

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

акушерство и ГИНЕКОЛОГИЯ

1 / 2013

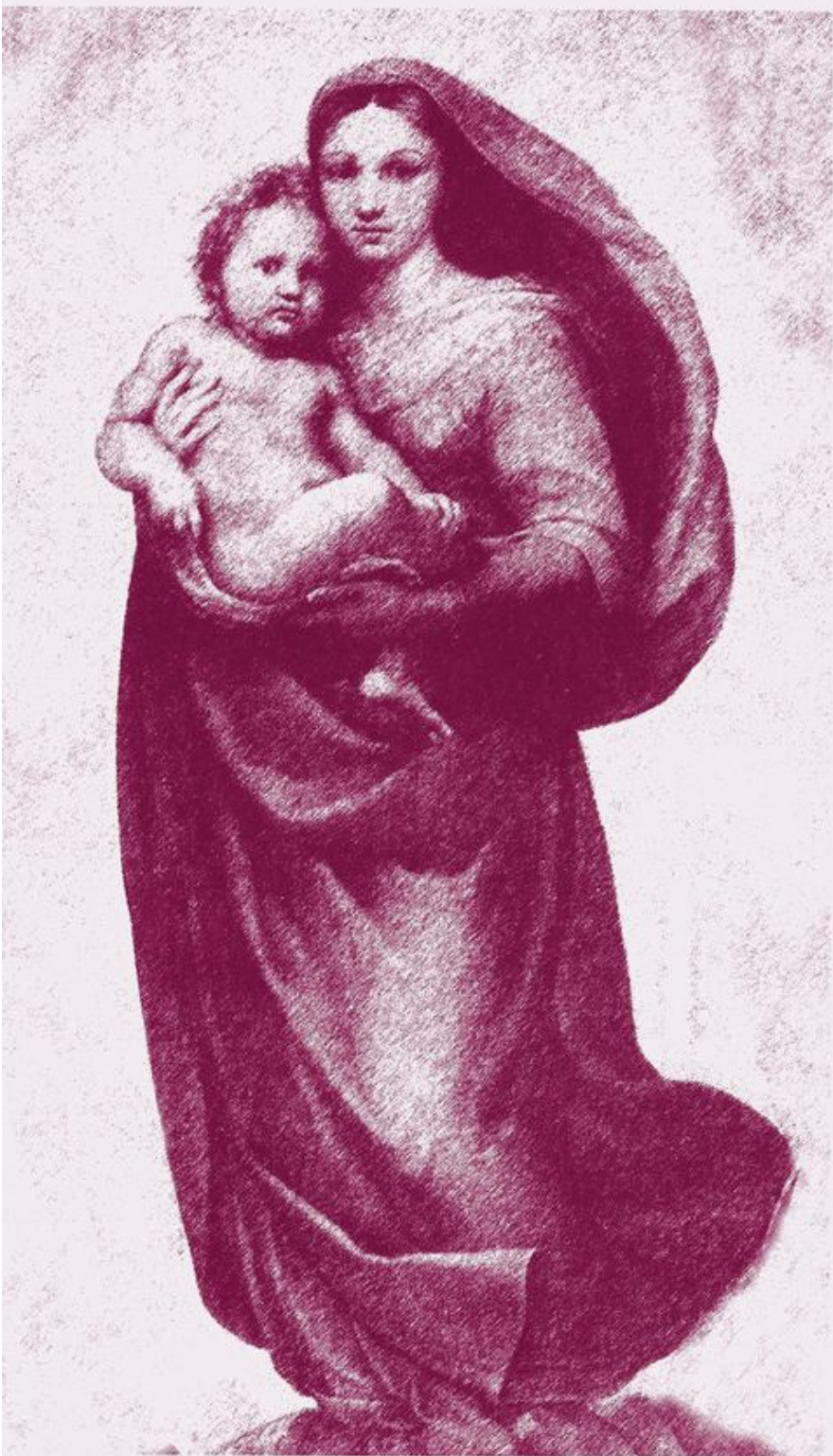
■ Сухих Г.Т., Донников А.Е., Кесова М.И., Кан Н.Е., Амирсланов Э.Ю., Климанцев И.В., Санникова М.В., Ломова Н.А., Сергунина О.А., Демура Т.А., Коган Е.А., Абрамов Д.Д., Кадочникова В.В., Трофимов Д.Ю. Оценка состояния рубца матки с помощью математического моделирования на основании клинических и молекулярно-генетических предикторов

■ Балушкина А.А., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. Оптимизация антибиотикопрофилактики при абдоминальном родоразрешении у беременных с низким инфекционным риском

Scientifically-practical magazine **AND**
OBSTETRICS
GYNECOLOGY

■ Sukhikh G.T., Donnikov A.E., Kesova M.I., Kan N.E., Amiraslanov E.Yu., Klimantsev I.V., Sannikova M.V., Lomova N.A., Sergunina O.A., Demura T.A., Kogan, E.A., Abramov D.D., Kadochnikova V.V., Trofimov D.Yu. Evaluation of the uterine scar via mathematical simulation on the basis of clinical and molecular genetic predictors

■ Balushkina A.A., Kan N.E., Tyutyunnik V.L. Specification of Perioperative Antibiotic Prophylaxis For Low Infectious Risk Women Undergoing Cesaerian Section



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© Коллектив авторов, 2013

Г.Т. СУХИХ¹, А.Е. ДОННИКОВ¹, М.И. КЕСОВА¹, Н.Е. КАН¹, Э.Ю. АМИРАСЛАНОВ¹,
И.В. КЛИМАНЦЕВ¹, М.В. САННИКОВА¹, Н.А. ЛОМОВА, О.А. СЕРГУНИНА¹, Т.А. ДЕДУРА¹,
Е.А. КОГАН¹, Д.Д. АБРАМОВ², В.В. КАДОЧНИКОВА², Д.Ю. ТРОФИМОВ¹

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ РУБЦА МАТКИ С ПОМОЩЬЮ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ НА ОСНОВАНИИ КЛИНИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ

¹ ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России,
Москва, Россия

² ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва, Россия

Цель исследования. Повышение эффективности оценки состояния рубца матки после предыдущего кесарева сечения путем разработки комплексной математической модели.

Материал и методы. Обследованы 160 беременных в возрасте от 18 до 40 лет с рубцом на матке после предыдущей операции кесарева сечения: 80 беременных с неполноценным рубцом (НР) и 80 пациенток с полноценным рубцом (ПР).

В качестве клинического исхода при математическом моделировании рассматривали наличие признаков неполноценности рубца. Оценку состояния рубца проводили интраоперационно с последующим подтверждением при морфологическом исследовании ткани рубца и прилежащего миометрия. В качестве потенциальных молекулярно-генетических предикторов несостоятельности рубца были выбраны однонуклеотидные генные полиморфизмы (SNP), ассоциированные с нарушением гомеостаза соединительной ткани.

Результаты исследования. Установлена низкая чувствительность ультразвукового исследования (37,5%) при удовлетворительной специфичности (82,5%). В качестве альтернативы построена математическая модель оценки состояния рубца на основании генетических предикторов, позволившая повысить чувствительность до 46%. Использование комплексной модели, включающей результаты ультразвуковой диагностики и данные о генотипах MMP2: -735 C>A, VEGFA: -634 (-94) G>C, VEGFA: 936 C>T, ESRI: 2014 G>A (Thr594Thr) позволило повысить чувствительность до 59,3% при специфичности 89,2%.

Заключение. Использование генетических исследований в комплексе с традиционными методами диагностики позволяет повысить точность определения состояния рубца матки после предыдущей операции кесарева сечения для выбора правильной тактики родоразрешения.

Ключевые слова: кесарево сечение, рубец матки, дезорганизация соединительной ткани, SNP, генный полиморфизм, математическое моделирование.

G.T. SUKHIKH¹, A.E. DONNIKOV¹, M.I. KESOVA¹, N.E. KAN¹, E.Y. AMIRASLANOV¹,
I.V. KLIMANTSEV¹, M.V. SANNIKOVA¹, N.A. LOMOVA, O.A. SERGUNINA¹, T.A. DEMURA¹,
E.A. KOGAN¹, D.D. ABRAMOV², V.V. KADOCHNIKOVA², D.Y. TROFIMOV¹

ASSESSMENT OF UTERINE SCAR USING MATHEMATICAL MODELING BASED ON CLINICAL, MOLECULAR AND GENETIC PREDICTORS

¹V.I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology,
Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²CJS «RPC DNA-Technology», Moscow, Russia

Objective. To increase effectiveness of uterine scar assessment after previous C-section using methods of complex mathematical modeling.

Methods. Patients with history of uterine scar from previous C-section ages 18-40 years of age were enrolled in the study: 80 pregnant patients comprised a group with non-viable uterine scar, while another 80 patients had viable uterine scar.

In terms of clinical end-point we used method of mathematical modeling when looking for evidence of non-viable uterine scar. Assessment of scar viability was conducted intraoperatively with follow up of morphological studies of

scar tissue and adherent myometrium. Molecular and genetic methods for scar assessment were accomplished by using single nucleotide polymorphism (SNP) associated with inadequate homeostasis of connective tissue.

Results. *We propose low sensitivity of diagnostic ultrasound (37.5%) with moderate specificity (82.5%). As an alternative, a mathematical model was developed to assess scar viability based on genetic predictors allowing us to increase sensitivity of ultrasound screening to 46%. Using complex modeling that included results of diagnostic ultrasounds and genotypes MMP2: -735 C>A, VEGFA: -634 (-94) G>C, VEGFA: 936 C<T, ESRI: 2014 G>A (Thr594Thr) allowed us to increase sensitivity to 59.3% with specificity of 89.2%. Discussion.* *Using molecular and genetic screening methods in combination with traditional diagnostic standards allowed for a more accurate assessment of uterine scar after previous C-section in determination for the best mode of delivery.*

Key words: *C-section, uterine scar, dehiscence of connective tissue, SNP, genetic polymorphism, mathematical modeling.*

Работа частично поддержана Государственным контрактом Министерства образования и науки РФ №16.522.12.2009 от 29.09.2011.

В последние годы наблюдается значительный рост абдоминального родоразрешения. Так, в перинатальных центрах России частота кесарева сечения (КС) достигает 30–40% (в среднем составляет 15–16%) и не имеет тенденции к снижению [12, 15]. Согласно данным В.И. Краснопольского и Л.С. Логутовой, в среднем около 30% женщин после абдоминального родоразрешения планируют повторную беременность [9].

До настоящего времени отсутствуют надежные методы оценки состояния рубца матки после пре-

дыдущего кесарева сечения, в связи с чем повторное родоразрешение также проводится оперативным путем, хотя в ряде случаев возможно проведение родов через естественные родовые пути даже при наличии рубца матки.

Показано, что генетически детерминированное снижение механической прочности соединительной ткани потенциально может приводить к несостоятельности рубца, что позволяет выявить соответствующую группу риска [8, 13, 14].

Целью исследования явилось повышение эффективности оценки состояния рубца матки после предыдущего кесарева сечения путем разработки комплексной математической модели.

Сведения об авторах:

Сухих Геннадий Тихонович, академик РАМН, директор ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-00-18. E-mail: g_sukhikh@oparina4.ru

Донников Андрей Евгеньевич, старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических методов ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-49-51. E-mail: donnikov@mdl-lab.ru

Кан Наталья Енгиновна, доктор медицинских наук, заведующая акушерским наблюдательным отделением ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-09-88. E-mail: n_kan@oparina4.ru

Кесова Марина Исааковна, старший научный сотрудник акушерского наблюдательного отделения ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России

Адрес: 117 997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-09-88. E-mail: m_kesova@oparina4.ru

Ломова Наталья Анатольевна, аспирант акушерского наблюдательного отделения ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И.Кулакова Минздрава России

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 4380988. E-mail: n_lomova @oparina4.ru

Санникова Майя Викторовна, аспирант акушерского наблюдательного отделения ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-09-88. E-mail: m_sannikova @oparina4.ru

Климанцев Игорь Владимирович, аспирант акушерского наблюдательного отделения ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-09-88. E-mail: i_climancev @oparina4.ru

Амирасланов Эльрад Юсифович, аспирант акушерского наблюдательного отделения ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-09-88. E-mail: e_amiraslanov @oparina4.ru

Сергунина Ольга Александровна, клинический ординатор акушерского наблюдательного отделения ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-09-88. E-mail: o_sergunina@oparina4.ru

Демур Татьяна Александровна, старший научный сотрудник I-го патологоанатомического отделения ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-23-11. E-mail: t_demura@oparina4.ru

Коган Евгения Алтаровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая I-м патологоанатомическим отделением ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-23-11. E-mail: e_kogan@ oparina4.ru

Абрамов Дмитрий Дмитриевич, ведущий научный сотрудник ЗАО «НПФ ДНК-Технология»

Телефон: 8 (495) 980-45-54. E-mail: abramov@dna-technology.ru

Кадочникова Владислава Викторовна, научный сотрудник ЗАО «НПФ ДНК-Технология»,

Телефон: 8 (495) 980-45-54. E-mail: vlada@mail.ru

Трофимов Дмитрий Юрьевич, доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярно-генетических методов ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России

Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-49-51. E-mail: d.trofimov@oparina4.ru

Материал и методы исследования

В исследование включены 160 беременных в возрасте от 18 до 40 лет с рубцом на матке после предыдущей операции кесарева сечения, которые были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 80 женщин с неполноценным рубцом (НР) и 80 пациенток с полноценным рубцом (ПР) составили группу сравнения.

Поскольку ни одного случая разрыва матки не наблюдалось, то в качестве клинического исхода при математическом моделировании рассматривали наличие признаков неполноценности рубца. Оценку состояния рубца проводили интраоперационно с последующим подтверждением при морфологическом исследовании ткани рубца и прилежащего миометрия.

Интраоперационная оценка области нижнего сегмента матки (НСМ) проводилась визуально во время повторной операции КС. Полноценные рубцы, как правило, не визуализировались или были представлены в виде соединительнотканного рубца толщиной 3–5 мм. НР были представлены в виде локального или тотального истончения миометрия менее 2 мм.

До родоразрешения всем пациенткам было проведено ультразвуковое исследование. Критерием неполноценности рубца считалось локальное или тотальное истончение миометрия менее 2 мм.

Для проведения генетического исследования брали кровь из кубитальной вены по стандартной методике. В качестве потенциальных молекулярно-генетических предикторов несостоятельности рубца были выбраны следующие однонуклеотидные генные полиморфизмы (SNP) (табл. 1).

Определение замен одиночных нуклеотидов проводили модифицированным методом «примыкающих проб» (adjacent probes, kissing probes), используя оригинальные олигонуклеотиды. Полимеразную цепную реакцию и определение температуры плавления олигонуклеотидных проб проводили с помощью детектирующего амплификатора ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Статистическая обработка данных проводилась с помощью свободно распространяемого программного продукта WINPEPI версии 9.7 (J.H. Abramson, WINPEPI; PEPI-for-Windows: computer programs for epidemiologists. *Epidemiologic Perspectives & Innovations* 2004, 1:6). Для определения статистической значимости различий применяли точный двухсторонний критерий Фишера и *U*-тест Манна-Уитни для несвязанных совокупностей. Отношение шансов (OR) приведено с 95% доверительным интервалом (CI).

Для построения канонической линейной дискриминантной функции (КЛДФ) был выполнен дискриминантный анализ с использованием пакета программ SPSS Statistics версии 17.0 (США). Для оценки эффективности классификации и качества модели был проведен ROC-анализ. Данный вид анализа предназначен для оценки результатов бинарной классификации. При этом предполагается, что у классификатора имеется некоторый параметр, варьируя которым возможно разделение на два класса. Значение этого параметра, которое позволяет разделять классы, называют порогом или точкой отсечения (cut-off value). ROC-кривая (Receiver Operator Characteristic) показывает зависимость количества верно классифицированных положительных результатов (истинно положительных) от количества неверно классифицированных отри-

Таблица 1. Список изученных полиморфизмов

Хромосома	Ген	Иденти-фикатор*	Полиморфизм	Тип, регион	Позиция на хромосоме
1	LAMC	rs10911193	-2204 C>T	Промотор	181257271
2	COL3A1	rs1800255	2092 (2209) G>A (Ala698Thr)	Миссенс	18957 2325
2	COL3A1	rs1801184	2244T>C (Gly748Gly)	Синонимичная	189572827
6	EDN1	rs10478694	-131 delA	Промотор	12398718
6	EDN1	rs5370	594G>T (Lys197Asn)	Миссенс	12404241
6	ESR1	rs2077647 (rs17847075)	30 A>G (Ser10Ser)	Синонимичная	152129 077
6	ESR1	rs2234693	-397 T>C (PvuII)	Инtron 1	152163 335
6	ESR1	rs9340799	-351 G>A (XbaI)	Инtron 1	152168 381
6	ESR1	rs2228480	2014 G>A (Thr594Thr)	Синонимичная	152420 095
6	ESR1	rs3798577	1029 C>T	3'-УТР	152421 130
6	VEGFA	rs2010963	-634 (-94) G>C	Промотор	43846328
6	VEGFA	rs699947	-2578 A>C	Промотор	43844367
6	VEGFA	rs3025039	936 C>T	3'-УТР	43860514
11	MMP3	rs3025058	-1171 5A>6A	Промотор	102221162
12	COL2A1	rs1635529	8184A>C	Инtron 1	46681369
14	ESR2	rs1271572	-12214G>T	Промотор	63831670
16	MMP2	rs243865	-1306 C>T	Промотор	54069307
16	MMP2	rs2285052	-735 C>A	Промотор	54069658
17	COL1A1	rs1107946	-1997C>A	Промотор	45635989
20	MMP9	rs17576	836 (855) A>G (Gln279Arg)	Миссенс	44073632
22	TIMP3	rs5749511	-1296 C>T	Промотор	31526384

* – обозначение в базе данных dbSNP национального центра биотехнологической информации США (National Center for Biotechnological Information, NCBI).

цательных результатов (ложноотрицательных). Для идеального классификатора график ROC-кривой проходит через верхний левый угол, где доля истинно положительных случаев составляет 100% (идеальная чувствительность), а доля ложноположительных результатов равна нулю. Поэтому чем ближе кривая к верхнему левому углу, тем выше предсказательная способность модели. Наоборот, чем меньше изгиб кривой и чем ближе она расположена к диагональной прямой (опорной линии), тем менее эффективна модель. Диагональная линия соответствует «бесполезному» классификатору, то есть полной неразличимости двух классов с помощью данного классификатора. Для сравнения нескольких ROC-кривых используется оценка площади под кривыми (AUC – Area Under Curve). Поскольку модель всегда характеризуется кривой, расположенной выше положительной диагонали, то оценивается значение от 0,5 («бесполезный» классификатор) до 1,0 («идеальная» модель). В нашей работе непосредственная оценка эффективности модели была получена с помощью расчета численного показателя AUC методом трапеций.

Для установления уровня отсечения (cut off) проводился пересмотр значений классификационной функции от максимального до минимального значения. Для каждого значения проводилось разделение групп с непосредственным расчетом чувствительности и специфичности. Критерием выбора порога отсечения выбрано требование максимальной чувствительности при заданной специфичности модели.

Результаты исследования

Возраст беременных, включенных в исследование, колебался от 22 до 45 лет и составил в среднем $32,9 \pm 1,2$ и $33,9 \pm 0,9$ года соответственно по группам.

Отклонений от популяционных норм при анализе массо-ростовых отношений у беременных не выявлено. Средняя масса тела по группам составила $77,8 \pm 2,14$ и $76,7 \pm 2,15$ кг, средний рост – $166,2 \pm 3,2$ и $165,0 \pm 4,6$ см соответственно.

Принимая во внимание, что одним из важных факторов, определяющих течение репаративных процессов в матке, является исходное здоровье матери, было изучено состояние здоровья исследуемых беременных, а также особенности соматического и гинекологического анамнезов.

Различий по частоте перенесенных инфекционных заболеваний в детстве в группах не выявлено, однако в основной группе чаще отмечались скарлатина (11,3%) и грипп (36,3%) (OR=1,42; 95% CI 0,55–3,73 и OR=1,4; 95% CI 0,8–2,5 соответственно), а во второй – корь (21,3%), краснуха (55,0%) и эпидемический паротит (23,8%) (OR=54,6; 95% CI 0,2–1,2; OR=0,62; 95% CI 0,36–1,09; OR=0,63; 95% CI 0,3–1,3 соответственно).

В соматическом анамнезе у пациенток основной группы среди заболеваний сердечно-сосудистой системы преобладали ПМК (в 15,0%, OR=6,3; 95% CI 1,6–24,2) и ВСД (в 21,3%, OR=1,2; 95% CI 0,6–2,5).

Среди заболеваний МВС у пациенток основной группы чаще отмечались хронический пиелонефрит (в 16,3%, OR=1,7; CI 3,8–0,7) и хронический цистит (в 8,8%, OR=1,2; CI 3,2–0,4). В 1,3% наблюдений этой группы выявлен нефроптоз. Анализ заболеваний эндокринной системы в группах не выявил достоверных различий в частоте, однако в основной группе несколько чаще встречалась патология щитовидной железы (12%), а также только в этой группе была отмечена патология молочных желез (ФКМ) 1,3%.

Обращает на себя внимание высокая частота миопии в обеих группах (у каждой третьей пациентки), при этом у пациенток основной группы преобладала миопия высокой степени (в 16,3%, OR=3,5; CI 1,3–9,8), в то время как во второй группе – слабой степени (в 15,0%, OR=0,2; CI 0,1–0,6).

Средний возраст наступления менархе в обеих группах был практически одинаков и составил в среднем $12 \pm 0,9$ года. Продолжительность менструального цикла составила $29,7 \pm 0,6$ и $29,3 \pm 0,6$ дня соответственно.

Учитывая высокую частоту инфекционных заболеваний у пациенток обеих групп, был проведен анализ спектра возбудителей. Достоверных различий выявлено не было, однако у пациенток основной группы преобладала бактериальная флора (уреаплазма) (в 8,8%, OR=1,8; CI 0,6–5,5), микоплазма (в 3,8%, OR=1,4; CI 0,3–7,0) и дрожжеподобные грибы рода *Candida* (в 8,8%, OR=1,8; CI 0,6–5,5), в то время как во второй группе вирусные поражения: ВПГ (в 17,5%, OR=0,54; CI 0,2–1,2) и ЦМВ (в 10%, OR=0,3; CI 0,1–1,1).

При изучении структуры гинекологической заболеваемости была отмечена высокая частота цервицита в первой группе (в 30%, OR=1,25; CI 0,7–2,3) и хронического сальпингоофорита (в 15%, OR=0,9; CI 0,4–2,0). Вместе с тем у пациенток I группы в 3 раза чаще встречалась дисфункция яичников (в 7,5%, OR=2,9; CI 0,7–12,2). Однако достоверно чаще во второй группе преобладали вагинит (в 16,3%, OR=0,4; CI 0,2–1,0) и миома матки (в 23,8%, OR=0,4; CI 0,2–0,9).

Особый интерес представляло изучение течения настоящей беременности. У пациенток основной группы течение I триместра чаще осложнялось ранним токсикозом (в 45%, OR=1,6; CI 0,9–2,8). Во II триместре у пациенток данной группы чаще отмечалась угроза выкидыша (в 35%, OR=1,3; CI 0,7–2,3) и ИЦН (в 15%, OR=3,1; CI 1,1–8,6), в связи с чем в большинстве случаев проводилась хирургическая коррекция. В III триместре течение беременности у пациенток основной группы чаще осложнялось угрозой преждевременных родов (в 21,3%, OR=1,2; CI 0,6–2,5), плацентарной недостаточностью, сопровождающейся ЗРП (в 16,3%, OR=3,7; CI 0,9–15,0) и анемией (в 18,8%, OR=1,9; CI 0,8–4,3).

Учитывая наличие рубца на матке, у пациенток обеих групп перед родоразрешением проводилось УЗИ, при этом в обеих группах были выявлены признаки неполноценности в виде истончения рубца матки до 1 мм у 69,5 и 8,0% соответственно.

У всех женщин родоразрешение было проведено путем операции кесарева сечения. Следует отметить, что основными показаниями к родоразрешению явились начало родовой деятельности (в 31,3 и 23,7%), подозрение на несостоятельность рубца на матке (в 25,0 и 5,0%) и преждевременное излитие околоплодных вод (в 8,8 и 10%).

Средняя кровопотеря при родоразрешении составила $784,5 \pm 51,2$ мл и $668,4 \pm 32,3$ мл в первой и второй группах соответственно.

Интраоперационно неполноценность рубца на матке у пациенток основной группы была выявлена в 84,2% наблюдений (OR=30,1; CI 24,6–33,3). Расположение плаценты по передней стенке матки в основной группе отмечалось у 45% беременных (OR=1,4; CI 2,5–0,8). При изучении особенностей течения послеродового периода не выявлено статистически значимых различий у пациенток обеих групп. Однако у пациенток основной группы чаще диагностировали образование гематом (в 5,0%) и субинволюцию матки (6,3%).

Течение раннего неонатального периода было оценено у 160 новорожденных. Средняя масса новорожденных составила $3185,0 \pm 101,2$ г в основной группе и $3288,1 \pm 98,4$ г в группе сравнения. Средняя оценка состояния новорожденных при рождении по шкале Апгар в группах не различалась.

Дети от матерей основной группы чаще рождались в состоянии асфиксии (легкой и средней степеней тяжести). Течение раннего неонатального периода у них чаще осложнялось развитием неонатальной желтухи (28,8%), транзиторного тахипноэ (10%), врожденной пневмонией (13,8%) ($p < 0,05$). При этом только в основной группе были выявлены пиелозктазия (2,5%), врожденный порок сердца (2,5%), внутричерепные кровоизлияния (3,8%) и синдром угнетения ЦНС (2,5%). В группе сравнения преобладали врожденный везикулез (7,5%), ВУИ (3,8%), при этом только в этой группе были выявлены синдром гипервозбудимости (6,3%), дискинезия желчевыводящих путей (6,3%) и токсическая эритема (3,8%) ($p < 0,05$).

Таким образом, у пациенток с неполноценным рубцом матки отмечена связь НР с наличием таких клинических признаков, как миопия и пролапс митрального клапана, также имеет место отягощенный акушерский и соматический анамнез, которые, по-видимому, вносят вклад в формирование рубца на матке. Течение же беременности у данных пациенток сопровождается высокой частотой развития таких осложнений, как угроза прерывания, ИЦН, ПН, что обуславливает актуальность проведения исследований по оптимизации тактики ведения пациенток с рубцом на матке с определением срока и способа родоразрешения.

При ультразвуковом исследовании пациенток основной группы признаки неполноценности рубца были выявлены только у 30 (37,5%) пациенток, которые были расценены как истинно положительные. В то же время в группе сравнения данные признаки определялись у 14 (17,5%) беременных, которые были расценены как ложноположительные. Таким образом, при достаточно

высокой специфичности (82,5%) ультразвуковое исследование обладало очень низкой чувствительностью (37,5%).

Использование дополнительных клинических предикторов неполноценности рубца, выявленных в предыдущих исследованиях [2–7, 11] существенно не повысило чувствительность диагностики. При проведении дискриминантного анализа были отброшены все клинические критерии, кроме данных УЗИ.

Учитывая, что генетическая предрасположенность к нарушению структуры соединительной ткани является фактором риска несостоятельности рубца, нами была построена математическая модель на основании генетических факторов риска. С помощью дискриминантного анализа была подобрана каноническая линейная дискриминантная функция (КЛДФ), уравнение которой имело вид:

$$\text{КЛДФ}_{\text{генетика}} = 0,949 \times [\text{VEGFA634}] + 1,1010 \times [\text{VEGF A936}] + 0,641 \times [\text{MMP2}] - 1,089 \times [\text{ESR1}] - 2,40 \text{ где:}$$

[MMP2] – число аллелей А полиморфизма MMP2: -735 С>А

[VEGFA634] – число аллелей С полиморфизма VEGFA: -634 (-94) G>C

[VEGFA936] – число аллелей Т полиморфизма VEGFA: 936 С>Т

[ESR1] – число аллелей А полиморфизма ESR1: 2014 G>A (Thr594Thr)

Для оценки диагностических возможностей модели с использованием только генетических предикторов (КЛДФ_{генетика}) был выполнен ROC-анализ (рис. 1). Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,739 (0,639–0,839), $p = 0,05$. В качестве критерия выбора точки отсечения (cut-off) было задано требование максимальной чувствительности при специфичности не ниже специфичности ультразвукового исследования (82,5%). Точкой отсечения для КЛДФ_{генетика} выбрано значение 0. Значения КЛДФ_{генетика} больше cut-off свидетельствовало о неполноценности рубца. Чувствительность модели в точке отсечения составила 46% при специфичности 84%, что позволило существенно улучшить предсказательную способность.

Следующим этапом было создание комплексной модели, включающей как генетические, так и клинические факторы. При включении в модель результатов ультразвукового обследования была получена следующая КЛДФ:

$$\text{КЛДФ}_{\text{генетика+УЗИ}} = 0,886 \times [\text{VEGFA634}] + 1,26 \times [\text{УЗИ}] + 1,102 \times [\text{VEGFA936}] + 0,48 \times [\text{MMP2}] - 1,113 \times [\text{ESR1}] - 2,533, \text{ где:}$$

[УЗИ] – истончение области рубца, по данным УЗИ (1, если толщина < 2 мм и при толщине 2 мм и более)

[MMP2] – число аллелей А полиморфизма MMP2: -735 С>А

[VEGFA634] – число аллелей С полиморфизма VEGFA: -634 (-94) G>C

[VEGFA936] – число аллелей Т полиморфизма VEGFA: 936 C>T

[ESR1] – число аллелей А полиморфизма ESR1: 2014 G>A (Thr594Thr)

Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,799 (0,708–0,891), $p=0,001$ (рис. 1). В качестве критерия выбора точки отсечения (cut-off) было задано требование максимальной чувствительности при специфичности не ниже специфичности ультразвукового исследования (82,5%). Точкой отсечения для КЛДФ_{генетика+УЗИ} выбрано значение 0. Значения КЛДФ_{генетика+УЗИ} больше cut-off свидетельствовало о неполноценности рубца. Чувствительность модели в точке отсечения составила 59,3% при специфичности 89,2%.

Частота встречаемости основных клинических признаков, молекулярно-генетических маркеров и результаты классификации с помощью рассмотренных моделей представлены в табл. 2.

Обсуждение

Низкая чувствительность ультразвуковой диагностики для оценки состояния рубца матки отмечалось во многих работах [1, 10, 16–22].

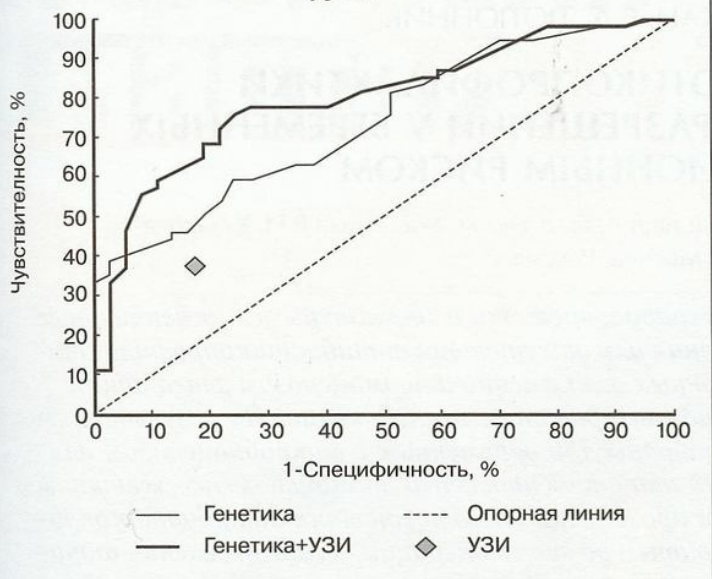
Дополнительные клинические признаки неполноценности рубца не являются специфическими и при использовании их в математическом моделировании существенно не изменяют предсказательной способности модели. Использование генетических маркеров, ассоциированных с нарушением структуры и функции соединительной ткани, позволило существенно повысить чувствительность модели. По-видимому, это обусловлено тем, что в модели были учтены такие специфические факторы риска, как генные полиморфизмы, непосредственно связанные с патогенезом несостоятельности рубца [13, 14]. Генетическая предрасположенность к формированию неполноценного рубца не имеет выраженных специфических клинических проявлений и реализуется только под действием провоцирующих факторов, что существенно затрудняет диагностику. Молекулярно-генетическое исследование позволяет заблаговременно выявить данную предрасположенность, что помогает правильно оценить конкретную клиническую ситуацию. В то же время наилучшей предсказательной способностью обладала комплексная модель, использующая как генетические, так и негенетические маркеры, что отражает

Таблица 2. Частота встречаемости основных клинических признаков, молекулярно-генетических маркеров и результаты классификации с помощью разработанных моделей

Параметры	Основная группа (n=80)		Контрольная группа (n=80)		Различия между группами, p^*	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %
	N	%	N	%			
Эндометриоз	7	8,8	8	10,0	NS	8,8	90,0
Цервицит	24	30,0	21	26,3	NS	30,0	73,8
Вагинит	6	7,5	11	13,8	NS	7,5	86,3
Дисфункция яичников	6	7,5	2	2,5	NS	7,5	97,5
Сальпингоофорит	12	15,0	13	16,3	NS	15,0	83,8
Миопия высокой степени	13	16,3	4	5,0	0,038	16,3	95,0
Артериальная гипертензия	2	2,5	1	1,3	NS	2,5	98,8
Пролапс митрального клапана	13	16,3	5	6,3	NS	16,3	93,8
Варикозное расширение вен нижних конечностей	21	26,3	20	25,0	NS	26,3	75,0
Сахарный диабет	1	1,3	2	2,5	NS	1,3	97,5
Пиелонефрит	15	18,8	10	12,5	NS	18,8	87,5
Мочекаменная болезнь	3	3,8	4	5,0	NS	3,8	95,0
Гастрит	8	10,0	13	16,3	NS	10,0	83,8
Нефроптоз	3	3,8	0	0,0	NS	3,8	100,0
Тонзиллит	9	11,3	13	16,3	NS	11,3	83,8
Язвенная болезнь 12-перстной кишки	3	3,8	2	2,5	NS	3,8	97,5
Интервал от предыдущей беременности, мес	31	38,8	36	45,0	NS	38,8	55,0
Истончение области рубца <2 мм, по данным УЗИ	30	37,5	14	17,5	0,008	37,5	82,5
Экстренное кесарево сечение	49	61,3	31	38,8	0,007	61,3	61,3
VEGFA: -634(-94) G>C генотип C/C	44	55,0	24	30,0	0,002	55,0	70,0
VEGFA: -2578 A>C генотипы A/C+C/C	30	37,5	13	16,3	0,004	37,5	83,8
VEGFA: 936 C>T генотипы C/T+T/T	29	36,3	15	18,8	0,021	36,3	81,3%
ESR1: 2014 G>A (Thr594Thr) генотип G/G	59	73,8	37	47,5	0,001	73,8	52,5
-397 T>C (PvuII) генотип C/C	21	26,3	11	13,8	NS	26,3	86,3
-351 G>A (XbaI) генотип G/G	15	18,8	4	5,0	0,013	18,8	95,0
MMP2: -735 C>A генотип A/A	34	42,5	24	30,0	NS	42,5	70,0
КЛДФгенетика>Cut-off	37	46,3	13	16,3	$7,0 \cdot 10^{-5}$	46,3	83,8
КЛДФгенетика+УЗИ>Cut-off	47	58,8	9	11,3	$2,5 \cdot 10^{-10}$	58,8	88,8

* – точный тест Фишера. NS (not significant) – различия статистически незначимы.

Рисунок. Характеристическая кривая предсказательной способности математических моделей несостоятельности рубца



многофакторную природу нарушения гомеостаза соединительной ткани [8].

Заключение

Таким образом, использование генетических исследований в комплексе с традиционными методами диагностики позволяет повысить точность определения состояния рубца матки после предыдущей операции кесарева сечения, что необходимо для выбора правильной тактики родоразрешения.

Литература

1. Агеева М.И. Допплерометрические исследования в акушерской практике. М.: Видар-М; 2000. 112 с.
2. Азанова Д.Б., Габидулина Р.И., Фаткуллин И.Ф., Киясов А.П., Гурьев Э. Н. Трансабдоминальная трансвезикальная биопсия рубца на матке после кесарева сечения. Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. 2002; 1(1): 118–9.
3. Аргунов В.А., Павлова Т.Ю., Филиппова Р. Д. Оценка полноценности рубца на матке после кесарева сечения: морфологические аспекты. Якутский медицинский журнал. 2007; 2: 18–20.
4. Габидулина Р.И. Рубец на матке после кесарева сечения: хирургические и диагностические аспекты: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Казань; 2004. 51 с.
5. Гаспарян Н.Д. Дополнительные критерии несостоятельности рубца на матке. Российский вестник акушера-гинеколога. 2001; 2: 4–7.
6. Горбачева А.В. Ближайшие и отдаленные результаты повторного кесарева сечения: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. М.; 2008. 24 с.
7. Густоварова Т.А. Беременность и роды у женщин с рубцом на матке: клинико-морфологические и диагностические аспекты: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2007. 48 с.
8. Донников А.Е., Кесова М.И. Перспективы молекулярно-генетических методов диагностики дисплазии соединительной ткани. Уральский медицинский журнал. 2011; 3: 33–7.
9. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Буянова С.Н. Репродуктивные проблемы оперированной матки. М.: Миклош; 2005. 159 с.
10. Логутова Л.С. Критерии диагностики состояния рубца на матке после кесарева сечения. Российский вестник акушера-гинеколога. 2003; 3(1): 59–64.
11. Поленов Н.И. Функциональное состояние нижнего сегмента матки у беременных женщин после кесарева сечения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2008. 24 с.
12. Серов В. Н. Современное акушерство и кесарево сечение. Русский медицинский журнал. 2004; 12(13): 749–51.
13. Сухих Г.Т., Коган Е.А., Демура Т.А., Трофимов Д.Ю., Донников А.Е., Кесова М.И. и др. Дезорганизация соединительной ткани в рубцах матки и полиморфизм гена эстрогенового рецептора альфа у пациенток с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани. Акушерство и гинекология. 2010; 3: 27–31.
14. Сухих Г.Т., Коган Е.А., Кесова М.И., Демура Т.А., Донников А.Е., Мартынов А.И. и др. Морфологические и молекулярно-генетические особенности неангиогенеза в рубце матки у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Акушерство и гинекология. 2010; 6: 23–8.
15. Чернуха Е.А. Какова оптимальная частота кесарева сечения в современном акушерстве? Акушерство и гинекология. 2005; 5: 8–12.
16. Amin S. Predictive value of sonographic assessment of caesarian scar and subsequent delivery. In: Protocol of Submitted for the partial fulfillment of Master Degree in Obstetrics and Gynecology. 2008.
17. Asakura H., Nakai A., Ishikawa G., Suzuki S., Araki T. Prediction of uterine dehiscence by measuring lower uterine segment thickness prior to the onset of labor: evaluation by transvaginal ultrasonography. J. Nippon Med. Sch. 2000; 67(5): 352–6.
18. Cheung V.Y. Sonographic measurement of the lower uterine segment thickness in women with previous caesarean section. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2005; 27(7): 674–81.
19. Hamar B.D., Saber S.B., Cackovic M., Magloire L.K., Pettker C.M., Abdel-Razek S.S. et al. Ultrasound evaluation of the uterine scar after cesarean delivery: a randomized controlled trial of one- and two-layer closure. Obstet. Gynecol. 2007; 110(4): 808–13.
20. Jastrow N., Chaillet N., Roberge S., Morency A.M., Lacasse Y., Bujold E. Sonographic lower uterine segment thickness and risk of uterine scar defect: a systematic review. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2010; 32(4): 321–7.
21. Klemm P., Koehler C., Mangler M., Schneider U., Schneider A. Laparoscopic and vaginal repair of uterine scar dehiscence following cesarean section as detected by ultrasound. J. Perinat. Med. 2005; 33(4): 324–31.
22. Suzuki S., Sawa R., Yoneyama Y., Asakura H., Araki T. Preoperative diagnosis of dehiscence of the lower uterine segment in patients with a single previous Caesarean section. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 2000; 40(4): 402–4.