных из группы исследования не было выявлено тяжелой неврологической патологии, в том числе детского церебрального паралича.

Обсуждение

Высокая частота перинатальных потерь связана не только со специфическими осложнениями, общими для всех монохориальных двоен (фето-фетальный трансфузионный синдром, синдром обратной артериальной перфузии, селективный синдром замедления роста плода), но и с частым формированием врожденных аномалий (до 26 %), включая феномен неразделившихся близнецов [3]. Наиболее распространенным осложнением моноамниотических двоен является коллизия пуповин, которая может приводить к гибели одного или обоих плодов.

Большинство ученых считают ведущей причиной антенатальных потерь при моноамниотических двойнях — аномалии развития. По данным мета-анализа, проведенного T Van Mieghem и соавторами (2014), частота аномалий плода составила 23,3 %, при этом более чем у трети плодов были выявлены врожденные пороки сердца, которые встречались в 9 раз чаще, чем при одноплодной беременности [3].

Неразделившиеся («сиамские») близнецы — это моноамниотические двойни, неразделившиеся какими-либо частями тела в результате неполного разделения эмбрионального диска после 13 суток

с момента оплодотворения. Термин «сросшиеся» является некорректным, поскольку основной патогенетической причиной является нарушение полного разделения эмбрионов, а не их сращение. Частота развития составляет 1–3 случая на 100 000 родов, частота живорождения — 5 на 1 000 000 родов. Наиболее частый вариант неразделившихся близнецов — торакопаги (40–74 %), омфалопаги (10–33 %), пигопаги (18 %), ишиопаги (6 %) и кра-ниопаги (1–6 %) [5].

Частота развития фето-фетального трансфузионного синдрома при моноамниотической двойне ниже, чем при монохориальной диамниотической, и составляет 6 %, что объясняется протективным действием артериоартериальных анастомозов [1, 6, 7].

Формирование в первой половине беременности узлов или переплетения пуповин плодов, начиная с 12 недель беременности, по данным разных авторов, достигает частоты 42–95 % [2] и связано с близким расположением отхождения пуповин от плаценты и большой подвижностью плодов в процессе развития. Большинство современных ученых считают, что коллизии пуповин в той или иной степени присутствуют фактически во всех случаях моноамниотических двоен, однако далеко не всегда приводят к антенатальным потерям. Если исключить смертность плодов в результате врожденных аномалий, синдрома обратной артериальной перфузии и неразделившихся близнецов, а также спонтанное невынашивание до 22 недель беременности, то антенатальные потери составляют 5–10 % [2].

С целью снижения перинатальных потерь моноамниотические двойни требуют тщательного динамического наблюдения в условиях специализированных центров. Начиная с 16 недель беременности, показано ультразвуковое исследование каждые 2 недели с целью своевременного выявления фето-фетального трансфузионного синдрома и селективного замедления роста плода. После достижения срока беременности 26–28 недель необходимо ультразвуковое и доплерометрическое исследование 2–3 раза в неделю в сочетании с кардиотокографическим мониторингом жизнедеятельности плодов. В настоящее время оптимальная стратегия антенатального наблюдения по-прежнему не разработана, однако ряд исследований указывает на улучшение перинатальных исходов при стационарном ведении таких беременностей [3].

В ситуации наличия дискордантных летальных аномалий развития плода или выраженной диссоциации роста плодов применяются методы феталь-

ной хирургии, в основном селективный фетоцид путем биполярной коагуляции с последующим пересечением пуповины плода для профилактики улообразования. По данным большинства исследований, перинатальные исходы после проведения селективной коагуляции анастомозов плаценты хуже, чем после биполярной коагуляции пуповины, так как не исключают риск коллизии пуповины и гибели здорового плода [1, 6].

Учитывая высокие риски антенатальных потерь, большинство специалистов рекомендуют плановое оперативное родоразрешение при сроке 32–34 недели беременности после проведения курса антенатальной профилактики респираторного синдрома плодов [3, 8, 9]. Одним из возможных методов снижения перинатальных потерь рядом авторов предложено применение нестероидных противовоспалительных фармакологических препаратов, снижающих выработку околоплодных вод, с целью создания ятрогенного маловодия, что позволяет снизить подвижность плодов и вероятность затягивания сформировавшихся в первой половине беременности узлов пуповин. Тем не менее данная методика требует дальнейшего изучения ее эффективности в улучшении перинатальных исходов, оптимальных сроков использования, а также оценки рисков осложнений, связанных с высокой вероятностью закрытия общего артериального протока плодов после 32 недель беременности [8, 9, 10]. Однако как следует из представленных данных, частота неблагоприятных перинатальных исходов, связанных с коллизией пуповин во второй половине беременности при отсутствии сопутствующих осложнений, невысока. По данным нашего исследования, несмотря на присутствие в 77,8 % улообразования пуповин, только в 5,6 % случаев поводом для родоразрешения стало нарушение плодово-плацентарной гемодинамики, в остальных случаях кесарево сечение было проведено в плановом порядке. Несмотря на то, что в исследуемой группе не было ни одного случая родоразрешения после 35 недель беременности, при наличии тщательного динамического стационарного наблюдения представляется возможным в большинстве случаев пролонгирование беременности до достижения срока 36 недель, что позволяет плодам достичь большей морфофункциональной зрелости и снизить вероятность их пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных [2, 3, 11].

Заключение

Полученные данные указывают на низкий риск антенатальных потерь при моноамниотическом многоплодии после достижения срока 24 недель,

несмотря на присутствие в большинстве случаев коллизии пуповин, выявленной после родоразрешения, что обосновывает возможную целесообразность планирования оперативного родоразрешения после достижения 36 недель беременности при неосложненном течении беременности. Требуются дальнейшие исследования с целью выработки оптимального протокола стационарного наблюдения таких пациенток и оценки перинатальных исходов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Peeters SH, Devlieger R, Middeldorp JM et al. Fetal surgery in complicated monoamniotic pregnancies: case series and systematic review of the literature. *Prenat Diagn.* 2014;34(6):586–591.
2. Dias T, Mahsud-Dornan S, Bhide A et al. Cord entanglement and perinatal outcome in monoamniotic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(2):201–204.
3. Van Mieghem T, De Heus R, Lewi L et al. Prenatal management of monoamniotic twin pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2014;124(3):498–506.
4. Prefumo F, Fichera A, Pagani G et al. The natural history of monoamniotic twin pregnancies: a case series and systematic review of the literature. *Prenat Diagn.* 2015;35(3):274–280.
5. Mikhailov A, Romanovsky A. Multiple pregnancy under ultrasound umbrella. *Donald Sch J Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;5(3):219–230.
6. Ovsyannikov FA, Romanovsky AN. Current treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine.* 2017;4(4):36–42. In Russian [Овсянников Ф. А., Романовский А. Н. Современные подходы к лечению фето-фетального трансфузионного синдрома. *Трансляционная медицина.* 2017;4(4):36–42].
7. Mikhailov AV, Romanovsky AN, Shlykova AV et al. Specific complications of monochorionic multiple pregnancy – twin-to-twin transfusion and twin anemia-polycythemia syndromes. *Akusherstvo i ginekologiya Sankt-Peterburga=Obstetrics and Gynaecology of Saint-Petersburg.* 2017;(2):18–23. In Russian [Михайлов А. В., Романовский А. Н., Шлыкова А. В. и др. Специфические осложнения монохориального многоплодия – фето-фетальный трансфузионный синдром и синдром анемии-полицитемии. *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга.* 2017;(2):18–23].
8. Allen VM, Windrim R, Barrett J et al. Management of monoamniotic twin pregnancies: a case series and systematic review of literature. *BJOG.* 2001;108(9):931–936.
9. Pasquini L, Wimalasundera RC, Fichera C et al. High perinatal survival in monoamniotic twins managed by prophylactic sulindac, intensive ultrasound surveillance, and Cesarean delivery at 32 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28(5):681–687.
10. Peek MJ, McCarthy A, Kyle P et al. Medical amnioreduction with sulindac to reduce cord complications in monoamniotic twins. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176(2):334–336.
11. Romanovsky AN, Mikhailov AV, Kashtanova TA et al. Monochorionic monoamniotic multiple pregnancy – main complications and management. *Akusherstvo i ginekologiya Sankt-Peterburga=Obstetrics and Gynaecology of Saint-Petersburg.* 2019;(1):14–18. In Russian [Романовский А. Н., Михайлов А. В., Каштанова Т. А. и др. Монохориальное моноамниотическое многоплодие – основные осложнения и подходы к ведению беременности. *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга.* 2019;(1):14–18].

Информация об авторах:

Михайлов Антон Валерьевич, д.м.н., профессор, главный врач СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17»; заведующий кафедрой репродуктивного здоровья женщин ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России; главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Северо-Западного федерального округа Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Романовский Артем Николаевич, врач родильного отделения СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17», ассистент кафедры репродуктивного здоровья женщин ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета СПбГУ;

Каштанова Татьяна Александровна, заведующий отделением пренатальной диагностики СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17»;

Кянксеп Инна Викторовна, врач отделения пренатальной диагностики СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17»;

Кузнецов Александр Александрович, врач родильного отделения СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17», аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Мовчан Вероника Евгеньевна, клинический ординатор кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии имени С. Н. Давыдова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России;

Овсянников Филипп Андреевич, к.м.н., врач — акушер-гинеколог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Базаров Илья Рустамжанович, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии имени С. Н. Давыдова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России.

Author information:

Mikhailov Anton V., Dr. Sc., Professor, Chief of Maternity Clinic № 17, Chief of Department of Women's Reproductive Health, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Chief Obstetrician-Gynecologist of the Ministry of Health of the Russian Federation in Saint Petersburg and the North-West Federal District;

Romanovsky Artem N., Doctor of the Maternity Ward, Maternity Clinic № 17, Assistant of Department of Women's Reproductive Health, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Assistant of Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg State University;

Kashtanova Tatiana A., Head of the Department of Prenatal Diagnostics, Maternity Clinic № 17;

Kyanksep Inna V., Doctor of Department of Prenatal Diagnostics, Maternity Clinic № 17;

Kuznetsov Alexander A., Doctor of the Maternity Ward, Maternity Clinic № 17, PhD Student of Obstetrics and Gynecology Department of FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia;

Movchan Veronika E., Resident of Obstetrics and Gynecology Department of S. N. Davydov, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Ovsyannikov Filipp A., PhD, Obstetrician-Gynecologist, Almazov National Medical Research Centre;

Bazarov Ilya R., Resident of Obstetrics and Gynecology Department of S. N. Davydov, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ МОНОХОРИАЛЬНОМ МНОГОПЛОДИИ, ОСЛОЖНЕННОМ СИНДРОМОМ ОБРАТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ПЕРФУЗИИ

Шлыкова А. В.^{1,2}, Романовский А. Н.^{1,2,5}, Кузнецов А. А.^{1,3},
Каштанова Т. А.¹, Кянксеп И. В.¹, Новикова А. В.¹,
Мовчан В. Е.², Савельева А. А.¹, Овсянников Ф. А.⁴,
Михайлов А. В.^{1,2}

Контактная информация:
Шлыкова Анна Вячеславовна,
СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17»,
ул. Леснозаводская, д. 4/1, Санкт-
Петербург, Россия, 193174.
E-mail: sav061085@gmail.com

*Статья поступила в редакцию 19.04.2019
и принята к печати 01.10.2019.*

¹Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Родильный дом № 17», Санкт-Петербург, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁴Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁵Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Синдром обратной артериальной перфузии (СОАП) является специфическим осложнением монохориального многоплодия, частота встречаемости которого составляет 1:9500 беременностей и 2,5 % монохориальных беременностей. Ведущей в патогенезе на сегодняшний день является гемодинамическая теория, согласно которой на ранних этапах эмбрионального развития происходит формирование артериоартериального анастомоза, за счет которого происходит перераспределение кровотока от одного плода к другому, что приводит к изменению направления тока крови в гемодинамической системе одного плода из двойни и, как следствие, нарушению формирования у него органов и систем. Перинатальная смертность при СОАП достигает 70 %. На сегодняшний день предложен ряд хирургических вмешательств, направленных на остановку кровотока в системе аномально развивающегося плода. В то же время современные методы оценки показателей гемодинамики второго плода во многих случаях позволяют избежать инвазивного внутриматочного вмешательства, определяя выжидательную тактику ведения. В работе представлен сравнительный анализ исходов беременности при оперативной и консервативной тактиках ведения, а также описательный анализ исходов беременности при трехплодной беременности, осложненной синдромом обратной артериальной перфузии.

Ключевые слова: синдром обратной артериальной перфузии, лазерная коагуляция сосудов акардиуса, плод-помпа, монохориальное многоплодие.

Для цитирования: Шлыкова А.В., Романовский А.Н., Кузнецов А.А. и др. Тактика ведения беременности при монохориальном многоплодии, осложненном синдромом обратной артериальной перфузии. Трансляционная медицина. 2019;6(5):45–54.

////////////////////////////////////

THE MANAGEMENT OF MONOCHORIONIC PREGNANCY WITH TWIN REVERSED ARTERIAL PERFUSION

Shlykova A. V.^{1,2}, Romanovsky A. N.^{1,2,5}, Kuznetsov A. A.^{1,3},
Kashtanova T. A.¹, Kyanksep I. V.¹, Novikova A. V.¹, Movchan V. E.²,
Savel'eva A. A.¹, Ovsyannikov F. A.⁴, Mikhailov A. V.^{1,2}

Corresponding author:
Shlykova Anna V.,
Maternity Clinic № 17,
Lesnozavodskaya str. 4/1, Saint Petersburg,
Russia, 193174.
E-mail: sav061085@gmail.com

¹Saint Petersburg State “Maternity Clinic № 17”, Saint Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

³Federal State Budgetary Education Institution of Higher Education «Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

⁴Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

⁵Federal State Budgetary Education Institution of Higher Education «Saint-Petersburg State University», Saint Petersburg, Russia

Received 19 April 2019; accepted 01 October 2019.

////////////////////////////////////

Abstract

Twin reversed arterial perfusion (TRAP) is a specific complication of monochorionic multiple pregnancy. It has the incidence of approximately 1:9500 pregnancies or 2.5 % monochorionic twins. The main one for nowadays is hemodynamic theory that suggests that severely malformed acardiac fetus lacks most organs and particularly heart and grows up because of the artery-to-artery anastomose that shunts blood from another normally developed pump fetus system. The perinatal mortality for pump twin rises to 70 %. There are different surgical approaches that aimed in acardiac twin blood cessation in order to improve the outcome for pump twin. At the same time today we can provide highly effective ultrasound monitoring for pump twin that can exclude fetal intervention and organize safe conservative option for the pump twin. The paper represents the comparative analysis for conservative and fetal intervention managements and shares our descriptive analysis of triplet pregnancies with twin reversed arterial perfusion sequence.

Key words: twin reversed arterial perfusion sequence, intrafetal laser, pump twin, acardiac twin, monochorionic multiple pregnancy.

For citation: Shlykova AV, Romanovsky AN, Kuznetsov AA et al. The management of monochorionic pregnancy with twin reversed arterial perfusion. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2019;6(5):45–54. (In Russ.)

Список сокращений: ИЦН — истмико-цервикальная недостаточность, ЛКСА — лазерная коагуляция сосудов акардиуса, СОАП — синдром обратной артериальной перфузии, ЦДК — цветное доплеровское картирование.

Введение

Синдром обратной артериальной перфузии (СОАП, TRAP — Twin Reversed Arterial Perfusion) является специфическим осложнением монохориального многоплодия, которое обусловлено формированием сосудистого анастомоза между артериями пуповин двух развивающихся эмбрионов на ранних этапах эмбрионального развития и наличием градиента давления в системах их артериальной гемодинамики.

Согласно гемодинамической теории патогенеза СОАП [1], вследствие формирования на ранних этапах эмбрионального развития сосудистого анастомоза между артериями пуповин двух систем кровообращения монохориальных плодов происходит перераспределение кровотока по этому анастомозу от первого плода с более высоким давлением крови ко второму плоду с более низким давлением, что приводит к изменению в обратном направлении тока крови в артерии пуповины последнего. При этом кровоснабжение второго плода начинает осуществляться по артерии пуповины кровью, поступающей через сосудистый анастомоз из артерии пуповины плода только за счет сердечной деятельности первого плода. Эти особенности гемодинамики при СОАП обуславливают нарушение формирования органов и систем второго плода, основой которых в дальнейшем является полное отсутствие или рудиментарное развитие его сердца. Таким образом, обеспечение жизнедеятельности второго плода — плода-акардиуса — невозможно без поддержания адекватной гемодинамики в фетоплацентарной системе первого плода — плода-помпы. Повышение нагрузки на систему гемодинамики плода-помпы за счет необходимости обеспечения кровотока органов и систем обоих плодов может приводить к развитию у него сердечно-сосудистой недостаточности и гибели плодов, что определяет высокие показатели перинатальной смертности при данном осложнении монохориального многоплодия, достигающей 70 % [2].

В целях снижения перинатальных потерь при монохориальной беременности, осложненной СОАП, предложены различные виды внутриматочных хирургических вмешательств, направленных на остановку кровообращения в сосудах пуповины или магистральных сосудах тела плода-акардиуса: радиочастотная абляция, биполярная коа-

гуляция и лазерная коагуляция [3]. Применение хирургических методов коррекции СОАП способствовало снижению перинатальной смертности, однако было связано с развитием неизбежных интра- и постоперационных осложнений течения беременности, таких как преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременные роды, а также антенатальных потерь, непосредственно связанных с самим внутриматочным вмешательством [4]. В свою очередь, современные методы оценки состояния гемодинамики фетоплацентарной системы позволили проводить адекватный динамический контроль показателей кровотока в сосудах плода-помпы вплоть до родоразрешения и в ряде случаев отказаться от использования инвазивных внутриматочных вмешательств в течение беременности, что определило возможность выбора выжидательной тактики ведения при синдроме обратной артериальной перфузии [5].

Цель исследования — провести анализ перинатальных исходов монохориальной беременности, осложненной синдромом обратной артериальной перфузии.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели проведено проспективное исследование течения беременности, родов и перинатальных исходов у 39 пациенток с монохориальной многоплодной беременностью, осложненной синдромом обратной артериальной перфузии, проходивших обследование, наблюдение и лечение в период с 2009 по 2018 годы. Проведение исследования одобрено Локальными этическими комитетами СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17» и ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России.

Все пациенты были разделены на 4 группы:

- I группа — 15 пациенток с монохориальной двойней, осложненной синдромом обратной артериальной перфузии, у которых была выбрана оперативная тактика ведения;
- II группа — 14 пациенток с монохориальной двойней, осложненной синдромом обратной артериальной перфузии, у которых была выбрана консервативная тактика ведения беременности;
- III группа — 5 пациенток с трехплодной беременностью с монохориальным компонентом, осложненной синдромом обратной артериальной перфузии;
- IV группа — 5 пациенток с монохориальной двойней, осложненной синдромом обратной артериальной перфузии, которым в первой половине беременности было выполнено прерывание беременности по медицинским показаниям или по их желанию.

При обращении всем пациенткам проводили ультразвуковое исследование на аппаратах экспертного класса с использованием трансабдоминального конвексного датчика 1,5–6 МГц, внутриполостного трансвагинального датчика 4–9 МГц и объемного конвексного датчика 1–7 МГц. При проведении ультразвукового исследования устанавливали факт наличия монохориальной беременности и срок беременности на основании фетометрических параметров и анамнестических данных. С целью оценки гемодинамических показателей фетоплацентарной системы проводили цветное доплеровское картирование (ЦДК). Определение типа плода-акардиуса проводили согласно морфологической классификации СОАП [6]. Объем тела плода-акардиуса определяли при помощи компьютерной программы ультразвукового прибора на основании измерений его максимальных размеров в трех взаимно перпендикулярных плоскостях. Принималось допущение, что вычисленный объем плода-акардиуса соответствует по величине его предполагаемой массе. Для диагностики наличия синдрома обратной артериальной перфузии при многоплодной беременности предложено использование следующих ультразвуковых критериев:

- монохориальный тип многоплодия;
- отсутствие сердечной деятельности у одного из эмбрионов при ЦДК при наличии кровотока в сосудах его тела и пуповины;
- отсутствие визуализации стандартных анатомических структур у одного эмбриона при их наличии у второго;
- увеличение размеров плода с ранее зарегистрированным отсутствием сердечной деятельности при динамическом наблюдении.

После установления диагноза синдрома обратной артериальной перфузии проводили перинатальный консилиум в составе врача — акушера-гинеколога, врача ультразвуковой диагностики, врача-генетика, врача-неонатолога и психолога с обсуждением возможных вариантов дальнейшей тактики ведения беременности. Показаниями для проведения хирургического внутриматочного вмешательства являлись: быстрое увеличение размеров плода-акардиуса при динамическом ультразвуковом исследовании, при котором превышение предполагаемой массы плода-акардиуса составляло 50 % и более от предполагаемой массы плода-помпы, регистрация признаков развития сердечной недостаточности у плода-помпы по данным ультразвукового исследования и доплерометрии.

При выборе хирургической тактики ведения беременности выполняли лазерную коагуляцию магистральных сосудов в теле плода-акардиуса (ЛКСА)

с использованием лазерной установки Medillas D MultiBeam, Германия. Оперативное вмешательство проводили на фоне периоперационной внутривенной инфузии β-адреномиметиков матери в целях профилактического токолиза. После обработки операционного поля под местной анестезией 2 %-ом раствором Лидокаина проводился разрез на коже длиной 0,3 см. Под ультразвуковым контролем с использованием пункционного адаптера иглой G16 производили пункцию передней брюшной стенки матери, стенки матки, амниотической полости с введением конца пункционной иглы в область основного магистрального сосуда в теле плода-акардиуса, выявленного при ЦДК. Через просвет иглы вводили лазерный проводник DMT Dornier MedTech. Путем создания лазерного импульса мощностью 60 Ватт выполняли коагуляцию магистрального сосуда акардиального плода. Критерием эффективности хирургического вмешательства являлось прекращение кровотока в сосудах тела плода-акардиуса, установленное при ЦДК. После регистрации остановки кровотока в сосудах тела плода-акардиуса пункционная игла извлекалась вместе с лазерным проводником. Пациентка переводилась в палату интенсивной терапии для динамического наблюдения в течение 6 часов и далее в отделение патологии беременности. Динамическое ультразвуковое исследование проводили на первые, третьи и седьмые сутки послеоперационного периода. При доплерометрическом исследовании оценивали показатели гемодинамики плода-помпы в артерии пуповины, средней мозговой артерии, венозном протоке, подтверждали отсутствие кровотока в сосудах тела плода-акардиуса. После выписки из стационара пациентки наблюдались амбулаторно.

При выжидательной тактике ведения беременности пациенткам проводили динамическое ультразвуковое наблюдение с интервалом 2 недели, в ходе которого определяли динамику изменений фетометрических показателей обоих плодов. При доплерометрии регистрировали параметры гемодинамики в артерии пуповины, средней мозговой артерии и венозном протоке плода-помпы. При выявлении укорочения длины цервикального канала менее 25 мм проводили коррекцию с применением акушерского разгружающего пессария в целях профилактики преждевременных родов.

С целью оценки эффективности выбранной тактики ведения беременности проводили анализ метода и срока родоразрешения, росто-весовых показателей новорожденного-помпы, его оценки по шкале Апгар на первой и пятой минутах.

Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, проводилась с использованием

ем пакета программ STATISTICA 6.1 (“Statsoft”, USA). Для оценки характеристики исследованных показателей использовались таблицы частот, таблицы сопряженности, критерий ХИ-квадрат или точный критерий Фишера в случае малого числа наблюдений. Для количественных данных выполнялась проверка их нормальности с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для исследования взаимосвязи количественных параметров вычислялись коэффициенты корреляции, оценивающие меру линейной связи между признаками. Для сравнения влияния методов лечения для данных с нормальным распределением использовались критерии ANOVA. Для данных, распределение которых отличалось от нормального, использовался критерий Манна–Уитни. Оценку динамики для данных с нормальным распределением по нескольким временным точкам исследовали при помощи критерия ANOVA Repeated. Для зависимых данных, распределение которых отличалось от нормального, использовали критерий Вилкоксона.

Результаты

Из 39 беременных с монохориальным многоплодием, осложненным синдромом обратной артериальной перфузии, статистический анализ проведен в отношении 29 пациенток I и II группы исследования. Для оценки исходов беременности в III и IV группах применяли описательный анализ ввиду малочисленности и неоднородности групп. В группе беременных, которым выполнялось прерывание в первой половине беременности, устанавливали причину искусственного аборта и сроки его проведения.

У 28 из 29 беременных I и II группы имела место монохориальная диамниотическая двойня, в 1 случае — монохориальная моноамниотическая двойня. Средний возраст беременных в исследовании составил в группе I — $28,86 \pm 1,31$ лет, что достоверно не отличалось от такового в группе II — $29,79 \pm 1,30$ лет ($p = 0,62$; критерий ANOVA). В группе I предстоящие роды были первыми у 11 беременных (73,3 %), повторными у 4 беременных (26,7 %), что достоверно не отличалось от распределения паритета в группе II — 52 % и 48 % соответственно ($p = 0,32$). У 3 пациенток в обеих группах в 10,3 % случаев беременность наступила в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Срок первичного выявления СОАП находился в пределах от 10,7 до 24,7 недель. Медианное значение составило 15,1 недель (12,8; 19,0): в группе I — 15,5 недель, в группе II — 14,1 недель ($p = 0,88$; критерий Манна–Уитни). Следует отметить, что ме-

дианное значение срока выявления СОАП превышает срок окончания комбинированного скрининга I триместра беременности, что говорит о поздней диагностике данного осложнения монохориального многоплодия в учреждениях первого уровня.

Согласно морфологической классификации синдрома обратной артериальной перфузии в исследовании установлено 3 типа плодов: *acardius anceps* у 12 беременных (41,38 %), *acardius acephalus* у 12 беременных (41,38 %), *acardius amorphus* у 5 беременных (17,24 %). Группы I и II были однородны по этому показателю ($p = 0,1$; точный двухсторонний критерий Фишера).

У 16 пациенток (55 %) при выявлении СОАП проведена инвазивная пренатальная диагностика в целях кариотипирования плодов. Хромосомная патология была исключена во всех случаях. Ни у одного плода-помпы после его рождения хромосомных заболеваний выявлено не было.

У 15 пациенток группы I проведена операция лазерной коагуляции магистральных сосудов тела плода-акардиуса. Соотношение расчетной массы плода-акардиуса и плода-помпы в группе I на момент проведения операции находилось в пределах от 0,39 до 0,97, медианное значение этого показателя составило 0,49. В группе II соотношение массы двух плодов находилось в пределах от 0,22 до 0,50, медианное значение этого показателя составило 0,24. Группы I и II статистически значительно различались по этому показателю ($p = 0,007$; критерий Манна–Уитни).

Срок беременности на момент выполнения лазерной коагуляции магистральных сосудов тела плода-акардиуса варьировал от 13,5 до 25,7 недель, его среднее значение составило $19,6 \pm 1,05$ недель (ДИ 95 %: 17,4–21,9 неделя). При сроке до 18 недель беременности были проведены 6 (40 %) операций, при сроке 18 недель и более — 9 (60 %) операций. У 14 пациенток из 15 (93,3 %) в результате хирургического вмешательства произошла полная остановка кровотока магистральных сосудах тела и пуповине плода-акардиуса. В 1 случае имело место восстановление кровотока в сосудах тела плода-акардиуса, выявленное при ЦДК на 1 сутки после операции, что стало показанием для проведения повторного успешного внутриматочного вмешательства.

В I группе имели место 3 случая (20 %) антенатальной гибели плода-помпы: у 1 пациентки интраоперационно, у 1 беременной на 1 сутки и у 1 — на 3 сутки послеоперационного периода, в последующем антенатальных потерь плодов-помп зафиксировано не было.

У всех 15 беременных I группы до проведения оперативного вмешательства по данным ультразву-

вуковой цервикометрии отсутствовали признаки истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН). Из 12 беременных, продолживших вынашивание беременности после операции, у 6 (50 %) в послеоперационном периоде выявлено укорочение длины цервикального канала менее 25 мм, что потребовало у них проведения коррекции ИЦН с применением акушерского разгружающего pessaria с целью профилактики преждевременных родов. Установлено, что время выявления ИЦН у пациенток в послеоперационном периоде связано с величиной срока беременности на момент проведения лазерной коагуляции. Так, при проведении хирургического вмешательства до 19 недель беременности у 4 пациенток признаки ИЦН впервые были установлены по прошествии 3 недель от момента проведения ЛКСА, тогда как при проведении внутриматочного вмешательства на более поздних сроках беременности у 2 пациенток, ИЦН было выявлено уже в течение первой недели после его выполнения.

У всех 12 беременных I группы, продолживших вынашивание беременности после ЛКСА, выявлено статистически значимое прогрессивное снижение величины показателя пульсационного индекса кровотока в венозном протоке плода-помпы на третьи и седьмые сутки после операции по сравнению с его значением у этих плодов до ее выполнения, что отражает уменьшение уровня сердечной преднагрузки ($p < 0,0001$; дисперсионный анализ для зависимых выборок ANOVA Repeated).

Во II группе у 14 пациенток при монохориальной беременности, осложненной СОАП, была выбрана выжидательная тактика ведения с динамическим ультразвуковым контролем каждые 2 недели. В этой группе имело место 2 случая антенатальной гибели плода-помпы в период 15–17 недель беременности. При сроке более 17 недель у всех пациенток, продолживших вынашивание беременности, антенатальных потерь не было.

У 5 (41,6 %) из 12 беременных в периоде 16–26 недель беременности было зафиксировано спонтанное прекращение кровотока в сосудах тела плода-акардиуса. По результатам магнитно-резонансной томографии при сроке беременности 34 недели после спонтанной редукции плода-акардиуса ни у одного плода-помпы патологических изменений структуры головного мозга выявлено не было.

У 2 пациенток (14,2 %) II группы течение беременности осложнилось формированием многоводия. У одной беременной избыточная мочепродукция наблюдалась у плода-помпы, в то время как у второй — у плода-акардиуса. В обоих случаях с целью уменьшения объема матки и снижения риска развития преждевременных родов и связанных

с этим перинатальных осложнений была проведена операция амниоредукции. Следует отметить, что при развитии острого многоводия в амниотической полости плода-акардиуса потребовалось проведение амниоредукции трижды — при сроках 28, 31 и 34 недели беременности.

У 4 пациенток (28,5 %) II группы в период беременности 23,7–29,1 недель ее течение осложнилось развитием ИЦН, выражавшееся в уменьшении длины цервикального канала менее 25 мм, что потребовало проведения коррекции с использованием АРП в целях профилактики преждевременных родов.

Срок окончания беременности у 29 пациенток I и II групп находился в промежутке от 15 до 41 недель. У 3 пациенток I группы и 2 пациенток II группы, у которых произошла антенатальная гибель плода-помпы, средний срок на момент окончания беременности составил 18,8 недель (15,0; 26,0). У 24 пациенток I и II групп, продолживших вынашивание беременности, средний срок родоразрешения статистически значимо не отличался и составил 35,78 и 35,43 недель соответственно ($p = 1,0$; критерий Манна–Уитни). Из 24 пациенток преждевременные роды имели место у 11 пациенток: у 5 (41,7 %) пациенток I группы и у 6 пациенток (50 %) II группы, срочные роды — у 7 пациенток (58,3 %) I группы и 6 пациенток (50 %) II группы ($p = 1,0$; точный двухсторонний критерий Фишера).

4 беременных I группы (26,67 %) и 8 беременных II группы (57,14 %) родоразрешены путем операции кесарева сечения. У всех 4 пациенток I группы и 5 из 8 пациенток II группы поводом для кесарева сечения явились общие акушерские показания. У 3 беременных II группы операция кесарева сечения была проведена ввиду больших размеров плода-акардиуса, превышающих размеры полости малого таза матери.

Таким образом, из 29 пациенток I и II групп, беременность которых осложнилась синдромом обратной артериальной перфузии, у 24 произошли роды живым плодом: в I группе — у 12 пациенток (80,0 %), во II группе — также у 12 пациенток (85,7 %) ($p = 1,0$; точный двухсторонний критерий Фишера).

Вес новорожденного-помпы варьировал от 520 до 3730 граммов и статистически не различался в обеих группах. В I группе медианное значение веса плода-помпы составило 2920,0 (1160; 3305) граммов, во II группе — 2365,0 (1380,0; 3270,0) граммов ($p = 0,40$; критерий Манна–Уитни). Оценка по шкале Апгар на 1 минуте у новорожденного-помпы в I группе составила $7,6 \pm 0,1$ баллов, на 5 минуте — $8,5 \pm 0,1$ баллов. Во II группе оценка на 1 минуте составила $7,0 \pm 0,2$ балла, на 5 мину-

Таблица 1. Перинатальные исходы пациенток с трехплодной беременностью

№ п/п	Хориональность/ амниональность	Срок беременности на момент обращения	Прекращение кровотока в магистральных сосудах тела плода-акардиуса	Плод-помпа	Третий плод
1	Дихориальная триамниотическая	20,9	Спонтанная редукция плода-помпы в 18 недель	Спонтанная редукция в 18 недель	Живорожденный в 38 недель
2	Дихориальная триамниотическая	13,0	Вследствие редукции плода-помпы в 13 недель	Операция редукции в 13 недель	Живорожденный в 38 недель
3	Дихориальная триамниотическая	11,3	Вследствие редукции плода-помпы в 12,3 недель	Операция редукции в 12,3 недель	Живорожденный в 41 неделю
4	Дихориальная триамниотическая	11,7	Сохранялся до родоразрешения	Живорожденный в 35 недель	Живорожденный в 35 недель
5	Монохориальная диамниотическая	19,4	Лазерная коагуляция в 20,3 недель	Спонтанная редукция в 21 неделю	Живорожденный в 37 недель

те — $7,6 \pm 0,4$ балла ($p = 0,38$; критерий Манна–Уитни). Вес мертворожденного акардиуса в I группе находился в пределах от 20 до 530 граммов, во II группе — от 12 до 2900 граммов. Постнатальных потерь среди плодов-помп не было.

Перинатальные исходы у 5 пациенток III группы, у которых имела место трехплодная беременность, осложненная СОАП, представлены в таблице 1.

У всех пяти пациенток «независимый» третий плод родился живым в период 35–41 недели беременности. При этом у одной из них произошло рождение живого «независимого» плода и плода-помпы. У одной пациентки произошла остановка развития плодов монохориальной пары при СОАП, у другой — остановка развития плода-помпы на 3 сутки после ЛКСА. У двух пациенток по их требованию была выполнена редукция плода-помпы, которая привела к остановке кровотока в сосудах тела плода-акардиуса.

В IV группе 5 пациенткам с монохориальной двойней, осложненной СОАП, проведено искусственное прерывание беременности в I ее половине: у трех — в связи с неразвивающейся беременностью на момент первого обращения, у четвертой пациентки — по ее желанию в 11 недель и у пятой — ввиду развития тяжелого поражения печени в 19 недель беременности.

Обсуждение

Монохориальная беременность, осложненная синдромом обратной артериальной перфузии, со-

четается с высоким уровнем перинатальной смертности среди обоих плодов. Гибель плода-акардиуса происходит в 100 % случаев, учитывая наличие у него множественных аномалий развития органов и систем, в первую очередь обусловленных отсутствием функционирующего сердца. Уровень перинатальной смертности плода-помпы по данным различных авторов достигает 50–80 % [7, 1, 2].

Время проведения комбинированного ультразвукового скрининга I триместра в 11–13 6/7 недель беременности является оптимальным периодом для постановки диагноза СОАП [8]. Установление этого осложнения монохориальной беременности в более поздние сроки ограничивает возможность выбора наиболее оптимальной тактики ее ведения. Ультразвуковая диагностика СОАП основана на выявлении специфических особенностей монохориальной беременности. Верификация данного диагноза проводится при выявлении отсутствия сердечных сокращений у одного из плодов, что, в свою очередь, требует дифференциального диагноза со спонтанной гибелью плода. В проведенном исследовании сформулирована группа ультразвуковых критериев, которые в совокупности могут однозначно установить диагноз СОАП.

Средний срок беременности на момент верификации СОАП в специализированном центре в проведенном исследовании составил 15,14 недель, что отражает недостатки в организации скрининга и последующей маршрутизации пациенток с этой патологией беременности. У одной из пациенток

период от момента первичного ультразвукового исследования до обращения в специализированное учреждение составил более 7 недель.

В I группе пациенток, вошедших в исследование, после проведения операции ЛКСА частота выживаемости плода-помпы составила 80 %, что соответствует результатам, представленным в литературе [6, 9].

Применение консервативной тактики ведения беременности при СОАП, по данным G. Paganì и соавторов (2013), связано с 83 %-ным уровнем перинатальных потерь, что в сочетании с данными F. Mone и соавторов (2016) определяет целесообразность проведения ЛКСА по сравнению с выжидательной тактикой при ведении беременности, осложненной СОАП [10, 11]. Сравнительный анализ эффективности применения оперативной и консервативной тактики ведения беременности в проведенном исследовании в отношении перинатальных исходов выявил высокие показатели выживаемости плода-помпы при использовании обеих методик. Так, при выборе выжидательной тактики выживаемость плода-помпы составила 85 %, что говорит о возможности консервативного ведения беременности при СОАП в условиях специализированного центра, и у значительной части пациенток при данном осложнении монохориального многоплодия позволяет избежать рисков, связанных с выполнением внутриматочного оперативного вмешательства.

Средний срок родоразрешения в проведенном исследовании статистически значимо не различался в сравниваемых группах и составил 35,4 недель беременности. Высокая частота преждевременных родов определяет необходимость проведения динамической оценки длины цервикального канала с целью своевременного выявления ИЦН. В проведенном исследовании при выполнении ЛКСА после 25 недель беременности укорочение длины цервикального канала имело место уже на первой неделе после операции.

Во II группе у 2 пациенток при динамическом наблюдении имело место формирование многоводия, потребовавшего проведения амниоредукции с целью профилактики преждевременных родов. Следует отметить, что в одном из случаев многоводие формировалось за счет околоплодных вод плода-акардиуса. По данным H. Lee и соавторов (2007), формирование многоводия может быть обусловлено повышением уровня метаболизма плода-помпы [12]. Однако в данном случае увеличение количества околоплодных вод определялось повышенной мочепродукцией плода-акардиуса. При посмертной компьютерной томографии после

родов у плода-акардиуса выявлено наличие полностью сформированной мочевыделительной системы, получавшей кровоснабжение из основного магистрального сосуда тела плода. Данный феномен получил название «нефроакардиус» [13].

Основываясь на теории гемодинамического шунтирования, антенатальная гибель одного плода из монохориальной двойни в 18 % случаев может сочетаться с развитием тяжелых повреждений структур головного мозга у выжившего плода, что в последующем проявляется в значимых неврологических нарушениях у новорожденных [14]. По данным С. V. Guimaraes и соавторов (2011), при монохориальной беременности, осложненной СОАП, в 3 % случаев происходило формирование ишемического поражения головного мозга у плода-помпы вследствие спонтанной редукции плода-акардиуса [15]. В нашем исследовании в 5 случаях спонтанной редукции плода-акардиуса по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга плода-помпы ни в одном случае патологических изменений строения структур головного мозга выявлено не было. Данный факт может объясняться наличием при СОАП единого для двух плодов фетоплацентарного объема циркулирующей крови, что определяет отсутствие значимого перераспределения объема крови в системе гемодинамики этого плода после спонтанной остановки кровотока в магистральных сосудах тела и пуповине плода-акардиуса.

Особенности течения трехплодной беременности с монохориальным компонентом, осложненным СОАП, представлены в литературе описанием только единичных случаев [16, 17]. Отсутствие однородности и малая численность III группы определяет необходимость набора дополнительного числа наблюдений для определения оптимальной тактики ведения трехплодной беременности при СОАП. Однако анализ уже первых пяти наблюдений определил возможность положительного исхода беременности в отношении, как минимум, «независимого» третьего плода при использовании современных методов наблюдения.

Таким образом, выбор тактики ведения монохориальной беременности, осложненной синдромом обратной артериальной перфузии, является сложной клинико-диагностической задачей, которая может быть решена только в условиях специализированного перинатального центра, обладающего соответствующим диагностическим оборудованием и подготовленными кадрами, что обеспечивает возможность выполнения всего спектра антенатальных диагностических и внутриматочных лечебных вмешательств. Применение разработанного ал-

горитма диагностики и ведения монохориально-многоплодия, осложненного СОАП, позволяет достичь высоких показателей выживаемости плода-помпы при использовании как оперативной, так и консервативной тактики, тем самым кардинально снизить частоту перинатальных потерь при данном осложнении многоплодной беременности.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- van Gemert MJ, van den Wijngaard JP, Vandenbussche FP. Twin reversed arterial perfusion sequence is more common than generally accepted. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2015;103(7):641–643.
- Oliver ER, Coleman BG, Goff DA et al. Twin reversed arterial perfusion sequence: a new method of parabolic twin mass estimation correlated with pump twin compromise. *J Ultrasound Med.* 2013;32(12):2115–2123.
- Chaveeva P, Poon LC, Sotiriadis A et al. Optimal method and timing of intrauterine intervention in twin reversed arterial perfusion sequence: case study and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(4):267–279.
- Tan TY, Sepulveda W. Acardiac twin: a systematic review of minimally invasive treatment modalities. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(4):409–419.
- Pepe F, Teodoro MC, Luca C et al. Conservative management in a case of uncomplicated trap sequence: a case report and brief literature review. *J Prenat Med.* 2015;9(3-4):29–34.
- Sebire NJ, Wong AE, Sepulveda W. Minimally invasive management of twin reversed arterial perfusion sequence (TRAP). *Fet Mat Med Rev.* 2006;17(1):1–22.
- Gibson J, Cameron A. Complications of monochorionic twins. *Paediatr Child Health.* 2008;18(12):568–573.
- Lewi L, Valencia C, Gonzalez E et al. The outcome of twin reversed arterial perfusion sequence diagnosed in the first trimester. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(3):213.e1–4.
- Takano M, Murata S, Fujiwara M et al. Experience of fetoscopic laser photocoagulation and cord transection for twin-reversed arterial perfusion sequence. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(9):1326–1329.
- Pagani G, D'Antonio F, Khalil A et al. Intrafetal laser treatment for twin reversed arterial perfusion sequence: cohort study and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(1):6–14.
- Mone F, Devaseelan P, Ong S. Intervention versus a conservative approach in the management of TRAP sequence: a systematic review. *J Perinat Med.* 2016;44(6):619–629.
- Lee H, Wagner AJ, Sy E et al. Efficacy of radiofrequency ablation for twin-reversed arterial perfusion sequence. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(5):459.e1–4.
- Mikhailov AV, Shlykova AV, Romanovsky AN et al. TRAP-syndrome with specific nephron-acardius formation. *Akusherstvo i ginekologiya Sankt-Peterburga=Obstetrics and Gynaecology of Saint-Petersburg.* 2017;3:17–21. In Russian [Михайлов А.В., Шлыкова А.В., Романовский А.Н. и др. Нефроакардиус — специфическое проявление синдрома обратной артериальной перфузии. *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга.* 2017;3:17–21].
- Hillman SC, Morris RK, Kilby MD. Co-twin prognosis after single fetal death: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011;118(4):928–940.
- Guimaraes CV, Kline-Fath BM, Linam LE et al. MRI findings in multifetal pregnancies complicated by twin reversed arterial perfusion sequence (TRAP). *Pediatr Radiol.* 2011;41(6):694–701.
- Abbound P, Garnier R, Mansour G et al. Acardiac fetus in a triplet pregnancy: ultrasound pitfalls. A case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;89(1):75–80.
- López-Pérez R, Lorente M, Martínez-Uriarte J et al. Twin-reversed arterial perfusion sequence in a triple monochorionic pregnancy with two direct pump fetuses results in significant cyclic Doppler waveform. *Fetal Diagn Ther.* 2015;37(2):157–160.

Информация об авторах:

Шлыкова Анна Вячеславовна, врач родильного отделения СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17», заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии имени С. Н. Давыдова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России;

Романовский Артем Николаевич, врач родильного отделения СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17», ассистент кафедры репродуктивного здоровья женщин ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета СПбГУ;

Кузнецов Александр Александрович, врач родильного отделения СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17», аспирант кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Каштанова Татьяна Александровна, заведующий отделением пренатальной диагностики СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17»;

Кянксеп Инна Викторовна, врач отделения пренатальной диагностики СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17»;

Новикова Анастасия Владимировна, врач отделения пренатальной диагностики СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17»;

Мовчан Вероника Евгеньевна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии имени С. Н. Давыдова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России;

Савельева Анна Антоновна, врач отделения пренатальной диагностики СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17»;

Овсянников Филипп Андреевич, к.м.н., врач — акушер-гинеколог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Михайлов Антон Валерьевич, д.м.н., профессор, главный врач СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17»; заведующий кафедрой репродуктивного здоровья женщин ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России; главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Северо-Западного федерального округа Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Author information:

Shlykova Anna V., Doctor of the Maternity Ward, Maternity Clinic № 17; PhD Student of Obstetrics and Gynecology Department of S. N. Davydov, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Romanovsky Artem N., Doctor of the Maternity Ward, Maternity Clinic № 17, Assistant of Department of Women's Reproductive Health, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Assistant of Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg State University;

Kuznetsov Alexander A., Doctor of the Maternity Ward, Maternity Clinic № 17, PhD Student of Obstetrics and Gynecology Department of FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia;

Kashtanova Tatiana A., Head of the Department of Prenatal Diagnostics, Maternity Clinic № 17;

Kyanksep Inna V., Doctor of Department of Prenatal Diagnostics, Maternity Clinic № 17;

Novikova Anastasiia V., PhD, Doctor of Department of Prenatal Diagnostics of Maternity Clinic № 17;

Movchan Veronika E., Resident of Obstetrics and Gynecology Department of S. N. Davydov, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Savel'eva Anna A., MD, Doctor of Department of Prenatal Diagnostics, Maternity Clinic № 17;

Ovsiyannikov Filipp A., PhD, Obstetrician-Gynecologist, Almazov National Medical Research Centre;

Mikhailov Anton V., Dr. Sc., Professor, Chief of Maternity Clinic № 17, Chief of Department of Women's Reproductive Health, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Chief Obstetrician-Gynecologist of the Ministry of Health of the Russian Federation in Saint Petersburg and the North-West Federal District.

УСКОРЕНИЕ БИОДЕГРАДАЦИИ ПОЛИМЕРА НА ОСНОВЕ КОЛЛАГЕНА ПОСЛЕ АДСОРБЦИИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Майбородин И. В.¹, Хоменюк С. В.¹, Михеева Т. В.¹, Ярин Г. Ю.²,
Майбородина В. И.³, Вильгельми И. А.², Шевела А. И.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт химической биологии и фундаментальной медицины
Сибирского отделения Российской академии наук

²Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Новосибирский научно-исследовательский институт
травматологии и ортопедии им. Я. Л. Цивьяна» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

³Институт молекулярной патологии и патоморфологии
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Федеральный исследовательский центр фундаментальной
и трансляционной медицины»

Контактная информация:

Майбородин Игорь Валентинович,
ИХБФМ СО РАН,
пр. Ак. Лаврентьева, д. 8, г. Новосибирск,
Россия, 630090.
E-mail: imai@mail.ru

Статья поступила в редакцию 26.05.2019
и принята к печати 06.08.2019.

Резюме

Актуальность. В научной литературе явно недостаточно данных о взаимодействии коллагеновых материалов с живым организмом и о влиянии на этот процесс мультипотентных стромальных клеток (МСК). Имеются противоречия о деградации коллагена и развитии реакций инородного тела. Однако без учета таких результатов невозможно оценивать сроки полного лизиса подобных материалов, разрабатывать эффективные методы профилактики и лечения развивающихся осложнений. **Цель.** Изучить особенности деградации материала на основе коллагена при его имплантации с адсорбированными аутологичными мезенхимальными МСК костномозгового происхождения (АММСККП) в эксперименте. **Материалы и методы.** Методом световой микроскопии изучали в разные сроки состояние тканей вокруг имплантированной коллагеновой мембраны с адсорбированными АММСККП. **Результаты.** Численность сосудов и клеточных элементов в имплантированной без АММСККП коллагенового материала нарастает до 3 недели и остается на этом уровне до окончания наблюдения. Отличительными особенностями применения коллагеновой мембраны с адсорбированными АММСККП являются усиление васкуляризации и клеточной инфильтрации материала в первые 2 недели после операции. Такой эффект в дальнейшем приводит к более быстрой деградации всего имплантированного коллагена, в том числе и более плотных его участков, но не предотвращает образования многоядерных макрофагов со слившейся цитоплазмой. **Заключение.** В результате более выраженной васкуляризации и клеточной инфильтрации, причиной которых являются адсорбированные на поверхности коллагенового материала АММСККП, к 4 неделе весь имплантат разрушается и абсорбируется, а на его месте формируется плотная волокнистая соединительная ткань. Для внедрения в организм следует выбирать наиболее однородные коллагеновые материалы без отличающихся по плотности участков, так как медленно деградирующие фрагменты могут явиться причиной развития гранулематозного воспаления и неудачи самой процедуры имплантации.

Ключевые слова: мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, коллагеновый имплантат, воспаление, нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги, эритроциты, гранулемы инородного тела.

Для цитирования: Майбородин И.В., Хоменюк С.В., Михеева Т.В. и др. Ускорение биодegradации полимера на основе коллагена после адсорбции мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток в эксперименте. *Трансляционная медицина*. 2019;6(5):55–67.

////////////////////////////////////

THE ACCELERATION OF COLLAGEN BIODEGRADATION AFTER ADSORPTION OF MESENCHYMAL MULTIPOTENT STROMAL CELLS IN EXPERIMENT

Maiborodin I. V.¹, Khomenyuk S. V.¹, Mikheeva T. V.¹, Yarin G. Yu.²,
Maiborodina V. I.³, Vilgelmi I. A.², Shevela A. I.¹

Corresponding author:
Maiborodin Igor V.,
ICBFM SB RAS,
Lavrentiev Ave., 8, Novosibirsk, Russia,
630090.
E-mail: imai@mail.ru

¹Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

²Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics named after Y. L. Tsivyan

³Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology of Federal State Budget Scientific Institution Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine

Received 26 May 2019; accepted
06 August 2019.

////////////////////////////////////

Abstract

Background. The scientific literature contents clearly not enough data at interaction of collagen materials with a living organism and about influence of multipotent stromal cells (MSC) on this process. There are controversies about the collagen degradation and the development of foreign body reactions. However, without account these results, it is impossible to estimate the timeframes for complete lysis of such materials, to progress effective methods for the prevention and treatment of developing complications. **Objective.** To study the features of the collagen-based material degradation after implantation with adsorbed autologous mesenchymal MSC of bone marrow origin (AMMSCBMO) in the experiment. **Design and methods.** In different times the condition of tissues around the implanted collagen membrane with adsorbed AMMSCBMO was studied by method of light microscopy. **Results.** The number of vessels and cellular elements in the collagen material implanted without AMMSCBMO increases to 3 weeks and remains at this level until the end of the observation. A distinctive features of the use of collagen membrane with adsorbed AMMSCBMO are increased vascularization and cellular infiltration of the material in the first 2 weeks after surgery. This effect further leads to a more rapid degradation of all implanted collagen, including its more dense parts, but does not prevent the formation of multinuclear macrophages with fused cytoplasm. **Conclusion.** As a result of more significant vascularization and cellular infiltration caused by AMMSCBMO adsorbed on the surface of the collagen material, to the 4th week the entire implant is full destroyed and absorbed, and dense fibrous connective tissue is formed in its place. For the implantation into the body, one should choose the most homogeneous collagen materials, without areas of different density, as slowly degrading fragments can cause the development of granulomatous inflammation and the failure of the implantation procedure.

Key words: multipotent mesenchymal stromal cells, collagen implant, inflammation, neutrophils, lymphocytes, macrophages, erythrocytes, foreign body reaction.

For citation: Maiborodin IV, Khomenyuk SV, Mikheeva TV et al. The acceleration of collagen biodegradation after adsorption of mesenchymal multipotent stromal cells in experiment. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2019;6(5):55–67. (In Russ.)

Список сокращений: АММСККП — аутологичные мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки костномозгового происхождения, МСК — мультипотентные стромальные клетки.

Введение

Особое место среди биополимеров, используемых для создания имплантатов, занимают биодеградируемые материалы, которые разрушаются быстро и без остатков. Интересными для практической медицины являются изделия из коллагена в большой мере из-за их механической прочности и в то же время легкости сгибания, упругости, значительной биосовместимости, полной и быстрой абсорбции.

Согласно опубликованным результатам, коллагеновые материалы должны быть прочными, деградируемыми и в то же время тонкими. Продолжительная деградация может явиться причиной инкапсуляции, а не абсорбции изделия. Малый диаметр волокон в сочетании с их выраженной поперечной связанностью может быть причиной высокой прочности и одновременно быстрой деградации коллагенового материала. Скорость деструкции не зависит от толщины волокон и количества поперечных сшивок между ними, но от этих показателей зависит прочность изделия [1]. Однако по другим данным, формирование большого числа поперечных связей между коллагеновыми волокнами в результате альдегидного воздействия способствует развитию типичных реакций на инородное тело после имплантации [2, 3, 4].

Материал, созданный на основе коллагена I типа, van M. J. Amerongen и соавторы (2006) имплантировали в миокард мыши [5]. Наиболее выраженная инфильтрация нейтрофилами и макрофагами, а также васкуляризация были найдены уже через 2 недели. К этому сроку большинство нейтрофилов было сконцентрировано вокруг волокон изделия, но обнаружили деструкцию только небольших фрагментов коллагена. На таких участках была найдена активация матриксной металлопротеиназы-8, что свидетельствует о ферментативной деструкции коллагена нейтрофильной коллагеназой. Максимальное разрушение внедренного коллагена было отмечено только к 70 дню.

Между тем, научные публикации свидетельствуют о возможности инкапсуляции в тканях организма абсорбируемых шовных материалов и развития гранулематозных реакций на их имплантацию [6, 7]. Также в литературе есть данные, косвенно подтверждающие возможность развития некоторых нежелательных реакций на внедрение коллагеновых материалов в особых условиях [3, 4, 8].

Некоторые работы вообще отвергают возможность фагоцитоза коллагена из изделий макрофагами и сообщают о необходимости для макрофагального лизиса особых методов обработки таких материалов (например, формирование большого числа поперечных связей между коллагеновыми волокнами в результате альдегидного воздействия): в таких случаях все-таки существует вероятность развития процессов, сходных с реакциями на инородное тело. Авторы сообщают, что механизм фагоцитоза коллагена, действующий при макрофагальных реакциях на инородное тело, сопоставим с механизмом внутриклеточной деградации коллагена фибробластами, наблюдаемым в физиологических условиях. В связи с этим присутствие значительного количества сначала нейтрофилов, а затем — макрофагов, способствует более быстрой абсорбции подобных материалов [3, 4].

Коллагеновые матрицы или скаффолды очень часто используют для доставки МСК в организм. Практически все публикации, посвященные использованию коллагена в качестве матриц для МСК, отмечают хорошее взаимодействие между биополимером, клетками и организмом [9, 10]. При имплантации для реконструкции ткани МСК очень быстро погибают, поскольку на них воздействуют неспецифические сигналы воспаления, генерируемые в среде раны и в ответ на любое имплантированное инородное тело [11, 12]. МСК, выращенные на компоненте внеклеточного матрикса Tenascin-C и коллагене I типа (так как Tenascin сам по себе является антиадгезивным), показали преимущество в выживаемости в присутствии FasL [11].

Таким образом, в научной литературе явно недостаточно данных о взаимодействии коллагеновых материалов с живым организмом, особенно о влиянии на этот процесс МСК. Имеются противоречия о деградации коллагена с развитием реакций инородного тела. Однако без учета таких результатов невозможно оценивать сроки полного лизиса подобных материалов, разрабатывать эффективные методы профилактики и лечения развивающихся осложнений. В связи с вышеизложенным была поставлена **цель исследования:** изучить особенности деградации материала на основе коллагена при его имплантации с адсорбированными АММСККП в эксперименте.

Материалы и методы

В экспериментах были использованы самцы крыс линии Wag весом 180–200 г и возрастом 6 месяцев. Все исследования проводили с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных», все манипуляции

осуществляли под общим ингаляционным эфирным наркозом.

АММСККП получали и культивировали в соответствии с нашими прошлыми работами [13, 14, 15, 16, 17].

В качестве коллагенового материала использовали стерильные мембраны «Коллост» $60 \times 50 \times 1,5$ мм (ООО «БиоФАРМАХОЛДИНГ», Россия), приобретенные в розничной аптечной сети. Непосредственно перед операцией из коллагеновой мембраны вырезали прямоугольные фрагменты 5×5 мм, которые погружали в суспензию АММСККП на 2 часа для пассивной адсорбции в связи с тем, что АММСККП, как и клеточные элементы других перевиваемых клеточных культур, прикрепляются к любому твердому субстрату [18, 19].

Под общим ингаляционным эфирным наркозом, в условиях чистой операционной, при соблюдении правил асептики и антисептики, после обработки кожи спиртом, скальпелем с одноразовым сменным лезвием производили разрез кожи длиной 1,5–2 см на спине животного между лопатками. Область лопатки была выбрана вследствие того, что здесь достаточно выраженная подкожная клетчатка сочетается с легкостью доступа, кроме того, далее животное не сможет преждевременно избавиться от швов. Тупым способом под кожей формировали канал длиной не менее 2 см от места разреза в сторону правой лопатки. В этот канал вводили стерильный фрагмент коллагеновой мембраны, затем послойно ушивали рану непрерывными викриловыми швами и снова обрабатывали кожу спиртом. Коллагеновая мембрана с АММСККП была имплантирована в сформированный канал для того, чтобы избежать влияния шовного материала и поврежденной кожи на воспалительный процесс в области полимера [17].

В качестве контроля рассматривали животных с внедрением коллагена без предварительной адсорбции АММСККП. В каждой группе было 12 животных. Животных выводили из эксперимента через 1; 2; 3 и 4 недели после имплантации. Всего использовано 96 крыс. Морфометрический анализ через 7 дней от начала эксперимента не проводили, так как визуальные результаты показали, что до 2 недель после имплантации клеточные элементы и сосуды содержатся в основном на периферии коллагенового материала, только к исходу 2 недели единичные клетки и сосуды появляются в центральных областях коллагеновой мембраны.

Биоптированную коллагеновую мембрану вместе с окружающей клетчаткой или только ткани на месте имплантированного коллагена (в конце наблюдения) фиксировали в 4 %-ом растворе па-

раформальдегида на фосфатном буфере (рН 7,4) не менее 24 часов, обезвоживали в градиенте этанола возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в гистопласт. Гистологические срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, изучали при увеличении светового микроскопа Axioimager M1 (Zeiss, Германия) до 1200 раз.

С целью исследования структурной организации тканей вокруг и на месте коллагенового материала проводили измерения изображений, полученных при помощи цифровой видеокамеры — микроскопа, на экране компьютера с использованием программного обеспечения морфологического модуля Axiovision (Zeiss, Германия). При использовании объектива с увеличением $\times 10$ для определения объема тканей вокруг имплантированного полимера конечная площадь тестового прямоугольника была равна $5,6 \times 10^6$ мкм² (стороны 2800×2000 мкм), при подсчете клеток (применение объектива с увеличением $\times 40$) — $8,75 \times 10^4$ мкм² (стороны 350×250 мкм). С каждого среза проводили 3–5 измерений в связи с рекомендациями, что для рандомизированного исследования достаточно 3 срезов [20]. На случайных срезах через коллагеновую мембрану с окружающими тканями определяли процент от площади среза сосудов, клеточных элементов, имплантированного коллагена и синтезированного на его месте собственного межклеточного матрикса. Сама коллагеновая мембрана и собственный межклеточный матрикс соединительной ткани, формирующейся на месте указанного объекта и, скорее всего, с использованием его компонентов, содержат много коллагеновых волокон, поэтому на гистологических срезах их трудно различить. В связи с этим при определении площади среза подсчитывали как одну группу — коллагеновый материал и свое собственное, вновь синтезированное, межклеточное вещество. Кроме того, определяли численную плотность всех клеточных элементов на площади 10^5 мкм² и процент отдельных клеток (лимфоцитов, нейтрофилов, эритроцитов и макрофагов) от всего количества.

Статистическую обработку результатов проводили на прикладной статистической программе MS Excel 7.0 (Microsoft, USA), получали среднее арифметическое и стандартное отклонение. Достоверность различий сравниваемых средних величин определяли на основании критерия Стьюдента. Достоверным считали различие между сравниваемыми рядами с уровнем доверительной вероятности 95 % и выше. При расчетах учитывали, что распределение исследуемых признаков было близким к нормальному.

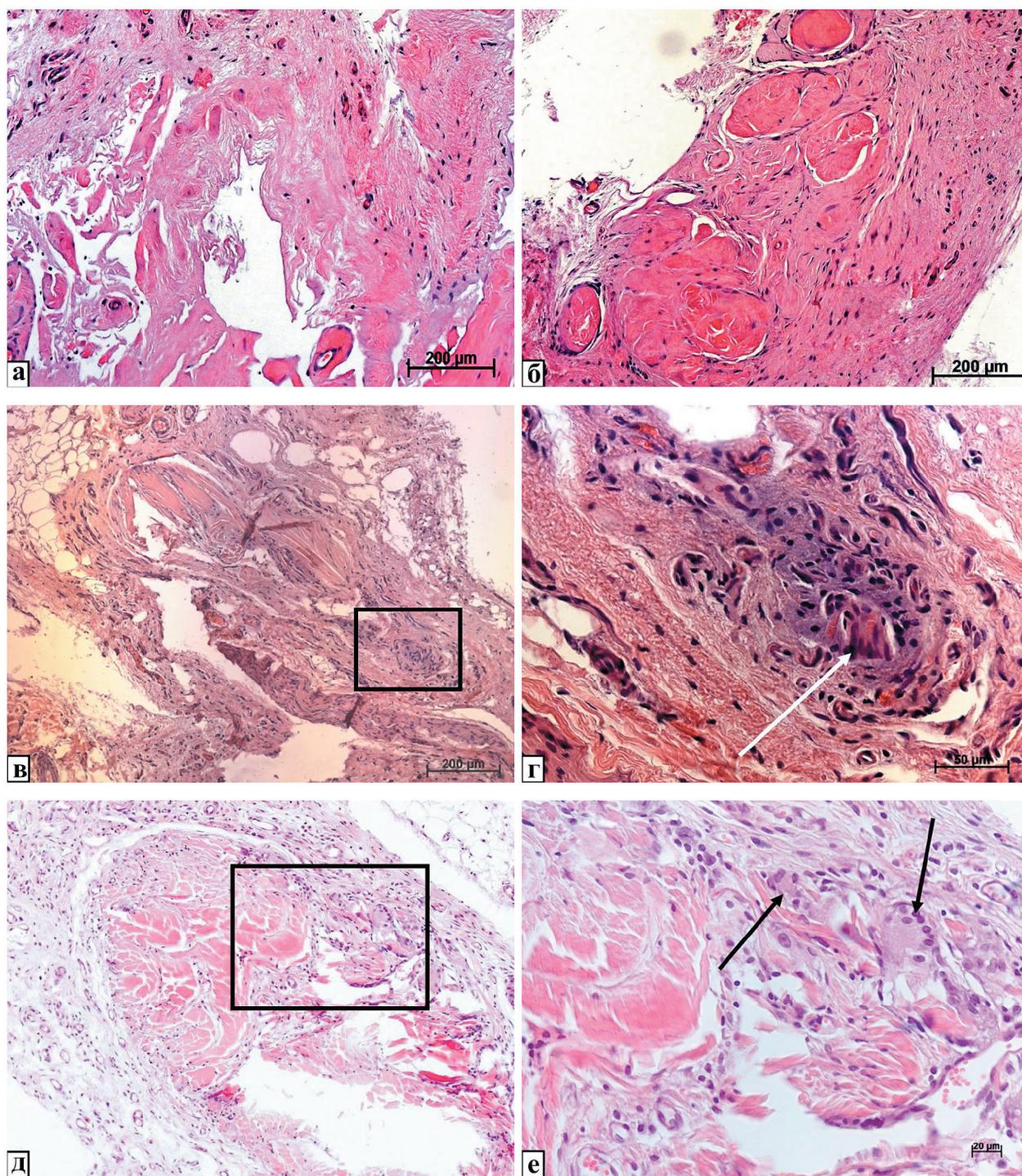


Рис. 1. Коллагеновая мембрана в различные сроки после имплантации в подкожно-жировую клетчатку крыс без АММСККП; окраска гематоксилином и эозином:

а, б — через 2 недели весь имплантат инфильтрирован клеточными элементами и содержит много сосудов, фрагментация коллагенового материала с формированием псевдокист, имеются участки, отличающиеся от основной массы по структуре, окраске, выраженности васкуляризации и клеточной инфильтрации; *в, г* — спустя 3 недели происходит разволокнение биополимера, его структура неоднородна, клеточная инфильтрация и васкуляризация нарастают, формируются гранулемы инородных тел с образованием многоядерных макрофагов со слившейся цитоплазмой и коллагеновым материалом внутри (стрелка); *д, е* — на 4 неделе продолжается деструкция более плотных фрагментов коллагена с образованием гранул инородного тела (стрелки), расположенных рядом в соединительной ткани, сформированной на месте уже лизированных участков имплантата

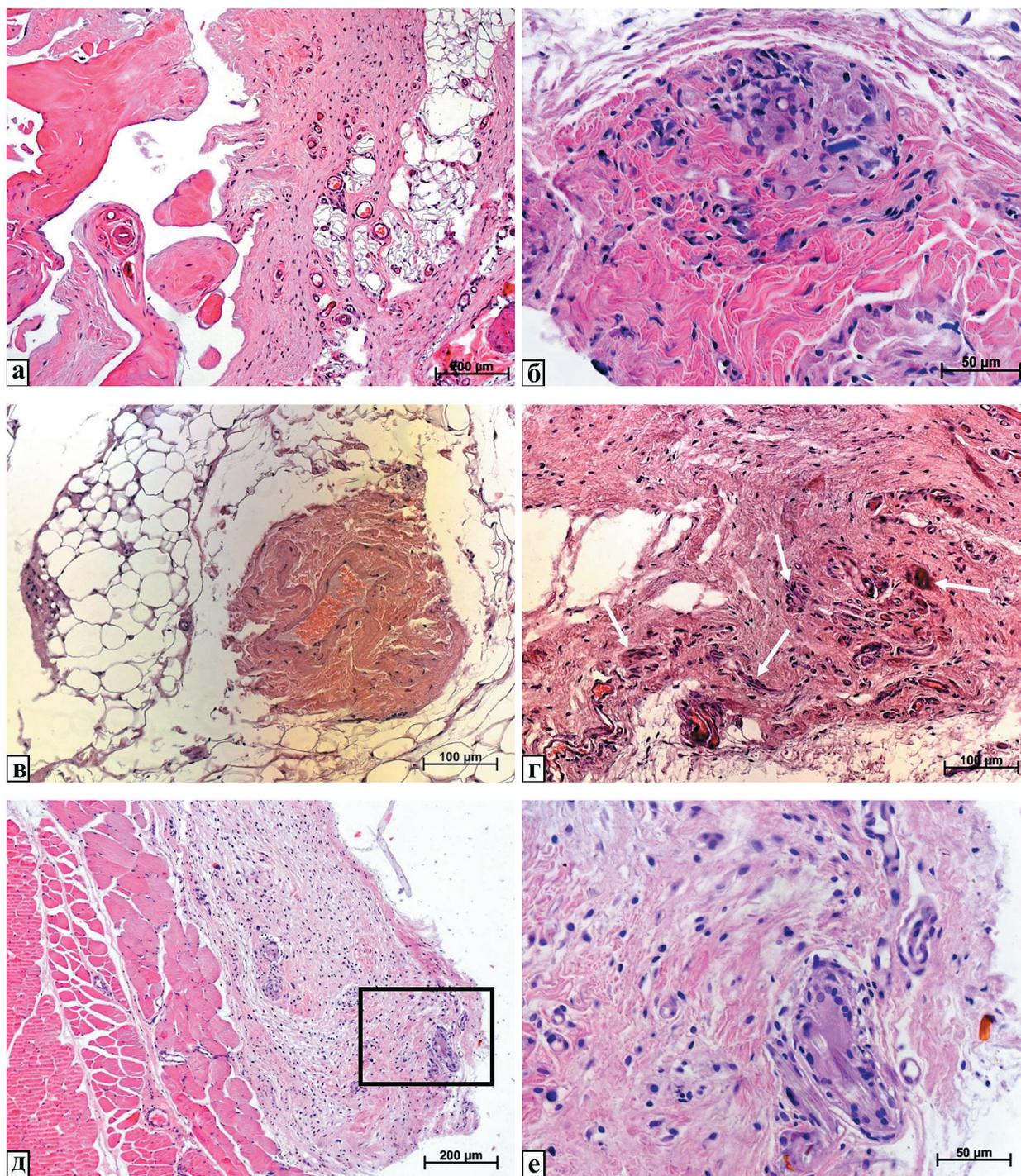


Рис. 2. Коллагеновый материал с адсорбированными АММСККП на разные даты эксперимента после имплантации в подкожно-жировую клетчатку крыс; окраска гематоксилином и эозином:

a, б — ко 2 неделе после операции среди структур имплантата формируются гранулемы инородного тела, выраженность васкуляризации и клеточной инфильтрации, степень разволокнения и деградации мембраны выше, но также образуются псевдокисты, присутствуют эозинофильные гомогенные депозиты коллагена без сосудов и клеток; *в, г* — через 3 недели имплантат значительно уменьшен в размерах, происходит разволокнение и почти полная деградация остатков внедренного коллагена, отсутствуют четкие различия между имплантированным материалом и сформированной на его месте плотной волокнистой соединительной тканью, в толще которой присутствуют гигантские клетки инородных тел (стрелки); *д, е* — спустя 4 недели внедренный коллаген полностью замещен плотной волокнистой соединительной тканью, в которой содержатся гранулемы инородных тел с имплантированным материалом внутри, значительно уменьшены васкуляризация и клеточная инфильтрация тканей

Результаты

Визуальные особенности биодеградации коллагеновой мембраны после имплантации с адсорбированными АММСККП

Спустя 1 неделю после имплантации коллагеновой мембраны в тканях под кожей присутствовал практически гомогенный эозинофильный бесструктурный материал, легко отделяющийся от подкожно-жировой клетчатки. Иногда коллагеновое изделие было частично разволокнено. По границам этот материал был окружен тонким слоем рыхлой волокнистой соединительной ткани. На периферии коллагенового материала уже были найдены диффузная инфильтрация крупными клеточными элементами и небольшие тонкостенные сосуды с оболочкой из одного слоя клеток. В качестве отличий, обусловленных адсорбцией АММСККП, необходимо отметить визуально значительно более выраженную васкуляризацию края коллагеновой мембраны, причем часто молодые сосуды с широким просветом и тонкими стенками были расположены обширными группами.

На 2 неделе стала заметна фрагментация коллагенового материала. Из имплантированной мембраны были сформированы крупные депозиты коллагена с разной интенсивностью окрашивающиеся эозином. Между такими депозитами проходили тяжи с клеточными элементами и кровеносными сосудами, последние часто располагались группами. Общим практически для всех наблюдений являлось обнаружение обширных псевдокист с оптически прозрачным содержимым (рис. 1, а, б; 2, а, б).

Визуально результатом адсорбции АММСККП на коллагеновой мембране по-прежнему являлось более высокое число сосудов. Кроме этого можно было отметить большую степень деградации полимера, в том числе и его более плотных депозитов (рис. 2, а, б). Также необходимо обратить внимание на инфильтрацию плотных депозитов коллагенового материала макрофагами и формирование из них многоядерных клеточных элементов и гранул инородного тела (рис. 2, б). Не исключено, что для образования соединительнотканых компонентов этих гранул используется материал коллагенового имплантата.

Через 3 недели усилилась клеточная инфильтрация и васкуляризация деградирующих участков коллагенового материала, тогда как на бесклеточных депозитах стало заметно разволокнение полимера: его волокна отходили друг от друга. Образование капсулы вокруг коллагеновой мембраны отмечено не было, но в подвергающихся деструкции частях имплантата присутствовали разные по размерам гранулы инородных тел, иногда

в них можно было отметить более плотные эозинофильные частицы коллагена. Псевдокисты на этот срок уже не были найдены ни в одном наблюдении (рис. 1, в, г; 2, в, г).

После внедрения коллагеновой мембраны с адсорбированными АММСККП было найдено, что оставшиеся фрагменты коллагенового материала значительно меньше по размерам, в них практически отсутствуют плотные бесклеточные депозиты. Оставшиеся фрагменты имплантата более-менее равномерно инфильтрованы клеточными элементами и васкуляризованы, в некоторых случаях такие фрагменты похожи на плотную волокнистую соединительную ткань, фактически рубец, сформированный на месте хирургического разреза (рис. 2, в, г).

К 4 неделе после имплантации коллагеновой мембраны без АММСККП в клетчатке еще присутствовали небольшие бесклеточные эозинофильные депозиты, инфильтрованные по периферии макрофагами. Капсул вокруг таких объектов не было. Также в этой группе крыс содержались разные по размерам гранулы инородного тела, расположенные как рядом с такими депозитами, так и в плотной волокнистой соединительной ткани, сформировавшейся на месте лизированной коллагеновой мембраны (рис. 1, д, е).

На фоне применения коллагена с адсорбированными АММСККП все место имплантированного материала занимала плотная волокнистая соединительная ткань, в ней присутствовали небольшие гранулы, но бесклеточные эозинофильные структуры найдены не были. Объем такой соединительной ткани был намного меньше, чем объем внедренного коллагена. Васкуляризация и клеточная инфильтрация, в том числе и макрофагальная, по сравнению с прошлыми сроками и результатами имплантации коллагеновой мембраны без АММСККП стали значительно меньше. Основное место в цитограмме клеточных элементов занимали фибробласты и лимфоциты. Но в этой соединительной ткани по-прежнему присутствовали небольшие гранулы, состоящие из гигантских клеток инородных тел и мелких фрагментов нелизированного чужеродного материала (рис. 2, д, е).

Морфометрические результаты изучения эффектов адсорбции АММСККП на имплантацию коллагенового материала

После имплантации коллагеновой мембраны без АММСККП объемная плотность кровеносных сосудов в материале через 3 и 4 недели после операции стала больше в 2,1 и 2,4 раза соответственно, чем на 2 неделе. Процент оставшегося коллагенового материала и молодого, вновь синтезированно-

го межклеточного матрикса к 3 и 4 неделям после имплантации без АММСККП был статистически значимо меньше на 47,5 и 43,6 %, соответственно, чем на 2 неделе (табл. 1; рис. 1, 2).

В качестве результатов применения клеточных технологий можно отметить, что относительная площадь на срезе кровеносных сосудов на 3 неделе после хирургического вмешательства была больше на 73,3 %, а к 4 — наоборот, меньше в 2,4 раза, чем на аналогичные сроки после внедрения коллагеновой мембраны без АММСККП. Объем оставшегося коллагенового материала и вновь синтезированного межклеточного матрикса на 4 неделе после имплантации был статистически значимо больше на 34,7 % по сравнению с указанной датой после имплантации коллагенового материала без использования клеточных технологий (табл. 1, 2; рис. 1, 2).

На фоне внедрения коллагеновой мембраны без АММСККП численная плотность всех клеток в имплантате через 3 и 4 недели после операции стала больше в 2,8 и 2,7 раза соответственно, чем на 2 неделе (табл. 1; рис. 1, 2).

Процент лимфоцитов спустя 4 недели после хирургического вмешательства уменьшился на 34,2 % относительно 2 недели. Абсолютное количество этих лейкоцитов к 3 неделе после операции возросло в 2,3 раза по сравнению со 2 неделей (табл. 1).

Относительное содержание нейтрофилов через 3 и 4 недели после операции стало меньше на 84,3 % и в 2,4 раза соответственно, чем на 2 неделе (табл. 1).

Процент и численная плотность эритроцитов через 4 недели после имплантации коллагеновой мембраны без АММСККП стали больше в 3,6 и 9,1 раза соответственно относительно 2 недели (табл. 1).

Относительное количество макрофагов на 2 неделе было меньше на 72,1 % и в 2,2 раза соответственно по сравнению с 3 и 4 неделями; при этом к 4 неделе величина значения этого показателя стала выше на 25,3 %, чем на 3 неделе. Число фагоцитов на единице площади среза через 3 и 4 недели после операции возросло в 4,8 и 5,8 раза соответственно относительно состояния на 2 неделе (табл. 1).

Начиная с 3 недели в коллагеновом материале появляются гигантские клетки инородных тел (табл. 1, рис. 1, з, д). Чаще всего такие клеточные формы были расположены возле оставшихся нелизированными гомогенных коллагеновых депозитов, интенсивно окрашивающихся эозином (рис. 1, з, д), для лизиса которых и сливается цитоплазма рядом расположенных макрофагов.

В качестве эффекта применения АММСККП можно отметить, что численная плотность всех клеточных элементов на 2 неделе после импланта-

ции была больше на 49,8 %, а на 4 неделе, наоборот, меньше в 2,7 раза, чем на аналогичные сроки после внедрения коллагеновой мембраны без АММСККП (табл. 1, 2; рис. 1, 2).

Процент лимфоцитов через 3 недели был меньше на 44,5 %, а на 4 неделе уже выше на 43,7 % относительно соответствующих дат после имплантации коллагеновой мембраны без АММСККП (табл. 1, 2).

Количество нейтрофилов на единице площади среза к 4 неделе после операции было ниже в 2,8 раза, чем на указанную точку после имплантации коллагенового материала без использования АММСККП (табл. 1, 2).

Относительное и абсолютное число эритроцитов на 2 неделе после имплантации было больше в 3,1 и 4,6 раза соответственно, а на 4 неделе, наоборот, меньше в 2,5 и 6,3 раза также соответственно, чем на аналогичные сроки после имплантации коллагенового материала без АММСККП (табл. 1, 2).

Процентное содержание макрофагов на 2 и 3 неделях после имплантации было больше на 54,4 % и 53,4 % соответственно, а на 4 неделе, наоборот, меньше на 40,3 %, чем на аналогичные сроки после внедрения коллагеновой мембраны без АММСККП. Количество таких фагоцитов на единице площади среза через 2 недели было больше в 2,3 раза, а на 4 неделе уже ниже в 3,7 раза относительно соответствующих дат после имплантации коллагеновой мембраны без АММСККП (табл. 1, 2).

В этой группе животных уже к 2 неделе в коллагеновой мембране формируются гигантские клетки инородных тел (рис. 2, б), которые там можно было найти и на другие сроки, вплоть до конца эксперимента (рис. 2, з, д, е). И хотя на 4 неделе остатки Коллоста уже исчезают из места имплантации, в плотной волокнистой соединительной ткани, фактически рубце, на месте имплантированного коллагена все еще присутствуют гранулемы с инородным материалом внутри (табл. 2; рис. 2, д, е).

Обсуждение

Разрушение коллагеновой мембраны начинается с ее периферии. Ко 2 неделе клеточные элементы и сосуды появляются и в центре изделия. Так как лизис коллагенового материала, в том числе и более плотных фрагментов, идет с краев и очень быстро, капсула не успевает образовываться, но какое-то подобие капсулы транзиторно образуется вокруг более плотных и потому медленно деградирующих фрагментов коллагена.

Сразу после внедрения коллагеновый материал окружается кровью и фибрином: реакция на травму тканей при хирургическом вмешательстве в процессе имплантации. Далее кровяной сгусток инфильтри-

Таблица 1. Структурная организация коллагеновой мембраны, имплантированной без АММСККП ($S \pm \sigma$)

Параметр	Срок после имплантации		
	2 недели	3 недели	4 недели
	1	2	3
Кровеносные капилляры, A_A	$2,87 \pm 0,915^{2,3}$	6 ± 1^1	$6,93 \pm 0,961^1$
Имплантированный коллаген и межклеточный матрикс, A_A	$80,7 \pm 2,09^{2,3}$	$54,7 \pm 2,58^1$	$56,2 \pm 2,14^1$
Численная плотность клеток, N_A	$203 \pm 32^{2,3}$	$560 \pm 98,6^1$	540 ± 106^1
Лимфоциты, %	$55,7 \pm 4,4^3$	$47,4 \pm 4,56$	$41,4 \pm 3,56^1$
то же, N_A	$113 \pm 20,8^2$	$263 \pm 39,6^1$	$226 \pm 58,6$
Нейтрофилы, %	$19,9 \pm 3,01^{2,3}$	$10,8 \pm 2,27^1$	$8,2 \pm 1,74^1$
то же, N_A	$40,56 \pm 9,97$	$60,4 \pm 16,3$	$43,2 \pm 7,3$
Эритроциты, %	$1,27 \pm 1,03^3$	$3,27 \pm 1,16$	$4,53 \pm 1,13^1$
то же, N_A	$2,65 \pm 2,19^3$	$18,8 \pm 8,78$	$24 \pm 5,53^1$
Макрофаги, %	$14,7 \pm 1,54^{2,3}$	$25,3 \pm 1,63^{1,3}$	$31,7 \pm 2,64^{1,2}$
то же, N_A	$29,6 \pm 4,89^{2,3}$	$143 \pm 30,7^1$	$171 \pm 40,2^1$

Примечания: A_A — относительная площадь структур на срезе (%); N_A — численная плотность клеток на 10^5 мкм² площади среза; ^{1, 2, 3} — номер колонок, с данными которых представленное значение имеет статистически значимое отличие ($p \leq 0,05$).

руется лейкоцитами (лизис фибрина и эритроцитов) и фибробластами (синтез коллагена и формирование соединительнотканного рубца на месте поврежденных при операции тканей). Согласно данным литературы, возможна аккумуляция вокруг волокон имплантированного коллагена фагоцитов и лизис ими фрагментов волокон коллагенового материала [5].

По-видимому, по мере лизиса кровяного сгустка фибробласты и лейкоциты, в том числе макрофаги, постепенно разжижают [5] за счет экзоцитоза лизосомальных ферментов и край имплантированного коллагенового материала, а затем мигрируют в таком образом подготовленную ткань. Далее, по мере лизиса коллагена и за счет амёбовидного движения, лейкоциты и, скорее всего, фибробласты продвигаются к центру имплантированного объекта.

Кроме того, АММСККП продуцируют большой объем различных факторов роста сосудов [21, 22], и таким образом стимулируется рост сосудов сначала в кровяной сгусток вокруг коллагеновой мембраны и затем — на периферию и в центр собственно коллагенового материала. Другие авторы также отмечают активный ангиогенез в области

имплантированного инородного тела [23, 24]. Следует учитывать, что разжижение, разволокнение коллагена ферментами лейкоцитов облегчает прорастание сосудов, а васкуляризация в свою очередь облегчает выход из сосудистого русла лейкоцитов и создает условия для клеточной инфильтрации внедренного объекта и его разрушения лейкоцитами. Сначала молодые сосуды, в том числе и в грануляционной ткани, несмотря на широкий просвет, имеют очень тонкую стенку, состоящую из одного ряда клеточных элементов.

В качестве отличий, обусловленных адсорбцией АММСККП, необходимо отметить визуально значительно более выраженную васкуляризацию. Возможно, что в условиях тканевой гипоксии происходит стимуляция направления дифференцирования адсорбированных на коллагене АММСККП в сторону клеточных элементов сосудистых оболочек: эндотелиоцитов и перицитов [13]. В литературе есть достаточно много данных об усилении роста сосудов, в том числе и раневых грануляций, в результате использования клеточных технологий [14, 15]. В частности, M. Alhag и соавторы (2011) отмечают ускорен-

Таблица 2. Структурная организация коллагеновой мембраны, имплантированной после адсорбции АММСККП ($S \pm \sigma$)

Параметр	Срок после имплантации		
	2 недели	3 недели	4 недели
	1	2	3
Кровеносные капилляры, A_A	$3,2 \pm 1,21^2$	$10,4 \pm 1,3^{1,3*}$	$2,93 \pm 1,03^{2*}$
Имплантированный коллаген и межклеточный матрикс, A_A	$77,1 \pm 2,09^2$	$53,3 \pm 2,41^{1,3}$	$75,7 \pm 2,09^{2*}$
Численная плотность клеток, N_A	$304 \pm 32,2^{2,3*}$	$527 \pm 103^{1,3}$	$203 \pm 37,9^{1,2*}$
Лимфоциты, %	$48,1 \pm 3,35^{2,3}$	$32,8 \pm 5,2^{1,3*}$	$59,5 \pm 3,91^{1,2*}$
то же, N_A	$146 \pm 16,9$	$172 \pm 42,3$	$120 \pm 19,7$
Нейтрофилы, %)	$14,3 \pm 2,92^3$	$9,07 \pm 1,67$	$7,67 \pm 1,45^1$
то же, N_A	$43,6 \pm 9,94^3$	$47,7 \pm 13,7^3$	$15,5 \pm 3,52^{1,2*}$
Эритроциты, %	$4 \pm 0,845^{3*}$	$4,33 \pm 0,976^3$	$1,8 \pm 0,676^{1,2*}$
то же, N_A	$12,2 \pm 2,93^{3*}$	$22,9 \pm 7,63^3$	$3,8 \pm 1,82^{1,2*}$
Макрофаги, %	$22,7 \pm 2,13^{2*}$	$38,8 \pm 3,38^{1,3*}$	$22,6 \pm 2,26^{2*}$
то же, N_A	$68,9 \pm 9,91^{2*}$	$205 \pm 46,1^{1,3}$	$46,3 \pm 11,5^{2*}$

Примечания: A_A — относительная площадь структур на срезе (%); N_A — численная плотность клеток на 10^5 мкм² площади среза; ^{1, 2, 3} — номер колонок, с данными которых представлено значение имеет статистически значимое отличие ($p \leq 0,05$); * — величины, достоверно отличающиеся от соответствующих у животных после имплантации без АММСККП ($p \leq 0,05$).

ный рост сосудов именно после имплантации МСК на коллаген-гликозаминогликановых матрицах для заживления костных дефектов [25]. Следует учитывать и более длительное существование АММСККП, внесенных в рану вместе с коллагеном [11].

Скорее всего, наблюдаемое через 2 недели усиление васкуляризации лизируемого коллагенового материала в результате адсорбции на нем АММСККП облегчает миграцию лейкоцитов и способствует более выраженной клеточной инфильтрации имплантата. Необходимо отметить, имплантированные на коллагеновой мембране АММСККП сами по себе могут стимулировать миграцию макрофагов из-за определенной антигенности [16], скорее всего, приобретенной в процессе культивирования или трансфицирования [26]. Разрушаясь, АММСККП также стимулируют миграцию иммунокомпетентных клеток к своему детриту [16]. За счет всего этого в коллагеновой мембране возрастает содержание клеток.

Лейкоциты, в том числе и макрофаги, фагоцитируют и лизируют не только детрит АММСККП, но и коллагеновую матрицу, на которой эти кле-

точные элементы были внесены в организм, в том числе и ее более плотные участки. Это также способствует более быстрой деградации коллагеновой мембраны, ускоряет и облегчает прорастание сосудов и миграцию других клеточных элементов, таких как фибробласты. В любом случае увеличение количества клеточных элементов в коллагеновой мембране после его имплантации с адсорбированными АММСККП является положительным явлением, свидетельствующим об ускорении абсорбции внедренного материала [3, 4].

Усиленная васкуляризация, скорее всего, и является основной причиной появления большого числа эритроцитов в тканях сразу после операции вследствие несовершенства стенок молодых сосудов, а также постепенного замещения в них клеточных элементов, дифференцировавшихся из введенных извне АММСККП, собственными клетками реципиентного организма [16].

По-видимому, депозиты коллагена, найденные на 2 неделе, которые более интенсивно красились эозином и не содержали или содержали очень мало

клеточных элементов, связаны с изначально неоднородным по плотности или количеству поперечных сшивок полимером. Скорость деструкции коллагеновых материалов зависит, согласно литературным данным, от выраженности поперечных связей между волокнами [1], и те участки, где таких сшивок много, более устойчивы к лизису ферментами фагоцитов и, соответственно, в них медленнее мигрируют лейкоциты, медленнее прорастают сосуды, и такие оставшиеся депозиты более протяженное время остаются нелизированными. В литературе есть данные об отсутствии полной деградации имплантированных объектов на основе коллагена в течение длительных сроков, когда наблюдали случаи отграничения плотных фрагментов коллагенового материала иммунокомпетентными клетками, среди которых было значительное число лимфоцитов, и даже капсулой [2, 3, 4, 6, 7, 27].

Не исключено, что образовавшиеся в результате энзиматического лизиса волокон коллагена такими ферментами, как коллагеназы, кетапсины и металлопротеиназы [5, 27], продукты деградации обладают осмолярностью, отличной от окружающих тканей, и вследствие чего в таких местах происходит выпот жидкой части крови из сосудов, которые к тому же имеют тонкие стенки. В результате этого и формируются обширные псевдокисты.

На срок в 3 недели продолжается деградация имплантированного коллагенового материала, скорее всего, в основном деструкция его идет за счет лизиса макрофагами с последующей абсорбцией гидролизата в сосудистое русло. И только более плотные фрагменты коллагеновой мембраны подвергаются разрушению с инициацией гранулематозного воспаления и формированием многоядерных макрофагов со слившейся цитоплазмой — гигантских клеток инородных тел. Возможно, что сразу после имплантации коллагена его лизис идет успешно без слияния макрофагов, но далее остаются более плотные фрагменты коллагена, которые на срезах выглядят как гомогенные эозинофильные депозиты. И именно для лизиса и фагоцитоза таких трудно лизируемых остатков коллагеновой мембраны формируются найденные гигантские клетки инородных тел. В литературе содержатся результаты, сообщающие об инкапсуляции и развитии реакций на инородное тело при имплантации коллагена с длительной деградацией [2, 3, 4, 6, 7].

Усиление васкуляризации, приводящее к более интенсивной клеточной инфильтрации, отмечено на прошлые даты эксперимента как результат влияния АММСККП, по-видимому, способствовало более активному воздействию на коллагеновую мембрану ферментов фагоцитов (привлеченных

детритом адсорбированных АММСККП [16]). Это послужило основной причиной как более быстрого разрушения инородного тела на основе коллагена к 3 неделе, так и деградации его более плотных участков. Разумеется, не все плотные депозиты были разрушены и не все гранулемы инородных тел исчезли.

И на 4 неделе продолжается лизис коллагеновой мембраны и замещение ее, прорастание собственной соединительной тканью, сформированной, не исключено, с участием фибробластов, поглощающих коллаген инородного тела и синтезирующих из него свой собственный межклеточный матрикс. К этой дате остались фрагменты коллагенового материала, которые ранее выглядели как гомогенные эозинофильные депозиты. На данный срок идет активное разрушение и таких более плотных участков инородного тела, но для их деградации уже сформировались гигантские клетки инородных тел.

Возможной предпосылкой такого усиления деградации коллагеновой мембраны вместе с плотными депозитами после применения АММСККП является ранее появление, уже на 2 неделе, гранул инородных тел. Слившиеся макрофаги в таких структурах раньше начинают лизировать плотные коллагеновые депозиты и, соответственно, раньше происходит их полная деградация и замещение собственной соединительной тканью. При имплантации мембраны без АММСККП гигантские клетки инородных тел были найдены только начиная с 3 недели.

Единичные гранулемы, встречающиеся в соединительной ткани на месте имплантата, являются, по-видимому, остатками гранул, образованных для лизиса более плотных участков коллагеновой мембраны. Наиболее вероятно, что эта соединительная ткань будет постепенно фиброзироваться, уменьшаться в размерах и на месте коллагеновой мембраны в подкожно-жировой клетчатке со временем останется узкий рубец.

Необходимо отметить, что после имплантации коллагеновой мембраны как с адсорбированными АММСККП, так и без них, наибольшая выраженность воспалительного процесса обнаружена на 3 неделе, когда происходит активная деградация инородного тела. Однако к 4 неделе после внедрения коллагенового материала без клеток в тканях еще оставались более плотные депозиты имплантированного коллагена с активными клеточными и сосудистыми реакциями. Тогда как после использования клеточных технологий в течение 4 недели завершается полная деградация внедренного коллагенового материала, в том числе и его более плотных фрагментов, и, соответственно, резко падает активность воспалительного процесса, сохра-

няющегося в основном рядом с остающимися гранулами инородных тел. При этом воспаление, вызванное наличием инородного тела в тканях, затихает, и там резко снижается васкуляризация.

Заключение

Отличительной особенностью применения коллагенового материала с адсорбированными АММСККП являются усиление васкуляризации и клеточной инфильтрации материала в первые 2 недели после операции. Такой эффект в дальнейшем приводит к более быстрой деградации всего имплантированного коллагена, в том числе и более плотных его участков, но не предотвращает образования многоядерных макрофагов со слившейся цитоплазмой.

Численность сосудов и клеточных элементов в имплантированной без АММСККП коллагеновой мембране нарастает до 3 недели и остается на этом уровне до окончания наблюдения. После внедрения коллагена с адсорбированными АММСККП выраженность васкуляризации и клеточной инфильтрации в имплантате также была максимальной через 3 недели после операции и даже превосходила соответствующие показатели после хирургического вмешательства без использования клеточных технологий. Однако в результате такого более интенсивного воспаления к 4 неделе весь коллагеновый материал разрушается и абсорбируется, а на его месте формируется плотная волокнистая соединительная ткань с выраженным межклеточным веществом и низким содержанием клеток и сосудов. Сразу после полного замещения коллагеновой мембраны своей собственной соединительной тканью к 4 неделе наблюдения резко уменьшается активность воспаления и, соответственно, выраженность васкуляризации, общей клеточной инфильтрации и численности отдельных лейкоцитов.

Для внедрения в организм следует выбирать наиболее однородные коллагеновые материалы, без отличающихся по плотности участков, так как медленно деградирующие фрагменты могут явиться причиной развития гранулематозного воспаления и неудачи самой процедуры имплантации.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарности / Acknowledgments

Работа выполнена при финансовой поддержке ПФНИ ГАН на 2017–2020 гг. (VI.62.2.1, 0309-2016-0006) «Разработка технологий получения материала-

лов для регенеративной медицины и развитие методов восстановления репродуктивного здоровья».

Список литературы / References

1. Dunn MG, Avasarala PN, Zawadsky JP. Optimization of extruded collagen fibers for ACL reconstruction. *J Biomed Mater Res.* 1993;27(12):1545–1552.
2. Ma XH, Noishiki Y, Yamane Y et al. Thermal cross-linking for biologically degradable materials. Preliminary report. *ASAIO J.* 1996;42(5):M866–M871.
3. Ye Q, Harmsen MC, van Luyn MJ et al. The relationship between collagen scaffold cross-linking agents and neutrophils in the foreign body reaction. *Biomaterials.* 2010;31(35):9192–9201.
4. Ye Q, Xing Q, Ren Y et al. Endo180 and MT1-MMP are involved in the phagocytosis of collagen scaffolds by macrophages and is regulated by interferon-gamma. *Eur Cell Mater.* 2010;20:197–209.
5. van Amerongen MJ, Harmsen MC, Petersen AH et al. The enzymatic degradation of scaffolds and their replacement by vascularized extracellular matrix in the murine myocardium. *Biomaterials.* 2006;27(10):2247–2257.
6. Maiborodin IV, Maiborodina EI, Yakimova NV et al. Absorbable suture material in the body. *Arhiv patologii=Archives of pathology.* 2008;70(2):51–53. In Russian. [Майбородин И. В., Майбородина Е. И., Якимова Н. В. и др. Абсорбируемый шовный материал в организме. *Архив патологии.* 2008;70(2):51–53].
7. Kuznetsova IV, Maiborodin IV, Shevela AI et al. Local tissue reaction to implantation of biodegradable suture materials. *Bull Exp Biol Med.* 2014;157(3):390–394.
8. Ye Q, van Amerongen MJ, Sandham JA et al. Site-specific tissue inhibitor of metalloproteinase-1 governs the matrix metalloproteinases-dependent degradation of crosslinked collagen scaffolds and is correlated with interleukin-10. *J Tissue Eng Regen Med.* 2011;5(4):264–274.
9. Aubert L, Dubus M, Rammal H et al. Collagen-based medical device as a stem cell carrier for regenerative medicine. *Int J Mol Sci.* 2017;18(10). pii: E2210.
10. Nguyen BB, Moriarty RA, Kamalitinov T et al. Collagen hydrogel scaffold promotes mesenchymal stem cell and endothelial cell coculture for bone tissue engineering. *J Biomed Mater Res A.* 2017;105(4):1123–1131.
11. Rodrigues M, Yates CC, Nuschke A et al. The matrikine tenascin-C protects multipotential stromal cells/mesenchymal stem cells from death cytokines such as FasL. *Tissue Eng Part A.* 2013;19(17–18):1972–1983.
12. Yates CC, Nuschke A, Rodrigues M et al. Improved transplanted stem cell survival in a polymer gel supplemented with Tenascin C accelerates healing and reduces scarring of murine skin wounds. *Cell Transplant.* 2017;26(1):103–113.
13. Maiborodin IV, Yakimova NV, Matveyeva VA et al. Angiogenesis in rat uterine cicatrix after injection of autologous bone marrow mesenchymal stem cells. *Bull Exp Biol Med.* 2011;150(6):756–761.
14. Maiborodin IV, Morozov VV, Novikova IaV et al. The administration of mesenchymal stem cells close to the thrombosed vein in experiment promotes angiogenesis in granulations. *Flebologiya=Phlebology.* 2013;7(1):10–16.

- In Russian. [Майбородин И. В., Морозов В. В., Новикова Я. В. и др. Введение мезенхимальных стволовых клеток рядом с тромбированной веной в эксперименте способствует ангиогенезу в грануляциях. Флебология. 2013;7(1):10–16].
15. Maiborodin IV, Shevela AI, Matveeva VA et al. Angiogenesis in granulation tissue after implantation of polyhydroxyalkanoate with mesenchymal stem cells. *Novosti Khirurgii=Surgery news*. 2013;21(2):29–36. In Russian. [Майбородин И. В., Шевела А. И., Матвеева В. А. и др. Ангиогенез в грануляционной ткани после имплантации полигидроксиалканоата с мезенхимальными стволовыми клетками. *Новости хирургии*. 2013;21(2):29–36].
16. Maiborodin IV, Morozov VV, Anikeev AA et al. Macrophage reaction to multipotent mesenchymal stromal cells introduction into surgical trauma site in rats. *Novosti Khirurgii=Surgery news*. 2017;25(3):233–241. In Russian [Майбородин И. В., Морозов В. В., Анিকেев А. А. и др. Макрофагальный ответ у крыс на введение мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в регион хирургической травмы. *Новости хирургии*. 2017;25(3):233–241].
17. Maiborodin IV, Mikheeva TV, Kuzkin SA et al. Decrease in activity of the inflammatory process after implantation of silicone with adsorbed multipotent stromal cells. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2018;5(6):41–50. In Russian. [Майбородин И. В., Михеева Т. В., Кузькин С. А. и др. Уменьшение активности воспалительного процесса после имплантации силикона с адсорбированными мультипотентными стромальными клетками. *Трансляционная медицина*. 2018;5(6):41–50].
18. Krymskij LD, Nestajko GV, Rybalov AG. Raster electron microscopy of vessels and blood. M.: *Medicina*, 1976. p. 168. In Russian [Крымский Л. Д., Нестайко Г. В., Рыбалов А. Г. Растровая электронная микроскопия сосудов и крови. М.: Медицина, 1976. с. 166].
19. Volkova OV, Shahlamov VA, Mironov AA. Atlas of the scanning electron microscopy of cells, tissues and organs. M.: *Medicina*, 1987. p. 464. In Russian [Волкова О. В., Шахламов В. А., Миронов А. А. Атлас сканирующей электронной микроскопии клеток, тканей и органов. М.: Медицина, 1987. с. 464].
20. Head JR, Seeling LL Jr. Lymphatic vessels in the uterine endometrium of virgin rats. *J Reprod Immunol*. 1984;6(3):157–166.
21. Patel J, Gudehithlu KP, Dunea G et al. Foreign body-induced granulation tissue is a source of adult stem cells. *Transl Res*. 2010;155(4):191–199.
22. Han D, Ma Z, Zhang P et al. Muscle derived stem cell contains the potential to enhance long term retention as well as an aesthetic outcome of autologous fat grafting. *Med Hypotheses*. 2011;76(6):805–808.
23. Jain HV, Moldovan NI, Byrne HM. Modeling stem/progenitor cell-induced neovascularization and oxygenation around solid implants. *Tissue Eng Part C Methods*. 2012;18(7):487–495.
24. Kim CH, Kim DH, Oh SH et al. Human embryonic stem cell-derived endothelial precursor cell conditioned medium reduces the thickness of the capsule around silicone implants in rats. *Ann Plast Surg*. 2015;75(3):348–352.
25. Alhag M, Farrell E, Toner M et al. Evaluation of collagen-glycosaminoglycan scaffold. An experimental study in Wistar rats. *Oral Maxillofac Surg*. 2011;15(1):31–39.
26. Rosenzweig M, Connole M, Glickman R et al. Induction of cytotoxic T lymphocyte and antibody responses to enhanced green fluorescent protein following transplantation of transduced CD34(+) hematopoietic cells. *Blood*. 2001;97(7):1951–1959.
27. Sirak SV, Sletov AA, Alimov ASH et al. Clinical-experimental substantiation of preparation Kollost and bioresorbable membranes Diplen-Gum and Parodoncol use in cases of retained and dystopic mandibular third molar. *Stomatologiya=Stomatology*. 2008;87(2):10–14. In Russian [Сирак С. В., Слетов А. А., Алимов А. Ш. и др. Клинико-экспериментальное обоснование применения препарата Коллост и биорезорбируемых мембран Диплен-Гам и Пародонкол при удалении ретенционных и дистопированных нижних третьих моляров. *Стоматология*. 2008;87(2):10–14].

Информация об авторах:

Майбородин Игорь Валентинович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории технологий управления здоровьем, ИХБФМ СО РАН;

Хоменюк Сергей Владимирович, младший научный сотрудник лаборатории технологий управления здоровьем, ИХБФМ СО РАН;

Михеева Татьяна Владимировна, к.м.н., докторант лаборатории технологий управления здоровьем, ИХБФМ СО РАН;

Ярин Геннадий Юрьевич, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела нейровертебрологии, ФГБУ «ННИИ-ТО им. Я. Л. Цивьяна» Минздрава России;

Майбородина Виталина Игоревна, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории ультраструктурных основ патологии, ИМППМ ФИЦ ФТМ;

Вильгельми Инна Александровна, младший научный сотрудник отдела нейровертебрологии, ФГБУ «ННИИ-ТО им. Я. Л. Цивьяна» Минздрава России;

Шевела Андрей Иванович, д.м.н., профессор, заслуженный врач России, заведующий отделом «Центр новых медицинских технологий», ИХБФМ СО РАН.

Author information:

Maiborodin Igor V., Dr. Sc., Professor, Chief Researcher, the Center of New Medical Technologies, ICBFM SB RAS;

Khomenyuk Sergey V., Junior Researcher, the Center of New Medical Technologies, ICBFM SB RAS;

Mikheeva Tatiana V., PhD, the Center of New Medical Technologies, TV ICBFM SB RAS;

Yarin Gennadiy Yu., PhD, Leading Researcher, Functional Group of Neurovertebrology, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics named after Y. L. Tsivyan;

Maiborodina Vitalina I., Dr. Sc., Leading Researcher, Laboratory of ultrastructural bases of pathology, Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, FPC FTM;

Vilgelmi Inna A., Junior Researcher, Functional Group of Neurovertebrology, Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics named after Y. L. Tsivyan;

Shevela Andrey I., Dr. Sc., Professor, Head of the Center of New Medical Technologies, ICBFM SB RAS.