

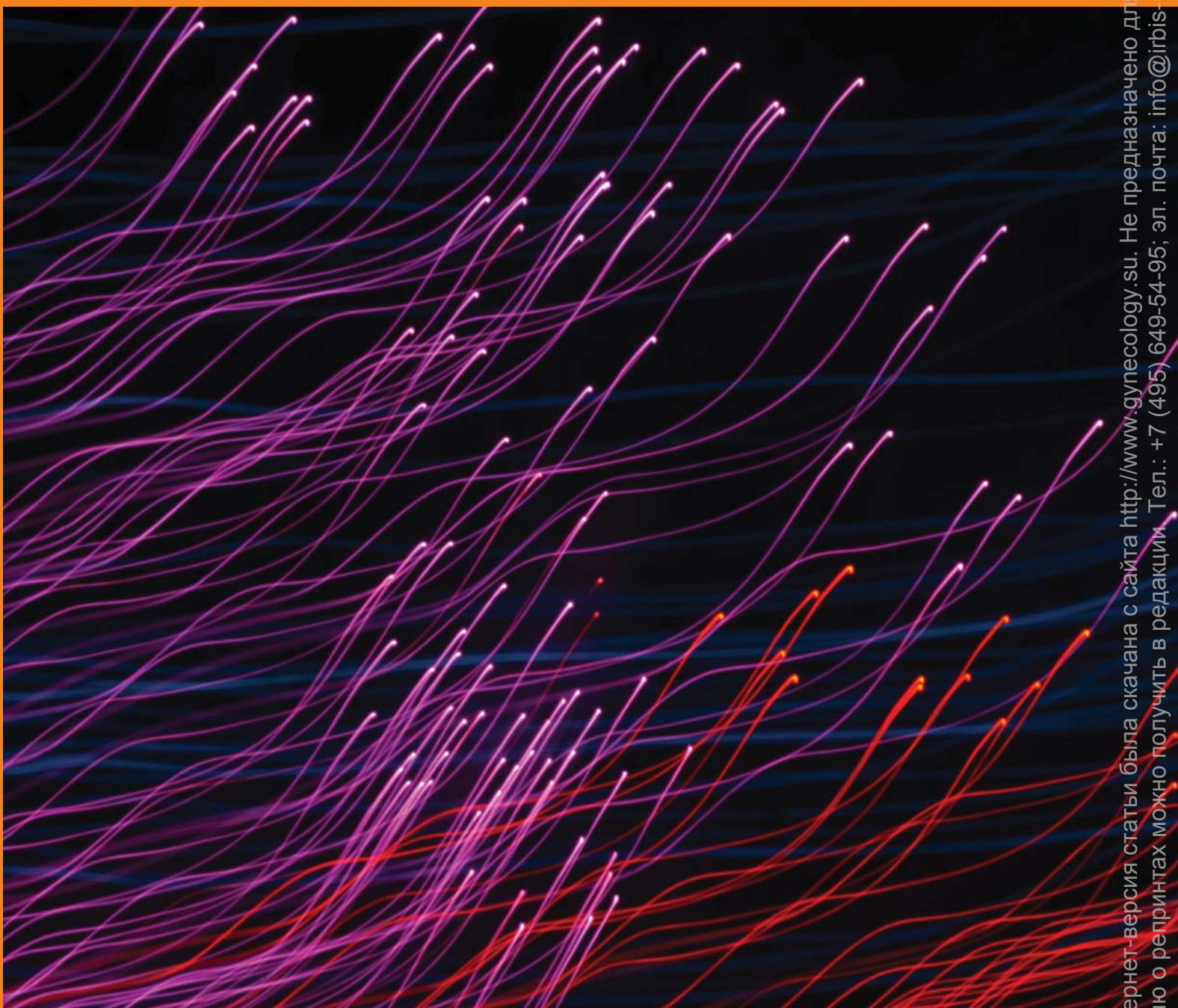
ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2019 • Том 13 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2019 Vol. 13 No 1

www.gynecology.ru

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. 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.

«Акушерство, гинекология и репродукция» – рецензируемый журнал для акушеров, гинекологов и других экспертов в области женского здоровья. Основная цель журнала – публиковать высококачественные оригинальные статьи, научные обзоры, клинические случаи и лекции по всем аспектам здоровья женщин. Наши приоритеты фокусируются на научной и информационной поддержке членов «профессионального сообщества» в их стремлении к новым идеям в исследованиях в сфере акушерства и гинекологии. Также журнал участвует в непрерывном медицинском образовании (НМО) практикующих врачей, специализирующихся в различных областях женского здоровья, включая акушерство, гинекологию, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Редакция проводит политику полного соблюдения международных принципов этики научных публикаций. Все поданные в редакцию материалы в обязательном порядке проходят двойное слепое рецензирование.

Журнал включен в базу данных Российского индекса научного цитирования (РИНЦ); сведения о журнале публикуются на интернет-сайте Научной Электронной Библиотеки (НЭБ) www.elibrary.ru

Журнал реферируется Всероссийским институтом научной и технической информации Российской академии наук (ВИНИТИ РАН); сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory»

Включен в международную базу «EBSCO»

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-39270

Отсутствует плата за опубликование рукописей аспирантов

Редакция не несет ответственности за достоверность информации, опубликованной в рекламных материалах

Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 42341

Информация о подписке:

тел. (495) 680-90-88, (495) 680-89-87,
e-mail: public@akc.ru

Тираж 10 000 экз.

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

Данное издание, выполненное и опубликованное ООО «ИРБИС», содержит статьи, предназначенные для медицинских работников в России

ООО «ИРБИС» и редакция издания не имеют никакого отношения к упоминающимся торговым маркам, коммерческим продуктам и организациям, а также к включенной в данное издание рекламе. Использование зарегистрированных названий и торговых марок в данном издании не означает, даже в отсутствие специального положения, что данные названия освобождены от подчинения соответствующим законам и правилам, в связи с чем доступны для всеобщего использования

Ответственность за использование и дозирование препаратов, информация о которых приводится в данном издании, так же как и за интерпретацию опубликованных материалов, полностью лежит на практикующем враче. ООО «ИРБИС» и редакция издания не несут никакой ответственности по возникающим вследствие этого заявлениям об ущербе или другим последствиям. Пожалуйста, информируйте ООО «ИРБИС» и редакцию издания о любых ошибках

Приводящиеся в опубликованных в данном издании статьях суждения принадлежат авторам статей и не обязательно отражают мнение издателя



Материалы доступны под лицензией Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

А.Д. Макацария

(Москва, Россия), д.м.н., проф., член-корр. РАН,
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ
(Сеченовский Университет)

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Р.А. Абрамян (Ереван, Армения), д.м.н., проф.,
член-корр. НАН РА, Республиканский институт репродуктивного
здоровья, перинатологии, акушерства и гинекологии;
Ереванский ГМУ им. М. Гераци

Л.А. Агаркова (Томск, Россия), д.м.н., проф., заслуженный
врач РФ, ФГБНУ Томский НИМЦ «НИИ АГиП»

Э.К. Айламазян (Санкт-Петербург, Россия), д.м.н., проф.,
академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, ФГБОУ ВО
«ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ

М.Д. Андреева (Краснодар, Россия), д.м.н., проф.,
ФГБОУ ВО «КубГМУ» МЗ РФ

А. Антсаклис (Афины, Греция), проф., Университет акушерства
и гинекологии

Л.А. Ашрафян (Москва, Россия), д.м.н., проф., член-корр. РАН,
заслуженный врач РФ, ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ

В.В. Береговых (Москва, Россия), д.т.н., проф., академик РАН,
НИИ фармации

А.К. Бблудян (Ереван, Армения), д.м.н., Республиканский
институт репродуктивного здоровья, перинатологии,
акушерства и гинекологии

И. Бликштейн (Реховот, Израиль), проф.,
Медицинский центр Каплан

Б. Бреннер (Хайфа, Израиль), проф., Институт гематологии и
трансплантации костного мозга медицинского центра «Рамбам»

А.И. Гус (Москва, Россия), д.м.н., проф.,
ФГБУ «НИИЦ АГиП им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ

К. Дадак (Вена, Австрия), проф., Медицинский Университет Вены

Ю.З. Доброхотова (Москва, Россия), д.м.н., проф.,
ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ

З.М. Дубоссарская (Днепропетровск, Украина), д.м.н.,
проф., Днепропетровская ГМА

И.В. Дуденхаузен (Берлин, Германия), проф.,
Университетский медицинский комплекс Шарите

И.Е. Зазерская (Санкт-Петербург, Россия), д.м.н.,
ФГБУ «НИИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ

М.С. Зайнулина (Санкт-Петербург, Россия), д.м.н., проф.,
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ;
СПб ГБУЗ «РД № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева»

Д.Л. Капанадзе (Тбилиси, Грузия), к.м.н.,
Центр патологии беременности и гемостаза

Н.П. Кинтраи (Тбилиси, Грузия), д.м.н., проф.,
Тбилисский ГМУ; АО «Клиника Чачава»

П.Я. Кинтраи (Тбилиси, Грузия), д.м.н., проф.,
АО «Клиника Чачава»

А. Курьяк (Хорватия), д.м.н., проф., Школа Яна Доналда

С.А. Леваков (Москва, Россия), д.м.н., проф.,
ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России»

В.И. Линников (Одесса, Украина), д.м.н., проф.,
медико-генетический центр «ГерМедТех»

А.И. Малышкина (Иваново, Россия), д.м.н., проф.,
ФГБУ «ИВНИИ М и Д им. В.Н. Городкова» МЗ РФ

Заместители главного редактора

В.О. Бицадзе (Москва, Россия), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет)

И.А. Салов (Саратов, Россия), д.м.н., проф., заслуженный врач РФ,
ФГБОУ ВО «СГМУ им. В.И. Разумовского» МЗ РФ

Л.И. Мальцева (Казань, Россия), д.м.н., проф., заслуженный
деятель науки РФ, Казанская ГМА

И.О. Маринкин (Новосибирск, Россия), д.м.н., проф.,
ФГБОУ ВО «НГМУ» МЗ РФ

В.Н. Николенко (Москва, Россия), д.м.н., проф.,
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
МЗ РФ (Сеченовский Университет)

И.В. Понкин (Москва, Россия), д.юр.н., проф.,
ФГБОУ ВО «РАНХиГС»; ФГБОУ ВО «МГЮУ им. О.Е. Кутафина»

Ч.Н. Пурандаре (Мумбаи, Индия), проф.,
Госпиталь св. Елизаветы, Валкешвар и БСЕС госпиталь Мумбаи

А.Т. Сафаров (Самарканд, Узбекистан), к.м.н.,
Самаркандский ГМУ

В.Н. Серов (Москва, Россия), д.м.н., проф., академик РАН,
почетный академик АН БР, заслуженный деятель науки РФ,
ФГБУ «НИИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ

Л.Г. Сичинава (Москва, Россия), д.м.н., проф., заслуженный
врач РФ, ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ

А.Г. Солопова (Москва, Россия), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Первый
МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет)

М. Станоевич (Загреб, Хорватия), д.м.н., проф., Медицинский
университет Загреб

А.Н. Стрижаков (Москва, Россия), д.м.н., проф., академик РАН,
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
МЗ РФ (Сеченовский Университет)

С.Н. Султанов (Ташкент, Узбекистан), д.м.н., проф.,
Республиканский специализированный научно-практический
медицинский центр акушерства и гинекологии

Ю.Ю. Табакман (Москва, Россия), д.м.н., проф.,
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ
(Сеченовский Университет)

Т.Ф. Татарчук (Киев, Украина), д.м.н., проф., член-корр. НАМН
Украины, ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии»
НАМН Украины

А.М. Торчинов (Москва, Россия), д.м.н., проф.,
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ

Д.Ю. Унгиадзе (Батуми, Грузия), д.м.н., проф.,
Центр здоровья «Медина»

Д.Х. Хизроева (Москва, Россия), д.м.н., проф.,
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ
(Сеченовский Университет)

А.Г. Хомасуридзе (Тбилиси, Грузия), д.м.н., проф.,
академик НАН Грузии, Институт репродуктологии им. И. Жордания

В.Б. Цхай (Красноярск, Россия), д.м.н., проф., ФГБОУ ВО
«КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ

Ф.А. Червенак (Нью-Йорк, США), проф., Нью-Йоркский
пресвитерианский госпиталь, Вейл Медикал Колледж
Корнельского Университета

О.В. Шарапова (Москва, Россия), д.м.н., проф., заслуженный
врач РФ, ГБУЗ «ГКБ № 64 ДЗМ»

А.Н. Шкода (Москва, Россия), д.м.н., проф., ГБУЗ «ГКБ № 67
им. Л.А. Ворохобова ДЗМ»

Руководитель проекта – Е.В. Дижевская
Шеф-редактор – Е.Н. Стойнова
Выпускающий редактор – М.Ю. Андрианова
Менеджер по рекламе – Ю.Д. Володина

Дизайнер – Е.В. Шибкова
Корректор – Н.И. Кононова
Интернет-версия – В.Н. Костров,
Т.А. Дорошенко

Издатель: ООО «Ирбис», Член Ассоциации
Научных Редакторов и Издателей (АНРИ)
Тел. (495) 649-5495, e-mail: info@irbis-1.ru

Адрес редакции:
125190, Москва,
Ленинградский проспект, д. 80, корп. 66

"Obstetrics, Gynecology and Reproduction" ("Акушерство, гинекологія і репродукція") is a peer-reviewed journal for obstetricians, gynecologists and other experts in the area of women's health. The main goal of the journal is to publish high-quality original articles, scientific reviews, case studies, and lectures in all areas of women's health. Our priorities focus on scientific and information support for members of the "professional community" in their pursuit of new ideas in the obstetrics and gynecology research. In addition, the journal proudly contributes to the continuing medical education (CME) of practitioners who specialize in various areas of women's health including obstetrics, gynecology, in vitro fertilization (IVF) and assisted reproductive technology (ART). As an open-access journal, "Obstetrics, Gynecology and Reproduction" ("Акушерство, гинекологія і репродукція") is available in the Russian Federation and around the world. The editorial board includes 9 internationally known scientists, 5 full members of the Russian Academy of Sciences (RAS), and 4 corresponding members of the RAS. The editorial board promotes the policy of full compliance with the principles of international scientific publishing ethics. All submitted materials undergo a compulsory double-blind peer reviewing process.

The journal is included in Russian Science Citation Index (RSCI); Journal data are published on website of Russian General Scientific Electronic Library www.elibrary.ru

Journal is reviewed by Russian Institute of Scientific and Technical Information of Russian Science Academy; Journal data are annually published in international information system of periodical and serial publications «Ulrich's Periodicals Directory»

The journal included in EBSCO database

Specialized title for experts of public health services.

10 000 copies

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

The Journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roscomnadzor)

The certificate on registration
ПН № ФС77-39270

Publication of manuscripts is free for post-graduate students

Editor does not bear the responsibility for reliability of the information which contains in advertising materials

The opinion of edition not necessary coincides with opinion of the authors



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License

Obstetrics, Gynecology and Reproduction

2019 • Vol. 13 • № 1

DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.1

EDITORIAL BOARD

Chief Editor

A.D. Makatsariya

(Moscow, Russia), d.m.s., Prof.,
Corresponding Member of RAS, Sechenov University

Deputy Chief Editors

V.O. Bitsadze (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., Sechenov University

I.A. Salov (Saratov, Russia), d.m.s., Prof., Honored Doctor of RF,
V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Health Ministry of RF

MEMBERS OF EDITORIAL BOARD

R.A. Abramyan (Yerevan, Armenia), d.m.s., Prof., Corresponding Member of NAS of RA, Republican Institute of Reproductive Health, Perinatology, Obstetrics and Gynecology; M. Heratsi Yerevan State Medical University

L.A. Agarkova (Tomsk, Russia), d.m.s., Prof., Honored Doctor of RF, Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Perinatology

E.K. Ailamazyan (Saint Petersburg, Russia), d.m.s., Prof., Academician of RAS, Honored Scientist of RF,
I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Health Ministry of RF

M.D. Andreeva (Krasnodar, Russia), d.m.s., Prof., Kuban State Medical University, Health Ministry of RF

A. Antsaklis (Athens, Greece), Prof., University of Obstetrics and Gynecology

L.A. Ashrafiyan (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., Corresponding Member of RAS, Honored Doctor of RF, Russian Scientific Center for X-ray Radiology, Health Ministry of RF

V.V. Beregovikh (Moscow, Russia), d.t.s., Prof., Academician of RAS, Research Institute of Pharmacy

A.K. Bibulyan (Yerevan, Armenia), d.m.s., Republican Institute of Reproductive Health, Perinatology, Obstetrics and Gynecology

I. Blikshtein (Rehovot, Israel), Prof., Kaplan Medical Center

B. Brenner (Haifa, Israel), Prof., Institute of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Rambam Medical Center

F.A. Chervenak (New York, USA), MD, Prof., New York Presbyterian Hospital, Weill Medical College of Cornell University

Ch. Dadak (Vienna, Austria), Prof., Vienna Medical University

Yu.E. Dobrokhotova (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Health Ministry of RF

Z.M. Dubossarskaya (Dnepropetrovsk, Ukraine), d.m.s., Prof., Dnepropetrovsk State Medical Academy

J.W. Dudenhausen (Berlin, Germany), Prof., University Medical Complex Charite

A.I. Gus (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Health Ministry of RF

D.L. Kapanadze (Tbilisi, Georgia), PhD, Center for Pathology of Pregnancy and Hemostasis

J.Kh. Khizroeva (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., Sechenov University

A.G. Khomasuridze (Tbilisi, Georgia), d.m.s., Prof., Academician of NAS of Georgia, I. Zhordania Institute of Human Reproduction

N.P. Kintraia (Tbilisi, Georgia), Prof., Tbilisi State Medical University; Chachava Clinic JSK

P.Ya. Kintraia (Tbilisi, Georgia), Prof., Chachava Clinic JSK

A. Kuryak (Croatia), Prof., Yan Donald School

S.A. Levakov (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., Federal Scientific and Clinical Center, FMBA of Russia

V.I. Linnikov (Odessa, Ukraine), d.m.s., Prof., «GerMedTech» Medical and Genetics Center

A.I. Malyshkina (Ivanovo, Russia), d.m.s., Prof., V.N. Gorodkov Ivanovo Scientific Research Institute of Maternity and Childhood, Health Ministry of RF

L.I. Maltseva (Kazan, Russia), d.m.s., Prof., Honored Scientist of RF, Kazan State Medical Academy

I.O. Marinkin (Novosibirsk, Russia), d.m.s., Prof., Novosibirsk State Medical University, Health Ministry of RF

V.N. Nikolenko (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., Sechenov University

I.V. Ponkin (Moscow, Russia), d.j.s., Prof., Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration;
O.E. Kutafin Moscow State Law University

Ch.N. Purandare (Mumbai, India), Prof., St. Elizabeth Hospital, Walkeshwar and BSES Hospital Mumbai

A.T. Safarov (Samarkand, Uzbekistan), PhD, Samarkand State Medical Institute

V.N. Serov (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., Academician of RAS, Honorary Academician of AS of RB, Honored Scientist of RF,
V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Health Ministry of RF

O.V. Sharapova (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., Honored Doctor of RF, City Clinical Hospital № 64, Moscow Healthcare Department

A.S. Shkoda (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., L.A. Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow Healthcare Department

L.G. Sichinava (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., Honored Doctor of RF, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Health Ministry of RF

A.G. Solopova (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., Sechenov University

M. Stanoevich (Zagreb, Croatia), d.m.s., Prof., Medical University of Zagreb

A.N. Strizhakov (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., Academician of RAS, Sechenov University

S.N. Sultanov (Tashkent, Uzbekistan), d.m.s., Prof., Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Obstetrics and Gynecology

Yu.Yu. Tabakman (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., Sechenov University

T.F. Tatarchuk (Kiev, Ukraine), d.m.s., Prof., Corresponding Member of NAMS of Ukraine, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine

A.M. Torchinov (Moscow, Russia), d.m.s., Prof., A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Health Ministry of RF

V.B. Tskhay (Krasnoyarsk, Russia), d.m.s., Prof., V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Health Ministry of RF

D.Y. Ungiadze (Batumi, Georgia), d.m.s., Prof., Medina Medical Center

M.S. Zainulina (Saint Petersburg, Russia), d.m.s., Prof., I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Health Ministry of RF; V.F. Snegirev Maternity Hospital № 6

I.E. Zazerskaya (Saint Petersburg, Russia), d.m.s., V.A. Almazov National Medical Research Centre, Health Ministry of RF

Project-manager – E.V. Digevskaya
Managing editor – E.I. Stoinova
Copy editor – M.Yu. Andrianova
Advertising manager – Yu.D. Volodina

Designer – E.V. Shibkova
Proofreader – N.I. Kononova
Online version – V.N. Kostrov,
T.A. Doroshenko

Publisher: IRBIS LLC, Member of Russian Association of Science Editors and Publishers (RASEP)
Tel. (495) 649-5495, e-mail: info@irbis-1.ru

Editors office address:
125190, Leningradsky pr., 80 corp. 66,
Moscow, Russia
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.

Содержание:

Новости

5

Редакционная статья

Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Блинов Д.В., Корабельников Д.И.

Информация о комбинированных гормональных контрацептивных препаратах (КГК), содержащих комбинацию диеногест + этинилэстрадиол (лекарственный препарат Жанин®)

7

Оригинальные статьи

Лобанова Е.Н., Комзин К.В., Соловьева М.И., Воронина А.Ю., Ахременко Я.А., Иллорова В.И.

Особенности микробиоценоза влагалища при различных клинических вариантах невынашивания беременности

13

Матыска Н.В., Таранушенко Т.Е.

Влияние сифилитической инфекции на рост и развитие плода

20

Пасман Н.М., Чуманова О.В.

Значение тромбофилии в развитии преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты

29

Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Белоусова В.С., Асланов А.Г., Богомазова И.М., Афанасьева Н.В., Самойлова Ю.А., Ибрагимова С.М., Кечина А.М.

HELLP-синдром как жизнеугрожающее состояние: современные особенности течения

35

Цибулькин А.П., Хаертынова И.М., Леонова Г.Ф., Мальцева Л.И.

Особенности взаимодействия вируса гепатита С и иммунной системы женщин с хроническим гепатитом С в динамике беременности

43

Научные обзоры

Петрушин А.Л., Прялухина А.В.

Послеродовая анальная инконтиненция

50

Солопова А.Г., Москвичёва В.С., Блбулян Т.А., Макацария А.Д.

Восстановление сексуальной функции у пациенток с краурозом вульвы

63

Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В.

Имитаторы тяжелой преэклампсии: вопросы дифференциальной диагностики и мультидисциплинарного ведения

70

Contents:

News

5

Editorial

Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Blinov D.V., Korabelnikov D.I.

Information on the combined hormonal contraceptives (CHC) containing the dienogest + ethinyl estradiol combination (Jeanine®)

7

Original articles

Lobanova E.N., Komzin K.V., Solovyova M.I., Voronina A.Yu., Akhremenko Ya.A., Illarova V.I.

Vaginal microbiocenosis in various clinical forms of miscarriage

13

Matyskina N.V., Taranushenko T.E.

The effect of syphilitic infection on fetal growth and development

20

Pasman N.M., Chumanova O.V.

The role of thrombophilia in the premature detachment of a normally located placenta

29

Timokhina E.V., Strizhakov A.N., Belousova V.S., Aslanov A.G., Bogomazova I.M.,

Afanasieva N.V., Samoylova Yu.A., Ibragimova S.M., Kechina A.M.

HELLP-syndrome as a life-threatening condition: current clinical considerations

35

TSibulkin A.P., Khaertynova I.M., Leonova G.F., Maltseva L.I.

Interaction of hepatitis C virus with the immune system in pregnant women with chronic hepatitis C

43

Review articles

Petrushin A.L., Pryalukhina A.V.

Postpartum anal incontinence

50

Solopova A.G., Moskvichyova V.S., Blbulyan T.A., Makatsariya A.D.

Restoration of sexual function in patients with kraurosis vulvae

63

Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Timokhina E.V.

Imitators of severe preeclampsia: on differential diagnosis and multidisciplinary management

70

Гены приводят к беременности женщин на контрацептивах

Гормональные контрацептивы позволяют женщинам защититься от нежелательной беременности с довольно высокой результативностью, однако стопроцентной ее назвать нельзя. Ученые из Университета Колорадо (США) выяснили, что получить абсолютную защиту мешают специфические гены, регулирующие активность гормонов.

«Случаи, когда женщины четко следовали графику приема препарата, однако все равно в итоге беременели, не так уж и редки. Мы попытались разобраться, почему так происходит, и

сделали некоторые довольно интересные выводы», — говорят авторы исследования.

Выяснилось, что существуют гены, которые могут препятствовать контрацепции. Это, в частности, генетическая последовательность *CYP3A7*1C*, которая, как предполагалась ранее, активна только у плода, но деактивирована во взрослом организме.

Новое исследование показало, что ген *CYP3A7*1C* может сохранять свои функции и в организме взрослой женщины. Этот ген кодирует биологический

механизм, ответственный за быстрое расщепление гормонов. Соответственно, ген сводит на нет эффекты от противозачаточных препаратов.

«Но есть и хорошая новость. Активность гена, о котором идет речь, можно обнаружить при помощи генетического тестирования, т. е. если возникают подозрения на эту генетическую аномалию, то их можно подтвердить или опровергнуть», — отмечают исследователи.

По материалам Planet-today.ru

Прием парацетамола во время беременности может навредить интеллекту детей

По данным исследований ряда университетов США, прием парацетамола беременными может навредить интеллекту их потомства. В частности, ученые полагают, что использование данного лекарства во время беременности способно снизить IQ детей, а также повысить риск развития аутизма и синдрома дефицита внимания и гиперактивности.

Согласно их данным, прием парацетамола в период беременности повышает риск развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности у детей на 30 %, аутизма — на 20 %. Прежде чем прийти к заключению о вреде парацетамола для детского интеллекта, специалисты проанализировали данные 150 тыс. матерей и младенцев. В результате этого анализа было установлено, что парацетамол воздействует на гормональный баланс в матке. До этого в научных исследованиях также обнаруживали вред от использования парацетамола во время беременности для интеллектуальных способностей детей. Ученые высказывались о том, что это лекарство может влиять на задержку в развитии детской речи.

По материалам Medikforum.ru

Беременные женщины сегодня страдают от депрессии гораздо чаще, чем раньше

Сотрудники Бристольского университета (Великобритания) обнаружили: современные беременные женщины имеют проблемы с психикой на 51 % чаще по сравнению с предыдущим поколением. По словам ученых, социальные сети и ритм современной жизни провоцируют тревогу и депрессию у будущих матерей.

В исследовании приняли участие 2390 женщин в возрасте от 19 до 24 лет, беременных в 1990–1992 гг., и 180 их дочерей, которые были беременны в 2012–2016 гг. От тревоги и депрессии в начале 1990-х страдали 17 % беременных, а в 2012–2016 гг. — 25 %. Специалисты считают, что всему виной перемены, произошедшие в обществе.

В целом, уровень депрессии среди молодых женщин за последние годы вырос. Хронический стресс, недосыпание, особенности питания, низкий уровень физической активности и ритм жизни могут провоцировать проблемы с психикой. В период беременности влияние этих факторов усиливается. Кроме того, вероятно, определенную роль играют современные технологии и интернет.

По материалам Meddaily.ru

FDA одобряет первый препарат для лечения послеродовой депрессии

FDA одобрило препарат Zulresso (brexanolone), разработанный компанией Sage Therapeutics (США); препарат вводят путем непрерывной внутривенной инфузии в течение 60 ч.

Zulresso — единственный одобренный препарат, предназначенный специально для лечения послеродовой депрессии (ПРД) — жизнеугрожающего большого депрессивного эпизода, имеющего место после родов. ПРД характеризуется сниженной способностью к ощущению удовольствия, нарушением когнитивных функций, ощущением никчемности или вины и/или наличием суицидальных мыслей.

Препарат доступен только в рамках ограниченной программы. Программа по оценке и снижению риска Zulresso требует его введения только специалистами в учреждениях здравоохранения. Пациентки должны быть включены в специальную программу до начала введения препарата.

Zulresso одобрен на основании данных 2 клинических исследований (КИ) эффективности, субъекты которых получали непрерывные внутривенные инфузии исследуемого препарата или плацебо в течение 60 ч. В одном КИ участвовали паци-

ентки с тяжелой ПРД, во втором — с умеренной формой расстройства.

Эффективность оценивали по среднему изменению депрессивных симптомов по шкале оценки депрессии. Zulresso продемонстрировал превосходство над плацебо в обоих КИ по показателям на момент окончания первой инфузии. Улучшение симптомов депрессии наблюдали по состоянию на конец 30-дневного периода последующих наблюдений.

Из-за потенциального риска серьезного вреда для здоровья в результате внезапной потери сознания необходимо контролировать состояние пациенток на предмет избыточного седативного эффекта в процессе инфузии. Кроме того, согласно предупреждению в инструкции по медицинскому применению препарата, необходимо сопровождение пациенток, взаимодействующих с ребенком/детьми, в течение всего периода инфузии.

Zulresso также получил статус приоритетного лекарственного средства (PRIME) от Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA).

По материалам In-Pharma Technologist

Что может спровоцировать рост миомы матки

Одним из примеров гормонозависимой опухоли является миома матки, которая относится к доброкачественным образованиям, развивающимся из гладкомышечных клеток. Как правило, она развивается очень медленно. Миома формируется в условиях гормонального дисбаланса, возникающего в женском организме, в частности, прогестеронов и эстрогенов. Нарушение уровня содержания гормонов может быть вызвано не только повышенной секрецией яичников, но и отклонениями в работе щитовидной железы, надпочечников и печени, которая является естественным инактиватором всех стероидных гормонов, в том числе и эстрогенов.

Повышению уровня эстрогенов способствует и ожирение. Подкожно-жировая клетчатка обладает способностью превращать андрогены в эстрогены, вызывая тем самым возникновение гормонального дисбаланса. Каждые

лишние 10 кг увеличивают риск возникновения миомы на 20 %. Поэтому мы рекомендуем следить за своим весом и не налегать на пищу, которая не принесет пользы.

Уровень эстрогенов повышается при употреблении продуктов, в составе которых много рафинированных углеводов и насыщенных жирных кислот. Клетчатка, напротив, способствует снижению количества эстрогенов. Соблюдение правильного режима питания, употребление кисломолочных продуктов с низким содержанием жира, достаточного количества фруктов и овощей значительно снижает риски формирования этого заболевания.

Особые химические компоненты, которые поступают в организм человека вместе с пестицидами, гербицидами, синтетическими гормонами мясных и молочных продуктов, оральными контрацептивами, побочными продуктами

табачного дыма содержат синтетический эстроген и оказывают подобное ему действие. Поэтому увеличение их количества может спровоцировать рост новообразования.

Эндокринная система в организме тесно взаимосвязана, и малейший сдвиг уровня одного гормона приводит к нарушению обмена веществ и формированию в организме гормонального дисбаланса. Анализ на гормональный статус является достаточно информативным в плане выявления данной патологии. Нужно помнить, что уровень гормонов в организме женщины подвержен циклическим изменениям в соответствии с конкретной фазой менструального цикла. Поэтому на сдачу анализа следует приходить в строго определенный временной промежуток, указанный врачом. От правильно выбранной даты зависят результаты исследования и грамотность их трактовки.

По материалам Med2.ru

Российские женщины стали реже делать аборты

В России отмечено снижение числа абортов в 2017 г. на 8,8 % по сравнению с 2016 г.: общее число абортов в 2017 г. составило 627,1 тыс. по сравнению с 688,1 тыс. в 2016 г. При этом среди тех, кто забеременел впервые, зафиксировано 45,8 тыс. абортов (7,3 % от общего числа). Минздрав России отмечает, что более половины (54,1 %, по сравнению с 58,9 % в 2016 г.) абортов были медицинскими (легальными), 17,9 % – самопроизвольными, 17,5 % проведены медикаментозным способом. Еще 3,6 % названы неуточненными, так как проводились вне медучреждений. Аборт по медицинским показаниям зафиксировано только 2,8 % (по сравнению с 4,2 % в 2016 г.), нелегальных (криминальных) – 0,06 % (0,5 % в 2016 г.).

Статистика абортов в раннем возрасте также показала некоторое снижение. Так, в 2017 г. зафиксирован 231 случай прерывания беременности у девочек в возрасте до 14 лет включительно (263 в 2016 г.), 4,86 тыс. абортов у девушек в возрасте 15–17 лет (6,49 тыс. в 2016 г.). При этом данные показатели около 10 лет назад составляли 966 (2005 г.) и 34,6 тыс. (2007 г.) случаев соответственно.

Наибольшее число прерываний беременности на 1000 женщин фертильного возраста зафиксировано в Уральском федеральном округе (25,1), Сибирском федеральном округе (26), на Дальнем Востоке (26,3).

По материалам Remedium.ru

ВЦИОМ: использование метода ЭКО допустимо, но недоступно

Большинство россиян считают допустимым использование метода экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) для зачатия ребенка и вполне информированы о возможностях такого способа. При этом многие жители РФ уверены, что это технология недоступна большинству желающих. Об этом говорится в результатах опроса Всероссийского центра изучения общественного мнения (ВЦИОМ).

В целом, о методе ЭКО знают 97 % россиян. Среди них большинство слышали о такой возможности зачатия (79 %), еще 17 % сказали, что их знакомые пользовались ЭКО, 1 % респондентов сами прибегали к такому методу оплодотворения. Зачатие ребенка путем искусственного оплодотворения россияне считают скорее допустимым (88 %). Обратного мнения придерживаются 8 %

респондентов. Большинство тех, кто считает искусственное оплодотворение недопустимым, утверждает, что этот метод является противоречивым (26 %). Молодежь в возрасте от 18 до 24 лет (37 %) и мужчины (31 %) более критичны, считая этот метод вмешательством в природу. Еще четверть опрошенных (24 %) не допускают использование ЭКО по религиозным соображениям: среди мусульман – 49 %, среди православных – 27 %.

Вместо того чтобы зачать ребенка с помощью ЭКО, лучше взять его из детдома, говорят 12 % респондентов. Еще 12 % опрошенных не приемлют этот метод зачатия, так как думают, что рожденные таким способом дети являются неполноценными. Почти каждый десятый участник опроса (8 %) сказал о том, что в семье должен быть свой ребенок.

Доминирует эта точка зрения среди мусульман (33 %) и среди молодежи в возрасте от 18 до 24 лет (53 %).

Большинство россиян (68 %) полагают, что дети, рожденные в результате искусственного оплодотворения, в целом не отличаются от других детей. Еще 7 % сказали, что такие дети рождаются уникальными и талантливыми. В обществе бытует мнение, что использование искусственного оплодотворения приводит к высокой вероятности рождения двойни или тройни (41 %), хотя 36 % утверждают, что ЭКО никак не влияет на данную вероятность. Процедура искусственного оплодотворения недоступна большинству желающих, считают 61 % опрошенных. Чаще так думают люди в возрасте от 35 до 44 лет (67 %).

По материалам Remedium.ru



Информация о комбинированных гормональных контрацептивных препаратах (КГК), содержащих комбинацию диеногест + этинилэстрадиол (лекарственный препарат Жанин®)

А.Д. Макацария¹, В.О. Бицадзе¹, Д.В. Блинов^{2,3,4}, Д.И. Корабельников⁴

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);

Россия, 109004 Москва, ул. Земляной Вал, д. 62;

² Институт Превентивной и Социальной Медицины;

Россия, 127006 Москва, ул. Садовая-Триумфальная, д. 4-10

³ Клинический госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя»;

Россия, 143081, Московская область, Лапино, 1-ое Успенское шоссе, д. 111;

⁴ АНО ДПО «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза»;

Россия, 123056 Москва, 2-я Брестская ул., д. 5, с. 1-1а;

Для контактов: Александр Давидович Макацария, e-mail: gemostasis@mail.ru

Резюме

В данном коротком сообщении редакционная коллегия публикует информацию по безопасности комбинированного гормонального контрацептива (КГК) Жанин®, содержащего фиксированную комбинацию диеногест + этинилэстрадиол. Информация получена от регуляторного органа (Росздравнадзор) и компании-производителя. По результатам метаанализа 4 наблюдательных исследований у женщин, применяющих комбинацию диеногест/этинилэстрадиол, выявлен более высокий риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) по сравнению с женщинами, принимающими КГК, содержащие комбинацию левоноргестрел/этинилэстрадиол. Ежегодный риск развития ВТЭ у женщин, принимающих комбинацию диеногест/этинилэстрадиол, оценивается в 8–11 случаев ВТЭ на 10 тыс. женщин; тогда как у женщин, принимающих КГК, которые содержат левоноргестрел, норэтистерон или норгестимат, данный показатель составляет 5–7 случаев ВТЭ на 10 тыс. женщин. Проект изменения инструкции находится на рассмотрении регуляторных органов. Однако в настоящее время женщины могут приобрести в аптеках КГК, содержащие диеногест и левоноргестрел, с прежней версией инструкции. Поэтому назначая КГК с диеногестом и этинилэстрадиолом, акушеру-гинекологу следует обсудить с женщиной эти риски.

Ключевые слова: Жанин®, диеногест, этинилэстрадиол, фиксированная комбинация, комбинированные гормональные контрацептивы, комбинированные оральные контрацептивы, венозная тромбоэмболия, риск

Статья поступила: 23.03.2019; **принята к печати:** 25.03.2019.

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: Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Блинов Д.В., Корабельников Д.И. Информация о комбинированных гормональных контрацептивных препаратах (КГК), содержащих комбинацию диеногест + этинилэстрадиол (лекарственный препарат Жанин®). Акушерство, гинекология и репродукция. 2019;13(1):7–12. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.1.007-012.

Information on the combined hormonal contraceptives (CHC) containing the dienogest + ethinyl estradiol combination (Jeanine®)

Alexander D. Makatsariya¹, Viktoriya O. Bitsadze¹, Dmitry V. Blinov^{2,3,4}, Daniil I. Korabelnikov⁴

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation;
62 St. Zemlyanoi Val, Moscow 109004, Russia;

² Institute of Preventive and Social Medicine;
4-10 Sadovaya-Triumfalnaya St., Moscow 127006, Russia;

³ Lapino Clinical Hospital, GC «Mother and Child»
111, 1-e Uspenskoe shosse, Lapino, Moscow region, 143081, Russia;

⁴ Moscow Medico-Social Institute named after F.P. Gaaz;
5, s. 1-1a, 2-ya Brestskaya St., Moscow 123056, Russia;

Corresponding author: Alexander D. Makatsariya, e-mail: gemostasis@mail.ru

Abstract

In this short communication, the editorial board publishes the information on safety of the combined hormonal contraceptive (CHC) Jeanine®, containing the fixed dose combination of dienogest and ethinyl estradiol. This information has been received from the Russian regulatory authority (Roszdravnadzor) and the manufacturer. According to a meta-analysis of four observational studies, women using the dienogest/ethinyl estradiol fixed dose combination had a higher risk of developing venous thromboembolism (VTE) as compared with women taking the CHCs containing the levonorgestrel/ethinyl estradiol combination. The estimated risk of developing VTE in women taking the dienogest/ethinyl estradiol combination is 8–11 cases of VTE per 10,000 women per year, while in women taking the CHCs containing levonorgestrel, norethisterone or norgestimate the risk is 5–7 cases of VTE per 10,000 women per year. A patient information leaflet amendment is under consideration by the regulatory authorities. For now, however, hormonal contraceptives containing the dienogest/ethinyl estradiol combination accompanied with the previous version of the instruction are still available in pharmacies. Therefore, when prescribing the combined hormonal contraceptives with dienogest and ethinyl estradiol, the obstetrician-gynecologist should discuss these risks with the woman.

Key words: chronic endometritis, intestinal and urinary microbiomes, somatic diseases

Received: 23.03.2019; **accepted:** 25.03.2019.

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: Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Blinov D.V., Korabelnikov D.I. Information on the combined hormonal contraceptives (CHC) containing the dienogest + ethinyl estradiol combination (Jeanine®). *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(1):7–12. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.1.007-012.

Введение / Introduction

Росздравнадзор выпустил Информационное письмо за подписью главы ведомства М.А. Мурашко о новых данных по безопасности комбинированных гормональных контрацептивных препаратов (КГК) [1]. В нем в рамках исполнения государственной функции по организации и проведению фармаконадзора Росздравнадзор доводит до сведения специалистов в области здравоохранения полученные от компании-производителя данные по безопасности КГК, содержащих комбинацию левоноргестрела и этинилэстрадиола (рис. 1).

Ниже приводим полный текст письма компании Байер в адрес Росздравнадзора и специалистов здравоохранения.

Письмо компании Байер / Bayer Company Letter

Информация о комбинированных гормональных контрацептивных препаратах (КГК), содержащих комбинацию диеногест + этинилэстрадиол (лекарственный препарат Жанин®): обращаем внимание на несколько более высокий риск развития венозной тромбоземболии (ВТЭ) у женщин, применяющих комбинацию диеногест/этинилэстрадиол, по сравнению с женщинами, принимающими КГК с низким риском развития ВТЭ, содержащими комбинацию левоноргестрел/этинилэстрадиол.

Уважаемые специалисты здравоохранения, Компания «Байер» информирует вас о последних данных,

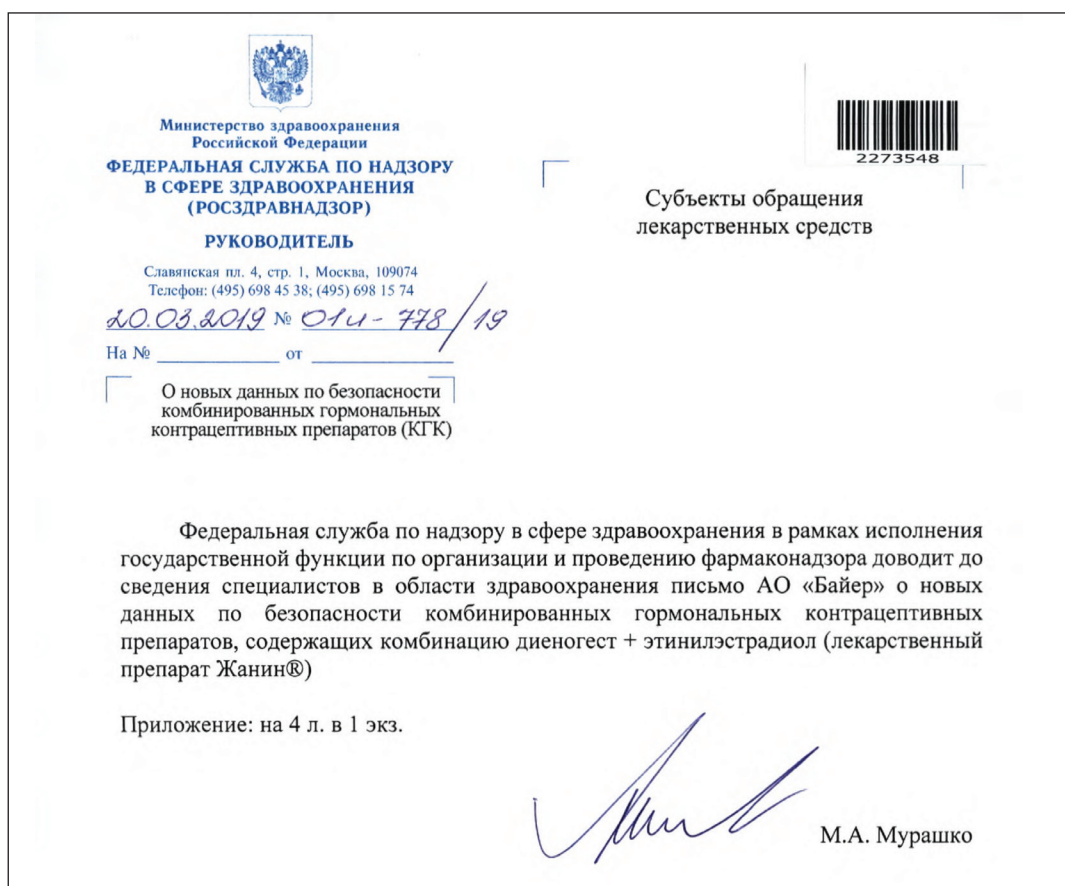


Рисунок 1. Информационное письмо Росздравнадзора о новых данных по безопасности комбинированных гормональных контрацептивных препаратов (КГК).

Figure 1. Information letter of Roszdravnadzor on new data on the safety of combined hormonal contraceptives (CHC).

касающихся риска развития ВТЭ у женщин, применяющих лекарственный препарат Жанин®.

Резюме

- По результатам метаанализа 4 наблюдательных исследований был сделан вывод, что прием КГК, содержащих комбинацию диеногест/этинилэстрадиол (ДНГ/ЭЭ), связан с несколько более высоким риском развития ВТЭ по сравнению с приемом КГК, содержащих комбинацию левоноргестрел/этинилэстрадиол (ЛНГ/ЭЭ).
- Основываясь на данных результатах, ежегодный риск развития ВТЭ у женщин, принимающих комбинацию ДНГ/ЭЭ, оценивается в 8–11 случаев ВТЭ на 10 тыс. женщин. Данные сравнивали с ежегодной частотой возникновения заболевания, составляющей 5–7 случаев ВТЭ на 10 тыс. женщин, принимающих КГК, которые содержат левоноргестрел, норэтистерон или норгестимат, и 2 случая ВТЭ на 10 тыс. женщин, не принимающих КГК.
- У большинства женщин польза от применения КГК перевесит риск развития серьезных нежелательных явлений. Тем не менее при решении вопроса о назначении КГК необходимо учиты-

вать индивидуальные факторы риска для каждой женщины, особенно риск развития ВТЭ, а также сравнивать степень риска развития ВТЭ при приеме других КГК.

- Врачи, назначающие лечение, должны информировать о признаках и симптомах ВТЭ и артериальной тромбоэмболии (АТЭ), которые необходимо описывать женщинам при назначении КГК, а также должны регулярно проводить переоценку индивидуальных факторов риска.

Общие сведения о проблеме по безопасности

Лекарственный препарат Жанин®, содержащий комбинацию ДНГ/ЭЭ, одобрен на территории Российской Федерации для применения по показанию «Контрацепция». Данные недавно проведенного метаанализа 4 наблюдательных исследований свидетельствуют о том, что прием КГК, содержащих комбинацию ДНГ/ЭЭ, связан с несколько более высоким риском развития ВТЭ по сравнению с КГК, содержащими комбинацию ЛНГ/ЭЭ. Все 4 исследования, включенные в метаанализ, являлись крупными контролируруемыми проспективными наблюдательными когортными исследованиями. В общей сложности анализируемая выборка включала данные 228122 пользователей КГК.

Европейские участницы исследования принимали комбинацию ДНГ/ЭЭ и ЛНГ/ЭЭ (только лекарственные препараты с содержанием 30 мкг ЭЭ) в течение 38708 женщин-лет и 45359 женщин-лет, соответственно.

Метаанализ позволил получить скорректированное отношение рисков, равное 1,57 (95 % доверительный интервал = 1,07–2,30) для риска развития ВТЭ при приеме комбинации ДНГ/ЭЭ по сравнению с комбинацией ЛНГ/ЭЭ. Основываясь на данных результатах, ежегодный риск развития ВТЭ у женщин, принимающих комбинацию ДНГ/ЭЭ, оценивается в 8–11 случаев ВТЭ на 10 тыс. женщин. Ежегодный риск развития ВТЭ у здоровых женщин, принимающих КГК, содержащих комбинацию этинилэстрадиола с левоноргестрелом, норгестиматом или норэтистероном, оценивается в 5–7 случаев ВТЭ на 10 тыс. женщин в год. Ежегодный риск развития ВТЭ у здоровых женщин, не принимающих КГК, оценивается в 2 случая ВТЭ на 10 тыс. женщин в год (**табл. 1**).

Риск развития ВТЭ оценивался во многих исследованиях (тромбоз глубоких вен, эмболия легочной артерии) среди женщин, принимающих различные КГК. На основании совокупности данных сделан вывод о том, что риск развития ВТЭ несколько отличается в зависимости от лекарственного препарата – лекарственные препараты, содержащие такие прогестагены, как левоноргестрел, норэтистерон и норгестимат, имеют более низкий риск развития ВТЭ.

Наиболее точная оценка риска развития ВТЭ с числом комбинаций ЭЭ/прогестаген по сравнению с риском, связанным с комбинациями, содержащими ЛНГ, приведена в **таблице 1**. Риск развития ВТЭ,

связанный с применением любых КГК, является более низким по сравнению с риском при беременности и в послеродовом периоде.

При обсуждении наиболее подходящего вида контрацепции для каждой женщины врачи, назначающие лечение, должны быть осведомлены об информации, указанной в актуальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата и клинических рекомендациях.

У женщин, применяющих любой КГК, увеличивается риск развития ВТЭ по сравнению с женщинами, не принимающими КГК. Наиболее высокий риск отмечается в течение первого года применения любого КГК или при возобновлении приема КГК после перерыва в 4 или более недель. Риск развития ВТЭ также выше при наличии наследственных факторов риска.

Факторы риска развития ВТЭ изменяются со временем, и риск каждого пациента должен периодически пересматриваться. Чтобы обеспечить выявление раннего диагноза всех женщин с признаками и симптомами, следует опросить, принимают ли они какие-либо лекарственные препараты «или применяют ли они комбинированный гормональный контрацептив». Напоминаем, что значительное число случаев тромбоземболии не сопровождается какими-либо явными признаками или симптомами.

КГК, содержащие левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, имеют самый низкий риск развития ВТЭ. Другие лекарственные препараты, такие как лекарственный препарат Жанин®, могут увеличивать данный риск в 1,6 раза. Выбор в пользу КГК с более высоким риском развития ВТЭ может быть сделан

Таблица 1. Риск развития ВТЭ при приеме КГК (новая информация выделена жирным шрифтом).

Table 1. The risk of developing VTE in women taking CHC (new information in bold).

Прогестаген в КГК (в комбинации с этинилэстрадиолом, если не указано иное) Progestogen in CHC (in combination with ethinyl estradiol, unless otherwise noted)	Относительный риск по сравнению с левоноргестрелом Relative risk compared with levonorgestrel	Расчетная частота возникновения ВТЭ (на 10 тыс. женщин за год применения) Estimated VTE occurrence rate (per 10,000 women per year of use)
Не беременная, не принимающая КГК пациентка Non-pregnant, not CHC user	–	2
Левоноргестрел Levonorgestrel	Ист.	5–7
Норгестимат / Норэтистерон Norgestimate / Norethisterone	1,0	5–7
Диеногест Dienogest	1,6	8–11
Гестоден / Дезогестрел / Дроспиренон Gestoden / Desogestrel / Drospirenone	1,5–2,0	9–12
Этоноргестрел / Норэлгестромин Etonorgestrel / Norelgestromin	1,0–2,0	6–12
Хлормадинон / Номегэстрола ацетат (Э ₂) Chlormadinone / Nomegestrol acetate (E ₂)	ПП	ПП

Примечание: Э₂ – эстрадиол; ПП – подлежит подтверждению.

Note: E₂ – estradiol; PP – to be confirmed.

только после консультации с женщиной, позволяющей убедиться, что она полностью понимает риск ВТЭ, связанный с приемом лекарственного препарата Жанин®, влияние лекарственного препарата на существующие у нее факторы риска и то, что риск развития ВТЭ максимален в первый год приема таких лекарственных препаратов.

Проект изменений к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Жанин®, таблетки, покрытые оболочкой, 2 мг + 0,03 мг, касательно риска ВТЭ в настоящий момент подан в Министерство здравоохранения Российской Федерации и находится на рассмотрении.

При возникновении у Вас вопросов по информации, изложенной в данном письме, просим направлять их в АО «БАЙЕР» по адресу: Россия, 107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. АО «Байер». Тел.: +7(495)2342000.

Также напоминаем о необходимости сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях в уполномоченный орган Российской Федерации.

С уважением, медицинский директор АО «Байер», Власов Д.В.

Комментарий редакционной коллегии журнала «Акушерство, гинекология и репродукция» / Comment of the «Obstetrics, Gynecology and Reproduction» Journal Editorial Board

Аналогичные письма компания-производитель распространила и в других странах, где доступен данный препарат. Информация о повышенном риске ВТЭ у женщин, использующих комбинированные оральные контрацептивы (КОК), все шире обсуждается в последние годы. В исследованиях прежних лет шансы риска развития ВТЭ при приеме препаратов, содержащих комбинацию диеногеста с этинилэстрадиолом при сравнении с другими низкодозированными КОК, включая комбинации левоноргестрела с этинилэстрадиолом, были схожи и не подтверждали повышенного риска развития ВТЭ для препаратов, содержащих диеногест [2, 3]. Ряд более поздних исследований демонстрирует иные данные. Так, в отечественном исследовании 2012 г. продемонстрировано, что прием КОК, содержащего 30 мкг этинилэстрадиола и 0,15 мг дезогестрела, в сравнении с КОК, содержащим 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг

диеногеста, оказывает однонаправленное, но неодинаковое по степени влияние на гемокоагуляцию, липидпероксидацию и антиоксидантную активность плазмы: при использовании КОК, содержащего диеногест, быстрее наступают и более заметны сдвиги коагулопотенциала и липидпероксидации. Авторы указали, что на фоне таких сдвигов дополнительное возмущающее воздействие может вызвать переход от протекающего с малой интенсивностью внутрисосудистого свертывания, свойственного физиологической норме, на качественно новый уровень – диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови [4].

В исследовательском отчете Европейского Медицинского Агентства в 2017 г. указывалось, что ожидаются результаты дополнительного метаанализа риска развития ВТЕ при использовании комбинации диеногеста и этинилэстрадиола. Метаанализ должен включать результаты 3 завершившихся исследований – Long-term Active Surveillance Study for Oral Contraceptives (LASS), International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives (INAS-OC), Transatlantic Active Surveillance on Cardiovascular Safety of Nuvaring (TASC), а также еще нефинализированного к тому времени исследования INAS-Score [5]. К сожалению, в размещенном на официальном сайте Росздравнадзора Информационном письме не приведены ссылки на первоисточники, поэтому пока нет информации, об этом ли метаанализе идет речь.

Следует отметить, что пока данная информация о повышенном риске ВТЭ не внесена в действующую Инструкцию по медицинскому применению препарата Жанин® [6], а также других КГК, содержащих комбинацию диеногеста и этинилэстрадиола. Согласно данным Государственного регистра лекарственных средств, кроме препарата Жанин® комбинацию диеногеста и этинилэстрадиола содержат следующие препараты:

- Диеногест + Этинилэстрадиол (Майлэн Лабораториз Лимитед, Индия) [7];
- Фемисс Месси (ООО «Изварино Фарма», Россия) [8];
- Бонадэ (АО «Санофи Россия») [9];
- Диециклен (Эксэлтис Хелскеа С.Л., Испания) [10];
- Силует (ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия) [11].

Изменения в инструкции по медицинскому применению ожидаются, но пока потребители могут приобрести в аптеках КГК с прежней версией инструкции. Поэтому назначая КГК с диеногестом и этинилэстрадиолом, акушеру-гинекологу следует обсудить с женщиной эти риски.

Литература:

1. О новых данных по безопасности комбинированных гормональных контрацептивов (КГК). Информационное письмо № 01И-778/19 от 20.03.2019. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор). Режим доступа: <http://www.roszdravnadzor.ru/spec/drugs/monitpringlp/documents/58397>. [Дата доступа: 22.03.2019].
2. Dinger J., Assmann A., Möhner S., Minh T.D. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2010;36:1239. DOI: 10.1783/147118910791749416.
3. Dinger J.C., Heinemann L.A., Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the

Информация о комбинированных гормональных контрацептивных препаратах (КГК), содержащих комбинацию диеногест + этинилэстрадиол (лекарственный препарат Жанин®)

- European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception*. 2007;75(5):344–54.
- Бышевский А.Ш., Полякова В.А., Карпова И.А. и соавт. Гемокоагуляция и липидпероксидация у женщин, принимавших половые стероиды с этинилэстрадиолом и прогестагенами. *Вестник ЮУрГУ*. 2012;(28):58–62.
 - Dienogest/ethinyl estradiol containing medicinal products indicated in acne. Assessment report, European Medicines Agency. EMA/174401/201. *Режим доступа*: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/dienogestethinylestradiol-containing-medicinal-products-indicated-acne>. [Дата доступа: 22.03.2019].
 - Жанин. Инструкция по медицинскому применению. П N013757/01. *Режим доступа*: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. [Дата доступа: 22.03.2019].

- Диеногест + Этинилэстрадиол. Инструкция по медицинскому применению. ЛП-004470. *Режим доступа*: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. [Дата доступа: 22.03.2019].
- Фемисс Месси. Инструкция по медицинскому применению. ЛП-004011. *Режим доступа*: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. [Дата доступа: 22.03.2019].
- Бонадэ. Инструкция по медицинскому применению. ЛП-002523. *Режим доступа*: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. [Дата доступа: 22.03.2019].
- Диециклен. Инструкция по медицинскому применению. ЛП-001494. *Режим доступа*: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. [Дата доступа: 22.03.2019].
- Силует. Инструкция по медицинскому применению. ЛП-001145. *Режим доступа*: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. [Дата доступа: 22.03.2019].

References:

- About new data on the safety of combined hormonal contraceptives (KGC). Information letter № 01И-778/19 dated 03/20/2019. Federal Service for Supervision in the Sphere of Health (Roszdravnadzor). [O novykh dannykh po bezopasnosti kombinirovannykh gormonal'nykh kontraceptivov (KGC). Informacionnoe pis'mo № 01И-778/19 ot 20.03.2019. Federal'naya Sluzhba po Nadzoru v Sfere Zdravoohraneniya (Roszdravnadzor)]. (In Russ.). *Available at*: <http://www.roszdravnadzor.ru/spec/drugs/monit-pringlp/documents/58397>. [Accessed: 22.03.2019].
- Dinger J., Assmann A., Möhner S., Minh T.D. Risk of venous thromboembolism and the use of dienogest- and drospirenone-containing oral contraceptives: results from a German case-control study. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2010;36:1239. DOI: 10.1783/147118910791749416.
- Dinger J.C., Heinemann L.A., Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception*. 2007;75(5):344–54.
- Byshevsky A.Sh., Polyakova V.A., Karpova I.A. et al. Hemocoagulation and lipid peroxidation in women who took sex steroids with ethinyl estradiol and progestogens. [Gemokoagulyaciya i lipidperoksidaciya u zhenshchin, prinyimavshih polovye steroidy s etinilestradiolom i progestagenami]. *Vestnik YuUrGU*. 2012;(28):58–62. (In Russ.).
- Dienogest/ethinyl estradiol containing medicinal products indicated in acne. Assessment report, European Medicines Agency. EMA/174401/201. *Available at*: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/dienogestethinylestradiol-containing-medicinal-products-indicated-acne>. [Accessed: 22.03.2019].
- Jeanine. Instructions for medical use. P N013757/01. [Zhanin. Instrukciya po medicinskomu primeneniyu. P N013757/01]. (In Russ.). *Available at*: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. [Accessed: 22.03.2019].
- Dienogest + Ethinyl Estradiol. Instructions for medical use. LP-004470. [Dienogest + Etinilestradiol. Instrukciya po medicinskomu primeneniyu. LP-004470]. (In Russ.). *Available at*: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. [Accessed: 22.03.2019].
- Femiss Messi. Instructions for medical use. LP-004011. [Femiss Messi. Instrukciya po medicinskomu primeneniyu. LP-004011]. (In Russ.). *Available at*: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. [Accessed: 22.03.2019].
- Bonade. Instructions for medical use. LP-002523. [Bonade. Instrukciya po medicinskomu primeneniyu. LP-002523]. (In Russ.). *Available at*: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. [Accessed: 22.03.2019].
- Dietsiklen. Instructions for medical use. LP-001494. [Dieciklen. Instrukciya po medicinskomu primeneniyu. LP-001494]. (In Russ.). *Available at*: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. [Accessed: 22.03.2019].
- Siluet. Instructions for medical use. LP-001145. [Siluet. Instrukciya po medicinskomu primeneniyu. LP-001145]. (In Russ.). *Available at*: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. [Accessed: 22.03.2019].

Сведения об авторе:

Макацария Александр Давидович – д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. E-mail: gemostasis@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Researcher ID: M-5660-2016. Scopus Author ID: 6602363216.

Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. E-mail: gemostasis@mail.ru. Scopus Author ID: 6506003478.

Блинов Дмитрий Владиславович – руководитель по научным и медицинским вопросам, Институт Превентивной и Социальной Медицины; врач-невролог, Клинический госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя»; к.м.н., преподаватель кафедры неврологии, психиатрии и наркологии АНО ДПО «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза». E-mail: blinov2010@googlegmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290.

Корабельников Даниил Иванович – ректор АНО ДПО «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза». Тел.: +7(495)1503956. E-mail: info@mmsi-gaaza.ru.

About the authors:

Alexander D. Makatsariya – MD, PhD, Corresponding Member of RAS, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Clinical and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: gemostasis@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Researcher ID: M-5660-2016. Scopus Author ID: 6602363216.

Viktoriya O. Bitsadze – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Clinical and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU. E-mail: gemostasis@mail.ru. Scopus Author ID: 6506003478.

Dmitry V. Blinov – Head of Scientific and Medical Affairs, Institute of Preventive and Social Medicine; Neurologist, Lapino Clinical Hospital, GC «Mother and Child»; PhD, MBA, Lecturer, Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, MMSI n.a. F.P. Gaaz. E-mail: blinov2010@googlegmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290.

Daniil I. Korabelnikov – Rector MMSI n.a. F.P. Gaaz. Tel.: +7(495)1503956. E-mail: info@mmsi-gaaza.ru.



Особенности микробиоценоза влагалища при различных клинических вариантах невынашивания беременности

Е.Н. Лобанова, К.В. Комзин, М.И. Соловьева,
А.Ю. Воронина, Я.А. Ахременко, В.И. Илларава

ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет
имени М.К. Аммосова»; Россия, 677000 Якутск, ул. Белинского, д. 58

Для контактов: Екатерина Николаевна Лобанова, e-mail: Lobashek@ya.ru

Резюме

Введение. Многочисленными исследованиями отмечена связь между дисбиозом влагалища, неблагоприятным течением и исходом беременности. Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени позволяет проводить многофакторный количественный анализ условно-патогенной микрофлоры урогенитального тракта, что является принципиально новым подходом в диагностике воспалительных заболеваний и дисбиотических состояний нижнего отдела половых органов женщины. **Цель исследования:** выявление значимых отличий между показателями микробиоценоза влагалища при различных клинических вариантах невынашивания беременности. **Материалы и методы.** Материалом для изучения микробиоценоза влагалища послужили соскобы со слизистой заднебокового свода влагалища. Анализ образцов проводили методом ПЦР в режиме реального времени. Проведено изучение микробиоценоза урогенитального тракта методом ПЦР в 3 группах женщин с клинически выявленными и подтвержденными ультразвуковым исследованием вариантами невынашивания беременности: угрожающий выкидыш (УВ), самопроизвольный аборт (СА), неразвивающаяся беременность (НБ). **Результаты.** Выявлены статистически значимые различия показателей микробиоценоза влагалища между группами НБ и СА, УВ и НБ, негативно влияющие на течение и исход беременности. Наибольший процент (68 %) нарушений микробиоценоза пришелся на пациенток из группы УВ. Лидирующее место среди носителей грибов рода *Candida* заняли пациентки групп НБ (60 %) и УВ (56 %). *Mycoplasma genitalium* являлась наиболее частым инфекционным агентом в группе УВ (14 %), а *Mycoplasma hominis* – в группе СА (40 %). Носителями цитомегаловирусной (CMV) инфекции в большинстве случаев (54 %) явились пациентки из группы НБ. Статистически значимыми для группы УВ и СА являлись 4 показателя: сниженное количество *Lactobacillus* spp. ($p = 0,001$), повышенное количество *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp. ($p = 0,01$), *Mycoplasma hominis* ($p = 0,001$), CMV ($p = 0,004$). Для группы НБ значимым показателем явилось наличие CMV-инфекции ($p = 0,001$). **Заключение.** Результаты проведенного исследования указывают на негативную роль изученных инфекционных агентов в развитии различных клинических вариантов невынашивания беременности.

Ключевые слова: микрофлора, невынашивание беременности, самопроизвольный аборт, неразвивающаяся беременность, угрожающий выкидыш, полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, микробиоценоз влагалища

Статья поступила: 13.02.2019; в доработанном виде: 05.03.2019; принята к печати: 29.03.2019.

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: Лобанова Е.Н., Комзин К.В., Соловьева М.И., Воронина А.Ю., Ахременко Я.А., Илларава В.И. Особенности микробиоценоза влагалища при различных клинических вариантах невынашивания беременности. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2019;13(1):13–19. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.1.013-019.

Vaginal microbiocenosis in various clinical forms of miscarriage

**Ekaterina N. Lobanova, Kirill V. Komzin, Marianna I. Solovyova,
Anna Yu. Voronina, Yana A. Akhremenko, Vera I. Illarova**

North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov;
58 Belinsky St., Yakutsk 677000, Russia

Corresponding author: Ekaterina N. Lobanova, e-mail: Lobashek@ya.ru

Abstract

Introduction. Numerous studies have shown that vaginal dysbiosis can complicate the course and outcome of pregnancy. Real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) allows for a multivariate quantitative analysis of conditionally pathogenic microflora from the urogenital tract, which represents a novel approach to the diagnosis of inflammatory diseases and dysbiotic conditions of the lower female genitals. **Aim:** to determine and compare the parameters of vaginal microbiocenosis between various clinical forms of miscarriage. **Materials and methods.** For the microbiological analysis, we used scrapings from the posterolateral vaginal fornix mucosa. The samples were analyzed using the RT-PCR assay. Three groups of women with clinically identified and sonographically confirmed miscarriages were examined. The clinical forms were: threatened miscarriage (TM), spontaneous abortion (SA), and undeveloped pregnancy (UP). **Results.** Significant differences in the vaginal microbiocenosis parameters were found between the UP vs SA and TM vs UP groups; these changes negatively affected the course and outcome of pregnancy. The highest occurrence (68 %) of microbiocenosis disorders was found in patients of the TM group. The most common carriers of *Candida* fungi were patients of the UP (60 %) and TM (56 %) groups. *Mycoplasma genitalium* was the most common infectious agent in the TM group (14 %), and *Mycoplasma hominis* – in the SA group (40 %). In most cases (54 %), the carriers of CMV infection were detected in the UP group. Four parameters were found statistically significant for the TM and SA groups: the reduced presence of *Lactobacillus* spp. ($p = 0.001$), the increased presence of *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp. ($p = 0.01$), *Mycoplasma hominis* ($p = 0.001$), and CMV infection ($p = 0.004$). For the UP group, the significant indicator was the presence of CMV ($p = 0.001$). **Conclusion.** The results indicate a negative role of the above infectious agents in the development of various clinical forms of miscarriage.

Key words: microflora, miscarriage, spontaneous abortion, non-developing pregnancy, threatened miscarriage, real-time polymerase chain reaction, vaginal microbiocenosis

Received: 13.02.2019; **in the revised form:** 05.03.2019; **accepted:** 29.03.2019.

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: Lobanova E.N., Komzin K.V., Solovyova M.I., Voronina A.Yu., Akhremenko Ya.A., Illarova V.I. Vaginal microbiocenosis in various clinical forms of miscarriage. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(1):13–19. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.1.013-019.

Введение / Introduction

Известно, что гормональные сдвиги и изменения иммунологической реактивности, сопровождающие беременность, активируют любую инфекцию, неблагоприятно влияют на течение беременности и ее исход, а также приводят к внутриутробной инфекции. Под действием гормонов желтого тела во время беременности эпителий влагалища утолщается, эластичность клеток промежуточного слоя увеличивается, pH влагалища смещается в кислую сторону, создавая благоприятные условия для некоторых представителей транзитной микрофлоры [1]. Заболевания, причи-

ной которых являются представители транзитной микрофлоры, могут длительно не проявлять себя соответствующей симптоматикой [2], что часто приводит к позднему обращению больных к врачу и, как следствие, к серьезным осложнениям. Известно, что на ранних сроках беременности в результате первичного инфицирования возможно повреждение эмбриона, несовместимое с его жизнью, что приводит к спорадическим самопроизвольным абортam [3]. Помимо этого, с каждой прервавшейся беременностью риск потери последующей беременности возрастает в 2 раза и составляет 36–38 % [1]. Согласно

данным ряда авторов, частота нарушений микробиоты родовых путей во время беременности у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом составляет в среднем 50–65 % [4, 5]. Однако в доступной нам литературе конкретные сведения, описывающие, какие именно нарушения микрофлоры характерны для определенных клинических вариантов невынашивания беременности, освещены недостаточно.

Цель исследования: выявление значимых различий между показателями микробиоты влагалища при различных клинических вариантах невынашивания беременности.

Для реализации поставленной цели были определены следующие задачи:

1. установить наличие нарушений микробиоты влагалища при различных вариантах невынашивания беременности;
2. сравнить показатели микробиоты влагалища при различных вариантах невынашивания беременности и оценить статистически значимые различия между ними.

Материалы и методы / Materials and methods

Исследование проводили на базе ГБУ РС(Я) «ЯГКБ» и клиники МИ ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова». В исследовании участвовали 110 пациенток в возрасте 20–35 лет, средний возраст составил 28 лет.

Критерии включения пациенток в исследование: физиологическое наступление беременности; срок гестации – 8–21 нед; отсутствие аутоиммунных, генетических и эндокринных заболеваний; отсутствие травматических факторов на период беременности; письменное информированное добровольное согласие на проведение клинико-лабораторного исследования, включая ультразвуковое исследование органов малого таза и обработку персональных данных.

Материалом для изучения микробиоты влагалища послужили соскобы со слизистой заднебокового свода влагалища. Анализ образцов проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени («Фемофлор-скрин», ООО «НПО ДНК-Технология», Россия).

Данная тест-система располагает показателями состояния нормальной микрофлоры (общая бактериальная масса и *Lactobacillus spp.*), представителей анаэробной условно-патогенной флоры (*Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.*, *Candida spp.*), представителей условно-патогенных микоплазм (*Ureaplasma*, *Mycoplasma hominis*), патогенных микроорганизмов (*Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis*), а также вирусов простого герпеса 1 и 2 типа (HSV-1, 2) и цитомегаловируса (CMV).

Достоверными считали результаты исследования проб в случае обнаружения внутреннего контрольного образца, прошедшего этап выделения ДНК.

Все обследованные были разделены на 3 группы по клиническим вариантам невынашивания беременности: 1. самопроизвольный аборт (СА), $n = 30$; 2. неразвивающаяся беременность (НБ), $n = 30$; 3. угрожающий выкидыш (УВ), $n = 50$. Разделение пациенток на группы проводили на этапе клинического обследования с целью выявления значимых различий в плане состояния микробиоты у пациенток вышеупомянутых групп.

Для статистической обработки полученных данных использовали программное обеспечение SPSS Statistics, версия 13.0. Оценка на нормальность распределения признака была проведена при помощи критерия Шапиро–Уилка. Для переменных, соответствующих нормальному распределению, рассчитывали средние значения (M) и среднеквадратическое отклонение (σ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ); рассчитывали общее (n) и относительное (%) число случаев. Для сравнения 2 групп, отличающихся от нормального распределения признака, был использован непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Анализ межгрупповых различий по частотам встречаемости признаков выполнен с применением критерия χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты / Results

Данные акушерско-гинекологического анамнеза свидетельствовали о своевременном наступлении менархе (12–13 лет) у более чем половины обследованных ($n = 59$; 53 %). Начало половой жизни в 70 % случаях пришлось на возраст 16–25 лет, у 23 % женщин имело место раннее начало половой жизни (до 16 лет). У 38 % пациенток беременность была первой, у 62 % имелись искусственные аборты по собственному желанию и самопроизвольные выкидыши. Из них 44,5 % перенесли постабортный эндометрит, а 10 % женщин – аднексит.

В структуре экстрагенитальной патологии были выявлены следующие хронические заболевания: желудка – у 23,6 %, гепатобилиарной системы – у 16,3 %, сердечно-сосудистой системы – у 1,8 %, органов дыхания – у 1,8 %.

При клиническом обследовании у беременных из всех 3 групп отмечали гиперемия вульвы и отек слизистой оболочки влагалища, наличие выделений из половых путей различной интенсивности. Характерные для воспалительного процесса изменения были выявлены при кольпоскопическом исследовании, а именно: выраженный сосудистый рисунок, гиперемия с явлениями повышенной кровоточивости. У большинства женщин при проведении пробы Шиллера отмечали пятнистую окраску – симптом «манной крупы». В мазках на микрофлору у всех обследованных установлен лейкоцитоз.

При анализе микробиоты влагалища были получены следующие данные: среднее значение общей бактериальной массы в группе УВ составило $7,7 \pm 0,1$ (95 % ДИ = 7,5–7,9), в группе НБ – $7,8 \pm 0,2$

(95 % ДИ = 7,3–8,7), в группе СА – $6,85 \pm 0,20$ (95 % ДИ = 6,4–7,2). Полученные значения количественных показателей микробиоценоза в рамках данной тест-системы выражены в виде десятичного логарифма количества копий ДНК микроорганизмов, что в свою очередь эквивалентно содержанию КОЕ на 1 мл исследуемого материала.

Парные сравнения групп с использованием U-критерия Манна–Уитни (табл. 1) позволили установить

статистически значимые различия между группами НБ и СА, УВ и НБ. В то же время между показателями в группах СА и УВ статистически значимых различий обнаружить не удалось.

Далее сравнили показатели микробиоценоза влагалища при различных вариантах невынашивания беременности (рис. 1). Как можно видеть, бактериальный дисбиоз встречался у подавляющего большинства женщин, но наибольший процент (68 %) пришелся на

Таблица 1. Парные сравнения клинических групп с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни.

Table 1. Pairwise comparisons between the clinical groups using the non-parametric Mann–Whitney U test.

Группы Groups	U-критерий U test	Уровень р p value
УВ и НБ	359,5	0,0001
НБ и СА	235	0,001
СА и УВ	699,5	0,615

Примечание: УВ – угрожающий выкидыш; НБ – неразвивающаяся беременность; СА – самопроизвольный аборт.

Note: УВ – threatening miscarriage; НБ – non-developing pregnancy; СА – spontaneous abortion.

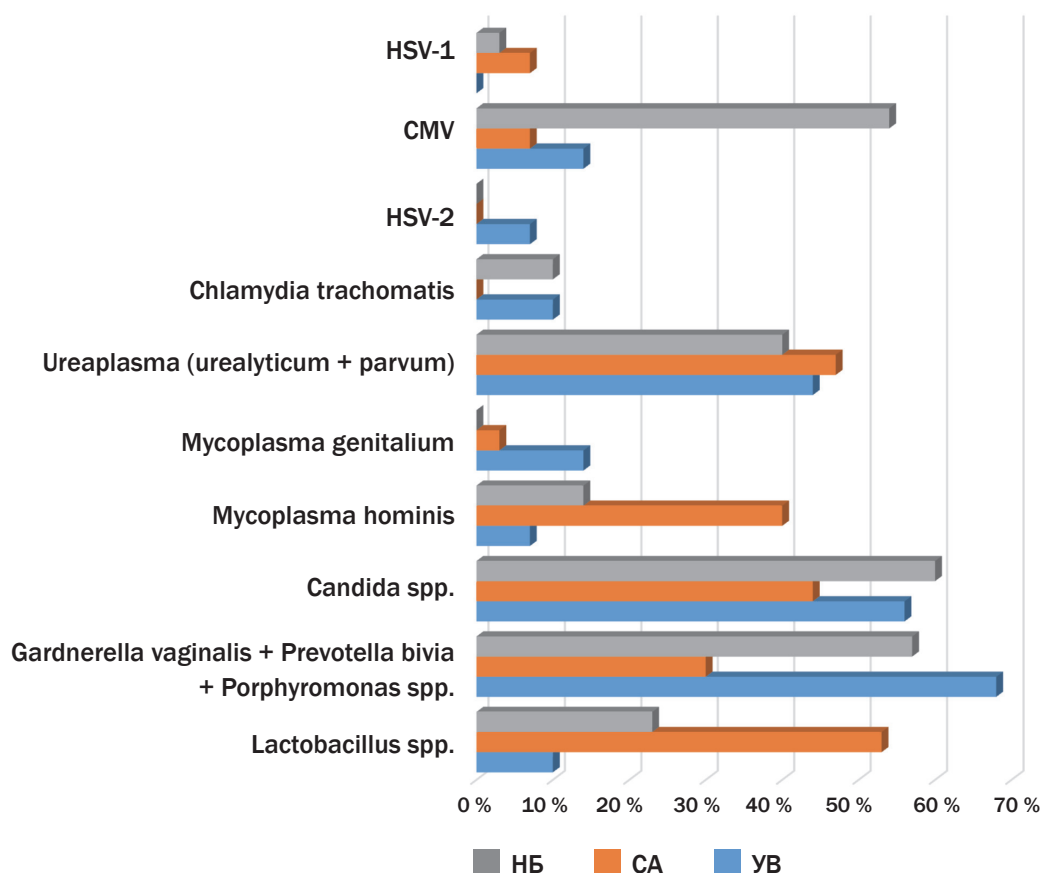


Рисунок 1. Показатели микробиоценоза влагалища при различных вариантах невынашивания беременности.

Примечание: НБ – неразвивающаяся беременность; СА – самопроизвольный аборт; УВ – угрожающий выкидыш.

Figure 1. Parameters of vaginal microbiocenosis in various forms of miscarriage.

Note: НБ – non-developing pregnancy; СА – spontaneous abortion; УВ – threatening miscarriage.

пациенток из группы УВ. Среди носителей повышенного количества дрожжеподобных грибов *Candida* пациентки групп НБ (60 %) и УВ (56 %) занимали лидирующее место. Нельзя не обратить внимания на то, что *Mycoplasma genitalium* являлась наиболее частым инфекционным агентом в группе УВ (14 %), а *Mycoplasma hominis* – в группе СА (40 %). Очень важно отметить, что носителями CMV-инфекции в большинстве случаев (54 %) явились пациентки из группы НБ.

Затем было проведено определение значимости результатов при помощи критерия χ^2 и уровня p (табл. 2). Как можно видеть, для группы УВ значимыми являлись 4 показателя: сниженное количество *Lactobacillus spp.* ($p = 0,001$), повышенное количество *Gardnerella vaginalis + Prevotella bivia + Porphyromonas spp.* ($p = 0,01$), *Mycoplasma hominis* ($p = 0,001$), обнаружение CMV ($p = 0,004$). Для группы СА значимыми являлись те же показатели: сниженное количество *Lactobacillus spp.* ($p = 0,001$), повышенное количество *Gardnerella vaginalis + Prevotella bivia + Porphyromonas spp.* ($p = 0,002$), *Mycoplasma hominis* ($p = 0,0001$), обнаружение CMV ($p = 0,032$). В тоже время в группе НБ значимым показателем явилась только CMV-инфекция ($p = 0,001$).

Обсуждение / Discussion

Нарушения микробиоценоза влагалища во время беременности имеют большое значение в практике врача акушера-гинеколога [1, 5–9]. Поиск путей решения проблемы невынашивания беременности – важная медико-социальная проблема. Дискуссии о биоценозе влагалища не утихают с 1984 г., когда значение лактобактерий в сохранении здоровья женщины стало бесспорным.

Изучение состава микрофлоры влагалища у пациенток всех 3 групп выявило значительные нарушения, хотя на первый взгляд дисбиотические вагинальные нарушения у пациенток групп СА, УВ и НБ были схожи, так как в группах видовой состав был представлен в основном условно-патогенными анаэробными микроорганизмами, уреаплазмами и грибами рода *Candida*.

Полученные в ходе данного исследования результаты продемонстрировали значимую частоту встречаемости бактериального вагиноза для групп УВ и СА, что согласуется с работами В.Н. Прилепской и соавт. [10] и Б.А. Ефимова и В.Л. Тютюнника [11]. Повышенная встречаемость условно-патогенных анаэробных микроорганизмов может быть обусловлена отчасти супрессорными изменениями иммунной системы во время беременности.

Наличие CMV-инфекции явилось единственным и наиболее значимым ($p = 0,0001$) фактором, встречающимся в группе НБ относительно других групп. Это может быть обусловлено активацией медиаторов воспаления (в том числе интерлейкина-6 и интерлейкина-8), что приводит к гибели клеток трофобласта, нарушению плацентарного кровообращения, гипоксии плода, а это в свою очередь ведет к неблагоприятным исходам беременности, что согласуется с работой D. Chou и соавт. [12].

Наряду в вышесказанном следует отметить, что высокая частота встречаемости *Mycoplasma hominis* в группе СА (40 %) позволяет предположить значительную роль данного микроорганизма в патогенезе самопроизвольного аборта, что в свою очередь не противоречит работе О.В. Островской и соавт. [4].

Следует обратить внимание на то, что высокая частота встречаемости уреаплазм была характерна

Таблица 2. Результаты определения значимости показателей микробиоценоза влагалища при различных вариантах невынашивания беременности.

Table 2. Parameters of vaginal microbiocenosis and their significance in various forms of miscarriage.

Показатель Parameter	Угрожающий выкидыш Threatening miscarriage		Самопроизвольный аборт Spontaneous abortion		Неразвивающаяся беременность Non-developing pregnancy	
	χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p
<i>Lactobacillus spp.</i>	11,538	0,001	16,896	0,0001	0,098	0,075
<i>Candida spp.</i>	0,026	0,65	1,767	0,185	0,627	0,412
<i>Gardnerella vaginalis + Prevotella bivia + Porphyromonas spp.</i>	6,693	0,01	10,024	0,002	0,075	0,784
<i>Mycoplasma hominis</i>	10,238	0,001	16,839	0,0001	0,277	0,599
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	0,005	0,944	0,154	0,695	0,222	0,638
<i>Chlamydia trachomatis</i>	0,053	0,818	2,38	0,123	1,653	0,199
HSV-2	2,444	0,118	0,764	0,328	0,764	0,328
CMV	8,25	0,004	4,583	0,032	28,65	0,0001
HSV-1	2,57	0,109	2,413	0,12	0,057	0,818

для всех 3 групп (СА – 47 %, НБ – 40 %, УВ – 44 %), что подтверждает возможность их роли в патогенезе рассматриваемых состояний; однако ассоциировать их наличие с каким-либо конкретным вариантом невынашивания беременности не удалось.

Заключение / Conclusion

Результаты проведенного нами исследования указывают на негативную роль нарушений микробиоценоза влагалища в развитии различных вариан-

тов невынашивания беременности. Исходя из этого, ранняя лабораторная диагностика нарушений микрофлоры, сопряженная с оценкой степени дисбиотических нарушений и выявлением их этиологии, позволит врачу акушеру-гинекологу своевременно определиться с тактикой ведения пациенток, в частности, поможет в выборе антибактериальных и антимикотических препаратов, а также пробиотиков, что в свою очередь позволит снизить репродуктивные потери.

Литература:

1. Костин И.Н. Резервы снижения репродуктивных потерь в Российской Федерации: Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2012. 48 с.
2. Олина А.А. Неспецифические инфекционные заболевания влагалища. Учебное пособие. Пермь: Изд-во ПНИПУ, 2018. 123 с.
3. Акушерство: национальное руководство. Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 1200 с.
4. Островская О.В., Власова М.А., Кожарская О.В., Супрун С.В. Роль уrogenитальных микоплазм в формировании репродуктивных патологий. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2017;(65):71–6.
5. Синякова А.А., Шипицына Е.В., Рыбина Е.В. и др. Микробиоценоз влагалища в первом триместре беременности у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016;65(4):44–9.
6. Бебнева Т.Н., Добрецова Т.А. Смешанные вагинальные инфекции: новая идеология. Неспецифические вагинальные инфекции в практике акушера-гинеколога. Информационный бюллетень. Под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Савичевой. М.: *Status Praesens*, 2016. 24 с.
7. Королева С.А., Никитина Н.Н. Влияние социального статуса и инфекционных заболеваний беременных на соматическое

- здоровье новорожденных. *Вестник НовГУ им. Ярослава Мудрого*. 2014;(78):84–6.
8. Donders G.G., Van Calsteren K., Bellen G. et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG*. 2009;116(10):1315–24. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2009.02237.x.
 9. Josset M.R., Schmid G.P. Bacterial vaginosis: review of treatment options and potential clinical indications for therapy. *Clin Infect Dis*. 2005;20(Suppl 1):72–9.
 10. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. Федеральные клинические рекомендации. Под ред. В.Н. Прилепской, А.К. Мирзабалаевой, Е.Ф. Кира и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 50 с.
 11. Ефимов Б.А., Тютюнник В.Л. Бактериальный вагиноз: современный взгляд на проблему. *РМЖ*. 2008;16(1):18–22.
 12. Chou D., Ma Y., Zhang J. et al. Cytomegalovirus infection of trophoblast cells elicits an inflammatory response: a possible mechanism of placental dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(2):535–41. DOI:10.1016/j.ajog.2005.07.073.

References:

1. Kostin I.N. Reserves to reduce reproductive losses in the Russian Federation. [Rezervy snizheniya reproduktivnyh poter' v Rossijskoj Federacii]. Avtoref. dis. dokt. med. nauk. Moskva, 2012. 48 s. (In Russ.).
2. Olina A.A. Non-specific infectious diseases of the vagina. Study guide. [Nespecificheskie infekcionnye zabolovaniya vlagalishcha. Uchebnoe posobie]. Perm': Izd-vo PNIPIU, 2018. 123 s. (In Russ.).
3. Obstetrics: national guideline. [Akusherstvo: nacional'noe rukovodstvo. Pod red. E.K. Ajlamazyana, V.I. Kulakova, V.E. Radzinskogo, G.M. Savel'evoy]. Moskva: GEOTAR-Media, 2013. 1200 s. (In Russ.).
4. Ostrovskaya O.V., Vlasova M.A., Kozharskaya O.V., Suprun S.V. The role of urogenital mycoplasmas in the formation of reproductive pathologies. [Rol' urogenital'nyh mikoplazm v formirovanii reproduktivnyh patologij]. *Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya*. 2017;(65):71–6. (In Russ.).
5. Sinyakova A.A., Shipitsyna E.V., Rybina E.V. et al. Vaginal microbiocenosis in the first trimester of pregnancy in women with a history of miscarriage. [Mikrobiocenoz vlagalishcha v pervom trimestre beremennosti u zhenshchin s nevnashivaniem beremennosti v anamneze]. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej*. 2016;65(4):44–9. (In Russ.).
6. Bebneva T.N., Dobretsova T.A. Mixed vaginal infections: a new ideology. Nonspecific vaginal infections in the practice of an obstetrician-gynecologist. News bulletin. [Smeshannye vaginal'nye infekcii: novaya ideologiya. Nespecificheskie vaginal'nye infekcii v praktike akushera-ginekologa. Informacionny byulleten']. Pod red. V.E. Radzinskogo, A.M. Savichevoj]. Moskva: Status Praesens, 2016. 24 s. (In Russ.).

7. Koroleva S.A., Nikitina N.N. The influence of social status and infectious diseases of pregnant women on the somatic health of newborns. [Vliyaniye social'nogo statusa i infekcionnyh zabolovaniy beremenny na somaticheskoe zdorov'e novorozhdennyh]. *Vestnik NovGU im. Yaroslava Mudrogo*. 2014;(78):84–6. (In Russ.).
8. Donders G.G., Van Calsteren K., Bellen G. et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG*. 2009;116(10):1315–24. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2009.02237.x.
9. Josset M.R., Schmid G.P. Bacterial vaginosis: review of treatment options and potential clinical indications for therapy. *Clin Infect Dis*. 2005;20(Suppl 1):72–9.
10. Diagnosis and treatment of diseases involving pathological secretions from the genital tract of women. Federal clinical guidelines. [Diagnostika i lechenie zabolovaniy, soprovozhdayushchihsysa patologicheskimi vydeleniyami iz polovyh putej zhenshchin. Federal'nye klinicheskie rekomendacii. Pod red. V.N. Prilepkoj, A.K. Mirzabalaevoy, E.F. Kira i dr.] Moskva: GEOTAR-Media, 2013. 50 s. (In Russ.).
11. Efimov B.A., Tyutyunnik V.L. Bacterial vaginosis: a modern view on the problem. [Bakterial'nyj vaginoz: sovremennyy vzglyad na problem]. *RMZh*. 2008;16(1):18–22. (In Russ.).
12. Chou D., Ma Y., Zhang J. et al. Cytomegalovirus infection of trophoblast cells elicits an inflammatory response: a possible mechanism of placental dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(2):535–41. DOI:10.1016/j.ajog.2005.07.073.

Сведения об авторах:

Лобанова Екатерина Николаевна – студент лечебного отделения медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова». Тел.: +7(924)1770663. E-mail: Lobashek@ya.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2125-3333>.

Комзин Кирилл Васильевич – старший преподаватель кафедры гистологии и микробиологии медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2788-0397>. Researcher ID: I-8448-2018.

Соловьева Марианна Иннокентьевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1610-6569>.

Воронина Анна Юрьевна – студент лечебного отделения медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7295-1337>.

Ахременко Яна Александровна – к.м.н., доцент кафедры гистологии и микробиологии медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9530-3319>.

Илларава Вера Иннокентьевна – зав. учебно-научной микробиологической лаборатории клиники медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5326-6481>.

About the authors:

Ekaterina N. Lobanova – Medical Student, Medical School, NEFU n.a. M.K. Ammosov. Tel.: +7(924)1770663. E-mail: Lobashek@ya.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2125-3333>.

Kirill V. Komzin – Senior Lecturer, Department of Histology and Microbiology, Medical School, NEFU n.a. M.K. Ammosov. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2788-0397>. Researcher ID: I-8448-2018.

Marianna I. Solovyova – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical School, NEFU n.a. M.K. Ammosov. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1610-6569>.

Anna Yu. Voronina – Medical Student, Medical School, NEFU n.a. M.K. Ammosov. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7295-1337>.

Yana A. Akhremenko – PhD, Associate Professor, Department of Histology and Microbiology, Medical School, NEFU n.a. M.K. Ammosov. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9530-3319>.

Vera I. Illarova – Head of Educational and Scientific Microbiological Laboratory, Medical School, NEFU n.a. M.K. Ammosov. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5326-6481>.



Влияние сифилитической инфекции на рост и развитие плода

Н.В. Матыскина, Т.Е. Таранушенко

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

Для контактов: Наталья Владимировна Матыскина, e-mail: mnv72@mail.ru

Резюме

Цель исследования: оценить особенности развития плода на ранних сроках гестации (7–9 нед) по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и изучить патоморфологические изменения плодного яйца по результатам гистологического материала при искусственных абортах у женщин с сифилитической инфекцией. **Материалы и методы.** Обследовано 347 беременных с указанием на сифилитическую инфекцию в анамнезе, решивших прервать беременность на гестационном сроке 7–9 нед. Верификацию форм сифилитической инфекции осуществляли по данным лабораторных исследований с использованием нетрепонемных и трепонемных тестов. В качестве контролируемого фактора определяли показатели 120 других женщин, не болевших ранее сифилисом и прервавших текущую беременность на том же гестационном сроке. У всех беременных с указанием на сифилитическую инфекцию в анамнезе были изучены гистологические срезы абортивного материала. В качестве контроля использовали данные соскобов слизистой оболочки матки здоровых беременных, прервавших беременность на ранних сроках (до 10 нед). **Результаты.** Проведение УЗИ плода на сроке гестации 7–9 нед не выявило существенных различий с контрольной группой по следующим признакам: толщина воротникового пространства (1,5–1,6 мм), желточного мешка (4,4–4,6 мм), копчико-теменного размера (54–56 мм). Морфологическая диагностика абортивного материала показала патологические изменения в децидуальной ткани в виде очагов фибриноидного некроза и лимфоцитарной инфильтрации стромы, которые по сравнению с контролем достоверно преобладали у женщин с впервые диагностированным сифилисом, а также у женщин, имевших в анамнезе указания на перенесенную сифилитическую инфекцию. **Заключение.** При беременности, сопровождавшейся сифилитической инфекцией, на ранних сроках по данным УЗИ не обнаружено структурных изменений; однако при проведении морфологического исследования и оценке абортивного материала установлены патологические «знаки», указывающие на воспалительные изменения.

Ключевые слова: беременная, сифилитическая инфекция, ультразвуковое исследование, эмбрион

Статья поступила: 03.12.2018; **в доработанном виде:** 10.02.2019; **принята к печати:** 12.03.2019.

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: Матыскина Н.В., Таранушенко Т.Е. Влияние сифилитической инфекции на рост и развитие плода. Акушерство, гинекология и репродукция. 2019;13(1):20–28. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.1.020-028.

The effect of syphilitic infection on fetal growth and development

Natalya V. Matyskina, Tatiana E. Taranushenko

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky,
Health Ministry of Russian Federation;

1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia

Corresponding author: Natalya V. Matyskina, e-mail: mnv72@mail.ru

Abstract

Aim: to study the fetal development during the early gestational period (7–9 weeks) in women with syphilitic infection who chose to terminate the pregnancy with the help of artificial abortions. **Materials and methods.** Women with a history of syphilitic infection and a physiological pregnancy of 7–9 weeks underwent ultrasound examination of the fetus. Following the abortion procedure, histological sections of the abortive material were analyzed. **Results.** During the ultrasound examination of these women at the gestation period of 7–9 weeks, the thickness of the collar space was 1.5–1.6 mm, the yolk sac was 4.4–4.6 mm, and the coccygeal-parietal size – 54–56 mm, with no significant differences from the control group. In the decidual tissue, foci of fibrinoid necrosis and leukocyte infiltration of the stroma were significantly more common in women with primary or anamnestic syphilis as compared with the control group. **Conclusion.** In the early stages of pregnancy on the background of syphilitic infection, there were no sonographic differences from non-infected pregnant women; though inflammatory and other abnormalities were found in a histological analysis of the abortion material.

Key words: pregnant woman, syphilitic infection, ultrasound examination, embryo

Received: 03.12.2018; in the revised form: 10.02.2019; accepted: 12.03.2019.

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: Matyskina N.V., Taranushenko T.E. The effect of syphilitic infection on fetal growth and development. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(1):20–28. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.1.020-028.

Введение / Introduction

Система «мать–плацента–плод» начинает активное функционирование сразу же после зачатия, обеспечивая таким образом поддержание оптимальных условий развития эмбриона и плода в организме беременной. Общеизвестно, что при формировании и оптимальном функционировании этой системы ведущая роль отводится женскому организму с присущими физиологическими особенностями. Вместе с тем изучение системы «мать–плацента–плод» при различных патологических состояниях у женщин имеет важное значение, так как позволяет управлять негативными факторами воздействия на плод, предупреждать неблагоприятные последствия на антенатальное развитие ребенка (недоношенность, врожденные пороки развития, церебральная патология) [1–3]. При этом микробным патогенам, причастным к развитию инфекционной эмбрио- и

фетопатии, уделяется особое внимание. Инфекция зачастую рассматривается многими учеными как уникальный триггер, запускающий заражение практически всех составляющих выше обозначенной системы во всех областях с вероятным развитием на любом этапе беременности. Инфекционный процесс с острым или хроническим вариантом течения может реализовать различные нарушения репродукционного процесса в виде неразвивающейся беременности, невынашивания или преждевременных родов, а также вызвать гибель новорожденных в раннем неонатальном периоде [4–6].

Состояние, именуемое иммуносупрессией, в период беременности способно дать объяснение высокой подверженности матерей инфицированию различными патогенами, создающих морфологический субстрат в виде эмбрио- и фетопатий, а также церебральные последствия внутриутробной инфекции.

Однако данное объяснение является не единственным фактором [7–9].

При этом спорными остаются вопросы, которые связаны с нарушением развития плода при инфекции сифилиса у женщины [7, 10]. Исследователями установлено, что главными патологиями для будущего младенца может быть сбой в системе кровообращения, нарушения в гормональной и иммунной системах именно при сифилитической инфекции [4, 7, 11]. В научном мире имеется также мнение о том, что беременные, страдающие от сифилитической инфекции, подвержены в первую очередь всевозможным изменениям в гемодинамической сфере, а также в системе микроциркуляции и разнообразным появлениям трофических процессов в матке, следствием чего, безусловно, является нарушение плацентарного формирования [10, 12].

Это дает нам основание утверждать, что одной из ведущих причин развития крайне тяжелых осложнений у беременных является именно сифилитическая инфекция: именно эта инфекция часто сочетается с плацентарной недостаточностью, в значительной степени воздействуя на перинатальные исходы, и относится к ведущим факторам крайне негативного влияния на всю систему «мать–плацента–плод» [2, 9, 10]. Безусловно, обнаружение и выявление морфофункциональных эквивалентов, напрямую отражающих динамику инфекционного процесса, может дать возможность глубже изучить и понять, а также эксплицировать концепцию патогенеза врожденного сифилиса, поскольку значимым фактором снижения перинатальной заболеваемости и смертности является именно ранняя диагностика этих вышеуказанных нарушений [1, 13–15].

Без сомнения, роль ультразвукового исследования (УЗИ) на протяжении всего периода беременности высока; более того, в настоящее время осуществляются активные поиски раннего прогнозирования всех возможных акушерских осложнений [16, 17]. Давно известно, что важным маркером нарушений внутриутробного развития плода становятся данные УЗИ в I триместре беременности. В качестве ведущих патологий выделяют нарушения в размерах плода и плодного яйца, а также измененные размеры хориона и желточного мешка. Диагностическая роль и ценность данного обследования не вызывает сомнений в ученой среде, поскольку является самой объективной диагностикой ранних нарушений развития плода [18, 19].

Противоречивые и зачастую недостаточно изученные вопросы этиопатогенеза в развитии врожденного сифилиса обуславливают необходимость дальнейшего тщательного исследования основ и всех аспектов, связанных с патологическими случаями развития плодов. Кроме того, мы полагаем, что необходимо дальнейшее развитие способов ранней диагностики подобных случаев, а также поиск лечения указанной патологии. Однако хотелось бы отметить, что в рамках нашего исследования было выявлено, что библиогра-

фический источник, связанный с данной тематикой, весьма скуп, а авторы не имеют единого мнения относительно причин возникающих морфологических изменений эмбрионов [11, 20–22].

Актуальность настоящего исследования определяется поиском этиопатогенетических причин возникновения разнообразных патологических явлений у плода во внутриутробном периоде с риском реализации врожденной сифилитической инфекции.

Цель исследования: оценить особенности развития плода при гестационном сроке 7–9 нед по данным УЗИ и изучить патоморфологические изменения плодного яйца по результатам гистологического материала при искусственных абортах у женщин с сифилитической инфекцией.

Материалы и методы / Materials and methods

Исследование выполнено в ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ (ректор – д.м.н., профессор И.П. Артюхов), забор материала проводили на базе КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 4» (главный врач – А.П. Фокина).

Группы пациентов

Для уточнения вклада сифилитической инфекции в формирование нарушений развития плода (давность и особенности течения заболевания) среди обследованных женщин сформированы 3 группы.

В первую группу вошли 124 беременных (средний возраст – $23,0 \pm 0,7$ лет), у которых сифилитическая инфекция была диагностирована впервые (на момент обращения по поводу искусственного прерывания текущей беременности).

Вторая группа состояла из 111 беременных (средний возраст – $24,0 \pm 0,6$ лет), имевших в анамнезе перенесенную сифилитическую инфекцию (давность выявления заболевания не более 5 лет), прошедших полный курс специфической терапии, с положительными серологическими реакциями на сифилис – во время данной беременности они имели положительный показатель КСР.

Третья группа включала 112 беременных (средний возраст – $23,0 \pm 0,5$ лет), имевших в анамнезе перенесенную сифилитическую инфекцию (давность выявления заболевания не более 5 лет), прошедших полный курс специфической терапии, с отрицательными серологическими реакциями на сифилис – во время данной беременности они имели отрицательный показатель КСР.

Инструментальные методы

Верификацию форм сифилитической инфекции осуществляли по данным лабораторных исследований с использованием нетрепонемных (реакция микропреципитации) и трепонемных (реакция пассивной гемагглютинации и иммуноферментный анализ) тестов.

Хотелось бы особо отметить, что возраст во всех группах обследованных беременных был одинаковым. В качестве контролируемого фактора мы определили показатели 120 других женщин, не болевших ранее сифилисом и прервавших текущую беременность на гестационном сроке до 10 нед.

УЗИ плода при гестационном сроке 7–9 нед у женщин, которые поступали в лечебное учреждение для прерывания беременности по собственному желанию, не связанному с сифилитической инфекцией, выполняли в женских консультациях г. Красноярск с учетом существующего протокола на основании Приказа Минздрава России от 28.12.2000 № 457 «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей». Сканеры Voluson Expert 730 (General Electric, США) и Accuvix V10 (Samsung Medison, Корея) позволили провести обширное ультразвуковое исследование, а мультисекторные трансабдоминальные (1,8–5,0 МГц) и трансвагинальные (8,0 МГц) датчики обеспечили выявление объективных данных.

Гистология

Гистологические срезы абортного материала при спонтанно наступившей беременности у женщин с сифилитической инфекцией изучали в ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ на кафедре патологической анатомии им. проф. П.Г. Подзолкова с курсом ПО (зав. кафедрой – д.м.н., проф. Зыкова Л.Д.). Для характеристики и описания состояния ворсин хориона применяли метод морфологического анализа. Необходимость применения именно такого метода была обусловлена его способностью обеспечить объективную оценку степени поражения ворсинок хориона. Кроме того, данный метод позволяет глубоко и тщательно исследовать разнообразные дистрофические изменения, наблюдаемые в тканях, а также определить характер воспаления тканевой структуры. В качестве контроля использовали данные соскобов слизистой оболочки матки здоровых беременных, прервавших беременность на ранних сроках (до 10 нед).

Собранный абортный исследовательский материал хорионов был сохранен в 10 % водном растворе нейтрального формалина. Отметим, что исследовательский материал был обезвожен в спирте с возрастающей концентрацией и затем помещен в парафин. При этом гистологические срезы, толщина которых составляла 5 мкм, были окрашены гематоксилином и эозином [23].

Клиническая часть представляла собой детальное изучение анамнеза, полное и всеобъемлющее исследование, а также объективную оценку данных лабораторных исследований.

Статистика

Статистическую обработку выполняли с использованием программы IBM SPSS Statistics 20. Полученные

результаты позволили определить различные вариационные ряды с расчетом средних арифметических величин (M), стандартных ошибок (m), нижней и верхней границ 95 % доверительного интервала (95 % ДИ), а также медианы (Me), нижние и верхние квартили [Q_1 ; Q_3].

Различные переменные с пропущенными значениями были исключены из анализа. В качестве сравнительного фактора использовали метод Манна–Уитни, обладающий непараметрическим U -критерием. Сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале, стало возможным при использовании критерия χ^2 Пирсона. Именно этот критерий позволил определить значимость различий между объективной (найденной в ходе исследования) суммой исходов или качественных характеристик выборки, которые составляют каждую категорию, и теоретической суммой, ожидаемой в исследованных группах при справедливости нулевой гипотезы.

Дальше был проведен сопоставительный анализ всех полученных в ходе исследования рассчитанных значений критерия χ^2 с критическими значениями для заданного числа степеней свободы. Особо отметим, что было найдено превышение показателей в полученном значении критерия χ^2 над критическим показателем. Это привело к выводу о том, что существует статистическая взаимосвязь между фактором риска и исходом при соответствующем уровне значимости.

Сравнение номинальных данных, а также оценка уровня значимости различий стали возможными благодаря использованию точного критерия Фишера, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 10. Полученный в ходе исследования результат точного критерия Фишера более 0,05 определяет отсутствие статистически значимых различий, а значение критерия менее 0,05, наоборот, указывает на их наличие.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Нами были рассмотрены различные формы сифилитического процесса с учетом обстоятельств первичной диагностики и выполненного объема специфической терапии.

Установлено, что нозологическая характеристика обследованных беременных, перенесших сифилитическую инфекцию, имеет определенную специфику.

Так, среди представительниц первой группы женщин с выявленной сифилитической инфекцией во время настоящей беременности доминировал *Lues II recidiva* (54 %); второе место занял *Lues latens praecox* (27,5 %); третье место было отведено *Lues II resens* (18,5%). Мы считаем, что показатели, свидетельствовавшие об отсутствии маркеров первичного сифилиса, указывают на позднюю диагностику рассматриваемой патологии, а также на значительную долю скрытых

форм текущей инфекции. Сифилитическая инфекция у женщин в первой группе выявлена преимущественно в женской консультации и составляла 61,3 % против 38,7 %, что было выявлено в кожно-венерологическом диспансере ($p < 0,01$). Обращаем внимание на то, что на момент обращения ни одна женщина этой группы не была подвергнута полноценному курсу специфической терапии.

Объективное изучение данных второй группы женщин, переболевших сифилитической инфекцией до текущей беременности и имевших в анамнезе положительный показатель КСР, позволило обнаружить, что соотношение выявленных форм сифилитической инфекции не имело существенных различий с предыдущей группой и составило для *Lues II recidiva* – 69,4 %, для *Lues latens praecox* – 16,2 %, для *Lues II resens* – 14,1 %. Все женщины второй группы получили полный курс специфической терапии.

В третьей группе основной удельный вес составили также женщины с *Lues II recidiva* (57,1 %), на втором месте отмечен *Lues latens praecox* (25 %), третье место занял *Lues II resens* (17,8 %). Специфическое лечение получили все женщины (100 %) этой группы.

Представленные данные указывают на преобладание *Lues II recidiva* (59,1 %) у обследованных и значительный удельный вес *Lues latens praecox* (23 %). На наш взгляд, данный факт свидетельствует об отсутствии настороженности и низкой информированности женщин в отношении трансмиссивных заболеваний, передающихся половым путем.

Сравнение групп между собой не выявило существенных различий в структуре заболеваемости.

Кроме того, было проанализировано распределение женщин по возрасту, семейному положению и месту проживания. При выкопировке данных медицинской документации (медицинская форма № 003-1/у) 347 женщин с доказанной сифилитической инфекцией были получены следующие результаты. В первой группе с выявленным во время беременности сифилисом преобладали женщины с неоконченным средним и средним специальным образованием; во второй группе существенных различий по уровню образования не установлено. В третьей группе с отрицательным КСР во время настоящей беременности среди обратившихся женщин достоверно чаще регистрировали среднее образование ($p < 0,05$). По месту проживания: большая часть женщин во всех группах проживали в г. Красноярске (исследование проводили на данной территории, и оно включало женщин, обратившихся по поводу прерывания беременности, при отсутствии данного вида помощи по месту жительства в других районах Красноярского края).

Возраст женщин, начавших половую жизнь до 18 лет, отмечен у каждой четвертой-пятой (21–28 %) без существенных различий в группах.

Данная беременность была повторной у 59–68 %, при этом у всех женщин отмечено наличие хронической соматической патологии более чем в половине

случаев. Акушерский анамнез (самопроизвольные выкидыши, медицинские аборт) отличался большей отягощенностью в первой группе.

Гинекологические заболевания (воспалительные заболевания мочеполовых органов) преобладали в первой группе обследованных и составили 29 % против 18,3 % в контроле и регистрировались с одинаковой частотой у женщин второй и третьей групп (в 25 % и 27 %, соответственно) без достоверных различий с контролем.

Отметим, что инфекционные заболевания, значимые для течения беременности и развития плода (вирусный гепатит В, вирусный гепатит С, вирус иммунодефицита человека), не имели существенных различий между группами.

Однако влияние именно сифилитической инфекции на раннее развитие плода представляет как научный, так и практический интерес [20–22].

При проведении УЗИ плода в I триместре определяют показатели, свидетельствующие о состоянии ребенка и степени его развития в данный период, и пристальное внимание отводят толщине воротникового пространства, величина которой соотносится с наличием хромосомных заболеваний и пороками развития плода. Определение толщины воротникового пространства совместно с копчико-теменным размером на сегодняшний день является одним из ведущих критериев формирования группы риска по хромосомной патологии. Поэтому нами были проанализированы результаты УЗИ плода в I триместре беременности с оценкой толщины воротникового пространства, копчико-теменного размера, а также среднего диаметра желточного мешка (**табл. 1**).

Проведение УЗИ на сроке гестации 7–9 нед в группе женщин с выявленным сифилисом во время настоящей беременности позволило определить, что толщина воротникового пространства составила 1,6 мм, желточного мешка – 4,6 мм, копчико-теменной размер – 56 мм. УЗИ во второй группе женщин, которые перенесли заболевание до настоящей беременности и имели положительный КСР во время данной беременности, дало возможность установить, что толщина воротникового пространства составляла 1,7 мм, желточного мешка – 4,7 мм, копчико-теменной размер – 52 мм. В ходе исследования третьей группы женщин определены следующие размеры: толщина воротникового пространства – 1,6 мм, желточный мешок – 4,6 мм, копчико-теменной размер – 54 мм. Сравнение групп не выявило существенных различий в исследованных показателях.

Проведена оценка преимущественной локализации хориона и строения миометрия (**табл. 2**).

Специалисты диагностируют несколько ведущих положений концентрации плаценты, и в случае локализации хориона по задней стенке предполагается меньшее отклонение от нормы. Соответственно, расположение хориона преимущественно по передней стенке считается неким отклонением от нормы,

Таблица 1. Особенности развития плода по данным УЗИ в I триместре беременности (7–9 нед).

Table 1. Sonography of the fetal development in the first trimester of pregnancy (7–9 weeks).

Группы обследованных беременных Groups of examined patients	Толщина воротникового пространства, мм Collar space thickness, mm	Диаметр желточного мешка, мм Yolk sac diameter, mm	Копчиково-теменной размер, мм Coccygeal-parietal size, mm
Группа 1, Group 1, n = 124 M ± m min–max Me [Q ₁ ; Q ₃]	1,6 ± 0,1 0,8–2,1 1,7 [0,9; 1,8]	4,6 ± 0,1 4,4–5,1 4,9 [4,6; 5,0]	56,0 ± 0,2 47–67 57 [48; 65]
Группа 2, Group 2, n = 111 M ± m min–max Me [Q ₁ ; Q ₃]	1,7 ± 0,2 0,7–2,2 1,8 [0,9; 1,9]	4,7 ± 0,1 4,4–5,2 4,8 [4,6; 5,0]	52,0 ± 0,3 44–68 54 [45; 66]
Группа 3, Group 3, n = 112 M ± m min–max Me [Q ₁ ; Q ₃]	1,6 ± 0,2 0,7–2,0 1,7 [0,9; 1,8]	4,6 ± 0,1 4,5–5,1 4,7 [4,6; 5,0]	54,0 ± 0,2 46–66 55 [47; 65]
Контрольная группа, n = 120 Control group M ± m min – max Me [Q ₁ ; Q ₃]	1,5 ± 0,2 0,9–2,3 1,7 [1,1; 1,9]	4,6 ± 0,1 4,4–5,1 4,9 [4,6; 5,0]	55,0 ± 0,3 45–69 56 [45; 66]

Таблица 2. Результаты УЗИ в I триместре беременности (7–9 нед).

Table 2. Ultrasound examination of women in the first trimester of pregnancy (7–9 weeks).

Группы обследованных беременных Groups of examined patients	Преимущественная локализация хориона Predominant chorion localization		Наличие локального утолщения стенок матки Local thickening of the uterine walls
	передняя стенка anterior uterine wall	задняя стенка posterior uterine wall	
Группа 1, n (%) Group 1, n = 124	46 (23,0)	154 (77,0)*	29 (14,5)
Группа 2, n (%) Group 2, n = 111	38 (20,0)	152 (80,0)*	26 (13,7)
Группа 3, n (%) Group 3, n = 112	41 (19,5)	161 (80,5)*	31 (14,7)
Контрольная группа, n (%) Control group, n = 120	27 (13,5)	173 (86,5)*	18 (9,0)

Примечание: * $p < 0,001$ – различия статистически значимы внутри групп женщин, у которых на УЗИ выявлена преимущественная локализация хориона по задней стенке.

Note: * $p < 0.001$ – the differences are statistically significant within the groups of women with predominant chorion localization of the posterior wall (as determined by ultrasound).

которое требует медицинского вмешательства. В том случае, когда хорион перекрывает внутренний зев, происходит затруднение не только развития плода, но и его рождения.

У обследованных беременных достоверно чаще (в 77–86 % случаев) регистрировали локализацию хориона по задней стенке матки без существенных различий между группами.

При этом обязательным является изучение строения матки и придатков; в частности, наличие локаль-

ного утолщения миометрия может привести к угрозе самопроизвольного прерывания беременности, поскольку именно утолщение миометрия сопровождается изменением конфигурации плодного яйца.

Локальное утолщение стенок матки, которое является прогрессированием инфекционных заболеваний острого характера или инфекции, передающейся преимущественно половым путем, в группах обследованных встречалось в 9,0–14,7 % наблюдений без достоверных различий с контролем.

Таблица 3. Морфологическое исследование ранних абортот.

Table 3. Histological examination of the abortive material.

Группы обследованных беременных Groups of examined patients	Децидуальная ткань Decidual tissue		Хориальный эмбрион Chorial embryo	
	наличие фибриноидного некроза fibroid necrosis	лейко-лимфоцитарная инфильтрация leuko-lymphocytic infiltration	двухслойный трофобласт double-layer trophoblast	дегенеративные изменения degenerative changes
Группа 1, n (%) Group 1, n = 124	34 (27,4)#	72 (58,1)#	98 (79,0)	39 (31,5)
Группа 2, n (%) Group 2, n = 111	12 (10,8)	51 (45,9)*	99 (89,2)	31 (27,9)
Группа 3, n (%) Group 3, n = 112	14 (12,5)*	48 (42,9)*	102 (85,0)	29 (25,9)
Контрольная группа, n (%) Control group, n = 120	8 (6,7)	36 (30,0)	112 (93,3)	31 (25,8)

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с первой и контрольной группами;
$p < 0,01$ – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой.

Note: * $p < 0.05$ – the differences are statistically significant compared with the first and control groups;

$p < 0.01$ – the differences are statistically significant compared with the control group.

Также нами было проанализировано морфологическое строение ранних абортов при сифилитической инфекции у женщин (табл. 3).

Патологические процессы, обнаруженные в децидуальной ткани, распределились следующим образом: очаги фибриноидного некроза были выявлены достоверно чаще в первой группе – в 34 (27,4 %) соскобах ($p < 0,01$) и в третьей группе – в 14 (12,5 %) препаратах ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой – 8 (6,7 %); лейко-лимфоцитарная инфильтрация стромы – в первой группе в 72 (58,1 %) соскобах ($p < 0,01$), во второй группе – в 51 (45,9 %) соскобе ($p < 0,05$) и в третьей группе – в 48 (42,9 %) против 36 (30 %) в контрольной группе.

Во всех группах хориальный эмбрион представлен двухслойным трофобластом. Зоны деструкции хориального эпителия замещены фибриноидом.

У женщин с сифилитической инфекцией во время данной беременности достоверно чаще выявлено несоответствие установленных сроков гестации и данных УЗИ – в 16,9 % случаев против 9,2 % в группе контроля ($p < 0,05$).

Заключение / Conclusion

Таким образом, при проведении УЗИ на сроке гестации 7–9 нед с оценкой толщины воротникового пространства, копчико-теменного размера, а также среднего диаметра желточного мешка при сравнении групп не установлено существенных различий в исследованных показателях; внутри групп достоверно чаще

(в 77–86 % случаев) регистрировали локализацию хориона по задней стенке матки без существенных различий между группами.

На этапе становления эмбриогенеза при сифилитической инфекции морфологическим субстратом являются фибриноидный некроз и лейко-лимфоцитарная инфильтрация децидуальной ткани, установленная преимущественно у женщин с впервые диагностированным сифилисом и у женщин, имевших в анамнезе указания на перенесенную сифилитическую инфекцию.

Исследование показало, что при воспалительном процессе на ранних сроках гестации (7–9 нед) в ворсинчатом хорионе наблюдается трофобластическая недостаточность, проявляющаяся отставанием в морфологическом развитии и изменением срока беременности у женщин с впервые выявленным сифилисом во время данной беременности.

Таким образом, результаты проведенного исследования указывают на так называемое «видимое» аналитическое благополучие ультразвукового исследования в ходе выявления патологических маркеров на ранних сроках беременности при сифилитической инфекции. Кроме того, мы пришли к выводу, что микроструктурные морфологические изменения у детей с риском реализации врожденного сифилиса могут иметь место уже в первые недели гестации, что было подтверждено наличием очагов некроза и лейко-лимфоцитарной инфильтраций, а также задержкой развития хориона.

Литература:

1. Внутриутробное развитие человека. Под ред. А.П. Милованова, С.В. Савельевой. М.: МДВ, 2006. 384 с.
2. Милованов А.П. Патология системы мать–плацента–плод. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1999. 448 с.
3. Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Игнатко И.В., Белоцерковцева Л.Д. Патфизиология плода и плаценты. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 176 с.
4. Ведищев С.И., Прокопов А.Ю., Жабина У.В., Османов Э.М. Современные представления о причинах невынашивания беременности. *Вестник Томского государственного университета*. 2013;18(4):1309–12.
5. Траль Т.Г., Толибова С.Х., Сердюков С.В., Полякова В.О. Морфофункциональная оценка причин замершей беременности в первом триместре. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013;62(3):83–7.
6. Degani S. Ultrasound in the evaluation of intrauterine infection during pregnancy. *Harefuah*. 2009;148(7):460–4.
7. Матыскина Н.В., Таранушенко Т.Е., Зыкова Л.Д. Сифилитическая инфекция и плацентарная недостаточность. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016;10(3):41–6.
8. Милованов А.П., Ерофеева Л.М., Золотухина И.А., Александрович Н.В. Морфогенез плаценты человека в I триместре беременности. *Морфология*. 2011;139(2):72–6.
9. Акушерство. Национальное руководство. Под ред. Э.К. Айламазяна, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 608 с.
10. Матыскина Н.В., Таранушенко Т.Е., Прохоренков В.И. Морфологическая характеристика плаценты у беременных женщин с сифилитической инфекцией. *Сибирское медицинское обозрение*. 2015;4(94):34–8.
11. Потапов В.П., Надеев А.П., Карпов М.А. Патоморфологическое исследование хориона при прерывании беременности в первом триместре. *Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина*. 2012;10(2):180–5.
12. Макаров И.О., Юдина Е.В., Боровкова Е.И. Заддержка роста плода. Врачебная тактика. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 54 с.
13. Груздев С.А., Милованов А.П., Калашников А.С., Хайруллин Р.М. О роли отдельных продуцентов ворсин плаценты в патогенезе ретрохориальной гематомы при неразвивающейся беременности. *Медицинские науки*. 2013;7(1):61–6.
14. Груздев С.А., Хайруллин Р.М., Милованов А.П. Об участии клеток Кашченко–Гобфауэра в тканевом обмене хорионического гонадотропина на ранних этапах беременности. *Фундаментальные исследования*. 2013;(5–1):68–71.
15. Кузнецов Р.А., Перетятко Л.П., Рачкова О.В. Морфологические критерии первичной плацентарной недостаточности. *Вестник РУДН. Серия: Медицина*. 2011;(5):34–9.
16. Ультразвуковая фетометрия: справочные таблицы и номограммы. Под ред. М.В. Медведева. М.: Реальное время, 2002. 80 с.
17. Barati M., Shahbazian N., Ahmadi L., Masihi S. Diagnostic evaluation of uterine artery Doppler sonography for the prediction of adverse pregnancy outcomes. *J Res Med Sci*. 2014;19(6):515–9.
18. ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(2):233–9.
19. Ya C.K.H., Khouri O., Onwudiwe N. et al. Prediction of preeclampsia by uterine artery Doppler relationship to gestation age at delivery and small for gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(3):310–3.
20. Creasy R.K., Resnik R., Iams J.D. *Creasy and Resnik's maternal-fetal medicine. Principles and practice*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2014. 1320 p.
21. DaSilva-Arnold S., James J.L., Al-Khan A. et al. Differentiation of first trimester cytotrophoblast to extravillous trophoblast involves an epithelial-mesenchymal transition. *Placenta*. 2015;36(12):1412–8. DOI: 10.1016/j.placenta.2015.10.013.
22. Parra-Saavedra M., Simeone S., Triunfo S. et al. Correlation between histological signs of placental under perfusion and perinatal morbidity in late-onset small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;133(2):149–55.
23. Микроскопическая техника. Руководство для врачей и лаборантов. Под ред. Д.С. Саркисова, Ю.М. Перова. М.: Медицина, 1996. 544 с.

References:

1. Intrauterine human development. [Vnutriutrobnoe razvitiye cheloveka. Pod red. A.P. Milovanova, S.V. Savel'evoy]. Moskva: MDV, 2006. 284 s. (In Russ.).
2. Milovanov A.P. Pathology of the system mother–placenta–fetus. Guideline for doctors. [Patologiya sistemy mat'–placenta–plod. Rukovodstvo dlya vrachej]. Moskva: Medicina, 1999. 448 s. (In Russ.).
3. Strizhakov A.N., Timokhina E.V., Ignatko I.V., Belotserkovtseva L.D. Pathophysiology of the fetus and placenta. [Patofiziologiya ploda i placenty]. Moskva: GEOTAR-Media, 2015. 176 s. (In Russ.).
4. Vedischev S.I., Prokopov A.Y., Zhabina U.V., Osmanov E.M. Modern ideas about the causes of miscarriage. [Sovremennye predstavleniya o prichinakh nevyznashivaniya beremennosti]. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2013;18(4):1309–12. (In Russ.).
5. Tral T.G., Tolibova S.Kh., Serdyukov S.V., Polyakova V.O. Morphofunctional assessment of the causes of missed abortion in the first trimester. [Morfofunkcional'naya ocenka prichin zamershej beremennosti v pervom trimestre]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2013;62(3):83–8. (In Russ.).
6. Degani S. Ultrasound in the evaluation of intrauterine infection during pregnancy. *Harefuah*. 2009;148(7):460–4.
7. Matyskina N.V., Taranushenko T.E., Zyкова L.D. Syphilitic infection and placental insufficiency. [Sifiliticheskaya infekciya i placental'naya nedostatochnost']. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcya*. 2016;10(3):41–6. (In Russ.).
8. Milovanov A.P., Erofeeva L.M., Zolotukhina I.A., Aleksandrovich N.V. Human placenta morphogenesis in the first trimester of pregnancy. [Morfogenez placenty cheloveka v I trimestre beremennosti]. *Morfologiya*. 2011;139(2):72–6. (In Russ.).
9. Obstetrics. National guideline. [Akusherstvo. Nacional'noe rukovodstvo. Pod red. E.K. Ajlamazyana, V.N. Serova, V.E. Radzinskogo, G.M. Savel'evoy]. Moskva: GEOTAR-Media, 2015. 608 s. (In Russ.).
10. Matyskina N.V., Taranushenko T.E., Prokhorenkov V.I. Morphological characteristics of placenta in pregnant women with syphilitic infection. [Morfologicheskaya harakteristika placenty u beremennykh zhenshchin s sifiliticheskoy infekciej]. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. 2015;4(94):34–8. (In Russ.).
11. Potapov V.P., Nadeev A.P., Karpov M.A. Pathomorphological study of the chorion with abortion in the first trimester. [Patomorfologicheskoe issledovanie horiona pri preryvanii beremennosti v pervom trimestre]. *Vestnik NGU. Seriya: Biologiya, klinicheskaya medicina*. 2012;10(2):180–5. (In Russ.).
12. Makarov I.O., Yudina E.V., Borovkova E.I. Fetal growth retardation. Medical tactics. [Zaderzhka rosta ploda. Vrachebnaya taktika]. Moskva: MEDpress-inform, 2012. 54 s. (In Russ.).
13. Gruzdev S.A., Milovanov A.P., Kalashnikov A.S., Khairullin R.M. About the role of some producers of placental villi in the pathogenesis of retrochorial hematoma in non-developing pregnancy. [O roli otdel'nykh producentov vorsiin placenty v patogeneze retrohoriyal'noj gematomy pri nerazvivayushcheysya beremennosti]. *Medicinskie nauki*. 2013;7(1):61–6. (In Russ.).
14. Gruzdev S.A., Khairullin R.M., Milovanov A.P. About participation of Kashchenko–Hofbauer cells in tissue metabolism of chorionic gonadotropin in early pregnancy. [Ob uchastii kletok Kashchenko–Gofbauera v tkanevom obmene horionicheskogo gonadotropina na rannih etapah beremennosti]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013;(5–1):68–71. (In Russ.).
15. Kuznetsov R.A., Peretyatko L.P., Rachkova O.V. Morphological criteria of primary placental insufficiency. [Morfologicheskie kriterii

- pervichnoj placentarnoj nedostatochnosti]. *Vestnik RUDN. Seriya: Medicina*. 2011;(5):34–9. (In Russ.).
16. Ultrasonic fetometry: reference tables and nomograms. [Ul'trazvukovaya fetometriya: spravochnye tablicy i nomogrammy. Pod red. M.V. Medvedeva]. *Moskva: Real'noe vremya*, 2002. 80 s. (In Russ.).
 17. Barati M., Shahbazian N., Ahmadi L., Masihi S. Diagnostic evaluation of uterine artery Doppler sonography for the prediction of adverse pregnancy outcomes. *J Res Med Sci*. 2014;19(6):515–9.
 18. ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(2):233–9.
 19. Ya C.K.H., Khouri O., Onwudiwe N. et.al. Prediction of preeclampsia by uterine artery Doppler imaging relationship to gestation age at delivery and small for gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(3):310–3.
 20. Creasy R.K., Resnik R., Iams J.D. *Creasy and Resnik's maternal-fetal medicine. Principles and practice*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2014. 1320 p.
 21. DaSilva-Arnold S., James J.L., Al-Khan A. et al. Differentiation of first trimester cytotrophoblast to extravillous trophoblast involves an epithelial-mesenchymal transition. *Placenta*. 2015;36(12):1412–8. DOI:10.1016/j.placenta.2015.10.013.
 22. Parra-Saavedra M., Simeone S., Triunfo S. et al. Correlation between histological signs of placental under perfusion and perinatal morbidity in late-onset small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;133(2):149–55.
 23. Microscopic technique. Guide for doctors and laboratory technicians. [Mikroskopicheskaya tekhnika. Rukovodstvo dlya vrachej i laborantov. Pod red. D.S. Sarkisova, Yu.M. Perova]. *Moskva: Medicina*, 1996. 544 s. (In Russ.).

Сведения об авторах:

Матыскина Наталья Владимировна – ассистент кафедры поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ. Тел.: +7(391)2418575. E-mail: mnv72@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9312-0129>.

Таранушенко Татьяна Евгеньевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии института последипломного образования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ. Тел.: +7(391)2433952. E-mail: tetar@rambler.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2500-8001>.

About the authors:

Natalya V. Matyskina – Assistant, Department of Ambulatory Pediatrics and Childhood Diseases, KrasSMU n.a. Prof. V.F. Voino-Yasenetsky HM of RF. Tel.: +7(391)2418575. E-mail: mnv72@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9312-0129>.

Tatiana E. Taranushenko – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics, Institute of Postgraduate Education, KrasSMU n.a. Prof. V.F. Voino-Yasenetsky HM of RF. Tel.: +7(391)2433952. E-mail: tetar@rambler.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2500-8001>.



Значение тромбофилии в развитии преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты

Н.М. Пасман^{1,2}, О.В. Чуманова¹

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»;
Россия, 630090 Новосибирск, ул. Пирогова, д. 2;

² ООО «Клиника профессора Пасман»;
Россия, 630112 Новосибирск, проспект Дзержинского, д. 1/1

Для контактов: Наталья Михайловна Пасман, e-mail: nmpasman@gmail.com

Резюме

Цель исследования: изучение влияния наследственной и приобретенной тромбофилии на развитие преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП). **Материалы и методы.** В исследовании принимали участие женщины 2 групп: основной ($n = 38$) и контрольной ($n = 43$). В основную группу включали пациенток, беременность или роды которых осложнились ПОНРП. В контрольную группу вошли женщины с неотягощенным акушерским и тромботическим анамнезом, родившие живого доношенного ребенка с оценкой 8–10 баллов по шкале Апгар. Оценивали основные показатели коагулограммы, наличие гипергомоцистеинемии, антифосфолипидного синдрома, полиморфизмов генов гемостаза методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. **Результаты.** Было выявлено статистически значимое повышение концентрации фибриногена и D-димера в основной группе. Также было установлено, что аллель A полиморфного локуса G1691A гена V фактора и аллель 4G полиморфного локуса 5G/4G 675 гена ингибитора активатора плазминогена 1 являются факторами риска развития отслойки плаценты. **Заключение.** Наследственная и приобретенная тромбофилия имеют важное значение в развитии ПОНРП.

Ключевые слова: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, наследственная тромбофилия, приобретенная тромбофилия, гиперкоагуляция

Статья поступила: 05.09.2018; в доработанном виде: 23.11.2018; принята к печати: 18.03.2019.

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: Пасман Н.М., Чуманова О.В. Значение тромбофилии в развитии преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2019;13(1):29–34. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.1.029-034.

The role of thrombophilia in the premature detachment of a normally located placenta

Natalya M. Pasman^{1,2}, Olga V. Chumanova¹

¹ National Research Novosibirsk State University; 2 Pirogova St., Novosibirsk 630090, Russia;

² «Professor Pasman clinic» LLC; 1/1 Dzerzhinsky Avenue, Novosibirsk 630112, Russia

Corresponding author: Natalya M. Pasman, e-mail: nmpasman@gmail.com

Abstract

Aim: to study the association between hereditary/acquired thrombophilia and premature detachment of normally located placenta. **Materials and methods.** The participating women were divided into 2 groups: the main group (n = 38) and the control group (n = 43). The main group included women, whose pregnancy or delivery was complicated by premature detachment of normally located placenta. The control group included women without previous obstetric or thrombotic complications, who gave birth to full-term live babies with an Apgar score of 8–10. The key coagulogram parameters, the presence of hyperhomocysteinemia, antiphospholipid syndrome, and polymorphisms of the hemostasis genes (by real-time polymerase chain reaction) were determined. **Results.** A statistically significant increase in the concentration of fibrinogen and D-dimer was found in patients of the main group. In addition, allele A of the G1691A polymorphic locus of the factor V gene and allele 4G of the 5G/4G 675 polymorphic locus of the PAI-1 gene are risk factors of placental detachment development. **Conclusion.** Hereditary and acquired thrombophilia are significant factors in the development of premature detachment of the normally located placenta.

Keywords: normally located placenta, premature detachment, hereditary thrombophilia, acquired thrombophilia, hypercoagulation

Received: 05.09.2018; **in the revised form:** 23.11.2018; **accepted:** 18.03.2019.

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: Pasman N.M., Chumanova O.V. The role of thrombophilia in the premature detachment of a normally located placenta. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(1):29–34. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.1.029-034.

Введение / Introduction

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) представляет собой отделение нормально расположенной плаценты от стенки матки до рождения ребенка (во время беременности или родов в сроке 20 нед и более) и является важной причиной акушерских кровотечений, занимая значительную долю в структуре причин материнской смертности, несмотря на то, что частота ее развития не превышает 1,2 % среди всех беременностей [1, 2].

ПОНРП является полиэтиологическим осложнением, однако наиболее важным звеном в патогенезе являются нарушения в системе гемостаза, которые связаны с наличием наследственной и приобретенной тромбофилии. На фоне тромбофилии происходит нарушение полноценной инвазии трофобласта в эндометрий. Это влечет за собой нарушение плацентации и отсутствие трансформации мышечного слоя артерий,

что в дальнейшем приводит к их спазму и снижению межворсинчатого кровотока [3, 4]. Также развивается повреждение эндотелия с повышением проницаемости сосудов и, в конечном итоге, с нарушением целостности сосудистой стенки [5]. Клиническим проявлением нарушения кровотока в маточно-плацентарных сосудах, происходящего за счет микротромбообразования и развития вазоконстрикции, является развитие ПОНРП.

Диагностика ПОНРП чаще всего основывается на клинической картине, и зачастую единственным способом остановки прогрессирования этого осложнения является родоразрешение. В связи с этим представляется важным определение факторов риска ПОНРП, а также ранних изменений в системе гемостаза, предшествующих отслойке [6, 7]. В дальнейшем необходимо выделение таких женщин в группу высокого риска и патогенетическая профилактика этого осложнения.

Цель исследования: определение роли наследственной и приобретенной тромбофилии в развитии ПОНРП, а также оценка эффективности применения антитромботической терапии для предотвращения повторной отслойки.

Материалы и методы / Materials and methods

Для проведения исследования были выделены 2 группы: основная (n = 38) и контрольная (n = 43). В основную группу включали пациенток, беременность или роды которых осложнились ПОНРП. В контрольную группу вошли женщины с неотягощенным акушерским и тромботическим анамнезом, родившие

живого доношенного ребенка с оценкой 8–10 баллов по шкале Апгар.

Диагностику антифосфолипидного синдрома (АФС) проводили согласно критериям, сформулированным на VIII Международном симпозиуме по анти-телам к фосфолипидам в Саппоро (Япония) [8] с дополнениями S. Miyakis с соавт. [9] (табл. 1).

В группах женщин оценивали основные показатели свертывающей и противосвертывающей системы крови, наличие гипергомоцистемии, полиморфизмов генов гемостаза и АФС.

Полиморфизмы генов гемостаза определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием технологии конкури-

Таблица 1. Клинические и лабораторные критерии диагностики антифосфолипидного синдрома (АФС).

Table 1. Clinical and laboratory criteria of the antiphospholipid syndrome diagnosis.

Диагностические критерии АФС	Клинические и лабораторные признаки
Клинические	1. Сосудистые тромбозы Один или более клинических эпизодов артериального, венозного тромбоза или тромбоза сосудов малого диаметра в любой ткани или органе. Тромбоз должен быть подтвержден воспроизведением изображения или доплеровским исследованием, или данными гистологического исследования, за исключением поверхностных венозных тромбозов. Морфологическое подтверждение должно быть представлено изменениями сосудистой стенки без наличия значительного воспаления. 2. Акушерская патология - Один или более необъяснимых случаев гибели морфологически нормального плода после 10 нед гестации (нормальные морфологические признаки плода должны быть документированы на УЗИ или непосредственно исследованием плода), или - Один или более случаев преждевременных родов морфологически нормального плода до 34 нед гестации вследствие тяжелой преэклампсии или эклампсии, или тяжелой плацентарной недостаточности, или - Три или более необъяснимых последовательных аборта до 10 нед беременности с исключением гормональных нарушений и анатомических дефектов у матери, хромосомных причин у отца и матери.
Лабораторные	1. Умеренный или высокий уровень антител к кардиолипину класса IgG и/или IgM в крови, выявляемые 2 раза в течение 12 нед с помощью стандартного иммуноферментного метода для β_2-гликопротеин-I-зависимых антител к кардиолипину. 2. Умеренный или высокий уровень антител к β_2-гликопротеину-I класса IgG и/или IgM в сыворотке крови, выявляемые 2 раза в течение 12 нед с помощью стандартного иммуноферментного метода. 3. Позитивный тест на наличие волчаночного антикоагулянта (ВА) в плазме в 2 или более исследованиях, полученных с интервалом не менее 6 нед, причем этот антикоагулянт должен определяться согласно рекомендациям Международного общества тромбозов и гемостаза (исследовательская группа по ВА/фосфолипидзависимым антителам) по следующим этапам: - установление факта удлинения фосфолипидзависимой фазы свертывания плазмы по результатам скрининговых тестов, таких как активированное частичное тромбопластиновое время, каолиновое время, тест Рассела с разведением, протромбиновое время, текстариновое время; - невозможность откорректировать удлиненное время скрининговых тестов путем смешивания с нормальной бестромбоцитарной донорской плазмой; - укорочение времени скрининговых тестов или его нормализация после добавления в исследуемую плазму избытка фосфолипидов; - исключение других коагулопатий, например, наличие ингибитора VIII фактора или гепарина (удлиняющих фосфолипид-зависимые тесты свертывания крови).
Условия постановки диагноза	Определенный АФС диагностируется при наличии 1 клинического и 1 серологического критерия. АФС исключается, если менее 12 нед или более 5 лет выявляются антифосфолипидные антитела без клинических проявлений или клинические проявления без антифосфолипидных антител. Наличие врожденных или приобретенных факторов риска тромбозов не исключает АФС. Больные должны быть стратифицированы с: - наличием и - отсутствием факторов риска тромбозов.

рующих зондов из наборов TaqMan (LifeTechnologies, Thermo Fisher Scientific, США).

Полученные результаты обрабатывали методами параметрической и непараметрической статистики. Для оценки соответствия распределения показателей закону нормального распределения был использован критерий Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения статистическую обработку проводили с помощью критерия Стьюдента, а в случае ненормального распределения использовали U-критерий Манна–Уитни. Для определения значимости различий среди качественных показателей применяли χ^2 Пирсона.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Основные показатели коагулограммы представлены в **таблице 2**. Все показатели оценивали в III триместре беременности.

Статистически значимые различия между группами выявлены для концентраций фибриногена ($p = 0,038$) и D-димера ($p = 0,009$), повышение которых приводит к ПОНРП. D-димер представляет собой фрагмент, образованный в результате распада фибрина, и является маркером тромбообразования. Повышение содержания этих параметров свидетельствует о финальных изменениях в системе свертывания крови, которые предшествуют реализации этих изменений в виде тромботических осложнений.

Достоверных различий в уровне гомоцистеина между группами не выявлено, однако гипергомоцистеинемия наблюдали у 36,8 % пациенток с ПОНРП в анамнезе. У женщин с полиморфизмами генов

ферментов фолатного цикла частота гипергомоцистеинемии была значительно выше и составляла 66,7 %.

Далее было исследовано наличие полиморфизма генов системы гемостаза (**табл. 3**).

Для гена V фактора были обнаружены статистически значимые различия между основной и контрольной группами в частотах встречаемости аллелей ($\chi^2 = 5,84$; $p = 0,03$). Мутация этого гена (мутация Лейдена) заключается в точечной замене гуанина на аденин в позиции 1691, что приводит к резистентности V фактора к расщепляющему действию протеина C, в результате чего уменьшается скорость инактивации протромбиназного комплекса и возрастает количество тромбина [10]. Мутация Лейдена является важнейшей генетической тромбофилией. Гетерозиготное носительство этой мутации ассоциируется с 5–10-кратным риском возникновения тромботических осложнений при отсутствии других факторов риска, а гомозиготное – с 50–80-кратным риском [11, 12].

Для гена ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1) статистически значимые различия между группами наблюдали в распределении аллелей ($\chi^2 = 4,81$; $p = 0,03$). Риск развития отслойки плаценты при наличии аллеля 4G увеличивается более чем в 2 раза ($OR = 2,1$; $CI = 1,078–4,142$). Наличие аллеля 4G приводит к увеличению концентрации PAI-1 в крови, что сопровождается снижением активности системы фибринолиза и увеличением содержания фибрина в сосудистом русле, в том числе и в маточно-плацентарных сосудах с развитием гиперкоагуляции [13, 14].

Ассоциаций между остальными полиморфизмами и развитием ПОНРП найдено не было. Однако следует отметить, что у всех пациенток с ПОНРП имелась

Таблица 2. Показатели гемостаза в III триместре у обследованных женщин.

Table 2. Hemostasis parameters in the examined women in the third trimester of pregnancy.

Показатель Parameter	Основная группа Main group (n = 38)	Контрольная группа Control group (n = 43)	p
Протромбиновое время, с Prothrombin time, s	11,0 ± 1,2	11,6 ± 1,1	> 0,05
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/l	5,3 ± 0,9	4,8 ± 1,2	0,038
АЧТВ, с APPT, s	28,9 ± 3,7	29,5 ± 3,5	> 0,05
Плазминоген, % Plasminogen, %	158,1 ± 19,6	152,0 ± 18,8	> 0,05
D-димер, нг/мл D-dimer, ng/ml	1,7 ± 0,7	1,3 ± 0,6	0,009
РФМК, мг/100 мл SFMC, mg/dl	9,0 ± 2,3	8,1 ± 1,7	> 0,05

Примечание: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время;

РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы.

Note: APTT – activated partial thromboplastin time; SFMC – soluble fibrin monomer complexes.

Таблица 3. Частота встречаемости минорных аллелей в полиморфизмах генов гемостаза у обследованных женщин.**Table 3.** Occurrence of minor alleles in the hemostasis genes polymorphisms in the examined women.

Ген Gen	Белок Protein	Полиморфизм Polymorphism	Частота встречаемости минорного аллеля The minor allele occurrence rate	
			Основная группа Main group n (%)	Контрольная группа Control group n (%)
FII	II коагуляционный фактор (протромбин) Coagulation factor II (prothrombin)	G20210A	2 (2,6)	1 (1,2)
FV	V фактор (Лейден) Factor V (Leiden)	G1691A	5 (6,6)	0 (0)
FVII	VII фактор Factor VII	G10976A	8 (10,5)	10 (11,6)
FBG	Фибриноген Fibrinogen	G455A	17 (22,4)	20 (23,3)
PAI-1	Ингибитор активатора плазминогена 1 Plasminogen activator inhibitor 1	675 5G/4G	32 (42,1)	21 (24,4)
GPIIIa	Тромбоцитарный гликопротеин IIIa Platelet glycoprotein IIIa	T1565C	7 (9,2)	10 (11,6)
MTHFR	Метилентетрагидрофолатредуктаза Methylenetetrahydrofolate reductase	C677T	20 (26,3)	20 (23,3)
MTRR	Метионин-синтаза-редуктаза Methionine synthase reductase	A66G	27 (35,5)	37 (43,0)

комбинация нескольких исследованных полиморфизмов, что подтверждает значение мультигенной формы тромбофилии в развитии осложнений беременности.

АФС был диагностирован у 5,3 % пациенток из основной группы и у 2,3 % из группы контроля. У них наблюдали следующие клинические проявления: тромбоз глубоких вен нижних конечностей, инфаркт миокарда, синдром потери плода. У всех пациенток с подтвержденным АФС также имелась наследственная тромбофилия.

Кроме того, проводили проспективное наблюдение за 20 пациентками, имевшими ПОНРП в анамнезе, поскольку риск повторной отслойки увеличивается в 20 раз. С прегравидарного этапа наблюдали 6 пациенток, остальных – со срока беременности 6–10 нед. Всем женщинам проводили индивидуально подобранную антиромботическую терапию с учетом нарушений в системе гемостаза. Основой профилактики повторной ПОНРП явились низкомолекулярные гепарины (НМГ) [15]. Большинство пациенток получали НМГ курсами в профилактических дозах, некоторые в

сочетании с антиагрегантами. Одна пациентка, имеющая мутацию Лейдена и подтвержденный случай тромбоза глубоких вен нижних конечностей на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов, получала НМГ в непрерывном режиме. Все пациентки были родоразрешены в срок, ПОНРП не наблюдали ни в одном случае.

Заключение / Conclusion

Таким образом, наследственная и приобретенная тромбофилия имеют важное значение в развитии ПОНРП. Было выявлено статистически значимое повышение концентрации фибриногена и D-димера в основной группе. Также было установлено, что аллель A полиморфного локуса G1691A гена V фактора и аллель 4G полиморфного локуса 5G/4G 675 гена PAI-1 являются факторами риска развития отслойки плаценты. Кроме того, показано, что применение антиромботической терапии с ранних сроков беременности у женщин, имеющих в анамнезе ПОНРП, предотвращает ее повторное развитие.

Литература:

- Андреева М.Д. Маркеры тромбофилии у пациенток с осложненным течением беременности в анамнезе и тромбофилией. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015;9(1):63–7.
- Бикмуллина Д.Р., Борисов Ю.В., Зайнулина М.С. К вопросу о профилактике коагулопатических кровотечений при родоразрешении беременных группы высокого риска. *Анестезиология и реаниматология*. 2010;(6):46–51.
- Корнилова Н.К. Патоморфология ворсин и плацентарного ложа матки при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2003. 26 с.
- Радзинский В.Е., Милованов А.П., Оразмурадов А.А. и др. Особенности плаценты и плацентарного ложа матки при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты. *Акушерство и гинекология*. 2003;(3):21–5.

5. Зайнулина М.С. К вопросу о патогенетических механизмах преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2004;53(4):19–25.
6. Омурбекова М.М. Акушерские исходы у женщин с преждевременной отслойкой плаценты. *Вестник КГМА*. 2013;(2):80–3.
7. Fonseca E. Prediction of the patient at risk for spontaneous preterm labour and delivery. *J Perinatal Med*. 2013;41:236–38.
8. Wilson W.A., Gharavi A.E., Koike T. et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: Report on an international workshop. *Arthritis Rheum*. 1999;42(7):1309–11.
9. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295–306.
10. Aparicio C., Dahlback B. Molecular mechanisms of activated protein C resistance. Properties of factor V isolated from an individual with homozygosity for the Arg506 to Gln mutation in the factor V gene. *Biochem J*. 1996;313:467–72.
11. Акиншина С.В., Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Андреева М.Д. Клиника, диагностика и профилактика венозных тромбозомболических осложнений во время беременности. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014;8(4):27–36.
12. Пизова Н.В. Тромбофилии: генетические полиморфизмы и сосудистые катастрофы. М.: ИМА-ПРЕСС, 2013. 248 с.
13. Охтырская Т.А. Оптимизация программы экстракорпорального оплодотворения у пациенток с риском развития тромбофилии: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2011. 25 с.
14. Grant P.J. Polymorphisms of coagulation/fibrinolysis genes: gene environment interactions and vascular risk. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1997;57(4–5):473–7.
15. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Баймурадова С.М. Применение низкомолекулярного гепарина при тромбофилических состояниях в акушерской практике. *РМЖ*. 2005;13(17):1130–8.

References:

1. Andreeva M.D. Thrombophilia markers at women patients with history of feto-maternal disease and thrombophilia. [Markery trombofilii u pacientok s oslozhnennym techeniem beremennosti v anamneze i trombofiliej]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2015;9(1):63–7. (In Russ.).
2. Bikmullina D.R., Borisov Yu.V., Zainulina M.S. Prophylaxis of coagulopathic bleeding in pregnant patient of high-risk during delivery. [K voprosu o profilaktike koagulopaticeskikh krovotечenij pri rodorazreshenii beremennyh gruppy vysokogo riska. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2010;(6):46–51. (In Russ.).
3. Kornilova N.K. Pathomorphology of the villi and placental bed of the uterus in case of premature detachment of a normally located placenta. [Patomorfologiya vorsin i placentarnogo lozha matki pri prezhdvremennoj otslojke normal'no raspolozhennoj placenty]. Avtoref. dis. kand. med. nauk. Moskva, 2003. 26 s. (In Russ.).
4. Radzinskiy V.E., Milovanov A.P., Orazmuradov A.A. et al. Features of the placenta and placental bed of the uterus with premature detachment of a normally located placenta. [Osobennosti placenty i placentarnogo lozha matki pri prezhdvremennoj otslojke normal'no raspolozhennoj placenty]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2003;(3):21–5. (In Russ.).
5. Zainulina M.S. About the pathogenetic mechanisms of premature detachment of a normally located placenta. [K voprosu o patogeneticheskikh mekhanizmakh prezhdvremennoj otslojki normal'no raspolozhennoj placenty]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2004;53(4):19–25. (In Russ.).
6. Omurbekova M.M. Obstetric outcomes in women with premature placental abruption. [Akusherskie iskhody u zhenshchin s prezhdvremennoj otslojkoj placenty]. *Vestnik KGMA*. 2013;(2):80–3. (In Russ.).
7. Fonseca E. Prediction of the patient at risk for spontaneous preterm labour and delivery. *J Perinatal Med*. 2013;41:236–38.
8. Wilson W.A., Gharavi A.E., Koike T. et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: Report on an international workshop. *Arthritis Rheum*. 1999;42(7):1309–11.
9. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295–306.
10. Aparicio C., Dahlback B. Molecular mechanisms of activated protein C resistance. Properties of factor V isolated from an individual with homozygosity for the Arg506 to Gln mutation in the factor V gene. *Biochem J*. 1996;313:467–72.
11. Akinshina S.V., Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Andreeva M.D. Clinical picture, diagnosis and prevention of venous thromboembolic complications during pregnancy. [Klinika, diagnostika i profilaktika venoznyh tromboembolicheskikh oslozhnenij vo vremya beremennosti]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2014;8(4):27–36. (In Russ.).
12. Pizova N.V. Thrombophilia: genetic polymorphisms and cardiovascular accidents. [Trombofilii: geneticheskie polimorfizmy i sosudistye katastrofy]. Moskva: IMA-PRESS, 2013. 248 s. (In Russ.).
13. Okhtyrskaya T.A. Optimization of in vitro fertilization program in patients with risk of thrombophilia. [Optimizaciya programmy ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya u pacientok s riskom razvitiya trombofilij]. Avtoref. dis. kand. med. nauk. Moskva, 2011. 25 s. (In Russ.).
14. Grant P.J. Polymorphisms of coagulation/fibrinolysis genes: gene environment interactions and vascular risk. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1997;57(4–5):473–7.
15. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Baimuradova S.M. The use of low molecular weight heparin in thrombophilic conditions in obstetric practice. [Primenenie nizkomolekulyarnogo geparina pri trombofilicheskikh sostoyaniyah v akusherskoj praktike]. *RMZh*. 2005;13(17):1130–8. (In Russ.).

Сведения об авторах:

Пасман Наталья Михайловна – д.м.н., профессор, акушер-гинеколог высшей категории, зав. кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «НИИГУ»; директор ООО «Клиника профессора Пасман». Тел.: +7(913)9162591. E-mail: nmpasman@gmail.com.

Чуманова Ольга Владимировна – ординатор ФГБОУ ВО «НИИГУ». Тел.: +7(951)3642757. E-mail: chumanova.o@ngs.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5169-8870>.

About the authors:

Natalya M. Pasman – MD, PhD, Professor, Obstetrician-gynecologist, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, NNRSU; Director of «Professor Pasman clinic» LLC. Tel.: +7(913)9162591. E-mail: nmpasman@gmail.com.

Olga V. Chumanova – Medical Resident, NNRSU. Tel.: +7(951)3642757. E-mail: chumanova.o@ngs.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5169-8870>.



HELLP-синдром как жизнеугрожающее состояние: современные особенности течения

Е.В. Тимохина¹, А.Н. Стрижаков¹, В.С. Белоусова¹, А.Г. Асланов¹,
И.М. Богомазова¹, Н.В. Афанасьева², Ю.А. Самойлова²,
С.М. Ибрагимова¹, А.М. Кечина¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);
Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

² ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»;
Россия, 115446 Москва, Коломенский проезд, д. 4

Для контактов: Елена Владимировна Тимохина, e-mail: elena.timokhina@mail.ru

Резюме

HELLP-синдром – крайне тяжелое осложнение беременности с высоким риском неблагоприятных перинатальных и материнских исходов. **Цель исследования:** изучить современные особенности течения, материнские и перинатальные осложнения у беременных с HELLP-синдромом. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное исследование историй родов 28 пациенток, у которых беременность осложнилась HELLP-синдромом, и 35 пациенток с тяжелой преэклампсией (ПЭ) без проявлений HELLP-синдрома. Диагностическими критериями HELLP-синдрома являлись симптомы внутрисосудистого гемолиза у пациенток с тяжелой ПЭ, типичными клиническими симптомами которой являются артериальная гипертензия, протеинурия, генерализованные отеки. **Результаты.** Классическое проявление HELLP-синдрома отмечено лишь в 64,2 % наблюдений, моносимптомное течение – в 35,7 % случаев. Полная триада HELLP-синдрома (гемолиз, тромбоцитопения, повышение уровня печеночных ферментов) отмечена в 42,8 % наблюдений. Наиболее частой формой являлся HELLP-синдром или ELLP-синдром (повышение уровня печеночных ферментов и тромбоцитопения) – 57,2 % случаев, изолированное повышение содержания печеночных ферментов на фоне тяжелой ПЭ установлено в 53,5 % наблюдений, тромбоцитопения на фоне ПЭ тяжелой степени – в 64,2 % случаев. Характерна высокая частота неблагоприятных перинатальных исходов – недоношенность (64,2 %), антенатальная гибель плода (21,4 %). **Заключение.** Во всех указанных вариантах следует трактовать ситуацию в сторону развития HELLP-синдрома с адекватной активной акушерской тактикой с целью предотвращения жизнеугрожающих состояний как для матери, так и для плода.

Ключевые слова: преэклампсия, HELLP-синдром, тромбоцитопения, гемолиз, тромботическая микроангиопатия

Статья поступила: 03.09.2018; в доработанном виде: 30.11.2018; принята к печати: 01.03.2019.

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: Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Белоусова В.С., Асланов А.Г., Богомазова И.М., Афанасьева Н.В., Самойлова Ю.А., Ибрагимова С.М., Кечина А.М. HELLP-синдром как жизнеугрожающее состояние: современные особенности течения. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2019;13(1):35–42. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.1.035-042.

HELLP-syndrome as a life-threatening condition: current clinical considerations

Elena V. Timokhina¹, Alexander N. Strizhakov¹, Vera S. Belousova¹,
Alexander G. Aslanov¹, Irina M. Bogomazova¹, Natalya V. Afanasyeva²,
Julia A. Samoylova², Sapiyat M. Ibragimova¹, Anna M. Kechina¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation;
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

² City Clinical Hospital named after S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department;
4 Kolomenskiy passage, Moscow 115446, Russia

Corresponding author: Elena V. Timokhina, e-mail: elena.timokhina@mail.ru

Abstract

HELLP-syndrome is an extremely serious complication of pregnancy with a high risk of adverse perinatal and maternal outcomes. **Aim:** to study the clinical course, maternal and perinatal complications in pregnant women with HELLP-syndrome.

Materials and methods. We conducted a retrospective study on clinical records of 28 births by women with HELLP-syndrome and 35 women with severe preeclampsia (PE) without HELLP-syndrome manifestations. The diagnostic criteria of the HELLP-syndrome in patients with severe PE were based on the symptoms of intravascular hemolysis typically manifested in arterial hypertension, proteinuria, and generalized edema. **Results.** The classical three symptoms of HELLP-syndrome were noted only in 64.2 % of cases, and the mono-symptomatic course – in 35.7 % of cases. The total triad of HELLP-syndrome (hemolysis, thrombocytopenia, elevation of hepatic enzymes) was recorded in 42.8 % of cases. The most common form was the typical HELLP-syndrome, then – the ELLP-syndrome (elevation of liver enzymes and thrombocytopenia) – 57.2 % of cases; an isolated elevation of hepatic enzymes in severe PE was found in 53.5 % of cases, thrombocytopenia in severe PE – in 64.2 % of cases. A high incidence of adverse perinatal outcomes was also found: premature births (64.2 %) and antenatal fetal death (21.4 %). **Conclusion.** In the above clinical situations, the diagnostic judgement should be pointed towards the HELLP-syndrome; accordingly, the adequate obstetric management should be initiated to prevent the development of life-threatening complications in both the mother and the fetus.

Key words: preeclampsia, HELLP-syndrome, thrombocytopenia, hemolysis, thrombotic microangiopathy

Received: 03.09.2018; **in the revised form:** 30.11.2018; **accepted:** 01.03.2019.

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: Timokhina E.V., Strizhakov A.N., Belousova V.S., Aslanov A.G., Bogomazova I.M., Afanasyeva N.V., Samoylova Yu.A., Ibragimova S.M., Kechina A.M. HELLP-syndrome as a life-threatening condition: current clinical considerations. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(1):35–42. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.1.035-042.

Введение / Introduction

Термин HELLP – это акроним, берущий свое происхождение от начальных букв патологических состояний, его образующих: H – hemolysis (гемолиз), EL – elevated liver enzymes (повышение уровня печеночных ферментов), LP – low platelets (снижение уровня тромбоцитов – тромбоцитопения). HELLP-синдром в настоящее время рассматривают как вариант течения тяжелой формы преэклампсии (ПЭ) [1].

Сегодня определение осложнения беременности – ПЭ – претерпело изменения. Это уже не классическая триада симптомов – артериальная гипертензия (АГ), протеинурия и отеки.

ПЭ – мультисистемное прогрессирующее патологическое состояние, характеризующееся вновь возникшей АГ и протеинурией, или гипертензией и значительным поражением органов-мишеней в сочетании с протеинурией или без, возникающее во второй поло-

вине беременности (после 20-й недели) или в послеродовом периоде.

В целом, в мире каждая десятая беременность (!) сегодня осложняется ПЭ. Выделяют 2 варианта течения этого осложнения – ПЭ умеренная и ПЭ тяжелая. Последний вариант – это жизнеугрожающее состояние, которое может приводить к материнской летальности.

Одним из вариантов тяжелого течения ПЭ и является HELLP-синдром, который осложняет течение 10 % беременностей у пациенток с ПЭ [2]. Опасностью HELLP-синдрома являются запоздалая диагностика вследствие неяркой/неполной клинической картины и быстрое прогрессирование, приводящее к полиорганной недостаточности, что и является причиной материнской смертности. К сожалению, материнская смертность при HELLP-синдроме может достигать 24 % (3,4–24 %) [3].

В 1954 г. впервые J.A. Pritchard и соавт. описали HELLP-синдром, а P.S. Goodlin и соавт. в 1978 г. связали проявления патологии с ПЭ у беременных. И только в 1982 г. L. Weinstein выделил синдром в отдельную нозологическую единицу.

Почему развивается HELLP-синдром? Какова когорта пациенток с ПЭ с угрозой развития этого грозного осложнения? Какие первые угрожающие симптомы, которые позволят акушерам-гинекологам правильно оценить состояние беременной и выбрать адекватную акушерскую тактику? Это неполный спектр вопросов, требующих ответа.

Причины развития и основные патогенетические этапы развития HELLP-синдрома остаются на сегодняшний день дискуссионными.

Общепринято рассматривать в качестве ключевого звена в патогенезе ПЭ эндотелиальную дисфункцию. Это патологический процесс, заключающийся в поражении эндотелия антиангиогенными субстратами. При ПЭ – это спектр субстанций; наиболее активными и известными являются тирозинкиназный растворимый рецептор sFlt, который связывает плацентарный фактор роста PlGF, и сосудисто-эндотелиальный фактор роста VEGF. Вторым по значимости рассматривается растворимый эндоглин sEng.

Повреждение эндотелия нарушает все его функции: регуляцию вазореактивности, проницаемости, тромборезистентности. Последняя приводит к фиксации на поврежденном эндотелии самых крупных форменных элементов – тромбоцитов. Они разрушаются, их «обломки» распространяются в системном кровотоке, активируя свертывающую систему крови. Высвобождение прокоагулянтов из разрушенных тромбоцитов и их фрагменты приводят к активации коагуляции, в результате происходит отложение фибрина в просвете сосудов и развитие множественных тромбозов [4, 5].

Разрушение тромбоцитов приводит к уменьшению их количества – тромбоцитопении. На разрушенные фрагменты тромбоцитов фиксируются эритроциты и также разрушаются; начинается процесс внутрисосу-

дистого гемолиза, который в настоящее время обозначается как микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА). Это вторая составляющая HELLP-синдрома.

Внутрисосудистый гемолиз в сочетании с тромбоцитопенией сегодня обозначают термином тромбоцитическая микроангиопатия (ТМА). Это основополагающий процесс как ПЭ, так и ее наиболее тяжелого проявления – HELLP-синдрома. Следующий этап повреждающего действия ТМА – многочисленные тромбозы в микроциркуляторном русле печени. Следствием является повреждение гепатоцитов – цитоллиз с высвобождением печеночных ферментов в системный кровоток; это третья составляющая HELLP-синдрома.

Однако не во всех клинических наблюдениях все 3 звена проявляются в полной мере. Возможно превалирование лишь одного или двух патологических процессов. Но, тем не менее это не снижает в целом тяжести состояния пациентки, не снижает риска развития полиорганной недостаточности и неблагоприятных перинатальных исходов.

Проявление только одного или двух характерных симптомов HELLP-синдрома называют частичным или ELLP-синдромом (отсутствие признаков гемолиза), при котором прогноз более благоприятный.

Более того, мы можем встретить проявления HELLP-синдрома у пациенток без клинических критериев тяжелой ПЭ, что затрудняет своевременное распознавание и принятие решения о родоразрешении.

Только в 40–60 % случаев наблюдаются все типичные клинические симптомы ПЭ (отеки, протеинурия, АГ). Так, артериальное давление (АД) повышено до 160/110 мм рт. ст. только в 75 % случаев, при этом диастолическое АД менее 90 мм рт. ст. выявляется в 15 % наблюдений. Протеинурия легкой степени (менее 0,3 г/л) определяется в 25 % наблюдений, а у 10,7 % беременных белок в моче вообще не обнаруживается (0–0,3 г/л). Исходя из этого, практикующие врачи (клиницисты) должны быть готовы к тому, что HELLP-синдром может развиваться у женщин без клинических проявлений тяжелой ПЭ.

В связи с этим **целью** нашего **исследования** явилось изучение клинических проявлений HELLP-синдрома и его вариантов, а также материнских и перинатальных осложнений HELLP-синдрома в сравнении с изолированной тяжелой ПЭ.

Материалы и методы / Materials and methods

Проведено ретроспективное исследование историй родов беременных: 28 пациенток с HELLP-синдромом и 35 пациенток с ПЭ тяжелой степени без проявлений HELLP-синдрома, которые были родоразрешены в ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» за период 2016–2018 гг. Диагностическими критериями HELLP-синдрома являлись симптомы внутрисосудистого гемолиза (МАГА) у пациенток с тяжелой ПЭ.

Критерии тяжелой ПЭ [6]:

- протеинурия более 2 г/л, боли в правом подреберье и/или в эпигастрии, головная боль, тошнота, рвота, внутрисосудистый гемолиз (наличие шизоцитов – деформированных эритроцитов в мазке крови), уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) более 600 Ед/л, уровень непрямого билирубина более 12 г/л, снижение уровня гаптоглобина;
- гипертензия с цифрами диастолического АД $\geq$ 110 мм рт. ст., систолического АД $\geq$ 160 мм рт. ст. [20];
- уровень суточной протеинурии более 5 г/л; протеинурия, составляющая 5 г/л в 24-часовой пробе мочи, или более 3 г/л в двух порциях мочи, взятых с интервалом в 6 ч, или значение «3+» по тест-полоске.

Статистическую обработку результатов проводили в программе Microsoft Excel и MedCalc. Для соответствия критериям нормального распределения при характеристике выборок использовали среднее значение и стандартное отклонение. Критерий Манна–Уитни использовали для выявления достоверности различия значений в двух выборках.

Результаты / Results

HELLP-синдром наблюдали чаще у первородящих женщин старше 30 лет с интергравидарным интервалом более 10 лет и отягощенным анамнезом (табл. 1): хроническая АГ (28,5 %), экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) (7,1 %), ПЭ в анамнезе (10,7 %), генетическая тромбофилия (14,2 %), антифосфолипидный синдром (7,1 %), хронический пиелонефрит (21,4 %).

Только у 32,1 % женщин HELLP-синдром сочетался с тяжелой АГ (АД более 160/110 мм рт. ст.). В 71,4 % наблюдений диагноз HELLP-синдром был поставлен во время беременности и в 28,5 % – после родов. У женщин с тяжелой ПЭ в 11 % наблюдений развился HELLP-синдром. У пациенток с ранней ПЭ HELLP-синдром был выявлен в 13,7 % наблюдений (64,7 % – антенатально, 35,2 % – постнатально). При поздней ПЭ HELLP-синдром развился в 9,1 % наблюдений (81,8 % – антенатально, 18,1 % – постнатально).

Клиническими симптомами HELLP-синдрома в нашем исследовании являлись боли в правом подреберье (46,4 %), слабость (21,4 %), головная боль (17,8 %), рвота (17,8 %), тошнота (14,2 %). Увеличение содержания печеночных ферментов выявлено в 53,5 % случаев, тромбоцитопения в – 64,2 %.

В зависимости от выраженности тромбоцитопении выделено 3 степени тяжести этого осложнения беременности: I степень – тромбоцитопения $100\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$ (14,2 %), II степень – $50\text{--}100 \times 10^9/\text{л}$ (42,8 %), III степень – менее $50 \times 10^9/\text{л}$ (17,8 %). В 1/4 случаев уровень тромбоцитов был более $150 \times 10^9/\text{л}$.

Внутрисосудистый гемолиз (МАГА, деформированные эритроциты) обнаружен в 7,1 % наблюдений;

повышение ЛДГ более 600 Ед/л установлено в 39,2 % случаев; повышенный уровень печеночных ферментов – аспартатаминотрансферазы более 70 Ед/л отмечен в 78,5 % случаев, аланинаминотрансферазы более 150 Ед/л – в 60,7 %.

У 25 % пациенток регистрировали протеинурию легкой степени, у 10,7 % протеинурия не выявлялась вовсе. Полная классическая триада HELLP-синдрома (гемолиз, тромбоцитопения, повышение печеночных ферментов) установлена в 42,8 % наблюдений, циркуляция волчаночного антикоагулянта – в 7,1 % случаях.

Следует отметить исключительно высокую частоту перинатальных осложнений HELLP-синдрома, которые были обусловлены тяжестью состояния матери, преждевременным рождением плода (85,4 %), задержкой роста плода (57,1 %), плацентарной недостаточностью (53,5 %).

Жизнеугрожающие материнские осложнения, определенные нами у беременных с HELLP-синдромом: острая печеночная недостаточность (3,5 %), острая почечная недостаточность (3,5 %), отек мозга (3,5 %), отек легких и сердечно-легочная недостаточность (3,5 %), субкапсулярная гематома и разрыв печени (3,5 %). Классическое проявление HELLP-синдрома отмечено лишь в 64,2 % наблюдений, моносимптомное течение – в 35,7 % случаев. Характерна высокая частота неблагоприятных перинатальных исходов: недоношенность (64,2 %), оценка по Апгар менее 7 баллов (50 %), антенатальная гибель плода (21,4 %).

Обсуждение / Discussion

Проведенное исследование показало, что HELLP-синдром чаще развивается у первородящих женщин, чем у повторнородящих, что не соответствует данным, полученным другими исследователями [6]. Нами выявлено, что первородящие в группе HELLP-синдрома составили 67,8 %. Следует отметить, что средний возраст у пациенток с HELLP-синдромом составил $31,1 \pm 4,9$ лет. Ожирение (индекс массы тела более $35 \text{ кг}/\text{м}^2$) не является фактором риска HELLP-синдрома и более характерно как фактор риска для тяжелой ПЭ.

Высокой была частота беременностей, наступивших в результате ЭКО, как у пациенток с тяжелой ПЭ, так и с HELLP-синдромом (7,1 и 5,7 %, соответственно). ЭКО, особенно с использованием донорского материала, по мнению многих авторов, – значимый фактор риска как ПЭ, так и HELLP-синдрома, поскольку при данном способе наступления беременности нарушается иммунный компонент формирования плацентарно-плодовой системы [7, 8].

Предшествующая хроническая АГ подтвердила свою предрасполагающую роль как в развитии тяжелой ПЭ, так и HELLP-синдрома: частота встречаемости АГ составила 34,2 и 28,5 %, соответственно.

Следует отметить, что в проведенной работе в 1,5 раза чаще зарегистрированы хронические заболева-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток с HELLP-синдромом и тяжелой преэклампсией (ПЭ).

Table 1. Clinical characteristics of patients with HELLP-syndrome and severe preeclampsia (PE).

Параметры Parameters	HELLP-синдром HELLP-syndrome (n = 28)	Тяжелая ПЭ Severe PE (n = 35)
Возраст матери, лет, М ± σ Woman's age, years, M ± σ	31,1 ± 4,9	34,4 ± 3,1
Первородящие, n (%) Primiparas, n (%)	19 (67,8)	19 (54,2)
Индекс массы тела > 35 кг/м ² , n (%) Body mass index > 35 kg/m ² , n (%)	1 (3,5)	6 (17,1)
Зачатие после ЭКО/индукции овуляции, n (%) Conception following IVF/induction of ovulation, n (%)	2 (7,1)	2 (5,7)
ПЭ в анамнезе, n (%) History of PE, n (%)	3 (10,7)	4 (11,4)
Хроническая артериальная гипертензия, n (%) Chronic arterial hypertension, n (%)	8 (28,5)	12 (34,2)
Заболевание почек, n (%) Renal disorder, n (%)	6 (21,4)	5 (14,2)
Генетическая тромбофилия, n (%) Hereditary thrombophilia, n (%)	4 (14,2)	2 (5,7)
Сахарный диабет, n (%) Diabetes mellitus, n (%)	0 (0)	1 (2,8)
Аутоиммунные заболевания (СКВ, АФС), n (%) Autoimmune conditions (SLE, APS), n (%)	2 (7,1)	1 (2,8)
Масса при рождении, г Weight at birth, g	1669,5	2123,7
Кесарево сечение, n (%) Caesarian section, n (%)	24 (85,7)	31 (88,5)
Оценка по Апгар, 5 мин, М ± σ Apgar score, 5 min, M ± σ	5,4 ± 0,9	7,0 ± 0,7
Аntenатальная гибель плода, n (%) Antenatal fetal death, n (%)	6 (21,4)	3 (8,5)
Задержка роста плода в анамнезе, n (%) History of fetal growth retardation, n (%)	16 (45,7)	14 (40)
ПОНРП, n (%) Abruptio Placentae, n (%)	0 (0)	2 (5,7)
Эклампсия, n (%) Eclampsia, n (%)	0 (0)	2 (5,7)
Отек мозга, n (%) Brain edema, n (%)	0 (0)	1 (2,8)
Смертность, n (%) Mortality, n (%)	0 (0)	1 (2,8)

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; АФС – антифосфолипидный синдром; ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

Note: SLE – systemic lupus erythematosus; APS – antiphospholipid syndrome; Abruptio Placentae – premature detachment of a normally situated placenta.

ния почек в группе с HELLP-синдромом по сравнению с группой тяжелой ПЭ (21,4 % против 14,2 %), в 2,5 раза чаще – аутоиммунные заболевания (7,1 % против 2,8 %). Возможно, предшествующее поражение почек (особенно аутоиммунного характера) предрасполагает к реализации системного воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции, которая является осно-

вой для развития органного поражения, реализуемого клинически в HELLP-синдром. Большая частота встречаемости генетических дефектов гемостаза, предрасполагающих к гиперкоагуляции, выявленных в проводимом нами исследовании у пациенток с HELLP-синдромом (14,2 %), объясняется этими же патогенетическими звеньями. Хотя роль генетических тромбо-

филий как в генезе ПЭ, так и HELLP-синдрома оспаривается рядом авторов [9, 10].

В наблюдаемой нами когорте пациенток с HELLP-синдромом не встретилось тех, у которых уже в первую беременность возникало такое тяжелое осложнение. Но стоит отметить, что большинство наших пациенток – первородящие. Однако обращает на себя внимание высокая частота ПЭ в предыдущие беременности (10,7 %) у повторнородящих; поэтому следует рассматривать данный факт как фактор риска развития и тяжелой ПЭ и HELLP-синдрома в последующие беременности с максимальной настороженностью в клиническом ведении беременности у этих пациенток. Полученные нами данные согласуются с работами ряда авторов [11, 12].

Клиническим значением проведенного исследования следует признать выявленные факторы риска и особенности возникновения и течения HELLP-синдрома. Так, в нашем исследовании показано, что более частой формой являлся парциальный HELLP-синдром – ELLP-синдром, характеризовавшийся повышением уровня печеночных ферментов и тромбоцитопенией (57,2 %); изолированное повышение содержания печеночных ферментов на фоне ПЭ тяжелой степени выявлено в 53,5 % случаев, тромбоцитопения на фоне ПЭ тяжелой степени – в 64,2 % наблюдений. Во всех указанных вариантах следует трактовать ситуацию в сторону развития HELLP-синдрома с адекватной активной акушерской тактикой с целью

предотвращения жизнеугрожающих состояний и для матери и для плода [13, 14].

Так, характерными материнскими осложнениями у женщин с HELLP-синдромом являлись прогрессирующая печеночная недостаточность (3,5 %), острая почечная недостаточность (3,5 %), отек мозга (3,5 %), отек легких и легочно-сердечная недостаточность (3,5 %), субкапсулярная гематома печени и разрыв печени (3,5 %). Полученная нами клиническая картина жизнеугрожающих состояний и частота их встречаемости согласуются с работами многих авторов [10, 15, 16].

Заключение / Conclusion

HELLP-синдром – междисциплинарная проблема, и в вопросы диагностики и лечения следует вовлекать врачей различных специальностей. Трудности диагностики, запоздалое выявление, недооценка тяжести состояния беременной, отсроченное родоразрешение приводят к высокой частоте осложнений, что и определяет высокие показатели материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Единственным радикальным и эффективным методом лечения HELLP-синдрома по-прежнему остается только родоразрешение, поэтому так важно своевременно выявлять и принимать во внимание даже его первые клинические и лабораторные проявления во время беременности, комплексно оценивать ситуацию и принимать решение о своевременном родоразрешении.

Литература:

- Макацария А.Д., Червенак Ф.А., Бицадзе В.О. Беременность высокого риска. М.: МИА, 2015. 920 с.
- Aloizos S., Seretis C., Liakos N. et al. HELLP-syndrome: understanding and management of a pregnancy-specific disease. *J Obstet Gynaecol.* 2013;33(4):331–7.
- Федюнина И.А. Состояние фетоплацентарного комплекса и перинатальные исходы у беременных с нарушениями функции печени: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2018. 24 с.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Акинъшина С.В. Тромботические микроангиопатии в акушерской практике. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 304 с.
- O'Brien J.M., Barton J.R. Controversies with the diagnosis and management of HELLP-syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 2005;48(2):460–77.
- Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения). Российское общество акушеров-гинекологов. Утв. МЗ РФ 16 мая 2016 (Письмо МЗ РФ № 15-4/10/2-3483). М., 2016. 40 с. Режим доступа: http://www.rokb.ru/sites/default/files/gipertenzivnye_rasstroystva_vo_vremya_beremennosti_v_rodah_i_poslerodovom_periode_preeklampsiya_eklampsiya.pdf.
- Audibert F., Friedman S.A., Frangieh A.Y., Sibai B.M. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(2):460–4.
- Committee Opinion No 671: Perinatal risks associated with assisted reproductive technology. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice, Committee on Genetics, U.S. Food and Drug Administration. *Obstet Gynecol.* 2016;128(3):e61–8. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001643.
- Watanabe N., Fujiwara T., Suzuki T. et al. Is in vitro fertilization associated with preeclampsia? A propensity score matched study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:69. DOI: 10.1186/1471-2393-14-69.
- Dizon-Townson D., Miller C., Sibai B. et al. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol.* 2005;106(3):517–24.
- Said J.M., Higgins J.R., Moses E.K. et al. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol.* 2010;115(1):5–13.
- Milne F., Redman C., Walker J. et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *BMJ.* 2005;330(7491):576–80.
- Le Fevre M.L. U.S. Preventive Services Task Force Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2014;161(11):819–26.
- Sibai B.M. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol.* 2004;103(5 Pt 1):981–91.
- Barton J.R., Riely C.A., Adamec T.A. et al. Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(6):1538–43.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. HELLP-синдром. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2014;8(2):61–8.
- Altamura C., Vasapollo B., Tibuzzi F. et al. Postpartum cerebellar infarction and haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet (HELLP) syndrome. *Z Neurol Sci.* 2005;26(1):40–2.

References:

1. Makatsariya A.D., Chervenak F.A., Bitsadze V.O. Pregnancy of high risk. [Beremennost' vysokogo riska]. Moskva: MIA, 2015. 920 s. (In Russ.).
2. Aloizos S., Seretis C., Liakos N. et al. HELLP-syndrome: understanding and management of a pregnancy-specific disease. *J Obstet Gynaecol.* 2013;33(4):331–7.
3. Fedyunina I.A. Fetoplacental complex and perinatal outcomes in pregnant women with impaired hepatic function. [Sostoyanie fetoplacentalnogo kompleksa i perinatal'nye iskhody u beremennyh s narusheniyami funktsii pecheni]. Avtoref. dis. kand. med. nauk. Moskva, 2018. 24 s. (In Russ.).
4. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D.X., Akinshina S.B. Thrombotic microangiopathies in obstetric practice. [Tromboticheskie mikroangiopatii v akusherской практике]. Moskva: GEOTAR-Media, 2017. 304 s. (In Russ.).
5. O'Brien J.M., Barton J.R. Controversies with the diagnosis and management of HELLP-syndrome. *Clin Obstet Gynecol.* 2005;48(2):460–77.
6. Hypertensive disorders during pregnancy, during childbirth and the postpartum period. Preeclampsia. Eclampsia. Clinical recommendations (protocol of treatment). Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. [Gipertenzivnye rasstroystva vo vremya beremennosti, v rodah i poslerodovom periode. Preeklampsiya. Eklampsiya. Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya). Rossijskoe obshchestvo akusherov-ginekologov]. Utv. MZ RF 16 maya 2016 (Pis'mo MZ RF № 15-4/10/2-3483). Moskva, 2016. 40 s. (In Russ.). Accessed: http://www.rokb.ru/sites/default/files/pictures/gipertenzivnye_rasstroystva_vo_vremya_beremennosti_v_rodah_i_poslerodovom_periode._preeklampsiya._eklampsiya.pdf.
7. Audibert F., Friedman S.A., Frangieh A.Y., Sibai B.M. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(2):460–4.
8. Committee Opinion No 671: Perinatal risks associated with assisted reproductive technology. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice, Committee on Genetics, U.S. Food and Drug Administration. *Obstet Gynecol.* 2016;128(3):e61–8. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001643.
9. Watanabe N., Fujiwara T., Suzuki T. et al. Is in vitro fertilization associated with preeclampsia? A propensity score matched study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:69. DOI: 10.1186/1471-2393-14-69.
10. Dizon-Townson D., Miller C., Sibai B. et al. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol.* 2005;106(3):517–24.
11. Said J.M., Higgins J.R., Moses E.K. et al. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol.* 2010;115(1):5–13.
12. Milne F., Redman C., Walker J. et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *BMJ.* 2005;330(7491):576–80.
13. Le Fevre M.L. U.S. Preventive Services Task Force Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2014;161(11):819–26.
14. Sibai B.M. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol.* 2004;103(5 Pt 1):981–91.
15. Barton J.R., Riely C.A., Adamec T.A. et al. Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(6):1538–43.
16. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh. HELLP-syndrome. [HELLP-sindrom]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija.* 2014;8(2):61–8. (In Russ.).
17. Altamura C., Vasapollo B., Tibuzzi F. et al. Postpartum cerebellar infarction and haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet (HELLP) syndrome. *Z Neurol Sci.* 2005;26(1):40–2.

Сведения об авторах:

Тимохина Елена Владимировна – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6628-0023>. Scopus Author ID: 25958373500.

Стрижаков Александр Николаевич – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. E-mail: kafedre-agp@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>. Scopus Author ID: 7005104683.

Белоусова Вера Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8332-7073>.

Асланов Александр Гургенович – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru.

Богомазова Ирина Михайловна – к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru.

Афанасьева Наталья Вячеславовна – к.м.н., зам. главного врача по акушерству и гинекологии ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ».

Самойлова Юлия Алексеевна – к.м.н., зав. отделением патологии беременности ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ».

Ибрагимова Сапият Магомедалиевна – аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045.

Кечина Анна Михайловна – студент ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045.

About the authors:

Elena V. Timokhina – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Tel.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6628-0023>. Scopus Author ID: 25958373500.

Alexander N. Strizhakov – MD, PhD, Professor, Academician of RAS, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: kafedre-agp@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>. Scopus Author ID: 7005104683.

Vera S. Belousova – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Tel.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8332-7073>.

Alexander G. Aslanov – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Tel.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru.

Irina M. Bogomazova – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Tel.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru.

Natalya V. Afanasyeva – PhD, Deputy Chief Physician for Obstetrics and Gynecology, CCH n.a. S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department.

Julia A. Samoylova – PhD, Head of Department of Pregnancy Pathology, CCH n.a. S.S. Yudin, Moscow Healthcare Department.

Sapiyat M. Ibragimova – Postgraduate Student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Tel.: +7(499)7823045.

Anna M. Kechina – Medical Student, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Tel.: +7(499)7823045.



Особенности взаимодействия вируса гепатита С и иммунной системы женщин с хроническим гепатитом С в динамике беременности

А.П. Цибульский, И.М. Хаертынова, Г.Ф. Леонова, Л.И. Мальцева

Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ВО ДПО
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 36

Для контактов: Гульнара Фоатовна Леонова, e-mail: gul-mir@mail.ru

Резюме

Цель исследования: анализ нарушений соотношения уровней вирусной нагрузки при гепатите С (HCV) с изменениями иммунологической реактивности и последующими иммунопатологическими поражениями печени в динамике беременности у женщин с хроническим гепатитом С (ХГС). **Материалы и методы.** Обследовано 1690 беременных, у 107 из которых были выявлены IgG антитела к HCV; HCV РНК положительные с хроническим течением вирусного гепатита С составляли 63,5 % (68 женщин). Диагноз ХГС подтверждали определением в сыворотке суммарных анти-HCV IgG антител методом иммуноферментного анализа. Качественное и количественное определение РНК HCV в крови проводили методом полимеразной цепной реакции. Выраженность репликативной активности вируса условно оценивали в зависимости от вирусной нагрузки: низкая – при уровне HCV РНК до 10^3 МЕ/мл, умеренная – от 10^3 до 10^6 МЕ/мл и высокая – более 10^6 МЕ/мл. Для количественной оценки результатов использовали величину индекса позитивности: отношение оптической плотности исследуемого образца сыворотки к величине критической оптической плотности (cut-off) в каждом отдельном исследовании. **Результаты.** На ранних сроках беременности сохранялись признаки выраженного иммуноопосредованного поражения гепатоцитов. Во II и III триместрах беременности отмечено необычное для стандартного течения ХГС расхождение показателей выраженности вирусной нагрузки и степени поражения гепатоцитов. В качестве подтверждения механизмов иммунопатологической природы поражения печени, у больных с ХГС в III триместре беременности обнаруживается снижение активности аланинаминотрансферазы до 87 % на фоне увеличения вирусной нагрузки. **Заключение.** Подавление анти-HCV гуморального иммунитета в отличие от клеточного наблюдается с ранних стадий беременности и сопровождается значительным увеличением инфицированности гепатоцитов без нарастания выраженности воспалительного процесса.

Ключевые слова: гепатит С, иммунная система, беременность, вирусная нагрузка, антитела, гуморальный иммунитет

Статья поступила: 06.11.2018; в доработанном виде: 18.01.2019; принята к печати: 05.03.2019.

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: Цибульский А.П., Хаертынова И.М., Леонова Г.Ф., Мальцева Л.И. Особенности взаимодействия вируса гепатита С и иммунной системы женщин с хроническим гепатитом С в динамике беременности. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2019;13(1):43–49. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.1.043-049.

Interaction of hepatitis C virus with the immune system in pregnant women with chronic hepatitis C

Anatoliy P. Tsibulkin, Ilsiya M. Khaertynova, Gulnara F. Leonova, Larisa I. Maltseva

Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Health Ministry of Russian Federation;
36 Butlerova Str., Kazan 420012, Russia

Corresponding author: Gulnara F. Leonova, e-mail: gul-mir@mail.ru

Abstract

Aim: to analyze the relation between hepatitis C virus (HCV) load, the immune reactivity, and the immune-mediated lesions in the liver during pregnancy in women with chronic hepatitis C (CHC). **Materials and methods.** The study included 1690 pregnant women, 107 of whom had IgG antibodies to HCV; in addition, 68 women (63.5 %) were diagnosed with chronic hepatitis C and had a positive test for HCV RNA. The diagnosis of CHC was confirmed by determining serum total anti-HCV IgG antibodies using an enzyme immunoassay. The qualitative and quantitative determination of HCV RNA in the blood was performed by polymerase chain reaction. The virus replicative activity was qualitatively assessed by the viral load: low – the level of HCV RNA was up to 10^3 IU/ml, moderate – from 10^3 to 10^6 IU/ml, and high – above 10^6 IU/ml. To quantify the results, we used the positivity index, i.e., the ratio of the serum optical density to the critical optical density (cut-off) in each test. **Results.** In the early stages of pregnancy, signs of severe immune-mediated hepatocyte injury persisted. In the II and III trimesters, there was an unusual discrepancy between the severity of viral load and the degree of hepatocyte injury as the course of CHC remained usual. Another evidence of the liver involvement in this immune-pathological mechanism was an 87 % decrease in alanine aminotransferase activity with an increase in the viral load in patients with CHC in the III trimester of pregnancy. **Conclusion.** Suppression of anti-HCV humoral immunity, but not cellular immunity, begins from early stages of pregnancy and is accompanied by a significant increase in hepatocyte lesions without an increase in the severity of the inflammatory process.

Key words: hepatitis C, immune system, pregnancy, viral load, antibodies, humoral immunity

Received: 06.11.2018; **in the revised form:** 18.01.2019; **accepted:** 05.03.2019.

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: Tsibulkin A.P., Khaertynova I.M., Leonova G.F., Maltseva L.I. Interaction of hepatitis C virus with the immune system in pregnant women with chronic hepatitis C. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(1):43–49. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.1.043-049.

Введение / Introduction

Острый период инфицирования вирусом гепатита С (HCV) хотя и сопровождается высокой активностью как врожденного, так и специфических адаптивных иммунных ответов, все же в большинстве случаев заканчивается переходом в хроническую форму заболевания [1]. Исход инфицирования HCV зависит не только от активности противовирусной защиты, реализуемой в конечном счете через функцию CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов (клеточный иммунитет) и, вероятно, достаточный титр анти-HCV нейтрализующих антител (гуморальный иммунитет), но также и от коэволюционной многокомпонентной способности вируса ускользать от воздействия иммунной системы инфицированного [2–4].

Участие CD8+ Т-лимфоцитов в ограничении репликации HCV в гепатоцитах со снижением вирусной нагрузки

может быть реализовано 2 путями: или через прямое гепатолитическое воздействие CD8+ Т-цитотоксической популяции лимфоцитов на инфицированные гепатоциты, или же за счет преимущественного влияния цитокинов реакций гиперчувствительности замедленного типа клеточного иммунитета. Поскольку вирус HCV относится к группе нецитопатических, а инфицирование им гепатоцитов не завершается прямым их повреждением за счет цитолиза, то небезосновательно предполагается, что цитокины клеточноопосредованного иммунитета с провоспалительной активностью способны не только ограничивать репликацию вируса, но одновременно могут составить важный механизм иммунопатологического повреждения печени [5, 6]. Отсюда можно признать справедливым, что в случае хронических форм вирусного гепатита С уровень актив-

ности аланинаминотрансферазы (АЛТ) достаточно точно отражает не только выраженность вовлечения гепатоцитов в воспалительные процессы печени, но также и состояние противовирусного клеточного иммунного ответа [7].

Различные воздействия на активность прежде всего противовирусного клеточного иммунитета нарушают установившийся уровень репликации вируса в гепатоцитах и способны привести к увеличению вирусной нагрузки. Среди подобных воздействий следует выделить беременность как фактор, способный возмутить установившееся равновесие противодействующих сил у женщин с хроническими формами гепатита С (ХГС). Характерное влияние беременности на иммунитет и опосредованно на течение ХГС рассматривалось в ряде обзоров [8, 9]. Однако в связи с наличием большого количества взаимодействующих компонентов результаты периодически оказывались противоречивыми.

Цель исследования: анализ нарушений соотношения уровней вирусной нагрузки HCV с изменениями иммунологической реактивности и последующими иммунопатологическими поражениями печени в динамике беременности у женщин с ХГС.

Материалы и методы / Materials and methods

На базе консультативного гепатологического центра ГАУЗ «РКИБ им. проф. А.Ф. Агафонова» (Казань) и женской консультации городской поликлиники № 3 (Набережные Челны) обследовано 1690 беременных. Из них у 107 женщин были выявлены антитела к HCV, в то же время РНК HCV была обнаружена у 68 женщин. Диагноз ХГС подтверждали определением в сыворотке суммарных анти-HCV IgG антител методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «ДС-ИФА-анти-HCV» (НПО «Диагностические системы», Нижний Новгород). Качественное и количественное определение РНК HCV в крови проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием наборов «Ампли Сенс HCV-FL» (Москва). Выраженность репликативной активности вируса условно оценивали в зависимости от вирусной нагрузки: низкая – при уровне HCV РНК до 10^3 МЕ/мл, умеренная – от 10^3 до 10^6 МЕ/мл и высокая – более 10^6 МЕ/мл. Активность фермента АЛТ измеряли классическим методом. Состояние гуморального иммунного ответа оценивали по способности к выработке специфических анти-HCV (Core, NS3, NS4 и NS5) IgG антител. С целью количественной оценки полученных результатов использовали величину индекса позитивности (ИП), которую выражали отношением оптической плотности исследуемого образца сыворотки к величине критической оптической плотности (cut-off) в каждом отдельном исследовании.

Статистический анализ данных проводили с использованием специализированного пакета программ SPSS (v.18.0). Оценку нормальности распределения количественных показателей осуществляли с помо-

щью критерия Колмогорова–Смирнова. Так как данные были распределены нормально, для сравнения показателей групп пациентов использовали критерий Стьюдента. Отличия полагали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Среди РНК HCV положительных женщин в период до беременности 41,2 % употребляли наркотики или злоупотребляли алкоголем. Инъекционные наркотики потребляли 22,1 % женщин, 4,4 % среди них продолжали употреблять наркотики в период беременности. Среди других факторов, предшествовавших наступлению беременности, можно было выделить высокую частоту воспалительных заболеваний женских половых органов. Хламидиоз, трихомониаз, кандидоз или бактериальный вагиноз отмечали у 48,1 % обследованных. Длительность инфицирования вирусом HCV до 5 лет составляла 24,8 %; от 5 до 10 лет – 44,3 %, более 10 лет – 30,9 %. Генотип вируса 1 был обнаружен в 45,6 % случаев, вируса 3 – в 42 %, совместно вирусов 1 и 3 – в 8,9 %, вируса 2 – у 2,9 % инфицированных женщин.

Прежде всего необходимо было оценить состав анализируемой группы беременных и ее соответствие таковым в цитированных нами работах. Одним из отличий оказался несколько увеличенный процент анти-HCV IgG положительных женщин среди обследованных беременных, который составил 6,3 %. Последнее было связано скорее всего с более высоким уровнем потребления наркотиков и злоупотреблением алкоголя на данной территории. Тем не менее распределение генотипов вируса и процент РНК HCV положительных среди анти-HCV IgG положительных (63,5 %) соответствовали международным показателям [10]. Таким образом, полученные нами результаты могли быть сопоставимы с материалами реферируемых источников.

Исходное состояние у обследованных женщин до беременности соответствовало типичным вариантам длительного течения ХГС с ограниченной выраженностью клеточноопосредованного иммунного ответа. Низкие сывороточные уровни РНК HCV (ниже 10^3 МЕ/мл) были отмечены более чем у 50 % обследованных женщин. Этому соответствовал примерно адекватный низкий уровень выраженности иммунопатологических реакций со стороны гепатоцитов, оцениваемых по активности сывороточной АЛТ, нормальные значения которой отмечены в 45 % случаев. Увеличение вирусной нагрузки сопровождалось соответственно увеличенным уровнем активности АЛТ (табл. 1А, 1Б).

Значения сывороточных анти-HCV IgG антител у женщин – больных ХГС до беременности свидетельствовали о сохранении реактивных форм гуморального иммунитета, отражающих усредненный активационный уровень HCV вирусной нагрузки. При этом нами подтвержден высокий уровень иммуногенности HCV Core антигенов с достижением максимальных показа-

Таблица 1. Динамика изученных показателей в течение беременности у женщин с хроническим гепатитом С.

Table 1. Values of the tested parameters during pregnancy in women with chronic hepatitis C.

А	РНК HCV (МЕ/мл)	До беременности	Триместры беременности		
			I	II	III
< 10 ³ , n (%)		35 (51,5)	28 (41,5)	–	18 (26,8)
10 ³ –10 ⁶ , n (%)		26 (38,2)	22 (31,7)	–	23 (34,1)
> 10 ⁶ , n (%)		7 (10,3)	18 (26,8)	–	27 (39,1)
Б	Активность АЛТ (Ед/л) от нормы (N)	До беременности	I	II	III
N–1/5 N, n (%)		31 (45,6)	18 (26,5)	40 (58,9)	59 (86,9)
< 3 N, n (%)		17 (25,0)	30 (44,1)	23 (33,8)	7 (10,3)
3–5 N, n (%)		15 (22,1)	15 (22,1)	5 (7,3)	2 (2,9)
> 5 N, n (%)		5 (7,3)	5 (7,3)	0	0
В	Индекс позитивности анти-HCV IgG антител (M ± m)	До беременности	I	II	III
Анти-HCV Core		22,75 ± 4,6	10,28 ± 5,12 p ≤ 0,01	8,29 ± 4,62 p ≤ 0,01	4,58 ± 2,84 p ≤ 0,01
Анти-HCV NS3		17,37 ± 3,9	9,63 ± 3,38 p ≤ 0,01	6,96 ± 4,04 p ≤ 0,01	2,56 ± 1,85 p ≤ 0,01
Анти-HCV NS4		6,67 ± 3,1	1,97 ± 0,48 p ≤ 0,01	1,73 ± 0,68 p ≤ 0,01	0,78 ± 0,31 p ≤ 0,01
Анти-HCV NS5		5,95 ± 3,6	1,88 ± 0,72 p ≥ 0,05	1,82 ± 0,81 p ≥ 0,05	0,68 ± 0,34 p ≤ 0,01
Г	Биохимические показатели (M ± m)	До беременности	I	II	III
Общий белок (г/л)		–	68,8 ± 4,9	–	62,6 ± 3,5
Билирубин общий (мкмоль/л)		–	14,8 ± 4,0	–	18,7 ± 5,2
Щелочная фосфатаза (Ед/л)		–	56,3 ± 3,8	–	82,6 ± 5,7*
Гамма-глутамилтрансфераза (Ед/л)		–	24,6 ± 4,9	–	28,5 ± 5,9
Холестерин (ммоль/л)		–	4,8 ± 1,5	–	7,2 ± 1,2*

Примечание: *p ≤ 0,05 – различия статистически значимы по сравнению с I триместром беременности.

Note: *p ≤ 0.05 – the differences are statistically significant compared with the I trimester of pregnancy.

телей ИП (табл. 1В). Неструктурные антигенные компоненты HCV в составе NS3, NS4 и NS5 имели более низкие иммуногенные уровни, но все же четко дифференцировались в гуморальном иммунном ответе, что является типичным для больных ХГС.

Ранние работы традиционно рассматривали плод как вариант полуаллогенного трансплантата с необходимостью развития системной иммуносупрессии у матери, что противоречит детальным иммунологическим исследованиям и клиническим данным. Иммуномодуляция при беременности носит комплексный характер и решает одновременно 2 задачи: сохраняет жизнеспособность плода без развития реакций отторжения и препятствует развитию повышенной чувствительности к большинству внеклеточных инфекций [11, 12].

Последнее достигается обязательным подавлением реакций клеточного иммунитета, способствующих прерыванию беременности [13]. Традиционная система цитокиновых групп, синтезируемых Т-лимфоцитами с хелперной активностью, целиком не вписывается в

динамику иммунных ответов при беременности. Если Th1 типа в большей степени регулируют активность именно Т-клеточного иммунитета, то, как оказалось, изменения в системе Th2 типа ответов, которые раньше рассматривались как ведущие в развитии иммунологической толерантности у беременных, в настоящее время потеряли свое значение. В развитии толерантности к антигенам плода реальное значение сохраняли CD4+ 25+ Т-регуляторные клетки [14, 15].

В отличие от многих работ, авторы которых не находили изменений в уровне вирусной нагрузки на ранних сроках беременности женщин с ХГС, мы, уйдя от усредненного показателя, обнаружили в I триместре беременности более чем двукратное увеличение процента женщин с вирусной нагрузкой РНК HCV более чем 10⁶ МЕ/мл. Теоретически ожидаемого снижения выраженности системного проявления Т-клеточноопосредованного иммунитета к HCV в этот период беременности, однако, не было обнаружено. Вместо подавления иммунопатологического воспале-

ния гепатоцитов мы обнаружили сдвиг активности АЛТ с нормы до уровня выше трех норм у 20 % обследованных, что целиком соответствовало увеличению вирусной нагрузки и свидетельствовало о сохранении на ранних сроках беременности активности системного клеточного иммунного ответа. Создается впечатление, что контролируемая воспалительная активность на ранних сроках инвазии трофобласта является необходимой для сохранения беременности и поддерживает особенно необходимую в этот период защиту от инфекций [16].

В отличие от сохранения активных форм клеточного иммунитета на ранних сроках беременности образование классических анти-HCV (Core, NS3, NS4 и NS5) антител класса IgG неожиданно оказалось подавленным. Наиболее близким к истинным механизмам обнаруженного снижения титра анти-HCV IgG антител при сохраненной вирусемии является подавление В-клеточной пролиферации, которое скорее всего было специфичным и осуществлялось Т-регуляторными клетками, активность которых традиционно возрастает с ранних сроков беременности [17]. Схематичное представление о механизмах взаимодействия исследованных показателей у женщин с ХГС в I триместр беременности представлено на **рисунке 1А**.

Считается, что II триместр и большая часть III триместра беременности иммунологически являются наиболее безопасными и обеспечивают устойчивый рост плода. В нашем случае, подтверждая механизмы иммунопатологической природы поражения печени, уже со II триместра с максимальной степенью выраженности к III триместру обнаруживалось быстрое снижение активности АЛТ до 87 % практически нормальных значений показателя. При этом в связи со

снижением выраженности иммунного подавления репликации вируса произошло увеличение вирусной нагрузки. Высокие сывороточные уровни РНК HCV (свыше 10^6 МЕ/мл) были обнаружены практически у 40 % беременных. Последнее свидетельствовало о значительном увеличении инфицированности гепатоцитов без сопутствующего увеличения выраженности воспалительного процесса.

В течение всего периода II и III триместров беременности наблюдали постепенное углубление выраженности подавления IgG специфического анти-HCV гуморального иммунного ответа. Следует признать, что истинная роль IgG анти-HCV антител в патогенезе инфекции не ясна. Можно с уверенностью сказать, что они не являются нейтрализующими, прежде всего потому, что они не имели специфичности к оболочечным антигенам вируса. В то же время нами ранее была показана способность анти-HCV IgG антител образовывать растворимые иммунные комплексы с соответствующими вирусными антигенами [18], что способствует удалению вируса из организма. Кроме того, антитела могли напрямую активировать CD8+ Т-клетки с увеличением степени повреждения печени [19]. Поэтому выраженное снижение уровня анти-HCV IgG антител в динамике беременности могло способствовать отмеченному нами увеличению вирусной нагрузки. Вариант изменения механизмов патогенеза ХГС у женщин во II и III триместрах беременности представлен на **рисунке 1Б**.

При анализе полученного материала может создаваться неоправданное впечатление о благоприятном влиянии беременности на течение ХГС. Действительно, подавление Т-клеточноопосредованного иммунного ответа временно снижает клиническую выраженность

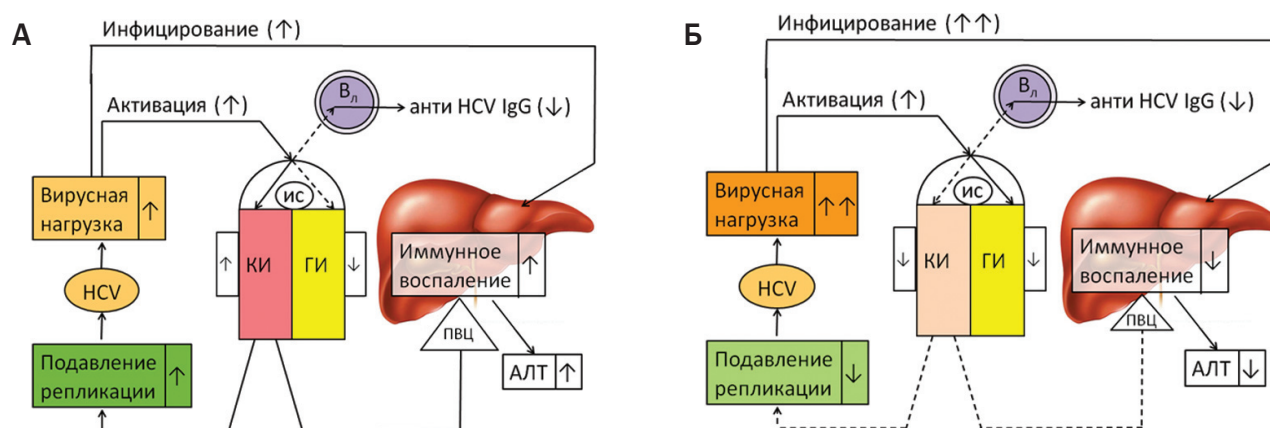


Рисунок 1. Ведущие механизмы взаимодействия уровня репликации вируса (HCV), системы активности иммунного ответа и поражения гепатоцитов в I триместре (А), во II и III триместрах (Б) беременности у женщин с хроническим гепатитом С.

Примечание: ИС – иммунная система; ПВЦ – провоспалительные цитокины; АЛТ – аланинаминотрансфераза; КИ – Т-клеточный иммунитет; ГИ – гуморальный иммунитет.

Figure 1. Major mechanisms of interaction between HCV replication, immune reactivity and hepatocyte damage in the I trimester (А), in the II and III trimesters (Б) of pregnancy in women with chronic hepatitis С.

Note: ИС – the immune system; ПВЦ – pro-inflammatory cytokines; АЛТ – alanine aminotransferase; КИ – T-cell immunity; ГИ – humoral immunity.

заболевания, но одновременно по тем же механизмам может возрастать чувствительность к внутриклеточным инфекциям [20]. Хотя динамика описанных нами биохимических показателей от I к III триместру не имела признаков нарушения функции печени, однако традиционные гиперхолестеринемия и достоверное увеличение значений щелочной фосфатазы имели место (табл. 1Г). Кроме того, стимуляция провоспалительного ответа в I триместр беременности у женщин с ХГС в ранее проведенных нами исследованиях сопровождалась увеличением частоты ранних токсикозов беременности и угроз ее прерывания [21]. У беременных с ХГС родоразрешение возвращает цитокиновые взаимодействия к дородовой направленности, и тогда высокая вирусная нагрузка проявляется резким обострением процесса.

Заклучение / Conclusion

В отличие от существовавшего представления о том, что сохранение плода связано с системной имму-

нодепрессией в течение всего периода беременности, нами подтверждены единичные опубликованные данные о наличии сохраненного клеточного иммунитета на ранних сроках беременности у женщин с ХГС. Последнее, скорее всего, необходимо для эффективной имплантации трофобласта, однако выраженная провоспалительная активность ответа способна увеличить число ранних осложнений беременности.

За счет развития иммунологической толерантности в период II и III триместров беременности формируется необычное для стандартного течения ХГС расхождение показателей вирусной нагрузки и степени поражения гепатоцитов: при увеличении вирусной нагрузки отмечалось значительное снижение сывороточной активности АЛТ.

Подавление в течение всего срока беременности специфического анти-НСV гуморального иммунитета предположительно способно дополнительно стимулировать увеличение вирусной нагрузки и снижение степени иммунного поражения гепатоцитов.

Литература:

1. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. 2-е изд. СПб.: Тега, 1998. 336 с.
2. Rehmann B. Hepatitis C virus versus innate and adaptive immune responses: a tale of coevolution and coexistence. *J Clin Invest.* 2009;119(7):1745–54. DOI: 10.1172/JCI39133.
3. Ивашкин В.Т. Иммунная система и повреждения печени при хронических гепатитах В и С. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2009;19(6):4–10.
4. Chang K.M. Immune pathogenesis of viral hepatitis B and C. In: Zakim and Boyer's hepatology: a textbook of liver disease. Eds. D. Boyer, M.P. Manns, A.J. Sanyal. 6th ed. Saunders, 2012. 111–28.
5. Fahey L.M., Brooks D.G. Opposing positive and negative regulation of T cell activity during viral persistence. *Curr Opin Immunol.* 2010;22(3):348–54. DOI: 10.1016/j.coi.2010.03.004.
6. Napoli J., Bishop G.A., McGuinness P.H. et al. Progressive liver injury in chronic hepatitis C infection correlates with increased intrahepatic expression of Th1-associated cytokines. *Hepatology.* 1996;24(4):759–65. DOI: 10.1002/hep.510240402.
7. Lechner F., Wong D.K., Dunbar P.R. et al. Analysis of successful immune responses in persons infected with hepatitis C virus. *J Exp Med.* 2000;191(9):1499–512. DOI: 10.1084/jem.191.9.1499.
8. Kaplan D.E. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015;44(4):735–60. DOI: 10.1016/j.gtc.2015.07.004.
9. Latt N.C., Spencer J.D., Beeby P.J. et al. Hepatitis C in injecting drug-using women during and after pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15(2):175–81. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2000.02060.x.
10. Veenstra van Nieuwenhoven A.L., Heineman M.J., Faas M.M. The immunology of successful pregnancy. *Hum Reprod Update.* 2003;9(4):347–57. DOI: 10.1093/humupd/dmg026.
11. Conte D., Fraquelli M., Prati D. et al. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology.* 2000;31(3):751–5. DOI: 10.1002/hep.510310328.
12. Mor G., Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63(6):425–33. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x.
13. Munoz-Suano A., Hamilton A.B., Betz A.G. Gimme shelter: the immune system during pregnancy. *Immunol Rev.* 2011;241(1):20–38. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01002.x.
14. Somerset D.A., Zheng Y., Kilby M.D. et al. Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25+ CD4+ regulatory T-cell subset. *Immunology.* 2004;112(1):38–43. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2004.01869.x.
15. Mor G., Cardenas I., Abrahams V. et al. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1221:80–7. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05938.x.
16. Zencius A.C. Regulatory T cells in pregnancy. *Springer Semin Immun.* 2006;28(1):31–9. DOI: 10.1007/s00281-006-0023-6.
17. Guerin L.R., Prins J.R., Robertson S.A. Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment? *Hum Reprod Update.* 2009;15(5):517–35. DOI: 10.1093/humupd/dmp004.
18. Софронова Н.Н., Цибулькин А.П., Хаертынова И.М. и др. Специфические циркулирующие иммунные комплексы у больных хронической HCV-инфекцией. *Практическая медицина.* 2015;7(92):100–5.
19. Ивашкин В.Т. Механизмы иммунной толерантности и патологии печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2008;19(2):8–13.
20. Sappenfield E., Jamieson D.J., Kourtis A.P. Pregnancy and susceptibility to infectious diseases. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2013;2013:752852. DOI: 10.1155/2013/752852.
21. Леонова Г.Ф. Клинико-эпидемиологическая характеристика хронического гепатита С у детей: Автореф. дис. канд. мед. наук. Казань, 2014. 19 с.

References:

1. Sorinson S.N. Viral hepatitis. [Virusnye gepatity]. 2-e izd. SPb.: Teza, 1998. 336 s. (In Russ.).
2. Rehmann B. Hepatitis C virus versus innate and adaptive immune responses: a tale of coevolution and coexistence. *J Clin Invest.* 2009;119(7):1745–54. DOI: 10.1172/JCI39133.
3. Ivashkin V.T. The immune system and liver damage in chronic hepatitis B and C. [Immunnaya sistema i povrezhdeniya pecheni pri hronicheskikh gepatitah V i S]. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2009;19(6):4–10. (In Russ.).

4. Chang K.M. Immune pathogenesis of viral hepatitis B and C. In: Zakim and Boyer's hepatology: a textbook of liver disease. Eds. D. Boyer, M.P. Manns, A.J. Sanyal. 6th ed. Saunders, 2012. 111–28.
5. Fahey L.M., Brooks D.G. Opposing positive and negative regulation of T cell activity during viral persistence. *Curr Opin Immunol.* 2010;22(3):348–54. DOI: 10.1016/j.coi.2010.03.004.
6. Napoli J., Bishop G.A., McGuinness P.H. et al. Progressive liver injury in chronic hepatitis C infection correlates with increased intrahepatic expression of Th1-associated cytokines. *Hepatology.* 1996;24(4):759–65. DOI: 10.1002/hep.510240402.
7. Lechner F., Wong D.K., Dunbar P.R. et al. Analysis of successful immune responses in persons infected with hepatitis C virus. *J Exp Med.* 2000;191(9):1499–512. DOI: 10.1084/jem.191.9.1499.
8. Kaplan D.E. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015; 44(4):735–60. DOI: 10.1016/j.gtc.2015.07.004.
9. Latt N.C., Spencer J.D., Beeby P.J. et al. Hepatitis C in injecting drug-using women during and after pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15(2):175–81. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2000.02060.x.
10. Veenstra van Nieuwenhoven A.L., Heineman M.J., Faas M.M. The immunology of successful pregnancy. *Hum Reprod Update.* 2003;9(4):347–57. DOI: 10.1093/humupd/dmg026.
11. Conte D., Fraquelli M., Prati D. et al. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology.* 2000;31(3):751–5. DOI: 10.1002/hep.510310328.
12. Mor G., Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63(6):425–33. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x.
13. Munoz-Suano A., Hamilton A.B., Betz A.G. Gimme shelter: the immune system during pregnancy. *Immunol Rev.* 2011;241(1):20–38. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01002.x.
14. Somerset D.A., Zheng Y., Kilby M.D. et al. Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25+ CD4+ regulatory T-cell subset. *Immunology.* 2004;112(1):38–43. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2004.01869.x.
15. Mor G., Cardenas I., Abrahams V. et al. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1221:80–7. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05938.x.
16. Zenclussen A.C. Regulatory T cells in pregnancy. *Springer Semin Immun.* 2006;28(1):31–9. DOI: 10.1007/s00281-006-0023-6.
17. Guerin L.R., Prins J.R., Robertson S.A. Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment? *Hum Reprod Update.* 2009;15(5):517–35. DOI: 10.1093/humupd/dmp004.
18. Sofronova N.N., Tsibulkin A.P., Khaertynova I.M. et al. Specific circulating immune complexes in patients with chronic HCV-infection. [Специфические циркулирующие иммунные комплексы у больных хронической HCV-инфекцией]. *Prakticheskaya medicina.* 2015;7(92):100–5. (In Russ.).
19. Ivashkin V.T. Mechanisms of immune tolerance and liver disease. [Механизмы иммунной толерантности и патологии печени]. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2008;19(2):8–13. (In Russ.).
20. Sappenfield E., Jamieson D.J., Kourtis A.P. Pregnancy and susceptibility to infectious diseases. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2013;2013:752852. DOI: 10.1155/2013/752852.
21. Leonova G.F. Clinical and epidemiological characteristics of chronic hepatitis C in children. [Клинико-эпидемиологическая характеристика хронического гепатита С у детей]. Avtoref. dis. kand. med. nauk. Kazan', 2014. 19 s. (In Russ.).

Сведения об авторах:

Цибулькин Анатолий Павлович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической лабораторной диагностики КГМА – филиал ФГБОУ ВО ДПО «РМАНПО» МЗ РФ. Тел.: +7(843)2333472. E-mail: kldkgma@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0946-4368>.

Хаертынова Илсияр Мансуровна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней КГМА – филиал ФГБОУ ВО ДПО «РМАНПО» МЗ РФ. Тел.: +7(843)2678117. E-mail: i.khaertynova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5347-4670>.

Леонова Гульнара Фоатовна – ассистент кафедры инфекционных болезней КГМА – филиал ФГБОУ ВО ДПО «РМАНПО» МЗ РФ. Тел.: +7(843)2678095. E-mail: gul-mir@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4168-8342>.

Мальцева Лариса Ивановна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии КГМА – филиал ФГБОУ ВО ДПО «РМАНПО» МЗ РФ. Тел.: +7(905)3144051. E-mail: laramalc@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4380-4522>.

About the authors:

Anatoliy P. Tsibulkin – MD, PhD, Professor, Head of Department of Clinical Laboratory Diagnostics, KSMA – branch of RMACPE HM of RF. Tel.: +7(843)2333472. E-mail: kldkgma@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0946-4368>.

Ilsiyar M. Khaertynova – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, KSMA – branch of RMACPE HM of RF. Tel.: +7(843)2678117. E-mail: i.khaertynova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5347-4670>.

Gulnara F. Leonova – Assistant, Department of Infectious Diseases, KSMA – branch of RMACPE HM of RF. Tel.: +7(843)2678117. E-mail: gul-mir@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4168-8342>.

Larisa I. Maltseva – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, KSMA – branch of RMACPE HM of RF. Tel.: +7(905)3144051. E-mail: laramalc@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4380-4522>.

Послеродовая анальная инконтиненция

А.Л. Петрушин, А.В. Прялухина

ГБУЗ Архангельской области «Карпогорская центральная районная больница»;
Россия, 164600 Архангельская область, село Карпогоры, ул. Ленина, д. 47

Для контактов: Александр Леонидович Петрушин, e-mail: petrushin.59@mail.ru

Резюме

Послеродовая анальная инконтиненция (АИ) является комплексной патологией, развивается в основном у молодых женщин и негативно влияет на их социальную и профессиональную активность. **Цель** настоящего обзора: обобщение и систематизация имеющихся литературных данных и представление современных взглядов на этиологию, патогенез, диагностику и лечение послеродовой АИ. Распространенность послеродовой АИ варьирует от 13 до 39 %. Факторами риска являются вагинальные роды, использование инструментальных методов, возраст, индекс массы тела более 30, разрывы промежности в родах, наличие инконтиненции во время беременности и курение. Роль эпизиотомии в развитии инконтиненции продолжает дискутироваться, ряд авторов отмечают высокий риск срединной эпизиотомии по сравнению со срединно-латеральной. Диагностика АИ в основном базируется на анамнестических данных и данных клинического обследования. Из визуализирующих методов наиболее ценным является эндоанальное УЗИ. Лечение АИ следует начинать с диеты и медикаментозной терапии, направленных на регуляцию стула. Эффективность различных лечебных программ, направленных на укрепление мышц тазового дна и анальных сфинктеров, неоднозначна и нуждается в дальнейшем изучении. Хирургическое лечение показано при отсутствии эффекта от консервативной терапии, наиболее распространенными методами являются сфинктеропластика и электронейромодуляция ветвей крестцового сплетения. Первичная профилактика послеродовой АИ направлена на исключение или уменьшение факторов риска. Внедрение обучающих программ для акушеров позволяет значительно уменьшить количество разрывов промежности и их тяжесть, а также сократить использование акушерских щипцов. Вторичная профилактика касается выбора способа первичных и последующих родов у пациенток с повышенным риском.

Ключевые слова: послеродовая анальная инконтиненция, анальное недержание, повреждения анальных сфинктеров, послеродовые осложнения, анальная дисфункция

Статья поступила: 24.10.2018; **в доработанном виде:** 16.12.2019; **принята к печати:** 20.03.2019.

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: Петрушин А.Л., Прялухина А.В. Послеродовая анальная инконтиненция. Акушерство, гинекология и репродукция. 2019;13(1):50–62. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.1.050-062.

Postpartum anal incontinence

Alexander L. Petrushin, Anastasiya V. Pryalukhina

Karpogory Central Regional Hospital;
47 Lenina St., Karpogory, Arkhangelsk Region 164600, Russia

Corresponding author: Alexander L. Petrushin, e-mail: petrushin.59@mail.ru

Abstract

Postpartum anal incontinence is a complex disorder that develops mainly in young women and negatively affects their social and professional activity. The **aim** of this review is to summarize the available literature and current concepts on the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of postpartum anal incontinence. The prevalence of postpartum anal incontinence varies from 13 to 39 %. The risk factors include vaginal delivery, the use of instrumental methods, age, body mass index > 30, delivery-associated perineal tears, incontinence during pregnancy and smoking. The role of episiotomy in anal incontinence is not clear, some authors note a high risk of median episiotomy compared with mid-lateral one. Diagnosis of anal incontinence is mainly based on clinical examination and history data. The most informative imaging modality is endoanal ultrasound. Treatment of anal incontinence should begin with diet correction and medications for stool control. The efficacy of various treatment programs directed to strengthening the pelvic floor and anal sphincter muscles is controversial and needs further study. Surgical treatment is indicated if the conservative therapy is unsuccessful; the most common methods are sphincteroplasty and electroneuromodulation of the sacral plexus branches. Primary prevention measures for postpartum anal incontinence should focus on eliminating or reducing the risk factors. Special training programs for obstetricians can significantly reduce the number of perineal tears and their severity, as well as reduce the need in obstetric forceps. Secondary prevention steps include the correct choice of the first and subsequent deliveries in women with an increased risk.

Key words: postpartum anal incontinence, anal incontinence, anal sphincter injuries, postpartum complications, anal dysfunction

Received: 24.10.2018; in the revised form: 16.12.2019; accepted: 20.03.2019.

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: Petrushin A.L., Pryalukhina A.V. Postpartum anal incontinence. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(1):50–62. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.1.050-062.

Введение / Introduction

Послеродовая анальная инконтиненция (АИ) является комплексной патологией, она развивается в основном у молодых женщин, негативно влияя на их социальную и профессиональную активность. Психологические составляющие проблемы, стеснительность и неудобства часто доминируют над физическими страданиями, отмечается выраженная ассоциация между инконтиненцией и тяжелыми формами депрессии [1, 2]. Экономический ущерб от АИ ежегодно оценивается в 11 млрд долларов США [3, 4]. Интимный характер проблемы часто не позволяет

женщинам признаться в ее существовании: лишь 10–30 % пациенток сообщают медицинским работникам о наличии у них АИ, что ведет к запоздалой диагностике и несвоевременному началу лечения [2]. В свою очередь медицинские работники в основном неохотно расспрашивают о данной проблеме не только из-за ее интимного характера, но и из-за недостатка клинического опыта и знаний по ее решению. Так, лишь 54 % медицинских работников интересуются жалобами пациенток на инконтиненцию, из них 40 % убеждены, что при ней эффективно лишь оперативное лечение [2].

Гормональные изменения во время беременности в комбинации с давлением от возрастающего веса плода, плаценты и матки оказывают выраженное и долговременное влияние на нейромускулярную функцию мышц тазового дна [5]. Во время родов запирающий аппарат прямой кишки, находящийся в непосредственной близости от родовых путей, может испытывать значительные нагрузки [6]. После родов ослабление функций мышц тазового дна наблюдается у каждой второй женщины [7]. Медицинские вмешательства на родовых путях могут также осложняться акушерскими повреждениями анального сфинктера. Все эти факторы в конечном итоге способны провоцировать развитие послеродовой АИ.

Проблема послеродовой анальной недостаточности в отечественной медицинской литературе освещена крайне недостаточно: имеются лишь разрозненные ретроспективные исследования, посвященные частным вопросам диагностики и лечения АИ.

Целью настоящего обзора явилось обобщение и систематизация имеющихся литературных данных и представление современных взглядов на этиологию, патогенез, диагностику и лечение послеродовой АИ.

Поиск литературных источников был выполнен по базам данных PUBMED, PUBMED Central, Google Scholar и E-Library по ключевым словам: *anal incontinence, fecal incontinence, postpartum anal incontinence, obstetric anal sphincter injury, perineum laceration, anal sphincter tear, l'incontinence anale, l'incontinence fécale*, а также по их русским аналогам. В исследование включены источники на русском, английском и французском языках (полнотекстовые статьи и рефераты статей), содержащие информа-

цию об эпидемиологии, клинике, диагностике, лечебной тактике и профилактике послеродовой АИ. Выборка источников в основном ограничивалась 2000–2018 гг. Материалы, опубликованные ранее 2000 г., включали в обзор, если они содержали принципиально важные данные, не отраженные в позднейших публикациях. Из исследования исключены рефераты статей, не содержащие конкретной информации по описываемой проблеме.

Классификация / Classification

Согласно определению Международного общества по изучению континенции (ICS), анальной инконтиненцией является отмечаемое пациентом самопроизвольное выделение газов, жидкого или оформленного кала, вызывающее гигиенические и социальные последствия [8]. По данным большинства исследователей, АИ гораздо чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Среди различных причин анальной инконтиненции послеродовая АИ составляет 25,8 % [9]. У 3,5 % женщин АИ сочетается с недержанием мочи [10, 11]. Наиболее распространенными классификациями АИ являются шкалы Wexner и St. Mark's hospital. Обе они построены на субъективных данных пациентов (жалобах и данных анамнеза) [5]. Шкала Wexner представлена в **таблице 1**.

Шкала St. Mark's hospital сходна со шкалой Wexner, однако в ней все признаки оцениваются за последние 4 нед, а также добавлен ряд дихотомических переменных: использование гигиенических прокладок и закрепляющих препаратов оценивается по принципу да/нет в 2 балла при положительном ответе, в 4 балла оценивается невозможность в течении 15 мин сдерживать позыв к дефекации [5].

Таблица 1. Шкала Wexner [5].

Table 1. Wexner scores [5].

Тип инконтиненции Type of incontinence	Частота (баллы) Scores				
	Никогда Never	Редко Rarely	Иногда Sometimes	Обычно Usually	Всегда Always
Твердый кал Hard stool	0	1	2	3	4
Жидкий кал Liquid stool	0	1	2	3	4
Газы Gases	0	1	2	3	4
Использование прокладок Use of absorbent pads	0	1	2	3	4
Изменения образа жизни Lifestyle change	0	1	2	3	4

Примечание: редко – реже 1 раза в месяц; иногда – от 1 раза в неделю до 1 раза в месяц; обычно – от 1 раза в день до 1 раза в неделю; всегда – несколько раз в день.

Note: rarely – less than once a month; sometimes – from once a week to once a month; usually – from once a day to once a week; always – several times a day.

Распространенность / Prevalence

Анальной инконтиненцией в той или иной степени страдают до 20 % женщин в возрасте старше 30 лет [12]. Среди женщин в возрасте старше 45 лет в течение последнего года АИ отмечали 20 %, а в течение последнего месяца – 9,5 % респонденток [13]. Данные о распространенности послеродовой АИ крайне вариabельны и зависят от сроков исследования. Гетерогенность данных в разных исследованиях объясняется также различием в определении понятия инконтиненции, различными когортами пациенток, включенных в исследования, различными методами оценки, вариabельностью используемых анкет и различиями в тяжести учитываемой инконтиненции [5, 8]. Через 6 нед после родов явления АИ наблюдали у 13–38 % первородящих и у 23–39 % повторно рожавших женщин [14, 15], через 3 мес после родов – от 0,7 до 29 % [16–18], через 1 год и более – от 3 до 39 % [19, 20]. По данным проспективного продольного исследования С. MacArthur и соавт., через 3 мес после родов недержание кала отмечали 9,6 % пациенток, недержание газов – 45,3 %. Среди первородящих недержание кала отмечали 9 %, среди повторно рожавших – 10,1 % ($p = 0,1$). Недержание газов в те же сроки отметили 43,4 % первородящих и 46,7 % повторно рожавших ($p = 0,004$). Через 6 лет в той же когорте первородящих недержание кала наблюдали у 8,8 %, повторно рожавших – у 12,1 % ($p = 0,002$) [21]. Однако по данным других исследований, впервые выявленная АИ у первородящих и повторно рожавших встречается примерно с одинаковой частотой [22]. В настоящее время не существует продолжительных проспективных исследований (за 20–30-летний период), точно отвечающих на вопрос об эволюции анального недержания. Клинический опыт и ряд ретроспективных исследований свидетельствуют в пользу уменьшения его частоты и выраженности в течение нескольких месяцев после родов. Однако, возможно, последующие травматичные роды усугубляют имеющееся повреждение, делая его необратимым, и именно роды являются причиной АИ, наблюдаемой у пожилых женщин [1].

Факторы риска / Risk factors

Среди факторов риска развития послеродовой АИ называют вагинальные роды, использование акушерских щипцов и вакуум-экстракции плода, возраст, индекс массы тела более 30, разрывы промежности в родах, наличие инконтиненции во время беременности, курение.

В системном обзоре S.J. Pretlove и соавт. (18 включенных исследований с общим числом 12237 пациенток) представлены данные о влиянии способа родоразрешения и использования инструментальных методов на частоту инконтиненции через 1 год после родов. По данным авторов, отношение шансов (ОШ) развития инконтиненции при родах через естественные родовые пути по сравнению с кесаревым сече-

нием составило 1,32 при 95 % доверительном интервале (ДИ) = 1,04–1,68 ($p = 0,02$). Использование инструментальных методов по сравнению с нормальными родами характеризовалось увеличением шансов развития АИ (ОШ 1,47; ДИ = 1,22–1,78; $p < 0,001$). Использование акушерских щипцов также повышало риск развития АИ (ОШ 1,5; ДИ = 1,19–1,89; $p < 0,0006$) [23]. В проспективном продольном исследовании С. MacArthur и соавт., включавшем опрос 7872 пациенток через 6 лет после родов (удельный вес ответивших – 54 %), при мультивариантном анализе независимыми факторами риска развития АИ у первородящих признаны использование акушерских щипцов (ОШ 2,5; ДИ = 1,37–4,59) и возраст матери более 25 лет (25–29 лет: ОШ 2,61; ДИ = 1,07–6,37; 30–35 лет: ОШ 6,0; ДИ = 2,42–14,79; более 35 лет: ОШ 6,0; ДИ = 1,85–19,45) [21]. По данным проспективного исследования J. Pollack и соавт., включившего 349 пациенток, при наличии инконтиненции через 9 мес после родов ее риск через 5 лет после родов увеличивается в 4,3 раза. Также в данном исследовании факторами риска АИ признаны возраст (ОШ 1,1; ДИ = 1,0–1,2), наличие полных разрывов промежности во время первых родов (ОШ 2,3; ДИ = 1,1–5,0) и предшествовавшие роды (ОШ 2,4; ДИ = 1,1–5,6) [24]. Согласно системному обзору и метаанализу А. La Cross и соавт., опубликованному в 2015 г., разрывы промежности 3–4 степени признаны факторами риска АИ в 9 включенных в обзор исследованиях, не признаны – в 7 исследованиях; однако совокупный риск развития АИ после разрывов промежности 3–4 степени, по данным обзора, составил 2,66 (ДИ = 1,77–3,98). В 4 исследованиях, включенных в обзор и посвященных изучению риска АИ после разрывов 3–4 степени, частота АИ после разрывов составила от 11 до 53 %, без разрывов – от 0 до 11 % (p от 0,02 до $< 0,001$) [25]. В проспективном обсервационном исследовании J.M. Guise и соавт. было проведено анкетирование 8774 пациенток в срок от 3 до 6 мес после родов. Индекс массы тела более 30 ассоциировался с увеличением риска недержания кала (ОШ 1,7; ДИ = 1,37–2,11). Другими факторами риска по данным того же исследования были использование акушерских щипцов (ОШ 1,66; ДИ = 1,1–2,5; $p = 0,02$), предшествовавшие полные разрывы промежности (ОШ 2,31; ДИ = 1,61–3,32; $p < 0,001$) и активное курение (ОШ 1,85; ДИ = 1,46–2,35; $p < 0,001$) [16]. В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) М. Fitzpatrick и соавт., включившем 120 пациенток, сравниваются результаты использования вакуум-экстрактора и акушерских щипцов. По данным авторов, при использовании щипцов повреждения сфинктера до 3 степени наблюдали у 16 %, при использовании вакуум-экстрактора – у 7 % пациенток. Явления АИ через 3 мес после родов отмечены после щипцов у 59 %, после вакуум-экстракции – у 33 % пациенток (отношение рисков – ОР – 2,8; ДИ = 1,41–5,88; $p = 0,006$) [26]. По данным исследо-

вания Н.Н. Johannessen и соавт., у большинства первородящих с последующей АИ ее признаки присутствовали во время беременности: 22 % первородящих имели признаки АИ во время беременности, из них эти признаки сохранялись у 1/3 через 6 и 12 мес после родов. Среди первородящих, не имевших этих признаков, АИ после родов развивалась лишь у 8 %. В этом же исследовании единственным фактором риска АИ признан задний вид рождающегося ребенка (ОШ 1,8; ДИ = 1,0–3,4) [27].

Роль эпизиотомии в развитии АИ до настоящего времени является предметом дискуссий. По мнению L. Abramowitz, срединная эпизиотомия не предохраняет промежность от повреждения, в то время как срединно-латеральная может помочь избежать неконтролируемого и трудно восстанавливаемого разрыва [1]. Срединная эпизиотомия увеличивает риск АИ в 5,5 раз [1]. В исследовании L.B. Signorello и соавт. указывается, что разрывы промежности провоцируют АИ в 3 раза реже, чем срединная эпизиотомия [28]. По данным J. van Bavel и соавт., срединно-латеральная эпизиотомия позволяет сократить частоту разрывов сфинктера при использовании щипцов в 10 раз, а при вакуум-экстракции – в 5 раз [29]. С другой стороны, в системном обзоре A. La Cross и соавт. из 12 исследований, посвященных риску эпизиотомии в развитии АИ, в двух признается риск, а в остальных десяти – не признается. Авторы обзора сообщают о выраженной гетерогенности включенных исследований в плане неопределенности во многих из них характера эпизиотомии (срединная или срединно-латеральная), ее глубины и протяженности; тем не менее совокупный риск развития инконтиненции после эпизиотомии, по данным авторов обзора, составляет 1,74 (ДИ = 1,28–2,38). Авторы рекомендуют с осторожностью относиться к эпизиотомии и не использовать ее в качестве рутинной процедуры [25]. По мнению ряда исследователей, однократная эпизиотомия, выполняемая обоснованно (при появлении головки ребенка, когда промежность настолько истончена, что грозит разорваться без соответствующего контроля), способна трансформировать неконтролируемый разрыв в контролируемую рану, сохраняя таким образом целостность наружного сфинктера [22].

Этиология и патогенез / Etiology and pathogenesis

Существует несколько механизмов, ответственных за развитие послеродовой АИ. Основными из них являются разрыв анального сфинктера и повреждение pudendального нерва, обеспечивающего иннервацию поверхностного, наружного сфинктеров и пуборектальной мышцы [1].

Пудендальный (срамной) нерв является билатеральным сенсомоторным нервом и исходит из корешков крестцового сплетения S2, S3 и S4. По данным проспективного исследования S.J. Snooks и соавт., у женщин, рожавших естественным путем, латентный

период сократимости пудендального нерва был значительно продолжительнее, чем у рожавших путем кесарева сечения и в контрольной группе нерожавших. В группах с кесаревым сечением и нерожавших результаты были идентичными. Через 2 мес после родов разница в продолжительности латентного периода у рожавших вагинальным путем и нерожавших или рожавших путем кесарева сечения исчезает. Однако через 5 лет после родов вновь выявляется его значительное повышение у рожавших по сравнению с нерожавшими. Также вновь становится заметным снижение произвольной сократительной способности сфинктера [30]. По данным А.Н. Sultan и соавт., вагинальные роды могут сопровождаться повреждениями пудендального нерва, которые у 2/3 родильниц являются транзиторными, а у 1/3 – персистирующими [15]. Перманентная дисфункция пудендального нерва ведет к снижению тонуса мускулатуры тазового дна, провоцируя развитие АИ [30]. После вторых и третьих родов признаки повреждения пудендального нерва могут кумулироваться [31, 32]. Высказывается мнение о том, что несмотря на регресс повреждений после первых родов, повторные роды усугубляют уже имевшееся повреждение, что проявляется снижением сократительной способности сфинктера в отдаленном периоде [1].

Нормальную континенцию содержимого прямой кишки обеспечивают 3 мышцы. Пуборектальная мышца имеет форму тяжа и формирует аноректальный угол в 90°, так как вне акта дефекации постоянно находится в сокращенном состоянии. Во время родов она повреждается редко, за исключением слишком глубокой эпизиотомии [1]. Разрывы промежности 3 и 4 степени по определению затрагивают наружный сфинктер и, несмотря на своевременное их восстановление, предрасполагают к АИ [1]. Необходимо отметить и возможные ошибки в диагностике степени разрывов сфинктера. По данным 20-летнего опыта исследователей из госпиталя Св. Марка, использовавших эндоанальное УЗИ до и после родов, анальные сфинктеры могут повреждаться даже при отсутствии признаков разрыва промежности [1]. В исследовании V. Andrews и соавт. пациентки сразу после родов обследовались акушеркой и акушером-гинекологом, затем повторно старшим акушером. Акушерки ошиблись в диагностике разрывов сфинктера в 87 % случаев (26 из 30), акушеры – в 28 % (8 из 29) [33]. По данным Х.Н. Мусаева и соавт., разрывы промежности 1–2 степени в отдаленном периоде также могут сопровождаться ослаблением сократительной способности анального сфинктера [34]. Данные ряда исследований свидетельствуют о наличии значительного количества скрытых послеродовых разрывов сфинктера, которые в кратковременной перспективе могут не проявляться клинически, но впоследствии являться факторами риска развития АИ. Клинически выявленные разрывы сфинктера выявляются в 0,6–11 %, скрытые присутствуют в 21–35 % вагинальных родов [35–38].

Результаты первичного восстановления сфинктера после разрывов промежности не являются удовлетворительными, особенно в отдаленном периоде. Первичное восстановление в долгосрочной перспективе позволяет предотвратить развитие АИ лишь в 39–44 % случаев [25, 39]. Признаки АИ через 6 мес после разрыва промежности и восстановления сфинктера сохранялись у 36,1 % пациенток, выраженные признаки – у 8,7–19,4 % пациенток, при этом различий в способах восстановления (прямое ушивание или дубликатура) не выявлено [40, 41]. Особо удручающие результаты представлены в исследовании Х.Н. Мусавея и соавт.: у 75 % пациенток после первичного восстановления разрывов 3 степени развились раневые инфекционные осложнения, через 6 мес проявления АИ различной выраженности имелись у 8 из 10 пациенток [34].

Диагностика / Diagnostics

Клиническое обследование пациенток с послеродовой АИ должно выполняться целенаправленно и в полном объеме; в первую очередь оно включает анамнестические данные (элементы классификационных шкал, данные о предшествовавшей патологии), осмотр анального края (исчезновение радиальных складок, гипопигментация ануса, рубцы промежности и т. д.), ректальный осмотр (исследование тонуса сфинктера в покое и при произвольном сокращении, наличие ректоцеле), аноскопия (ассоциированная патология анального канала) и ректоскопия (старые повреждения кишки, наличие копростазов, тип кала и т. д.) [1, 42]. При клиническом обследовании следует выполнить осмотр как заднего (кольпоцеле), так и переднего (цистоцеле) отдела промежности [1, 43]. Клиническое обследование, как правило, позволяет составить представление о причинах и тяжести послеродовой АИ. По мнению V. Vitton и соавт., инструментальные методы следует использовать только при отсутствии эффективности от медикаментозной терапии и лечебной гимнастики [43]. Аноректальная манометрия может быть полезной при подозрении на аноректальный асинхронизм (парадоксальное сокращение сфинктеров и пуборектальной мышцы во время акта дефекации), что требует специальных методов реабилитации [1]. Эндоанальное УЗИ позволяет выявить дефекты наружного и внутреннего сфинктеров; однако следует учитывать, что одно лишь наличие дефектов не определяет АИ, они могут наблюдаться и у бессимптомных пациентов [42]. Тем не менее в большинстве случаев степень поражения, определяемая по УЗИ, коррелирует с тяжестью симптоматики и оценкой АИ по классификационным шкалам [44]. Эндоскопическое исследование, как правило, не дает дополнительной информации, влияющей на диагностику и дальнейшую лечебную тактику при послеродовой АИ. Оно показано при наличии симптоматики, исходящей из вышележащих отделов толстой кишки, например, при сопутствующей диарее, выделении из прямой

кишки слизи или крови [45]. Эффективность других визуализирующих исследований (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) в диагностике послеродовой АИ является противоречивой и не имеет существенных преимуществ перед эндоанальным УЗИ [42].

Лечение / Treatment

Лечебными методами первой линии при послеродовой АИ считаются диета и медикаментозная терапия [42]. В ежедневном рационе следует ограничить или исключить сладости, острую, жареную пищу, продукты, содержащие кофеин, и молочнокислые продукты [27]. Согласно рекомендациям Американского Общества Колоректальных хирургов, одно лишь соблюдение диеты позволяет получить эффект у 22–54 % пациентов [42]. Одним из препаратов, способствующих нормализации стула, является лоперамид. В Кокрановском обзоре, включившем 16 рандомизированных и нерандомизированных исследований с общим количеством 558 пациентов, отмечено, что использование лоперамида позволило снизить частоту эпизодов фекальной инконтиненции по сравнению с плацебо ($p < 0,05$). Наиболее частыми побочными эффектами лоперамида являлись запоры, головные боли, боли в животе и тошнота [47]. Статистически значимое увеличение тонуса сфинктера в покое и смягчение симптоматики АИ по сравнению с группой плацебо отмечено при местном использовании фенилэфрин геля [48].

Кроме этого, существуют реабилитационные программы, осуществляемые под руководством специалистов (кинезотерапевтов, методистов, акушеров и медицинских сестер) и формирующиеся в соответствии с результатами обследования [1]. Во Франции действует специальная программа «реабилитации промежности» (reeducation du périnée) – комплекс мероприятий, направленных на восстановление тонуса мышц промежности и ее функции. Программа складывается из лечебной физкультуры по укреплению мышц промежности и брюшной стенки (упражнения с напряжением соответствующих мышц в сочетании с дыхательной гимнастикой), анальной и вагинальной гимнастики, массажа, электростимуляции токами низкой частоты [1]. Эффективность данной программы подтверждена в РКИ Н. Damon и соавт., включившем 157 пациенток (77 основной группы и 89 группы сравнения): спустя 4 мес результаты основной группы в плане частоты стула, способности сдерживать позыв к дефекации и анальных подтеканий были значительно лучше, чем контрольной ($p = 0,021$) [49]. В других РКИ, посвященных эффективности использования лечебной гимнастики, исследуется как анальная, так и мочева инконтиненция. В исследовании С.М. Glazener и соавт., включившем 371 пациентку, АИ в основной группе наблюдали у 16,3 %, в группе сравнения – у 15,1 % женщин. В основной группе пациентки выполняли гимнастику для мышц промежности и малого

таза (быстрые и медленные сокращения 80–100 раз в день). Через 12 мес после родов явления АИ в основной группе наблюдали у 4,4 %, в контрольной – у 10,5 % пациенток ($p = 0,01$) [50]. По данным РКИ Н.Н. Johannessen и соавт., индивидуальная программа укрепления мышц таза под руководством методиста позволила у пациенток основной группы снизить среднее количество баллов по шкале St. Mark на 2,1 балла по сравнению с контрольной группой ($p = 0,04$) [6]. Существует также ряд ретроспективных исследований, опубликованных в 2008–2012 гг., свидетельствующих в пользу мероприятий, направленных на восстановление мышц промежности [49]. В то же время имеются и противоположные данные. Так, согласно данным РКИ P.D. Wilson и G.P. Herbison, через 12 мес не выявлено различий в частоте проявлений АИ в основной группе, пациентки которой выполняли ежедневные упражнения по сокращению промежности с использованием специальных приспособлений, и в контрольной группе (22 % в основной группе и 22 % в контрольной; $p = 0,9$) [51]. По данным РКИ С. Peirce и соавт., включившем 120 женщин (30 человек в основной группе и 90 – в контрольной), через 3 мес не выявлено различий в тоне сфинктера в покое и при сокращении, а также в оценке АИ по шкале Wexner (p от 0,1 до 0,8) [52]. Оценку эффективности лечебной гимнастики в комплексной лечебной программе затрудняет гетерогенность использованных комплексов, а также разнородность представленных в различных исследованиях групп пациенток [8]. По заключению Кокрановского обзора С. Norton и J.D. Cody, гетерогенность исследований и методологические погрешности не позволяют сделать окончательное заключение по эффективности предлагаемых программ реабилитации. Проблема нуждается в дальнейшем исследовании [53].

Еще одним способом консервативной терапии АИ является использование анальных пробок. По данным Кокрановского обзора M. Deutekom и A.C. Dobben, пробки позволяют добиться псевдоконтиненции у 35,5 % пациентов [54]. Однако по данным других исследователей, анальные пробки вызывают дискомфорт, связанный с чувством инородного тела, смещением и боязнью выпадения у 10–33 % пациентов [55]. Исследований, посвященных эффективности консервативной терапии при дефектах сфинктера, а также сравнительных исследований эффективности консервативных и хирургических методов лечения послеродовой АИ до настоящего времени нет.

Показанием к хирургическому лечению является неэффективность консервативной, в том числе и медикаментозной терапии; выбор способа вмешательства зависит от механизма АИ и степени поражения анальных сфинктеров. Прогностическое значение имеет не только качество восстановления сфинктера, но и функциональное состояние вышележащих отделов кишечника [8, 56]. В настоящее время используют следующие хирургические модальности:

- восстановление анального сфинктера – сфинктеропластика;
- периаанальная мышечная пластика;
- внутрисфинктерные и подслизистые инъекции объемных препаратов;
- нейромодуляция;
- искусственный сфинктер;
- антеградная ирригация толстой кишки;
- постоянная колостомия [8, 42, 43].

Сфинктеропластика является хирургическим методом первой линии при наличии определяемого поражения сфинктеров [8]. После акушерских разрывов она рекомендуется не ранее 6 мес во избежание нестойкости, связанной с местными инфекционными процессами [8, 57]. Эффективность различных методов сфинктеропластики (сшивание «конец в конец» или по типу дубликатуры) существенно не различается [58]. Некоторые авторы при обширных дефектах сфинктера используют разгрузочную колостому, которую закрывают через месяц [59], но в других исследованиях эта методика оспаривается [43]. Непосредственные результаты сфинктеропластики вполне удовлетворительные, эффективность ее составляет 69–90 %; однако с течением времени эффективность значительно снижается и через 4–5 лет составляет лишь 10–40 % [42, 60, 61]. Повторная сфинктеропластика после неудачи первой не рекомендуется [42].

Периаанальная мышечная пластика представляет собой создание вокруг ануса мышечной манжеты, в основном используется перемещение *m. gluteus maximus* и *m. gracilis* [8, 57]. Эффективность данной методики колеблется от 60 до 80 % и снижается в течение 4–5-летнего периода [62]. В связи с техническими трудностями выполнения и значительной вероятностью осложнений (ишемия и некроз перемещенной мышцы, затруднения при дефекации, несмотря на восстановление континенции) эта методика используется редко и в основном при обширных дефектах сфинктера [8, 57].

Среди различных методик электростимуляции (нейромодуляции) наиболее известными являются нейростимуляция корешков крестцового сплетения и кожной ветви большеберцового нерва. Механизм действия данных методов остается не до конца ясным [43, 63]. Электростимуляция корешков крестцового сплетения, использовавшаяся ранее лишь при неврогенном происхождении АИ (невропатия пудендального нерва), в настоящее время стала применяться и при разрывах сфинктера, особенно если дефект сфинктера небольшой [43, 64]. Сущность методики состоит во вживлении электродов на уровне 3-го крестцового позвонка с последующей электростимуляцией. Результаты нескольких проспективных исследований, опубликованных в 2010–2013 гг., свидетельствуют о положительной динамике у 87 % пациентов, у 34 % инконтиненция полностью разрешилась [63]. В последних исследованиях показана равная эффектив-

ность сфинктеропластики и нейростимуляции, но преимущества последней в ее неинвазивном характере, а с учетом того, что сфинктеропластика теряет свою эффективность через 5 лет, нейростимуляция может стать реальной альтернативой [64]. Нейростимуляция кожной ветви большеберцового нерва является сравнительно новым методом, механизм действия которого полностью неясен. Сущность его состоит в электростимуляции ветви нерва через электрод, введенный подкожно на уровне медиальной лодыжки. Исследования по данной методике пока ограничены ретроспективными сериями и сериями случаев, по их данным эффект наблюдается в среднем у 52 % пациентов [43, 63].

Сравнительно новым методом является подслизистое и внутрисфинктерное введение объемных препаратов (силикон, карбон, декстраномер/гиалуроновой кислоты). Согласно Кокрановскому обзору Y. Maeda и соавт., при использовании последнего из перечисленных наполнителей положительный эффект через 6 и 36 мес наблюдается у 52 % пациентов [65]. Отдаленные результаты не изучены. Существуют исследования, согласно которым эффективность данного метода не отличается от плацебо [42, 43]. Французское Национальное общество колопроктологов не рекомендует использование данной методики из-за противоречивых результатов [43].

Одна из разновидностей искусственного сфинктера представлена системой из 3 баллонов, соединенных между собой трубками. Один из баллонов вживляется в окружности ануса, другой забрюшинно или в область Дугласова кармана, третий – в область мошонки или половой губы, при сжатии последнего баллона происходит перемещение части жидкости из перианального баллона в забрюшинный. Перед дефекацией часть жидкости перемещается в забрюшинный баллон, после самотеком возвращается обратно, обеспечивая таким образом пассивную континенцию. Существуют также искусственные сфинктеры в виде кольца магнитных элементов (титановых шариков с магнитным сердечником), вживляемого вокруг терминального отдела прямой кишки. Показаниями к использованию данного метода являются тяжелые поражения (деструкция) сфинктера, неэффективность предыдущих оперативных вмешательств, а также наличие пудендальной невропатии. Удовлетворительные результаты в плане улучшения качества жизни через 6 лет отмечены у 67,3 % пациентов [66]. В публикациях, посвященных данному методу, указывается на значительное число осложнений, среди которых инфекция, образование свищей и пролежней, миграция, поломка и протекание соединительных трубок [42, 63, 67].

Антеградная ирригация через мини-цекастому показана при сочетании АИ с упорными хроническими запорами. Данная методика, как и постоянная колостомия, в основном используется при тяжелых формах инконтиненции, связанной с неврологическими расстройствами [8].

Профилактика / Prophylaxis

Первичная профилактика послеродовой АИ направлена прежде всего на исключение или уменьшение факторов риска. По данным объединенного регистра Норвегии, Швеции, Дании и Финляндии, содержащем сведения о 574175 родах, в последней из перечисленных стран наблюдалась наиболее низкая частота разрывов промежности (0,7–1,0 % против 4,2 и 2,3 % в других странах) [68]. Именно в Финляндии была внедрена программа профессиональной подготовки по данной тематике. По данным того же исследования, внедрение данной программы в Норвегии также позволило значительно снизить частоту разрывов (с 4,1 до 2,3 %) [68]. Кроме обучения акушеров наиболее приемлемой технике родов (с использованием манекенов или обучающих программ, позволяющих лучше понять анатомию промежности), внимание уделялось принципиальным факторам риска – щипцам и срединной эпизиотомии [1]. Сокращение использования щипцов и замена их вакуум-экстракцией, которая более безопасна, позволяет сократить частоту разрывов промежности [1]. Роль процедур, направленных на укрепление мышц промежности и таза до родов в предупреждении послеродовой АИ при отсутствии ранее перенесенных разрывов промежности, остается неясной. В РКИ S.N. Stafne и соавт. с пациентками основной группы с 20-й недели беременности проводили регулярные упражнения по укреплению мышц промежности и тазового дна (упражнения на сокращение мышц промежности, аэробика, упражнения с тоническим сокращением мускулатуры), в контрольной группе ограничивались стандартной антенатальной подготовкой. Частота АИ, включая недержание кала и газов, через 32 и 36 нед после родов в группах не различалась [69].

Вторичная профилактика касается прежде всего выбора способа первичных и последующих родов у пациенток с повышенным риском АИ. В этих случаях обычно рассматривается возможность кесарева сечения; однако необходимо учитывать, что частота осложнений после кесарева сечения достигает 2,3 %, а относительный риск материнской смертности при кесаревом сечении увеличивается в 2,6 раза по сравнению с вагинальными родами [70]. Решение необходимо принимать с учетом баланса редких, но опасных осложнений кесарева сечения и жизненно неопасных, но более распространенных последствий в виде АИ. Возможность кесарева сечения при первых родах следует предусматривать при наличии уже существующей АИ, а также предшествовавших фистулотомии, сфинктеротомии, тяжелых анальных поражениях при болезни Крона, илео- или колоанальных анастомозах и аноректальных мальформациях. При повторных родах возможность кесарева сечения следует предусматривать при наличии в первых родах разрывов сфинктера (подтверждается эндоанальным УЗИ, выполняемым в начале III триместра беременности) и транзиторной АИ [1]. В связи с отсутствием четких

доказательных рекомендаций, L. Abramowitz советует обсуждать возможность кесарева сечения с пациентками группы риска и информировать их как об опасностях развития инконтиненции, так и об опасностях и осложнениях, связанных с кесаревым сечением. Группа риска, по мнению автора, включает следующие состояния:

- предшествующие колопроктологические вмешательства по поводу АИ, аноректальных мальформаций, аноректальные и илеоректальные анастомозы, фистулотомии, сфинктеротомии и т. д.;
- предшествующие тяжелые аноректальные поражения при болезни Крона;
- доказанная АИ;
- первые травматичные роды (щипцы с ассоциированным разрывом сфинктера, подтвержденным при эндоанальном УЗИ; разрывы промежности 2 степени и более; транзиторная АИ после первых родов);
- выраженные дефекты сфинктера, выявленные при эндоанальном УЗИ [1].

Заключение / Conclusion

Таким образом, распространенность послеродовой АИ при оценке через 6 нед – 3 мес после родов варьирует от 13 до 39 %. Факторами риска ее развития большинством авторов признаются вагинальные роды, использование акушерских щипцов и вакуум-экстракции плода, возраст, индекс массы тела более 30, разрывы промежности в родах, наличие инконтиненции во время беременности и курение. Роль эпизиотомии в развитии инконтиненции продолжает дискутироваться, ряд авторов отмечают высокий риск срединной эпизиотомии по сравнению с срединно-латеральной. Вопрос о роли эпизиотомии в развитии АИ нуждается в дальнейшем изучении. Основными механизмами развития послеродовой инконтиненции считаются повреждения анальных сфинктеров и пудендального нерва. Результаты первичного восстановления анального сфинктера в настоящее время далеки от удовлетворительных и позволяют предупредить развитие АИ лишь в 39–44 % случаев.

Диагностика АИ в основном базируется на анамнестических данных и данных клинического обследования. Из визуализирующих методов наиболее ценным является эндоанальное УЗИ, позволяющее определить наличие и протяженность повреждения анальных сфинктеров.

Литература:

1. Abramowitz L. Complications anales durant la grossesse et le post-partum. *POST U.* 2014;1–10. Available at: <http://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2014/complications-anales-durant-la-grossesse-et-le-post-partum-1re-partie-incontinence-anales>.
2. Meyer I., Richter H.E. Impact of fecal incontinence and its treatment on quality of life in women. *Women Health (Lond.)*. 2015;11(2):225–38. DOI: 10.2217/WHE.14.66.
3. Costilla V.C., Foxx-Orenstein A.E., Mayer A.P., Crowell M.D. Office-based management of fecal incontinence. *Gastroenterol Hepatol.*

Лечение АИ следует начинать с диеты и медикаментозной терапии, направленных на регуляцию стула. Эффективность различных лечебных программ, направленных на укрепление мышц тазового дна и анальных сфинктеров, неоднозначна; объективной ее оценке препятствуют гетерогенность используемых лечебных комплексов и разнородность представленных групп пациенток. Роль лечебной физкультуры в восстановлении АИ нуждается в дальнейшем изучении. Хирургическое лечение послеродовой АИ показано при отсутствии эффекта от консервативной терапии. При наличии дефектов анальных сфинктеров в настоящее время оперативным вмешательством первой линии считается сфинктеропластика, однако отдаленные результаты данного вмешательства остаются не вполне удовлетворительными: эффективность через 4–5 лет снижается с 69–90 % до 10–40 %. Альтернативой сфинктеропластики в ряде случаев может быть электростимуляция ветвей крестцового сплетения, дающая положительную динамику у 87 % пациентов и являющаяся малоинвазивной процедурой. Другие способы хирургического лечения АИ используются редко или находятся в стадии изучения.

Первичная профилактика послеродовой АИ направлена прежде всего на исключение или уменьшение факторов риска. Внедрение обучающих программ для акушеров позволяет значительно уменьшить количество разрывов промежности и их тяжесть, а также сократить использование акушерских щипцов.

Вторичная профилактика касается выбора способа первичных и последующих родов у пациенток с повышенным риском. Решение необходимо принимать с учетом баланса редких, но опасных осложнений кесарева сечения и жизненно неопасных, но более распространенных последствиях в виде АИ. Возможность кесарева сечения при первых родах следует предусматривать при наличии уже существующей АИ, а также предшествующих фистулотомии, сфинктеротомии, тяжелых анальных поражениях при болезни Крона, илео- или колоанальных анастомозах и аноректальных мальформациях. При повторных родах возможность кесарева следует предусматривать при наличии в первых родах разрывов сфинктера и транзиторной инконтиненции. Вопрос о способе родоразрешения следует обсуждать с пациентками групп риска и информировать их как об опасностях развития инконтиненции, так и об опасностях и осложнениях, связанных с кесаревым сечением.

- 2013;9(7):423–33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3736779/pdf/GH-09-423.pdf>.
4. Dunivan G.C., Heymen S., Palsson O.S. et al. Fecal incontinence in primary care: prevalence, diagnosis, and health care utilization. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(5):493. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.01.018.
5. Johannessen H.H., Wibe A., Stordahl A. et al. Prevalence and predictors of anal incontinence during pregnancy and 1 year after delivery: a prospective cohort study. *BJOG.* 2014;121:269–80. DOI: 10.1111/1471-0528.12438.

6. Johannessen H.H., Wibe A., Stordahl A. et al. Do pelvic floor muscle exercises reduce postpartum anal incontinence? A randomized controlled trial. *BJOG*. 2017;124:686–94. DOI: 10.1111/1471-0528.14145.
7. Swift S.E. The distribution of pelvic organ support in a population of female subjects seen for routine gynecologic health care. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:277–85. DOI: 10.1067/mob.2000.107583.
8. Villot A., Deffieux X., Demoulin G. et al. Prise en charge de l'incontinence anale du post-partum: revue de littérature. *Prog Urol*. 2015;25(17):1191–203. DOI: 10.1016/j.purol.2015.06.002.
9. Алиев Э.А. Причины и профилактика недостаточности сфинктера заднего прохода. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2011;6(1):48–54. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16961559>.
10. Borello-France D., Burgio K.L., Richter H.E. et al. Fecal and urinary incontinence in primiparous women. *Obstet Gynecol*. 2006;108:863–72. DOI: 10.1097/01.AOG.0000232504.32589.3b.
11. Espuna-Pons M., Solans-Domènech M., Sanchez E., GRESF. Double incontinence in a cohort of nulliparous pregnant women. *NeuroUrol Urodyn*. 2012;31(8):1236–41. DOI: 10.1002/nau.22249.
12. Rommen K., Schei B., Rydning A.H. et al. Prevalence of anal incontinence among Norwegian women: a cross-sectional study. *BMJ*. 2012;2:e001257. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001257.
13. Brown H.W., Wexner S.D., Segall M.M. et al. Accidental bowel leakage in the mature women's health study: prevalence and predictors. *Int J Clin Pract*. 2012;66:1101–8. DOI: 10.1111/ijcp.12018.
14. Hall W., McCracken K., Osterweil P., Guise J.-M. Frequency and predictors for postpartum fecal incontinence. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:1205–7. DOI: 10.1067/mob.2003.333.
15. Sultan A.H., Kamm M.A., Hudson C.N. Pudendal nerve damage during labour: prospective study before and after childbirth. *Int J Obstet Gynaecol*. 1994;101(1):22–8. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1994.tb13005.x.
16. Guise J.M., Morris C., Osterweil P. et al. Incidence of fecal incontinence after childbirth. *Obstet Gynecol*. 2007;109:281–8. DOI: 10.1097/01.AOG.0000254164.67182.78.
17. Parant O., Simon-Toulza C., Cristini C. et al. Faecal incontinence after first instrumental vaginal delivery using Thierry's spatulas. *Int Urogynecol J*. 2010;21:1195–203. DOI: 10.1007/s00192-010-1176-3.
18. Yang X., Zhang H.X., Yu H.Y. et al. The prevalence of fecal incontinence and urinary incontinence in primiparous postpartum Chinese women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;152:214–7. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2010.05.031.
19. Chan S.S.C., Cheung R.Y.K., Yiu K.W. et al. Prevalence of urinary and fecal incontinence in Chinese women during and after their first pregnancy. *Int Urogynecol J*. 2013;24:1473–9. DOI: 10.1007/s00192-012-2004-8.
20. Nordenstam J., Altman D., Brismar S., Zetterström J. Natural progression of anal incontinence after childbirth. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2009;20:1029–35. DOI: 10.1007/s00192-009-0901-2.
21. MacArthur C., Glazener C., Lancashire R. et al. Faecal incontinence and mode of first and subsequent delivery: a six-year longitudinal study. *BJOG*. 2005;112:1075–82. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2005.00721.x.
22. Abramowitz L., Sobhani I., Ganansia R. et al. Are sphincter defects the cause of anal incontinence after vaginal delivery? Results of a prospective study. *Dis Colon Rectum*. 2000;43:590–8. DOI: 10.1007/BF02235567.
23. Pretlove S.J., Thompson P.J., Toozs-Hobson P.M. et al. Does the mode of delivery predispose women to anal incontinence in the first year postpartum? A comparative systematic review. *BJOG*. 2008;115:421–34. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2007.01553.x.
24. Pollack J., Nordenstam J., Brismar S. et al. Anal incontinence after vaginal delivery: a five-year prospective cohort study. *Obstet Gynecol*. 2004;104:1397–402. DOI: 10.1097/01.AOG.0000147597.45349.e8.
25. La Cross A., Groff M., Smaldone A. Obstetric anal sphincter injury and anal incontinence following vaginal birth: a systematic review and meta-analysis. *J Midwifery Womens Health*. 2015;60:37–47. DOI: 10.1111/jmwh.12283.
26. Fitzpatrick M., Behan M., O'Connell P.R., O'Herlihy C. Randomised clinical trial to assess anal sphincter function following forceps or vacuum assisted vaginal delivery. *BJOG*. 2003;110:424–9. DOI: 10.1046/j.1471-0528.2003.02173.x.
27. Johannessen H.H., Wibe A., Stordahl A. et al. Anal incontinence among first time mothers – What happens in pregnancy and the first year after delivery? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94:1005–13. DOI: 10.1111/aogs.12689.
28. Signorello L.B., Harlow B.L., Chekos A.K., Repke J.T. Midline episiotomy and anal incontinence: retrospective cohort study. *BMJ*. 2000;320:86–90. DOI: 10.1136/bmj.320.7227.86.
29. Van Bavel J., Hukkelhoven C.W.P.M., de Vries C. et al. The effectiveness of mediolateral episiotomy in preventing obstetric anal sphincter injuries during operative vaginal delivery: a ten-year analysis of national registry. *Int Urogynecol J*. 2018;29:407. DOI: 10.1007/s00192-017-3422-4.
30. Snooks S.J., Swash M., Mathers S.E., Henry M.M. Effect of vaginal delivery on the pelvic floor: a 5-year follow-up. *Br J Surg*. 1990;77:1358–60. DOI: 10.1002/bjs.1800771213.
31. Fynes M., Donnelly V., Behan M. et al. Effect of vaginal delivery on anorectal physiology and faecal continence: a prospective study. *Lancet*. 1999;354:983–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)11205-9.
32. Ryhammer A.M., Laurberg S., Hermann A.P. Long-term effect of vaginal deliveries on anorectal function in normal perimenopausal women. *Dis Colon Rectum*. 1996;39:852–9. DOI: 10.1007/BF02053982.
33. Andrews V., Sultan A.H., Thakar R., Jones P.W. Occult anal sphincter injuries—myth or reality? *BJOG*. 2006;113:195–200. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.00799.x.
34. Мусаев Х.Н., Мамедов М.М., Ахундова Н.Н. Отдаленные результаты хирургического лечения послеродовых разрывов промежности. *Вестник хирургии Казахстана*. 2010;(1):72. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/v/otdalennyye-rezultaty-hirurgicheskogo-lecheniya-poslerodovyh-razryvov-promezhnosti>.
35. Johnson J.K., Lindow S.W., Duthie G.S. The prevalence of occult obstetric anal sphincter injury following childbirth—literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2007;20:547–54. DOI: 10.1080/14767050701412917.
36. Laine K., Gissler M., Pirhonen J. Changing incidence of anal sphincter tears in four nordic countries through the last decades. *Eur J Obstet Gynecol*. 2009;146(1):71–5. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2009.04.033.
37. Markland A.D., Goode P.S., Burgio K.L. et al. Incidence and risk factors for fecal incontinence in black and white older adults: a population-based study. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:1341–6. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2010.02908.x.
38. Sultan A.H., Kamm M.A., Hudson C.N. et al. Anal-sphincter disruption during vaginal delivery. *N Eng J Med*. 1993;329:1905–11. DOI: 10.1056/NEJM199312233292601.
39. Pinta T.M., Kylanpää M., Salmi T.K. et al. Primary sphincter repair: are the results of the operation good enough? *Dis Colon Rect*. 2004;47(1):18–23. DOI: 10.1007/s10350-003-0006-9.
40. Султанова С.Г. Структура, диагностика, профилактика и лечение послеоперационных осложнений родовых разрывов промежности, осложненных анальной инконтиненцией. *Казанский медицинский журнал*. 2015;96(5):779–83. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/v/struktura-diagnostika-profilaktika-i-lechenie-posleoperatsionnyh-oslozhneniy-rodovyh-razryvov-promezhnosti-oslozhnyonnyh-analnoy>.
41. Kuusimäen, K., Nieminen, K., Karjalainen, K. et al. Outcomes of primary anal sphincter repair after obstetric injury and evaluation of novel three-choice assessment. *Tech Coloproctol*. 2018;22:209. DOI: 10.1007/s10151-018-1770-9.
42. Paquette I.M., Varma M.G., Kaiser A.M. et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons' clinical practice guideline for the treatment of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum*. 2015;58:623–36. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000397.
43. Vitton V., Soudan D., Siproughis L. et al. Treatment of faecal incontinence: recommendations from French National Society of Coloproctology. *Colorectal Dis*. 2013;16:159–66. DOI: 10.1111/codi.12410.
44. Pinski I., Brown J., Phang P.T. Assessment of sonographic quality of anal sphincter muscles in patients with faecal incontinence. *Colorectal Dis*. 2009;11:933–40. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2008.01730.x.
45. Bharucha A.E., Zinsmeister A.R., Schleck C.D., Melton L.J. Bowel disturbances are the most important risk factors for late onset fecal incontinence: a population-based case-control

- study in women. *Gastroenterol.* 2010;139:1559–66. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.07.056.
46. Hansen J.L., Bliss D.Z., Peden-McAlpine C. Diet strategies used by women to manage fecal incontinence. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2006;33(1):52–61.
 47. Omar M.I., Alexander C.E. Drug treatment for faecal incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD002116. Available at: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002116.pub2/full>.
 48. Cheetham M.J., Kamm M.A., Phillips R.K.S. Topical phenylephrine increases anal canal resting pressure in patients with faecal incontinence. *Gut.* 2001;48:356–9. DOI: 10.1136/gut.48.3.356.
 49. Damon H., Siproudihis L., Faucheron J.L. et al. Perineal retraining improves conservative treatment for faecal incontinence: A multicenter randomized study. *Dig Liver Dis.* 2013;46(3):237–42. DOI: 10.1016/j.dld.2013.11.002.
 50. Glazener C.M., Herbison G.P., Wilson P.D. et al. Conservative management of persistent postnatal urinary and faecal incontinence: randomized controlled trial. *BMJ.* 2001;323:593–6. DOI: 10.1136/bmj.323.7313.593.
 51. Wilson P.D., Herbison G.P. A randomized controlled trial of pelvic floor muscle exercises to treat postnatal urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 1998;9:257–64. DOI: 10.1007/BF01901501.
 52. Peirce C., Murphy C., Fitzpatrick M. et al. Randomized controlled trial comparing early home biofeedback physiotherapy with pelvic floor exercises for the treatment of third-degree tears (EBAPT Trial). *BJOG.* 2013;120:1240–7. DOI: 10.1111/1471-0528.12194.
 53. Norton C., Cody J.D. Biofeedback and/or sphincter exercises for the treatment of faecal incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;7:CD002111. Available at: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002111.pub3/full>.
 54. Deutekom M., Dobben A.C. Plugs for containing faecal incontinence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4:CD005086. Available at: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005086.pub4/full>.
 55. Bond C., Youngson G., MacPherson I. et al. Anal plugs for the management of fecal incontinence in children and adults: a randomized control trial. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41(1):45–53. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31802dcb5.
 56. Meurette G., Duchalais E., Lehur P.A. Surgical approaches to fecal incontinence in the adult. *J Visc Surg.* 2014;151:29–39. DOI: 10.1016/j.jvisurg.2013.12.011.
 57. Lehur P.A., Meurette G. Chirurgie de l'incontinence anale de l'adulte. In: EMC – Techniques chirurgicales – Appareil digestif. Paris: Elsevier Masson SAS, 2008. 1–16.
 58. Brown S.R., Wadhawan H., Nelson R.L. Surgery for faecal incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;7:CD001757. Available at: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001757.pub4/full?highlightAbstract=incontinence&highlightAbstract=incontin&highlightAbstract=anal&highlightAbstract=incontinence>.
 59. Ибрагимли Ш.Ф., Исрафилбейли С.Г., Ахундов И.Т., Гасанова М.Г. Определение сроков радикальной операции при старых разрывах промежности III степени. *Харківська хірургічна школа.* 2011;(5):110–2. Режим доступа: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Khkhsh_2011_5_24.
 60. Glasgow S.C., Lowry A.C. Long-term outcomes of anal sphincter repair for fecal incontinence: a systematic review. *Dis Colon Rectum.* 2012;55:482–90. DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182468c22.
 61. Gutierrez A.B., Madoff R.D., Lowry A.C. et al. Long-term results of anterior sphincteroplasty. *Dis Colon Rectum.* 2004;47:727–32. DOI: 10.1007/s10350-003-0114-6.
 62. Thornton M.J., Kennedy M.L., Lubowski D.Z., King D.W. Long-term follow-up of dynamic graciloplasty for faecal incontinence. *Colorectal Dis.* 2004;6:470–6. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2004.00714.x.
 63. Kaiser A.M., Orangio G.R., Zutshi M. et al. Current status: new technologies for the treatment of patients with fecal incontinence. *Surg Endosc.* 2014;28:2277–301. DOI: 10.1007/s00464-014-3464-3.
 64. Ratto C., Litta F., Parello A. et al. Sacral nerve stimulation in faecal incontinence associated with an anal sphincter lesion: a systematic review. *Colorectal Dis.* 2012;14:e297–304. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2012.03003.x.
 65. Maeda Y., Laurberg S., Norton C. Perianal injectable bulking agents as treatment for faecal incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2:CD007959. DOI: 10.1002/14651858.CD007959.pub3.
 66. Wong M.T., Meurette G., Wyart V. et al. The artificial bowel sphincter: a single institution experience over a decade. *Ann Surg.* 2011;254:951–6. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31823ac2bc.
 67. Wexner S.D., Jin H.Y., Weiss E.G. et al. Factors associated with failure of the artificial bowel sphincter: a study of over 50 cases from Cleveland Clinic Florida. *Dis Col Rect.* 2009;52:1550–7. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181af62f8.
 68. Laine K., Rotvold W., Staff A.C. Are obstetric anal sphincter ruptures preventable? Large and consistent rupture rate variations between the Nordic countries and between delivery units in Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;92:94–100. DOI: 10.1111/aogs.12024.
 69. Stafne S.N., Salvesen K.Å., Romundstad P.R. et al. Does regular exercise including pelvic floor muscle training prevent urinary and anal incontinence during pregnancy? A randomized controlled trial. *BJOG.* 2012;119:1270–80. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2012.03426.x.
 70. Mc Kenna D.S., Ester J.B., Fischer J.R. Elective cesarean delivery for women with a previous anal sphincter rupture. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:1251–6. DOI: 10.1067/S0002-9378(03)00621-5.

References:

1. Abramowitz L. Complications anales durant la grossesse et le post-partum. *POSTU.* 2014;1–10. Available at: <http://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2014/complications-anales-durant-la-grossesse-et-le-post-partum-1re-partie-incontinence-ale>.
2. Meyer I., Richter H.E. Impact of fecal incontinence and its treatment on quality of life in women. *Women Health (Lond.)*. 2015;11(2):225–38. DOI: 10.2217/WHE.14.66.
3. Costilla V.C., Foxx-Orenstein A.E., Mayer A.P., Crowell M.D. Office-based management of fecal incontinence. *Gastroenterol Hepatol.* 2013;9(7):423–33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3736779/pdf/GH-09-423.pdf>.
4. Duniavan G.C., Heymen S., Palsson O.S. et al. Fecal incontinence in primary care: prevalence, diagnosis, and health care utilization. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(5):493. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.01.018.
5. Johannessen H.H., Wibe A., Stordahl A. et al. Prevalence and predictors of anal incontinence during pregnancy and 1 year after delivery: a prospective cohort study. *BJOG.* 2014;121:269–80. DOI: 10.1111/1471-0528.12438.
6. Johannessen H.H., Wibe A., Stordahl A. et al. Do pelvic floor muscle exercises reduce postpartum anal incontinence? A randomized controlled trial. *BJOG.* 2017;124:686–94. DOI: 10.1111/1471-0528.14145.
7. Swift S.E. The distribution of pelvic organ support in a population of female subjects seen for routine gynecologic health care. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:277–85. DOI: 10.1067/mob.2000.107583.
8. Villot A., Deffieux X., Demoulin G. et al. Prise en charge de l'incontinence anale du post-partum: revue de littérature. *Prog Urol.* 2015;25(17):1191–203. DOI: 10.1016/j.purol.2015.06.002.
9. Aliev E.A. Causes and prevention of anal sphincter malfunction. [Prichiny i profilaktika nedostatochnosti sfinktera zadnego prohoda]. *Vestnik Nacional'no go mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova.* 2011;6(1):48–54. (In Russ.). Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16961559>.
10. Borello-France D., Burgio K.L., Richter H.E. et al. Fecal and urinary incontinence in primiparous women. *Obstet Gynecol.* 2006;108:863–72. DOI: 10.1097/01.AOG.0000232504.32589.3b.
11. Espuna-Pons M., Solans-Domènech M., Sanchez E., GRESP. Double incontinence in a cohort of nulliparous pregnant women. *Neurourol Urodyn.* 2012;31(8):1236–41. DOI: 10.1002/nau.22249.

12. Rommen K., Schei B., Rydning A.H. et al. Prevalence of anal incontinence among Norwegian women: a cross-sectional study. *BMJ*. 2012;2:e001257. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001257.
13. Brown H.W., Wexner S.D., Segall M.M. et al. Accidental bowel leakage in the mature women's health study: prevalence and predictors. *Int J Clin Pract*. 2012;66:1101–8. DOI: 10.1111/ijcp.12018.
14. Hall W., McCracken K., Osterweil P., Guise J-M. Frequency and predictors for postpartum fecal incontinence. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:1205–7. DOI: 10.1067/mob.2003.333.
15. Sultan A.H., Kamm M.A., Hudson C.N. Pudendal nerve damage during labour: prospective study before and after childbirth. *Int J Obstet Gynaecol*. 1994;101(1):22–8. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1994.tb13005.x.
16. Guise J.M., Morris C., Osterweil P. et al. Incidence of fecal incontinence after childbirth. *Obstet Gynecol*. 2007;109:281–8. DOI: 10.1097/01.AOG.0000254164.67182.78.
17. Parant O., Simon-Toulza C., Cristini C. et al. Faecal incontinence after first instrumental vaginal delivery using Thierry's spatulas. *Int Urogynecol J*. 2010;21:1195–203. DOI: 10.1007/s00192-010-1176-3.
18. Yang X., Zhang H.X., Yu H.Y. et al. The prevalence of fecal incontinence and urinary incontinence in primiparous postpartum Chinese women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;152:214–7. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2010.05.031.
19. Chan S.S.C., Cheung R.Y.K., Yiu K.W. et al. Prevalence of urinary and fecal incontinence in Chinese women during and after their first pregnancy. *Int Urogynecol J*. 2013;24:1473–9. DOI: 10.1007/s00192-012-2004-8.
20. Nordenstam J., Altman D., Brismar S., Zetterström J. Natural progression of anal incontinence after childbirth. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2009;20:1029–35. DOI: 10.1007/s00192-009-0901-2.
21. MacArthur C., Glazener C., Lancashire R. et al. Faecal incontinence and mode of first and subsequent delivery: a six-year longitudinal study. *BJOG*. 2005;112:1075–82. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2005.00721.x.
22. Abramowitz L., Sobhani I., Ganansia R. et al. Are sphincter defects the cause of anal incontinence after vaginal delivery? Results of a prospective study. *Dis Colon Rectum*. 2000;43:590–8. DOI: 10.1007/BF02235567.
23. Pretlove S.J., Thompson P.J., Toozs-Hobson P.M. et al. Does the mode of delivery predispose women to anal incontinence in the first year postpartum? A comparative systematic review. *BJOG*. 2008;115:421–34. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2007.01553.x.
24. Pollack J., Nordenstam J., Brismar S. et al. Anal incontinence after vaginal delivery: a five-year prospective cohort study. *Obstet Gynecol*. 2004;104:1397–402. DOI: 10.1097/01.AOG.0000147597.45349.e8.
25. La Cross A., Groff M., Smaldone A. Obstetric anal sphincter injury and anal incontinence following vaginal birth: a systematic review and meta-analysis. *J Midwifery Womens Health*. 2015;60:37–47. DOI: 10.1111/jmwh.12283.
26. Fitzpatrick M., Behan M., O'Connell P.R., O'Herlihy C. Randomised clinical trial to assess anal sphincter function following forceps or vacuum assisted vaginal delivery. *BJOG*. 2003;110:424–9. DOI: 10.1046/j.1471-0528.2003.02173.x.
27. Johannessen H.H., Wibe A., Stordahl A. et al. Anal incontinence among first time mothers – What happens in pregnancy and the first year after delivery? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94:1005–13. DOI: 10.1111/aogs.12689.
28. Signorello L.B., Harlow B.L., Chekos A.K., Repke J.T. Midline episiotomy and anal incontinence: retrospective cohort study. *BMJ*. 2000;320:86–90. DOI: 10.1136/bmj.320.7227.86.
29. Van Bavel J., Hukkelhoven C.W.P.M., de Vries C. et al. The effectiveness of mediolateral episiotomy in preventing obstetric anal sphincter injuries during operative vaginal delivery: a ten-year analysis of national registry. *Int Urogynecol J*. 2018;29:407. DOI: 10.1007/s00192-017-3422-4.
30. Snooks S.J., Swash M., Mathers S.E., Henry M.M. Effect of vaginal delivery on the pelvic floor: a 5-year follow-up. *Br J Surg*. 1990;77:1358–60. DOI: 10.1002/bjs.1800771213.
31. Fynes M., Donnelly V., Behan M. et al. Effect of vaginal delivery on anorectal physiology and faecal continence: a prospective study. *Lancet*. 1999;354:983–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)11205-9.
32. Ryhammer A.M., Laurberg S., Hermann A.P. Long-term effect of vaginal deliveries on anorectal function in normal perimenopausal women. *Dis Colon Rectum*. 1996;39:852–9. DOI: 10.1007/BF02053982.
33. Andrews V., Sultan A.H., Thakar R., Jones P.W. Occult anal sphincter injuries-myth or reality? *BJOG*. 2006;113:195–200. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.00799.x.
34. Musaev Kh.N., Mamedov M.M., Akhundova N.N. Long-term results of surgical treatment of postpartum perineal tears. [Otdalennye rezul'taty hirurgicheskogo lecheniya poslerodovyh razryvov promezhnosti]. *Vestnik hirurgii Kazakhstana*. 2010;(1):72. (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/otdalennye-rezultaty-hirurgicheskogo-lecheniya-poslerodovyh-razryvov-promezhnosti>.
35. Johnson J.K., Lindow S.W., Duthie G.S. The prevalence of occult obstetric anal sphincter injury following childbirth—literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2007;20:547–54. DOI: 10.1080/14767050701412917.
36. Laine K., Gissler M., Pirhonen J. Changing incidence of anal sphincter tears in four nordic countries through the last decades. *Eur J Obst Gynecol*. 2009;146(1):71–5. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2009.04.033.
37. Markland A.D., Goode P.S., Burgio K.L. et al. Incidence and risk factors for fecal incontinence in black and white older adults: a population-based study. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:1341–6. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2010.02908.x.
38. Sultan A.H., Kamm M.A., Hudson C.N. et al. Anal-sphincter disruption during vaginal delivery. *N Eng J Med*. 1993;329:1905–11. DOI: 10.1056/NEJM199312233292601.
39. Pinta T.M., Kylänpää M., Salmi T.K. et al. Primary sphincter repair: are the results of the operation good enough? *Dis Colon Rect*. 2004;47(1):18–23. DOI: 10.1007/s10350-003-0006-9.
40. Sultanova S.G.. Structure, diagnosis, prevention and treatment of postoperative complications of perineal labor ruptures, complicated by anal incontinence. [Struktura, diagnostika, profilaktika i lechenie posleoperacionnyh oslozhnenij rodovyh razryvov promezhnosti, oslozhnennyh anal'noj inkontinenciej]. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2015;96(5):779–83. (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/struktura-diagnostika-profilaktika-i-lechenie-posleoperatsionnyh-oslozhneniy-rodovyh-razryvov-promezhnosti-oslozhnennyh-analnoy>.
41. Kuismanen, K., Nieminen, K., Karjalainen, K. et al. Outcomes of primary anal sphincter repair after obstetric injury and evaluation of novel three-choice assessment. *Tech Coloproctol*. 2018;22:209. DOI: 10.1007/s10151-018-1770-9.
42. Paquette I.M., Varma M.G., Kaiser A.M. et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons' clinical practice guideline for the treatment of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum*. 2015;58:623–36. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000397.
43. Vitton V., Soudan D., Siproughis L. et al. Treatment of faecal incontinence: recommendations from French National Society of Coloproctology. *Colorectal Dis*. 2013;16:159–66. DOI: 10.1111/codi.12410.
44. Pinski I., Brown J., Phang P.T. Assessment of sonographic quality of anal sphincter muscles in patients with faecal incontinence. *Colorectal Dis*. 2009;11:933–40. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2008.01730.x.
45. Bharucha A.E., Zinsmeister A.R., Schleck C.D., Melton L.J. Bowel disturbances are the most important risk factors for late onset fecal incontinence: a population-based case-control study in women. *Gastroenterol*. 2010;139:1559–66. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.07.056.
46. Hansen J.L., Bliss D.Z., Peden-McAlpine C. Diet strategies used by women to manage fecal incontinence. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2006;33(1):52–61.
47. Omar M.I., Alexander C.E. Drug treatment for faecal incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD002116. Available at: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002116.pub2/full>.
48. Cheetham M.J., Kamm M.A., Phillips R.K.S. Topical phenylephrine increases anal canal resting pressure in patients with faecal incontinence. *Gut*. 2001;48:356–9. DOI: 10.1136/gut.48.3.356.
49. Damon H., Siproudhis L., Faucheron J.L. et al. Perineal retraining improves conservative treatment for faecal incontinence: A multicenter randomized study. *Dig Liver Dis*. 2013;46(3):237–42. DOI: 10.1016/j.dld.2013.11.002.
50. Glazener C.M., Herbison G.P., Wilson P.D. et al. Conservative management of persistent postnatal urinary and faecal

- incontinence: randomized controlled trial. *BMJ*. 2001;323:593–6. DOI: 10.1136/bmj.323.7313.593.
51. Wilson P.D., Herbison G.P. A randomized controlled trial of pelvic floor muscle exercises to treat postnatal urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 1998;9:257–64. DOI: 10.1007/BF01901501.
 52. Peirce C., Murphy C., Fitzpatrick M. et al. Randomized controlled trial comparing early home biofeedback physiotherapy with pelvic floor exercises for the treatment of third-degree tears (EBAPT Trial). *BJOG*. 2013;120:1240–7. DOI: 10.1111/1471-0528.12194.
 53. Norton C., Cody J.D. Biofeedback and/or sphincter exercises for the treatment of faecal incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7:CD002111. Available at: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002111.pub3/full>.
 54. Deutekom M., Dobben A.C. Plugs for containing faecal incontinence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD005086. Available at: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005086.pub4/full>.
 55. Bond C., Youngson G., MacPherson I. et al. Anal plugs for the management of fecal incontinence in children and adults: a randomized control trial. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41(1):45–53. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31802dcb5.
 56. Meurette G., Duchalais E., Lehur P.A. Surgical approaches to fecal incontinence in the adult. *J Visc Surg*. 2014;151:29–39. DOI: 10.1016/j.jvisurg.2013.12.011.
 57. Lehur P.A., Meurette G. Chirurgie de l'incontinence anale de l'adulte. In: EMC – Techniques chirurgicales – Appareil digestif. Paris: Elsevier Masson SAS, 2008. 1–16.
 58. Brown S.R., Wadhawan H., Nelson R.L. Surgery for faecal incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7:CD001757. Available at: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001757.pub4/full?highlightAbstract=incontinence&highlightAbstract=incontin&highlightAbstract=anal&highlightAbstract=incontinence>.
 59. Ibragimli Sh.F., Israfilbeyli S.G., Akhundov I.T., Gasanova M.G. Determination of radical surgery timing for long-term III-degree perineal ruptures. [Opredelenie srokov radikal'noj operacii pri staryh razryvakh promezhnosti III stepeni]. *Harkivs'ka hirurgichna shkola*. 2011;(5):110–2. (In Russ.). Available at: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Khkhsh_2011_5_24.
 60. Glasgow S.C., Lowry A.C. Long-term outcomes of anal sphincter repair for fecal incontinence: a systematic review. *Dis Colon Rectum*. 2012;55:482–90. DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182468c22.
 61. Gutierrez A.B., Madoff R.D., Lowry A.C. et al. Long-term results of anterior sphincteroplasty. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:727–32. DOI: 10.1007/s10350-003-0114-6.
 62. Thornton M.J., Kennedy M.L., Lubowski D.Z., King D.W. Long-term follow-up of dynamic graciloplasty for faecal incontinence. *Colorectal Dis*. 2004;6:470–6. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2004.00714.x.
 63. Kaiser A.M., Orangio G.R., Zutshi M. et al. Current status: new technologies for the treatment of patients with fecal incontinence. *Surg Endosc*. 2014;28:2277–301. DOI: 10.1007/s00464-014-3464-3.
 64. Ratto C., Litta F., Parello A. et al. Sacral nerve stimulation in faecal incontinence associated with an anal sphincter lesion: a systematic review. *Colorectal Dis*. 2012;14:e297–304. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2012.03003.x.
 65. Maeda Y., Laurberg S., Norton C. Perianal injectable bulking agents as treatment for faecal incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD007959. DOI: 10.1002/14651858.CD007959.pub3.
 66. Wong M.T., Meurette G., Wyart V. et al. The artificial bowel sphincter: a single institution experience over a decade. *Ann Surg*. 2011;254:951–6. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31823ac2bc.
 67. Wexner S.D., Jin H.Y., Weiss E.G. et al. Factors associated with failure of the artificial bowel sphincter: a study of over 50 cases from Cleveland Clinic Florida. *Dis Col Rect*. 2009;52:1550–7. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181af62f8.
 68. Laine K., Rotvold W., Staff A.C. Are obstetric anal sphincter ruptures preventable? Large and consistent rupture rate variations between the Nordic countries and between delivery units in Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;92:94–100. DOI: 10.1111/aogs.12024.
 69. Stafne S.N., Salvesen K.Å., Romundstad P.R. et al. Does regular exercise including pelvic floor muscle training prevent urinary and anal incontinence during pregnancy? A randomized controlled trial. *BJOG*. 2012;119:1270–80. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2012.03426.x.
 70. Mc Kenna D.S., Ester J.B., Fischer J.R. Elective cesarean delivery for women with a previous anal sphincter rupture. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189:1251–6. DOI: 10.1067/S0002-9378(03)00621-5.

Сведения об авторах:

Петрушин Александр Леонидович – к.м.н., зав. хирургическим отделением ГБУЗ АО «Карпогорская ЦРБ». Тел.: +7(921)0767329. E-mail: petrushin.59@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3246-7452>.

Прялухина Анастасия Владимировна – врач акушер-гинеколог ГБУЗ АО «Карпогорская ЦРБ». Тел.: +7(911)5954550. E-mail: lemehova_anastasiya@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9801-5782>.

About the authors:

Alexander L. Petrushin – PhD, Head of Surgery, AR Karpogory CDH. Tel.: +7(921)0767329. E-mail: petrushin.59@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3246-7452>.

Anastasiya V. Pryalukhina – Obstetrician-gynecologist, AR Karpogory CDH. Tel.: +7(911)5954550. E-mail: lemehova_anastasiya@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9801-5782>.



Восстановление сексуальной функции у пациенток с краурозом вульвы

А.Г. Солопова¹, В.С. Москвичёва¹, Т.А. Блбулян², А.Д. Макацария¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);
Россия, 109004 Москва, ул. Земляной Вал, д. 62;

² Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци;
Армения, Ереван 0025, ул. Корюна, д. 2

Для контактов: Антонина Григорьевна Солопова, e-mail: antoninasolopova@yandex.ru

Резюме

Крауроз вульвы представляет собой дистрофическое заболевание кожи в области наружных половых органов, которое может проявляться зудом, болью, изменением внешнего вида вульвы, сужением входа во влагалище, нарушением актов мочеиспускания и дефекации. У пациенток с краурозом очень часто выявляются психосексуальные расстройства, значительно влияющие на качество жизни. Кроме того, существует риск малигнизации процесса. Именно поэтому таким больным необходимо проведение своевременной комплексной терапии, в том числе реабилитационных мероприятий, позволяющих не только предотвратить развитие злокачественного процесса, но и восстановить качество жизни, оказывая влияние как на физическое, так и на психическое состояние женщины, в том числе корректируя сексуальную дисфункцию.

Ключевые слова: крауроз, сексуальная функция, реабилитация, качество жизни, гинекология

Статья поступила: 04.02.2019; в доработанном виде: 01.03.2019; принята к печати: 26.03.2019.

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: Солопова А.Г., Москвичёва В.С., Блбулян Т.А., Макацария А.Д. Восстановление сексуальной функции у пациенток с краурозом вульвы. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2019;13(1):63–69. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.1.063-069.

Restoration of sexual function in patients with kraurosis vulvae

Antonina G. Solopova¹, Viktoria S. Moskvichyova¹, Tatevik A. Blbulyan², Alexander D. Makatsariya¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation;
62 St. Zemlyanoi Val, Moscow 109004, Russia;

² Yerevan State Medical University named after Mkhitar Heratsi;
2 Koryun St., Yerevan 0025, Armenia

Corresponding author: Antonina G. Solopova, e-mail: antoninasolopova@yandex.ru

Abstract

Kraurosis vulvae or vulvar lichen sclerosus (VLS) is a non-neoplastic skin disease that affects the female genital area. It is characterized by hypoplastic dystrophy, itching, pain, changes in the vulva appearance, narrowing of the vaginal opening, dysuria and dyschezia. Psychosexual disorders often occur in patients with VLS and can significantly impact their quality of life. In addition, there is a risk of malignization of the process. That is why such patients need timely treatment to prevent the development of a malignant disease, restore the quality of life, maintain the physical and mental status, and correct the sexual dysfunction.

Key words: lichen sclerosus, sexual function, rehabilitation, quality of life, gynecology

Received: 04.02.2019; **in the revised form:** 01.03.2019; **accepted:** 26.03.2019.

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: Solopova A.G., Moskvichyova V.S., Blbulyan T.A., Makatsariya A.D. Restoration of sexual function in patients with kraurosis vulvae. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(1):63–69. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.1.063-069.

Введение / Introduction

Заболевания женских наружных половых органов – актуальная проблема современной гинекологии. Локализация патологического процесса обуславливает его негативное влияние на физическое, психическое и сексуальное здоровье пациенток.

Особую группу в структуре гинекологической патологии занимают фоновые заболевания вульвы, которые составляют группу «вульварной дистрофии» и включают склеротический лишай и плоскоклеточную гиперплазию [1].

Крауроз вульвы (склеротический лишай, склероатрофический лишай) – это хроническое прогрессирующее заболевание кожи, характеризующееся воспа-

лением и истончением эпителия вульвы, часто сопровождающееся выраженным зудом, болью и сексуальной дисфункцией [2].

Эпидемиология / Epidemiology

Патология встречается во всех возрастных группах, пик заболеваемости – препубертатный, пери- и постменопаузальный периоды [3]. Истинная распространенность неизвестна, так как в ряде случаев болезнь протекает бессимптомно [4]. Тем не менее отмечается стойкая тенденция ее роста: согласно исследованиям, проведенным в Голландии, с 1991 по 2011 г. встречаемость крауроза вульвы увеличилась с 7,4 до 14,6 на 100 тыс. женщин в год [5]. В работах,

посвященных изучению качества жизни пациенток со склероатрофическим лихеном, показано, что у большей части больных выявлялись жалобы, связанные с нарушением сексуальной функции [2, 6, 7].

Этиопатогенез / Etiopathogenesis

Существует несколько теорий возникновения крауроза вульвы:

- *аутоиммунная* – у больных склероатрофическим лихеном выявляется повышенный уровень органоспецифических антител и нередко встречается сочетание крауроза с другими аутоиммунными заболеваниями [4, 8];
- *нейроэндокринная* – ее основу составляют изменения всех уровней нервной системы, особенно гипоталамических центров, что впоследствии приводит к гормональному дисбалансу и нарушениям трофики тканей вульвы [9];
- *генетическая* – описаны семейные случаи крауроза [10];
- *инфекционная* – на данный момент не получила широкого распространения, поскольку не было найдено убедительных доказательств в поддержку этой теории (изучались такие инфекционные агенты как *Borrelia burgdorferi*, вирусы папилломы человека 16 типа, гепатита С и Эпштейна–Барр) [3].

Клиническая картина / Clinical picture

Крауроз вульвы на начальных стадиях проявляется слабой парестезией (легкое покалывание, ощущение «ползающих мурашек»), нередко маскируется инфекцией половых путей. Ведущий симптом – мучительный зуд вульвы, беспокоящий на протяжении длительного времени преимущественно в ночное время суток, который приводит к нервно-психическим расстройствам и выраженному снижению качества жизни. Нередко возникает вульводина. Для девочек препубертатного возраста характерны жалобы на дизурию и нарушения дефекации. При расчесывании возможно присоединение вторичной инфекции, ухудшающей течение заболевания [4]. Существует связь крауроза вульвы и последующей плоскоклеточной карциномой вульвы; предполагаемый риск малигнизации составляет до 5 % [11].

Сексуальная активность тесно связана со всей остальной жизнедеятельностью человека. К причинам сексуальной дисфункции относятся такие психологические факторы, как предрасположенность к тревоге и беспокойству, чувство неполноценности, вынужденные длительные перерывы в сексуальных отношениях в связи с заболеванием, страх потерять привлекательность.

К сексуальным расстройствам, возникающим при краурозе вульвы, чаще всего относится диспареуния, которая в свою очередь может привести к развитию вагинизма – непроизвольным сокращениям наруж-

ных мышц влагалища, которые препятствуют осуществлению полового акта. Также причиной сексуальных нарушений может быть стеноз входа во влагалище в результате выраженного склероза тканей.

Диагностика / Diagnostics

Диагноз устанавливают на основании жалоб, визуальной клинической картины, расширенной вульвоскопии, данных гистологического исследования биоптата вульвы. Для выявления сексуальной дисфункции необходимо собирать сексуальный анамнез, так как многие женщины не говорят врачам о своих сексуальных проблемах. Он позволяет сопоставить время возникновения проявлений заболевания и сексуальной дисфункции [12, 13].

Эффективным методом выявления сексуальной дисфункции также представляется анкетирование пациенток. В 2013 г. в США был разработан опросник VSQ (Vulvovaginal Symptoms Questionnaire), позволяющий оценить наличие изменений со стороны вульвы и влагалища, их влияние на эмоциональную сферу, сексуальную функцию и качество жизни в целом [14]. Изначально он был направлен на женщин постменопаузального возраста, но впоследствии нашел применение и у больных с краурозом вульвы (в том числе репродуктивного возраста) [15].

Лечение / Treatment

Восстановление сексуальной функции происходит в процессе и после лечения крауроза вульвы.

Существуют различные варианты терапии. Анализ литературных данных показывает, что до настоящего времени нет метода, который обладал бы явными преимуществами перед другими и предотвращал бы рецидив заболевания.

Выделяют хирургические и консервативные методы лечения дистрофических заболеваний вульвы. В современной гинекологии преобладает тенденция к использованию последних. Применяется гормональная терапия препаратами половых гормонов и топическими глюкокортикоидами (тГКС). В отношении тГКС необходимо помнить о возможности возникновения ятрогенного синдрома Кушинга и с осторожностью назначать их особенно молодым пациенткам, контролируя эффективность проводимой терапии и наличие осложнений [16]. Также больным показаны топические ингибиторы кальциневрина, позволяющие ускорить купирование симптомов и предотвратить развитие побочных эффектов, седативные и антигистаминные препараты [3, 17].

В комплекс консервативного лечения включают витаминно-, физио- (ультразвук на область промежности, электрофорез, фонофорез) и иглорефлексотерапию [18].

Эффективность обычных терапевтических мероприятий у пациенток с психосексуальными пробле-

мами может оказаться недостаточной, так как им необходима и психотерапия, позволяющая женщинам адаптироваться к изменившимся возможностям и потребностям организма и сформировать правильное восприятие и отношение к своему состоянию. Консультации по вопросам сексологии могут проводить врачи нескольких специальностей: сексопатологи, психотерапевты, гинекологи [19].

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – перспективный метод лечения крауроза вульвы. Многие пациентки после ФДТ отмечают значительное облегчение симптомов, связанных с заболеванием. Риск развития побочных эффектов у данного метода минимален, ухудшения течения заболевания зафиксировано не было [20].

Широко применяется низкоинтенсивная лазерная терапия гелий-неоновым и полупроводниковым лазерами в связи со стимуляцией репаративных процессов, улучшением микроциркуляции в тканях, обезболивающим действием [21]. Инфракрасное облучение позволяет добиться выраженного и стойкого улучшения клинических проявлений, исчезновения зуда, эпителизации эрозий, уменьшения депигментации [22].

К хирургическим методам относят криодеструкцию, лазерную вапоризацию, вульвэктомию, вульвоперинеопластику. Выделяют 4 группы показаний к радикальному лечению при краурозе [3]:

- 1) наличие предракового или злокачественного заболевания вульвы;
- 2) урогенитальный синдром;
- 3) выраженная сексуальная дисфункция;
- 4) острая инфекция.

Реабилитация / Rehabilitation

В последние годы стало активно развиваться направление эстетической гинекологии, методы которой применяются при реабилитации пациенток со склероатрофическим лихеном.

Отмечается эффективность введения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами (плазмолифтинг, плазмотерапия), факторы роста которых активируют репаративные процессы, стимулируют ангиогенез и пролиферацию фибробластов, что способствует восстановлению поврежденных тканей, купированию воспаления, повышению местного иммунитета, улучшению микроциркуляции и метаболизма [23]. Курсовое введение плазмы обеспечивает стойкий положительный эффект даже у тех пациенток, у которых оказалась неэффективна стандартная терапия глюкокортикоидами [24, 25]. В литературе описаны клинические случаи улучшения гистологической картины и показателей индекса женской сексуальной функции (Female Sexual Function Index) после плазмотерапии [23, 26–28]. Согласно современным рекомендациям, предпочтительно сочетать более радикальные методы лечения (хирургические, лазерные, радиоволновые

вмешательства) с плазмолифтингом для укорочения реабилитационного периода [29].

С целью восполнения утерянного объема больших половых губ применяется липофилинг – введение собственной жировой ткани, позволяющее улучшить внешний вид гениталий, повысить упругость и устранить дистрофические изменения в данной области [30]. В исследованиях, посвященных изучению стволовых клеток из аутологичной жировой ткани, показано, что статистически значимое уменьшение выраженности симптоматики выявляется через 3 мес проведения лечения более чем у половины пациенток [31]. В основе данного метода лежит иммуномодулирующая способность стволовых клеток, оказывающая влияние не только на репарацию тканей, но и на течение аутоиммунного процесса [32].

Устранение рубцовых изменений кожи наружных половых органов и восстановление ее эластичности возможно с помощью хирургического иссечения рубцовой ткани в ходе перинеопластики. Данная операция может выполняться также с помощью радиоволновой и лазерной технологий, что позволяет значительно улучшить внешний вид вульвы (скорректировать неровные края, устранить гиперпигментацию) [33].

Выраженный эффект наблюдается при введении препаратов на основе гиалуроновой кислоты за счет улучшения гидратации тканей и потенцирования действия других методик (например, плазмотерапии и липофилинга) [34]. Также проводят аугментацию точки G, что способствует повышению сексуального возбуждения во время коитуса. В результате вмешательства эта зона становится самой выступающей частью передней стенки влагалища, более доступной для тактильного воздействия, что увеличивает ее чувствительность и тем самым улучшает качество сексуальных отношений [33, 35].

Применение липосомального гелевого покрытия с дигидрохлорокверцетином, согласно проведенным исследованиям, также оказывает положительное воздействие на ткани вульвы при наличии дистрофических изменений, так как обеспечивает подавление воспалительного процесса и восстановление функциональной активности поврежденных клеток при атрофических и дистрофических заболеваниях слизистой вульвы и влагалища, стимулирует регенеративные процессы тканей, вовлеченных в патологический процесс, и нормализует биоценоз влагалища, что было подтверждено данными микроскопии и цитологическими исследованиями [36].

Поскольку существует риск малигнизации заболевания, в настоящее время ведутся изучения биомаркеров, позволяющих предсказать озлокачествление процесса у пациенток с краурозом вульвы [37].

Эффективность лечения заболевания оценивается по снижению частоты и длительности обострений и осложнений, временной нетрудоспособности [13, 38].

Заключение / Conclusion

Ведение больных краурозом вульвы с сексуальными расстройствами должно быть комплексным, включать фармако-, физио- и витаминотерапию. В случае наличия осложнений или отсутствия эффекта от консервативной терапии показано хирургическое лечение. Перспективными для коррекции сексуальной дисфункции являются различные методики эстетической гинекологии, позволяющие решить многие

проблемы, в том числе повысить эффективность стандартной терапии, улучшить внешний вид наружных половых органов, снизить вероятность развития осложнений, предотвратить развитие рецидива и малигнизации заболевания, а также значительно улучшить качество жизни пациенток. В случае необходимости в комплекс лечения включают психотерапию и консультирование пациенток по вопросам половых отношений.

Литература:

1. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К. Склероатрофический лихен вульвы: современный взгляд на проблему. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018;18(6):41–50.
2. Kohn J., McClatchey N., Chan W. et al. PD54-07 Vulvar lichen sclerosis in multidisciplinary clinics: treatment compliance and sexual function. *J Urol*. 2018;199(4S):e1053–4.
3. Baptista V.P., Pérez-López F.R. Lichen sclerosis in women: a review. *Climacteric*. 2017;20(4):339–47.
4. Ter Kuile M.M., Gaarenstroom K.N. A woman with changing vulvar anatomy: sexuality in women with lichen sclerosis. In: Bio-Psycho-Social Obstetrics and Gynecology. Eds. Paarlberg K.M., van de Wiel H.B.M. *Springer*, 2017. 329–41.
5. Bleeker M.C.G., Visser P.J., Overbeek L.I.H. et al. Lichen sclerosis: incidence and risk of vulvar squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(8):1224–30.
6. Rangatchew F., Knudsen J., Thomsen M.V., Drzewiecki K.T. Surgical treatment of disabling conditions caused by anogenital lichen sclerosis in women: An account of surgical procedures and results, including patient satisfaction, benefits, and improvements in health-related quality of life. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2017;70(4):501–8.
7. Yang M., Wen W., Chang J. Vulvar lichen sclerosis: a single center retrospective study in China. *J Dermatol*. 2018;45(9):1101–4.
8. Milian-Ciesielska K., Chmura L., Dyduch G. et al. Intraepidermal nerve fiber density in vulvar lichen sclerosis and normal vulvar tissues. *J Physiol Pharmacol*. 2017;68(3):453–8.
9. Крапошина Т.П., Филюшкина А.Ю., Антонян М.Г. Этиология, патогенез и лечение склерозирующего лишая вульвы (обзор литературы). *Вестник РГМУ*. 2014;(3):41–5.
10. Fahy C.M.R., Fitzgibbon J., Murphy M. Lichen sclerosis in monozygotic twins: a familial LS. *J Clin Exp Dermatol Res*. 2015;6(2):267–8.
11. Halonen P., Jakobsson M., Heikinheimo O. et al. Lichen sclerosis and risk of cancer. *Int J Cancer*. 2017;140(9):1998–2002.
12. Солопова А., Идрисова Л., Пятенко Е., Москвичёва В. Современное ведение больных краурозом вульвы. *Врач*. 2018;29(12):27–9.
13. Джангишиева А.К., Уварова Е.В., Батырова З.К. Склерозирующий лихен вульвы: современный взгляд на клинические проявления, диагностику и методы лечения (аналитический обзор). *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2018;14(3):34–50.
14. Erekson E.A., Yip S.O., Wedderburn T.S. et al. The Vulvovaginal Symptoms Questionnaire: A questionnaire for measuring vulvovaginal symptoms in postmenopausal women. *Menopause*. 2013;20(9):973.
15. Kohn J., McClatchey T., Vyas A. PD54-08 Validation of the VSQ to assess sexual function in women with vulvar lichen sclerosis and lichen planus. *J Urol*. 2018;199(4):e1054.
16. Notay M., Fazel N., Awasthi S. Cushing syndrome induced by topical corticosteroids for the treatment of lichen sclerosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2019;32(1):83–5.
17. Bercaw-Pratt J.L., Boardman L.A., Simms-Cendan J.S. Clinical recommendation: pediatric lichen sclerosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2014;27(2):111–6.
18. Купеева Е.С. Фотодинамическая терапия с использованием фотосенсибилизатора фотодитазин в лечении дистрофических заболеваний вульвы: Дис... канд. мед. наук. М., 2014. 134 с.
19. Haefner H.K., Aldrich N.Z., Dalton V.K. et al. The impact of vulvar lichen sclerosis on sexual dysfunction. *J Women's Health*. 2014;23(9):765–70.
20. Prodromidou A., Chatziioannou E., Daskalakis G. et al. Photodynamic therapy for vulvar lichen sclerosis – a systematic review. *J Low Genit Tract Dis*. 2018;22(1):58–65.
21. Стамболиева А.В., Манухин И.Б., Богатырев В.Н. Оценка клинической эффективности лазерной терапии хронических дистрофических заболеваний вульвы. *РОЖ*. 2014;19(1):32–6.
22. Асланян И.Э., Крутова В.А., Тулендинова А.И. К вопросу о комплексном лечении склероатрофического лишая вульвы у девочек. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2016;(2):34–5.
23. Goldstein A.T., Mitchell L., Govind V., Heller D. A randomized double-blind placebo-controlled trial of autologous platelet-rich plasma intradermal injections for the treatment of vulvar lichen sclerosis. *J Am Acad Dermatol*. 2019; pii: S0190-9622(19)30066-0. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.12.060. [Epub ahead of print].
24. Dawood A.S., Salem H.A. Current clinical applications of platelet-rich plasma in various gynecological disorders: An appraisal of theory and practice. *Clin Exp Reprod Med*. 2018;45(2):67–74.
25. Behnia-Willison F., Pour N.R., Mohamadi B. et al. Use of platelet-rich plasma for vulvovaginal autoimmune conditions like lichen sclerosis. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016;4(11):e1124. DOI: 10.1097/GOX.0000000000001124.
26. Goldstein A.T., King M., Runels C. et al. Intradermal injection of autologous platelet-rich plasma for the treatment of vulvar lichen sclerosis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):158–60.
27. Casabona F., Gambelli I., Casabona F. et al. Autologous platelet-rich plasma (PRP) in chronic penile lichen sclerosis: the impact on tissue repair and patient quality of life. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(4):573–80.
28. Franic D., Iternička Z., Franić-Ivančević M. Platelet-rich plasma (PRP) for the treatment of vulvar lichen sclerosis in a premenopausal woman: A case report. *Case Rep Women's Health*. 2018;18:e00062. DOI: 10.1016/j.crwh.2018.e00062.
29. Железная А.А., Цвяшко Т.И., Кнуров И.Ю. и др. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в акушерско-гинекологической практике. *Медико-социальные проблемы семьи*. 2016;21(1):72–8.
30. Kim S.H., Park E.S., Kim T.H. Rejuvenation using platelet-rich plasma and lipofilling for vaginal atrophy and lichen sclerosis. *J Menopausal Med*. 2017;23(1):63–8.
31. Eshtiaghi P., Sadownik L.A. Fact or fiction? Adipose-derived stem cells and platelet-rich plasma for the treatment of vulvar lichen sclerosis. *J Low Genit Tract Dis*. 2019;23(1):65–70.
32. Newman N., Rogowski R.N., Newman D., Talavera-Adame D. Autologous adipose-derived stem cell treatment for women with genital lichen sclerosis. *Gynecol Reprod Health*. 2018;2(4):1–4.
33. Юцковская Я.А., Лешунов Е.В., Труфанов В.Д. Женская интимная хирургия: обзор методов и тенденций. *Пластическая хирургия и косметология*. 2014;(3):337–496.

34. Aguilar P., Hersant B., SidAhmed-Mezi M. et al. Novel technique of vulvo-vaginal rejuvenation by lipofilling and injection of combined platelet-rich-plasma and hyaluronic acid: a case-report. *Springerplus*. 2016;5(1):1184. DOI: 10.1186/s40064-016-2840-y.
35. Юцковская Я.А., Лешунов Е.В. Женская предстательная железа. Современные возможности малоинвазивной коррекции сексуальных дисфункций. *Пластическая хирургия и косметология*. 2013;2:307–15.
36. Мальцева А.Н. Применение липосомального гелевого покрытия «Фламена» в лечении дистрофических заболеваний вульвы у

- женщин перименопаузального периода. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;(4):248.
37. Lagerstedt M. Vulvar lichen sclerosis. Characterization of childhood lichen sclerosis and evaluation of novel biomarkers in the progression of lichen sclerosis to vulvar squamous cell carcinoma. 2018. Academic dissertation. *Tampere, Finland: Tampere University Press*, 2018. 108 p. Available at: <http://tampub.uta.fi/bitstream/handle/10024/102732/978-952-03-0640-3.pdf?sequence=4>.
38. Семенчук Ю., Снарская Е. Склеротрофический лихен. *Врач*. 2018;29(8):26–34.

References:

1. Zaroquentseva N.V., Dzhidzhikhiya L.K. Lichen sclerosis et atrophicus: modern view on the problem. [Skleroatroficheskiy lihen vul'vy: sovremennyy vzglyad na problem]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2018;18(6):41–50. (In Russ.).
2. Kohn J., McClatchey N., Chan W. et al. PD54-07 Vulvar lichen sclerosis in multidisciplinary clinics: treatment compliance and sexual function. *J Urol*. 2018;199(4S):e1053–4.
3. Baptista V.P., Pérez-López F.R. Lichen sclerosis in women: a review. *Climacteric*. 2017;20(4):339–47.
4. Ter Kuile M.M., Gaarenstroom K.N. A woman with changing vulvar anatomy: sexuality in women with lichen sclerosis. In: Bio-Psycho-Social Obstetrics and Gynecology. Eds. Paarlberg K.M., van de Wiel H.B.M. *Springer*, 2017. 329–41.
5. Bleeker M.C.G., Visser P.J., Overbeek L.I.H. et al. Lichen sclerosis: incidence and risk of vulvar squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(8):1224–30.
6. Rangatchew F., Knudsen J., Thomsen M.V., Drzewiecki K.T. Surgical treatment of disabling conditions caused by anogenital lichen sclerosis in women: An account of surgical procedures and results, including patient satisfaction, benefits, and improvements in health-related quality of life. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2017;70(4):501–8.
7. Yang M., Wen W., Chang J. Vulvar lichen sclerosis: a single center retrospective study in China. *J Dermatol*. 2018;45(9):1101–4.
8. Milian-Ciesielska K., Chmura L., Dyduch G. et al. Intraepidermal nerve fiber density in vulvar lichen sclerosis and normal vulvar tissues. *J Physiol Pharmacol*. 2017;68(3):453–8.
9. Kraposhina T.P., Filyushkina A.Yu., Antonyan M.G. Etiology, pathogenesis and treatment of sclerosing lichen of the vulva (review). [Etiologiya, patogenez i lechenie skleroziruyushchego lishaya vul'vy (obzor literatury)]. *Vestnik RGMU*. 2014;(3):41–5. (In Russ.).
10. Fahy C.M.R., Fitzgibbon J., Murphy M. Lichen sclerosis in monozygotic twins: a familial LS. *J Clin Exp Dermatol Res*. 2015;6(2):267–8.
11. Halonen P., Jakobsson M., Heikinheimo O. et al. Lichen sclerosis and risk of cancer. *Int J Cancer*. 2017;140(9):1998–2002.
12. Solopova A., Idrisova L., Pyatenko E., Moskvichyova V. Management of patients with kraurosis vulvae: state-of-the-art. [Sovremennoe vedenie bol'nykh kraurozom vul'vy]. *Vrach*. 2018;29(12):27–9. (In Russ.).
13. Dzangishieva A.K., Uvarova E.V., Batyrova Z.K. Lichen sclerosis: modern view on manifestations, diagnosis and treatment methods (analytical review). [Skleroziruyushchiy lihen vul'vy: sovremennyy vzglyad na klinicheskie proyavleniya, diagnostiku i metody lecheniya (analiticheskiy obzor)]. *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov*. 2018;14(3):34–50. (In Russ.).
14. Erikson E.A., Yip S.O., Wedderburn T.S. et al. The Vulvovaginal Symptoms Questionnaire: A questionnaire for measuring vulvovaginal symptoms in postmenopausal women. *Menopause*. 2013;20(9):973.
15. Kohn J., McClatchey T., Vyas A. PD54-08 Validation of the VSQ to assess sexual function in women with vulvar lichen sclerosis and lichen planus. *J Urol*. 2018;199(4):e1054.
16. Notay M., Fazel N., Awasthi S. Cushing syndrome induced by topical corticosteroids for the treatment of lichen sclerosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2019;32(1):83–5.
17. Bercaw-Pratt J.L., Boardman L.A., Simms-Cendan J.S. Clinical recommendation: pediatric lichen sclerosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2014;27(2):111–6.
18. Kupeeva E.S. Photodynamic therapy using the photoditazine photosensitizer in the treatment of degenerative vulvar diseases. [Fotodinamicheskaya terapiya s ispol'zovaniem fotosensibilizatora fotoditazin v lechenii distroficheskikh zabolevanij vul'vy]. Dis... kand. med. nauk. *Moskva*, 2014. 134 s. (In Russ.).
19. Haefner H.K., Aldrich N.Z., Dalton V.K. et al. The impact of vulvar lichen sclerosis on sexual dysfunction. *J Women's Health*. 2014;23(9):765–70.
20. Prodromidou A., Chatziioannou E., Daskalakis G. et al. Photodynamic therapy for vulvar lichen sclerosis – a systematic review. *J Low Genit Tract Dis*. 2018;22(1):58–65.
21. Stambolieva A.V., Manukhin IB, Bogatyrev V.N. Evaluation of the laser therapy clinical efficacy in chronic vulvar dystrophic diseases. [Ocenka klinicheskoy effektivnosti lazernoy terapii hronicheskikh distroficheskikh zabolevanij vul'vy]. *ROZh*. 2014;19(1):32–6. (In Russ.).
22. Aslanyan I.E., Krutova V.A., Tulendina A.I. About complex treatment of vulvar lichen sclerosis in girls. [K voprosu o kompleksnom lechenii skleroatroficheskogo lishena vul'vy u devochek]. *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov*. 2016;(2):34–5. (In Russ.).
23. Goldstein A.T., Mitchell L., Govind V., Heller D. A randomized double-blind placebo-controlled trial of autologous platelet-rich plasma intradermal injections for the treatment of vulvar lichen sclerosis. *J Am Acad Dermatol*. 2019; pii: S0190-9622(19)30066-0. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.12.060. [Epub ahead of print].
24. Dawood A.S., Salem H.A. Current clinical applications of platelet-rich plasma in various gynecological disorders: An appraisal of theory and practice. *Clin Exp Reprod Med*. 2018;45(2):67–74.
25. Behnia-Willison F., Pour N.R., Mohamadi B. et al. Use of platelet-rich plasma for vulvovaginal autoimmune conditions like lichen sclerosis. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016;4(11):e1124. DOI: 10.1097/GOX.0000000000001124.
26. Goldstein A.T., King M., Runels C. et al. Intradermal injection of autologous platelet-rich plasma for the treatment of vulvar lichen sclerosis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):158–60.
27. Casabona F., Gambelli I., Casabona F. et al. Autologous platelet-rich plasma (PRP) in chronic penile lichen sclerosis: the impact on tissue repair and patient quality of life. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(4):573–80.
28. Franic D., Iternička Z., Franic-Ivanišević M. Platelet-rich plasma (PRP) for the treatment of vulvar lichen sclerosis in a premenopausal woman: A case report. *Case Rep Women's Health*. 2018;18:e00062. DOI: 10.1016/j.crwh.2018.e00062.
29. Zheleznyaya A.A., Tsyvashko T.I., Knurov I.Yu. et al. Use of platelet-rich autoplasm in obstetric-gynecological practice. [Primenenie obogashchennoy trombocitami autoplazmy v akushersko-ginekologicheskoy praktike]. *Mediko-social'nye problemy sem'i*. 2016;21(1):72–8. (In Russ.).
30. Kim S.H., Park E.S., Kim T.H. Rejuvenation using platelet-rich plasma and lipofilling for vaginal atrophy and lichen sclerosis. *J Menopausal Med*. 2017;23(1):63–8.
31. Eshtiaghi P., Sadownik L.A. Fact or fiction? Adipose-derived stem cells and platelet-rich plasma for the treatment of vulvar lichen sclerosis. *J Low Genit Tract Dis*. 2019;23(1):65–70.
32. Newman N., Rogowski R.N., Newman D., Talavera-Adame D. Autologous adipose-derived stem cell treatment for women with genital lichen sclerosis. *Gynecol Reprod Health*. 2018;2(4):1–4.
33. Yutskovskaya Ya.A., Leshunov E.V., Trufanov V.D. Female intimate surgery: a review of methods and tendencies. [Zhenskaya intimnaya hirurgiya: obzor metodov i tendencij]. *Plasticheskaya hirurgiya i kosmetologiya*. 2014;(3):337–496. (In Russ.).
34. Aguilar P., Hersant B., SidAhmed-Mezi M. et al. Novel technique of vulvo-vaginal rejuvenation by lipofilling and injection of combined platelet-rich-plasma and hyaluronic acid: a case-report. *Springerplus*. 2016;5(1):1184. DOI: 10.1186/s40064-016-2840-y.
35. Yutskovskaya Ya.A., Leshunov E.V. Female prostate gland. Modern options for minimally invasive correction of sexual dysfunctions.

- [Zhenskaya predstatel'naya zheleza. Sovremennye vozmozhnosti maloinvazivnoy korrektsii seksual'nykh disfunktsij]. *Plasticheskaya hirurgiya i kosmetologiya*. 2013;2:307–15. (In Russ.).
36. Maltseva A.N. The use of liposomal gel coating «Flamen» in the treatment of dystrophic diseases of vulva in women of perimenopausal period. [Primenenie liposomal'nogo gelevogo pokrytiya «Flamena» v lechenii distroficheskikh zabolevanij vul'vy u zhenshchin perimenopauzal'nogo perioda]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018;(4):248. (In Russ.).
37. Lagerstedt M. Vulvar lichen sclerosis. Characterization of childhood lichen sclerosis and evaluation of novel biomarkers in the progression of lichen sclerosis to vulvar squamous cell carcinoma. 2018. Academic dissertation. *Tampere, Finland: Tampere University Press*, 2018. 108 p. Available at: <http://tampub.uta.fi/bitstream/handle/10024/102732/978-952-03-0640-3.pdf?sequence=4>.
38. Semenachak Yu., Snarskaya E. Lichen sclerosis et atrophicus. [Skleroatroficheskij lihen]. *Vrach*. 2018;29(8):26–34. (In Russ.).

Сведения об авторах:

Солопова Антонина Григорьевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. E-mail: antoninasolopova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-2386>. Researcher ID: Q-1385-2015. Scopus Author ID: 6505479504.

Москвичёва Виктория Сергеевна – клинический ординатор кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. E-mail: moskvicheva_viktoria@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4202-1144>. Researcher ID: H-2410-2019.

Блбулян Татевик Арменовна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии ЕГМУ им. Мхитара Гераци. E-mail: tblbulyan@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7738-1858>.

Макацария Александр Давидович – д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. E-mail: gemostasis@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Researcher ID: M-5660-2016. Scopus Author ID: 6602363216.

About the authors:

Antonina G. Solopova – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Clinical and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: antoninasolopova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-2386>. Researcher ID: Q-1385-2015. Scopus Author ID: 6505479504.

Viktoria S. Moskvichyova – Clinical Resident, Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation, Faculty of General Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: moskvicheva_viktoria@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4202-1144>. Researcher ID: H-2410-2019.

Tatevik A. Blbulyan – Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Yerevan SMU n.a. Mkhitar Heratsi. E-mail: tblbulyan@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7738-1858>.

Alexander D. Makatsariya – MD, PhD, Corresponding Member of RAS, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Clinical and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: gemostasis@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Researcher ID: M-5660-2016. Scopus Author ID: 6602363216.



Имитаторы тяжелой преэклампсии: вопросы дифференциальной диагностики и мультидисциплинарного ведения

А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, Е.В. Тимохина

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);
Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Для контактов: Ирина Владимировна Игнатко, e-mail: iradocent@mail.ru

Резюме

Преэклампсия (ПЭ) – не только заболевание беременных, но и болезнь с пожизненными последствиями для матери и плода. Крайне важны вопросы ее ранней диагностики и дифференциального диагноза, поскольку ПЭ имеет многочисленные маски терапевтической и хирургической патологии. Несмотря на полиморфизм клинической симптоматики тромботической микроангиопатии и далеко не всегда типичную картину ПЭ как одного из ее проявлений, во всех наблюдениях развивается тяжелая прогрессирующая полиорганная недостаточность. Перспективным является изучение роли матриксных металлопротеиназ и определение генетической предрасположенности к развитию ранней и тяжелой ПЭ. Прогнозирование и профилактику нужно начинать с фертильного цикла. Исследование биохимических и генетических маркеров наряду с клинко-инструментальными показателями позволит снизить заболеваемость и летальность.

Ключевые слова: преэклампсия, тромботическая микроангиопатия, полиорганная недостаточность, матриксные металлопротеиназы

Статья поступила: 03.09.2018; **в доработанном виде:** 17.01.2019; **принята к печати:** 15.03.2019.

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: Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В. Имитаторы тяжелой преэклампсии: вопросы дифференциальной диагностики и мультидисциплинарного ведения. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2019;13(1):70–78. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.1.070-078.

Imitators of severe preeclampsia: on differential diagnosis and multidisciplinary management

Alexander N. Strizhakov, Irina V. Ignatko, Elena V. Timokhina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation;
8/2, Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Corresponding author: Irina V. Ignatko, e-mail: iradocent@mail.ru

Abstract

Preeclampsia (PE) is not only a disease of pregnant women, but also a disease with lifelong consequences for mother and child. Making an early diagnosis and differential diagnosis of PE is crucial yet challenging, since PE can be mistaken for other internal diseases or surgical conditions. Despite the variety of clinical symptoms of thrombotic microangiopathy that may manifest in a non-typical picture of PE, progressive multiple organ failure develops in all cases. It seems promising to study the role of matrix metalloproteinases and determine the genetic predisposition to early and severe PE. The forecast and prevention attempts must begin from the fertile cycle. A better knowledge of biochemical and genetic markers along with the clinical and instrumental tests will reduce the morbidity and mortality in PE patients.

Key words: preeclampsia, thrombotic microangiopathy, multiple organ failure, matrix metalloproteinases

Received: 03.09.2018; **in the revised form:** 17.01.2019; **accepted:** 15.03.2019.

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: Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Timokhina E.V. Imitators of severe preeclampsia: on differential diagnosis and multidisciplinary management. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(1):70–78. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.1.070-078.

Введение / Introduction

Одной из важнейших концепций и целей развития системы родовспоможения и акушерства как науки является мультидисциплинарный подход к безопасному материнству и обеспечению здорового старта жизни новорожденного. Базируясь на этом подходе, сформировалось понятие «большие акушерские синдромы», которые вносят максимальный вклад в показатели материнской и перинатальной тяжелой заболеваемости и смертности. Особенно опасным, трудно контролируемым и чреватым неблагоприятными ранними и отдаленными последствиями осложнением беременности является преэклампсия (ПЭ), которая продолжает оставаться в центре внимания научного и клинического акушерства. В связи с тем, что ПЭ – не только заболевание беременных, но и болезнь с пожизненными последствиями для матери и плода, крайне важны вопросы ее ранней диагностики и дифференциального диагноза с другой патологией беременных, при которой развивается тяжелая полиорганная недостаточность, – имитаторами ПЭ [1]. Ежедневно 800 женщин умирают во время беременности и при осложнениях в родах [2, 3].

Дифференциальная диагностика и мультидисциплинарное ведение преэклампсии / Differential diagnostics and multidisciplinary management of preeclampsia

ПЭ – синдром полиорганной дисфункции, индуцированный беременностью, основными клиническими характеристиками которого являются впервые возникшая гипертензия – артериальное давление (АД) более 140/90 мм рт. ст. после 20-й недели беременности и протеинурия, купирующиеся в послеродовом периоде [1]. Другими словами, ПЭ – гипертензия, индуцированная беременностью, с поражением почек, печени, неврологической симптоматикой, поражением системы гемостаза и нарушением состояния плода [4].

В связи с недостаточной изученностью патогенеза ПЭ/эклампсии их характеристика и определение носят несколько условный характер, так как диагноз «преэклампсия» может включать разные клинические ситуации и другие клинические синдромы [1, 5]. Следует отметить, что частота развития полиорганной

недостаточности при ПЭ/эклампсии достигает более 52 %, частота индуцированного досрочного родоразрешения – 20–30 %, показатель материнской смертности превышает популяционный в 5–6 раз (25–30 ‰); перинатальная смертность почти в 8–10 раз выше популяционной (75 ‰ от числа живорожденных) [3, 6, 7]. Три четверти наблюдений составляет умеренно выраженная ПЭ, 15 % – тяжелая ПЭ; в 1/3 наблюдений ПЭ ассоциирована с нарушениями состояния плода и синдромом задержки роста плода (СЗРП); 15 % всех преждевременных родов являются индуцированными в связи с прогрессированием ПЭ, полиорганной недостаточности, развитием эклампсии. Классификации гипертензивных нарушений у беременных постоянно подвергаются пересмотру. В 2003 г. Американским колледжем акушеров-гинекологов была принята простая классификация, наиболее распространенная и у нас в России. Однако в 2013 г. она подверглась пересмотру, и в разделе «Преэклампсия» выделяют 2 варианта течения – без тяжелых клинических проявлений и с тяжелыми клиническими проявлениями, что, несомненно, подчеркивает вариабельность клинической картины и преобладание в настоящее время не классической картины, а различных вариантов формирования тяжелой полиорганной недостаточности [1]. Согласно данной классификации, ПЭ без тяжелых клинических проявлений – это гипертензия, возникшая при сроке более 20 нед в сочетании с протеинурией, и отсутствие признаков выраженной полиорганной недостаточности. ПЭ с тяжелыми клиническими проявлениями включает гипертензию и любой клинический признак из следующих:

- систолическое АД ≥ 160 мм рт. ст. или диастолическое АД ≥ 110 мм рт. ст.;
- тромбоцитопения < 100000 в мл;
- возрастание уровня билирубина, печеночных ферментов (в 2 и более раза);
- сильные боли в правом подреберье и/или эпигастрии;
- почечная недостаточность (креатинин $< 1,1$ мг/дл и удвоение его уровня);
- отек легких;
- впервые возникшие зрительные нарушения;
- неврологическая симптоматика, в том числе обусловленная различными вариантами нарушений церебральной гемодинамики;
- кардиальная дисфункция [1, 2, 8].

Несмотря на полиморфизм клинической симптоматики тромботической микроангиопатии (ТМА) и далеко не всегда типичную картину ПЭ как одного из ее проявлений, во всех наблюдениях развивается тяжелая прогрессирующая полиорганная недостаточность, на начальных этапах – с преимущественной манифестацией поражения 1–2 систем. Формирование патогенетической основы ранней ПЭ происходит, начиная с момента вскрытия трофобластом просвета спиральных артерий в области зоны преимущественной инвазии хориона и начала становления маточно-хориаль-

ного кровотока, и уже с конца второй волны инвазии (16–18 нед беременности) возможно появление «мягкой» артериальной гипертензии, микроальбуминурии, тенденции к тромбоцитопении и других минимально выраженных клинических симптомов. В начале III триместра в ряде наблюдений возможно быстрое прогрессирование полиорганной недостаточности или формирование критического состояния плода, что требует решения вопроса о родоразрешении. Особо следует отметить, что скрининг ПЭ проводится на сроке 11–14 нед беременности, а при высоком риске ее развития его необходимо проводить в фертильном цикле (используя показатели суточного мониторирования артериального давления, пульсационный индекс в маточных артериях, расчет индивидуального возрастного и анамнестического риска, индекс массы тела); кроме того, за 3 мес (минимум) до планируемой беременности необходима прегравидарная и прекоцепционная подготовка [1, 3, 5, 9–11]. Но и это на сегодня нас не устраивает – это уже опоздание в прогнозировании и профилактике и попытка лишь избежать тяжелых форм ПЭ.

Патогенетические особенности ранней (до 34 нед) и поздней (после 34 нед) ПЭ различаются. Нарушения плацентации и гестационных изменений спиральных артерий в сочетании с факторами риска у женщины характерны для ранней ПЭ, конституциональные особенности и экстрагенитальная патология – для поздней ПЭ [2, 8].

Однако независимо от начальных пусковых факторов, основными конечными звеньями патогенеза являются оксидативный стресс, чрезмерный провоспалительный ответ и тотальная эндотелиальная дисфункция. Именно ранняя ПЭ характеризуется тяжелым, быстро прогрессирующим течением, высокими цифрами материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Однако нами было установлено при анализе ранней и поздней ПЭ, что в 46,2 % наблюдений при ранней ПЭ и в 34 % при поздней ПЭ отмечается СЗРП [12]. Таким образом, можно считать более целесообразным в отношении ранней диагностики, тактики ведения и подходов к родоразрешению выделить 2 новых фенотипов ПЭ – ПЭ с задержкой роста плода и без нее. ПЭ с признаками нарушения состояния плода – всегда тяжелый вариант независимо от срока манифестации.

Практически почти все «большие акушерские синдромы» связаны одной патогенетической цепью, и во многом они «пересекаются» или даже обуславливаются тяжелыми формами ПЭ: преждевременная отслойка плаценты с предшествующими нарушениями маточно-плацентарной гемодинамики, тяжелая ранняя форма СЗРП, преждевременные роды, антенатальная гибель плода [3, 5, 9].

В настоящее время мировым консенсусом принята двухступенчатая модель ПЭ. На первом этапе за счет нарушенной и неполноценной инвазии трофобласта формируется плацентарная ишемия, на втором возни-

кает патофизиологический, а потом и клинический, материнский ответ на возникающий дефицит плацентарной объемной микроциркуляции: локальная и системная гиповолемия, острое тотальное поражение эндотелия с образованием микротромбов, сладжа эритроцитов и генерализованного вазоспазма с последующими органными нарушениями микроциркуляции, метаболизма и ишемией. Вышеуказанное и является основой синдрома материнской мультисистемной дисфункции [5, 10]. Запрограммированная клеточная гибель приводит к попаданию в кровоток беременной синцитиотрофобластных частиц, приводящих к активации синдрома системного воспалительного ответа, следствием чего являются патология ангиогенеза и инициация внутрисосудистого свертывания. Основными причинами, приводящими к нарушению про- и антиангиогенного равновесия, запускающего системную эндотелиальную дисфункцию, являются гипоксия, оксидативный стресс, прокоагуляционные факторы [3, 13]. В воздействии на децидуальную оболочку и последующем развитии ПЭ можно выделить следующие триггерные факторы: провоспалительные цитокины и тромбин, сонаправленное действие которых запускает системную дисфункцию у матери и плода.

Таким образом, ПЭ – результат целого каскада общепатологических синдромов, инициируемых беременностью.

Формируется порочный круг, из которого и проистекает некурабельность ПЭ. Сроки родоразрешения умерших женщин или «near miss» неоправданно затягиваются! Показаниями для досрочного родоразрешения при нетипичной клинической картине ПЭ или при сложностях проведения дифференциальной диагно-

стики с другими формами ТМА являются ремиттирующая артериальная гипертензия, с трудом поддающаяся коррекции, клиничко-лабораторные проявления органной дисфункции, ранняя форма СЗРП с нарушениями маточно-плацентарно-плодового кровообращения, изменения функционального состояния плода (сомнительный тип кардиотокографии) [3].

Эндотелиальная дисфункция является превалирующим патогенетическим механизмом ПЭ при различных фенотипах данного осложнения (рис. 1). Первый фенотип – беременные с метаболическим синдромом, ожирением, сахарным диабетом, хронической артериальной гипертензией, многоплодной беременностью, низкой физической активностью. Второй фенотип – женщины с задержкой роста плода в анамнезе, с антенатальной гибелью плода и мертворождениями, с заболеваниями соединительной ткани, тромбофилиями, заболеваниями почек.

На начальных этапах формирования эти фенотипы имеют различные патогенетические особенности, но при манифестации ПЭ они дают единый результат – системную эндотелиальную дисфункцию. Работа по изучению роли разных фенотипов в разработке системы профилактики, прогнозирования и ранней диагностики ПЭ должна быть продолжена. Важную роль играют и другие механизмы развития ПЭ. Гипергомоцистеинемия является полифакторным состоянием и хорошо изученной причиной генерализованной микроангиопатии и эндотелиоза, микро- и макротромбозов, повышения активности перекисного окисления липидов и оксидативного стресса [3, 5, 13]. Роль тромбофилии, как генетически обусловленной, так и приобретенной, в генезе тяжелой ПЭ не вызывает на

РАЗНЫЕ ФЕНОТИПЫ С РАЗЛИЧНЫМИ ФАКТОРАМИ РИСКА



Рисунок 1. Значение эндотелиальной дисфункции при разных фенотипах преэклампсии.

Figure 1. The importance of endothelial dysfunction in different phenotypes of preeclampsia.

сегодняшний день сомнений. Крайне важным аспектом в тактике ведения беременности и подготовки к ней является выяснение семейного тромботического анамнеза – инфаркты, инсульты, сосудистые катастрофы, ранние кардиальные смерти среди ближайших родственников указывают с высокой долей вероятности на наличие генетической тромбофилии [14]. Наличие протромбогенных мутаций в геноме женщины осложняет перинатальный прогноз и зачастую лежит в основе больших акушерских синдромов: ранние преждевременные роды, HELLP-синдром, отслойка плаценты, ДВС-синдром, антенатальная гибель плода и др. (рис. 2).

Недостаточная гестационная трансформация спиральных артерий, обусловленная нарушенной инвазией хориона, в свою очередь определяется определенным дисбалансом между процессами апоптоза и пролиферации с преобладанием запрограммированной клеточной гибели. Высокий уровень последней объясняет прогрессирующую локальную плацентарную ишемию в связи с неразвитостью и неглубокой инвазией хориона, что лежит в основе ранней ПЭ [5]. Это же является причиной образования микрочастиц, высвобождаемых клеточной поверхностью трофобласта. О высоком уровне апоптоза при тяжелой ПЭ свидетельствует не только низкий уровень экспрессии Bcl-2, но и высокая концентрация антител к аннексину V. На

сегодняшний день активно исследуются не только генетические полиморфизмы тромбофилий, но и генетическая предрасположенность к развитию артериальной гипертензии, нарушению функции эндотелия и ПЭ. Гены *AGTR1* и *AGT* регулируют деятельность ангиотензина-2 тип 1 и ангиотензиногена соответственно, которые вызывают спазм артерий. Мутация способствует усилению активности биологических веществ, сужению сосудов и развитию гипертонической болезни. А участок ДНК, содержащий ген *ACE*, влияет на превращение ангиотензина-1 в ангиотензин-2, при этом воздействие мутации увеличивает синтез второй фракции вещества. Ген *ADRB2* отвечает за работу β_2 -адренорецепторов, находящихся в гладкой мускулатуре и артериях скелетных мышц. Изменение нуклеотидной последовательности ДНК приводит к нарушению тормозного эффекта рецепторов и спазму артериальных сосудов, в том числе питающих миокард. Гены *AMPD1* и *CYP1A2* регулируют образование аденозинмонофосфатдеаминазы 1 и цитохрома соответственно, мутации которых усиливают вазопрессивное действие биологических веществ. Изменение гена *HIF1A* – фактора, индуцированного гипоксией 1-альфа, вызывает спазмирование артерий даже в условиях достаточного количества кислорода и является гиперреактивной реакцией. Ген *NOS3* отвечает за выработку фермента синтазы, который способ-

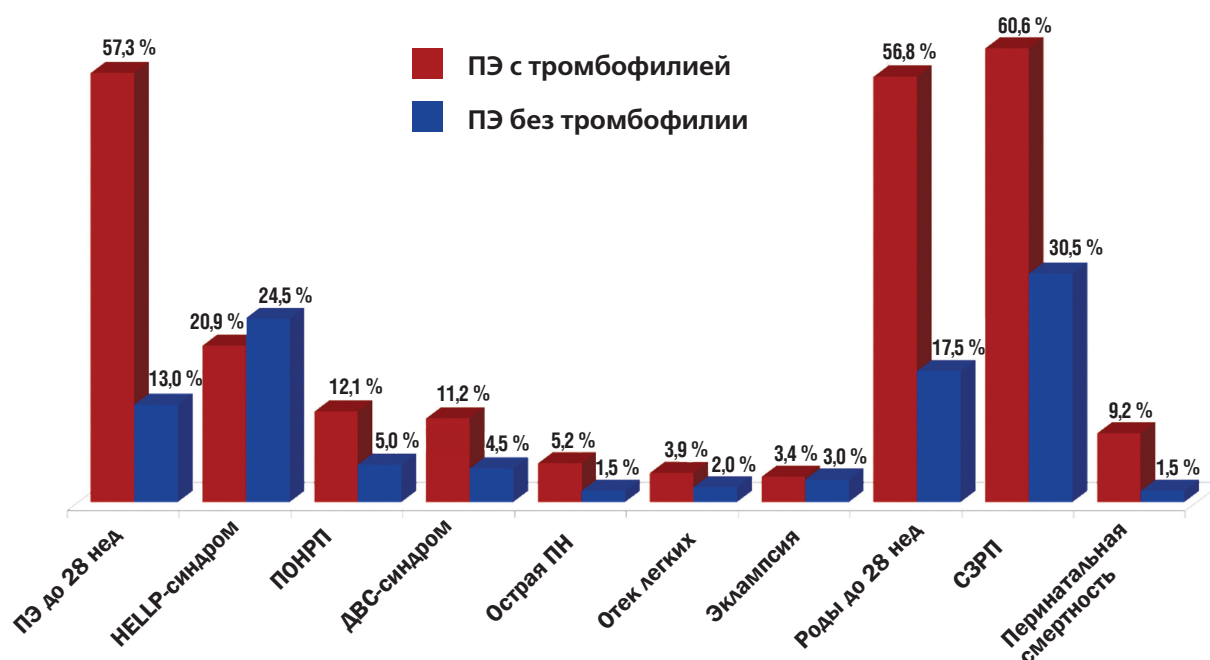


Рисунок 2. Острые осложнения в акушерстве и перинатальные исходы при тяжелой преэклампсии (ПЭ) с тромбофилией и без тромбофилии.

Примечание: ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; ПН – почечная недостаточность; СЗРП – синдром задержки роста плода.

Figure 2. Acute obstetrical complications and perinatal outcomes in severe preeclampsia (ПЭ) with and without thrombophilia.

Note: ПОНРП – premature detachment of a normally situated placenta; ПН – renal failure; СЗРП – fetal growth retardation syndrome.

ствуется образованию окиси азота, расширяющей сосуды. Изменение ДНК в «рабочем» участке приводит к низкой концентрации вещества в крови и вазоспазму. Изменения гена *PPARD* нарушают защиту сосудов от окислительного воздействия перекиси водорода, что приводит к уменьшению просвета артерий. Ген *EDN1* кодирует сильное сосудосуживающее средство – эндотелин-1, его мутация активизирует действие вещества. Перспективным является изучение роли матричных металлопротеиназ (MMP) и определение генетической предрасположенности к развитию прежде всего ранней и тяжелой ПЭ [5]. MMP – группа экстрацеллюлярных цинк-зависимых эндопептидаз, способных специфически гидролизовать все типы белков внеклеточного матрикса [16, 19]. Они играют основную роль в обмене белков соединительной ткани, в процессах нормального развития и ремоделирования клеточного матрикса, репарации тканей, ангиогенезе, пролиферации, миграции и дифференцировки клеток, апоптозе, опухолевой трансформации и метастазировании. Установлено, что в формировании тяжелой ПЭ на территории России играют роль 7 генетических полиморфизмов MMP [16]. Следует помнить, что ПЭ и HELLP-синдром являются акушерскими вариантами ТМА. ТМА – группа патологических состояний, заболеваний и клинических синдромов, связанных общностью гистологической картины и симптоматикой при различии патогенетических механизмов. Основными клиническими проявлениями ТМА являются микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения, микроваскулярный тромбоз конечных артериол и капилляров с множественной дисфункцией органов. Клинические проявления ТМА зависят от зоны поражения микрососудистого русла и, следовательно, формирования соответствующей органной дисфункции [3]. На сегодняшний день изучены механизмы развития воспаления и эндотелиального поражения при ТМА, тромботической тромбоцитопенической пурпуре и гемолитико-уремическом синдроме (ГУС). Триггером развития системного воспалительного ответа могут служить токсины бактерий, вирусы, антигены и иммунные комплексы, лекарственные препараты. В ее основе может лежать и наследственная предрасположенность.

Особый интерес для понимания патогенеза тромботических тяжелых сосудистых акушерских осложнений представляет изучение роли металлопротеиназы ADAMTS-13, которая в плазме крови расщепляет фактор фон Виллебранда. Дефицит этой MMP приводит к внутрисосудистому микротромбозу. При беременности, особенно во II триместре, отмечается дефицит ADAMTS-13, усугубляющийся при ПЭ и особенно выраженный при HELLP-синдроме. Несмотря на то что клиническая картина различных типов ТМА схожа, этиология и патогенез тромботических состояний уникальны и не всегда обусловлены тяжелым дефицитом ADAMTS-13 [7, 13].

Тяжелые формы ПЭ и HELLP-синдрома с современных позиций рассматриваются как микроангиопатические синдромы. Наиболее яркими формами также являются тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и ГУС. Однако целый ряд угрожающих жизни синдромов также могут иметь место во время беременности и требуют дифференциальной диагностики, поскольку тоже являются микроангиопатическими – острый жировой гепатоз беременных, системная красная волчанка, катастрофический антифосфолипидный синдром. Одним из важных терапевтических мероприятий является плазматрансфузия или плазмообмен, так как именно плазма является основным источником ADAMTS-13. Применение плазмообмена позволяет снизить материнскую летальность более чем в 7 раз. При атипичном ГУС важнейшим при плазмаферезе является возмещение уровня ADAMTS-13, элиминация блокирующих антител, провоспалительных цитокинов, комплементарных компонентов, а также возмещение дефицита естественных антикоагулянтов – антитромбина III, протеинов S и C. Плазматерапию комбинируют с антикоагулянтами (гепарин, низкомолекулярные гепарины), антиагрегантами, но целесообразность и эффективность данных вариантов терапии требует дополнительной доказательной базы. Трансфузия тромбомассы является опасной и противопоказана, даже несмотря на прогрессирующую тромбоцитопению, так как это может спровоцировать усугубление ТМА. Наиболее важным, патогенетически обоснованным является применение препарата моноклональных антител к комплементу – экулизумаба [3, 17].

Одной из основных проблем в клинической картине тяжелой ПЭ, существенно ухудшающих прогноз для беременных и родильниц, является развитие острого поражения почек с почечной недостаточностью. В акушерстве много причин, приводящих к почечной патологии. Наиболее неблагоприятный прогноз – при ТМА с неизвестным патогенезом [5, 17]. Несмотря на то, что акушерская ТМА – редкая патология, и в структуре всех форм на нее приходится 8–18 %, она является одной из основных причин гестационного острого поражения почек в развитых странах и ассоциирована с высокой материнской и перинатальной смертностью; характеризуется неблагоприятным почечным прогнозом – 3/4 больных, перенесших гестационный атипичный ГУС, в течение ближайших 12 мес развивают необратимое тяжелое поражение почек и терминальную почечную недостаточность и нуждаются в лечении гемодиализом [3, 18]. Следует отметить, что при акушерском атипичном ГУС, по сравнению с атипичным ГУС в целом, преобладают экстраренальные проявления: поражение центральной нервной системы – в 75 %, миокарда – в 42 %, печени – в 83 %, легких – в 75 %, полиорганное поражение – в 75 %. Материнская летальность достигает 42 %, перинатальная – 25 % [18].

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) представляют собой хотя и не частые, но тяжелые состояния с сомнительным и даже неблагоприятным прогнозом для матери, которые могут возникнуть во время беременности, родов и в послеродовом периоде [19–21]. ОНМК могут быть следствием сосудистой патологии головного мозга или соматических заболеваний (гипертензии, диабета, заболеваний соединительной ткани и т. д.), а кроме того, могут возникнуть в результате акушерской ТМА. Ишемический инсульт и внутримозговые кровоизлияния – одни из ведущих неакушерских причин тяжелой острой материнской заболеваемости и летальности. Причиной ишемических и/или геморрагических поражений головного мозга во время гестации в 25–45 % является акушерская патология. У 47,6 % женщин с ОНМК как по ишемическому, так и геморрагическому типу, во время беременности развивается гестационная артериальная гипертензия, ПЭ, эклампсия или другие формы ТМА. В 23,9 % клинических наблюдений артериальная гипертензия сочетается с цереброваскулярной патологией, при манифестации которой необходимо в первую очередь мультидисциплинарным консилиумом решать вопрос акушерской и симультантной тактики [1, 21].

ПЭ и гипертензия, индуцированная беременностью, являются доказанными факторами риска развития перипартальной кардиомиопатии (ППКМ) – это редкая, жизнеугрожающая форма (летальность до 15 %) дилатационной кардиомиопатии с неуточненной причиной возникновения, возникающая внезапно и впервые во время гестации и в послеродовом периоде у женщин, ранее не имевших проблем с сердцем; характеризуется острым развитием тяже-

лой систолической дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточностью. Гипертензивные нарушения у беременных любой степени тяжести и механизма развития (ПЭ, гестационная гипертензия, хроническая артериальная гипертензия) отмечаются в среднем у 37 % женщин с данной патологией. Зачастую клинические проявления ППКМ ошибочно трактуются акушерами, кардиологами и анестезиологами-реаниматологами как проявления тяжелой ПЭ, в связи с этим у родильниц с ППКМ сопутствующим диагнозом является ПЭ. С другой стороны, у женщин с клинической картиной ТМА и эклампсией часто выявляют ППКМ – до 28 % [6]. Общность звеньев патогенеза миокардиальной дисфункции при ППКМ и ПЭ приводит к сложностям прогнозирования и превенции данных состояний; в этой связи может быть полезным скрининг ПЭ в I триместре и проведение эхокардиографии при развитии гестационной артериальной гипертензии [1, 2].

Заключение / Conclusion

Уже доказан на сегодняшний день тот факт, что перенесенная даже умеренная ПЭ оставляет пожизненные последствия для здоровья матери и ребенка. В перспективе у этих женщин существует значительно повышенный риск развития и хронизации социально значимых заболеваний: артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, нарушений мозгового кровообращения, сахарного диабета, почечной недостаточности и др. [3].

Проблема нарушений состояния плода при ПЭ не теряет своей актуальности и требует дальнейшей разработки совместно с неонатологами и детскими реаниматологами, поскольку в 100 % наблюдений при



Рисунок 3. Перинатальные исходы тяжелой преэклампсии.

Примечание: ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Figure 3. Perinatal outcomes of severe preeclampsia.

Note: OPIU – intensive care unit.

антенатальном критическом состоянии новорожденные переводятся в отделение реанимации и интенсивной терапии, в 98 % являются недоношенными, в 7 % у них отмечается септическое поражение и в 8 % – тяжелые гипоксически-ишемические и геморрагические нарушения центральной нервной системы. Перинатальные потери почти в 4 раза превышают среднепопуляционные (рис. 3).

Таким образом, ПЭ является мультидисциплинарной проблемой, в решении которой должны принимать участие клиницисты различных специальностей.

Литература:

1. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122:1122–31.
2. Lisonkova S., Sabr Y., Mayer C. et al. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2014;124(4):771–81.
3. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Стрижаков А.Н., Червеняк Ф.А. Жизнеугрожающие состояния в акушерстве и перинатологии. М.: МИА, 2019. 672 с.
4. Lain K.Y., Roberts J.M. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. *JAMA.* 2002;287(24):3183–6.
5. Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Пицхелаури Е.Г., Белоусова В.С., Якушина Н.И. Преэклампсия сегодня: патогенез и возможности прогнозирования и лечения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2016;15(3):24–31. DOI: 10.20953/1726-1678-2016-3-24-31.
6. Игнатко И.В., Стрижаков Л.А., Тимохина Е.В., Афанасьева Н.В., Рябова С.Г. Перипартальная кардиомиопатия и «клинические маски» тяжелой преэклампсии: вопросы дифференциальной диагностики и тактики ведения. *Акушерство и гинекология.* 2017;(11):114–22.
7. Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Бондаренко Т.В., Веселов Г.А. Особенности течения и лечения «акушерского» атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС). *Нефрология.* 2015;19(2):76–81.
8. Lisonkova S., Joseph K.S. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(6):544.e1–12. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.08.019.
9. Brosens I., Pijnenborg R., Vercruysse L., Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(3):193–201.
10. Myatt L., Webster R.P. Vascular biology of preeclampsia. *J Thromb Haemost.* 2009;7(3):375–84.
11. Roberge S., Nicolaides K., Demers S. et al. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(2):110–20.

References:

1. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122:1122–31.
2. Lisonkova S., Sabr Y., Mayer C. et al. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2014;124(4):771–81.
3. Bitsadze V.O., Makatsariya A.D., Strizhakov A.N., Chervenak F.A. Life-threatening conditions in obstetrics and perinatology. [Zizneugrozhayushchie sostoyaniya v akusherstve i perinatologii]. Moskva: MIA, 2019. 672 s. (In Russ.).

Особая роль принадлежит неонатологам-реаниматологам и педиатрам. Сохранение здоровья новорожденных и детей является не менее важной задачей, позволяющей в будущем снизить тяжелую заболеваемость и летальность взрослых.

Благодарности / Acknowledgments

Работа поддержана Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров.

12. Игнатко И.В., Стрижаков Л.А., Флорова В.С., Мартиросова А.Л. Персонализированный подход к антигипертензивной терапии у беременных с точки зрения клинической фармакогенетики. *Вестник РАМН.* 2018;3(73):149–56.
13. Zhu M., Ren Z., Possomato-Vieira J.S., Khalil R.A. Restoring placental growth factor-soluble fms-like tyrosine kinase-1 balance reverses vascular hyper-reactivity and hypertension in pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016;311(3):R505–21. DOI: 10.1152/ajpregu.00137.2016.
14. Baptista F.S., Bortolotto M.R., Bianchini F.R. et al. Can thrombophilia worsen maternal and perinatal outcomes in cases of severe preeclampsia? *Pregnancy Hypertens.* 2018;11:81–6. DOI: 10.1016/j.preghy.2017.12.012.
15. Овчарова В.С. Роль генетических полиморфизмов матриксных металлопротеиназ в развитии преэклампсии: Автореф. дис. канд. биол. наук. Белгород, 2016. 18 с.
16. Van Lint P., Libert C. Chemokine and cytokine processing by matrix metalloproteinases and its effect on leukocyte migration and inflammation. *J Leukoc Biol.* 2007;82(6):1375–81. DOI: 10.1189/jlb.0607338. PMID 17709402.
17. Sarno L., Tufano A., Maruotti G.M. et al. Eculizumab in pregnancy: a narrative overview. *J Nephrol.* 2019;32(1):17–25. DOI: 10.1007/s40620-018-0517-z.
18. Gately R., San A., Kurtkoti J., Parnham A. Life-threatening pregnancy-associated atypical haemolytic-uraemic syndrome and its response to eculizumab. *Nephrology (Carlton).* 2017;22(Suppl 1):32–5. DOI: 10.1111/nep.12938.
19. Fakhuri F., Vercel C., Frémeaux-Bacchi V. Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(12):2100–6. DOI: 10.2215/CJN.13121211.
20. Noris M., Caprioli J., Bresin E. et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1844–59.
21. Арустамян Р.Р., Ляшко Е.С., Кузьмин В.Н. Лечение цереброваскулярной патологии во время беременности. *Проблемы репродукции.* 2016;22(5):36–8.

4. Lain K.Y., Roberts J.M. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. *JAMA.* 2002;287(24):3183–6.
5. Strizhakov A.N., Timokhina E.V., Pitskhelauri E.G., Belousova V.S., Yakushina N.I. Pre-eclampsia today: pathogenesis and the ability to predict and treat. [Preeklampsiya segodnya: patogenez i vozmozhnosti prognozirovaniya i lecheniya]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2016;15(3):24–31. (In Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2016-3-24-31.
6. Ignatko I.V., Strizhakov L.A., Timokhina E.V., Afanasyeva N.V., Ryabova S.G. Peripartal cardiomyopathy and "clinical masks" of severe preeclampsia: issues of differential diagnosis and tactics of reference. [Peripartal'naya kardiomiopatiya i «klinicheskie maski»

- tyazhelej preklampsii: voprosy differencial'noj diagnostiki i taktiki vedeniya]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017;(11):114–22. (In Russ.).
7. Korotchayeva Yu.V., Kozlovskaya N.L., Bondarenko T.V., Veselov G.A. Features of the course and treatment of "obstetric" atypical hemolytic-uremic syndrome (aGUS). [Osobennosti techeniya i lecheniya «akusherskogo» atipichnogo gemolitiko-uremicheskogo sindroma (aGUS)]. *Nefrologiya*. 2015;19(2):76–81. (In Russ.).
 8. Lisonkova S., Joseph K.S. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(6):544.e1–12. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.08.019.
 9. Brosens I., Pijnenborg R., Vercruysse L., Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(3):193–201.
 10. Myatt L., Webster R.P. Vascular biology of preeclampsia. *J Thromb Haemost*. 2009;7(3):375–84.
 11. Roberge S., Nicolaidis K., Demers S. et al. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(2):110–20.
 12. Ignatko I.V., Strizhakov L.A., Florova V.S., Martirosova A.L. Personalized approach to antihypertensive therapy in pregnant women in terms of clinical pharmacogenetics. [Personalizirovannyj podhod k antigipertenzivnoj terapii u beremennyh s tochkii zreniya klinicheskoy farmakogenetiki]. *Vestnik RAMN*. 2018;3(73):149–56. (In Russ.).
 13. Zhu M., Ren Z., Possomato-Vieira J.S., Khalil R.A. Restoring placental growth factor-soluble fms-like tyrosine kinase-1 balance reverses vascular hyper-reactivity and hypertension in pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016;311(3):R505–21. DOI: 10.1152/ajpregu.00137.2016.
 14. Baptista F.S., Bortolotto M.R., Bianchini F.R. et al. Can thrombophilia worsen maternal and perinatal outcomes in cases of severe preeclampsia? *Pregnancy Hypertens*. 2018;11:81–6. DOI: 10.1016/j.preghy.2017.12.012.
 15. Ovcharova V.S. The role of genetic polymorphisms of matrix metalloproteinases in the development of preeclampsia. [Rol' geneticheskikh polimorfizmov matriksnykh metalloproteinaz v razvitii preeklampsii]. Avtoref. dis. kand. biol. nauk. *Belgorod*. 2016. 18 s. (In Russ.).
 16. Van Lint P., Libert C. Chemokine and cytokine processing by matrix metalloproteinases and its effect on leukocyte migration and inflammation. *J Leukoc Biol*. 2007;82(6):1375–81. DOI: 10.1189/jlb.0607338. PMID: 17709402.
 17. Sarno L., Tufano A., Maruotti G.M. et al. Eculizumab in pregnancy: a narrative overview. *J Nephrol*. 2019;32(1):17–25. DOI: 10.1007/s40620-018-0517-z.
 18. Gately R., San A., Kurtkoti J., Parnham A. Life-threatening pregnancy-associated atypical haemolyticuraemic syndrome and its response to eculizumab. *Nephrology (Carlton)*. 2017;22(Suppl 1):32–35. DOI: 10.1111/nep.12938.
 19. Fakhuri F., Vercel C., Frémeaux-Bacchi V. Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(12):2100–6. DOI: 10.2215/CJN.13121211.
 20. Noris M., Caprioli J., Bresin E. et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1844–59.
 21. Arustamyan R.R., Lyashko E.S., Kuzmin V.N. Treatment of cerebrovascular pathology during pregnancy. [Lechenie cerebrovaskulyarnoj patologii vo vremya beremennosti]. *Problemy reprodukcii*. 2016;22(5):36–8. (In Russ.).

Сведения об авторах:

Стрижаков Александр Николаевич – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. E-mail: kafedre-agp@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>. Scopus Author ID: 7005104683.

Игнатко Ирина Владимировна – д.м.н., профессор РАН, член-корреспондент РАН, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9945-3848>. Researcher ID: H-2442-2018. Scopus Author ID: 15118951800.

Тимохина Елена Владимировна – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Тел.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6628-0023>. Scopus Author ID: 25958373500.

About the authors:

Alexander N. Strizhakov – MD, PhD, Professor, Academician of RAS, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. E-mail: kafedre-agp@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>. Scopus Author ID: 7005104683.

Irina V. Ignatko – MD, PhD, Professor of RAS, Corresponding Member of RAS, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Тел.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9945-3848>. Researcher ID: H-2442-2018. Scopus Author ID: 15118951800.

Elena V. Timokhina – MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General and Preventive Medicine, I.M. Sechenov First MSMU HM of RF. Тел.: +7(499)7823045. E-mail: kafedre-agp@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6628-0023>. Scopus Author ID: 25958373500.