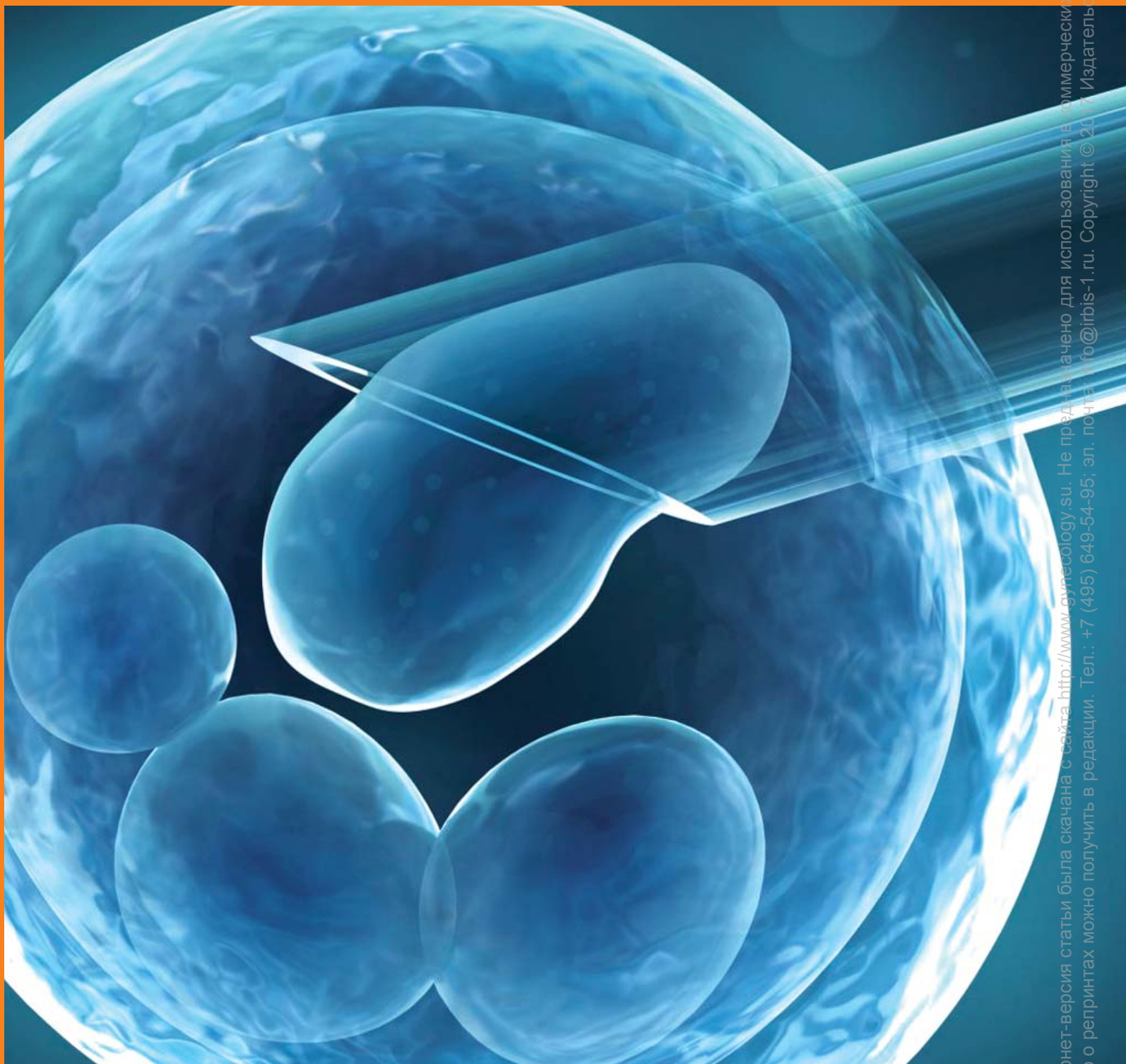


АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2017 • Том 11 • № 2



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2017 Vol. 11 No 2

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2017. Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ С МЕЗЕНХИМАЛЬНЫМИ ДИСПЛАЗИЯМИ

Радецкая Л.С., Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Удовиченко М.А.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва

Резюме

Статья представляет собой обзорную лекцию и материалы собственного исследования по таким редко встречающимся, но имеющим важное клиническое значение заболеваниям как мезенхимальные дисплазии (синдромы Марфана, Элерса-Данло, Рендю-Ослера). В основе данных заболеваний лежит врожденный дефект соединительной ткани. Клинические проявления у разных пациентов могут сильно отличаться, поскольку в процесс могут вовлекаться различные органы и системы: опорно-двигательная, сердечно-сосудистая, органы зрения и др. Диагноз основывается на клинических критериях и молекулярных методах. Патогенез заболеваний остается до конца не изученным. Во время беременности у таких пациенток имеется чрезвычайно высокий риск угрожающих жизни осложнений. Для благополучного исхода беременности необходима ранняя диагностика заболеваний и мультидисциплинарный подход на протяжении всей беременности и родоразрешения. Целью исследования явилось изучение особенностей течения беременности и родов у пациенток с мезенхимальными дисплазиями. Материалы и методы. Проведен анализ 56 беременностей у пациенток с мезенхимальными дисплазиями, включая «стертые» формы заболеваний: 23 – с синдромом Марфана, 22 – с синдромом Элерса-Данло и 11 – с врожденной геморрагической телеангиэктазией в возрасте от 18 до 36 лет. Проспективное исследование включало ретроспективный анализ. Обследование состояло из сбора анамнеза, клинического обследования, лабораторных тестов, включая расширенное гемостазиологическое исследование, инструментальных исследований, молекулярной диагностики синдромов. Результаты. Абсолютно у всех пациенток во время беременности отмечалось прогрессирование ранее имевшихся геморрагических проявлений и появление кровотечений новых локализаций. У беременных с синдромом Марфана отмечена высокая частота осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, включавших увеличение степени пролапса митрального клапана (18 беременных), развитие и прогрессирование аортальной недостаточности (10), формирование или прогрессирование недостаточности митрального клапана (13). Одна больная с синдромом Марфана погибла через полтора месяца после родоразрешения от разрыва аорты. Артериовенозные мальформации в легких обнаружены у 10 беременных с синдромом Рендю-Ослера. У шести из них имелись признаки гипоксии вследствие шунтирования крови справа налево. У одной беременной с синдромом Рендю-Ослера во второй половине беременности появились симптомы сдавления верхней полой вены, причиной которого явилось формирование аневризмы плечевого ствола. Различные дефекты в системе гемостаза обнаружены у 40 беременных: у 38 – нарушение функции тромбоцитов, у 31 – признаки хронического ДВС-синдрома. 53 беременных с мезенхимальными дисплазиями были родоразрешены путем операции кесарева сечения. При родоразрешении через естественные родовые пути (у трех беременных с синдромом Элерса-Данло) отмечались глубокие разрывы мягких тканей промежности и массивные кровотечения. Заключение. Беременность и роды у больных с мезенхимальными дисплазиями представляют высокий риск развития осложнений как у матери, так и у плода. Для успешного исхода беременности у таких больных следует рекомендовать мультидисциплинарный подход, а также тщательное динамическое наблюдение с широким спектром лабораторно-инструментальных исследований, включая расширенное гемостазиологическое исследование. Ввиду высокого риска угрожающих жизни осложнений при родоразрешении через естественные родовые пути, пациенткам с мезенхимальными дисплазиями показано родоразрешение путем операции кесарева сечения.

Ключевые слова

Мезенхимальные дисплазии, врожденные заболевания соединительной ткани, синдром Марфана, синдром Элерса-Данло, синдром Рендю-Вебера-Ослера, беременность, расслоение аорты у беременных, кесарево сечение, кровотечение.

Статья поступила: 30.03.2017 г.; в доработанном виде: 28.04.2017 г.; принята к печати: 21.06.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Радецкая Л.С., Макасария А.Д., Бицадзе В.О., Удовиченко М.А. Ведение беременных с мезенхимальной дисплазией. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (2): 29-39. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.2.029-039.

PREGNANCY MANAGEMENT IN PATIENTS WITH MESENCHYMAL DYSPLASIAS

Radetskaya L.S., Makatsaria A.D., Bitsadze V.O., Udovichenko M.O.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Moscow

Summary

The article presents an overview and results of clinical research of rare but very important diseases – mesenchymal dysplasias including Marfan syndrome, Ehlers-Danlos (EDS) syndrome, Osler-Weber-Rendu disease. The basic component of these diseases is the hereditary connective tissue disorder. Patients may have different symptoms, because various organs may be involved: skeletal, ocular, cardiovascular systems etc. The diagnosis is based on the clinical criteria and molecular tests. The pathogenesis of these disorders has not been fully elucidated. Pregnancy usually increases the risk of life threatening complications. Early diagnosis and multidisciplinary management of pregnancy and delivery are essential for good outcomes. The aim of this study was to evaluate the course of pregnancy and the delivery outcome in patients with mesenchymal dysplasias. Materials and methods. Fifty six pregnant women with mesenchymal dysplasias (23 with Marfan syndrome, 22 with Ehlers-Danlos syndrome, 11 with hereditary hemorrhagic telangiectasia – HHT) were examined in a specialized cardiological maternity ward. The patients underwent physical examination, routine laboratory tests, hemostasis tests, ECG, echocardiography, MRI, X-ray examination, and pulse oximetry. Results. All patients had hemorrhagic complications of various localization; 18 women with Marfan syndrome had aggravated mitral regurgitation, 10 – aortic insufficiency, 13 – mitral valve insufficiency. One patient with Marfan syndrome died because of aortic dissection on day 45 upon delivery. Pulmonary arteriovenous malformations were found in 10 patients with HHT; the symptoms of hypoxemia developed in 6 HHT patients who were diagnosed with right-to-left blood shunting. One patient with HHT developed the symptoms of vena cava inferior compression caused by an aneurism in the truncus brachiocephalicus. Forty patients showed abnormal hemostasis results (platelet dysfunction – 38 patients; DIC syndrome – 31). Cesarean section was performed in 53 patients. Vaginal delivery (3 patients with EDS) was complicated by massive postpartum hemorrhage and deep vaginal tears. Conclusion. Patients with mesenchymal dysplasias are under increased risk of different complications during pregnancy and delivery; they need multidisciplinary management and repeated hemostasis testing. Cesarean section is the preferred method of delivery in such patients.

Key words

Mesenchymal dysplasias, hereditary connective tissue diseases, Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, Osler-Weber-Rendu disease, pregnancy, aortic dissection in pregnancy, cesarean section, bleeding.

Received: 30.03.2017; **in the revised form:** 28.04.2017; **accepted:** 21.06.2017.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation

Radetskaya L.S., Makatsaria A.D., Bitsadze V.O., Udovichenko M.O. Pregnancy management in patients with mesenchymal dysplasias. *Obstetrics, gynecology and reproduction*. [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]. 2017; 11 (2): 29-39 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.2.029-039.

Corresponding author

Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119991.
E-mail: udaeve@gmail.com (Radetskaya L.S.).

Введение

Мезенхимальные дисплазии представляют собой группу заболеваний, характеризующихся врожденным дефектом соединительной ткани (синдромы Рендю-Вебера-Ослера, Марфана, Элерса-Данло, несовершенный остеогенез, гигантская кавернозная гемангиома).

Поскольку при разных патологиях нарушаются те или иные компоненты соединительной ткани, проявления заболевания различны и включают в себя аномалии скелета, изменения со стороны зрения, кожи, подкожной клетчатки и многих других систем. Однако наиболее опасно у таких больных повреждение структуры соединительнотканного компонента стенок сосудов различного калибра, так как именно с этим связаны тяжелые тромбгеморрагические осложнения при данных заболеваниях [1]. Особенно высока вероятность развития таких осложнений во время беременности и в родах в связи с гемодинамическими (увеличение объема циркулирующей крови и сердечного выброса) и гормональными (воздействие эстрогенов и прогестерона) эффектами на стенки патологически измененных сосудов [1]. Характерной особенностью беременных с мезенхимальными дисплазиями является разрозненность и отсутствие их концентрации в единых медицинских центрах. До настоящего времени не проводилось исследований по изучению особенностей течения беременности и родов у больных с мезенхимальными дисплазиями, не имеется рекомендаций по поводу ведения беременности и родов, целесообразности использования тех или иных диагностических и лечебных методик.

Беременные с мезенхимальными дисплазиями представляют собой группу высокого риска по возникновению тяжелых материнских и перинатальных осложнений и требуют особого подхода. В настоящее время во всем мире большое внимание уделяется совершенствованию принципов ведения беременности и родоразрешения пациенток с соматической патологией. Трудность заключается в том, что клиницисты, как правило, мало информированы о диагностике данных заболеваний, а также особенностях течения беременности и родоразрешения таких пациенток, в связи с чем врачебное вмешательство часто происходит уже после возникновения угрожающих жизни осложнений [1]. Кроме того, определенная сложность заключается в наличии большого количества больных с так называемыми «стертыми» формами заболеваний, когда имеются лишь отдельные слабовыраженные симптомы. Это, естественно, создает большие трудности в диагностике заболеваний. Риск осложнений во время беременности и родов у данной категории пациентов часто недооценивается.

Синдром Рендю-Ослера-Вебера

Синдром Рендю-Ослера-Вебера (врожденная геморрагическая телеангиэктазия) – наследственная геморрагическая вазопатия с очаговым истончением

стенок и расширением просвета микрососудов, неполноценным местным гемостазом. Наследуется данная патология по аутосомно-доминантному типу с различной встречаемостью патологического гена. Распространенность заболевания, по различным данным, составляет от 5 до 8 на 1000 населения [2, 3]. Наиболее частыми клиническими проявлениями синдрома Рендю-Ослера являются спонтанные рецидивирующие носовые кровотечения (в 78-96% случаев), телеангиэктазии на коже и слизистых (губах, языке, мягком небе, слизистой полости рта, лице, конъюнктивах, ногтевых ложах, пальцах). Более редким проявлением заболевания являются артериовенозные мальформации, расположенные в различных органах: легких, желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), печени, головном и спинном мозге. Сосудистые мальформации у пациентов с синдромом Рендю-Ослера представляют собой образование непосредственных анастомозов между артериальным и венозным руслом, минуя капилляры. Большую опасность представляют артериовенозные мальформации в легких, поскольку это может привести к отсутствию оксигенации крови и признакам гипоксии. Степень проявления клинической картины зависит от величины шунта между легочной артерией и веной. При незначительном шунтировании симптомы могут быть слабыми или отсутствовать. При размере шунта, составляющего более 20% от сердечного выброса, определяются выраженный цианоз, признаки гипоксии, анемия, полицитемия. Кроме того, легочные артериовенозные мальформации могут вызвать ряд серьезных осложнений, таких как инсульты, транзиторные ишемические атаки, абсцессы мозга, мигрени [4]. Более редкими, но крайне опасными осложнениями являются гемоторакс и легочное кровотечение. В качестве основных методов диагностики легочных артериовенозных мальформаций отмечают рентгенологическое исследование грудной клетки, методику со 100% кислородом, контрастную эхокардиографию, сцинтиграфию, компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), ангиографию легочной артерии. При выявлении на рентгенограмме легких мальформации диаметром более 2 см рекомендуется проведение терапии. В качестве метода лечения используется чрезкожная эмболизация под контролем ангиографии легочной артерии [4, 5].

По данным ряда авторов, риск кровотечения у пациентов с врожденной геморрагической телеангиэктазией связан не только с патологией сосудистой стенки, но и с нарушениями в системе гемостаза [2, 4, 5]. У части пациентов имеется дисфункция тромбоцитов и системы фибринолиза. Примерно у 50% больных имеется хронический ДВС-синдром, редко переходящий в фульминантную форму.

Таким образом, больные с синдромом Рендю-Ослера-Вебера имеют высокий риск развития угрожающих жизни осложнений, в связи с чем чрезвычайно важна своевременная диагностика заболевания. Для

стандартизации подходов к диагностике и для предотвращения случаев гипердиагностики были разработаны диагностические критерии врожденной геморрагической телеангиэктазии – синдрома Рендю-Вебера-Ослера [6]:

1. Спонтанные рецидивирующие носовые кровотечения.
2. Телеангиэктазия в характерных местах:
 - губы;
 - слизистая рта;
 - пальцы;
 - слизистая носа.
3. Висцеральные проявления:
 - телеангиэктазии на слизистой ЖКТ (при наличии или отсутствии кровотечений);
 - артериовенозные мальформации в легких;
 - артериовенозные мальформации в печени;
 - артериовенозные мальформации в головном мозге;
 - артериовенозные мальформации в спинном мозге.
4. Наличие среди родственников первой степени родства данного заболевания (в соответствии с перечисленными выше критериями).

Все потомство больных наследственной геморрагической телеангиэктазией имеет потенциальный риск манифестации заболевания в более позднем возрасте. При постановке диагноза следует исключить дефекты гемостаза. При наличии висцеральных проявлений заболевания у детей следует тщательно проверить остальных членов семьи. В будущем, вероятнее всего, клинический диагноз в соответствии с вышеперечисленными критериями будет заменен молекулярными тестами, которые станут общедоступными

Диагноз врожденной геморрагической телеангиэктазии является:

- достоверным, если имеются, по крайней мере, три критерия;
- вероятным или возможным, если имеются два критерия;
- сомнительным, если имеется один критерий.

Беременность у пациенток с данным синдромом связана с чрезвычайно высоким риском осложнений. Вопрос о беременности должен решаться индивидуально в каждом конкретном случае в связи с чрезвычайно высоким риском угрожающих жизни осложнений. Изменения гемодинамики и гормонального статуса беременных приводят к ухудшению состояния ранее существовавших мальформаций и росту новых. Во время беременности объем циркулирующей крови (ОЦК) увеличивается на 40%, сердечный выброс – на 30-50%, что способствует значительному повышению кровотока в легких и, как следствие, дилатации или разрыву тонкостенных сосудов артериовенозных мальформаций.

На данный момент не существует четких рекомендаций относительно метода родоразрешения женщин с наследственной геморрагической телеангиэктазией.

В большинстве описанных в литературе случаев беременность завершалась плановым или экстренным кесаревым сечением [3-5]. Случаи экстренного оперативного родоразрешения были связаны, в основном, с несвоевременной диагностикой и коррекцией угрожающих жизни осложнений, в частности, легочных кровотечений и гемоторакса, причем исход для плода в подобных случаях был не всегда благоприятным и зависел, в основном, от срока родоразрешения. Плановое оперативное родоразрешение показано беременным с легочными или церебральными мальформациями (или подозрением на их наличие), поскольку данный метод родоразрешения позволяет снизить риск кровотечения вследствие разрыва мальформаций. Роды через естественные родовые пути можно планировать при отсутствии церебральных и легочных мальформаций или при их полноценной коррекции до беременности. В связи с возможными артериовенозными мальформациями спинного мозга таким беременным не рекомендуется проведение эпидуральной анестезии. Для исключения мальформаций спинного мозга показано магнитно-резонансное исследование.

Таким образом, наиболее безопасной стратегией для женщин с наследственной геморрагической телеангиэктазией является планирование беременности с тщательным обследованием до беременности, в частности, на предмет наличия артериовенозных мальформаций в легких и головном мозге (ангиография, МРТ, КТ) и при необходимости – их хирургическая коррекция. Кроме того, следует учитывать, что риск наследования патологии ребенком составляет 50%.

Синдром Марфана

Распространенность синдрома Марфана, по данным различных источников, составляет 1 на 5-10 тысяч населения. Семейный анамнез заболевания прослеживается в 65-75% наблюдений, остальные случаи являются результатом вновь возникших мутаций [6, 7]. Синдром Марфана представляет собой аутосомно-доминантное заболевание соединительной ткани, связанное с мутацией в гене фибриллина – одного из основных эластических компонентов соединительной ткани [7, 8]. При этом нарушается синтез микрофибриллярных волокон в стенках сосудов, клапанах сердца, связках, суставах, твердой мозговой оболочке, костях и других органах. Наиболее частыми клиническими признаками заболевания являются прогрессирующая дилатация аорты, пролапс и недостаточность митрального и аортального клапанов, гипермобильность суставов, высокий рост, длинные конечности, высокое небо, арахнодактилия, деформация грудной клетки, сколиоз, эктопия хрусталика, миопия [3, 8, 9]. Особое значение имеют проявления со стороны сердечно-сосудистой системы, так как именно с ними связана высокая летальность при этом заболевании. Большую проблему также представляют собой множе-

ственные церебральные аневризмы [10]. Молекулярная диагностика синдрома Марфана проводится редко, в связи с чем в настоящее время, согласно международным рекомендациям, используется клиническая диагностика в соответствии с диагностическими критериями Ghent (табл. 1).

Для постановки диагноза необходимо наличие, по крайней мере, одного основного критерия со стороны двух различных систем органов и один дополнительный критерий со стороны третьей (четыре симптома со стороны скелета составляют один основной критерий).

Женщины с синдромом Марфана должны быть предупреждены о возможных летальных осложнениях во время беременности и о риске наследования заболевания ребенком. Кроме того, необходимо информировать пациентку и ее родственников о снижении продолжительности жизни в связи с беременностью и ухудшении течения заболевания. Риск наследования синдрома Марфана плодом можно

определить уже в конце I триместра при генетическом исследовании.

Больным с синдромом Марфана показано тщательное обследование в период планирования беременности, обязательно включающее трансторакальное или трансэзофагеальное ультразвуковое исследование аорты. При диаметре аорты более 4 см беременность противопоказана. Все необходимые хирургические вмешательства на клапанах и аорте больным с синдромом Марфана должны быть проведены до беременности.

Большинство осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы развивается во II или III триместрах беременности, хотя описаны случаи расслоения аорты на ранних сроках беременности, в родах и на протяжении 8 дней послеродового периода [10-14]. Причинами высокого риска расслоения аневризмы аорты во время беременности у пациентов с синдромом Марфана являются физиологическое увеличение

Система	Основные критерии	Дополнительные критерии
Аномалии скелета	Не менее 4 из следующих признаков: – килевидная деформация грудной клетки – выраженное углубление в области грудной клетки, требующее хирургической коррекции – диспропорционально высокий рост (отношение верхнего сегмента к нижнему менее 0,86 или отношение величины размаха рук к росту более 1,05) – сколиоз более 20° или спондилолистез – неполное выпрямление локтевого сустава (менее 170°) – плоскостопие с вальгусной деформацией стопы – протрузия вертлужной впадины	2 основных критерия или 1 основной и 2 из следующих: – углубление в области грудной клетки – гипермобильность суставов – высокое небо – характерное лицо
Орган зрения	эктопия хрусталика	– уплощение роговицы – увеличение длинной оси глазного яблока, приводящее к миопии – гипоплазия радужки или ресничной мышцы, приводящие к миозу
Сердечно-сосудистая система	– дилатация корня аорты – расслоение восходящей аорты	– пролапс митрального клапана – дилатация легочной артерии в возрасте до 40 лет – кальциноз митрального клапана в возрасте до 40 лет – дилатация и расслоение других участков аорты
Легкие	Отсутствуют	– спонтанный пневмоторакс
Кожа	Отсутствуют	– атрофичные стрии – рецидивирующие грыжи
Твердая мозговая оболочка	– люмбосакральная эктазия твердой мозговой оболочки	Отсутствуют
Генетические данные	– наличие среди близких родственников больных синдромом Марфана в соответствии с перечисленными критериями независимо от наличия мутации в гене фибриллина – наличие среди родственников ДНК-маркеров синдрома Марфана	Отсутствуют

Таблица 1. Основные диагностические критерии синдрома Марфана.

Table 1. Major diagnostic criteria of Marfan syndrome.

ОЦК и сердечного выброса на фоне врожденной аномалии коллагена. Определенную роль также имеют гормональные изменения. Гестационная гипертензия и гестозы резко увеличивают риск дилатации, расслоения и разрыва аорты. Своевременная диагностика и терапия внезапного расслоения аневризмы аорты жизненно необходимы, так как около 50% пациентов погибает в течение 48 часов после возникновения осложнения [14-16]. При беременности этот процент значительно выше.

Дифференциальный диагноз расслоения аорты у беременных с синдромом Марфана проводится с такими острыми состояниями как анафилактический синдром беременности, инфаркт миокарда, аортальная регургитация, пневмоторакс, инсульт, разрыв матки, отслойка плаценты, тромбоз мезентериальных сосудов. В большинстве случаев диагноз расслоения аорты устанавливается *postmortem*.

Для предотвращения и своевременной коррекции угрожающих жизни осложнений на протяжении всей беременности больные с синдромом Марфана должны находиться под тщательным наблюдением акушеров и сосудистых хирургов. Всем беременным с синдромом Марфана (даже ранее не имевшим признаков поражения сердечно-сосудистой системы) показано трансторакальное ультразвуковое исследование или МРТ в динамике. Во многих работах доказана эффективность бета-адреноблокаторов для предотвращения прогрессирующей дилатации аорты, аортальной регургитации, расслоения аорты. При терапии бета-адреноблокаторами следует учитывать их возможные побочные эффекты.

При расслоении дистального отдела аорты используется внутривенное введение бета-адреноблокаторов до достижения уменьшения частоты сердечных сокращений на 20% и снижения систолического артериального давления (АД) до 100-120 мм рт. ст. Хирургическое вмешательство при расслоении дистального отдела аорты показано при неэффективности медикаментозной терапии, разрыве или угрозе разрыва аорты, прогрессирующем расслоении аневризмы аорты. Срочное хирургическое вмешательство показано также беременным с синдромом Марфана при увеличении диаметра аорты свыше 45 мм: в ранние сроки рекомендуется прерывание беременности, в поздние – кесарево сечение с последующей реконструктивной операцией на аорте. Также показанием к оперативному лечению является прогрессирующая аортальная недостаточность. Успех оперативных вмешательств у беременных с синдромом Марфана зависит от тяжести осложнения, срока беременности, своевременности вмешательства. В большинстве случаев хирургическое лечение приводит к прерыванию беременности, поэтому при жизнеспособном плоде до или одновременно с операцией на сердце и сосудах проводится кесарево сечение.

Оптимальным методом родоразрешения беременных с синдромом Марфана является кесарево сече-

ние, что позволяет минимизировать гемодинамические изменения, связанные с вагинальным родоразрешением. Лишь в немногих случаях при диаметре аорты менее 40 мм, отсутствии сопутствующих проявлений заболевания, адекватном обезболивании и хорошем контроле АД возможны роды через естественные родовые пути. Некоторые авторы рекомендуют одновременно с кесаревым сечением производить гистерэктомию, так как в послеродовом периоде у родильниц с синдромом Марфана часто отмечаются массивные маточные кровотечения [14, 15]. Причиной таких кровотечений является нарушение сократительной способности спиральных артерий, что имеет место и при других заболеваниях соединительной ткани, например, при синдроме Элерса-Данло.

Синдром Элерса-Данло

Синдром Элерса-Данло – гетерогенная наследственная болезнь соединительной ткани с разными типами наследования. Распространенность этого синдрома варьирует от 1:560 000 до 1:5000 [16, 17]. Основные клинические характеристики синдрома Элерса-Данло обусловлены врожденной гиперэластичностью соединительной ткани в связи с нарушениями синтеза коллагена. Основным методом диагностики синдрома Элерса-Данло является молекулярный анализ – определение соответствующих генных мутаций, однако такая диагностика не всегда доступна, в связи с чем на первый план выходит клиническая диагностика заболевания (табл. 2).

Кроме того, выделены отдельные редкие типы синдрома Элерса-Данло:

V тип – присутствуют основные клинические признаки классического типа, но менее выраженные; наследуется по X-сцепленному типу;

VIII тип (периодонтальный) – клинические признаки сходны с признаками классического типа плюс хрупкость десен; наследуется аутосомно-доминантно;

X тип – имеются основные признаки классического синдрома, выраженные в меньшей степени; сопровождается нарушением агрегации тромбоцитов; предполагается аутосомно-рецессивное наследование.

Из новой классификации исключены **IX и XI типы**.

Н.В. Основные клинические критерии обладают высокой диагностической специфичностью, поскольку редко встречаются при других заболеваниях. Диагноз устанавливается на основании одного и более основных критериев. При наличии только дополнительных критериев диагноз сомнителен. По возможности желательно проведение молекулярной диагностики.

Наибольшее значение в практике акушера-гинеколога имеет сосудистый тип синдрома Элерса-Данло, так как именно он сопровождается различными акушерскими и общемедицинскими проблемами, часто угрожающими жизни. Склонность к кровотечениям объясняется дефектом III типа коллагена и нарушением структуры сосудистой стенки, а не

Классификация	Диагностические критерии	Тип наследования	Молекулярный дефект
Классический (ранее – синдром Элерса-Данло I и II типов gravis и mitis).	Основные: гиперэластичность кожи, широкие атрофичные рубцы, гипермобильность суставов. Дополнительные: тонкая гладкая кожа, моллюсковидные псевдоопухоли, гипермобильность суставов, гипотония мышц, кровотечения при малейших травмах, проявления гиперрастяжимости кожи (грыжи, истмико-цервикальная недостаточность и т.д.), семейный анамнез заболевания.	AD	Мутации COL5A1 и COL5A2.
Гипермобильный (ранее синдром Элерса-Данло III гипермобильного типа).	Основные: генерализованная гипермобильность суставов, гиперэластичность кожи, тонкая гладкая кожа. Дополнительные: рецидивирующие вывихи суставов, хронические боли в области конечностей и суставов, семейный анамнез.	AD	Не известен.
Сосудистый (ранее синдром Элерса-Данло IV артериальный или экхимозный тип).	Основные: ломкость и разрывы артерий, кишечника, матки; кровотечения при малейших травмах; характерное лицо. Дополнительные: гипермобильность мелких суставов, разрывы мышц и сухожилий, косолапость, варикозное расширение вен, семейный анамнез, внезапная смерть близких родственников.	AD	Все типы мутаций COL3A1.
Кифосколиотический (ранее синдром Элерса-Данло VI окулярный или сколиотический типы).	Основные: генерализованная гипермобильность суставов, тяжелая мышечная гипотония в детстве, прогрессирующий сколиоз, присутствующий с рождения, истончение и хрупкость склеры. Дополнительные: хрупкость тканей, кровотечения при малейших травмах, разрывы артерий, марфаноидный фенотип, остеопения по данным рентгеновского исследования, семейный анамнез среди братьев и сестер.	AR	Недостаточность лизил-гидроксилазы, коллаген превращающего фермента.
Артрохалазия (ранее была включена в синдром Элерса-Данло VII типа).	Основные: выраженная генерализованная гипермобильность суставов с подвывихами, двусторонний врожденный вывих бедра. Дополнительные: гиперэластичность кожи, повышенная хрупкость кожи, кровотечения при малейших травмах, мышечная гипотония, кифосколиоз, остеопения по данным рентгеновского исследования, семейный анамнез заболевания.	AD	Дефицит про- α_1 или про- α_2 цепей коллагена в результате делеции 6 экзона в генах COL1A1 или COL1A2.
Дерматологический (ранее был включен в синдром Элерса-Данло VII типа).	Основные: выраженная хрупкость кожи, провисающая, «излишняя» кожа. Дополнительные: мягкая рыхлая кожа, кровотечения при малейших травмах, преждевременный разрыв плодных оболочек, грыжи.	AD	Недостаточность 1 N-концевой проколлаген-пептидазы в коллагене 1 типа.

Таблица 2. Классификация и диагностические критерии синдрома Элерса-Данло.

Примечание: AD – аутомно-доминантное наследование, AR – аутомно-рецессивное наследование.

Table 2. Classification and diagnostic criteria of Ehlers-Danlos syndrome.

Note: AD – autosomal dominant inheritance, AR – autosomal recessive inheritance.

какими-либо дефектами в системе свертывания крови, поскольку, по данным исследований, основные показатели гемостаза у таких пациентов в норме. Заподозрить сосудистый тип синдрома Элерса-Данло следует при наличии инсультов головного мозга в возрасте до 40 лет у пациентки и ее ближайших родственников. Около 50% всех сосудистых повреждений составляют артерии груди и живота. Как правило, вовлекаются артерии среднего калибра. Разрывы артерий часто возникают без какой-то определенной причины. Наиболее опасные осложнения связаны с угрожающими кровотечениями, а также перфорацией кишечника. Часто кровотечения требуют неотложного хирургического вмешательства.

Однако трудность заключается в том, что само хирургическое вмешательство может привести к массивным летальным кровотечениям из других артерий. Шансы на успех значительно увеличиваются при своевременной диагностике заболевания, принятии необходимых превентивных мер и использовании наименее травматичной техники хирургического вмешательства.

Одним из наиболее частых проявлений со стороны сосудов головного мозга у больных синдромом Элерса-Данло являются каротидно-кавернозные фистулы. Среди клинических признаков выделяются звон в ушах, тремор, головные боли, пульсирующий экзофтальм. Как можно более раннее установление

диагноза у таких пациентов имеет первостепенную важность для выбора тактики дальнейшего обследования и хирургического вмешательства. Стандартная ангиография противопоказана в связи с высоким риском массивных гематом и расслоения стенки артерий. Методами выбора являются доплеровское исследование и МРТ. Частым осложнением у пациентов с синдромом Элерса-Данло является расслоение интра- или экстракраниального сегментов позвоночной и сонной артерий.

Поскольку коллаген III типа является одним из основных компонентов стенок ЖКТ, у пациентов с синдромом Элерса-Данло часто встречается перфорация кишечника. В большинстве случаев в процесс вовлекается сигмовидная кишка, однако описаны также перфорации тонкой кишки и желудка [17].

При планировании беременности у больных с синдромом Элерса-Данло следует учитывать подтип синдрома и присущие ему осложнения, а также риск передачи заболевания плоду (тип наследования). В связи с аутосомно-доминантным типом наследования риск передачи сосудистого типа синдрома Элерса-Данло плоду при наличии заболевания у одного из родителей составляет 50%, поэтому на этапе планирования беременности необходимо генетическое консультирование.

Особую опасность представляет беременность у женщин с сосудистым вариантом синдрома в связи с высокой вероятностью фатальных кровотечений, инсультов, разрыва матки. При наличии этого варианта синдрома необходимо тщательное обследование, обязательное МРТ головного мозга. Большинству таких женщин беременность противопоказана. Наиболее опасным в плане сосудистых осложнений является последний триместр беременности. Большую проблему представляет также внезапный разрыв матки. Материнская летальность при синдроме Элерса-Данло составляет, по данным разных авторов, от 10% до 25% [17]. Риск осложнений также чрезвычайно высок во время родов и в раннем послеродовом периоде. У таких женщин часто наблюдаются массивные ранние послеродовые кровотечения, в основе которых лежит нарушение структуры спиральных артерий матки. Единственным способом остановки подобных кровотечений является гистерэктомия.

Некоторые авторы рекомендуют родовую госпитализацию беременных с синдромом Элерса-Данло со срока 32 недели беременности, чтобы в случае необходимости немедленно принять соответствующие меры [17].

Терапия геморрагических осложнений зависит от калибра сосуда и тяжести кровотечения. Как уже упоминалось, инвазивные методы часто приводят лишь к усугублению ситуации. Одним из эффективных гемостатических препаратов у таких больных является 1-деамино-8-D-аргинин вазопрессин (DDAVP).

Для выявления передачи заболевания плоду используется генетический анализ мутации. Теоретически пренатальная диагностика возможна, однако в связи с высоким риском проведения самой процедуры для матери ее применение ограничено.

Вопрос о родоразрешении беременных с синдромом Элерса-Данло является дискуссионным. Роды через естественные родовые пути связаны с тяжелым родовым травматизмом, включая разрывы матки, глубокие разрывы промежности, разрывы шейки матки. Кесарево сечение позволяет уменьшить риск осложнений, связанных с физической нагрузкой в родах (разрывы сосудов, инсульты) и маточными сокращениями (разрыв матки), а также обеспечить лучший контроль гемостаза. Однако любое хирургическое вмешательство у таких больных сопряжено с высоким риском повреждения сосудов и массивного кровотечения, а также осложнениями послеоперационного периода в связи с замедленной репарацией раны и формированием неполноценного рубца. Все же, по данным литературы, большинство авторов отдает предпочтение операции кесарева сечения. Длительность послеоперационного наблюдения в этом случае должна быть увеличена в связи с возможными осложнениями.

Нами проведено исследование по изучению особенностей течения беременности и родов у беременных с синдромами Рендю-Вебера-Ослера, Марфана, Элерса-Данло. **Целью** исследования явилось изучение особенностей течения беременности и родов и разработка тактики ведения беременных с мезенхимальными дисплазиями.

Материалы и методы

Обследовано 57 беременных с мезенхимальными дисплазиями (синдромами Марфана, Элерса-Данло, Рендю-Вебера-Ослера), включая стертые формы заболеваний. Средний возраст больных составил $25,2 \pm 2,4$ года. Исследование включало ретроспективный анализ и проспективное исследование (за период с 1993 по 2007 годы). Все пациентки находились под наблюдением в Перинатальном центре для беременных с сердечно-сосудистой патологией и нарушениями гемостаза при городской клинической больнице № 67 г. Москвы (база кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ).

Комплексное обследование беременных включало в себя данные анамнеза, клиническое обследование, лабораторные методы – клинический анализ крови, определение времени кровотечения, развернутое гемостазиологическое исследование (активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, тромбоэластограмма), определение функции тромбоцитов, включая ристоцетин-кофакторную активность, содержание фибриногена и Д-димера. По показаниям использовались инструментальные

исследования: ЭКГ, Эхо-КГ, рентгенография грудной клетки. Диагноз устанавливался в соответствии с существующими диагностическими критериями; также проводилась молекулярная диагностика заболеваний. Проводилась оценка исходов беременностей и состояния новорожденных с учетом показателей их физического развития (по индексу массо-ростовых соотношений с использованием оценочных таблиц) и функционального состояния (по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни).

Все цифровые значения были статистически обработаны с помощью программы Statistica 6.0. Вычислялись следующие показатели: среднее (M), стандартное отклонение (σ), стандартная ошибка (m). Различия между сравниваемыми величинами принимались достоверными при уровне значимости (p) менее 0,05 с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

У беременных с синдромом Марфана отмечена высокая частота осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, включавших увеличение степени пролапса митрального клапана (78%), формирование или прогрессирование недостаточности митрального клапана (56,5%), дилатация левых отделов сердца (43,8%), развитие и прогрессирование аортальной недостаточности (43,8%), гипертрофия левого желудочка (4,3%). Серьезными осложнениями у беременных с синдромом Рендю-Ослера были осложнения, связанные с формированием артериовенозных мальформаций, которые были обнаружены в легких у 45,5% пациенток. У 100% больных с мезенхимальными дисплазиями (с синдромами Марфана, Элерса-Данло, Рендю-Вебера-Ослера) во время беременности отмечались геморрагические проявления различной локализации.

Таким образом, большое значение для больных с врожденными заболеваниями соединительной ткани (синдромами Марфана, Элерса-Данло, Рендю-Ослера) имеет своевременная диагностика заболевания, планирование беременности с оценкой риска осложнений во время беременности на основании данных комплексного обследования больной, включающего осмотр акушером-гинекологом, терапевтом, рутинные лабораторные исследования, ЭКГ, ЭХО-КГ, исследование системы гемостаза, оценку функции дыхательной системы, консультации кардиохирурга, окулиста, сосудистого хирурга.

Помимо специфических осложнений, у беременных с мезенхимальными дисплазиями в большом проценте случаев встречались акушерские осложнения: угроза прерывания беременности в различные сроки – в 57,1% случаев; ранний токсикоз – в 26,8%; истмико-цервикальная недостаточность, потребовавшая наложения швов на шейку матки – в 16,1%; преэклампсия – в 46,4%; гестационный пиелонефрит – в 16,1%; преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – в 23,2%; преждевременное излитие

околоплодных вод – в 46,4%. Кроме того, отмечена высокая частота развития фетоплацентарной недостаточности и внутриутробной задержки развития плода – у 78,6% и 57,4% беременных.

Возможными причинами высокой частоты фетоплацентарной недостаточности и внутриутробной задержки развития плода у беременных с мезенхимальными дисплазиями были хронический ДВС-синдром, патология соединительнотканного компонента сосудов маточно-плацентарного комплекса, приводящие к нарушению маточно-плацентарного кровотока, а также врожденные аномалии развития плода, однако данная проблема требует дальнейших исследований.

Дефекты в системе гемостаза обнаружены у 69,6% беременных с мезенхимальными дисплазиями: у 35,7% – повышение функции тромбоцитов, у 32,1% – снижение функции тромбоцитов, у 55,4% – признаки волнообразного течения ДВС-синдрома, у 7,2% – синдром Виллебранда. При обнаружении маркеров ДВС-синдрома в III триместре и послеродовом периоде использовались профилактические дозы фраксипарина (2850 МЕ подкожно 1 раз в сутки).

Таким образом, результаты настоящего исследования, а также данные литературы свидетельствуют о смешанном генезе тромбгеморрагических нарушений у больных с мезенхимальными дисплазиями – помимо дисплазии сосудистой стенки большую роль играют нарушения в системе гемостаза, что указывает на необходимость развернутого гемостазиологического исследования в динамике и проведения дифференцированной терапии в зависимости от типа нарушений для профилактики как тромботических, так и геморрагических осложнений во время беременности, родоразрешения и послеродовом периоде у таких больных.

94,6% беременных с мезенхимальными дисплазиями были родоразрешены путем операции кесарева сечения. Основным показанием к операции был риск геморрагических осложнений и разрывов матки и промежности при родах через естественные родовые пути, а также сочетание соматической патологии с акушерскими показаниями. Также принималась во внимание возможность обеспечения стабильной гемодинамики и лучшего гемостаза во время операции кесарева сечения.

У 67,3% больных во время операции кесарева сечения отмечалась повышенная кровоточивость из сосудов мелкого и среднего калибра. Во всех случаях периперационно проводился мониторинг системы гемостаза. Для коррекции геморрагических осложнений использовались свежезамороженная плазма (в пред-, интра- и послеоперационном периодах) и транексамовая кислота (местные аппликации и внутривенное введение). Это позволило во всех случаях избежать тяжелых кровотечений во время операции кесарева сечения. При родоразрешении через естественные родовые пути (у 3 беременных с синдромом Элерса-

Данно в нашем исследовании, а также при анализе исходов предыдущих беременностей) отмечались глубокие разрывы мягких тканей промежности, шейки матки и массивные кровотечения.

Осложнения послеродового периода наблюдались у 69,6% пациенток и включали метроэндометрит (17,9% случаев), замедленную инволюцию матки (19,6%), серому послеоперационного шва (19,6%), замедленную репарацию раны с образованием неполноценного атрофического рубца (16,1%), гематометру (1 пациентка с синдромом Марфана), массивное позднее послеродовое кровотечение, потребовавшее экстирпации матки (1 пациентка с синдромом Марфана) и наложения клемм на шейку матки (1 пациентка с синдромом Элерса-Данло после родов через естественные родовые пути), расхождение швов на промежности (2 родильницы с синдромом Элерса-Данло после родов через естественные родовые пути). В связи с высокой частотой осложнений послеродового периода у больных с мезенхимальными дисплазиями мы считаем целесообразным увеличение длительности наблюдения за такими пациентками в послеродовом периоде.

Обнаружена высокая частота перинатальной патологии у новорожденных от матерей с врожденными заболеваниями соединительной ткани: в 33,3% случаях родились недоношенные дети, 57,4% – в состоянии гипотрофии, 29,6% – в состоянии асфиксии, 31,5% – с аномалиями развития.

Максимальное количество недоношенных детей (40,9%) родилось от матерей с синдромом Элерса-Данло. Возможной причиной этого является высокая частота истмико-цервикальной недостаточности и преждевременного излития околоплодных вод в данной группе беременных. Таким образом, полученные нами данные показали, что больные с врожденными заболеваниями соединительной ткани представляют собой группу высокого риска по перинатальной заболеваемости, в том числе по частоте врожденных аномалий развития, что свидетельствует о необходимости медико-генетического консультирования на этапе планирования беременности или пренатальной диагностики во время беременности.

Заключение

Беременность у больных с мезенхимальными дисплазиями (синдромами Марфана, Элерса-Данло, Рендю-Вебера-Ослера) связана с чрезвычайно высоким риском осложнений. Вопрос о беременности должен решаться в каждом конкретном случае индивидуально. Благоприятный исход беременности следует ожидать лишь при правильном ее ведении, включающем своевременную диагностику и терапию осложнений заболеваний. Беременным с мезенхимальными дисплазиями мы рекомендуем тщательное динамическое наблюдение с широким спектром лабораторно-инструментальных исследований, начиная с момента планирования беременности и заканчивая послеродовым периодом. В связи со смешанным генезом тромбгеморрагических осложнений беременным с мезенхимальными дисплазиями необходимо развернутое гемостазиологическое исследование в динамике и дифференцированная терапия в зависимости от типа нарушения. Ввиду высокого риска угрожающих жизни осложнений при родоразрешении через естественные родовые пути таким пациенткам показано родоразрешение путем операции кесарева сечения. Мы считаем целесообразным увеличение длительности наблюдения за такими пациентками в послеродовом периоде в связи с высокой частотой осложнений. Беременные со стертыми формами заболеваний (марфаноидный фенотип, пролапс митрального клапана III степени, миопия высокой степени или подвывих хрусталика, гипермобильность суставов, гиперэластичность кожи, многочисленные атрофические рубцы, телеангиэктазии на коже и слизистых, склонность к частым носовым кровотечениям и другие симптомы), когда недостаточно критериев для установления диагноза согласно современным критериям диагностики, составляют группу повышенного риска и требуют такого же подхода, как и беременные с достоверным диагнозом врожденных заболеваний соединительной ткани. Новорожденные от матерей с мезенхимальными дисплазиями требуют тщательного обследования в связи с высокой вероятностью наследования заболевания.

Литература / References:

- Guntupalli K.K., Karnad D.R., Bandi V., Hall N., Belfort M. Critical Illness in Pregnancy: Part II: Common Medical Conditions Complicating Pregnancy and Puerperium. *Chest*. 2015; 148 (5): 1333-45.
- De Gussem E.M., Lausman A.Y., Beder A.J., Edwards C.P., Blanker M.H., Terbrugge K.G., Mager J.J., Faughnan M.E. Outcomes of pregnancy in women with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Obstet Gynecol*. 2014; 123 (3): 514-20.
- Inocencio G., Braga A., Lima T., Buchner G. Osler-Weber-Rendu syndrome during pregnancy. *BMJ Case Rep*. 2013; 25: 2013.
- Shovlin C.L. Pulmonary arteriovenous malformations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 190 (11): 1217-28.
- Takahashi H., Matsubara S., Saito K., Bando M. Good obstetric outcome after embolisation of pulmonary arteriovenous malformation in hereditary haemorrhagic telangiectasia: planned pregnancy may also be important in this condition. *Aust NZ J Obstet Gynaecol*. 2014; 54 (2): 191.
- Hassan N., Patenaude V., Oddy L., Abenhaim H.A. Pregnancy outcomes in Marfan syndrome: a retrospective cohort study. *Am J Perinatol*. 2015; 30 (2): 123-30.
- Naud K., Horne G., van den Hof M. A Woman With Marfan Syndrome in Pregnancy: Managing High Vascular Risk With

- Multidisciplinary Care. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015; 37 (8): 724-7.
8. Omnes S., Jondeau G., Detaint D., Dumont A., Yazbeck C., Guglielminotti J., Luton D., Azria E. Pregnancy outcomes among women with Marfan syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013; 122 (3): 219-23.
 9. Westhoff-Bleck M., Hilfiker-Kleiner D. Marfan syndrome and pregnancy: monitoring and management. *Eur Heart J.* 2015; 36 (18): 1066-7.
 10. Coulon C. Thoracic aortic aneurysms and pregnancy. *Presse Med.* 2015; 44 (11): 1126-35.
 11. Cox D.A., Ginde S., Kuhlmann R.S., Earing M.G. Management of the pregnant woman with Marfan syndrome complicated by ascending aorta dilation. *Arch Gynecol Obstet.* 2014; 290 (4): 797-802.
 12. Kim S.W., Kim D., Hong J.M. Acute aortic dissection in pregnancy with the marfan syndrome. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014; 47 (3): 291-3.
 13. Master M., Day G. Acute aortic dissection in pregnancy in a woman with undiagnosed marfan syndrome. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2012; 2012: 490169.
 14. Wanga S., Silversides C., Dore A., de Waard V., Mulder B. Pregnancy and Thoracic Aortic Disease: Managing the Risks. *Can J Cardiol.* 2016; 32 (1): 78-85.
 15. Yang Z., Yang S., Wang F., Wang C. Acute aortic dissection in pregnant women. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2016; 64 (5): 283-5.
 16. Yang G., Peng W., Zhao Q., Peng J., Xiang X., Chai X. Aortic dissection in women during the course of pregnancy or puerperium: a report of 11 cases in central south China. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8 (7): 11607-12.
 17. Murray M.L., Pepin M., Peterson S., Byers P.H. Pregnancy-related deaths and complications in women with vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Genet Med.* 2014; 16 (12): 874-80.

Сведения об авторах:

Радецкая Людмила Сергеевна – д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет). Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991. E-mail: udaeva@gmail.com.

Макацария Александр Давидович – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель научно-образовательного комплекса «Клиническая гемостазиология», вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет). Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Удовиченко Мария Александровна – клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет). Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991. E-mail: gemostasis@mail.ru.

About the authors:

Radetskaya Lyudmila Sergeevna – MD, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119991. E-mail: udaeva@gmail.com.

Makatsariya Aleksandr Davidovich – MD, Professor, corresponding member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119991. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Bitsadze Victoria Omarovna – MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119991. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Udovichenko Maria Alexandrovna – clinical resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119991. E-mail: gemostasis@mail.ru.