

О.А. ПУСТОТИНА, д.м.н.

Российский университет дружбы народов Минобрнауки, Москва, Россия

«СЛАДЖ» В ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОДАХ

Цель: оценка эффективности комплексной терапии в профилактике акушерских и перинатальных осложнений у женщин со «сладжем» в околоплодных водах (ОВ). **Дизайн исследования:** 29 женщин (из них 8 – с длиной шейки матки (ШМ) > 25 мм, 21 – с ШМ ≤ 25 мм) со «сладжем» в ОВ по данным трансвагинального ультразвукового исследования (ТВ-УЗИ) в 15–24 нед. беременности получали антибактериальную терапию, дополнительно назначался индометацин и/или вагинальный прогестерон (ВП). Проводился динамический контроль ШМ, количества «сладжа» в ОВ, течения беременности, послеродового и раннего неонатального периода. У женщин с преждевременными родами (ПР) проводилось гистологическое исследование последа. **Результаты:** появление «сладжа» в ОВ ассоциировано с длительным течением инфекционно-воспалительных заболеваний во время беременности. Исход беременности и прогноз развития инфекционных осложнений в послеродовом и раннем неонатальном периоде напрямую определялись наличием дополнительных факторов риска и характером антибактериальной терапии в составе комплексного лечения. Так, проведение антибактериальной терапии при длине ШМ > 25 мм ассоциировалось с доношенной беременностью и отсутствием инфекционных осложнений в послеродовом и раннем неонатальном периоде у 62,5% женщин, тогда как при длине ШМ ≤ 25 мм – у 47,6%. Наиболее неблагоприятный прогноз отмечался у женщин с угрожающими ПР и «сладжем» в ОВ. Внутривенный курс антибактериальных средств значительно эффективнее их перорального/вагинального применения в составе комплексной терапии для предупреждения неблагоприятных исходов беременности и предотвращения манифестации внутриутробного инфицирования (ВУИ) у новорожденного.

Ключевые слова: «сладж» в околоплодных водах, ВУИ, преждевременные роды, хориоамнионит, цитоз, антибактериальная терапия, вагинальный прогестерон, индометацин, короткая шейка матки.

ОА PUSTOTINA, MD

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

AMNIOTIC FLUID SLUDGE

Objective: Evaluate the efficacy of combination therapy for the prevention of obstetric and perinatal complications in women with amniotic fluid (AF) 'sludge'.

Study Design: 29 women (of which 8 with the length of the cervix (LC) > 25 mm, 21 with the LC ≤ 25 mm) with AF 'sludge' detected by transvaginal ultrasound (TV-US) at 15-24 weeks of gestation received antibacterial therapy, additionally prescribed Indometacin and/or vaginal progesterone (VP). The women underwent the dynamic monitoring of the LC, the amount of AF 'sludge', the course of pregnancy, the postnatal and early neonatal period. A histological study of the secundines was conducted in women with preterm labor (PL).

Results: the presence of AF 'sludge' is associated with the long-term infectious-inflammatory diseases during pregnancy. The outcomes of pregnancy and the probability of the development of infectious complications in the postpartum and early neonatal period were directly determined by the presence of additional risk factors and the antibiotic therapy regimen as part of the combination treatment. Thus, the antibacterial therapy in women with the LC > 25 mm was associated with congenital pregnancy and the absence of infectious complications in the postnatal and early neonatal period in 62.5% of women, whereas in women with the LC ≤ 25 mm in 47.6% of women. The most unfavorable prognosis was identified in women with threatening PL and AF 'sludge'. The intravenous antibacterial therapy is much more efficient than oral /vaginal one as part of the combination therapy to prevent adverse pregnancy outcomes and the manifestation of intrauterine infection (IUI) in the newborns.

Keywords: AF 'sludge', IUI, preterm labor, chorioamnionitis, cytotosis, antibacterial therapy, vaginal progesterone, Indometacin, short cervix.

Одним из факторов риска акушерских и перинатальных осложнений являются инфекционно-воспалительные заболевания во время беременности. Так, наиболее часто встречающиеся урогенитальные инфекции ассоциированы, по нашим данным, с угрозой прерывания беременности у 64% женщин, гипоксией и/или задержкой роста плода (ЗРП) – у 35%, много- или маловодием – у 32%, при этом у 38% родились дети с клиническими проявлениями внутриутробного инфицирования (ВУИ) [1]. При гистологическом исследовании в 9 из 10 последов (86%) выявлялась воспалительная инфильтрация, которая в каждом третьем случае распространялась на все

структуры плаценты и плодных оболочек [2]. При этом у 36% женщин с гистологическим хориоамнионитом/плацентитом при цитологическом исследовании ОВ обнаруживалось большое количество палочкоядерных лейкоцитов (ПЯЛ) и бактерий, и у всех новорожденных диагностирована внутриутробная пневмония [3].

Инфицирование амниотической полости у беременных с урогенитальной инфекцией наиболее часто происходит восходящим путем не только после разрыва, но и через неповрежденные плодные оболочки [4, 5]. Проникая через цервикальный канал, микроорганизмы сначала локализуются в децидуальном слое плодных оболочек и в дальнейшем диффузно

распространяются через них в амниотическую полость с развитием гистологического хориоамнионита. Микробная инвазия в ОБ вызывает воспалительную реакцию со стороны клеток амниотического эпителия плодных оболочек и пуповины, а также кожных покровов и слизистой дыхательных путей плода, что приводит к выработке провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, TNH- α и др.), хемокинов, матриксных металлопротеаз и активации синтеза простагландинов. Происходит миграция ПЯЛ в ОБ, обеспечивающих их антимикробную активность [6–8].

Большинство случаев инфицирования амниотической полости протекает бессимптомно, в отсутствие каких-либо клинических признаков хориоамнионита, но при этом ассоциировано с неблагоприятными исходами беременности: с ПР, преждевременным излитием ОБ (ПИОВ), короткой ШМ, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (ПОНРП) и кровотечением [9–12]. В результате интраамниотического воспаления могут произойти инфицирование плода и рождение ребенка с клиническими признаками ВУИ: врожденной пневмонией, конъюнктивитом, энцефалитом, менингитом, а также синдромом инфицированности, обозначаемым в зарубежной литературе, как Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), исходом которого могут быть сепсис, септический шок и даже гибель новорожденного [13].

В то же время у каждой четвертой женщины с клиническим хориоамнионитом и родившей детей с признаками ВУИ маркеры воспаления в ОБ не определяются [14], и 40–60% проб ОБ оказываются стерильными [14, 15]. Мы также показали еще в 1999 г. [16], что у 72,7% женщин, родивших детей с клиническими признаками ВУИ, бактерии и ПЯЛ в ОБ отсутствовали. В более поздних исследованиях [17] мы обнаружили, что даже при наличии тотального воспалительного поражения плаценты и плодных оболочек 64% проб ОБ оставались стерильными, хотя при этом у 44% новорожденных имелись признаки ВУИ. Цитологическое исследование ОБ во всех случаях ВУИ выявило высокий цитоз (>6 клеток в среднем в поле зрения), который составляли полуразрушенные малодифференцированные клетки, имеющие плодное происхождение (эпителиальные клетки верхних и нижних дыхательных путей, кожных покровов), десквамированные амниоциты. Гистологическое исследование плодных оболочек показало, что у 91% женщин, перенесших инфекционно-воспалительные заболевания во время беременности, и у 100% – при рождении детей с ВУИ клетки амниотического эпителия находились в состоянии дистрофии, некроза, некробиоза и десквамировались на большом протяжении, что всегда ассоциировалось с повышением цитоза в ОБ (рис. 1). А у 8% новорожденных с ВУИ дистрофия и некробиоз амниотического эпителия с высоким показателем цитоза ОБ были единственными цито-гистологическими изменениями. При низком цитозе (<6 клеток в среднем в поле зрения) все дети рождались здоровыми [17]. Иммуно-

гистохимические и молекулярно-биологические методы исследования показали, что интраамниотическое воспаление может протекать без микробной инвазии в ОБ и возникать в ответ на «сигналы опасности», выделяемые клетками при их повреждении и гибели. Такое воспаление называется «стерильным» и у женщин с ПР, ПИОВ и бессимптомным укорочением ШМ встречается более часто, чем «классическое» микробное воспаление [11, 18–21]. Большинство случаев SIRS также встречается при асептическом интраамниотическом воспалении [13].

С другой стороны, отсутствие микробов в традиционных лабораторных тестах не всегда свидетельствует об их отсутствии в ОБ. Молекулярно-микробиологические методы, применяемые в последнее время, показали, что микроорганизмы в амниотической полости могут находиться не только в свободном виде, но и расти в сообществах, называемых биопленками, располагающихся на поверхности амниотического эпителия [22]. Бактерии в составе биопленок трудно идентифицируются с помощью традиционных методов исследования, при этом обладают большей резистентностью к антимикробной терапии и плохо распознаются клетками иммунной системы матери, поэтому часто не вызывают миграции ПЯЛ и защитной воспалительной реакции в ОБ [23].

Микробные биопленки в амниотической полости определяют в виде скопления плотного эхопозитивного осадка, расположенного пристеночно в нижнем полюсе плодного пузыря у внутреннего зева ШМ, – «сладжа» в ОБ [24]. Было показано, что «сладж» в ОБ свидетельствует об инфицировании ОБ, наличии гистологического хориоамнионита [24, 25] и высоком риске ВУИ и развитии сепсиса у новорожденного [26]. Впоследствии он был обнаружен во II триместре у беременных группы риска ПР [27] и после наложения швов на шейку матки [28].

В 2008 г. R. Romero et al. провели трансвагинальную аспирацию содержимого «сладжа» у женщины с начавшимся ПР в 28 нед. беременности и клиническим хориоамнионитом [29]. Электронная микроскопия аспирата из полости матки выявила бактериальные клетки, находящиеся внутри экстрацеллюлярного матрикса, характерного для биопленок (рис. 2). В ОБ содержалось большое количество кокков и ПЯЛ, а гистологическое исследование выявило острый некротизирующий хориоамнионит и острый фуникулит. Антибактериальная терапия ампициллином и гентамицином внутривенно, проводимая во время и после родов, а также в раннем неонатальном периоде позволила предотвратить гнойно-септические осложнения у матери и развитие сепсиса у новорожденного.

S. Paules et al. [30] также с помощью амниоцентеза получили пробы ОБ у 4 женщин со «сладжем» в ОБ по данным ТВ-УЗИ при полном раскрытии ШМ в 20–24 нед. беременности. Все они были у женщин с урогенитальной инфекцией и сопряжены с инфицированием ОБ и гистологическим хориоамнионитом и фуникулитом. Еще в одном исследовании [31] было проанализировано

течение беременности у 90 женщин со «сладжем» в ОВ в 15–32 нед. «Сладж» ассоциировался с более короткой ШМ, более частым наложением цервикального церкляжа и ПР. Причем риск ПР у беременных, получивших антибактериальную терапию, был значительно ниже в сравнении с теми, кому антибиотики не назначались (OR 0,2; 95%ДИ 0,04–0,92).

По данным литературы, «сладж» в ОВ выявляется в 1% неосложненных беременностей и у 22,6% женщин с ПР [24, 25, 31]. Наличие «сладжа» в середине II триместра беременности у женщин группы риска по ПР (с ПР в анамнезе, с короткой ШМ) является независимым фактором риска их развития <35 нед. (OR: 3,08, 95%ДИ 1,13–8,34, $p = 0,027$) [32] и ПИОВ, а также свидетельствует об инфицировании ОВ и наличии гистологического хориоамнионита [28]. Причем у женщин с укорочением ШМ в 15–19 нед. беременности «сладж» встречается в 2 раза чаще (92,3%), чем у тех, у кого диагностирована короткая ШМ в 20–24 нед. (48,2%) [32].

Большинство случаев инфицирования амниотической полости протекает бессимптомно, в отсутствие каких-либо клинических признаков хориоамнионита, но при этом ассоциировано с неблагоприятными исходами беременности: с ПР, преждевременным излитием ОВ (ПИОВ), короткой ШМ, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (ПОНРП) и кровотечением

Анализ исходов беременности у 99 женщин с высоким риском ПР (ПР в анамнезе, многоводие, ИМП во время беременности, конизация/экцизия шейки матки в анамнезе) также показал, что «сладж» в ОВ, который был выявлен у 19,6%, является независимым фактором риска ПР. Так, при наличии «сладжа» в ОВ у 66,7% женщин произошли ПР, и неонатальная заболеваемость составила 50%, тогда как при отсутствии «сладжа» – у 27 и 24% соответственно. Чувствительность «сладжа» в прогнозировании ПР составила 37,5%, длины ШМ ≤ 25 мм – 34%, а при сочетании обоих показателей – 56% [33].

Микробный состав амниотических биопленок, визуализируемых в виде «сладжа» в ОВ, разнообразен и представлен широким спектром аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных возбудителей как в монокультуре, так и в ассоциациях [6–7, 30]. В ОВ могут также обнаруживаться грибы *Candida albicans*, особенно при беременности, наступившей у женщин с внутриматочным контрацептивом, и являться причиной ПР [34–35].

Исследования показали, что внутривенная терапия антибактериальными препаратами широкого спектра действия способствует исчезновению «сладжа» в ОВ по данным УЗИ и эрадикации инфекции из амниотической полости, что подтверждается исследованием ОВ после повторного амниоцентеза [36, 37]. По мнению R. Romero,

эффективность антибактериального лечения напрямую зависит от длительности и выраженности воспалительного ответа в амниотической полости и обусловленных им инфекционно-ассоциированных осложнений беременности: бессимптомного укорочения ШМ, ПР, ПИОВ. В этих случаях очевидно, что монотерапии антибиотиками будет недостаточно [6].

Преждевременное укорочение ШМ, выявляемое по данным ТВ УЗ цервикометрии во II триместре беременности, является негативным прогностическим маркером развития ПР. При длине ШМ ≤ 25 мм риск ПР составляет 20%, а при ≤ 15 мм – 50%, тогда как при ее размерах > 25 мм у 96% женщин прогноз благоприятный [38–39]. Метаанализ рандомизированных исследований с участием 974 женщин показал, что применение вагинального прогестерона (ВП) с 20 до 36 нед. у беременных с длиной ШМ ≤ 25 мм достоверно снижает частоту ПР в сравнении с плацебо (OR 0,66 (95%ДИ 0,52–0,83); $p = 0,0005$) [40]. Более того, при угрожающих ПР назначение ВП совместно с токолитиками потенцирует их действие ($p < 0,05$) и улучшает прогноз исхода беременности [41–42]. Полученные нами результаты [43] клинического исследования и индивидуального анализа применения различных препаратов прогестерона в профилактике поздних потерь беременности у женщин с короткой ШМ также показали высокую эффективность сочетанного применения ВП и индометацина при угрожающих ПР.

С учетом вышеизложенного целью нашего исследования явилась оценка эффективности комплексного подхода в лечении и профилактике осложнений беременности при выявлении «сладжа» в ОВ, включающего антимикробные средства, ВП и ингибитор синтеза простагландина индометацин.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 2015 по 2017 г. в ООО «КМ-клиник» г. Москвы мы провели скрининговую ТВ-УЗ цервикометрию 245 женщинам в 15–24 нед. беременности. У 29 беременных (11,8%) УЗИ выявило наличие плотного флотирующего эхопозитивного осадка, расположенного пристеночно в нижнем полюсе плодного пузыря у внутреннего зева ШМ, который мы определили как «сладж» в ОВ. Все 29 женщин дали информированное согласие на участие в проспективном исследовании. Критериями исключения из исследования явились: многоплодная беременность, привычное невынашивание и ПР в анамнезе, рубцовая деформация ШМ, декомпенсированные соматические заболевания, клинический хориоамнионит, инфекции, передаваемые половым путем, ИМП тяжелого течения. Средний возраст беременных составил $27 \pm 3,58$ года (24–39 лет), число беременностей на 1 женщину – $1,9 \pm 0,8$ (0–4).

В зависимости от данных цервикометрии беременные были распределены по группам: 8 женщин с длиной ШМ > 25 мм составили группу I, 21 женщина с длиной ШМ ≤ 25 мм – группу II, из них 7 женщин с бессимптомным укорочением ШМ мы объединили в группу IIa, 14 женщин

Таблица 1. Течение и исход беременности у женщин со «сладжем» в ОВ по данным ТВ-УЗИ в 15–24 недель беременности

Группы беременных	Срок беременности при выявлении «сладжа» (нед)	Длина ШМ при выявлении «сладжа» (мм)	Инфекционно-воспалительные заболевания в I триместре (1) и при выявлении «сладжа» в ОВ (2)												Угроза прерывания в I триместре (1) и угроза ПВ/ПР (2)	Антибактериальная терапия			Исход беременности							
			ГП		ББ/ОЦ		БВ		ВК		ОРВИ/инфекции ВДП		В/в 2	Внутрь		Вагинально	ПОНРП	ПИОВ	ПВ/ПР	Ребенок умер	ВУИ	Послеродовой эндометрит				
			1	2	1	2	1	2	1	2	1	2												1		
I (n = 8)	16	33	-	-	+	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	16	32	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	ЦС	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
	24	30	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	ЦС	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
	17	36	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-	АК	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
	20	38	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
	19	33	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
	22	35	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	
	16	33	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	36	-	-	+	-	
IIa (n = 7)	17	24	-	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	АК	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+
	24	25	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	АК	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	20	24	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	ЦС	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	24	25	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-	ЦС	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	24	25	-	-	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	АК	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	19	23	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	АК	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+
	22	25	-	-	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	АК	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+
IIb (n = 14)	24	23	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	ЦС	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
	16	22	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	+	+	ЦС	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
	19	7	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	+	ЦС	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
	18	21	-	-	+	+	-	+	-	+	-	-	-	+	+	ЦС	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	24	15	-	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	+	+	ЦС	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	24	13	-	-	-	-	+	+	-	+	-	+	-	-	+	ЦС	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	15	25	-	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	+	ЦС	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	15	25	-	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	ЦС	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	20	25	-	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	+	АК	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	18	25	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	+	ЦС	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	15	25	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	18	10	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	-	АК	+	-	+	-	-	-	-	+	-
	20	25	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-	+	-	АК	+	-	-	-	-	-	-	+	-
	23	12	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-	АК	+	-	+	-	+	-	-	+	+

со схваткообразными болями внизу живота и повышенной маточной сократительной активностью (3–5 сокращений в течение часа), на основании чего был поставлен диагноз угрожающего позднего выкидыша (ПВ) или ПР, – в группу IIb.

Основываясь на данных литературы о высоком риске перинатальных и акушерских осложнений у беременных со «сладжем» в ОВ, мы назначили пациенткам системную и/или местную антимикробную терапию. 13 беременных получали цефоперазон/сульбактам (ЦС) 2 г 2 р/сут вну-

тривенно в течение 5 дней, 10 – амоксициллин/клавулат (АК) (три – 1,2 г 3 р/сут внутривенно и семь – 1 г 2 р/сут внутрь в течение 5 дней), 5 пациенток – только местную терапию БВ и ВК. Беременным с БВ назначался клиндамицин по 1 свече 100 мг вагинально 3 дня, а при сочетании БВ и ВК – комплексный препарат Клиндацин Б пролонг по 1 вагинальному аппликатору, содержащему 100 мг клиндамицина и 100 мг бутконазола, в течение 3 дней. Вторым этапом назначались вагинальные пробиотики на 5–7 дней.

С учетом высокого риска нарушения кишечного микробиома, выполняющего незаменимую роль в иммунной защите матери, а также пре- и постнатальном развитии иммунной системы ребенка [44, 45], и данных о том, что нормальная микробная экосистема самостоятельно не восстанавливается полностью после системной антибактериальной терапии [46], проводился 10 дневный курс пробиотиками перорально.

Беременные с короткой ШМ (≤ 25 мм) (группа II) дополнительно получали индометацин ректально и/или ВП по ранее разработанным нами схемам [43]. При бессимптомном укорочении ШМ (группа IIa) назначался ВП: в 1-ю неделю – 400 мг/сут, далее – 200 мг/сут до 36 нед. беременности. При угрожающих ПВ/ПР (группа IIb) ВП назначался в 1-ю нед. по 600 мг/сут (400 мг однократно, далее – 200 мг 3 р/сут) в сочетании с индометацином: 1–3-й день – 200 мг/сут (1 свеча 100 мг 2 р/сут), 4–7-й день – 100 мг/сут. В течение следующей недели назначался только ВП 400 мг/сут, затем 200 мг/сут до 36 нед. беременности. В случае ПИОВ, ПОНРП или начавшихся ПВ/ПР терапия ВП отменялась.

Через 1 и 2 нед. от начала терапии проводились повторная ТВ-УЗ цервикометрия и оценка количества «сладжа» в ОВ. Также были проанализированы течение и исход беременности, осложнения послеродового и раннего неонатального периода. У женщин с ПВ/ПР проводилось гистологическое исследование последа.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2003 (лицензионное соглашение 74017-640-0000106-57177) и StatSoft Statistica 6.1 (лицензионное соглашение BXXR006D092218FAN11).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ течения беременности показал (табл 1), что все женщины со «сладжем» в ОВ перенесли инфекционно-воспалительные заболевания в I триместре: 25 – урогенитальные и 8 – острую респираторно-вирусную инфекцию (ОРВИ). Среди урогенитальных заболеваний у 20 (69%) женщин был выявлен БВ, у 8 (27,6%) – ВК и у 12 (41,4%) – ИМП (бессимптомная бактериурия (ББ) или острый цистит (ОЦ)).

БВ диагностировался по критериям Амсея (не менее 3), ВК – по характерным творожистым выделениям из половых путей и наличию спор/мицелия грибов при микроскопии вагинального мазка, ББ – при обнаружении

бактерий в моче не менее 10^5 КОЕ/мл, ОЦ – при частых болезненных позывах к мочеиспусканию и количестве бактериальных возбудителей в моче не менее 10^5 КОЕ/мл.

Следует отметить, что абсолютное большинство (20/25, 80%) женщин с урогенитальной инфекцией не получали антибактериальную терапию в соответствии с клиническими протоколами РОАГ [47], что в результате длительной персистенции инфекционных возбудителей в организме привело к 100% инфекционно-воспалительной заболеваемости на момент выявления «сладжа» в ОВ. Так, БВ был диагностирован у 100% женщин, ВК – у 53,9%. Ни одна из 12 беременных с ББ/ОЦ в I триместре не получала антибактериальной терапии, в результате у всех бактериурия сохранялась, и у 5 из них (41,7%) развился гестационный пиелонефрит (ГП). Диагноз ГП устанавливался при болях в поясничной области с положительным симптомом поколачивания, пиурией и бактериурией в количестве не менее 10^4 КОЕ/мл. У 4 беременных «сладж» в ОВ был выявлен на фоне 3–5 нед. заболевания инфекциями верхних дыхательных путей (ВДП): острым трахеитом, бронхитом или гнойным гайморитом, пациентки также не получали антибактериальной терапии, а лечились народными средствами.

У каждой третьей женщины (34,5%) отмечалась угроза

Бактерии в составе биопленок трудно идентифицируются с помощью традиционных методов исследования, при этом обладают большей резистентностью к антимикробной терапии и плохо распознаются клетками иммунной системы матери, поэтому часто не вызывают миграции ПЯЛ и защитной воспалительной реакции в ОВ

прерывания в I триместре (вагинальное кровотечение / ретрохориальная гематома по данным ТВ-УЗИ), у 48,3% – в 15–24 нед. беременности на момент выявления «сладжа» в ОВ, у 72,4% пациенток ТВ-УЗ цервикометрия показала укорочение длины ШМ ≤ 25 мм.

Таблица 1. Течение и исход беременности у женщин со «сладжем» в ОВ по данным ТВ-УЗИ в 15–24 недель беременности

Исходы беременности в группе I: 5 из 8 беременных, у которых «сладж» в ОВ был выявлен при длине ШМ > 25 мм, получали только местную двухэтапную терапию БВ и ВК. В результате у одной женщины произошли ПР в 36 нед., у одной – послеродовой период осложнился эндометритом, двое детей родилось с клиническими признаками ВУИ (1 – с врожденной пневмонией, 1 – с гнойным конъюнктивитом). Три беременные, получавшие системную антибактериальную терапию, родили в срок, послеродовой и ранний неонатальный период протекали без осложнений.

Исходы беременности в группе II: при сочетании «сладжа» в ОВ с бессимптомным укорочением ШМ (группа IIa) и угрожающими ПВ/ПР (группа IIb) антибактериальная терапия проводилась совместно с индометацином и/или

ВП. Все беременные с бессимптомным укорочением ШМ (группа IIa), получавшие в пролонгированном режиме ВП и внутривенную антибактериальную терапию, родили в срок здоровых детей, и только у одной развился послеродовой эндометрит. У двух из трех беременных, принимавших антибиотики внутрь, произошли ПР, и родились дети с клиническими признаками ВУИ (1 – с врожденной пневмонией и 2 – с синдромом инфицированности).

Наиболее неблагоприятные исходы были отмечены при сочетании «сладжа» в ОВ с угрожающими ПВ/ПР (группа IIb). Несмотря на проводимую нами комплексную терапию, включающую ВП, индометацин и антибиотики, только половина женщин родила в срок здоровых доношенных детей. После внутривенной антибактериальной терапии частота ПР составила 30%, ранний послеродовой период протекал без осложнений и признаков ВУИ у новорожденных не было. При пероральной антибактериальной терапии у 75% женщин произошли ПВ/ПР, у 50% развился послеродовой эндометрит, все дети имели признаки ВУИ (3 – врожденную пневмонию, 1 – энцефалит, 3 – синдром инфицированности), и 1 умер на 3-е сут после рождения от сепсиса.

Гистологическое исследование 9 последов женщин, родивших преждевременно, выявило выраженную лимфогистиоцитарную инфильтрацию, распространяющуюся на сосуды, струму ворсин и межворсинчатое пространство плаценты (плацентит) и все слои плодных оболочек (хориоамнионит).

Сравнительный анализ эффективности проводимой нами комплексной терапии у женщин с короткой ШМ и «сладжем» в ОВ в профилактике ПВ/ПР показал значительное ухудшение исходов беременности в сравнении с ранее опубликованными нами данными [43] (табл. 2).

Если в предыдущем исследовании с помощью индометацина и/или ВП нам удалось полностью предотвратить ПВ/ПР у женщин как с бессимптомным укорочением ШМ, так и с угрожающими ПВ/ПР, то при наличии «сладжа» в ОВ, даже после дополнительной антибактериальной терапии, у 28,6 и 42,9%, соответственно, роды произошли ранее 37 нед.

Анализ данных ТВ-УЗ цервикометрии и количества «сладжа» в ОВ после комплексной терапии.

Данные ТВ-УЗ цервикометрии, проведенной через 1 и 2 нед. после начала антибактериальной терапии у женщин группы I, не изменились. У 95,2% женщин с короткой ШМ (группа II), сочетающих прием антибиотиков с индометацином и/или ВП, длина закрытой части ШМ через 1 нед. увеличилась на 3–11 мм и затем оставалась стабильной. У одной женщины с угрожающим ПВ в 17 нед. беременности, получавшей ВП с индометацином и АК перорально, длина ШМ через 1 нед. уменьшилась, еще через 2 нед. произошел ПВ, ребенок умер на 3-е сут после рождения от сепсиса.

Количество «сладжа» в ОВ по данным ТВ-УЗИ напрямую зависело от вида антибактериальной терапии. Так, через 2 нед. после начала внутривенного курса антибиотиков «сладж» в ОВ не визуализировался, тогда как после перорального/вагинального курса количество «сладжа» в нижнем полюсе плодного пузыря не менялось.

Сравнительный анализ эффективности комплексной терапии с внутривенным и пероральным/вагинальным курсом антибиотиков у беременных со «сладжем» в ОВ.

Проведенный нами анализ исходов беременности в зависимости от вида антибактериальной терапии выявил значительные преимущества комплексной терапии с внутривенным курсом антибиотиков. Частота ПР соста-

Таблица 2. Сравнительный анализ эффективности комплексной терапии у женщин с короткой ШМ в профилактике ПВ/ПР с наличием и без «сладжа» в ОВ (n = 85)

Исходы беременности у женщин с короткой ШМ по данным ТВ-УЗИ в 15–24 нед.	Бессимптомное укорочение ШМ (n = 24)			Угрожающие ПВ/ПР (n = 61)		
	Pustotina O* (n = 17)	«Сладж» (n = 7) группа IIa	p	Pustotina O* (n = 47)	«Сладж» (n = 14) группа IIb	p
Срок родоразрешения (нед)	39,1 ± 0,4	36,0 ± 1,5	0,002	38,7 ± 0,3	32,5 ± 1,3	<0,001
Роды <37 нед., n (%)	0 (0)	2 (11,8)	0,3013	0 (0)	6 (42,9)	0,0073
Роды <34 нед., n (%)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	5 (35,7)	0,0210
Роды <28 нед., n (%)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	2 (14,3)	0,2488
Латентный период до родоразрешения (нед.)	18,8 ± 7,5	17,0 ± 4,6	0,384	18,5 ± 6,8	14,8 ± 5,8	0,047
Масса тела новорожденного (г)	3319 ± 440	3007 ± 659	0,262	3320 ± 341	2990 ± 820	0,054
Низкий вес при рождении (<2500 г), n (%)	0 (0)	2 (11,8)	0,3013	0 (0)	5 (35,7)	0,0210
Перинатальная смертность, n (%)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	1 (7,1)	0,4992

* по данным Pustotina O.A. Effectiveness of dydrogesterone, 17-OH progesterone and micronized progesterone in prevention of preterm birth in women with a short cervix. J Matern Fetal Neonat Med, 2017, 1-9 [43].

Таблица 3. Анализ эффективности комплексной терапии у беременных со «сладжем» в ОВ после внутривенного и перорального/вагинального курса антибиотиков

Исходы беременности у женщин со «сладжем» в ОВ по данным ТВ-УЗИ в 15–24 нед.	Курс антибактериальной терапии		p
	Внутривенный (n = 16)	Пероральный/вагинальный (n = 13)	
Срок родоразрешения (нед.)	39,0 ± 0,5	34,9 ± 5,2	0,0062
Роды <37 нед., n (%)	3 (18,8)	6 (46,2)	0,1170
Роды <34 нед., n (%)	2 (12,5)	3 (23,1)	0,4664
Роды <28 нед., n (%)	0 (0)	2 (15,4)	0,5315
Латентный период до родоразрешения (нед.)	18,1 ± 5,8	11,8 ± 7,5	0,0334
ПИОВ, n (%)	3 (18,8)	3 (23,1)	0,7784
ПОНРП, n (%)	1 (6,3)	1 (7,7)	0,8811
Послеродовой эндометрит, n (%)	1 (6,3)	3 (23,1)	0,2119
Масса тела новорожденного (г)	3230 ± 288	2930 ± 915	0,0416
Низкий вес при рождении (<2500 г), n (%)	2 (12,5)	5 (38,5)	0,1125
Перинатальная смертность, n (%)	0 (0)	1 (7,7)	0,7440
Новорожденный с ВУИ, n (%)	0 (0)	8 (61,5)	0,0249

вила 18,8% (3/16), послеродового эндометрита – 6,3%, инфекционные осложнения у новорожденных не наблюдались. При пероральном/вагинальном применении антибактериальных средств ПР произошли у 46,2% (6/13) женщин, у 23,1% развился послеродовой эндометрит, и две трети (61,5%, $p = 0,0249$) детей родились с симптомами ВУИ. В группе женщин, получавших внутривенную антибактериальную терапию, в сравнении с женщинами, получавшими пероральный/вагинальный курс антибиотиков, достоверно больше были срок родоразрешения ($p = 0,0062$), латентный период до родоразрешения ($p = 0,0416$) и средняя масса тела новорожденного ($p = 0,0416$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное нами исследование позволяет предположить, что появление «сладжа» в ОВ при ТВ-УЗИ в 15–24 нед. беременности является результатом длительной персистенции урогенитальной инфекции или инфекции ВДП. При этом даже проведение антибактериальной терапии во время беременности в полной мере не обеспечивает протективный эффект для матери и плода. Исход беременности и прогноз развития инфекционных осложнений в послеродовом и раннем неонатальном периоде напрямую определяются наличием дополнительных факторов риска и характером антибактериальной терапии в составе комплексного лечения. Так, проведение антибактериальной терапии при обнаружении «сладжа» в ОВ при нормальной длине

ШМ (> 25 мм) ассоциировалось с доношенной беременностью и нормальным послеродовым периодом у 62,5% (5/8) женщин, тогда как при длине ШМ ≤ 25 мм – у 47,6% (10/21). У беременных с короткой ШМ наличие «сладжа» в ОВ значительно ухудшило эффективность комплексной терапии с использованием индометацина и/или ВП в профилактике акушерских и перинатальных осложнений. Наиболее неблагоприятный прогноз отмечался у женщин с угрожающими ПВ/ПР и «сладжем» в ОВ: в сравнении с пациентками с отсутствием «сладжа» достоверно увеличился риск ПР ($p < 0,0001$), риск рождения детей с низкой массой тела ($p = 0,021$), сократился латентный период до родоразрешения ($p = 0,047$) и масса тела новорожденного ($p = 0,054$). Внутривенный курс антибактериальных средств значительно эффективнее их перорального/вагинального применения в составе комплексной терапии для предупреждения неблагоприятных исходов беременности: увеличиваются срок родоразрешения ($p = 0,0062$), латентный период до разрешения ($p = 0,0334$), масса тела новорожденного ($p = 0,0416$), при этом ни у одного ребенка не выявлено признаков ВУИ.

Полученные нами данные, а также анализ литературы показывают необходимость дальнейших исследований в данном направлении и поиска более эффективных лечебно-профилактических мероприятий у беременных со «сладжем» в ОВ.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Pustotina OA. Urogenital infection in pregnant women: clinical signs and outcome. *J. Perinat. Med.*, 2013, 41: 135.
- Pustotina OA, Bubnova NI, Yezhova LS. Pathogenesis of hydramnios and oligohydramnios in placental infection and neonatal prognosis. *The J Maternal-fetal & neonat medi*, 2008, 21(1): 267-271.
- Пустотина О.А., Бубнова Н.И., Ежова Л.С., Младковская Т.Б. Клинико-морфологическая оценка фетоплацентарного комплекса при много- и маловодии инфекционного генеза. *Акушерство и гинекология*, 2008, 2: 19-22./ Pustomina OA, Bubnova NI, Yezhova LS, Mladkovskaya TB. Clinico-morphological evaluation of the fetoplacental complex in hydramnios and oligoamnios of the infectious genesis. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2008, 2: 19-22.
- Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*, 2014, 345(6198): 760-765.
- Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Gotsch F, Dong Z et al. A novel molecular microbiologic technique for the rapid diagnosis of microbial invasion of the amniotic cavity and intra-amniotic infection in preterm labor with intact membranes. *Am J Reprod Immunol*, 2014, 71(4): 330-358.
- Kim CJ, Romero R, Chaemsaitong P et al. Acute Chorioamnionitis and Funisitis: Definition, Pathologic Features, and Clinical Significance. *Am J Obstet Gynecol*, 2015 October, 213(4 0): 29-52.
- Gomez-Lopez N, Romero R, Xu Y et al. Neutrophil Extracellular Traps in the Amniotic Cavity of Women with Intra-Amniotic Infection: A New Mechanism of Host Defense. *Reprod Sci*, 2017, 24(8): 1139-1153.
- Gomez-Lopez N, Romero R, Garsia-Flores V et al. Amniotic fluid neutrophils can phagocytize bacteria: A mechanism for microbial killing in the amniotic cavity. *Am J Reprod Immunol*, 2017, 78(4). doi: 10.1111/aji.12723.
- Romero R, Espinoza J, Goncalves LF, Kusanovic JP, Friel L, Hassan S. The role of inflammation and infection in preterm birth. *Semin Reprod Med*, 2007, 25(1): 21-39.
- Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Gotsch F, Dong Z et al. A novel molecular microbiologic technique for the rapid diagnosis of microbial invasion of the amniotic cavity and intra-amniotic infection in preterm labor with intact membranes. *Am J Reprod Immunol*, 2014, 71(4): 330-358.
- Romero R, Miranda J, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Martinez A et al. Clinical chorioamnionitis at term I: microbiology of the amniotic cavity using cultivation and molecular techniques. *J Perinat Med*, 2015, 43(1): 19-36.
- Madan I, Romero R, Kusanovic JP, Mittal P, Chaiworapongsa T, Dong Z et al. The frequency and clinical significance of intra-amniotic infection and/or inflammation in women with placenta previa and vaginal bleeding: an unexpected observation. *J Perinat Med*, 2010, 38(3): 275-279.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*, 2001, 29(7): 1303-1310.
- Oh KJ, Kim SM, Hong JS et al. Twenty-four percent of patients with clinical chorioamnionitis in preterm gestations have no evidence of either culture-proven intraamniotic infection or intraamniotic inflammation. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 216(6): 604.e1-604.
- Roberts DJ, Celi AC, Riley LE, Onderdonk AB, Boyd TK, Johnson LC et al. Acute histologic chorioamnionitis at term: nearly always noninfectious. *PLoS One*, 2012, 7(3): e31819.
- Пустотина О.А. Клинические, морфологические и цитологические критерии диагностики внутриутробной инфекции и прогнозирования инфекционных осложнений у матери и новорожденного. М., 1999. Дисс. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 143 с./Pustomina OA. Clinical, morphological and cytological criteria for diagnosing intrauterine infection and predicting infectious complications in the mother and the newborn. М., 1999. Thesis for a PhD in medical sciences, 143 p.
- Пустотина О.А. Клинико-патогенетическое обоснование акушерской тактики при патологии объема околоплодных вод. М, 2006. Дисс. на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 237 с./ Pustomina OA. Clinical and pathogenetic substantiation of obstetric tactics in the amniotic fluid volume pathology. М, 2006. Thesis for MD in medical sciences, 237 p.
- Chen GY, Nunez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(12): 826-37.
- Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, Korzeniewski SJ, Chaemsaitong P, Gotsch F et al. Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Reprod Immunol*, 2014, 72(5): 458-474.
- Romero R, Miranda J, Chaemsaitong P, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Dong Z et al. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014: 1-16.
- Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Gotsch F, Dong Z et al. Sterile intra-amniotic inflammation in asymptomatic patients with a sonographic short cervix: prevalence and clinical significance. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014: 1-17.
- Gardella C, Riley DE, Hiiti J, Agnew K, Krieger JN, Eschenbach D. Identification and sequencing of bacterial rDNAs in culture-negative amniotic fluid from women in premature labor. *Am J Perinatol*, 2004, 21: 319-323.
- Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. *Nat Rev Drug Discov*, 2003, 2: 114-122.
- Espinoza J, Goncalves LF, Romero R, Nien JK, Stites S, Kim YM et al. The prevalence and clinical significance of amniotic fluid 'sludge' in patients with preterm labor and intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005, 25: 346-352.
- Romero R, Kusanovic JP, Espinoza J, Gotsch F, Nhan-Chang CL, Erez O et al. What is amniotic fluid 'sludge'? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2007, 30: 793-798.
- Nakayama T, Kikuchi A, Okuno T et al. Enlarging amniotic fluid 'sludge' in preterm labor associated with severe course of sepsis and recurrent tension pneumothorax in the infant. *J Med Ultrason*, 2012, 3993: 187-192.
- Kusanovic JP, Espinoza J, Romero R, Goncalves LF, Nien JK, Soto E et al. Clinical significance of the presence of amniotic fluid 'sludge' in asymptomatic patients at high risk for spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2007 Jan, 27(1): 12-15.
- Kusanovic JP, Romero R, Espinoza J, Goncalves LF, Gotsch F, Camacho N, Lee W, Erez O, Schoen ML, Hassan S. Clinical significance of the presence of amniotic fluid 'sludge' in patients with cervical cerclage. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2007, 30(4): 411.
- Romero R, Schaudinn C, Kusanovic JP et al. Detection of a microbial biofilm in intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, 198: 135.e1-135.e5.
- Paules C, Moreno E, Gonzales A et al. Amniotic fluid sludge as a marker of intra-amniotic infection and histological chorioamnionitis in cervical insufficiency: a report of four cases and literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(16): 2681-2684.
- Fuchs F, Boucoiran I, Picard A et al. Impact of amniotic fluid "sludge" on the risk of preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015, 28(10): 1176-1180.
- Hatanaka AR, Mattar R, Kawanami TEN et al. Amniotic fluid "sludge" is an independent risk factor for preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(1): 120-125.
- Adanir I, Ozyuncu O, Gokmen Karasu AF, Ongeroglu L. Amniotic fluid "sludge", prevalence and clinical significance of it in asymptomatic patients at high risk for spontaneous preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018, 31(2): 135-140.
- Kusanovic JP, Romero R, Martinovic C et al. Transabdominal collection of amniotic fluid "sludge" and identification of *Candida albicans* intra-amniotic infection. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018, 31(10): 1279-1284.
- Kim SK, Romero R, Kusanovic JP, Erez O, Vaisbuch E, Mazaki-Tovi S et al. The prognosis of pregnancy conceived despite the presence of an intrauterine device (IUD). *J Perinat Med*, 2010, 38(1): 45-53.
- Lee JH, Romero R, Kim SM, Chaemsaitong P, Park CW, Park JS et al. A new antibiotic regimen treats and prevents intra-amniotic infection/inflammation in patients with preterm PROM. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(17): 2727-2737.
- Hassan S, Romero R, Hendler J, Gomez R, Khalek N, Espinoza J, et al. A sonographic short cervix as the only clinical manifestation of intra-amniotic infection. *J Perinat Med*, 2006, 34(1): 13-19.
- Hassan SS, Romero R, Vidyardhari D et al. PREGNANT trial. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011, 38: 18-31.
- Myers KM, Fetlovich H, Mazza E et al. The mechanical role of the cervix in pregnancy. *J Biomech*, 2015, 48(9): 1511-1523.
- Romero R, Nicolaidis KH, Conde-Agudelo A et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth < 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016, 48(3): 308-317.
- Kuon RJ, Garfield RE. Actions of progestins for the inhibition of cervical ripening and uterine contractions to prevent preterm birth. *Facts Views Vis Obgyn*, 2012, 4(2): 110-119.
- Baumbach J, Shi S, Shi L et al. Inhibition of uterine contractility with various tocolytics with and without progesterone: in vitro studies. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 206: 254.e1-5.
- Pustotina OA. Effectiveness of dydrogesterone, 17-OH progesterone and micronized progesterone in prevention of preterm birth in women with a short cervix. *J Matern Fetal Neonat Med*, 2017, 1-9.
- Rakoff-Nahoum S, Kong Y, Kleinstein SH, Subramanian S, Ahern PP, Gordon JI, Medzhitov R. Analysis of gene-environment interactions in postnatal development of the mammalian intestine. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(7): 1929-1936.
- Gomez de Agüero M, Ganál-Vonarburg SC, Fuhrer T, Rupp S, Uchimura Y, Li H, Steinert A, Heikenwalder M, Hapfelmeier S, Sauer U et al. The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. *Science*, 2016, 351(6279): 1296-1302.
- De La Cochetiere MF, Durand T, Lepage P, Bourreille A, Galimiche JP, Dore J. Resilience of the dominant human fecal microbiota upon short-course antibiotic challenge. *J Clin Microbiol*, 2005, 43(11): 5588-5592.
- Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации РОАГ. Под ред. Сухих Г.Т., Серова В.Н. 2016./ Obstetrics and gynecology. Clinical guidelines of Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Edited by Sukhikh GT, Serov VN. 2016.
- Zdorovye Detej i Podrostkov, 2018, 1: 64-91