



АРХИВ
**АКУШЕРСТВА
И
ГИНЕКОЛОГИИ**
ИМ.
В. Ф. СНЕГИРЕВА

V. F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2313-8726



9 772313 872001 >

ТОМ 2 **2** vol. 2
2015

Первый Пленум Правления

Ассоциации акушерских
анестезиологов-
реаниматологов

13-16 октября 2015 г.
г. Москва



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем вас принять участие в работе Первого Пленума Правления в рамках Всероссийского образовательного форума «Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии», который пройдет в Торгово-промышленной палате РФ, по адресу: Москва, ул. Ильинка, 6/1, с.1

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА ПЛЕНУМА:

- ❖ Критические состояния в акушерстве
- ❖ Акушерские кровотечения
- ❖ Инфекции, сепсис и септический шок
- ❖ Анестезия и интенсивная терапия у беременных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы
- ❖ Преэклампсия и эклампсия
- ❖ Проблемы гемостаза и трансфузиологии
- ❖ Анестезия и аналгезия в акушерстве

Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов

(926) 379-67-05,

(926) 875-41-94

E-mail: arf@arfpoint.ru

www.arfpoint.ru



ВЫСТАВОЧНАЯ ЭКСПОЗИЦИЯ

В рамках Пленума пройдет специализированная выставка, на которой будут представлены производители и дистрибьюторы лекарственных средств, медицинского оборудования, применяемого акушерами-гинекологами и анестезиологами-реаниматологами.



АРХИВ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

им. В. Ф. СНЕГИРЕВА

Квартальный рецензируемый научно-практический журнал

Том 2 • № 2 • 2015

Журнал основан в 2014 г.

Учредитель:

ОАО «Издательство "Медицина"»

ЛР № 010215 от 29.04.97 г.

ПОЧТОВЫЙ АДРЕС:

115088, г. Москва,

ул. Новоостاپовская, д. 5, стр. 14

Сайт издательства: www.medlit.ru

Зав. редакцией

О.Н. Красникова

Тел. +7(916)180-61-86

E-mail: arhiv.akuscherstva@idm.msk.ru

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

тел. 8-495-678-64-84

E-mail: oao-meditsina@mail.ru

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

Журнал представлен в международных информационно-справочных изданиях: Journal Abstract (JA) of All Russian Institute for Scientific and Technical Information (VINITI) of the Russian Academy of Sciences (Referativnyi Zhurnal of VINITI RAN), Scientific Electronic Library (<http://www.elibrary.ru>), Russian Index of Scientific Citation.

Редактор *О.Н. Красникова*

Художественный редактор

А.В. Минаичев

Технический редактор

Т.В. Нечаева

Корректор *М.В. Козлова*

Сдано в набор 20.06.2015.

Подписано в печать 23.07.2015.

Формат 60 × 88%.

Печать офсетная.

Заказ 248.

ПОДПИСКА:

индекс по каталогу «Роспечать»: 70646

индекс по каталогу «Пресса России»: 41335

Отпечатано в ООО "Подольская Периодика", 142110, г. Подольск, ул. Кирова, 15

Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. 2015. Т. 2. № 2. 1—56.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор **СОСНОВА Елена Алексеевна** —
доктор медицинских наук, профессор

Заместитель главного редактора **МУРАШКО Андрей Владимирович** —
доктор медицинских наук, профессор

АЛЕКСАНДРОВ Леонид Семенович —

доктор медицинских наук, профессор

БУДНИКОВА Кристина Араратовна —

кандидат медицинских наук (ответственный секретарь)

ДОННИКОВ Андрей Евгеньевич —

кандидат медицинских наук

ИЩЕНКО Анатолий Иванович —

доктор медицинских наук, профессор

КОЗЛОВСКАЯ Наталья Львовна —

доктор медицинских наук, профессор

КУЧЕРОВ Юрий Иванович —

доктор медицинских наук, профессор

НАПАЛКОВ Дмитрий Александрович —

доктор медицинских наук, профессор

ФАДЕЕВ Валентин Викторович —

доктор медицинских наук, профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Н.В. БАШМАКОВА (Екатеринбург), В.Ф. БЕЖЕНАРЬ (Санкт-Петербург),

Ж.-М. BERAUD (Франция), В.Ю. БОГАЧЕВ (Москва), Е. DELORME (Франция),

Ж.-С. di RENZO (Италия), Н.А. ЖАРКИН (Волгоград), С.Н. ЗАНЬКО

(Республика Беларусь), В.М. ЗУЕВ (Москва), М.И. КОВАЛЕВ (Москва),

Ф.Ю. КОПЫЛОВ (Москва), И.В. КУЗНЕЦОВА (Москва), М.А. КУРЦЕР (Москва),

Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО (Москва), С.Р. МРАВЯН (Москва), А.П. НИКОНОВ (Москва),

Л.А. ОЗОЛИНЯ (Москва), Н.С.-М. ОМАРОВ (Махачкала), В.А. ПЕТРУХИН

(Москва), И.А. САЛОВ (Саратов), И.Ф. ФАТКУЛЛИН (Казань),

М.Е. ЧАЛЫЙ (Москва), Е.М. ШИФМАН (Москва), М. ШТАРК (Германия)



Founder:
"Izdatel'stvo «Meditsina»"

Adress manuscripts to:
Novoostapovskaya Str., 5, bild. 14,
Moscow, 115088, Russia

E-mail:
arhiv.akuscherstva@idm.msk.ru

Tel. +7-916-180-61-86

www.medlit.ru

V. F. Snegirev
ARCHIVES
of OBSTETRICS
and GYNECOLOGY

Arkhip Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova

Scientific and Practical Journal

Volume 2 • Issue 2 • 2015

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-Chief **SOSNOVA Elena Alekseevna** —
Doctor of Medical Sciences, Professor

Deputy Editor-in-Chief **MURASHKO Andrei Vladimirovich** —
Doctor of Medical Sciences, Professor

ALEKSANDROV Leonid Semyonovich —
Doctor of Medical Sciences, Professor

BUDNIKOVA Kristina Araratovna —
Candidate of Medical Sciences (Secretary)

DONNIKOV Andrei Yevgenyevich —
Candidate of Medical Sciences

ISHCHENKO Anatoly Ivanovich —
Doctor of Medical Sciences, Professor

KOZLOVSKAYA Natalya Lvovna —
Doctor of Medical Sciences, Professor

KUCHEROV Yury Ivanovich —
Doctor of Medical Sciences, Professor

NAPALKOV Dmitry Aleksandrovich —
Doctor of Medical Sciences, Professor

FADEEV Valentin Viktorovich —
Doctor of Medical Sciences, Professor

EDITORIAL COUNCIL:

N.V. BASHMAKOVA (Ekaterinburg), V.F. BEZHENAR (St. Petersburg),
J.-M. BERAUD (France), V.Yu. BOGACHEV (Moscow),

E. DELORME (France), J.-C. di RENZO (Italy), N.A. ZHARKIN
(Volgograd), S.N. ZANKO (Belarus Republic), V.M. ZUEV (Moscow),

M.I. KOVALEV (Moscow), F.Yu. KOPYLOV (Moscow),
I.V. KUZNETSOVA (Moscow), M.A. KURTSEY (Moscow),

G.A. MELNICHENKO (Moscow), S.R. MRAVYAN (Moscow),
A.P. NIKONOV (Moscow), L.A. OZOLINYA (Moscow),

N.S.-M. OMAROV (Makhachkala), V.A. PETRUKHIN (Moscow),
I.A. SALOV (Saratov), I.F. FATKULLIN (Kazan),

M.E. CHALYI (Moscow), E.M. SCHIFMAN (Moscow), M. STARK (Germany)



Обзоры литературы

- Атабиева Д.А., Чилова Р.А., Гадаева И.В., Ковалев М.И., Пикуза Т.В., Одинокопытный А.В., Жолобова М.Н., Капильный В.А.* Прогностическое значение методов оценки состояния матери и плода . . . 4
- Орлов Ю.П., Лукач В.Н., Говорова Н.В., Байтугаева Г.А.* Обмен железа при пре- и эклампсии, или В плену опасных заблуждений 11

Оригинальные статьи

- Капильный В.А.* Прогностическое значение изолированного нарушения маточно-плацентарной перфузии при беременности 19
- Барановская Е.И., Кустова М.А., Жаворонок С.В.* Перинатальные аспекты папилломавирусной инфекции 26
- Соснова Е.А., Тумбинская Л.В.* Микробный пейзаж мочи пациенток репродуктивного возраста, получающих терапию глюкокортикостероидами 30

Обмен опытом

- Коротчаева Ю.В., Козловская Н.Л., Бондаренко Т.В., Веселов Г.А.* «Акушерский» атипичный гемолитико-уремический синдром: трудный диагноз? 36
- Пустотина О.А.* Опыт лечения лактационного мастита у 642 родильниц в России. Сравнительный анализ с международными рекомендациями. 42

Клинические рекомендации

- Неотложная помощь при преэклампсии и ее осложнениях (эклампсия, HELLP-синдром). Федеральные клинические рекомендации 48

Review of Literature

- Atabieva D.A., Chilova R.A., Gadaeva I.V., Kovalev M.I., Pikuza T.V., Odnokopytnyy A.V., Zholobova M.N., Kaptilnyi V.A.* Effectiveness of diagnostic methods of mother and fetus state
- Orlov Yu.P., Lukach V.N., Govorova N.V., Baitugaeva G.A.* Iron metabolism in pre-eclampsia and eclampsia: hazards of erroneous views

Original Papers

- Kaptilnyi V.A.* Prognostic significance of isolated disorders in the uteroplacental perfusion in pregnancy
- Baranovskaya E.I., Kustova M.A., Zhavaranak S.V.* Perinatal aspects of papillomavirus infection
- Sosnova E.A., Tumbinskaya L.V.* Urinary microflora in patients of reproductive age treated by oral glucocorticoids

Exchange of experience

- Korotchaeva Yu.V., Kozlovskaya N.L., Bondarenko T.V., Veselov G.A.* "Obstetrical" atypical hemolytic-uremic syndrome: difficult diagnosis?
- Pustotina O.A.* Summing up the experience gained in the treatment of puerperal mastitis in 642 patients in Russia. Comparative analysis with international recommendations

Clinical trials

- Urgent care in pre-eclampsia and its complications (eclampsia, HELLP syndrome). Federal clinical recommendations

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ МАТЕРИ И ПЛОДА

Атабиева Д.А.¹, Чилова Р.А.¹, Гадаева И.В.¹, Ковалев М.И.¹, Пикуза Т.В.²,
Однокопытный А.В.², Жолобова М.Н.², Капильный В.А.¹

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119045, г. Москва; ²Клиника акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева, 119045, г. Москва

Для корреспонденции: Атабиева Джамиля Аслановна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 1 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, atabieva.jamilya@gmail.com

Вопрос об этиологии и патогенезе слабости родовой деятельности до настоящего времени не решен, хотя она встречается в 80% случаев от общего числа аномалий родовой деятельности. Своевременная и правильная оценка готовности («зрелости») шейки матки к родам имеет большое значение при определении прогноза течения предстоящих родов и особенно при уточнении показаний и выборе времени для родовозбуждения. Пальпаторное определение состояния шейки матки, ультразвуковая цервикометрия, доплерометрия, кардиотокография, фетальная пульсоксиметрия позволяют выявить и устранить некоторые патологические состояния матери и плода, что улучшает исход родов.

Ключевые слова: аномалии и слабость родовой деятельности; зрелость шейки матки; диагностика и профилактика.

Для цитирования: Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2015; 2 (2): 4—10.

EFFECTIVENESS OF DIAGNOSTIC METHODS OF MOTHER AND FETUS STATE

Atabieva D.A.¹, Chilova R.A.¹, Gadaeva I.V.¹, Kovalev M.I.¹, Pikuza T.V.²,
Odnokopytny A.V.², Zholobova M.N.², Kapilnyi V.A.¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119045, Moscow, Russian Federation;

²V.F. Snegirev Clinic of Obstetrics and Gynecology, 119045, Moscow, Russian Federation

Address for correspondence: atabieva.jamilya@gmail.com. Atabieva D.A.

The etiology and pathogenesis of uterine inertia remain unclear, though this condition is responsible for 80% of cases with abnormal uterine activity. Timely correct evaluation of the uterine cervix readiness to labor (maturity) is essential for predicting the course of labor and particularly for determining the indications for and time of labor stimulation. Palpatory evaluation of the cervical status, ultrasonic cervicometry, dopplerometry, cardiotocography, fetal pulsometry are used to detect and correct some maternal and fetal abnormalities and thus improve the labor outcome.

Key words: uterine abnormalities; uterine inertia; mature cervix uteri; diagnosis and prevention.

Citation: Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova. 2015; 2 (2): 4—10. (in Russ.)

Received 30.09.14

Одной из приоритетных задач современного акушерства является обеспечение благоприятного исхода беременности и родов для матери и плода — рождение здорового ребенка при сохранении здоровья матери. Бережное естественное родоразрешение приобрело особую значимость в связи с новыми возможностями подготовки родовых путей (шейки матки) к родам [1—4].

Готовность организма женщины к родам определяется рядом признаков, появление которых свидетельствует о возможности спонтанного начала родов в ближайшее время, поскольку позволяет рассчитывать на положительный эффект родовозбуждающих средств. К таким признакам относят сформированную родовую доминанту, которая характеризуется преобладанием процессов торможения в коре головного мозга, повышением возбудимости подкорковых структур и спин-

ного мозга, изменением соотношения эстрогенов и прогестерона, биологической «зрелостью» родовых путей и плотным прижатием предлежащей части плода к входу в малый таз [5, 6].

Аномалии родовой деятельности — актуальная проблема современного акушерства на протяжении всего периода наблюдения за сократительной деятельностью матки [7]. По данным литературы, частота аномалий родовой деятельности составляет 2—15% от общего числа родов [2, 8, 9], и с каждым годом актуальность этой проблемы только возрастает. Так, с 1985 по 2000 г. количество родов в России снизилось почти в 2 раза (с 2 341 952 до 1 368 642), а количество родов, осложнившихся аномалиями родовой деятельности, осталось на прежнем уровне (181 733 и 165 460 соответственно) и на 1000 родов возросло в 1,3 раза (с 93,1 до 132,6) [10].

Большинство опубликованных работ, касающихся регуляции сократительной деятельности матки, посвящено изучению какого-то одного из ее нарушений. Роль и взаимосвязь многосторонних звеньев регуляции и патогенеза нарушений этой функции матки исследованы недостаточно [11]. Это обуславливает актуальность уточнения молекулярно-клеточных механизмов регуляции родовой деятельности. Сократительная активность миометрия координируется сочетанным действием различных биологически активных веществ, выступающих в качестве ее ингибиторов или активаторов. Нарушение продукции этих компонентов может обуславливать изменение контрактильной способности матки [12].

Определение готовности организма к родам имеет большое практическое значение, так как в известной мере позволяет прогнозировать особенности их течения, предвидеть возможность развития аномалий родовых сил [13].

Известно, что в подготовке к родам участвует множество биологически активных веществ, синтезируемых организмами матери и плода, которые запускают паракринный механизм развития родовой деятельности, обеспечивающий реакции контракции и релаксации в процессе родового акта. На долю слабости родовой деятельности (СРД) в России приходится до 80% от общего числа аномалий родовой деятельности [14].

Согласно мнению отечественных и зарубежных исследователей [15—17], СРД — это состояние, при котором интенсивность, продолжительность и частота схваток недостаточны, а процессы сглаживания шейки матки, раскрытия шейного канала и продвижения плода идут замедленными темпами. Несмотря на многочисленные исследования [14, 16, 18, 19], вопрос об этиологии и патогенезе СРД до настоящего времени не решен. В частности, считается [14], что в основе СРД лежит несостоятельность сократительного аппарата матки, хотя, по мнению других исследователей [20], основной причиной развития СРД является недостаточная податливость шейки матки, что частично обусловлено повышенной сократительной активностью миоцитов шейки матки под влиянием холинергических воздействий. Не исключается также, что развитие СРД может быть следствием нарушений в системе регуляции сократительной деятельности матки, так как по своим физиологическим свойствам изолированный миометрий женщин, роды которых осложнились СРД, был таким же, как и миометрий женщин, родоразрешенных путем планового кесарева сечения по поводу рубца на матке [20]. Как известно, важную роль в процессах регуляции сократительной деятельности матки при беременности играет адренергический механизм, реализуемый с участием симпатического отдела вегетативной нервной системы и катехоламинов, продуцируемых клетками хромаффинной ткани надпочечников [14, 15, 20, 21]. По мнению одних авторов [14, 15], причина СРД лежит в недостаточной активности адренергического механизма, в том числе в низкой активности симпати-

ческого отдела вегетативной нервной системы. Однако, по мнению других [20, 21], торможение СРД может быть следствием сохранения во время родового процесса чрезмерного влияния на миометрий так называемого β -адренорецепторного ингибирующего механизма. Концепция об этом механизме была сформулирована на основе данных о повышении β -адренореактивности миометрия у женщин при беременности и снижении ее перед родами [20, 21], а также экспериментальных данных об ингибирующем влиянии адреналина и β -адреномиметиков на сократительную активность изолированного миометрия беременных женщин [20].

Известно [14, 15], что СРД негативно влияет на состояние как матери, так и плода [1, 14, 22] и в целом повышает медицинские расходы, идущие на родовспоможение. Однако все существующие способы прогнозирования СРД не нашли широкого применения в клинической практике и не привели к существенному снижению ее частоты, поэтому разработка новых способов прогнозирования СРД остается чрезвычайно актуальной [23].

Так, с помощью диагностической системы Нейрон-спектр («Нейрософт», Иваново) проводили кардиоинтервалографию (КИГ) и оценивали вариабельность сердечного ритма у 302 женщин за 1—5 сут до начала срочных родов и в латентную фазу I периода срочных родов. Для анализа результатов исследования ретроспективно всех женщин распределили на 2 группы: 1-ю группу составили 12 женщин, у которых роды протекали без осложнений, 2-ю — 60 женщин, у которых роды осложнились СРД. Предложен способ прогнозирования СРД у беременных накануне родов и/или в латентную фазу I периода родов, основанный на балльной оценке 11 признаков, в том числе 8 показателей, характеризующих вариабельность сердечного ритма по данным КИГ. Чувствительность этого метода, используемого накануне родов или в латентную фазу I периода родов, составила соответственно 96 и 96%, а специфичность — 98 и 97%. Он представляется перспективным, так как позволяет своевременно проводить профилактику СРД у женщин группы высокого риска [23].

Также было изучено содержание кортикотропин-релизинг-гормона, нейрокининов А и В, субстанции Р, релаксина, простагландина F₂ α (ПГФ₂ α), интерлейкинов (ИЛ) 6 и 8, кортизола в сыворотке крови матери и околоплодных водах в канун родов и в I периоде родов для уточнения механизма их влияния на процессы подготовки и запуска родовой деятельности. Дискоординация родовой деятельности отмечалась при высокой концентрации в сыворотке крови кортикотропин-релизинг-гормона, кортизола, ИЛ-6, релаксина в сочетании с низким уровнем ПГФ₂ α накануне родов. При дискоординации родовой деятельности наблюдается высокий уровень ИЛ-6 и низкое содержание ИЛ-8, ПГФ₂ α и кортизола в околоплодных водах [24].

Своевременная и адекватная подготовка беременных к родам, достижение эффекта «зрелой» шейки матки позволяют рассчитывать на самостоятельное

начало родовой деятельности и значительно снизить акушерский травматизм [25]. Наибольшее распространение во всем мире для определения «зрелости» шейки матки получила шкала E. Bishop (1964) в модификации J. Bennett (1966) [26—28].

Еще большую проблему представляет переношенная беременность. Своевременное родоразрешение женщин в сроке доношенной беременности позволяет предупредить рождение переношенного ребенка, уменьшить риск перинатальных осложнений и отдаленных последствий. Отсутствие «зрелой» шейки матки при сроке беременности 40 нед и 5 дней является основанием для соответствующей оценки акушерской ситуации и активной тактики, направленной на подготовку родовых путей. При «незрелой» шейке матки нельзя проводить родовозбуждение и усиливать родовую деятельность из-за опасности нарушения сократительной деятельности матки, возникновения гипоксии и травмы плода [27, 29—31].

Своевременная и правильная оценка состояния готовности («зрелости») шейки матки к родам имеет большое значение при определении прогноза течения предстоящих родов и особенно при уточнении показаний и выборе времени для родовозбуждения. Связано это прежде всего с тем, что состояние шейки матки является достоверным показателем готовности организма беременной к родам. При плохо или недостаточно выраженной степени зрелости шейки матки самопроизвольное начало родов в ближайшее время маловероятно. С другой стороны, при преждевременном излитии вод и незрелой шейке матки в начале и середине I периода родов могут наблюдаться патологические отклонения в сократительной деятельности матки, которые проявляются в гипертонусе нижнего сегмента, в отсутствии синергизма сокращений всех отделов матки и др. В таком состоянии спонтанно начавшиеся роды приобретают патологическое (затяжное) течение, связанное с развитием дискоординированной родовой деятельности, ее слабостью и т.д. При незрелой или недостаточно зрелой шейке матки роды в 57,2% случаев сопровождаются преждевременным излитием вод, в 44,2% аномалиями родовой деятельности, в результате чего в 16,3% случаев проводятся оперативные вмешательства [26, 27, 32].

Незрелость шейки матки перед своевременными родами отмечается у 16,5% первородящих и 3,5% повторнородящих [25, 33]. Однако при сопутствующих соматических заболеваниях эти показатели возрастают. Так, при ожирении II степени и доношенной беременности незрелая шейка матки встречается в 15,4% случаев, при ожирении III степени в 30,4%. Кроме того, при экстрагенитальной патологии (гипертоническая болезнь, порок сердца, сахарный диабет и др.) и осложненном течении беременности (преэклампсия, перенашивание, хроническая гипоксия плода, иммуноконфликтная беременность и др.) часто возникает необходимость в досрочном родоразрешении. В таких случаях перед родовозбуждением требуется подготовить шейку матки к родам [28, 33—35].

Пальпаторное определение состояния шейки матки является не только достоверным, но и наиболее простым методом оценки готовности беременной к родам. В 1942 г. De Snoo впервые предложил называть шейку матки «созревшей для родов» при обнаружении в ней путем пальпации разрыхления, укорочения и зияния шеечного канала. В дальнейшем стали учитывать также расположение шейки относительно проводной оси малого таза и местонахождение предлежащей части плода. Достаточно часто в России используется схема M.S. Burnhill (1962) в модификации E.A. Чернухи. По этой методике в ходе влагалищного обследования определяют консистенцию шейки матки, ее длину, расположение по отношению к проводной оси таза и проходимость цервикального канала. Каждый признак оценивают по шкале от 0 до 2 баллов. При суммарном количестве 0—2 балла шейку матки следует считать незрелой, 3—4 балла — недостаточно зрелой, 5—8 баллов — зрелой. Однако за рубежом наибольшее распространение получила шкала E.H. Bishop (1964), которая, кроме указанных выше признаков, учитывает местонахождение предлежащей части плода. Каждый признак оценивают в диапазоне от 0 до 2 баллов. При оценке 0—4 балла шейку матки считают незрелой, 5 баллов — недостаточно зрелой, более 5 — зрелой [25, 34].

До недавнего времени при изучении шейки матки в основном анализировали показатели длины и толщины шейки матки и диаметр внутреннего зева [36, 37]. Эти исследования посвящены прогнозированию риска развития преждевременных родов на основании укорочения длины шейки матки [38], а также вероятности развития истмико-цервикальной недостаточности при увеличении диаметра внутреннего зева [39].

Ультразвуковая цервикометрия с успехом применяется в диагностике преждевременных родов. По данным ультразвукового исследования диагноз преждевременных родов основывается на следующих показателях: укорочение шейки матки у первородящих до 17 мм, у повторнородящих — до 15 мм; расширение цервикального канала у первородящих до 11 мм, у повторнородящих — до 13 мм. При угрозе преждевременных родов отмечается истончение нижнего сегмента матки до 3—4 мм, головка плода в большинстве случаев диагностируется малым сегментом во входе в малый таз [40]. Разработаны нормативные эхографические показатели длины шейки матки и размера внутреннего зева при физиологическом течении беременности. При этом, по мнению большинства авторов, ультразвуковая оценка длины шейки матки и диаметра внутреннего зева во время беременности позволяет определять степень истмико-цервикальной недостаточности и прогнозировать вероятность развития преждевременных родов при данной патологии [39, 41]. Ультразвуковая цервикометрия позволяет уточнить некоторые аспекты течения родового акта, а также оценить состояние шейки матки после стимуляции родов [42, 43]. Так, С.Л. Воскресенский (1991) при помощи промежностной эхографии после наложения эхоконтрастных маркеров

на края влагалищной части шейки матки осуществлял контроль за раскрытием шейки матки в родах. В результате было наглядно подтверждено существование латентного и активного периода родов. Автор описал 3 типа раскрытия шейки матки: восходящий, ступенчатый и волнообразный. При восходящем типе происходит постоянно поступательное раскрытие шейки матки на протяжении всего родового акта. Ступенчатый тип характеризуется наличием остановки динамики родов, т.е. прекращением прогрессирования раскрытия и поступательного движения плода на 2—3 ч. На партограмме это отображается как плато. До и после остановки дилатации увеличение диаметра зева происходит так же, как и при восходящем типе. Волнообразный тип проявляется наличием нескольких остановок в динамике раскрытия шейки матки и клинически, расценивается как СРД и плохо поддается коррекции [44].

Кроме того, проводили исследования, направленные на сопоставление результатов эхографии и данных вагинального обследования. Они показали, что данные методы мало чем отличаются друг от друга, при этом коэффициент корреляции между ними составляет 0,87 [37], что подталкивает к более углубленному изучению шейки матки с использованием современной ультразвуковой диагностической аппаратуры.

При доплерометрии основным морфологическим субстратом патологических кривых скорости кровотока (КСК) в маточных артериях является отсутствие или неполная инвазия трофобласта в спиральные артерии (сохранение мышечно-эластического слоя в миометральных сегментах спиральных артерий вследствие патологии второй волны инвазии цитотрофобласта), что приводит к повышению резистентности в этом бассейне. Повышение резистентности к току крови в маточных сосудах свидетельствует о нарушении маточного кровообращения. Увеличение сосудистого сопротивления в маточных артериях связано с сохранением мышечно-эластического слоя в миометральных сегментах спиральных артерий вследствие патологии второй волны инвазии цитотрофобласта [45].

Многие исследователи используют изменения микроциркуляторного русла шейки матки для оценки ее зрелости. Эти структурно-биохимические сдвиги служат обоснованием появления клинических признаков зрелости шейки матки [29, 31].

Подготовка шейки матки к программным родам миропристомом (мифепристомом) — наиболее эффективный и физиологичный метод у беременных с «незрелой» шейкой матки. При применении миропристона родовая травматизм у женщин встречается достоверно реже, чем при применении геля препидил, что способствует уменьшению числа дней пребывания рожениц в стационаре [46].

Определение информационной значимости параметров функционального состояния системы мать—плацента—плод показало, что наиболее информативными факторами риска гипоксии новорожденного являются наличие экстрагенитальной патологии (61,5% в основ-

ной группе и 34,5% в контрольной; $p = 0,0179$), тяжелая преэклампсия (у 12,3 и 2,5% женщин соответственно; $p < 0,05$), а также характер родоразрешения (78,1% в основной группе и 49,3% в контрольной; $p < 0,05$) и его сроки (47,1 и 10,9% соответственно; $p < 0,05$) [47].

В настоящее время сведения о наследственных заболеваниях из семейного анамнеза, проблемы и исход предыдущих беременностей, индивидуальная история приема лекарств и аллергические реакции, течение настоящей беременности и родов, как правило, оцениваются клиницистами-неонатологами уже после рождения больного ребенка. Практически не оцениваются прогноз состояния плода в родах, степень риска развития дезадапционного синдрома, не разработаны научно обоснованные критерии выбора метода родоразрешения в интересах плода. Перинатальные факторы должны выявляться и оцениваться своевременно, т.е. до рождения ребенка, с целью смягчения их действия либо устранения, а также для прогнозирования и профилактики неотложных состояний и нарушений адаптации у новорожденных [48, 49].

Существует множество отдельных и групповых критериев, на основании которых современные акушеры пытаются прогнозировать исход родов для плода [1, 50].

Кардиотокография (КТГ), основанная на эффекте Допплера, занимает в настоящее время ведущее место в диагностике нарушений состояния плода в антенатальном и интранатальном периодах [51—53]. Необходимо отметить, что, хотя определенные параметры кардиотокограммы являются весьма чувствительными показателями гипоксии плода, специфичность их невысока, поэтому данные КТГ необходимо рассматривать только в совокупности с клиническими и другими дополнительными методами исследования состояния плода, включая газовый анализ крови плода и/или новорожденного [51, 54]. Важное значение в интерпретации кардиотокограмм имеет оценка медленных волн урежения базального ритма — децелераций. Децелерациями (decelerations), или деселерациями, называются проходящие эпизоды урежения или замедления частоты сердечных сокращений плода более чем на 15 в 1 мин, продолжительностью 15 с и более [54].

По данным фетальной пульсоксиметрии, пороговым значением сатурации, которое может свидетельствовать об опасности для плода, является 30% сатурация у плода в родах в течение 3 мин и более. Снижение частоты сердечного ритма плода меньше 100 в 1 мин ($6,3 \pm 1,2$ и $9,3 \pm 2,5\%$ в основной группе; $p < 0,05$) и газовый состав пуповинной крови новорожденного ($pH 7,30 \pm 0,02$ и $7,03 \pm 0,08$; $p < 0,05$) достоверно подтверждают тяжелую перинатальную асфиксию [47].

Допплерометрия способствует верификации диагноза внутриутробной гипоксии плода и прогноза состояния новорожденного. Однако далеко не каждый признак страдания плода, фиксируемый диагностическими приборами, однозначно указывает на его гипоксию [55, 56]. Изменения КСК в аорте плода отражают степень нарушения плодовой гемодинамики и состо-

яние защитно-приспособительных механизмов центральной гемодинамики [57, 58]. Патологические КСК в средней мозговой артерии в отличие от аорты и артерии пуповины характеризуются повышением диастолической скорости кровотока и снижением численных значений индексов сосудистого сопротивления. Увеличение мозгового кровотока — проявление компенсаторной централизации плодового кровообращения при внутриутробной гипоксии в условиях сниженной плацентарной перфузии, оно заключается в перераспределении крови с преимущественным кровоснабжением жизненно важных органов (полушария мозга, миокард, надпочечники) [59].

Как уменьшение, так и повышение сосудистого сопротивления мозговых сосудов является патологическим признаком. Чаще всего повышение резистентности мозговых сосудов регистрируется при внутричерепных кровоизлияниях у плода [60]. Однако можно привести доплерометрические показатели, нарушение которых нередко не отражается на состоянии новорожденного [61, 62]. Результаты КТГ также часто не имеют прогностического значения [63]. Нередко дети, рожденные естественным путем при наличии зеленого или меконияльного характера околоплодных вод, оказываются здоровыми [64]. На практике случается, что при явном неблагоприятном показателе рождается здоровый ребенок без патологических отклонений [50, 61, 62, 64]. Однако при тех же изменениях вышеприведенных показателей могут быть и фатальные исходы родов для плода [61—64].

В связи с этим можно констатировать, что в настоящее время в акушерстве отсутствуют надежные методы оценки влияния процесса родов на состояние новорожденного. Следовательно, необходим дальнейший поиск таких критериев. В связи с этим предлагается система оценки влияния родов на организм плода, основанная, как и многие другие, на анализе факторов риска [65].

Перинатальные исходы были более благоприятными у новорожденных от матерей, у которых для подготовки шейки матки применяли мифепристон. По-видимому, данный препарат способствует физиологическому течению родового акта, при котором значительно реже происходят быстрые и стремительные роды, оказывающие отрицательное влияние на организм как матери, так и плода [46].

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М., ред. *Акушерство: Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
2. Савельева Г.М., Серов В.Н., Сухих Г.Т., ред. *Клинические рекомендации: Акушерство и гинекология*. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
3. Краснопольский В.И., Радзинский В.Е., Логотова Л.С. *Программированные роды у женщин с высоким перинатальным риском. Информационное письмо*. М.: Медиабюро "StatusPraesens"; 2009.
4. Радзинский В.Е. *Акушерская агрессия*. М.: Медиабюро "StatusPraesens"; 2011.
5. *Подготовка шейки матки к программированным родам. Медицинская технология*. М.: Медиабюро "StatusPraesens"; 2010.
6. Кулаков В.И., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е. *Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.

7. Брынза Н.С., Грибоедова В.В., Трушков Л.Г., Степанова Т. Ф., Корначев А.С., Башмакова Н.В. Взаимосвязь между частотой осложнений, характерных для агрессивного ведения родов, возникновением внутриутробной гипоксии плода и слабости родовой деятельности у пациенток с различной тактикой ведения родовспоможения. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2009; 1: 24—32.
8. Некрасова М.Г., Орлов А.В., Михайлова А.С., Гашенко О.В. Новые аспекты механизмов нарушения регуляции родовой деятельности. В кн.: *Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России*. М., 2008; 173—4.
9. Николаева Л.Б., Тришкин А.Г. Частота и структура акушерских осложнений у первородящих женщин. *Материалы IV Съезда акушеров-гинекологов России*. М.; 2008: 181.
10. Статистический отчет Минздрава России за 2002 г.
11. Кузьмина О.А. Проблема регуляции родовой деятельности в современном акушерстве. *Международный медицинский журнал*. 2005; 4: 61—4.
12. Бондаренко О.И., Галстян Г.Р., Кузнецова Т.В. и др. Метаболизм L-аргинина у больных сахарным диабетом с диабетической полинейропатией и язвенными дефектами стоп. *Проблемы эндокринологии*. 2004; 1: 3—9.
13. Краснопольский В.И., Сергеев П.В., Гаспарян Н.О. и др. Новые пути фармакологической коррекции слабости родовой деятельности. *Акушерство и гинекология*. 2002; 4: 19—24.
14. Сидорова И.С. *Физиология и патология родовой деятельности*. М.: МИА; 2006.
15. Ковчур П.И., Носова Г.С., Лысенко Е.И. Исходы патологического прелиминарного периода. В кн.: *Материалы VIII Всероссийского научного форума «Мать и дитя»*. М.; 2006.
16. Cluff A.H., Bystrom B., Klimaviciute A. et al. Prolonged labour associated with lower expression of syndecan 3 and connexin 43 in human uterine tissue. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2006; 4: 24—32.
17. Rouget C., Bardou M., Breuiller-Fouche M. et al. Beta3-adrenoceptor is the predominant beta-adrenoceptor subtype in human myometrium and its expression is up-regulated in pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90 (3): 1644—50.
18. Михсин С.В. Роль адренореактивности и адренорецепции в развитии аномалий родовой деятельности (обзор литературы). *Акушерство и гинекология*. 2007; 6: 6—8.
19. Сабиров И.Х., Хасанов А.А., Суздальцев В.А. Факторы риска развития гипертонической дисфункции сократительной деятельности матки (по архивным материалам клиники им. В.С. Груздева). В кн.: *Материалы II Регионального научного форума «Мать и дитя»*. Сочи; 2008: 75.
20. Циркин В.И., Дворянский С.А. *Сократительная деятельность матки (механизмы регуляции)*. Киров; 1997.
21. Хлыбова С.В. *Состояние адренергического механизма и содержание свободных аминокислот при физиологическом течении гестационного процесса и ряде акушерских осложнений: Дисс. ... д-ра мед. наук*. Киров; 2007.
22. Стрижаков А.И. Беременность высокого риска: современные подходы к диагностике и тактике ведения. В кн.: *Материалы XI Всероссийского научного форума «Мать и дитя»*. М.; 2010.
23. Дмитриева С.Л., Хлыбова С.В., Циркин В.И. и др. Прогнозирование слабости родовой деятельности с использованием кардиоинтервалографии. *Акушерство и гинекология*. 2012; 4 (1): 38—41.
24. Арутюнян Т.Г., Эльжорукаева Ж.А., Линде В.А. Молекулярные механизмы регуляции родовой деятельности. *Проблемы репродукции*. 2012; 4: 92—4.
25. Синчихин С.П., Мамиев О.Б., Огуль Л.А. и др. Сравнительная оценка эффективности различных методов подготовки шейки матки к родам. *Проблемы репродукции*. 2009; 4: 12—7.
26. Гутиков Л.В., Лискови В.А. Применение ламинарий для подготовки шейки матки к родам при гестозе легкой степени. *Акушерство и гинекология*. 2006; 5: 47—9.
27. Сидорова И.С., Макаров И.О., Эдогова А.Б. и др. Эффективность родовозбуждения с помощью вагинального геля Простин Е2. *Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов*. 2000; 2: 33—5.
28. Allen R., O'Brien B.M. Uses of misoprostol in obstetrics and gynecology. *Rev. Obstet. Gynecol.* 2009; 2 (3): 159—68.
29. Абрамченко В.В., Абрамян Р.А. *Индукция родов и их регуляция простагландинами: Руководство для врачей*. СПб.: Элб; 2005.
30. Church S., Van Meter A., Whitford R. Dinoprostone compared with misoprostol for cervical ripening for induction of labor at term. *J. Midwifery Womens Hlth.* 2009; 54 (5): 405—11.
31. Denoual—Ziad C., Hors Y., Delande I. et al. Comparative efficacy of vaginal insert and dinoprostone gel for cervical ripening at term

- in current practice. *Gynecol. Obstetr. Biol. Reprod.* (Paris). 2005; 34 (1, Pt 1): 62—8.
32. Vollebregt A., Van't Hof D.B., Exalto N. Prepidil compared to Propress for cervical ripening. *Eur. J. Obstetr. Gynecol. Reprod. Biol.* 2002; 104 (2): 116—9.
 33. Chammas M.F., Nguyen T.M., Vasavada R.A. et al. Sequential use of Prepidil and extra—amniotic saline infusion for the induction of labor in nulliparous women with very low Bishop scores. *J. Matern. Fetal Med.* 2001; 10 (3): 193—6.
 34. Кузьминых Т.И., Айламазян Э.К. *Подготовка беременных к родам. Методическое пособие.* СПб.: Издательство «Н—Л», 2007.
 35. Facchinetti F., Venturini P., Fazio M., Volpe A. Elective cervical ripening in women beyond the 290th day of pregnancy: a randomized trial comparing 2 dinoprostone preparations. *J. Reprod. Med.* 2007; 52 (10): 945—9.
 36. Bergelin I., Valentin L. Normal cervical changes in parous women during the second half of pregnancy — a prospective, longitudinal ultrasound study. *Acta Obstetr. Gynecol. Scand.* 2002; 81 (1): 31—8.
 37. Rovas L., Sladkevicius P., Strobel E. et al. Three-dimensional power doppler ultrasound assessment of the cervix for the prediction of successful induction of labor with prostaglandin in prolonged pregnancy. *J. Ultrasound Med.* 2005; 24: 933—9.
 38. Andersen H.F. Transvaginal and transabdominal ultrasonography of the uterine cervix during pregnancy. *J. Clin. Ultrasound.* 1991; 1: 77.
 39. Ludmir J. Sonographic detection of cervical incompetence. *Clin. Obstetr. Gynecol.* 1998; 31 (1): 101—9.
 40. Iams J.D., Johnson F.F., Sonek J., Sachs L., Gebauer C., Samuels P. Cervical competence as a continuum: a study of ultrasonographic cervical length and obstetric performance. *Am. J. Obstetr. Gynecol.* 1995; 172 (4, Pt 1): 1097—103.
 41. Earth W.H. Cervical incompetence and cerclage. *Clin. Obstetr. Gynecol.* 1994; 37: 831—4.
 42. Larma J.D., Iams J.D. Is sonographic assessment of the cervix necessary and helpful? *Clin. Obstetr. Gynecol.* 2012; 55 (1): 324—35.
 43. Verhoeven C.J., Opmeer B.C., Oei S.G., Latour V., van der Post J.A., Mol B.W. Transvaginal sonographic assessment of cervical length and wedging for predicting outcome of labor induction at term: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound. Obstetr. Gynecol.* 2013; 42 (5): 500—8.
 44. Воскресенский С.Л. Особенности раскрытия шейки матки в родах. *Акушерство и гинекология.* 1991; 1: 24—8.
 45. Elchalal U., Ezra Y., Levi Y. et al. Sonographically thick placenta: a marker for increased perinatal risk—a prospective cross-sectional study. *Placenta.* 2000; 21 (2): 268—72.
 46. Егорова А.Т., Базина М.И., Жирова Н.В. Современные методы подготовки шейки матки к родам. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2012; 6: 101—3.
 47. Батман Ю.А. Перинатальная диспансеризация плода. *Новости медицины и фармации. Гинекология.* 2008; 253.
 48. Чайка В.К., Могилевкина И.А. Перинатальная гипоксия как фактор риска дизадаптации новорожденных. *Буковинский медицинский вісник.* 2001; 5 (2—3): 201—3.
 49. Rubin L.J., Galie N. Pulmonary arterial hypertension: a look to the future. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 89—90.
 50. Breathnach E.M., McAuliffe E.M., Gear M. et al. Prediction of safe and successful vaginal twin birth. *Am. J. Obstetr. Gynecol.* 2011; 205 (3): 237. e1—7.
 51. ACOG Practice Bulletin No. 100: Critical care in pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstetr. and Gynecol.* 2009; 113 (2, Pt 1): 443—50.
 52. Dickens B.M., Cook R.J. The legal effects of fetal monitoring guidelines. *Int. J. Gynaecol. Obstetr.* 2010; 108 (2): 170—3.
 53. Westerhuis M.E. et al. Intrapartum foetal monitoring: from stethoscope to ST analysis of the ECG. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2009; 153: 259.
 54. The Use of Electronic Fetal Monitoring: The use and Interpretation of Cardiotocography in Intrapartum Fetal Surveillance. London: RCOG; 2001.
 55. Ivanov B., Malinova M. Fetal circulation in normal pregnancy and in placental insufficiency. *Akush. Ginekol. (Sofia).* 2010; 49 (7): 42—5.
 56. Manning F.A. Antepartum fetal testing: a critical appraisal. *Curr. Opin. Obstetr. Gynecol.* 2009; 21 (4): 348—52.
 57. Baschat A.A., Weiner C.P. Umbilical artery doppler screening for detection of the small fetus in need of antepartum surveillance. *Am. J. Obstetr. Gynecol.* 2000; 182 (1): 154—8.
 58. Yihua H.E. Application of spatio-temporal image correlation technology in the diagnosis of fetal cardiac abnormalities. *Exp. Ther. Med.* 2013; 5: 1637—42.
 59. Borowski D., Szafflik K., Kozarzewski M. et al. Doppler evaluation as a predictor of asphyxia in fetuses with intrauterine growth retardation. *Ginekol. Pol.* 2000; 71 (8): 828—32.
 60. Mebius H., Rumler W., Millner R. Assessment of hemodynamics in the cerebral cortex in newborn infants. *Zibl. Gynäkol.* 1993; 115 (2): 57—60.
 61. Alfirevic Z., Stampalija T., Gyte M. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 8: CD001450.
 62. Perlman J.M. Interruption of placental blood flow during labor: potential systemic and cerebral organ consequences. *J. Pediatr.* 2011; 158 (2, Suppl.): e1—4.
 63. Grivell R.M., Alfirevic Z., Gyte G.M., Devane D. Antenatal cardiotocography for fetal assessment. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 1: CD007S63.
 64. Hofmeyr G.J., Xu H. Amnioinfusion for meconium-stained liquor in labour. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 1: CD000014.
 65. Гунин А.Г., Самойлова А.В., Демаков А.Б. Система оценки риска естественных родов для плода и новорожденного. *Проблемы репродукции.* 2012; 2: 90—2.

REFERENCES

1. Aylamazyan E.K., Kulakov V.I., Radzinskiy V.E., Savel'eva G.M., eds. *Obstetrics : National Guidelines* [Akusherstvo: Natsional'noe rukovodstvo]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (in Russian)
2. Savel'eva G.M., Serov V.N., Sukhikh G.T., eds. *Clinical guidelines: Obstetrics and Gynecology* [Klinicheskie rekomendatsii: Akusherstvo i ginekologiya]. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (in Russian)
3. Krasnopolskiy V.I., Radzinskiy V.E., Logutova L.S. *Programmed Birth in Women with a High Perinatal Risk: Information mail* [Programmirovannyye rody u zhenshchin s vysokim perinatal'nyim riskom. Informatsionnoe pis'mo]. Moscow: Mediabyuro "Status-Praesens"; 2009. (in Russian)
4. Radzinskiy V.E. *Obstetric aggression* [Akusherskaya agressiya]. Moscow: Mediabyuro "Status-Praesens"; 2011. (in Russian)
5. *Preparation of the cervix to the programmed delivery. Medical technology* [Podgotovka sheyki matki k programmirovannym rodam. Meditsinskaya tekhnologiya]. Moscow: Mediabyuro "Status-Praesens"; 2010. (in Russian)
6. Kulakov V.I., Prilepskaya V.N., Radzinskiy V.E. *Guide Poliklinicheskoy Outpatient Care in Obstetrics and Gynecology* [Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoy pomoshchi v akusherstve i ginekologii]. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. (in Russian)
7. Brynza N.S., Griboedova V.V., Trushkov L.G., Stepanova T.F., Kornachev A.S., Bashmakova N.V. Interrelation between frequency of complications, characteristic for aggressive conducting sorts by occurrence intra-uterine hypoxia the fruit and weakness of patrimonial activity at patients with various tactics of obstetric aid. *Zhurnal akusherstva. i zhenskikh bolezney.* 2009; 1: 24—32. (in Russian)
8. Nekrasova M.G., Orlov A.V., Mikhaylova A.S., Gashchenko O.V. New aspects of the mechanisms of regulation of labor violations. In: *Proceedings of the IV Congress of Obstetricians and Gynecologists Russia. [Materialy IV S'ezda akusherov-ginekologov Rossii]*. Moscow; 2008: 173—4. (in Russian)
9. Nikolaeva L.B., Trishkin A.G. The frequency and structure of obstetric complications in nulliparous females. In: *Proceedings of the IV Congress of Obstetricians and Gynecologists Russia. [Materialy IV S'ezda akusherov-ginekologov Rossii]*. Moscow; 2008: 181. (in Russian)
10. *Russian Ministry of Health Statistical Report for 2002.* (in Russian)
11. Kuz'mina O.A. The problem of labor activity regulation in modern obstetrics. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal.* 2005; 4: 61—4. (in Russian)
12. Bondarenko O.I., Galstyan G.R., Kuznetsova T.V. et al. L- arginine metabolism in diabetic patients with diabetic polyneuropathy and ulcerative defect of the foot. *Problemy endokrinologii.* 2004; 1: 3—9. (in Russian)
13. Krasnopol'skiy V.I., Sergeev P.V., Gasparyan N.O. et al. New ways of pharmacological correction of the weakness of labor. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2002; 4: 19—24. (in Russian)
14. Sidorova I.S. *Physiology and Pathology of Labor.* [Fiziologiya i patologiya rodovoy deyatel'nosti]. Moscow: MIA; 2006. (in Russian)
15. Kovchur P.I., Nosova G.S., Lysenko E.I. Outcomes pathological preliminary period. In: *Materials VIII All-Russian Scientific Forum "Mother and Child". [Materialy VIII Vserossiyskogo nauchnogo foruma «Mat' i ditya»]*. Moscow, 2006. (in Russian)

16. Cluff A.H., Bystrom B., Klimaviciute A. et al. Prolonged labour associated with lower expression of syndecan 3 and connexin 43 in human uterine tissue. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2006; 4: 24—32.
17. Rouget C., Bardou M., Breuille-Fouche M. et al. Beta3-adrenoceptor is the predominant beta-adrenoceptor subtype in human myometrium and its expression is up-regulated in pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005 (90): 3:1644—50.
18. Mikhsin S.V. Adrenoreactivity adrenoretseptii role in the development and anomalies of labor activity (review). *Akusherstvo i ginekologiya.* 2007; 6: 6—8. (in Russian)
19. Sabirov I.Kh., Khasanov A.A., Suzdal'tsev V.A. Risk factors for hypertension dysfunction uterine activity (according to the archive materials of the clinic to them B.C. Gruzdev). In: *Materials II Regional scientific forum "Mother and Child". [Materialy II Regional'nogo nauchnogo foruma «Mat' i ditya»]. Sochi; 2008: 75.* (in Russian)
20. Tsirkin V.I., Dvoryanskiy S.A. *Uterine Activity (Regulatory Mechanisms)*. [Sokratitel'naya deyatel'nost' matki (mekhanizmy regulyatsii)]. Kirov; 1997. (in Russian)
21. Khlybova S.V. *Status Adrenergic Mechanism and the Content of Free Amino Acids in Physiological Gestation and Number of Obstetric Complications*. [Sostoyaniye adrenergicheskogo mekhanizma i sodержaniye svobodnykh aminokislot pri fiziologicheskoy techenii gestatsionnogo processa i ryade akusherskikh oslozhneniy]. Diss. Kirov; 2007. (in Russian)
22. Strizhakov A.I. High risk pregnancy : current approaches to diagnosis and tactics. In: *Articles XI All-Russian Scientific Forum "Mother and Child". [Materialy XI Vserossiyskogo nauchnogo foruma «Mat' i ditya»]. Moscow; 2010.* (in Russian)
23. Dmitrieva S.L., Khlybova S.V., Tsirkin V.I. et al. Prediction of the weakness of labor with cardiointervalography. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2012; 4 (1): 38—41. (in Russian)
24. Arutyunyan T.G., El'zhorukaeva Zh.A., Linde V.A. Molecular mechanisms of regulation of labor. *Problemy reproduktivnoy.* 2012; 4: 92—4. (in Russian)
25. Sinchikhin S.P., Mamiev O.B., Ogul' L.A. et al. Comparative evaluation of the effectiveness of various methods of preparation of the cervix for childbirth. *Problemy reproduktivnoy.* 2009; 4: 12—7. (in Russian)
26. Gutikov L.V., Liskovi V.A. Use of kelp to prepare the cervix for childbirth gestosis mild. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2006; 5: 47—9. (in Russian)
27. Sidorova I.S., Makarov I.O., Edogova A.B. et al. The effectiveness of labor induction using a vaginal gel Prostin E2. *Vestnik Rossiyskoy assotsiatsii akusherov-ginekologov.* 2000; 2: 33—5. (in Russian)
28. Allen R., O'Brien B.M. Uses of misoprostol in obstetrics and gynecology. *Rev. Obstetr. Gynecol.* 2009; 2 (3): 159—68.
29. Abramchenko V.V., Abramyan R.A. Induction of labor and regulation of prostaglandins. Guidelines for doctors. [Induktsiya rodov i ikh regulyatsiya prostaglandinami. Rukovodstvo dlya vrachey]. St. Petersburg: Elbi; 2005. (in Russian)
30. Church S., Van Meter A., Whitfield R. Dinoprostone compared with misoprostol for cervical ripening for induction of labor at term. *J. Midwifery Womens Hlth.* 2009; 54(5): 405—11.
31. Denoual-Ziad C., Hors Y., Delande I. et al. Comparative efficacy of vaginal insert and dinoprostone gel for cervical ripening at term in current practice. *Gynecol. Obstetr. Biol. Reprod. (Paris).* 2005; 34 (1, Pt 1): 62—8.
32. Vollebregt A., Van't Hof D.B., Exalto N. Prepidil compared to Propress for cervical ripening. *Eur. J. Obstetr. Gynecol. Reprod. Biol.* 2002; 104 (2): 116—9.
33. Chammas M.F., Nguyen T.M., Vasavada R.A. et al. Sequential use of Prepidil and extraamniotic saline infusion for the induction of labor in nulliparous women with very low Bishop scores. *J. Matern. Fetal Med.* 2001; 10 (3): 193—6.
34. Kuz'minykh T.I., Aylamazyan E.K. *Preparing Pregnant Women for Childbirth: Handbook [Podgotovka beremennykh k rodam: Metodicheskoe posobie]*. St. Petersburg: Izdatel'stvo "N—L", 2007. (in Russian)
35. Facchinetti F., Venturini P., Fazzio M., Volpe A. Elective cervical ripening in women beyond the 290th day of pregnancy: a randomized trial comparing 2 dinoprostone preparations. *J. Reprod. Med.* 2007; 52(10): 945—9.
36. Bergelin I., Valentin L. Normal cervical changes in parous women during the second half of pregnancy — a prospective, longitudinal ultrasound study. *Acta Obstetr. Gynecol. Scand.* 2002; 81 (1): 31—8.
37. Rovas L., Sladkevicius P., Strobel E. et al. Three-dimensional power doppler ultrasound assessment of the cervix for the prediction of successful induction of labor with prostaglandin in prolonged pregnancy. *J. Ultrasound Med.* 2005; 24: 933—9.
38. Andersen H.F. Transvaginal and transabdominal ultrasonography of the uterine cervix during pregnancy. *J. Clin. Ultrasound.* 1991; 1: 77.
39. Ludmir J. Sonographic detection of cervical incompetence. *Clin. Obstetr. Gynecol.* 1998; 3 1 (1): 101—9.
40. Iams J.D., Johnson F.F., Sonek J., Sachs L., Gebauer C, Samuels P. Cervical competence as a continuum: a study of ultrasonographic cervical length and obstetric performance. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995; 172 (4, Pt 1): 1097—103.
41. Earth W.H. Cervical incompetence and cerclage. *Clin. Obstetr. Gynecol.* 1994; 37: 831—4.
42. Larma J.D., Iams J.D. Is sonographic assessment of the cervix necessary and helpful? *Clin. Obstetr. Gynecol.* 2012; 55 (1): 324—35.
43. Verhoeven C.J., Opmeer B.C., Oei S.G., Latour V., van der Post J.A., Mol B.W. Transvaginal sonographic assessment of cervical length and wedging for predicting outcome of labor induction at term: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound. Obstetr. Gynecol.* 2013; 42: 500—8.
44. Voskresenskiy S.L. Features cervical dilatation during labor. *Akusherstvo i ginekologiya.* 1991; 1: 24—8. (in Russian)
45. Elchalal U., Ezra Y., Levi Y. et al. Sonographically thick placenta: a marker for increased perinatal risk—a prospective cross-sectional study. *Placenta.* 2000; 21 (2): 268—72.
46. Egorova A.T., Bazina M.I., Zhirova N.V. Current methods for preparing the cervix uteri for labor. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa.* 2012; 6: 101—3. (in Russian)
47. Batman Yu.A. Perinatal clinical examination of the fetus. *Novosti meditsiny i farmatsii. Ginekologiya.* 2008; 253. (in Russian)
48. Chayka V.K., Mogilevkina I.A. Perinatal hypoxia is a risk factor for neonatal disadaptable. *Буковинський медичний вісник.* 2001; 5 (2—3): 201—3.
49. Rubin L.J., Galie N. Pulmonary arterial hypertension: a look to the future. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 89—90.
50. Breathnach E.M., McAuliffe E.M., Gear. M. et al. Prediction of safe and successful vaginal twin birth. *Am. J. Obstetr. Gynecol.* 2011; 205 (3): 237. e1—7.
51. ACOG Practice Bulletin No. 100: Critical care in pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstetr. and Gynecol.* 2009; 113 (2, Pt 1): 443—50.
52. Dickens B.M., Cook R.J. The legal effects of fetal monitoring guidelines. *Int. J. Gynaecol. Obstetr.* 2010; 108 (2): 170—3.
53. Westerhuis M.E. et al. Intrapartum foetal monitoring: from stethoscope to ST analysis of the ECG. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2009; 153: 259.
54. The Use of Electronic Fetal Monitoring: The Use and Interpretation of Cardiotocography in Intrapartum Fetal Surveillance. London: RCOG; 2001.
55. Ivanov B., Malinova M. Fetal circulation in normal pregnancy and in placental insufficiency. *Akush. Ginekol. (Sofia).* 2010; 49(7): 42—5.
56. Manning F.A. Antepartum fetal testing: a critical appraisal. *Curr. Opin. Obstetr. Gynecol.* 2009; 21 (4): 348—52.
57. Baschat A.A., Weiner C.P. Umbilical artery doppler screening for detection of the small fetus in need of antepartum surveillance. *Am. J. Obstetr. Gynecol.* 2000; 182 (1): 154—8.
58. Yihua H.E. Application of spatio-temporal image correlation technology in the diagnosis of fetal cardiac abnormalities. *Exp. Ther. Med.* 2013; 5: 1637—42.
59. Borowski D., Szaflik K., Kozarzewski M. et al. Doppler evaluation as a predictor of asphyxia in fetuses with intrauterine growth retardation. *Ginekol. Pol.* 2000; 71 (8): 828—32.
60. Mebius H., Rumler W., Millner R. Assessment of hemodynamics in the cerebral cortex in newborn infants. *Zbl. Gynakol.* 1993; 115 (2): 57—60.
61. Alfirevic Z., Stampalija T., Gyte M. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 8: CD001450.
62. Perlman J.M. Interruption of placental blood flow during labor: potential systemic and cerebral organ consequences. *J. Pediatr.* 2011; 158 (2, Suppl.): e1—4.
63. Grivell R.M., Alfirevic Z., Gyte G.M., Devane D. Antenatal cardiotocography for fetal assessment. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 1: CD007S63.
64. Hofmeyr G.J., Xu H. Amnioinfusion for meconium-stained liquor in labour. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 1: CD000014.
65. Gunin A.G., Samoylova A.V., Demakov A.B. The system of risk assessment of natural birth to the fetus and newborn. *Problemy reproduktivnoy.* 2012; 2: 90—2. (in Russian)

Поступила 30.09.14

ОБМЕН ЖЕЛЕЗА ПРИ ПРЕ- И ЭКЛАМПСИИ, ИЛИ В ПЛЕНУ ОПАСНЫХ ЗАБЛУЖДЕНИЙ

Орлов Ю.П., Лукач В.Н., Говорова Н.В., Байтугаева Г.А.

ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, 644099,
Сибирский федеральный округ, г. Омск

Для корреспонденции: Орлов Юрий Петрович — д-р мед. наук, проф. каф. анестезиологии и реаниматологии
ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, orlov-up@mail.ru

В обзоре отражен современный взгляд на обмен железа в целом и при беременности в частности. Описаны различные представления о механизмах развития анемии при беременности, где подчеркивается защитная роль анемии, а также отражен взгляд авторов обзора на негативную роль профилактического приема препаратов железа. Приводятся многочисленные и аргументированные научные доводы, указывающие на большое число отрицательных моментов профилактики железодефицитных состояний, что ставит под сомнение целесообразность рутинного назначения беременным препаратов железа. По данным большого числа исследований, назначение беременным препаратов железа, с одной стороны, способствует чрезмерной активации свободно-радикального окисления, накоплению продуктов перекисного окисления липидов и манифестации эклампсии, а с другой — потенцирует бактериальную агрессию и развитие гнойно-септической патологии, что в целом приводит к развитию осложнений беременности.

Ключевые слова: анемия; обмен железа; свободно-радикальное окисление; эклампсия.

Для цитирования: Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2015; 2 (2): 11—18.

IRON METABOLISM IN PRE-ECLAMPSIA AND ECLAMPSIA: HAZARDS OF ERRONEOUS VIEWS

Orlov Yu.P., Lukach V.N., Govorova N.V., Baytugaeva G.A.

Omsk State Medical University, 644099, Omsk, Russian Federation

For correspondence: orlov-up@mail.ru. Orlov Yu.P.

This review presents the modern view on iron metabolism in general and in pregnancy specifically. Opinions on the mechanism of anemia development in pregnancy are discussed, the protective role of anemia is emphasized, and the authors' opinion on the negative role of routine preventive oral iron is presented. Numerous well-based reasons indicate the negative impact of preventive iron and deny the efficiency of routine prescription of iron to pregnant patients. According to numerous data, prescription of iron in pregnancy promotes excessive stimulation of free radical oxidation, accumulation of lipid peroxides, and manifestation of eclampsia; moreover, it potentiates bacterial aggression and the development of pyoseptic diseases, leading to pregnancy complications.

Key words: anemia; iron metabolism; free radical oxidation; eclampsia.

Citation: Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova. 2015; 2 (2): 11—18. (in Russ.)

Received 15.11.14

Во всем мире распространенность преэклампсии колеблется от 3 до 8% от числа всех беременностей. По данным разных авторов [1], в год регистрируется до 8,5 млн случаев преэклампсии, и эта патология остается наиболее распространенной причиной детской и материнской смертности. Надежных биохимических маркеров для прогнозирования и диагностики преэклампсии на сегодняшний день нет, но их выявление, конечно, будет иметь большое значение. А в настоящее время рекомендуется исследовать в качестве маркеров преэклампсии ангиогенные и антиангиогенные факторы, плацентарные белки и фетальный гемоглобин, что вряд ли доступно для рутинного здравоохранения, особенно в России. Сегодня, как свидетельствуют данные литературы, именно фетальный гемоглобин как ранний биохимический маркер имеет высокий потенциал для прогнозирования в раннем периоде беременности, обладая 70% чувствительностью при 95% специфичности [1]. Но почему только фетальный? А свободный гемоглобин матери? Неужели между ними нет никакой связи?

Еще одной проблемой современного акушерства, кроме пре- и эклампсии, остается анемия беременных,

которая, по мнению ряда исследователей, оказывает отрицательное влияние как на течение беременности, так и на развитие плода. Есть ли какая-то связь между анемией беременных, активным ее лечением препаратами железа и развитием осложнений в виде пре- и эклампсии?

Целью данного обзора стал поиск ответов на поставленные выше вопросы.

Роль железа в организме определяется тем, что оно легко и обратимо как окисляется, так и восстанавливается за счет высокого окислительно-восстановительного потенциала, превышающего аналогичное свойство всех других микроэлементов [2—4]. Превалирующее присутствие железа в организме в большей степени связано с его широким распространением в природе — в почве, воде, растениях [5, 6]. Ценность железа для организма можно подтвердить тем, что его метаболизм до минимума исключает потери, а количество всасываемого микроэлемента строго лимитировано [2—4].

Физиологические потери железа для организма настолько малы, а его тканевые резервы так велики, что человеку, диета которого полностью лишена железа,

потребовалось бы 3 года для развития его недостаточности [7]. Из общего количества железа (10—20 мг), ежедневно поступающего с пищей, абсорбируется только 1—2 мг [2—4]. Данное обстоятельство, без сомнения, связано с тем, что железо как прямой окислитель опасно для тканей [2—4, 6]. Это подтверждается сродством трансферрина к железу — при достаточном синтезе трансферрина в печени исключается даже теоретическое присутствие 1 атома железа в 1 л крови [5]. Дефицит железа может возникнуть при его недостаточном поступлении в организм с продуктами питания, при нарушении всасывания на уровне кишечника либо при острых или хронических его потерях и, исключительно, при кровотечениях [4]. Однако при избыточном поступлении железа организм не избавляется от него, а, напротив, пытается его депонировать, чтобы затем расходовать с учетом физиологических потребностей [2—4, 8].

Для адекватной оценки имеющегося (или отсутствующего) железodefицита у беременной нужно согласиться с мнением, что если беременность — это эволюционно и генетически обусловленное состояние женщины, то оно должно иметь генетически обусловленные механизмы защиты организма матери и плода от различных факторов [9]. Природа в период беременности включает все механизмы безопасности, и железо как активатор свободно-радикального окисления (СРО) [10—12], мембраноагрессор [4, 10, 12] и источник энергетического потенциала для бактерий [13, 14] не может остаться без внимания.

В данном контексте, говоря о механизмах безопасности, хочется привести фразу Н.И. Пирогова, записанную в его дневнике еще в 1879 г.: «...в живом организме, как и во всем живом мире, все отправления, все функции направлены к тому, чтобы сохранить бытие и противодействовать разрушению... то есть стремящееся к цели и делающее все функции организма целесообразными — в этом сила жизни» [15]. В связи с этим вполне закономерно, что снижение концентраций сывороточного железа, ферритина и уменьшение степени насыщения трансферрина должны нами трактоваться как защитный механизм. По мнению ряда авторов, дефицит железа у беременной и у женщин вообще — это некоторое биологическое преимущество перед мужчинами [4, 7, 16], которое, как ни странно, исчезает после менопаузы, когда женщина по уровню содержания железа не имеет отличий от мужчин, но при этом достигает аналогичного с ними уровня частоты сердечно-сосудистой патологии [17].

В процессе беременности происходит закономерное увеличение массы тела плода и матери, что сопровождается ростом потребности не только в железе, но и в жидкости. Средняя прибавка массы тела у женщины с нормостеническим типом телосложения к концу беременности составляет 10—15 кг. Если учесть нормы расчета объема циркулирующей крови (ОЦК) — 50—60 мл/кг, то подобная прибавка к концу беременности должна увеличить ОЦК на 35—50%, или на 40—70 мл/кг.

Это довольно ощутимая гемодилюция, но и она происходит не в один момент, а постепенно и предназначена для заполнения маточно-плацентарной сосудистой сети. Первое значимое увеличение массы тела составляет 400—500 г за 2 нед, но первое существенное увеличение (сразу на 1300 г) регистрируется на 18—20-й неделях гестации, что составляет общую прибавку в указанные сроки беременности на 3,6—5,4 кг. Таким образом, можно подсчитать, что увеличение ОЦК в среднем на 250—300 мл будет способствовать снижению концентрации гемоглобина на 12 г/л от исходного уровня, т.е. до уровня 108—110 г/л на 18—20-й неделях. А это, с учетом рекомендаций ВОЗ [18], уже является «приговором» и показанием для назначения беременной препаратов железа.

Совершенно противоположные рекомендациям ВОЗ мнение можно найти в масштабном исследовании, проведенном британскими учеными Р. Steeg и соавт. (1995) [19]. Анализ течения беременности у более чем 150 тыс. женщин показал, что наибольшая средняя масса новорожденного отмечалась у женщин с показателями концентрации гемоглобина от 85 до 95 г/л. Более того, если уровень гемоглобина был выше 105 г/л, то возрастала вероятность недостаточной массы тела ребенка при рождении, преждевременных родов и преэклампсии.

Снижение гематологических показателей в течение беременности является следствием прежде всего гемодилюции, поэтому снижение уровня гемоглобина, эритроцитов и показателя гематокрита позволяет рассматривать указанные изменения при беременности как один из вариантов олигоцитемической гиперволемии, т.е. по сути, «физиологической» анемии вследствие гемодилюции. В пользу «физиологичности» анемии свидетельствуют результаты исследования В.Б. Матюшевич и соавт. (2008) [20]. Было выявлено уменьшение среднего объема эритроцитов, крайне важное для микроциркуляции, в динамике беременности. Это позволяет эритроцитам быстрее и эффективнее отдавать кислород даже при низких показателях гемоглобина, что трактуется авторами как компенсаторный элемент обеспечения «физиологичности» анемии беременных. В некоторых руководствах отмечено, что «высокий уровень гемоглобина при беременности — это сигнал опасности» [21].

Недавнее исследование Q. Zhong и соавт. (2014) [22] подтверждает, что высокий уровень гемоглобина у беременной — это отягчающий фактор. Авторы исследовали уровень гемоглобина у беременных с избыточной массой тела в возрасте 18—43 лет, которые находились под обычным дородовым наблюдением. По данным исследования, у 3472 (77%) из 4497 женщин в I триместре беременности сохранялись высокие показатели гемоглобина в сочетании с гипертензией. В дальнейшем у 2986 (66%) женщин во II триместре и у 2261 (50%) женщины в III триместре остались аналогичные показатели исследуемых параметров, что указывает на тот факт, что высокий индекс массы тела и высокие концентрации гемоглобина оказывают синер-

гический эффект на артериальное давление в поздней стадии беременности. Хочется добавить: «и являются перспективной для развития пре- и эклампсии».

Может быть, пришло время пересмотреть стереотип в отношении анемии беременных и заняться вопросом, почему у беременных не развивается анемия, если это физиологический процесс?

Наверное, более правильно, с учетом современных знаний об обмене железа, констатировать факт железодефицитной анемии у беременной по индексу отношения растворимой концентрации рецептора трансферрина к логарифму концентрации ферритина, который при значении $<3,2$ указывает на истощение запасов железа [23]. Однако нужно учитывать, что указанный индекс может быть выше, например при воспалительных процессах, так как концентрация ферритина (белок острой фазы) в данной ситуации возрастает [24]. Данный факт необходимо рассматривать как защитный механизм по той причине, что основная задача ферритина — это связывание железа, избыток которого формируется при воспалении за счет клеточной деструкции и деструкции митохондрий [3, 4, 7]. Ферритин не всегда содержит трехвалентное железо. В условиях ацидоза, гипоксии и активации СРО ферритин легко меняет валентность железа, и оно становится двухвалентным, приобретая свойства прооксиданта и мощного вазодилататора [11], что очень характерно для эклампсии в заключительной стадии.

К великому сожалению, назначение препаратов железа беременным с целью лечения и даже профилактики анемии в настоящее время остается распространенным явлением [17]. Может ли подобная тактика способствовать развитию пре- и эклампсии? Вполне, если оценить имеющиеся публикации.

Например, ряд авторов отмечают, что у половины женщин, погибших в результате эклампсии, концентрация гемоглобина превышала 128—140 г/л [25], а в клиническом наблюдении фатального исхода эклампсии [26] указаны данные гемограммы, где фигурирует Ht 43%, Hb 145 г/л, т.е. выраженная гемоконцентрация. Другим примером может служить исследование R. Negi и соавт. (2014) [27], где отмечено достоверное повышение уровня железа наряду со снижением активности каталазы, концентрации витаминов А, Е, С, общего антиоксидантного статуса в пуповинной крови детей, рожденных у женщин с пре- и эклампсией. Эти параметры обуславливают риск свободно-радикального повреждения у младенцев. Прогрессирование окислительного стресса вызывает окисление ДНК в структуре белков, изменяет функцию антиоксиданта. Авторы констатируют, что превышение уровня железа и снижение железосвязывающей способности может быть фактором, связанным с окислительным стрессом в патогенезе преэклампсии и эклампсии.

Очень наглядно в данном аспекте сообщение A. Skoczynska [28] о наблюдении 27-летней женщины, страдавшей анемией и получавшей высокие дозы препаратов железа — в течение 20 дней суммарная доза

составила 4 г железа. У пациентки развились клинические проявления, характерные для острого отравления железом: желудочно-кишечные симптомы, лейкоцитоз с последующей гипотонией, шоком, полиорганной недостаточностью и синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Низкая концентрация железа в крови и высокий уровень ферритина, а также типичная последовательность симптомов подтвердили диагноз.

Осложнения беременности можно рассматривать как метаболический стресс, связанный в первую очередь с окислительным стрессом, вызванным дисбалансом в системе про- и антиоксидантов. Это убедительно показано в исследовании V. Fenzl (2013) и соавт. [29], целью которого было определение концентрации микроэлементов в сыворотке крови беременных: железа, цинка, меди, общего сывороточного окислительного потенциала (total oxidant capacity — ТОС) и общей антиоксидантной емкости крови (total antioxidant capacity — ТАС) у беременных с преэклампсией ($n = 30$), с гестационной гипертензией ($n = 30$), у здоровых беременных ($n = 37$) и небеременных женщин ($n = 30$), взятых в качестве контроля. В сыворотке крови женщин с преэклампсией и с гипертензией уровни железа и ТОС были значительно выше, в то время как уровень цинка (конкурирующий с железом металл) был ниже у всех беременных. Сывороточное железо и ТАС оказались значительно выше у беременных с преэклампсией.

Железо — наиболее активный элемент, и, бесспорно, он угнетает адсорбцию таких элементов, как магний, цинк и кальций. В работе S. Jain и соавт. (2010) [30] показано, что снижение уровней кальция, магния и цинка в сыворотке крови во время беременности может быть возможным фактором в этиологии преэклампсии, а добавка этих элементов (но не железа!) в рацион питания, напротив, может иметь значение для профилактики преэклампсии.

В некоторых работах предлагается оценивать уровень железа в качестве маркера преэклампсии. Так, K. Basher и K. Deb (2006) [31] исследовали уровень железа у 82 женщин в возрасте от 17 до 40 лет во второй половине гестации: 32 женщины были взяты в качестве группы контроля, так как беременность у них протекала обычно, а у 50 женщин имелась предварительная угроза эклампсии. Среднее значение сывороточного железа было увеличено у женщин с угрозой эклампсии по сравнению с контрольной группой, тогда как средние значения общей железосвязывающей способности оказались значительно меньше в группе женщин с угрозой развития эклампсии. Авторы указывают на возможный вклад свободного железа и свободных радикалов при ишемии плаценты, играющей основную роль в этиологии эклампсии. По мнению исследователей, рутинное исследование железа в сыворотке крови беременных в рамках дородового обследования может помочь в установлении предварительного диагноза «эклампсия» до развития клинических проявлений. A. S. Gupta и соавт. (1997) [32], оценив уровень железа у

50 пациенток с преэклампсией, наряду с определением концентрации железа рекомендуют проводить подсчет ретикулоцитов, выявлять концентрацию свободного гемоглобина и непрямого билирубина в плазме крови, так как указанные маркеры у беременных с преэклампсией были выше, чем у 50 женщин с нормально протекающей беременностью.

В исследовании, которое хотелось бы рассмотреть более подробно, J.I. Anetor и соавт. (2010) [33] определили антиоксидантный статус у беременных, принимающих препараты железа (58 здоровых женщин) и не принимающих таковых (55 женщин, группа контроля). Обе группы были классифицированы в соответствии с триместрами беременности. Гестационный возраст беременных был аналогичным. Диетические пристрастия, как и антропометрические показатели (масса тела, рост, индекс массы тела), также были схожи. Однако масса тела у женщин на фоне приема железа в III триместре увеличилась более чем на 10% ($p < 0,00$), а сывороточное железо было значительно выше в группе, принимавшей препараты железа, чем в контрольной ($p < 0,001$). При этом уровень антиоксидантов (аскорбиновая кислота, медь, цинк и билирубин) был достоверно ниже в группе женщин, принимавших железо ($p < 0,05$, $p < 0,001$, $p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно). Значительно более высокий уровень железа сохранялся и во II и в III триместрах, хотя и в меньшей степени ($p < 0,05$), но был связан со снижением уровня тех же антиоксидантов ($p < 0,02$, $p < 0,02$, $p < 0,02$ и $p < 0,001$ соответственно). Примечательно изменение между показателями в I и III триместрах: сывороточное железо увеличилось более чем на 116% в группе женщин, принимавших препараты железа, и более чем на 50% — в группе контроля. При этом отмечена связь с 23,5-процентным снижением содержания аскорбата ($p < 0,003$) в группе, принимавшей железо, и сокращение концентрации антиоксиданта лишь на 3,7% в группе контроля ($p > 0,05$). Уровень витамина E в группе исследования снизился на 17,2%, в то время как в группе контроля только на 7,3%. Кроме того, все антиоксиданты (за исключением витаминов E, A) у женщин, принимавших железо, а именно аскорбиновая кислота, билирубин, медь, мочевиная кислота, цинк, достоверно обратно коррелировали с высоким уровнем железа в сыворотке ($r -0,299$, $p < 0,05$; $r -0,278$, $p < 0,05$; $r -0,383$, $p < 0,05$ и $r -0,0369$, $p < 0,05$). Авторы полагают, что заметное подавление антиоксидантного статуса при дополнении железа у беременных прямо связано с сопутствующим окислительным стрессом (скорее всего железоиндуцированным).

Обмен железа во время беременности должен рассматриваться с позиций общего обмена микроэлементов. В организме при физиологическом состоянии существует зависимость концентраций одних металлов от других. Это создает определенное равновесие в гомеостазе. Особенно это важно для регуляции обмена железа и цинка, железа и меди, железа и магния, т.е. металлов переменной валентности [4]. Недостаток

какого-то химического элемента всегда будет восполнен избытком другого элемента. Вполне возможно, что магниезальная терапия, оказывающая хороший клинический эффект при артериальной гипертензии у беременной с преэклампсией и эклампсией, связана как раз с имеющимся избытком железа в организме. Железо и магний — конкурирующие металлы [6]. Вполне закономерно: много железа — мало магния и склонность к судорогам, и, наоборот, мало железа и много магния — отсутствие судорог. Но этот вопрос требует детального изучения, так как данные об обмене магния у беременных отражены в единичных работах [34, 35].

Как известно, эклампсия — это сложная патология, в основе которой лежат активация СРО (на что однозначно и вполне аргументированно указывают ряд авторов), тотальный эндотелиоз и эндотоксикоз, сопровождающийся увеличением фракций свободных радикалов (супероксидный и гидроксильный), которые способствуют гемолизу эритроцитов и ингибируют эритропоэз [10, 36]. С 1894 г. считается аксиомой, что СРО — это типовой патологический процесс, который является в первую очередь антиинфекционным, направленным на устранение активных форм кислорода и на антибактериальную защиту матери и плода [37]. Увеличение активности СРО неизбежно в период беременности, и это отмечено в ряде исследований [38, 39]. Развитие железодефицитной анемии в данном случае представляет собой защитный механизм, так как при этом уменьшается количество основного катализатора СРО — ионов железа, и в первую очередь самого агрессивного иона — Fe^{2+} [37]. В ряде исследований показано, что на фоне приема препаратов железа с целью коррекции анемии беременных уровень железа сыворотки крови возрастал только у женщин с эклампсией [34, 40]. Но при этом была отмечена активация инфекции как в эксперименте, так и в клинике, где выявлена зависимость между гестационным пиелонефритом и степенью тяжести преэклампсии, связанная с назначением препаратов железа [41, 42].

В работе I.A. Siddiqui и соавт. (2011) [43] были исследованы образцы крови, взятые у 40 беременных с диагнозом «преэклампсия» и у 80 женщин с нормально протекающей беременностью. В сравнительном аспекте оценивали количество эритроцитов, концентрацию гемоглобина, железа сыворотки и ферритина. Концентрация железа в сыворотке крови женщин с преэклампсией была $23,48 \pm 9,05$ ммоль/л, а в группе с нормально протекающей беременностью $12,2 \pm 5,21$ ммоль/л ($p < 0,05$). Аналогичная разница была выявлена и в концентрации ферритина, которая составила в группе с преэклампсией и у женщин с нормально протекающей беременностью $32,56 \pm 11,7$ и $19,8 \pm 8,8$ мкг соответственно ($p < 0,05$). При этом не обнаружено значимых различий в количестве эритроцитов, концентрации гемоглобина, показателе гематокрита в обеих группах. Авторы рекомендуют, чтобы все беременные женщины с высоким уровнем сывороточного железа и высокой концентрацией ферритина были включены в группу риска преэклампсии.

В более ранних исследованиях M.P. Rayman и соавт. (2002) [44], проведенных в одной из клиник Оксфорда, у 40 женщин с преэклампсией и беременных контрольной группы оценивали ряд параметров обмена железа. Путем статистического анализа было показано, что концентрация ферритина и процент насыщения трансферрина значительно выше в группе женщин с преэклампсией, чем в контрольной. Авторы констатировали: высокие концентрации железа могут способствовать развитию преэклампсии. Это усугубляет процессы перекисного окисления липидов и способствует повреждению эндотелиальных клеток. А учитывая высокую распространенность гемохроматоза, без доказательств дефицита железа назначать дополнительно препараты железа беременным с высоким риском преэклампсии крайне опасно.

В работе M.G. Olsson и соавт. (2010) [45] выдвинута гипотеза (хотя подобная гипотеза была опубликована в отечественной литературе в более ранний период), что свободный гемоглобин, вызывая окислительный стресс, способствует повреждению эндотелия. Оказалось, что концентрация гаптоглобина, ответственного за связывание свободного гемоглобина, значительно снижена у женщин уже в период преэклампсии и сильно коррелировала с возрастающим систолическим артериальным давлением. Эти результаты подтверждают идею, что свободный гемоглобин, индуцирующий окислительный стресс, является еще одним патогенным фактором в развитии преэклампсии. В следующей публикации M.G. Olsson и соавт. (2012) [46] отмечены несколько патологических состояний, так или иначе связанных с присутствием высоких концентраций свободного гемоглобина, — гемолитические анемии, трансфузионные реакции, преэклампсия и церебральные внутрижелудочковые кровоизлияния у недоношенных детей, что позволило авторам рассматривать уровень свободного гемоглобина как маркер преэклампсии.

В недавней публикации L. Wester-Rosenlöf и соавт. (2014) [47], подтверждая приведенные выше клинические исследования, в эксперименте определили эффективность использования рекомбинантного человеческого $\alpha 1$ -микроглобулина для связывания свободного гемоглобина при экспериментальной преэклампсии, определяемой по увеличению билирубина в крови (как продукта гемолиза) и по структурным повреждениям плаценты и почек. Авторы отметили положительные терапевтические эффекты и хорошую переносимость $\alpha 1$ -микроглобулина животными и предлагают его как возможный метод лечения преэклампсии у человека. Таким образом, в ряде работ подчеркивается роль свободного гемоглобина как биохимического маркера и основного повреждающего фактора в механизме развития тотального эндотелиоза при эклампсии.

В патогенезе формирования нарушений при преэклампсии можно выделить 2 этапа. Первый этап характеризуется неполноценным формированием плаценты со снижением маточно-плацентарного кровото-

ка. Вследствие гипоксии и гипоперфузии развивается окислительный стресс, что еще более усугубляет плацентарную сосудистую дисфункцию, потенцирует воспаление и недостаточное кровоснабжение не только в плаценте, но и в большинстве материнских органов, в первую очередь в печени и почках. Второй этап преэклампсии характеризуется клиническими проявлениями, развивающимися после 20-й недели беременности, — протеинурией, гипертензией, а также высоким уровнем свободного гемоглобина вследствие гемолиза эритроцитов на фоне ангиоспазма и гипоперфузии. Необходимо учитывать и факт постоянного увеличения внутрибрюшного давления в процессе беременности, которое только усугубляет гипоперфузию [48]. Далее болезнь прогрессирует с развитием церебрального ангиоспазма и отека мозга на высоте артериальной гипертензии, что и вызывает тяжелые генерализованные судороги. Так преэклампсия трансформируется в эклампсию.

В лечении преэклампсии долгое время единственным спасением считалось удаление плода и плаценты, а часто и матки. Но оказалось, что проблема на этом не решается. Увеличение производства и накопление свободного гемоглобина (изначально в плаценте) способствуют его утечке в кровеносное русло, где он вызывает свои хорошо известные сосудосуживающие, провоспалительные и проокислительные свойства, приводящие к повреждению тканей, и обуславливает развитие полиорганной недостаточности в раннем послеродовом периоде. В работе M. Sentlow и соавт. (2008) [49] очень наглядно продемонстрирован факт накопления гемоглобина в тканях плаценты при преэклампсии, он фиксируется не только в просвете кровеносного сосуда, но и в эндотелии и за его пределами (рис. 1, см. цветную вклейку). Авторы сделали вывод о том, что в данном случае и свободный гем, и гемоглобин являются сильными токсинами, которые вызывают повреждение эндотелия и потенцируют воспаление.

Возможно, именно свободный гемоглобин — это как раз то недостающее звено в патогенезе эклампсии «Placental disease and the maternal syndrome of preeclampsia: missing links?», которое пытались найти в своем исследовании D. Tannetta и I. Sargent [50].

Гордиев узел эклампсии, по-видимому, заключается в том, что свободное железо (как продукт метаболизма гема) и супероксидный радикал (как продукт СРО) — это «гремучая смесь», которая продуцирует активные формы кислорода, вызывает окислительный стресс, сужение сосудов почек, повреждения эндотелия и потенцирует дальнейший гемолиз. Однако, несмотря на это, железо остается наиболее часто назначаемым препаратом во время беременности. Именно эта «гремучая смесь» является повреждающим фактором на уровне трофобластов, о чем свидетельствуют данные из исследования С. Penha-Gonçalves и соавт. (2014) [51]. Авторы исследовали обмен железа в плаценте на фоне инвазии возбудителя малярии во время беременности и выявили защитный механизм, спасающий трофобласт, что отражено на рис. 2 (см. цветную вклейку).

Таким образом, резюмируя данные обзора, можно поставить под сомнение рациональность назначения препаратов железа беременным, если нет достоверных сведений о недостаточности железа в организме матери (уровень ферритина, трансферрина), поскольку выявленный дефицит металла никак не влияет на функциональное состояние матери и развитие плода, существует риск увеличения бактериальной или паразитарной агрессии.

Совершенно логичным выглядит предположение авторов, что именно гемолиз является главным фактором, способствующим повышению уровня железа в сыворотке крови при преэклампсии. Исходя из этого, контроль свободного гемоглобина, гаптоглобина в крови и основных показателей антиоксидантного статуса беременной должен стать реальным инструментом мониторинга развития критических состояний в акушерстве.

Данные обзора подтверждают, что активное назначение препаратов железа несет реальную угрозу молекулярных и клеточных повреждений, которые приводят к патологическим состояниям, лежащим в основе материнской и перинатальной смертности. Результаты исследования требуют осторожности при назначении препаратов железа во время беременности и предварительной оценки не только показателей обмена железа, но и антиоксидантного статуса, что очень важно для мониторинга и предотвращения (или смягчения) окислительной, стресс-индуцированной патологии в системе матери и плода. Железо — полезный, но и опасный металл. Его патологический потенциал редко учитывают, чаще просто игнорируют.

ЛИТЕРАТУРА

- Anderson U.D., Olsson M.G., Kristensen K.H., Åkerström B., Hansson S.R. Review: Biochemical markers to predict preeclampsia. *Placenta*. 2012; 33 (Suppl.): S42—7.
- Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol. Rev.* 2013; 93 (4): 1721—41.
- Słomka A., Zekanowska E., Piotrowska K., Kwapisz J. Iron metabolism and maternal-fetal iron circulation. *Postepy Hig. Med. Dosw (Online)*. 2012; 66: 876—87.
- Tandara L., Salamunic I. Iron metabolism: current facts and future directions. *Biochem. Med. (Zagreb)*. 2012; 22 (3): 311—28.
- Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. *Основы патохимии (Учебник для студентов медицинских вузов)*. СПб.: ЭЛБИ-СПб. 2001.
- Кудрин А.В., Громова О.А. *Микроэлементы в неврологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
- Лубянова И.П. Современные представления о метаболизме железа с позиций профпатолога. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2010; 2 (20): 47—57.
- Иванян А.Н., Никифорович И.И., Литвинов А.В. Современный взгляд на анемию беременных. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2009; 1: 17—20.
- Оден М. *Кесарево сечение: безопасный выход или угроза будущему?* Пер. с англ. М.: Международная школа традиционного акушерства; 2006.
- Peña-Rosas J.P., Viteri F.E. Effects and safety of preventive oral iron or iron+folic acid supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 4: CD004736.
- Alexandra Brito M., Silva R.F., Brites D. Bilirubin toxicity to human erythrocytes: a review. *Clin. Chim. Acta*. 2006; 374 (1—2): 46—56.
- Сидорова И.С., Боровикова Е.И., Мартынова И.В., Солоницын А.В. и др. Роль окислительного стресса в патогенезе гестоза. *Акушерство и гинекология*. 2007; 3: 3—5.
- Runyen-Janecky L.J. Role and regulation of heme iron acquisition in gram-negative pathogens. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2013; 3: 55.
- Бухарин О.В., Усвятцов Б.Я., Щуплова Е.А. Антигемоглобиновая активность бактерий при взаимодействии с эритроцитами и ее роль в патогенезе анемии. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2011; 4: 25—9.
- Пирогов Н.И. *Вопросы жизни. Дневник старого врача*. М.: АСТ; 2013.
- Зарипова Л.Р., Галина Т.В., Дурандин Ю.М., Златовратка Т.В., Старцева Н.М., Старцева Т.А. «Лечение» беременности: в плену опасных заблуждений. *Вестник РУДН. Серия «Медицина»*. 2012; 6: 187—92.
- Чилова Р.А., Ищенко А.И., Рафальский В.В., Страчунский Л.С. Фармакологические исследования в акушерстве. *Акушерство и гинекология*. 2008; 2: 3—7.
- WHO: *Assessing the Iron Status of Populations: Report of a Joint WHO / Centers for Disease Control and Prevention Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population*. Geneva, Switzerland, 6—8 April 2004. Geneva, 2004.
- Steer P., Alam M.A., Wadsworth J., Welch A. Relation between maternal haemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups. *Br. Med. J.* 1995; 310: 489—91.
- Магюшевич В.Б., Шамратова В.Г. Динамика параметров объема клеток крови при беременности. *Клиническая и лабораторная диагностика*. 2008; 1: 45—7.
- Руководство по эффективной помощи при беременности и родах* / Под ред. Э. Энкин; пер. с англ. СПб.: Нордмед-Издат, 1999.
- Zhong Q., Xu J., Long Y., Deng Y., Hu J., Li X., Qiu X. Interaction of body mass index and hemoglobin concentration on blood pressure among pregnant women in Guangxi, China. *BMC Pub. Hlth*. 2014; 14: 474.
- Трошина Е.А., Секинаева А.В., Абдулхабирова Ф.М. Дефицит микроэлементов при беременности. *Акушерство и гинекология*. 2009; 1: 7—11.
- Вихляева Е.М. Доклинические проявления системных нарушений, клинические исходы и отдаленные последствия преэклампсий. *Акушерство и гинекология*. 2009; 1: 3—7.
- Репина М.А. *Преэклампсия и материнская смертность*. СПб.: Издательство СПб МАПО; 2005.
- Шифман Е.М., Гуменюк Е.Г., Ившин А.А., Флока С.Е. Внутримозговое кровоизлияние при эклампсии. *Общая реаниматология*. 2008, IV (2): 75—83.
- Negi R., Pande D., Karki K., Kumar A., Khanna R.S., Khanna H.D. Association of oxidative DNA damage, protein oxidation and antioxidant function with oxidative stress induced cellular injury in pre-eclamptic/eclamptic mothers during fetal circulation. *Chem. Biol. Interact.* 2014; 208: 77—83.
- Skoczynska A. Acute iron poisoning in adult female. *Hum. Exp. Toxicol.* 2007; 26 (8): 663—6.
- Fenzl V., Flegar-Meštrić Z., Perkov S., Andrišić L., Tatzber F., Žarković N., Duić Ž. Trace elements and oxidative stress in hypertensive disorders of pregnancy. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013; 287 (1): 19—24.
- Jain S., Sharma P., Kulshreshtha S., Mohan G., Singh S. The role of calcium, magnesium, and zinc in pre-eclampsia. *Biol. Trace Elem. Res.* 2010; 133 (2): 162—70.
- Basher K., Deb K. Alteration in iron status in pre eclampsia. *Mymensingh. Med. J.* 2006; 15 (1): 22—4.
- Gupta S., Nanda S., Singh U., Bansal S., Lal H. Evaluation of the changes in serum iron levels in pre-eclampsia. *Indian J. Clin. Biochem.* 1997; 12 (1): 91—4.
- Anetor J.I., Ajose O.A., Adeleke F.N., Olaniyan-Taylor G.O., Fasola F.A. Depressed antioxidant status in pregnant women on iron supplements: pathologic and clinical correlates. *Biol. Trace Elem. Res.* 2010; 136 (2): 157—70.
- Miranda Guisado M.L., Vallejo-Vaz A.J., Garcia Junco P.S., Jiménez Jiménez L., García Morillo S., Muñoz Grijalvo O. et al. Abnormal levels of antioxidant defenses in a large sample of patients with hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertens. Res.* 2012; 73: 274—8.
- Сидорова И.С., Унанян А.Л. Роль магния в комплексной профилактике гестоза и фетоплацентарной недостаточности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2006; 9 (2): 12—5.
- Репина М.А., Бобров С.А. Анемический синдром у беременных: вопросы патогенеза, диагноза и лечения. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2010; LIX (2): 3—10.
- Fenton H. Oxidation of tartaric acid in presence of iron. *J. Chem. Soc. Trans.* 1894; 65: 899—910.
- Steegers E.A., von Dadelszen P., Duvekot J.J., Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010; 376 (9741): 631—44.

39. Ванько Л.В., Сафронова В.Г., Матвеева Н.К. Значение оксидативного стресса в развитии осложнений беременности и послеродового периода. *Акушерство и гинекология*. 2010; 2: 7—11.
40. Cao C., O'Brien K.O. Pregnancy and iron homeostasis: an update. *Nutr. Rev.* 2013; 71 (1): 35—51.
41. Korkmaz V., Ozkaya E., Seven B.Y., Duzguner S., Karsli M.F., Kucukozkan T. Comparison of oxidative stress in pregnancies with and without first trimester iron supplement: a randomized double-blind controlled trial. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2014; 27 (15): 1535—8.
42. Toblli J.E., Cao G., Oliveri L., Angerosa M. Effects of iron polymaltose complex, ferrous fumarate and ferrous sulfate treatments in anemic pregnant rats, their fetuses and placentas. *Inflamm. Allergy Drug. Targets.* 2013; 12 (3): 190—8.
43. Siddiqui I.A., Jaleel A., Kadri H.M., Saeed W.A., Tamimi W. Iron status parameters in preeclamptic women. *Arch. Gynecol. Obstetr.* 2011; 284 (3): 587—91.
44. Rayman M.P., Barlis J., Evans R.W., Redman C.W., King L.J. Abnormal iron parameters in the pregnancy syndrome preeclampsia. *Am. J. Obstetr. Gynecol.* 2002; 187 (2): 412—8.
45. Olsson M.G., Centlow M., Rutardóttir S., Stenfors I., Larsson J., Hossaini-Maaf B. et al. Increased levels of cell-free hemoglobin, oxidation markers, and the antioxidative heme scavenger alpha(1)-microglobulin in preeclampsia. *Free Radic. Biol. Med.* 2010; 48 (2): 284—91.
46. Olsson M.G., Allhorn M., Bülow L., Hansson S.R., Ley D., Olsson M.L. et al. Pathological conditions involving extracellular hemoglobin: molecular mechanisms, clinical significance, and novel therapeutic opportunities for alpha(1)-microglobulin. *Redox Signal.* 2012; 17 (5): 813—46.
47. Wester-Rosenlöf L., Casslén V., Axelsson J., Edström-Hägerwall A., Gram M., Holmqvist M. et al. A1M/alpha1-microglobulin protects from heme-induced placental and renal damage in a pregnant sheep model of preeclampsia. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e86353.
48. Маршалов Д.В., Шифман Е.М., Салов И.Н., Петренко А.П. Роль внутрибрюшной гипертензии в патогенезе акушерских и перинатальных осложнений. *Врач*; 2011, 8: 2—9.
49. Centlow M., Carninci P., Nemeth K., Mezey E., Brownstein M., Hansson S.R. Placental expression profiling in preeclampsia: local overproduction of hemoglobin may drive pathological changes. *Fertil. Steril.* 2008; 90 (5): 1834—43.
50. Tannetta D., Sargent I. Placental disease and the maternal syndrome of preeclampsia: missing links? *Curr. Hypertens. Rep.* 2013; 15 (6): 590—9.
51. Penha-Gonçalves C., Gozzelino R., de Moraes L.V. Iron overload in Plasmodium berghei-infected placenta as a pathogenesis mechanism of fetal death. *Front. Pharmacol.* 2014; 5: 155.
13. Runyen-Janecky L.J. Role and regulation of heme iron acquisition in gram-negative pathogens. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2013; 3: 55.
14. Bukharin O.V., Usvyatsov B.Ya., Shchuplova E.A. Antigemoglobinovaya bacterial activity when interacting with the red blood cells and its role in the pathogenesis of anemia. *Zhurnal mikrobiologii i immunobiologii*. 2011; 4: 25—9. (in Russian)
15. Pirogov N.I. Questions of Life. Diary of an old doctor. Moscow: AST, 2013. (in Russian)
16. Zariпова L.R., Galina T.V., Durandin Yu.M., Zlatovratkaya T.V., Startseva N.M., Startseva T.A. «Treatment» of pregnancy: a prisoner of dangerous misconceptions. *Vestnik RUDN. Seriya "Meditsina"*. 2012; 6: 187—92. (in Russian)
17. Chilova R.A., Ishchenko A.I., Rafal'skiy V.V., Strachunskiy L.S. Pharmacological studies in obstetrics. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2008; 2: 3—7. (in Russian)
18. WHO: *Assessing the Iron Status of Populations*: Report of a Joint WHO / Centers for Disease Control and Prevention Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population. Geneva, Switzerland, 6—8 April 2004. Geneva, 2004.
19. Steer P., Alam M.A., Wadsworth J., Welch A. Relation between maternal haemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups. *Br. Med. J.* 1995; 310: 489—91.
20. Matyushevich V.B., Shamratova V.G. The dynamics of the parameters of volume of blood cells during pregnancy. *Klinicheskaya i laboratornaya diagnostika*. 2008; 1: 45—7. (in Russian)
21. Guide to effective care in pregnancy and childbirth. [Rukovodstvo po effektivnoy pomoshchi pri beremennosti i rodakh] / Transl. from Engl.; edited by E. Enkin. St. Petersburg: Nordmed-Izdat, 1999; 554. (in Russian)
22. Zhong Q., Xu J., Long Y., Deng Y., Hu J., Li X., Qiu X. Interaction of body mass index and hemoglobin concentration on blood pressure among pregnant women in Guangxi, China. *BMC Public Hlth.* 2014; 14: 474.
23. Troshina E.A., Sekinaeva A.V., Abdulkhabirova F.M. Micronutrient deficiencies during pregnancy. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2009; 1: 7—11. (in Russian)
24. Vikhlyaeva E.M. Pre-clinical manifestations of systemic disorders, clinical outcomes and long-term effects of pre-eclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2009; 1: 3—7. (in Russian)
25. Repina M.A. *Pre-eclampsia and maternal mortality*. St. Petersburg. 2005; 234. (in Russian)
26. Shifman E.M., Gumenyuk E.G., Ivshin A.A., Floka S.E. Intracerebral hemorrhage in eclampsia. *Obshchaya reanimatologiya*. 2008, IV (2): 75—83. (in Russian)
27. Negi R., Pande D., Karki K., Kumar A., Khanna R.S., Khanna H.D. Association of oxidative DNA damage, protein oxidation and antioxidant function with oxidative stress induced cellular injury in preeclamptic/eclamptic mothers during fetal circulation. *Chem. Biol. Interact.* 2014; 208: 77—83.
28. Skoczynska A. Acute iron poisoning in adult female. *Hum. Exp. Toxicol.* 2007; 26 (8): 663—6.
29. Fenzl V., Flegar-Meštrić Z., Perkov S., Andrišić L., Tatzber F., Žarković N., Duić Ž. Trace elements and oxidative stress in hypertensive disorders of pregnancy. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013; 287 (1): 19—24.
30. Jain S., Sharma P., Kulshreshtha S., Mohan G., Singh S. The role of calcium, magnesium, and zinc in pre-eclampsia. *Biol. Trace Elem. Res.* 2010; 133 (2): 162—70.
31. Basher K., Deb K. Alteration in iron status in preeclampsia. *Myensingh. Med. J.* 2006; 15 (1): 22—4.
32. Gupta S., Nanda S., Singh U., Bansal S., Lal H. Evaluation of the changes in serum iron levels in pre-eclampsia. *Indian J. Clin. Biochem.* 1997; 12 (1): 91—4.
33. Anetor J.I., Ajose O.A., Adeleke F.N., Olaniyan-Taylor G.O., Fasola F.A. Depressed antioxidant status in pregnant women on iron supplements: pathologic and clinical correlates. *Biol. Trace Elem. Res.* 2010; 136 (2): 157—70.
34. Miranda Guisado M.L., Vallejo-Vaz A.J., Garcia Junco P.S., Jiménez Jiménez L., García Morillo S., Muñiz Grijalvo O. et al. Abnormal levels of antioxidant defenses in a large sample of patients with hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertens. Res.* 2012; 73: 274—8.
35. Sidorova I.S., Unanyan A.L. The role of magnesium in the comprehensive prevention of preeclampsia and placental insufficiency. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*; 2006; 9 (2): 12—5. (in Russian)
36. Repina M.A., Bobrov S.A. Anemic syndrome in pregnancy: problems of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Z. Akus. Zen. Bolezni.* 2010; LIX (2): 3—10. (in Russian)

REFERENCES

1. Anderson U.D., Olsson M.G., Kristensen K.H., Åkerström B., Hansson S.R. Review: Biochemical markers to predict preeclampsia. *Placenta*. 2012; 33 (Suppl.): S42—7.
2. Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol. Rev.* 2013; 93 (4): 1721—41.
3. Słomka A., Zekanowska E., Piotrowska K., Kwapisz J. Iron metabolism and maternal-fetal iron circulation. *Postepy Hig. Med. Dosw (Online)*. 2012; 66: 876—87.
4. Tandara L., Salamunic I. Iron metabolism: current facts and future directions. *Biochem. Med. (Zagreb)*. 2012; 22 (3): 311—28.
5. Zaychik A.Sh., Churilov L.P. *Basics patohimii (textbook for medical students)*. St. Petersburg: ELBI-SPb; 2001. (in Russian)
6. Kudrin A.V., Gromova O.A. *Trace Elements in Neurology*. Moscow: GEOTAR-Media, 2006. (in Russian)
7. Lubyanova I.P. Modern understanding of iron metabolism from the standpoint of occupational diseases. *[Aktual'nye problemy transportnoy meditsiny]*. 2010; 2 (20): 47—57. (in Russian)
8. Ivanyan A.N., Nikiforovich I.I., Litvinov A.V. The modern view of anemia in pregnant women. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2009; 1: 17—20. (in Russian)
9. Oden M. *Caesarean Section a Safe Exit or Threat to the Future?* Transl. from Engl. Moscow: Mezhdunarodnaya shkola traditsionnogo akusherstva; 2006. (in Russian)
10. Peña-Rosas J.P., Viteri F.E. Effects and safety of preventive oral iron or iron+folic acid supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 4: CD004736.
11. Alexandra Brito M., Silva R.F., Brites D. Bilirubin toxicity to human erythrocytes: a review. *Clin. Chim. Acta.* 2006; 374 (1—2): 46—56.
12. Sidorova I.S., Borovikova E.I., Martynova I.V., Solonitsyn A.V. et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2007; 3: 3—5. (in Russian)

37. Fenton H. (1894). Oxidation of tartaric acid in presence of iron. *J. Chem. Soc., Trans.* 1894; 65: 899—910.
38. Steegers E.A., von Dadelszen P., Duvekot J.J., Pijnenborg R. Preeclampsia. *Lancet.* 2010; 376 (9741): 631—44.
39. Van'ko L.V., Safronova V.G., Matveeva N.K. The value of oxidative stress in the development of complications in pregnancy and the postpartum period. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2010; 2: 7—11. (in Russian)
40. Cao C., O'Brien K.O. Pregnancy and iron homeostasis: an update. *Nutr Rev.* 2013; 71 (1): 35—51.
41. Korkmaz V., Ozkaya E., Seven B.Y., Duzguner S., Karsli M.F., Kucukozkan T. Comparison of oxidative stress in pregnancies with and without first trimester iron supplement: a randomized double-blind controlled trial. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2014; 27 (15): 1535—8.
42. Toblli J.E., Cao G., Oliveri L., Angerosa M. Effects of iron polymaltose complex, ferrous fumarate and ferrous sulfate treatments in anemic pregnant rats, their fetuses and placentas. *Inflamm. Allergy Drug. Targets.* 2013; 12 (3): 190—8.
43. Siddiqui I.A., Jaleel A., Kadri H.M., Saeed W.A., Tamimi W. Iron status parameters in preeclamptic women. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2011; 284 (3): 587—91.
44. Rayman M.P., Barlis J., Evans R.W., Redman C.W., King L.J. Abnormal iron parameters in the pregnancy syndrome preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002; 187 (2): 412—8.
45. Olsson M.G., Centlow M., Rutardóttir S., Stenfors I., Larsson J., Hosseini-Maaf B. et al. Increased levels of cell-free hemoglobin, oxidation markers, and the antioxidative heme scavenger alpha(1)-microglobulin in preeclampsia. *Free Radic. Biol. Med.* 2010; 48 (2): 284—91.
46. Olsson M.G., Allhorn M., Bülow L., Hansson S.R., Ley D., Olsson M.L. et al. Pathological conditions involving extracellular hemoglobin: molecular mechanisms, clinical significance, and novel therapeutic opportunities for alpha(1)-microglobulin. *Redox Signal.* 2012; 17 (5): 813—46.
47. Wester-Rosenlöf L., Casslén V., Axelsson J., Edström-Hägerwall A., Gram M., Holmqvist M. et al. A1M/alpha1-microglobulin protects from heme-induced placental and renal damage in a pregnant sheep model of preeclampsia. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e86353.
48. Marshalov D.V., Shifman E.M., Salov I.N., Petrenko A.P. The role of intra-abdominal hypertension in the pathogenesis of obstetric and perinatal complications. *Vrach.* 2011, 8: 2—9. (in Russian)
49. Centlow M., Carninci P., Nemeth K., Mezey E., Brownstein M., Hansson SR. Placental expression profiling in preeclampsia: local overproduction of hemoglobin may drive pathological changes. *Fertil. Steril.* 2008; 90 (5): 1834—43.
50. Tannetta D., Sargent I. Placental disease and the maternal syndrome of preeclampsia: missing links? *Curr. Hypertens. Rep.* 2013; 15 (6): 590—9.
51. Penha-Gonçalves C., Gozzelino R., de Moraes L.V. Iron overload in Plasmodium berghei-infected placenta as a pathogenesis mechanism of fetal death. *Front. Pharmacol.* 2014; 5: 155.

Поступила 15.11.14



ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗОЛИРОВАННОГО НАРУШЕНИЯ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОЙ ПЕРФУЗИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Капительный В.А.

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119045, Москва

Для корреспонденции: Капительный Виталий Александрович — канд. мед. наук, вед. науч. сотр. научно-исследовательского отдела женского здоровья Научно-исследовательского центра ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 1mgmu@mail.ru

В статье представлены результаты многолетнего проспективного клинического исследования маточно-плацентарного и плодового кровотока у беременных. В исследовании проведен отдельный углубленный анализ изолированных нарушений кровотока в бассейне маточных артерий по доплерометрическим данным после 20-й недели гестации. Выявлена связь нарушения маточно-плацентарной перфузии с очагами хронической инфекции различной локализации в организме беременной, показано прогностически неблагоприятное влияние данных изменений на течение и исход беременности. Проведен сравнительный анализ корригирующей терапии при нарушениях маточно-плацентарной перфузии, включающий выявление и санацию очагов персистирующей инфекции (в том числе бессимптомных ее форм), а также применение препаратов, влияющих на тонус сосудистого русла и реологические свойства крови. Показана высокая эффективность препарата дипиридамола при идиопатических нарушениях маточно-плацентарной перфузии.

Ключевые слова: доплерометрия; беременность; нарушения кровотока; маточные артерии; дипиридамола.

Для цитирования: Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2015; 2 (2): 19—25.

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ISOLATED DISORDERS IN THE UTEROPLACENTAL PERFUSION IN PREGNANCY

Kaptilniy V.A.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119045, Moscow, Russian Federation

Address for correspondence: 1mgmu@mail.ru. Kaptilniy V.A.

Many-year prospective clinical studies of the uteroplacental and fetal bloodflow were carried out with a special analysis of isolated disorders in the uterine arterial bloodflow by the results of dopplerometry after week 20 of gestation. The results indicated a relationship between disorders in the uteroplacental perfusion and foci of chronic infection of different location and demonstrated a prognostically unfavorable effect of these changes on pregnancy course and outcome. Comparative analysis of corrective therapies in uteroplacental perfusion disorders included detection and elimination of foci of persistent infection (including asymptomatic infection) and drug therapy improving the vascular tone and blood rheology. Dipyridamole therapy proved to be highly effective in idiopathic disorders of uteroplacental perfusion.

Keywords: dopplerometry; pregnancy; bloodflow disorders; uterine arteries; dipyridamole.

Citation: Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova. 2015; 2 (2): 19—25. (In Russ.)

Received 20.01.15

Допплерометрическое исследование маточно-плацентарного и плодового кровотока в современном акушерстве является неотъемлемой частью оценки состояния фетоплацентарной системы. Изменение гемодинамических показателей отражает множество патологических состояний со стороны матери и плода [1], регистрируемые перфузионные индексы служат неспецифическим проявлением той или иной патологии. В целом ряде случаев изменение гемодинамики в системе «мать—плацента—плод» предшествует клинической манифестации патологического процесса, являясь ранним маркером патологии [2, 3, 4].

До сегодняшнего дня остается дискуссионным вопрос о необходимости скринингового доплерометрического обследования беременных. Однако тради-

ционно показаниями для исследования маточно-плацентарного и плодового кровотока являются экстрагестальные заболевания и осложнения беременности: гипертензивные расстройства, преэклампсия, гипотония, заболевания почек, коллагенозы, сосудистые заболевания, сахарный диабет, синдром внутриутробной задержки роста плода, маловодие, многоводие, многоплодие, резус-сенсбилизация [5].

Допплерометрическое исследование маточно-плацентарного и плодового кровотока остается приоритетным методом диагностики функционального состояния фетоплацентарной системы до 26-й недели беременности, когда оценка биофизического профиля плода еще не проводится, а кардиотокографическое исследование плода неинформативно [6].

Наибольшее распространение в клинической практике получила следующая классификация нарушений гемодинамических показателей [7]:

- I А степень — нарушение маточно-плацентарного кровотока (маточные артерии) при сохранении плодово-плацентарного кровотока (артерия пуповины);
- I Б степень — нарушение плодово-плацентарного кровотока при сохраненном маточно-плацентарном;
- II степень — сочетание нарушений маточно- и плодово-плацентарного кровотока, не достигающее критических значений (сохранен диастолический кровотоков);
- III степень — критическое нарушение плодово-плацентарного кровотока («нулевой» или ретроградный диастолический кровоток при сохраненном или нарушенном маточно-плацентарном).

В ряде исследований показана зависимость между изменениями показателей маточно-плацентарной перфузии и синдромом внутриутробной задержки развития плода. При одностороннем снижении маточно-плацентарного кровотока внутриутробную задержку роста плода отмечают в 67% наблюдений, при билатеральном снижении кровотока — в 97%. При одновременном снижении маточно- и плодово-плацентарного кровотока внутриутробная задержка роста плода развивается почти в 100% наблюдений [2, 3, 6, 7].

Стоит отметить, что наиболее часто в клинической практике наблюдается одностороннее нарушение маточно-плацентарной перфузии, однако данное состояние не уточняется вышеуказанной классификацией. Например, при развитии преэклампсии нарушение маточно-плацентарного кровотока в 70% случаев наблюдается с одной стороны [2, 3]. При этом это касается как увеличения резистентности кровотока, так и изменения профиля самой спектрограммы [8—10].

Также данная классификация не учитывает отдельного и сочетанного нарушений плодового кровотока (среднемозговая артерия), хотя централизация кровотока может быть первым и единственным симптомом гипоксического состояния плода [11]. Изменения качества самой спектрограммы также не входят в данную классификацию.

Большой научный интерес представляет изучение маточно-плацентарного кровотока до 18—20-й недели беременности: ряд исследований подтверждает высокую прогностическую значимость нарушения гемодинамики в бассейне маточных артерий, при которых возрастает частота развития преэклампсии и синдрома внутриутробной задержки роста плода [4, 12, 13, 14]. В ряде работ также показана высокая эффективность применения низких доз аспирина для предотвращения преэклампсии [15, 16]; данные последнего метаанализа нарушений доплерометрических показателей в I триместре беременности в маточных артериях включали информацию о 55 974 пациентках [17].

Однако по обзору научной литературы также нет исчерпывающих данных о нарушении плодовой и маточно-плацентарной перфузии при различных инфек-

ционных осложнениях беременности: при хронических очагах и острых процессах, при бессимптомных формах и клинически манифестных процессах.

Целью исследования стало изучение спектрограммы маточно-плацентарного кровотока при физиологически протекающей беременности, выявление связи нарушения кровотока с инфекционными процессами различной локализации в организме беременной, установление так называемых идиопатических форм нарушения маточно-плацентарной перфузии, выявление негативного влияния нарушений гемодинамических показателей на течение и исход беременности и выбор оптимальной лечебной тактики.

В связи с поставленной целью были сформулированы следующие задачи: провести скрининговое исследование гемодинамических показателей при беременности, выделить группу с нарушениями маточно-плацентарной перфузии, провести углубленный анализ состояния матери и фетоплацентарного комплекса данной подгруппы, выявить зависимость нарушений маточно-плацентарной и плодовой гемодинамики от наличия воспалительных заболеваний урогенитального тракта и воспалительных очагов экстрагенитальной локализации.

Материал и методы

Проведены скрининговое доплерометрическое исследование и анализ спектрограмм маточно-плацентарного и плодового кровотока у 375 беременных в различные сроки гестационного периода, начиная с 19—20-й недели. Акцент был сделан на изучении изменений маточно-плацентарной перфузии при условно физиологической беременности.

Маточные артерии выводились по следующей методике: датчик располагался медиальнее гребня подвздошной кости строго в сагиттальной плоскости по ребру матки, далее он наклонялся в медиальном направлении, и после визуализации подвздошных сосудов еще более медиально выводилась маточная или аркуатная артерии. Исследование проводили билатерально, кровотоки регистрировали как непосредственно в маточных, так и в аркуатных артериях. За численный результат брали среднее от 3 последовательных измерений. Разделение кровотока в маточной и аркуатной артериях преследовало целью отделить более высокие пульсационные индексы (маточная артерия) от более низких (аркуатная артерия) для более глубокого анализа изменений систолической пульсовой волны и скорости диастолического кровотока.

Для оценки состояния кровотока использовали следующие «уголнезависимые показатели»: систоло-диастолическое отношение (СДО), индекс резистентности (ИР); также оценивали пульсационный индекс. За основу оценки маточно-плацентарной перфузии брали СДО. Отдельному анализу подвергали систолическую и диастолическую скорости кровотока.

Критериями исключения из исследования являлись гипертензивные расстройства у беременной, в

том числе преэклампсия, гипотония, заболевания соединительной ткани, патология почек, коллагенозы, сахарный диабет, резус-сенсбилизация, нарушения в системе гемостаза.

Результаты и обсуждение

По данным скринингового обследования, у 322 (85,9%) из 375 беременных не выявлено нарушений доплерометрических показателей; у 53 (14,1%) обследованных регистрировались какие-либо нарушения гемодинамических показателей в системе «мать—плацента—плод». Таким образом, почти каждая 7-я беременная, пришедшая на плановое ультразвуковое исследование, без выраженных жалоб и ухудшения самочувствия, имела те или иные гемодинамические нарушения (табл. 1).

К неклассифицированным нарушениям гемодинамических показателей отнесен 1 случай сочетания нарушений кровотока в среднемозговой и правой маточной артериях.

Как видно из представленных данных, наиболее частым нарушением кровотока в системе «мать—плацента—плод» стало нарушение маточно-плацентарной перфузии (67,9%), в подавляющем большинстве (94,4%) случаев — одностороннее. Необходимо отметить, что критическое состояние плода было отмечено при наличии жалоб со стороны пациентки на ухудшение шевеления плода.

Нарушение маточно-плацентарной перфузии в бассейне правой маточной артерии выявлено у 14 (3,9%) беременных, в бассейне левой — у 29 (8,1%). Нарушение плодово-плацентарного кровотока было зарегистрировано в 15 (4,2%) наблюдениях, плодового кровотока (в бассейне среднемозговой артерии) — в 3 (0,8%) случаях; нарушений кровотока в аорте плода не зарегистрировано. В табл. 2 представлены гемодинамические нарушения у беременных в бассейне маточных артерий.

Как видно из представленных данных, в основном (66,7% случаев) изменение кровотока происходило в левой маточной артерии, тогда как в правой — только в 27,7% случаев. Асимметричное нарушение гемодинамических показателей можно объяснить анатомическим фактором — декстропозицией увеличенной матки, что приводит к изменению угла отхождения маточной артерии и повышению резистентности в ней. При неосложненной беременности данные изменения незначительны и не приводят к ухудшению маточно-плацентарной перфузии, однако с ростом беременной матки угол отхождения маточной артерии увеличивается; существенную роль в изменении маточно-плацентарного кровотока, как показало наше исследование, играет морбидный фон, создающий основу для реализации предрасполагающих неблагоприятных анатомических факторов. Данное объяснение асимметричного нарушения кровотока находит подтверждение в исследовании с проведением мультиспиральной компьютерной томогра-

Таблица 1. Нарушение гемодинамических показателей у беременных (n = 53)

Показатель	Абс.	%
Нарушение маточно-плацентарной перфузии (I A), включая односторонние изменения гемодинамики	36	67,9
Нарушение плодово-плацентарного кровотока (I B)	10	18,9
Сочетанное нарушение плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока (II)	5	9,4
Критическое нарушение кровотока плодово-плацентарного кровотока (III)	1	1,9
Неклассифицированные сочетания нарушений	1	1,9

Таблица 2. Нарушение маточно-плацентарной перфузии у беременных (n = 36)

Локализация	Абс.	%
В бассейне левой маточной артерии	24	66,7
В бассейне правой маточной артерии	10	27,7
Билатеральное нарушение	2	5,6

фии с контрастированием, при котором было выявлено более частое отхождение маточной артерии справа под углом более 90° [18].

Анализ частоты первичного нарушения маточно-плацентарной перфузии проводили с 18-й недели беременности; частота данного распределения показана на рис. 1. Максимальная частота гемодинамических нарушений в бассейне маточных артерий выявлялась на 32-й неделе гестации (± 3 дня). Данный срок выявления нарушения маточно-плацентарной перфузии может быть объяснен максимальным напряжением компенсаторных и адаптационных механизмов организма беременной, а также переходом компенсированного состояния в субкомпенсированное.

В каждом отдельном случае проводили углубленный анализ кривых скоростей кровотока в бассейне маточных артерий. Во всех случаях кривые скоростей кровотока характеризовались двуфазностью с выраженной систолической пикообразной волной и высокой диастолической скоростью, однонаправленностью

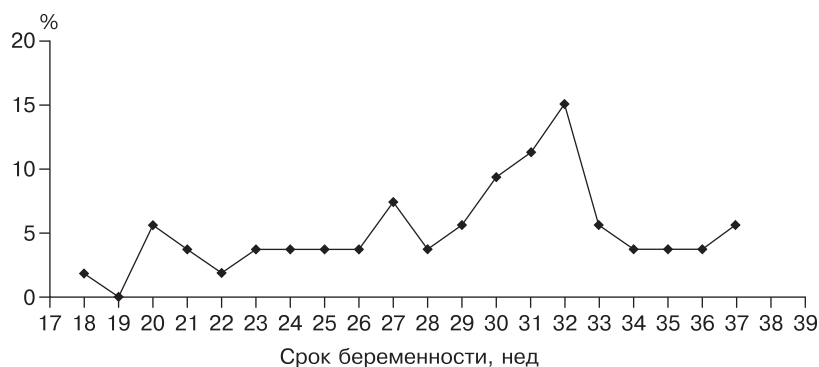


Рис. 1. Частота выявления гемодинамических нарушений в маточных артериях.

кровотока во всех фазах сердечного цикла (рис. 2, см. цветную вклейку).

На рис. 2 представлены спектрограмма нормального кровотока в маточной артерии и численные выражения гемодинамических показателей. При анализе доплерограммы обращает на себя внимание пикообразный систолический импульс, высокий равномерный диастолический кровоток с умеренным преобладанием в ранней диастолической фазе от конечной диастолической. СДО соответствует норме для данного срока беременности: 2,11 (норма $\leq 2,6$).

На рис. 3 (см. цветную вклейку) представлена спектрограмма одностороннего нарушения маточно-плацентарной перфузии. При анализе доплерограммы обращает на себя внимание повышение резистентности кровотока (преимущественно за счет снижения диастолического компонента), систоло-диастолическое отношение 3,35 (норма $\leq 2,4$). Диастолический кровоток сохранен, равномерный.

На рис. 4 (см. цветную вклейку) представлена спектрограмма одностороннего нарушения маточно-плацентарной перфузии, СДО 3,89 (норма $\leq 2,6$). При анализе профиля спектра кровотока обращает на себя внимание неравномерность диастолической составляющей с формированием дикротической выемки в раннюю диастолическую фазу; амплитуда дикротической выемки соответствует уровню конечной диастолической скорости кровотока. Диастолический кровоток сохранен на протяжении всей фазы.

На рис. 5 а и б (см. цветную вклейку) представлена спектрограмма выраженного одностороннего нарушения маточно-плацентарной перфузии — СДО 11,25 (норма $\leq 2,6$). При анализе профиля спектра кровотока обращает на себя внимание неравномерность диастолической составляющей с формированием выраженной дикротической выемки в раннюю диастолическую фазу; амплитуда дикротической выемки в ряде кардиоциклов превышает уровень конечной диастолической скорости кровотока. Диастолический кровоток сохранен, однако достигает крайне низких значений в конечную фазу (4,8 см/с); нулевой и реверсивный кровоток не регистрируется.

Необходимо отметить, что изолированное нарушение кровотока в маточных артериях далеко не всегда приводит к наращению перфузии в артерии пуповины вследствие анатомической разобщенности сосудов материнского и плацентарного кровотока. В то же время сохранение низких резистентных свойств кровотока в артериях пуповины (при нарушенном кровотоке в бассейне маточных артерий) вовсе не означает отсутствие начальных стадий нарушения состояния плода. Дебют напряжения компенсаторных механизмов плодового кровотока и переход их в декомпенсированное состояние могут найти отражение в централизации кровотока плода — изменении мозговой гемодинамики плода [11, 19].

Необходимо выделить основные патогенетические механизмы, приводящие к нарушению перфузионных показателей, повышению резистентности кровотока:

- изменения со стороны коагулологических свойств крови (изменение текучести крови, ее ламинарных свойств);
- изменение количества сосудов (инфаркты и тромбозы, аваскулярные зоны);
- изменение анатомо-функционального состояния сосудистой стенки (изменение тонуса сосуда, эластичности и жесткости) [20].

Углубленное обследование всех пациенток с нарушением материнско-плацентарного кровотока исключило наличие коагулопатий различного генеза по данным расширенной гемостазиограммы и тромбоэластограммы. В свою очередь отсутствие изменений со стороны свертывающей и противосвертывающей систем крови позволило назначать пациенткам препарат, воздействующий на тромбоцитарное звено гемостаза (дипиридамол). Инфаркты и тромбозы маточно-плацентарного ложа были исключены по данным клинического осмотра и патоморфологического исследования последа. Все системные васкулопатии (в том числе преэклампсия) и венозная недостаточность также исключались при первичном обследовании пациенток.

Таким образом, спазм сосудов играет ключевую роль в нарушении гемодинамики у обследованного контингента женщин: повышение резистентности кровотока было обусловлено снижением диастолического компонента, отражающего состояние периферического сосудистого русла.

Анатомо-функциональное состояние артериальной стенки описывает так называемый *эластический модуль*, который представляет собой отношение давление/растяжение и напрямую отражает механические свойства стенки сосуда.

Основными компонентами артериальной стенки являются коллаген, эластин и гладкая мускулатура. Распределение эластина и коллагена в центральных и периферических артериях резко отличается. В проксимальной части аорты преобладающий компонент — эластин, а в дистальной — коллаген. В периферических артериях основными компонентами являются коллаген и клетки гладкой мускулатуры. Эластический модуль коллагена выше, чем у эластина, поэтому при увеличении расстояния от сердца артерии становятся более жесткими, эластический модуль и периферическое сосудистое сопротивление повышаются [21].

Соответственно, в нарушении перфузионных показателей в системе маточных артерий могут иметь значение изменение функционирования коллагенообразующей системы и повышение тонуса гладкой мускулатуры сосудистой стенки.

Изменение функционирования коллагенообразующей системы организма может вызвать дезорганизацию соединительнотканного матрикса сосудов, изменить жесткость сосудистой стенки, в результате чего происходит снижение ее эластичности [22]. В изменении диастолического кровотока определенное место занимает изменение жесткости сосудистой стенки, которая сегодня рассматривается как важнейший фак-

тор, участвующий в нарушениях функций органов при самых различных заболеваниях: ишемической болезни сердца, стенокардии, атеросклерозе, кардиомиодистрофии [23]. Данные заболевания относятся к системным и характеризуются снижением упругости сосудистой стенки.

Следовательно, основным причинным фактором, вызывающим транзиторные гемодинамические расстройства маточно-плацентарного кровообращения, является повышение тонуса сосудистой стенки.

При детальном изучении клинико-анамнестических и лабораторных данных у обследованного контингента беременных с первичным изолированным нарушением маточно-плацентарной перфузии был выявлен ряд бессимптомных и малосимптомных форм инфекционно-воспалительных процессов различной локализации. В первую очередь это касалось ЛОР-органов (хронический тонзиллит, хронический ринит, хронический синусит, хронический тубоотит) — 33,3% и мочевыводящих путей (бессимптомная бактериурия) — 28,6%. В 28,6% случаев выявлен идиопатический (без установленной этиологии) характер нарушения маточно-плацентарной перфузии. В 9,5% случаев хроническая инфекция ЛОР-органов сочеталась с бессимптомной бактериурией.

Таким образом, основными факторами изолированного нарушения кровотока в маточных артериях были экстрагенитальные очаги хронической инфекции (71,4%), что является главной предпосылкой к углубленному обследованию данного контингента пациенток: консультация оториноларинголога, контроль стерильности мочи до родов.

Возникновение транзиторных гемодинамических нарушений при наличии очагов хронической инфекции объясняет *теория дистанционного действия бактериальных агентов*; процесс жизнедеятельности бактериальной клетки связан с продукцией целого ряда токсинов [20]. Экзотоксины могут попадать в системный кровоток после гибели бактериальной клетки, эндотоксины оказывают ряд дистанционных эффектов: прямое токсическое действие и опосредованное — через каскады иммунологических реакций. Например, представители семейства *Enterobacteriaceae* (в данном контексте — основные возбудители бессимптомной бактериурии) синтезируют экзотоксины, оказывающие выраженный иммуногенный эффект. Вазопрессорный эффект иммуногенных экзотоксинов реализуется через макрофаги и тучные клетки, активация которых приводит к выбросу цитокинов, которые и оказывают дистанционное вазопрессорное действие [24]. К наиболее сильно действующим субстанциям, продуцируемым стафилококком (*S. aureus*), относится стафилококковый экзотоксин, оказывающий мембранопатогенное действие на гладкомышечные и эндотелиальные клетки сосудистой стенки, что приводит к спастическому параличу гладких мышц сосудов и расстройствам гемо- и лимфоциркуляции [25]. Основная роль в активации вазоактивных медиаторов и последующем развитии

стойкой и транзиторной вазоконстрикции отводится эндотелию, так называемой *эндотелиальной дисфункции*.

Появление дикротической выемки как одного из наиболее неблагоприятных факторов также объясняется прессорным действием на сосуд, но на фоне сниженной ответной реакции сосудистой стенки на пульсовую волну (вследствие измененных механических свойств сосудистой стенки), когда происходит задержка ее реагирования. Это в свою очередь приводит к падению скорости кровотока в раннюю диастолическую фазу. Растяжимость сосудистой стенки, с точки зрения биофизики, является главным фактором снижения резистентности кровотока [26]. Таким образом, с нарастанием градиента скорости в систолу энергия пульсовой волны в очень малой степени переходит в растяжение сосуда, не приводя к необходимому увеличению его диаметра, а в раннюю диастолическую фазу (на спаде пульсовой волны) сосуд с запозданием реализует накопленную потенциальную энергию, что графически выражается в появлении дикротической выемки на спектрограмме. Таким образом, появление дикротической выемки на спектрограмме свидетельствует о сниженной эластичности сосудистой стенки [21].

При выявлении нарушения гемодинамических показателей обследуемому контингенту женщин были предложены этиотропная терапия (санация очагов хронической инфекции) и патогенетическое лечение (дипиридамол 75 мг/сут в 3 приема), ряд женщин отказались

Таблица 3. Эффективность терапии беременных по данным доплерометрии

Терапия	Абс.	%
<i>Пациентки с выявленными очагами хронической инфекции (n = 28)</i>		
Сочетание этиотропного и патогенетического лечения с положительным эффектом	5	17,9
Изолированное эффективное этиотропное лечение	5	17,9
Изолированное эффективное патогенетическое лечение	2	7,1
Отсутствие терапии (положительная динамика в данной подгруппе не наблюдалась)	7	25,0
Изолированное неэффективное патогенетическое лечение	3	10,7
Эффективное патогенетическое лечение на фоне неэффективного этиотропного лечения	3	10,7
Изолированное неэффективное этиотропное лечение	3	10,7
Сочетание неэффективного этиотропного и патогенетического лечения	0	—
<i>Пациентки с идиопатическими формами нарушения гемодинамики (n = 8)</i>		
Эффективное патогенетическое лечение	3	37,5
Отсутствие патогенетического лечения (положительная динамика в данной подгруппе не наблюдалась)	3	37,5
Неэффективное патогенетическое лечение	2	25,0

от предложенной терапии. Эффект терапии оценивали через 10—15 дней после ее начала, по улучшению доплерометрических показателей (табл. 3). Этиотропная терапия бессимптомной бактериурии включала прием фосфомицина трометамола 3 г однократно, с последующим контролем стерильности мочи до родов. Терапию воспалительных очагов ЛОР-органов назначал оториноларинголог, она включала местное антисептическое и физиотерапевтическое лечение, по показаниям проводили антибактериальную терапию (амоксциллин/клавуланат 375 мг 3 раза в сутки 7 дней).

Как видно из представленных данных, самый благоприятный исход (отсутствие улучшения гемодинамических показателей) наблюдался в подгруппе женщин без какой-либо терапии (25%).

Достоверно высокий показатель эффективности лечения наблюдался в подгруппе женщин, получавших как изолированную этиотропную терапию, так и одновременно этиотропную и патогенетическую терапию (по 17,9% в обеих подгруппах).

Эффективность изолированного патогенетического лечения без санации инфекционно-воспалительных очагов (5,6%), а также патогенетического лечения на фоне неэффективного этиотропного лечения (10,7%) оказалась достаточно низкой.

Однако в группе пациенток с идиопатическими формами нарушения маточно-плацентарной перфузии патогенетическое лечение оказалось эффективным в 37,5% случаев. Необходимо отметить, что данная подгруппа пациенток нуждается в дальнейшем углубленном изучении вследствие ее малочисленности.

Таким образом, при выявлении нарушений гемодинамики в бассейне маточных артерий необходимо проводить прицельный поиск этиологического фактора и предпринимать меры по его ликвидации. Остается дискуссионным вопрос о необходимости добавления к этиотропному лечению патогенетического компонента — препарата, оказывающего антиагрегационное, антиадгезивное и артериодилатирующее действие (дипиридамол), поскольку процент эффективности лечения определяется этиотропной терапией и не повышается при добавлении дипиридамола. Таким образом, требуется дальнейшее изучение данных подгрупп пациенток.

Исследование показало, что изолированное назначение дипиридамола (без этиотропного лечения) крайне малоэффективно. В то же время в группе женщин с идиопатическим характером нарушения маточно-плацентарной гемодинамики дипиридамол продемонстрировал высокий процент эффективности (37,5), однако ввиду малочисленности данной группы также требуются дальнейшие исследования.

Выводы

1. По данным скринингового обследования, у женщин с условно физиологически протекающей беременностью выявлена высокая частота гемодинамических нарушений в системе «мать—плацента—плод» (14%),

наиболее часто регистрировалось снижение перфузионных показателей маточно-плацентарного кровотока (67,9%) с почти абсолютным преобладанием одностороннего нарушения.

2. Выявлена корреляционная зависимость между снижением маточно-плацентарного кровотока и наличием очагов хронической инфекции экстрагенитальной локализации (71,4%).

3. Отмечено преобладание хронического инфекционного процесса в виде бессимптомной бактериурии и заболеваний ЛОР-органов.

4. При обнаружении нарушения гемодинамических показателей в бассейне маточных артерий необходимы прицельный поиск и этиотропная терапия очагов хронической инфекции.

5. При идиопатических формах нарушения маточно-плацентарной перфузии показано патогенетическое лечение; препаратом выбора можно считать дипиридамол в дозировке 75 мг/сут в 3 приема.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nicolaides K., Rizzo G., Hecher K., Ximenes R. *Doppler in Obstetrics*; 2002 by The Fetal Medicine Foundation. URL: <https://fetalmedicine.org/var/uploads/Doppler-in-Obstetrics.pdf>
2. Гудмундссон С. Значение доплерометрии при ведении беременных с подозрением на внутриутробную задержку развития плода. *Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии*. 1994; 1: 15—25.
3. Розенфельд Б.Е. Роль доплерометрии в оценке состояния плода во время беременности. *Ультразвуковая диагностика*. 1995; 3: 21—6.
4. Albu A., Anca A., Horhoianu V., Horhoianu I. Predictive factors for intrauterine growth restriction. *J. Med. Life*. 2014; 15; 7 (2): 165—71.
5. Медведев М.В., Курьяк А., Юдина Е.В. *Допплерография в акушерстве. Практическое руководство*. М.: Реальное время; 1999.
6. Медведев М.В. *Допплерографическое исследование маточно-плацентарного и плодового кровотока*. М.: Видар, 1996. Т. II: 256—79.
7. Митьков В.В. *Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике*. М.: Видар, 1996. Т. 2: 257—275.
8. Стрижаков А.Н. Клинико-диагностическое значение оценки кровотока в системе мать—плацента—плод при ОПГ-гестозе. *Акушерство и гинекология*. 1993; 3: 12—4.
9. Сидорова И.С. и др. Состояние новорожденных в зависимости от пренатальных показателей фетоплацентарного и маточно-плацентарного кровотока. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 1995; 4: 14—8.
10. Охалкин М.Б. и др. Прогноз позднего гестоза и задержки роста плода по данным доплерометрии. *Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии*. 1993; 1: 42—5.
11. Демидов Б.С., Воронкова М.А. Особенности мозгового кровотока плода при компенсированных формах плацентарной недостаточности. *Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии*. 1994; 3: 48—53.
12. Croveto F., Figueras F., Triunfo S., Crispi F., Rodriguez-Sureda V., Dominguez C. et al. First trimester screening for early and late pre-eclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors. *Prenat. Diagn*. 2015; 35 (2):183—91.
13. 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.
14. Li N., Ghosh G., Gudmundsson S. Uterine artery Doppler in high-risk pregnancies at 23—24 gestational weeks is of value in predicting adverse outcome of pregnancy and selecting cases for more intense surveillance. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2014; 93 (12): 1276—81.
15. Ebrashy A., Ibrahim M., Marzook A., Yousef D. Usefulness of aspirin therapy in high-risk pregnant women with abnormal uterine artery Doppler ultrasound at 14—16 weeks pregnancy: randomized controlled clinical trial. *Croat. Med. J*. 2005; 46 (5): 826—31.

16. Talari H., Mesdaghinia E., Abedzadeh Kalahroudi M. Aspirin and preeclampsia prevention in patients with abnormal uterine artery blood flow. *Iran. Red. Crescent. Med. J.* 2014; 16 (8): e17175.
17. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2014; 43 (5): 500—7.
18. Зеленюк Б.И., Адамян Л.В., Мурватов К.Д., Обельчак И.С. Оптимизация эмболизации маточных артерий при помощи КТ-ангиографии. *Земский врач.* 2012; 6 (17): 24—6.
19. Агеева М.И. *Допплерометрические исследования в акушерской практике.* М.: Видар-М, 2000.
20. *Фундаментальная и клиническая физиология* / Под ред. А. Камкина и А. Каменского. М.: Academia, 2004.
21. *Новые возможности оценки артериальной ригидности — раннего маркера развития сердечно-сосудистых заболеваний. Материалы симпозиума.* М.: Русский врач, 2007.
22. Кац Я.А., Пархонюк Е.В., Акимова Н.С. Жесткость сосудистой стенки с позиции повреждения соединительной ткани при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Фундаментальные исследования.* 2013; 5 (1): 189—95.
23. Bissell D.M., Friedman S.L., Maher J.J., Roll F.J. Connective tissue biology and hepatic fibrosis: Report of a conference. *Hepatology.* 1990; 11 (3): 488—98.
24. Коротяев А.И., Бабичев С.А. *Медицинская микробиология, иммунология и вирусология.* 5-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012: 760 с.
25. Захарова Е.И., Бриль Г.Е. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 1998; 4: 54—6.
26. Антонов В.Ф., Черныш А.М., Козлова Е.К. *Медицинская и биологическая физика.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
9. Sidorova I.S. et al. Status newborns depending on prenatal indicators of fetoplacental and uteroplacental blood flow. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 1995; 4: 14—8. (in Russian)
10. Okhapkin M.B. et al. The prediction of preeclampsia and fetal growth according to the Doppler. *Ul'trazvukovaya diagnostika v akusherstve, ginekologii i pediatrii.* 1993; 1: 42—5. (in Russian)
11. Demidov B.S., Voronkova M.A. Features of cerebral blood flow in the fetus compensated forms of placental insufficiency. *Ul'trazvukovaya diagnostika v akusherstve, ginekologii i pediatrii.* 1994; 3: 48—53. (in Russian)
12. Croveto F., Figueras F., Triunfo S., Crispi F., Rodriguez-Sureda V., Dominguez C. et al. First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors. *Prenat. Diagn.* 2015; 35 (2): 183—91.
13. 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.
14. Li N., Ghosh G., Gudmundsson S. Uterine artery Doppler in high-risk pregnancies at 23—24 gestational weeks is of value in predicting adverse outcome of pregnancy and selecting cases for more intense surveillance. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2014; 93 (12): 1276—81.
15. Ebrashy A., Ibrahim M., Marzook A., Yousef D. Usefulness of aspirin therapy in high-risk pregnant women with abnormal uterine artery Doppler ultrasound at 14—16 weeks pregnancy: randomized controlled clinical trial. *Croat. Med. J.* 2005; 46 (5): 826—31.
16. Talari H., Mesdaghinia E., Abedzadeh Kalahroudi M. Aspirin and preeclampsia prevention in patients with abnormal uterine artery blood flow. *Iran. Red. Crescent. Med. J.* 2014; 16 (8): e17175.
17. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2014; 43 (5): 500—7.
18. Zelenyuk B.I., Adamian L.V., Murvatov K.D., Obelchak I.S. Optimization of uterine artery embolization using CT-angiography. [*Zemskiy vrach*]. 2012; 6 (17): 24—6. (in Russian)
19. Ageeva M.I. *Doppler studies in obstetric practice.* Moscow: Vidar-M, 2000: 112 p. (in Russian)
20. *Basic and clinical physiology.* A. Kamkin, A. Kamenskiy, eds. Moscow: Academia, 2004: 1080 c. (in Russian)
21. *New features assess arterial stiffness — an early marker of cardiovascular diseases.* Materials symposium. Moscow: Russian doctor, 2007. (in Russian)
22. Kats Ya.A., Parkhonyuk E.V., Akimova N.S. The stiffness of the vascular wall as the damage of the connective tissue in cardiovascular diseases. *Fundamentalnie issledovania.* 2013; 5 (1): 189—95. (in Russian)
23. Bissell D.M., Friedman S.L., Maher J.J., Roll F.J. Connective tissue biology and hepatic fibrosis: Report of a conference. *Hepatology.* 1990; 11 (3): 488—98.
24. Korotyayev A.I., Babichev S.A. *Medical Microbiology, Immunology and Virology.* 5th ed. Moscow: GEOTAR-Media. 2012: 760 p. (in Russian)
25. Zakharova E.I., Brill' G.E. *Experimental and Clinical Pharmacology.* 1998; 4: 54—6. (in Russian)
26. Antonov V.F., Chernysh A.M., Kozlova E.K. *Medical and Biological Physics.* Moscow: GEOTAR-Media. 2013. (in Russian)

REFERENCES

1. Nicolaidis K., Rizzo G., Hecher K., Ximenes R. Doppler in Obstetrics; 2002 by The Fetal Medicine Foundation. URL: <https://fetalmedicine.org/var/uploads/Doppler-in-Obstetrics.pdf>
2. Gudmundsson S. The value of Doppler in the management of pregnant women with suspected intrauterine growth retardation. *Ul'trazvukovaya diagnostika v akusherstve, ginekologii i pediatrii.* 1994; 1: 15—25. (in Russian)
3. Rozenfel'd B.E. Role of Doppler in assessing fetal status during pregnancy. *Ul'trazvukovaya diagnostika.* 1995; 3: 21—6. (in Russian)
4. Albu A., Anca A., Horhoianu V., Horhoianu I. Predictive factors for intrauterine growth restriction. *J. Med. Life.* 2014; 15; 7 (2): 165—71.
5. Medvedev M.V., Kur'yak A., Yudina E.V. *Doppler ultrasound in obstetrics. Practical guide.* Moscow: Real'noe vremya, 1999: 160 p. (in Russian)
6. Medvedev M.V. *Doppler sonography study utero-placental and fetal blood flow.* Moscow: Vidar. 1996; II: 256—79. (in Russian)
7. Mit'kov V.V. *Clinical guidelines for ultrasound diagnostics.* Moscow: Vidar. 1996; 2: 257—75. (in Russian)
8. Strizhakov A.N. Clinical diagnostic value assessment of blood flow in the mother-placenta-fetus at edema, proteinuria, hypertension (EPH)-gestosis. *Akusherstvo i ginekologiya.* 1993; 3: 12—4. (in Russian)

Поступила 20.01.15

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Барановская Е.И.¹, Кустова М.А.², Жаворонок С.В.¹

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет», 220116, Республика Беларусь, г. Минск;
²УО «Гомельский государственный медицинский университет», 246050, Республика Беларусь, г. Гомель

Для корреспонденции: Барановская Елена Игоревна, elena_baranovska@mail.ru

Целью исследования было выявить клинические и вирусологические факторы инфицирования плаценты и верхних дыхательных путей новорожденного вирусом папилломы человека (ВПЧ). ДНК ВПЧ диагностировали у 98 беременных и родильниц, а также у их новорожденных. Первую группу составили пациентки с патологией шейки матки или генитальным папилломатозом (n = 57); 2-ю группу — пациентки с ВИЧ-инфекцией (n = 18); 3-ю, контрольную, — ВИЧ-отрицательные пациентки без патологии шейки матки и генитального папилломатоза (n = 23). ДНК ВПЧ из генитального тракта беременных получена в 84,2, 61,1 и 39,1% случаев в 1, 2 и 3-й группах соответственно, и ассоциирована с патологией шейки матки и генитальным папилломатозом. Инфицировано 84,0% плацент, преимущественно ВПЧ одного генотипа, связанного с вагинитом, патологией шейки матки и генитальным папилломатозом, дисплазией шейки матки, задержкой роста плода, многоводием. Количество генотипов ВПЧ в половых путях определяет инфицирование плаценты и дыхательных путей новорожденного. Инфицирование плаценты и верхних дыхательных путей новорожденного ВПЧ обусловлено количеством генотипов ВПЧ в половых путях и вирусной нагрузкой матери.

Ключевые слова: вирус папилломы человека; дисплазия шейки матки; беременность; плацента.

Для цитирования: Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2015; 2 (2): 26—30.

PERINATAL ASPECTS OF PAPILLOMAVIRUS INFECTION

Baranovskaya E.I.¹, Kustova M.A.², Zhavaranak S.V.¹

¹Belorussian State Medical University, 220116, Minsk, Belarus; ²Gomel State Medical University, 246050, Gomel, Belarus

Address for correspondence: elena_baranovska@mail.ru. Baranovskaya E.I.

The aim of this study was detection of the clinical and virological factors contributing to infection of the placenta and newborn's airways by human papillomavirus (HPV). The HPV DNA was detected in 98 pregnant women, puerperae and their newborns, distributed into three groups: 1) (n = 57) patients with abnormal cervix uteri or genital papillomatosis; 2) (n = 18) patients with HIV infection; and 3) control (n = 23). The HPV DNA was isolated from the genital tract in 84.2, 61.1, and 39.1% pregnant women in groups 1, 2, and 3, respectively, and was associated with abnormalities of the cervix uteri and genital papillomatosis. A total of 84% placentas were infected mainly by the same genotype of HPV, associated with vaginitis, cervix uteri disease and genital papillomatosis, cervical intraepithelial neoplasia, small for date fetus, and hydramnion. The number of HPV genotypes in the genital tract and the maternal viral charge determined the infection of the placenta and newborn's airways.

Key words: human papillomavirus; cervical intraepithelial neoplasia; pregnancy; placenta.

Citation: Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova. 2015; 2 (2): 26—30. (in Russ.)

Received 09.01.15

Введение

Инфицирование беременных вирусом папилломы человека (ВПЧ), или папилломавирусной инфекцией (ПВИ), имеет связь с патологическим течением беременности, обусловленным структурными изменениями плаценты, нарушением созревания ворсин хориона, развитием хронической плацентарной недостаточности и невынашиванием беременности [1—3]. Наряду с поражением шейки матки ДНК ВПЧ обнаружена в эндометрии, яичниках, амниотической жидкости, плодовых оболочках, пуповинной крови, клетках трофобласта. При генитальной ПВИ у беременных плацента инфицирована ВПЧ, по разным данным, в 4,2—47,2% случаев [4—6], при этом риск инфицирования новорожденного возрастает в 8,6 раза [3,5], а риск респираторного папилломатоза у инфицированных детей составляет 1,7—3,62 на 100 тыс. [7].

Цель исследования — выявить клинические и вирусологические факторы инфицирования плаценты и верхних дыхательных путей новорожденного ВПЧ.

Материал и методы

Обследованы 98 пациенток в течение беременности и в родах, а также их новорожденные. Критериями включения женщин в исследование с их согласия были диагностированная ВИЧ-инфекция, доброкачественная ВПЧ-ассоциированная патология наружных половых органов и шейки матки. Основную (1-ю) группу исследования составили пациентки с патологией шейки матки и/или генитальным папилломатозом и отрицательным ВИЧ-статусом (n = 57); 2-ю группу (сравнения) — ВИЧ-инфицированные пациентки (n = 18); 3-ю группу (контрольную) — ВИЧ-отрицательные пациентки без патологии шейки матки и генитального папилломатоза (n = 23). Новорожденные были отнесены в соответствующие группы. В ходе исследования качественно и количественно определяли ДНК ВПЧ при беременности в соскобах эпителия шейки матки, а также непосредственно после родов в соскобах с материнской и плодовой поверхностей плаценты и в аспиратах из верхних дыхательных путей новорожденных.

ДНК ВПЧ тестировали на принадлежность к генотипам 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59, 66 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени («АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип FL», РФ), генотипы 6 и 11 определяли методом ПЦР с электрофоретическим учетом («АмплиСенс® ВПЧ 6/11-Ер»). Вирусную нагрузку вычисляли методом количественной ПЦР («АмплиСенс® ВПЧ ВКР Скрин-Титр FRT»). Диагностика ВИЧ-инфекции проведена в соответствии с современными нормативными документами.

Для статистической обработки количественных данных применяли методы вариационной статистики Фишера—Стьюдента с определением доли изучаемого признака и стандартной ошибки доли ($P \pm s_p$, %). При межгрупповом и внутригрупповом сравнении использовали критерии Фишера и χ^2 . Характер распределения признаков определяли по тестам Колмогорова—Смирнова и Шапиро—Уилка. Для нормально распределенных величин рассчитаны среднее (M) и стандартное отклонение от среднего (m), сравнение между группами проводили методом Стьюдента (t). Для величин, распределение которых отличалось от нормального, рассчитана медиана (Me) и квартили (25; 75%). Различия признаков в группах устанавливали по критерию Манна—Уитни (Z), при множественном межгрупповом сравнении использован метод Краскела—Уоллиса (H). Корреляции количественных и качественных признаков приведены с коэффициентом r методом Кендала и его 95% доверительным интервалом (ДИ). Относительный риск определяли по отношению шансов (ОШ) с 95% ДИ. Пороговые значения диагностически значимых показателей получены при построении ROC-кривых с расчетом площади под кривой (AUC), чувствительности (Se) и специфичности (Sp) полученных моделей. Статистически значимым критерием принято 0,05 (5%). Использованы программы Statistica 6.1 («StatSoft», Tulsa, USA) и MedCalc 10.2.0.0 («MedCalc», Mariakerke, Belgium), база данных составлена в среде Excel пакета Microsoft Office 2010.

Результаты и обсуждение

Возраст пациенток значимо не различался и составил $25,2 \pm 4,1$, $26,3 \pm 4,1$ и $27,3 \pm 4,9$ года в 1, 2 и 3-й группах соответственно. Также в группах не различался возраст менархе и начала половой функции:

соответственно 13,2—13,6 и 17,2—17,8 года. Несмотря на сходство возраста, доля пациенток с патологией половых органов в 1-й и 2-й группах по сравнению с контрольной была значимо больше: $78,9 \pm 5,4\%$ ($n = 45$; $p = 0,006$) и $83,3 \pm 9,0\%$ ($n = 15$; $p = 0,02$) соответственно (табл. 1). У ВИЧ-инфицированных пациенток вагинит диагностировали значимо чаще, а патология шейки матки выявлена с такой же частотой ($72,2 \pm 10,9\%$), как и у пациенток с ВПЧ-ассоциированной патологией ($61,4 \pm 6,5\%$). Клинические проявления ПВИ (генитальный папилломатоз и/или дисплазия шейки матки) во время настоящей беременности диагностированы у 44 ($77,2 \pm 5,6\%$) пациенток 1-й группы и у 7 ($38,9 \pm 11,8\%$) пациенток 2-й группы.

По числу наступивших беременностей и их исходам пациентки трех групп не различались, в том числе среди ВИЧ-инфицированных женщин повторнородительных было больше половины, лишь у одной из них беременность была прервана по медицинским показаниям (табл. 2).

В течение настоящей беременности вагинит диагностирован у значимой доли пациенток: $82,5 \pm 5,0\%$ ($n = 47$), $83,3 \pm 9,0\%$ ($n = 15$; $\chi^2 = 6,7$; $p = 0,035$) в 1-й и 2-й группах и у $56,5 \pm 10,6\%$ ($n = 13$) в контрольной группе. У ВИЧ-инфицированных пациенток не установлено случаев угрожающего выкидыша на ранних сроках беременности, тогда как в 1-й группе их было 24 ($42,1 \pm 6,5\%$), а в контрольной — 7 ($30,4 \pm 9,8\%$), $\chi^2 = 11,2$, $p = 0,004$.

ВИЧ-инфицированные беременные имели преимущественно I—II стадии заболевания по классификации ВОЗ 2004 г.: I стадия была у 9 ($50,0 \pm 12,1\%$), II — у 5 ($27,8 \pm 10,9\%$) пациенток. По 2 ($11,1 \pm 7,6\%$) пациентки имели III и IV клинические стадии ВИЧ-инфекции. Средний уровень CD4⁺-клеток составил $499,0 \pm 230,1$ на 1 мкл, вирусная нагрузка ВИЧ — $Me = 5695$ (3743; 12 687) коп/мл. Сочетание ВИЧ-инфекции и хронического вирусного гепатита С выявлено у 4 ($22,2 \pm 10,1\%$) беременных. ДНК ВПЧ в биологическом материале, взятом из генитального тракта, получена у 48 ($84,2 \pm 4,8\%$), 11 ($61,1 \pm 11,8\%$) и 9 ($39,1 \pm 10,4\%$) беременных в 1, 2 и 3-й группах соответственно. Выделение ДНК ВПЧ ассоциировалось с наличием у пациентки патологии шейки матки и/или генитального папилломатоза ($\chi^2 = 14,1$; $p = 0,0002$).

Таблица 1. Патология репродуктивной системы в анамнезе беременных с ВПЧ-ассоциированной патологией и/или ВИЧ-инфекцией, n ($P \pm s_p$, %)

Патология	Группа беременных		
	1-я ($n = 57$)	2-я ($n = 18$)	3-я ($n = 23$)
Хронический сальпингоофорит	10 ($17,5 \pm 5,0$)	5 ($27,8 \pm 10,9$)	4 ($17,4 \pm 8,1$)
Вагинит	8* ($14,0 \pm 4,6$) $\chi^2=5,8$; $p=0,016$	8 ($44,4 \pm 12,1$)	2* ($8,7 \pm 6,0$) $p = 0,01$
Опухолевидные заболевания яичников	5 ($8,8 \pm 3,8$)	2 ($11,1 \pm 7,6$)	1 ($4,4 \pm 4,4$)
Миома матки	1** ($1,75 \pm 1,74$) $p = 0,02$	0	4 ($17,4 \pm 8,1$)
Бесплодие	2 ($3,5 \pm 2,4$)	2 ($11,1 \pm 7,6$)	3 ($13,0 \pm 7,2$)
Эндометриоз	0	0	1 ($4,4 \pm 4,4$)

Примечание. * Значимые различия со 2-й группой; ** значимые различия с 3-й группой.

У всех пациенток настоящая беременность закончилась срочными родами. ВИЧ-инфицированные женщины были родоразрешены путем кесарева сечения, преимущественно в плановом порядке на сроке 37—38 нед с целью предотвращения интранатального инфицирования плода. В связи с этим возраст гестации ВИЧ-экспонированных детей ниже ($N = 38,65$; $p < 0,0001$): соответственно по группам $Me = 276$ (273; 280), $Me = 266$ (266; 270) и $Me = 280$ (276; 282) дней. В 1-й и 3-й группах родили через естественные родовые пути 27 ($47,4 \pm 6,6\%$) и 11 ($47,8 \pm 10,7\%$) женщин соответственно. Экстренно кесарево сечение выполнено 11 ($36,7 \pm 8,8\%$), 2 ($11,1 \pm 7,6\%$) и 5 ($41,7 \pm 14,8\%$) женщинам в 1, 2 и 3-й группах соответственно.

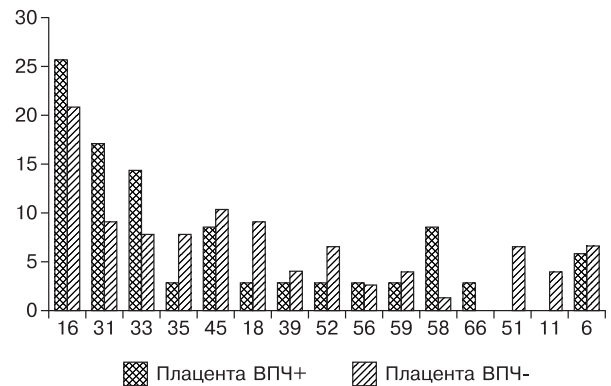
Всего исследовано 196 образцов соскобов с материнской и плодовой поверхности плацент для выделения ДНК ВПЧ. Доля пациенток с инфицированной ВПЧ плацентой при наличии патологии шейки матки и/или генитального папилломатоза была значимо больше по сравнению с клинически здоровыми женщинами ($p = 0,002$), она составила $36,8 \pm 6,4\%$ ($n = 21$), $16,7 \pm 9,0\%$ ($n = 3$) и $4,4 \pm 4,4\%$ ($n = 1$) в 1, 2 и 3-й группах соответственно. В 1-й группе из 21 инфицированной плаценты ДНК ВПЧ получена в 10 ($47,6 \pm 11,2\%$) случаях в соскобе с плодовой поверхности плаценты, в 6 ($28,6 \pm 10,1\%$) — с материнской, в 5 ($23,8 \pm 9,5\%$) — с обеих поверхностей. В каждой из 3 ВПЧ-положительных плацент при ВИЧ-инфекции ВПЧ локализовался или на материнской, или на плодовой поверхности, в одном случае — на обеих поверхностях. В контрольной группе вирус установлен в соскобе с плодовой поверхности плаценты. Вирусная нагрузка ВПЧ в плаценте в 1-й группе — $2,4 \pm 0,9$ копии на 10^5 клеток, во 2-й группе — в 1 случае 2,01 копии на 10^5 клеток, в 2 остальных вирусная нагрузка ниже минимальной определяемой, в 3-й группе — 2,28 копии на 10^5 клеток.

В 21 ($84 \pm 7,5\%$) из ВПЧ-положительных плацент выделен один генотип ВПЧ, в 2 ($8 \pm 5,55$) случаях — 2 генотипа вируса, и также в 2 случаях — 3 генотипа. В 1-й группе на обеих поверхностях последа получен ВПЧ 56, 16, 31, 35, 39, 45, 58-го генотипов, на плодовой поверхности 33-й тип, на материнской 6-й тип. Во 2-й группе на плодовой поверхности — 56 и 6-й генотипы ВПЧ, на материнской — 11 и 39-й; в контрольной группе лишь на плодовой поверхности — 51-й генотип. Генотипы ВПЧ в образцах, полученных из генитального тракта и плацент, совпадали у 10 ($40 \pm 10\%$) пациенток, частично совпадали у 3 ($12,0 \pm 6,6\%$), были различны у 12 ($48,0 \pm 10,2\%$).

Таблица 2. Репродуктивная функция пациенток с ВПЧ-ассоциированной патологией и/или ВИЧ-инфекцией, n ($P \pm s_p$, %)

Беременность и роды в анамнезе	Группа беременных		
	1-я ($n = 57$)	2-я ($n = 18$)	3-я ($n = 23$)
Повторнобеременные	23 ($40,4 \pm 6,5$)	12 ($66,7 \pm 11,4$)	12 ($52,2 \pm 10,7$)
Повторнородящие	16 ($28,1 \pm 5,9$)	5 ($27,8 \pm 10,9$)	8 ($34,8 \pm 10,2$)
Медицинский аборт	12 ($21,1 \pm 5,4$)	7 ($38,9 \pm 11,8$)	6 ($26,1 \pm 9,4$)
Самопроизвольный выкидыш	0*	2 ($11,1 \pm 7,6$)	3 ($13,0 \pm 7,2$)
Неразвивающаяся беременность	4 ($7,0 \pm 3,4$)	0	1 ($4,4 \pm 4,4$)

Примечание. * Значимые различия по сравнению с 3-й группой ($p = 0,02$).



Генотипы ВПЧ в генитальном тракте беременных с ПВИ в зависимости от наличия ДНК ВПЧ в плаценте ($P \pm s_p$, %).

По оси абсцисс — генотипы ВПЧ; по оси ординат — количество пациенток (в %).

Для оценки клинико-вирусологических факторов инфицирования плаценты ВПЧ пациенток объединили в 2 группы в зависимости от наличия ДНК ВПЧ в образцах плацент: группа А — ВПЧ обнаружен ($n = 25$), группа Б — не обнаружен ($n = 73$). Клинически и лабораторно генитальная ПВИ в течение беременности диагностирована у 21 ($84 \pm 7,5\%$) пациентки группы А и 46 ($63 \pm 5,7\%$) пациенток группы Б. В 19 случаях в группе А и в 44 случаях в группе Б идентифицированы генотипы и установлена вирусная нагрузка ВПЧ в образцах, полученных из половых путей беременных (см. рисунок).

Наличие ВПЧ в плаценте ассоциировано с выявлением 16, 31 и 33-го генотипов вируса в генитальном тракте у 20 ($57,1 \pm 8,4\%$) беременных, а также в 29 ($37,7 \pm 5,5\%$) случаев вне зависимости от сочетанного инфицирования половых путей вирусами нескольких генотипов ($\chi^2 = 3,7$; $p = 0,05$). По мере увеличения количества генотипов ВПЧ в половых путях беременной возрастала доля пациенток с инфицированной ВПЧ плацентой и вирусная нагрузка ВПЧ в плаценте. По нашим данным, по мере возрастания степени тяжести дисплазии шейки матки снижалась доля пациенток с инфицированной плацентой, а при тяжелой степени дисплазии шейки матки вирусная нагрузка в ВПЧ-положительных образцах плацент была ниже порога диагностической чувствительности (табл. 3).

Выявлена прямая корреляционная связь присутствия ВПЧ в плаценте и наличия дисплазии шейки матки у беременной ($\tau = 0,32$; 95% ДИ 0,097—0,51; $p < 0,0001$), доля пациенток с данной патологией в группе А составила $48 \pm 10,2\%$ ($n = 12$), в группе Б — $16,7 \pm 4,4\%$ ($n = 12$).

Обнаружена связь инфицирования плаценты ВПЧ с вагинитом в разные сроки беременности ($\tau = 0,21$;

«ФЕМОФЛОР®»: ОБЪЕКТИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ИНФЕКЦИЙ

+ количественное и качественное определение в реальном времени микробного состава мочеполового тракта у женщин (лактобактерии, клинически значимые аэробные и анаэробные микроорганизмы, возбудители ИППП) для выбора тактики ведения пациенток, назначения обоснованной терапии, минимизации риска рецидивов воспалительных заболеваний (ФЕМОФЛОР®-СКРИН, ФЕМОФЛОР®-8, ФЕМОФЛОР®-16)



«ФЕМОФЛОР®» – победитель национальной медицинской премии «ПРИЗВАНИЕ» в 2014 г.

РЕШЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПРОБЛЕМ

+ генетический скрининг беременных, выявление риска осложненной беременности и патологии плода (определение полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбофилии, кровотечений, нарушениями фоллатного цикла)
+ оценка иммунного фактора бесплодия, привычного невынашивания беременности (типирование генов HLA II класса супружеских пар)



ОНКОПРОГНОЗ

+ диагностика РМЖ и профилактика РШМ (определение полиморфизмов в генах BRCA1, BRCA2, выявление, типирование и количественное определение ВПЧ)

ВЫБОР МЕТОДА КОНТРАЦЕПЦИИ И ПОДБОР ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

+ снижение риска возникновения тромбозов при подборе КОК, назначении ЗГТ (выявление тромбогенных мутаций в генах F5 (Лейденская мутация) и F2 (протромбин))

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ПЦР (REAL-TIME) В ПРАКТИКЕ АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА



ИССЛЕДОВАНИЯ ВЫПОЛНЯЮТСЯ В КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРИЯХ БОЛЕЕ ЧЕМ В 250 ГОРОДАХ РОССИИ

реклама



Компания ДНК-Технология

Служба клиентской поддержки: 8 800 200-75-15 (звонок по России бесплатный) тел./факс: +7 (495) 980-45-55 г. Москва, Варшавское шоссе, д. 125Ж, корп. 6, этаж 5 www.dna-technology.ru mail@dna-technology.ru

2015
www.arpoint.ru

Омск 17-18 сентября
Казань 25-26 сентября
Москва Первый Пленум Правления 13-16 октября
Чита 20-21 октября
Улан-Удэ 12-13 ноября
Пермь 18-20 ноября
Санкт-Петербург 28-27 ноября
Ханты-Мансийск 3-4 декабря
Курск 10-11 декабря
Якутск 17-18 декабря

АССОЦИАЦИЯ АКУШЕРСКИХ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ-РЕАНИМАТОЛОРОВ * АССОЦИАЦИЯ АКУШЕРСКИХ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ

Научная программа: Ольга Мямишева
✉ arf@arpoint.ru ☎ 8-926-875-41-94
Участие в Форумах: Лариса Данилова
✉ reg@arpoint.ru ☎ 8-925-904-77-64

РЕКЛАМА

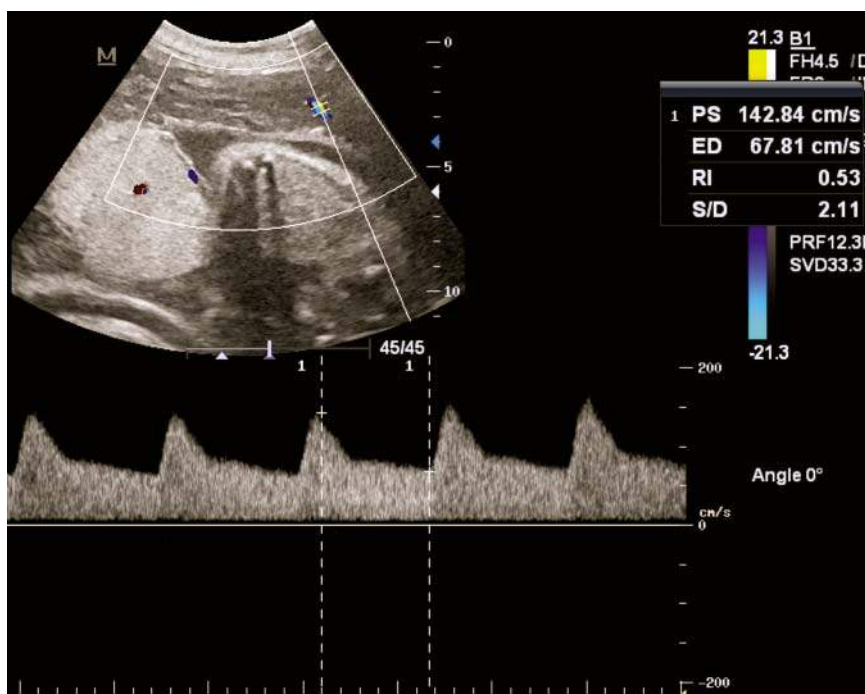


Рис. 2. Спектрограмма нормального кровотока в маточной артерии на 27-й неделе беременности.

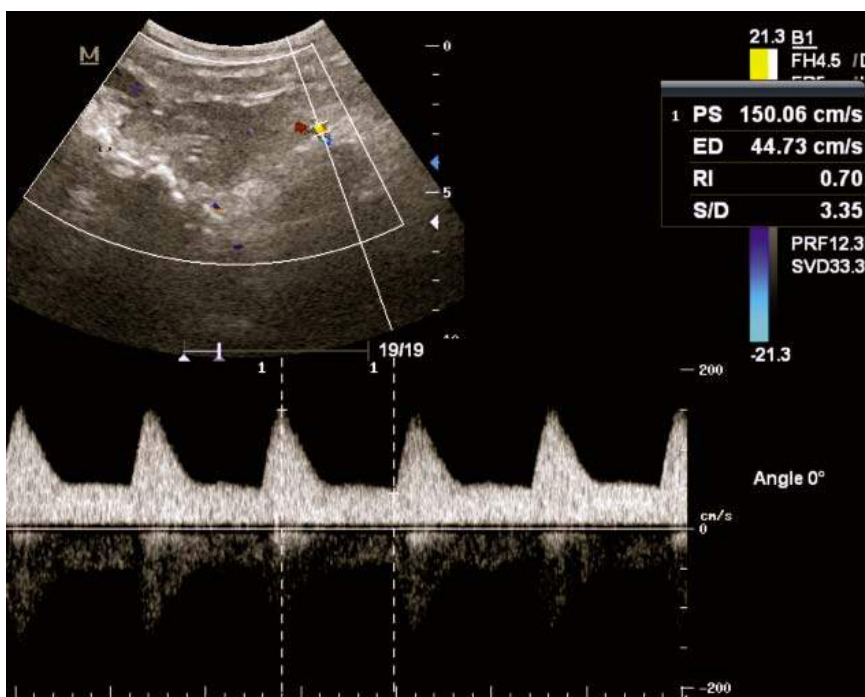


Рис. 3. Спектрограмма нарушений кровотока в маточной артерии на 37-й неделе беременности. Повышение резистентности.

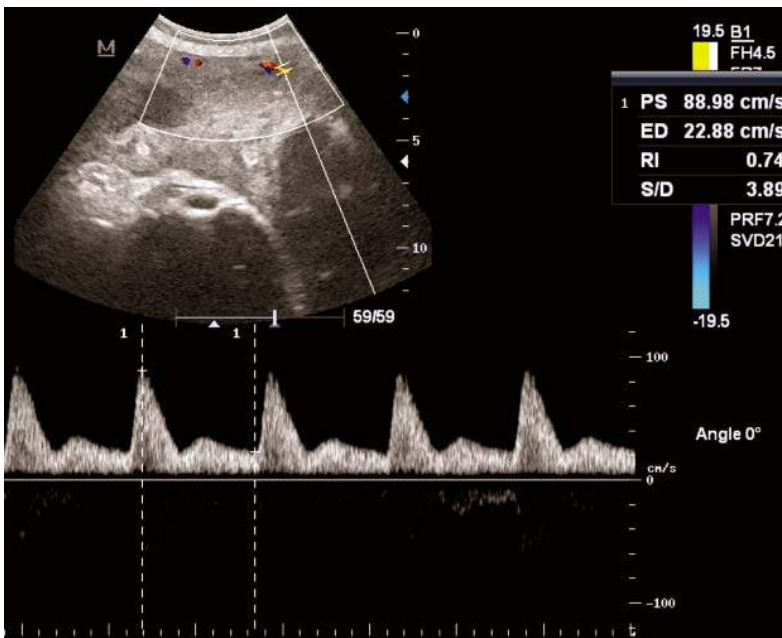


Рис. 4. Спектрограмма нарушений кровотока в маточной артерии на сроке 23 нед беременности. Повышение резистентности, формирование дикротической выемки в раннюю диастолическую фазу.

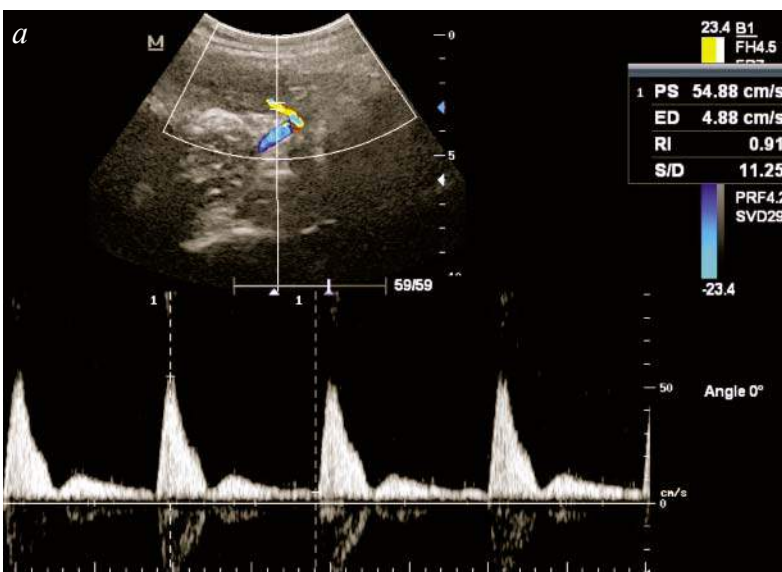
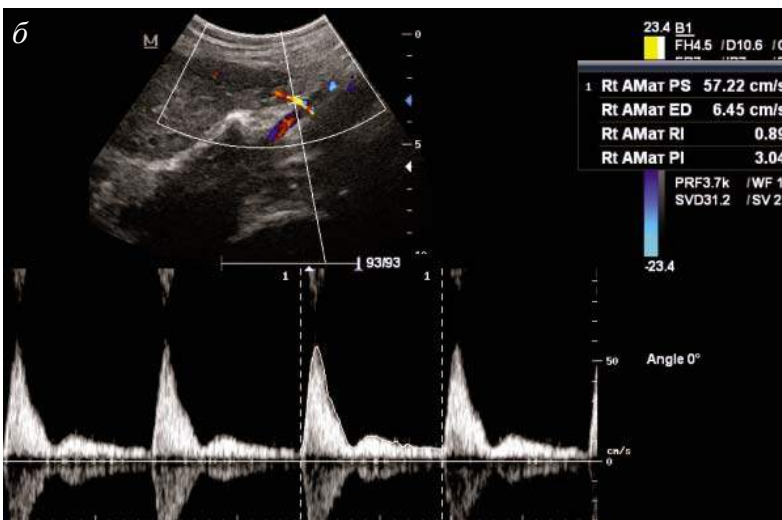


Рис. 5. Спектрограмма нарушений кровотока в маточной артерии на 25–26-й неделях беременности.

а — значительное повышение резистентности кровотока (СДО 11,25) за счет выраженного снижения диастолического компонента; б — формирование выраженной дикротической выемки в раннюю диастолическую фазу.



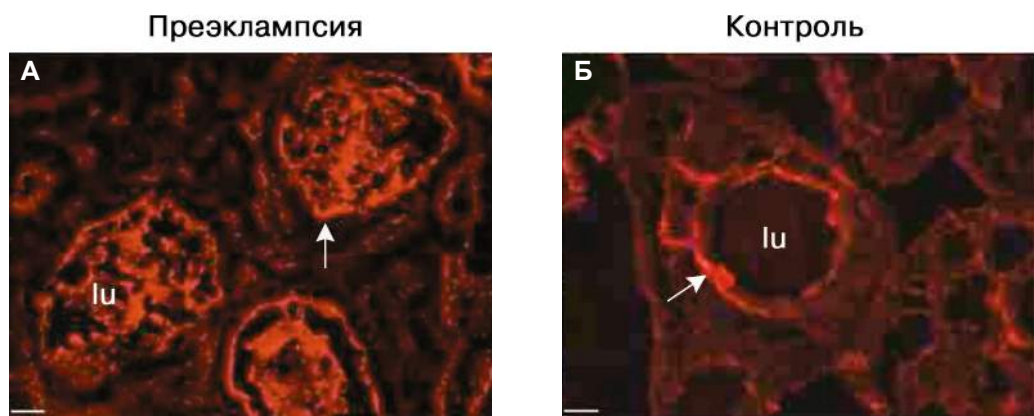


Рис. 1. В плаценте при преэклампсии выявляется не только переполнение гемоглином просвета сосудов (lu), но и его присутствие в эндотелии (стрелка) и за пределами сосуда (А). В плаценте от женщин без преэклампсии не выражено накопление гемоглибина ни в просвете сосудов (Б), ни в эндотелии (стрелка). Адаптировано по: [49].

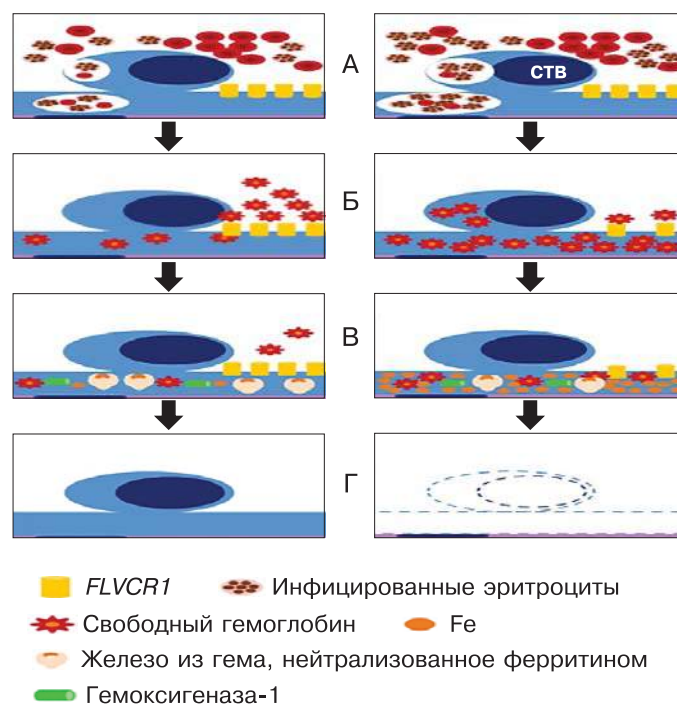


Рис. 2. Гипотеза, объясняющая роль перегрузки гемом и железом трофобласта. Адаптировано по: [51].

Левая панель: А — низкая плацентарная инфекция ($<10^6$) и пониженная фагоцитарная активность изолированных зараженных эритроцитов в областях низкого кровотока; Б — нормальная экспрессия гена FLVCR1 (этот ген кодирует надсемейство транспортных белков, играет решающую роль в эритропоэзе путем защиты развивающихся эритроидных клеток от токсичности гема) ведет к накоплению гема/железа в трофобластах, но чрезмерное количество свободного гема экспортируется из клетки; В — включение цитопротекторных механизмов (железо из гема нейтрализовано ферритином) приводит к обезвреживанию варианта перегрузки железом; Г — предотвращение запрограммированной клеточной гибели трофобластов.

Правая панель: А — высокая плацентарная инфекция (10^8) и высокая фагоцитарная активность изолированных зараженных эритроцитов в областях низкого кровотока; Б — низкое регулирование экспрессии гена FLVCR1 может ослабить экспорт свободного гема, что приведет к накоплению гема в трофобластах; В — чрезмерный распад гема под действием гемоксигеназы-1 приводит к внутриклеточной перегрузке железом; Г — накопление железа вызывает гибель клеток, возможно, под действием окислительного стресса.

Таблица 3. Вирусологические показатели ВПЧ в плаценте в зависимости от количества генотипов ВПЧ и степени тяжести дисплазии шейки матки у беременной

ВПЧ-ассоциированная патология матери	ВПЧ в плаценте		
	обнаружен ВПЧ, $n (P \pm s_p, \%)$	вирусная нагрузка, $\mu \pm \sigma$	число генотипов, $Me (25—75\%)$
1 генотип ВПЧ ($n = 31$)	8 (25,8 ± 7,9)	2,3 ± 1,1	1
2 генотипа ВПЧ ($n = 15$)	5 (33,3 ± 12,6)	2,01	1 (1; 1)
3 генотипа ВПЧ и более ($n = 14$)	5 (35,7 ± 13,3)	3,1 ± 0,4	1 (1; 1,5)
Легкая степень дисплазии ($n = 5$)	3 (60,0 ± 24,5)	2,4 ± 1,0	1 (1; 1)
Умеренная степень дисплазии ($n = 11$)	5 (45,5 ± 15,8)	3,2 ± 0,5	1 (1; 1,25)
Тяжелая степень дисплазии ($n = 5$)	1 (20,0 ± 20,0)	Ниже порогового уровня	1

95% ДИ 0,022—0,375; $p = 0,002$), в том числе непосредственно перед родами ($\tau = 0,23$; 95% ДИ 0,031—0,425; $p = 0,0019$), а также с нарушением функции фетоплацентарной системы, что клинически проявлялось задержкой роста плода ($16 \pm 7,5\%$; $P = 0,035$), многоводием ($\tau = 0,31$; 95% ДИ 0,161—0,458; $p < 0,0001$).

Доля инфицированных плацент ВПЧ при естественных родах составила $44,7 \pm 8,1\%$, при оперативных — $13,3 \pm 4,4\%$ (ОШ = 5,3; 95% ДИ 1,9—14,0; $p = 0,0009$). При этом инфицирование плаценты ВПЧ связано с более продолжительным течением родов ($Me = 360 (277,5; 495,0)$ против 250 (192,5; 328,75); $p = 0,007$) и большим промежутком времени от вскрытия плодных оболочек до окончания родов ($Me = 325 (94,75; 395,0)$ против 0 (0; 347,5), $p = 0,037$), что обуславливает восходящий механизм распространения вируса. Продолжительность родов, при которой статистически значимо ($Z = 2,18$; $p = 0,0015$) повышается вероятность инфицирования последа ВПЧ, составила 345 мин с чувствительностью 58,82% (95% ДИ 33,0—81,5%), специфичностью 85,71% (95% ДИ 63,6—96,8%), AUC = 0,758 (95% ДИ 0,592—0,881). Вероятность инфицирования плаценты ВПЧ возрастает уже при 20-минутном безводном интервале: чувствительность модели составляет 80% (95% ДИ 59,3—93,1%), специфичность — 52,8% (95% ДИ 40,7—64,7%), AUC = 0,64 (95% ДИ 0,536—0,735, $Z = 2,09$; $p = 0,036$).

Вирус папилломы человека в верхних дыхательных путях при рождении получен у 10 (58,8 ± 12,3%) из 17 обследованных новорожденных из группы А и у 3 (5,8 ± 3,2%) из 52 новорожденных из группы Б ($\chi^2 = 20,2$; $p < 0,0001$). Риск инфицирования верхних дыхательных путей новорожденного возрастает многократно при инфицировании плаценты (ОШ = 23,3; 95% ДИ 5,1—106,0; $p < 0,0001$). Из антропометрических показателей новорожденных в зависимости от присутствия ВПЧ в плаценте установлены статистически значимые различия в окружности головы ($34 \pm 1,6$ против $35 \pm 1,4$; $p < 0,001$) и груди ($33 \pm 1,6$ против $34 \pm 1,6$; $p < 0,001$), что отражает высокую частоту задержки роста плода и обусловлено плацентарными причинами в антенатальном периоде.

Заключение

Известно, что клиническое значение ПВИ обусловлено развитием предрака и рака шейки матки. В исследовании подтверждены данные о связи дисплазии

шейки матки у беременных с инфицированием ВПЧ генитального тракта ($p = 0,0002$), что в свою очередь обусловило инфицирование плаценты ($p = 0,002$) и верхних дыхательных путей новорожденного ВПЧ. Инфицирование плаценты ВПЧ сочеталось с вагинитом в разные сроки беременности ($\tau = 0,21$; 95% ДИ 0,022—0,375; $p = 0,002$), в том числе непосредственно перед родами ($\tau = 0,23$; 95% ДИ 0,031—0,425; $p = 0,0019$). Дисплазия шейки матки у беременной прямо коррелировала с инфицированием плаценты ВПЧ ($\tau = 0,32$; 95% ДИ 0,097—0,51; $p < 0,0001$), при этом по мере возрастания степени тяжести дисплазии шейки матки снижалась доля пациенток с инфицированной плацентой, а при тяжелой степени дисплазии шейки матки вирусная нагрузка в ВПЧ-положительных образцах плацент была ниже порога диагностической чувствительности.

Локализация ВПЧ в плаценте ассоциировалась с наиболее высокой суммарной частотой выявления 16, 31 и 33-го генотипов в генитальном тракте беременной ($p = 0,05$). По мере увеличения количества генотипов ВПЧ в половых путях беременной возрастала доля пациенток с инфицированной ВПЧ плацентой и вирусная нагрузка ВПЧ в плаценте.

Инфицирование плаценты ВПЧ чаще выявлено при родах через естественные родовые пути, более продолжительном течении родов ($p = 0,0015$) и большем промежутке времени от вскрытия плодных оболочек до окончания родов, что обуславливает восходящий механизм распространения вируса в интранатальном периоде. Однако выявление ДНК вируса на плодовой, материнской или обеих поверхностях плаценты, в том числе при кесаревом сечении ($13,3 \pm 4,4\%$), задержка роста плода ($P = 0,035$) и многоводие ($\tau = 0,31$; 95% ДИ 0,161—0,458; $p < 0,0001$) при локализации ВПЧ в плаценте могут указывать на инфицирование плаценты в антенатальном периоде. Инфицирование верхних дыхательных путей новорожденного ассоциировано с присутствием ВПЧ в плаценте (ОШ = 23,3; 95% ДИ 5,1—106; $p < 0,0001$) и обусловлено совокупностью клинических и вирусологических факторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Syrja S. Current concepts on human papillomavirus infections in children. *APMIS*. 2010; 118 (6—7): 494—509.
2. Rombaldi R.L., Serafini E.P., Mandelli J., Zimmermann E., Losquiavo K.P. Transplacental transmission of human papillomavirus. *Virolog. J.* 2008; 5: 106—110.

3. Долгушина Н.В., Макацария А.Д. *Вирусные инфекции у беременных*. М.: «Триада-Х»; 2011.
4. Uribarren-Berrueta O., Sanchez-Corona J., Montoya-Fuentes H., Trujillo-Hernández B., Vásquez C. Presence of HPV DNA in placenta and cervix of pregnant Mexican women. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012; 285 (1): 55—60.
5. Zuo Z., Goel S., Carther J.E. Association of cervical cytology and HPV DNA status during pregnancy with placental abnormalities and preterm birth. *Am J Clin Pathol.* 2011; 136(2): 260—5.
6. Gomez L.M., Ma Y., Ho C., McGrath C.M., Nelson D.B., Parry S. Placental infection with human papillomavirus is associated with spontaneous preterm delivery. *Hum Reprod.* 2008; 23(3): 709—15.
7. Sarkola M.E., Grenman S.E., Rintala M.A., Syrjänen K.J., Syrjänen S.M. Human papillomavirus in the placenta and umbilical cord blood. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2008; 87 (11): 1181—8.
2. Rombaldi R.L., Serafini E.P., Mandelli J., Zimmermann E., Losquiavo K.P. Transplacental transmission of human papillomavirus. *Viol. J.* 2008; 5: 106—10.
3. Dolgushina N.V., Makazaria A.D. *Viral infection in pregnancy*. Moscow: «Триада-Х»; 2011. (in Russian)
4. Uribarren-Berrueta O., Sanchez-Corona J., Montoya-Fuentes H., Trujillo-Hernández B., Vásquez C. Presence of HPV DNA in placenta and cervix of pregnant Mexican women. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012; 285 (1): 55—60.
5. Zuo Z., Goel S., Carther J.E. Association of cervical cytology and HPV DNA status during pregnancy with placental abnormalities and preterm birth. *Am. J. Clin. Pathol.* 2011; 136 (2): 260—5.
6. Gomez L.M., Ma Y., Ho C., McGrath C.M., Nelson D.B., Parry S. Placental infection with human papillomavirus is associated with spontaneous preterm delivery. *Hum. Reprod.* 2008; 23 (3): 709—15.
7. Sarkola M.E., Grenman S.E., Rintala M.A., Syrjänen K.J., Syrjänen S.M. Human papillomavirus in the placenta and umbilical cord blood. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2008; 87 (11): 1181—8.

REFERENCES

1. Syrja S. Current concepts on human papillomavirus infections in children. *APMIS.* 2010; 118 (6—7): 494—509.

Поступила 09.01.15

© СОСНОВА Е.А., ТУМБИНСКАЯ Л.В., 2015

УДК 616.61-055.2-085.357]-07:616.637

МИКРОБНЫЙ ПЕЙЗАЖ МОЧИ ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМИ

Соснова Е.А.¹, Тумбинская Л.В.²

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, Москва; ²ООО «КДЛ ДОМОДЕДОВО-ТЕСТ», 142000, Московская обл., г. Домодедово

Для корреспонденции: Соснова Елена Алексеевна — д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, sosnova-elena@inbox.ru

Исследованы образцы клеточного осадка мочи, полученные от 27 женщин репродуктивного возраста с системными заболеваниями и болезнями почек, находящихся на терапии глюкокортикостероидами. Исследование проводили методом количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (тест Фемофлор производства НПО «ДНК-Технология», РФ). В результате исследования оценивали качественный и количественный состав бактерий, выявленных в моче пациенток.

Ключевые слова: микробный пейзаж мочи; collagenosis; глюкокортикостероиды; ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени.

Для цитирования: Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2015; 2 (2): 30—36.

URINARY MICROFLORA IN PATIENTS OF REPRODUCTIVE AGE TREATED BY ORAL GLUCOCORTICOIDS

Sosnova E.A.¹, Tumbinskaya L.V.²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russian Federation; ²Clinical Diagnostic Laboratory «DOMODEDOVO-TEST», Domodedovo, 142000, Moscow Region, Russian Federation

Address for correspondence: sosnova-elena@inbox.ru. Sosnova E.A.

Specimens of urinary cell precipitate from 27 women of reproductive age with total system diseases and renal diseases, treated by glucocorticoids, were studied by real time quantitative PCR (Femoflor kit, DNA-Technology, Russian Federation). Qualitative and quantitative composition of bacteria detected in the urine was evaluated.

Key words: urinary microflora; collagenosis; glucocorticoids; RT PCR.

Citation: Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova. 2015; 2 (2): 30—36. (in Russ.)

Received 04.06.14

Введение

Инфицирование верхних отделов урогенитального тракта у женщин влечет за собой развитие целого ряда патологических процессов. Попадание микробов в мочевую систему возможно гематогенным и лимфогенным путями, однако чаще всего инфицирование верхних отделов урогенитального тракта развивается при восходящем распространении из уретры микроорганизмов, обитающих во влагалище и кишечнике. Эта, на первый взгляд, необычная ситуация обусловлена особенностями строения наружных половых органов и уретры у девочек и женщин.

Близость наружного отверстия мочеиспускательного канала к анальному отверстию и влагалищу объясняет практически 100-процентное микробное обсеменение дистальных отделов уретры, а малая ее длина и относительно большой диаметр допускают проникновение инфекции в мочевой пузырь. Дополнительными факторами риска развития инфекции среди прочих являются бессимптомная бактериурия (ББ) и иммуносупрессивная терапия (лечение цитостатиками) [1].

Современная лабораторная диагностика предоставляет врачу-клиницисту широчайший спектр методов, позволяющих детально изучить микробный состав

мочи — от бактериологических посевов до полимерной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Перечисленные методики дают возможность оценить качественный и количественный состав микроорганизмов и получить максимально полное представление о микрофлоре урогенитального тракта женщины. Как недавно установлено, различные микроорганизмы в средней порции мочи встречаются значительно чаще, чем было принято считать. Так, культуральное исследование 220 образцов мочи, полученных от беременных в Нигерии, более чем в половине (55%) случаев выявило бессимптомное носительство таких микроорганизмов, как *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Enterococcus faecalis* и др. [2]. В другом исследовании проведенный на поточном цитофлуориметре анализ 1587 образцов мочи, полученных от здоровых женщин и пациенток с инфекциями урогенитального тракта, обнаружил *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *P. vulgaris*, стрептококки группы С, а также *Staphylococcus aphrophyticus* [3]. Культуральный метод наиболее эффективен при выявлении аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов. При использовании метода ПЦР наряду с аэробными бактериями появляется возможность обнаружить облигатно-анаэробные микроорганизмы, такие как *Actinobaculum schaalii* [4], *Atopobium vaginae* [5].

Цель данной работы — описание микробного пейзажа мочи, полученного при помощи ПЦР-РВ у женщин репродуктивного возраста, принимающих терапию глюкокортикостероидами (ГКС).

Пациенты и методы

В исследование были включены 27 женщин в возрасте от 17 лет до 51 года с сохранной менструальной функцией, страдающих системными заболеваниями или заболеваниями почек и получающих терапию ГКС. Все они наблюдались в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева и клинике акушерства и гинекологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с февраля по май 2013 г. В качестве группы сравнения были отобраны 27 женщин репродуктивного возраста по принципу «случай—контроль», сопоставимые с пациентками основной группы по следующим параметрам: возраст, отсутствие беременности на момент обследования, акушерско-гинекологический анамнез, состояние урогенитального тракта по данным визуального обследования.

Критериями исключения для группы сравнения являлись наличие облигатно-патогенных возбудителей инфекций, передающихся половым путем (*Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, сифилис), системная или местная антимикробная или антимикотическая терапия в течение 4 нед до обследования, терапия ГКС в течение 1 года до начала обследования. Материалом для исследования послужила средняя порция мочи, собранная в стерильный пластиковый контейнер; хранение и транспортиров-

ку материала проводили согласно действующим нормативным документам. После поступления в лабораторию мочу отбирали в пробирки типа Эппендорф и центрифугировали в течение 5 мин при 1300 об/мин для получения осадка клеток с целью выделения ДНК. ДНК микроорганизмов урогенитального тракта выделяли с использованием комплекта реагентов ПРОБА-ГС (ООО «НПО ДНК-Технология», РФ). Исследование биоценоза влагалища проводили методом ПЦР-РВ с использованием реагентов Фемофлор (ООО «НПО ДНК-Технология», РФ) в детектирующем амплификаторе ДТ-96 согласно инструкции производителя (ООО «НПО ДНК-Технология», РФ). Статистический анализ полученных результатов проводили при помощи таблиц Excel и программного пакета Statistica 8.0. В качестве меры центральной тенденции количественных признаков была выбрана медиана, а в качестве интервальной оценки — верхний и нижний квартили, так как исследуемые выборки не подчинялись закону нормального распределения. Результаты представлены в виде медианы, 25 и 75-го, 5 и 95-го перцентилей. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Если значение p было $< 0,001$, то его указывали в формате $\leq 0,001$. Перед началом оценки составляющих биоценоза рассчитывали такой параметр, как «полнота выявления». Для каждого образца проводили сравнение суммы всех выделенных микроорганизмов с общей бактериальной массой (ОБМ) и выражали данный показатель в процентах. ОБМ — показатель, который характеризует общее количество бактериальных клеток в каждом биологическом образце. Под микробным пейзажем понимали комплексную характеристику — видовой состав и количество микроорганизмов, выявленных в каждом образце мочи.

Результаты и обсуждение

Изучали микробный пейзаж мочи пациенток с сохранной репродуктивной функцией, получающих терапию ГКС (табл. 1). Минимальные значения полноты выявления для выборки пациенток, принимающих ГКС, составили 40,1%. Для 3 (11,1%) образцов данный показатель находился в пределах от 40,1 до 40,8%. Следует отметить, что ОБМ для указанных 3 образцов была не очень высокой — от 3,6 до 5,8 ГЭ/образец, что, предположительно, могло повлиять на точность измерений. Еще для 3 образцов полнота выделения колебалась от 65 до 79,6%. Для абсолютного большинства (21 из 27; 77,7%) образцов из выборки полнота выделения превышала 80%, что свидетельствует о соответствии спектра выявляемых диагностикумом Фемофлор микроорганизмов выбранной локализации и адекватности метода, выбранного для решения поставленных перед исследователями задач.

При анализе 27 образцов мочи от женщин, принимающих ГКС, для абсолютного большинства образцов мочи были получены данные, сравнимые с обсемененностью образцов влагалища (рис. 1).

У 1 пациентки обсемененность полученного образца мочи была выше $10^{7,1}$ ГЭ/образец (десятки милли-

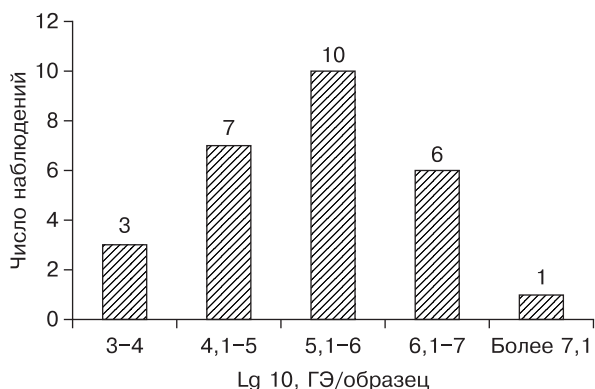


Рис. 1. Плотность распределения микроорганизмов по общей бактериальной массе в образцах мочи пациенток, принимающих глюкокортикостероиды (n = 27).

онов бактериальных клеток в образце), еще у 6 (22%) пациенток ОБМ колебалась от $10^{6,1}$ до 10^7 бактериальных клеток на образец. У 10 пациенток этот показатель изменялся в пределах от $10^{5,1}$ до 10^6 ГЭ/образец. У 7 пациенток количество микроорганизмов в образце мочи колебалось от десятков до сотен тысяч бактериальных клеток. И только у 3 женщин этот показатель изменялся в пределах от 10^3 до 10^4 ГЭ/образец. Таким образом, в абсолютном большинстве случаев в образцах средней порции мочи пациенток, получающих ГКС, были обнаружены значительные количества бактерий.

Медиана значений показателя ОБМ для образцов данной выборки составила $10^{5,3}$ ГЭ/образец (более 100 тыс. бактериальных клеток), а медиана количества лактобактерий по данным ПЦР-РВ — $10^{5,2}$ ГЭ/образец. Таким образом, основную массу бактериальных клеток, выявляемых при помощи ПЦР-РВ в средней порции мочи, в большинстве образцов составляли представители нормальной микрофлоры влагалища. Вполне ожидаемо в моче этой группы женщин не

обнаруживали факультативно-анаэробных микроорганизмов. Единственная группа микроорганизмов, которая присутствовала в незначительных количествах, — это представители семейства *Enterobacteriaceae*. Медиана значений их количества была равна $10^{3,0}$ ГЭ/образец. Разброс от 5 до 95-го перцентиля для этой группы микроорганизмов составил от 10 до $10^{4,5}$ ГЭ/образец.

Что касается облигатно-анаэробных микроорганизмов, то микробный пейзаж мочи пациенток, получающих терапию ГКС, формировался за счет присутствия следующих групп: *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp., *Megasphaera* spp. + *Veillonella* spp. + *Dialister* spp., *Mobiluncus* spp. + *Corynebacterium* spp. и *Peptostreptococcus* spp. Медиана количества перечисленных групп микроорганизмов в моче этих пациенток составила $10^{3,9}$ ГЭ/образец. Абсолютные значения для данных микроорганизмов достигали у отдельных пациенток $10^{6,7}$ ГЭ/образец. В то же время микроорганизмы группы *Sneathia* spp. + *Leptotrichia* spp. + *Fusobacterium* spp., а также *Atopobium vaginae* в большинстве случаев не встречались в сколько-нибудь значимых количествах.

Mycoplasma hominis обнаружилась в моче у 2 пациенток, причем в незначительных количествах — до $10^{4,5}$ ГЭ/образец. *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* выявили у 10 пациенток, а количественный анализ позволил детектировать эту группу микроорганизмов у отдельных женщин в количествах, не превышающих $10^{4,3}$ ГЭ/образец.

Дрожжеподобные грибы обнаружили у 4 пациенток в количествах, близких к порогу чувствительности теста (не более $10^{4,2}$ ГЭ/образец).

Оценивали частоту встречаемости различных групп микроорганизмов в моче пациенток, получа-

Таблица 1. Количественный и качественный состав микробного пейзажа мочи у женщин с сохранной менструальной функцией (n = 27), получающих глюкокортикостероиды

Показатель	Медиана, Lg ГЭ	25—75-й процентиль, Lg ГЭ	5—95-й процентиль, Lg ГЭ	Число наблюдений	
				абс.	%
Общая бактериальная масса	5,3	5,25—5,25	3,3—6,7	27	100
<i>Lactobacillus</i> spp.	5,2	5,05—5,05	0,8—6,4	25	92,6
Семейство <i>Enterobacteriaceae</i>	3,0	3,0 -3,0	0,0—4,5	15	55,6
<i>Streptococcus</i> spp.	0,0	0,0—0,0	0,0—3,5	10	37,0
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,0	0,0—0,0	0,0—3,2	3	11,1
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas</i> spp.	3,9	3,85—3,85	0,0—6,1	20	74,1
<i>Eubacterium</i> spp.	3,4	3,4—3,4	0,0—5,3	19	70,4
<i>Sneathia</i> spp. + <i>Leptotrichia</i> spp. + <i>Fusobacterium</i> spp.	0,0	0,0—0,0	0,0—5,2	5	18,5
<i>Megasphaera</i> spp. + <i>Veillonella</i> spp. + <i>Dialister</i> spp.	3,0	2,0—3,0	0,0—4,9	14	51,9
<i>Lachnobacterium</i> spp. + <i>Clostridium</i> spp.	0,0	0,0—0,0	0,0—4,1	11	40,7
<i>Mobiluncus</i> spp. + <i>Corynebacterium</i> spp.	0,0	0,0—0,0	0,0—4,2	9	33,3
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	0,0	0,0—0,0	0,0—4,8	12	44,4
<i>Atopobium vaginae</i>	0,0	0,0—0,0	0,0—4,3	7	25,9
<i>Mycoplasma hominis</i>	0,0	0,0—0,0	0,0—1,5	2	7,4
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	0,0	0,0—0,0	0,0—4,3	10	37,0
<i>Candida</i> spp.	0,0	0,0—0,0	0,0—3,3	4	14,8

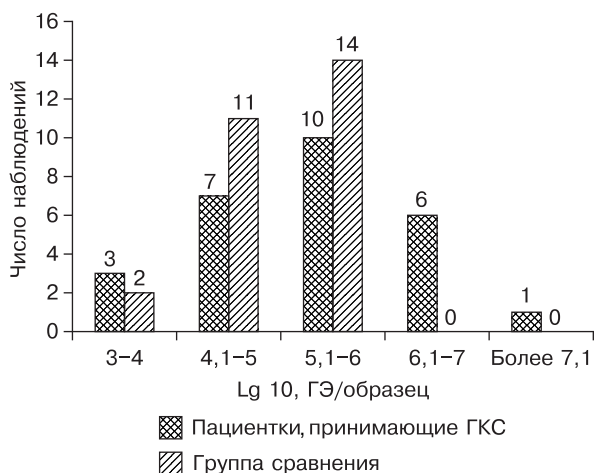


Рис. 2. Плотность распределения по общей бактериальной массе в образцах мочи от пациенток, принимающих глюкокортикостероиды (n = 27), и группы сравнения (n = 27).

ющих ГКС (см. табл. 1). С помощью метода ПЦР-РВ в моче всех женщин были обнаружены те или иные микроорганизмы. Лактобактерии выявлены в 25 из 27 случаев, т.е. более чем у 90% обследованных. Частота встречаемости факультативно-анаэробных микроорганизмов колебалась от 11,1 до 55,6% в зависимости от исследуемой группы микроорганизмов. Реже всего выявляли *Staphylococcus* spp. — 3 (11,1%) случая из 27, а *Streptococcus* spp. — в 10 (37%) случаях из 27. Наиболее часто среди факультативно-анаэробных микроорганизмов обнаруживали представителей семейства *Enterobacteriaceae* (у 15 из 27 женщин; 55,6%).

Частота встречаемости облигатно-анаэробных микроорганизмов у женщин репродуктивного возраста составила от 18,5 до 74,1%. В моче женщин, принимающих ГКС, наиболее часто обнаруживали пред-

ставителей двух групп облигатно-анаэробных микроорганизмов: *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp. и *Eubacterium* spp. (у 20 и 19 пациенток; соответственно 74,1 и 70,4%). Средними по частоте встречаемости (у каждой 2, 3-й пациентки) были следующие группы микроорганизмов: *Megasphaera* spp. + *Veillonella* spp. + *Dialister* spp. (51,9% случаев), *Peptostreptococcus* spp. (44,4%), *Lachnobacterium* spp. + *Clostridium* spp. (40,7%), *Mobiluncus* spp. + *Corynebacterium* spp. (33,3%). Наиболее редко детектировали *Atopobium vaginae* (7 из 27 пациенток; 25,9% случаев) и представителей группы *Sneathia* spp. + *Leptotrichia* spp. + *Fusobacterium* spp. (5 пациенток; 18,5% случаев).

Mycoplasma hominis встречалась только у 2 женщин репродуктивного возраста (7,4% случаев, в единственном случае — в количестве более 10⁴ ГЭ/образец), *Ureaplasma* spp. была определена в моче у 10 (37%) женщин репродуктивного возраста, причем только у 3 пациенток в клинически значимых количествах — более 10⁴ ГЭ/образец. *Candida* spp. в количествах более 10³ ГЭ/образец была выявлена у 4 женщин.

Таким образом, микробный пейзаж мочи пациенток, получавших лечение ГКС, характеризовался высокой бактериальной массой (до 10^{7,3} ГЭ/образец), присутствием лактобактерий (более чем в 90% случаев), факультативно- и облигатно-анаэробных микроорганизмов, молликутов и дрожжеподобных грибов.

Для сравнения и оценки целесообразности назначения теста было проведено исследование микробного пейзажа мочи у 27 здоровых женщин репродуктивного возраста, подобранных по принципу «случай—контроль» к исследуемой группе.

При анализе 27 образцов мочи от женщин из группы сравнения получили следующее распределение: у 2

Таблица 2. Количественный и качественный состав микробного сообщества в моче пациенток группы сравнения

Показатель	Пациентки репродуктивного возраста (n = 27)				
	медиана, Lg ГЭ	25— 75-й процентиль, Lg ГЭ	5—95-й процентиль, Lg ГЭ	число наблюдений	
				абс.	%
Общая бактериальная масса	5,1	4,60—5,45	4,03-5,75	27	100
<i>Lactobacillus</i> spp.	5,0	4,57—5,45	4,03-5,75	27	100
Семейство <i>Enterobacteriaceae</i>	0,0*	0,0—0,0	0,0—2,55	3	11
<i>Streptococcus</i> spp.	0,0	0,0—0,0	0,0—3,0	6	22
<i>Staphylococcus</i> spp.	0,0	0,0—1,5	0,0—2,73	9	33
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotellabivia</i> + <i>Porphyromonas</i> spp.	0,0*	0,0—0,0	0,0—2,61	7	26
<i>Eubacterium</i> spp.	0,0	0,0—1,5	0,0—3,0	9	33
<i>Sneathia</i> spp.+ <i>Leptotrichia</i> spp. + <i>Fusobacterium</i> spp.	0,0	0,0—0,0	0,0—0,0	0	0
<i>Megasphaera</i> spp. + <i>Veillonella</i> spp. + <i>Dialister</i> spp.	0,0	0,0—0,0	0,0—0,0	0	0
<i>Lachnobacterium</i> spp. + <i>Clostridium</i> spp.	0,0	0,0—0,0	0,0—0,0	0	0
<i>Mobiluncus</i> spp. + <i>Corynebacterium</i> spp.	0,0	0,0—0,0	0,0—1,71	3	11
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	0,0	0,0—0,0	0,0—0,0	0	0
<i>Atopobium vaginae</i>	0,0*	0,0—0,0	0,0—0,0	0	0
<i>Mycoplasma hominis</i>	0,0	0,0—0,0	0,0—0,0	0	0
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	0,0	0,0—0,98	0,0—3,05	8	30
<i>Candida</i> spp.	0,0	0,0—0,0	0,0—1,65	2	7,5

* p < 0,05.

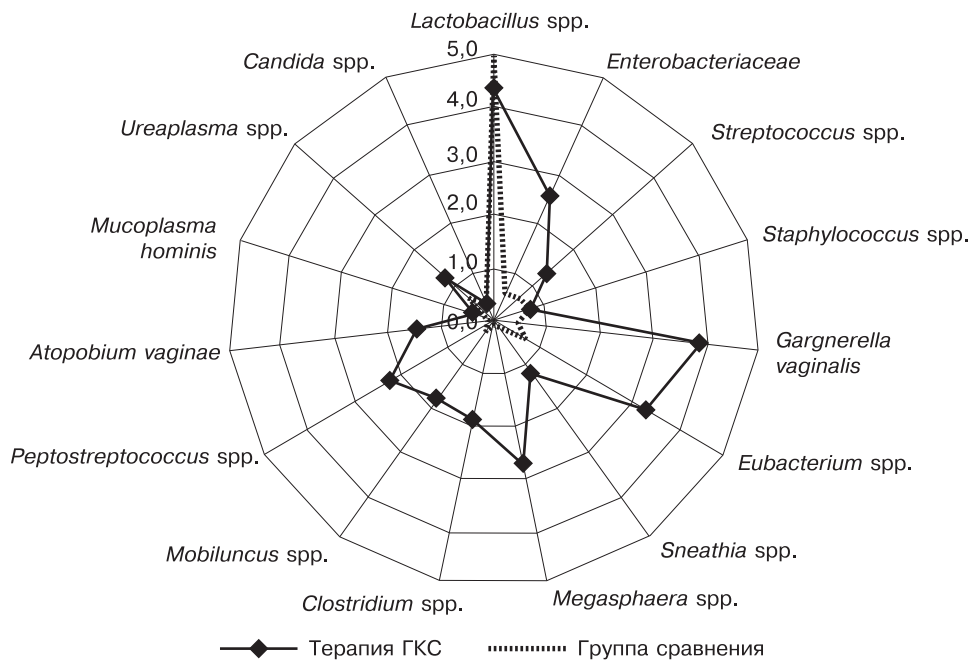


Рис. 3. Группы микроорганизмов, формирующие микробный пейзаж в моче пациенток, получающих глюкокортикостероиды ($n = 27$), и здоровых женщин ($n = 27$), медиана ГЭ/образец.

(7,5%) пациенток значения ОБМ находились в пределах от 10^3 до 10^4 ГЭ/образец (рис. 2). У 11 (40,5%) пациенток значения общей обсемененности образцов мочи колебались от $10^{4.1}$ до 10^5 ГЭ/образец, а у абсолютного большинства пациенток (14 из 27 женщин; 52%) этот показатель был в пределах от $10^{5.1}$ до 10^6 ГЭ/образец.

В группе сравнения не выявлено ни одного образца мочи, где показатель ОБМ был бы выше $10^{5.8}$ ГЭ/образец. Таким образом, значения ОБМ выше в образцах, полученных в группе женщин, принимавших ГКС, в группе сравнения отсутствовали образцы с высокой обсемененностью.

Анализ микробного пейзажа мочи пациенток из группы сравнения показал, что в 100% случаев в моче здоровых пациенток содержались бактериальные клетки в количестве от $10^{3.8}$ до $10^{5.8}$ ГЭ/образец, медиана полученных значений для группы составила $10^{5.1}$ ГЭ/образец, что несколько ниже, чем в группе пациенток, принимавших ГКС (табл. 2).

Абсолютное большинство бактерий были представителями нормальной микрофлоры влагалища — лактобактериями. Кроме того, отмечены в незначительных количествах (не более $10^{3.0}$ ГЭ/образец, что близко к границе чувствительности метода) представители факультативно-анаэробной микрофлоры — семейства *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp. и *Staphylococcus* spp. Из облигатно-анаэробных микроорганизмов интересными были находки в образцах, полученных от здоровых женщин, микроорганизмов группы *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp. и *Mobiluncus* spp. + *Corynebacterium*

spp., также в незначительных количествах (до $10^{3.1}$ ГЭ/образец), что в сотни раз ниже количества нормальной микрофлоры. В группе сравнения у 1 пациентки в моче выявили *Candida* spp., а еще у троих — *Ureaplasma* spp., также в количествах не более $10^{3.1}$ ГЭ/образец, что близко к аналитической чувствительности метода.

В моче пациенток, принимавших ГКС, по сравнению со здоровыми женщинами статистически значимо чаще обнаруживали облигатно-анаэробные микроорганизмы из групп: *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp. ($p=0,027$) и *Atopobium vaginae* ($p = 0,032$), а также факультативно-анаэробные микроорганизмы, представители семейства *Enterobacteriaceae* ($p = 0,038$).

Сравнение микробного пейзажа средней порции мочи пациенток, получающих системную терапию ГКС, и здоровых женщин (рис. 3) показало, что у здоровых женщин в моче чаще всего и в наибольших количествах детектировались лактобактерии, гораздо реже и в меньших количествах — *Staphylococcus* spp., *Eubacterium* spp., а также микроорганизмы рода *Ureaplasma*. Микробный пейзаж средней порции мочи пациенток, получающих терапию ГКС, выглядит иным образом: несколько реже (92% случаев против 100% в группе сравнения) обнаруживаются *Lactobacillus* spp., зато встречаются практически все

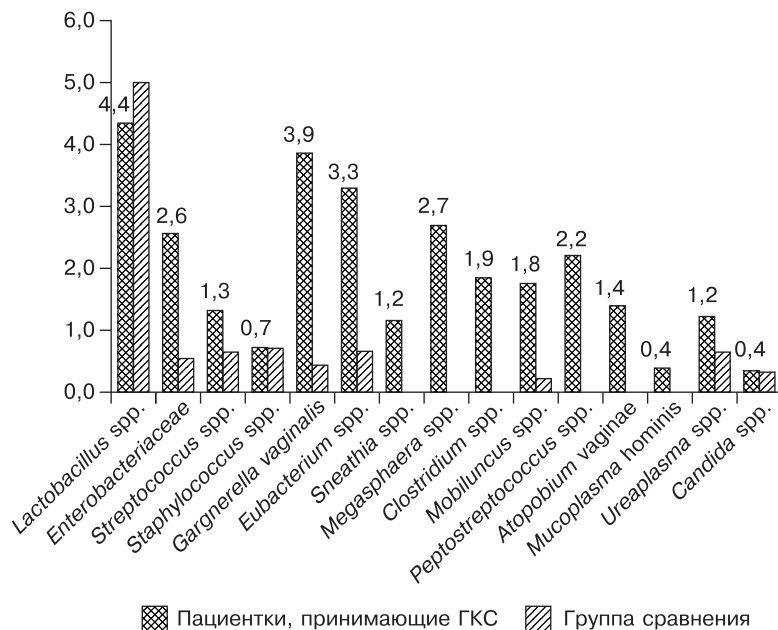


Рис. 4. Количественная оценка различных групп микроорганизмов в моче пациенток группы исследования и группы сравнения (среднее значение, Lg ГЭ).

представленные в диагностикуме Фемофлор факультативно- и облигатно-анаэробные микроорганизмы, в количествах, в сотни раз превышающих показатели здоровых женщин (рис. 4).

По результатам проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. ПЦР-РВ — чувствительный метод для выявления микроорганизмов в различном биоматериале. Диагностика микробных сообществ при помощи теста Фемофлор позволяет обнаружить даже незначительные количества микроорганизмов, на пределе аналитической чувствительности метода (около $10^{2.5}$ — 10^3 ГЭ/образец, т.е. сотни, тысячи клеток в образце).

2. Спектр выявляемых диагностикумом Фемофлор микроорганизмов позволяет исследовать клеточные осадки мочи у женщин с сохранной репродуктивной функцией.

3. В результате исследований выявлены микроорганизмы, играющие значительную роль в формировании микробного пейзажа уретры и мочевого пузыря у пациенток, получающих терапию ГКС: *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp., *Eubacterium* spp., *Mobiluncus* spp. + *Corynebacterium* spp., *Atopobium vaginae* и представители семейства *Enterobacteriaceae*.

4. Дана качественная и количественная оценка условно-патогенных микроорганизмов, формирующих микробный пейзаж мочи, оценена частота встречаемости микроорганизмов в моче у здоровых женщин и у пациенток, получающих ГКС.

Заключение

Следует отметить, что диагностированные нами изменения не являются классическим вариантом ББ.

В 2005 г. вышли в свет Рекомендации по диагностике и лечению бессимптомной (асимптомной) бактериурии у взрослых Американского общества инфекционных болезней [6], согласованные с Обществом нефрологов и геронтологов США. Однако, будучи практически исчерпывающими по диагностике ББ, они довольно скупо освещают вопросы лечения, ограничиваясь лишь общими рекомендациями. Указанный пробел восполняют опубликованные также в 2005 г. Рекомендации по диагностике и лечению неосложненной инфекции мочевыводящих путей Американской ассоциации семейных врачей и рекомендации Американского колледжа терапевтов «Инфекции мочевыводящих путей».

В рекомендациях ББ, или бессимптомная (асимптомная) инфекция мочевыводящих путей, определяется как изолированное появление определенного количества бактерий в образце мочи, полученном в условиях, исключающих контаминацию, при отсутствии симптомов мочевого инфекции.

Диагноз ББ устанавливается:

- у женщин при обнаружении одного и того же штамма бактерий в количестве 10^5 (100 тыс.) КОЕ/мл в 2 последовательных анализах мочи;

- у мужчин при обнаружении одного штамма бактерий в количестве 10^5 КОЕ/мл в одном анализе мочи;
- у лиц обоего пола при получении образца мочи катетером и обнаружении одной разновидности бактерий в количестве 10^2 КОЕ/мл.

Лица с хроническими заболеваниями почек, затрудненным мочеиспусканием, а также с некоторыми нетипичными микроорганизмами имеют другие (меньшие) количественные критерии, но пока Американское общество инфекционных болезней не может взять на себя смелость определенно высказаться по данному вопросу. Исследования по поводу отмеченных состояний продолжаются.

Полученные нами результаты позволяют сделать вывод о том, что пациентки, длительное время принимающие терапию ГКС, нуждаются в индивидуальном плане обследования, включающем углубленный лабораторный анализ биоценоза влагалища и микробного пейзажа мочи, который позволяет оценить риск возникновения инфекционных заболеваний урогенитального тракта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковалева Л.А. Особенности профилактики и лечения инфекций мочевых путей у женщин. *Гинекология*. 2013;15 (2): 8—11.
2. Oladeinde B.H., Omorieg R., Oladeinde O.B. Asymptomatic urinary tract infection among pregnant women receiving ante-natal care in a traditional birth home in Benin City, Nigeria. *Ethiop. J. Hlth Sci*. 2015; 25 (1): 3—8.
3. Monsen T., Rydén P. Flow cytometry analysis using sysmex UF-1000i classifies uropathogens based on bacterial, leukocyte, and erythrocyte counts in urine specimens among patients with urinary tract infections. *J. Clin. Microbiol*. 2015; 53 (2): 539—45.
4. Olsen A.B., Andersen P.K., Bank S., Soby K.M., Lund L., Prag J. *Actinobaculum schaalii*, a commensal of the urogenital area. *Br. J. Urol. Int*. 2013; 112 (3): 394—7.
5. Mendes-Soares H., Krishnan V., Settles M.L., Ravel J., Brown C.J., Forney L.J. Fine-scale analysis of 16S rRNA sequences reveals a high level of taxonomic diversity among vaginal *Atopobium* spp. *Pathog Dis*. 2015. pii: ftv020.
6. Nicolle L.E., Bradley S., Colgan R., Rice J.C., Schaeffer A., Hooton Thomas M. Infectious diseases society of America Guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin. Infect. Dis*. 2005; 40 (5): 643—54.

REFERENCES

1. Kovaleva L.A. Features of the prevention and treatment of urinary tract infections in women. *Ginekologiya*. 2013; 15 (2): 8—11.
2. Oladeinde B.H., Omorieg R., Oladeinde O.B. Asymptomatic urinary tract infection among pregnant women receiving ante-natal care in a traditional birth home in Benin City, Nigeria. *Ethiop. J. Hlth Sci*. 2015; 25 (1): 3—8.
3. Monsen T., Rydén P. Flow cytometry analysis using sysmex UF-1000i classifies uropathogens based on bacterial, leukocyte, and erythrocyte counts in urine specimens among patients with urinary tract infections. *J. Clin. Microbiol*. 2015; 53 (2): 539—45.
4. Olsen A.B., Andersen P.K., Bank S., Soby K.M., Lund L., Prag J. *Actinobaculum schaalii*, a commensal of the urogenital area. *Br. J. Urol. Int*. 2013; 112 (3): 394—7.
5. Mendes-Soares H., Krishnan V., Settles M.L., Ravel J., Brown C.J., Forney L.J. Fine-scale analysis of 16S rRNA sequences reveals a high level of taxonomic diversity among vaginal *Atopobium* spp. *Pathog Dis*. 2015. pii: ftv020.
6. Nicolle L.E., Bradley S., Colgan R., Rice J.C., Schaeffer A., Hooton Thomas M. Infectious diseases society of America Guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin. Infect. Dis*. 2005; 40 (5): 643—54.

Поступила 04.06.15

«АКУШЕРСКИЙ» АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ?

Коротчаева Ю.В.^{1,2}, Козловская Н.Л.^{1,2}, Бондаренко Т.В.³, Веселов Г.А.³

¹Научно-исследовательский центр ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва; ²Институт профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва; ³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы, 129327, г. Москва

Для корреспонденции: Коротчаева Юлия Вячеславовна — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательского отдела нефрологии НИЦ, доц. каф. нефрологии и гемодиализа ИПО ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, lumis-j@bk.ru

Приводится наблюдение пациентки с атипичным гемолитико-уремическим синдромом, развившимся в конце II триместра беременности и проявившимся тяжелой полиорганный патологией, включая поражение почек, сердца, легких, нервной системы и плаценты. В результате ранней диагностики и своевременно начатой плазмотерапии в сочетании с приемом низкомолекулярных гепаринов острая тромботическая микроангиопатия купирована с полным восстановлением функции всех поврежденных органов.

Ключевые слова: тромботическая микроангиопатия; атипичный гемолитико-уремический синдром; беременность.

Для цитирования: Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2015; 2 (2): 36—41.

«OBSTETRIC» ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME: A DIFFICULT DIAGNOSIS?

Korotchaeva Yu.V.^{1,2}, Kozlovskaya N.L.^{1,2}, Bondarenko T.V.³, Veselov G.A.³

¹Research Center of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russian Federation; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russian Federation, 119991; ³State Institution of A.K. Eramishantsev Health Clinical Hospital Moscow Health Department, 129327, Moscow, Russian Federation

Address for correspondence: lumis-j@bk.ru. Korotchaeva Yu.V.

A case rare aGUS that developed late in the second trimester of pregnancy, and showed severe multiple organ pathology, including the kidneys, heart, lungs, nervous system and the placenta. As a result, early diagnosis and timely plasmotherapy started in conjunction with LMWH acute TMA eliminated with full restoration of function of damaged organs.

Key words: thrombotic microangiopathy; atypical hemolytic uremic syndrome; pregnancy.

Citation: Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova. 2015; 2 (2): 36—41. (In Russ.)

Received 29.01.15

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) — хроническое системное заболевание генетической природы, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента, ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла (комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия — ТМА) [1—3].

Атипичный ГУС, как и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), относится к гетерогенной группе тромботических микроангиопатий, интерес к изучению которых повсеместно возрастает в последние 20 лет. По-видимому, это обусловлено как истинным ростом заболеваемости аГУС и ТТП, которые при естественном течении имеют неблагоприятный прогноз и отличаются высокой летальностью, так и улучшением их диагностики, что в свою очередь связано с

появлением современных диагностических методов и повышением информированности врачей разных специальностей о данных заболеваниях, которая порождает абсолютно оправданную настороженность. Последнее положение представляется крайне важным, особенно для нефрологов и акушеров-гинекологов, поскольку ТМА является одной из причин развития серьезных осложнений беременности — острой почечной недостаточности (ОПН) и острого кортикального некроза, обуславливающих высокую материнскую смертность в развитых странах [4]. Спектр акушерской ТМА включает аГУС, ТТП, HELLP-синдром и, реже, катастрофический антифосфолипидный синдром (КАФС).

С точки зрения клинициста, ТМА представляет собой клинико-морфологический синдром, в основе которого лежит повреждение эндотелия сосудов микроциркуляторного русла (МЦР), опосредованное различными

	21.09.13 (беременность 23–24-я недели)	Октябрь 2013 г.			Ноябрь 2013 г.
АД, мм рт.ст	150/100	120/80			120/80
Отеки					
Одышка					
	ЭхоКГ ФВ 29%	ЭхоКГ ФВ 60%	Дизартрия		
	Г е с т о з	Rg: двусторонняя пневмония интерстициальный отек легких		Rg: интерстициальный отек легких	
Креатинин, мкмоль/л		384 577 270	90	72	62
ЛДГ, ЕД/л	793 843	793 626	558	406 324	
Гемоглобин, г/л	100 89	100	108	113	
Тромбоциты, в 1 мкл	100 58	320	320	320	
	ADAMTS-13 60%				
Диагноз	ОПН аГУС				
Лечение	ПВВГДФ ИВЛ	Трахеостомия			
	СЗП	→			
	НМГ	→			
	иАПФ	→			

Рис. 1. График анамнеза.

патогенетическими механизмами, но проявляющееся сходной клинической симптоматикой и гистологическими признаками. Независимо от причины развития ТМА, основными ее симптомами служат тромбоцитопения и микроангиопатическая (неиммунная) гемолитическая анемия, развивающаяся в результате механического повреждения эритроцитов при контакте с тромбами, заполняющими просвет мелких сосудов. Уменьшение числа тромбоцитов обусловлено их потреблением в процессах распространенного микротромбообразования, индуцированного активацией тромбоцитов при взаимодействии с утратившими в результате повреждения естественную тромборезистентность клетками эндотелия. Генерализованное поражение микроциркуляторного русла с образованием множественных тромбов приводит к ишемическому повреждению жизненно важных органов — почек, головного мозга, сердца, желудочно-кишечного тракта, легких и др. [5].

Несмотря на то что во время беременности ТМА развивается достаточно редко (в структуре всех форм ТМА на долю акушерской ТМА (А-ТМА) приходится 8—18%) [4], высокий риск развития преэклампсии, материнской и перинатальной смертности, неблагоприятный почечный прогноз у женщины обуславливают актуальность изучения данной проблемы.

Причины развития ТМА во время беременности многообразны. Классическим примером А-ТМА считается HELLP-синдром, однако наряду с ним ТМА во время беременности может быть обусловлена ТТП и аГУС, которые хотя и не являются специфическими акушер-

скими осложнениями, однако определяют прогноз для матери и ребенка. По данным зарубежной литературы, наиболее частой причиной развития А-ТМА является ТТП, развивающаяся преимущественно (80% случаев) во II—III триместрах беременности, в то время как аГУС в 75% случаев развивается уже после родов — в сроки от нескольких суток до 4 мес [6]. На основании этих данных именно сроки беременности на момент развития ТМА рекомендуется учитывать как дифференциально-диагностический признак, позволяющий разграничить ТТП и аГУС. Однако мы уже неоднократно наблюдали развитие аГУС в конце II триместра беременности. Приводим собственное наблюдение развития аГУС у беременной на сроке 23—24 нед гестации.

Пациентка, 31 год, жительница Москвы. В анамнезе: первая беременность (2003 г.) протекала без изменений в анализах мочи, повышение артериального давления (АД), закончилась срочными родами здоровым ребенком.

Настоящая беременность, спустя 10 лет (2013 г.), до 23-й недели протекала без особенностей.

21.09.13 (на сроке беременности 23—24 нед) после погрешности в диете появился многократный жидкий стул (6—8 раз в сутки), ломота во всем теле, боли в мышцах, учащенное сердцебиение, кожный зуд; женщина отметила уменьшение количества мочи. Бригадой скорой помощи она была госпитализирована в КИБ № 1, где на основании олигурии (диурез до 300 мл/сут) и азотемии (креатинин сыворотки крови 384 мкмоль/л) диагностирована ОПН, в связи с чем 22.09.13 пациентка была переведена в ОРИТ ГКБ № 20 (рис. 1).

При осмотре в момент поступления — состояние тяжелое, кожные покровы бледные, отеки нижних конечностей, передней брюшной стенки, в легких с обеих сторон — влажные хрипы в нижних отделах, частота дыхания 24 в 1 мин, частота сердечных сокращений (ЧСС) 72 в 1 мин, АД 130/90 мм рт. ст. При обследовании: быстро нарастающая анемия (в общем анализе крови Hb 100—66 г/л), тромбоциты 56 тыс. в мкл, в биохимическом анализе крови креатинин сыворотки 577 мкмоль/л (норма до 110 мкмоль/л), АСТ 23 ЕД/л (норма 0—40 ЕД/л), АЛТ 14 ЕД/л (норма 0—40 ЕД/л), ЛДГ 843 ЕД/л (норма 240—480 ЕД/л); калий — 2,7 мэкв/л, натрий 141 мэкв/л. Общий анализ мочи без изменений (белок 0,1, эритроциты 2—4, лейкоциты 0—1). Тяжесть состояния определялась выраженной прогрессирующей анемией в отсутствие кровотечения (Hb 100—66 г/л) с признаками микроангиопатического гемолиза (ЛДГ 843 ЕД/л), тромбоцитопенией (56 тыс.), острой почечной недостаточностью (олигоанурия, гипергидратация, повышение креатинина сыворотки до 577 мкмоль/л) (ОПН), потребовавшей начала заместительной почечной терапии сеансами продленной вено-венозной гемодиализации (ПВВГДФ).

В течение последующих нескольких дней присоединились артериальная гипертензия (АД 150/100 мм рт. ст.), признаки

сердечной недостаточности (при эхокардиографическом исследовании (ЭхоКГ): ФВ 39%, жидкость в полости перикарда, дилатация обоих предсердий, недостаточность трикуспидального клапана), признаки дыхательной недостаточности (рецидивирующий отек легких), что потребовало искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Учитывая развитие полиорганной недостаточности у беременной с признаками микроангиопатического гемолиза и тромбоцитопенией, была констатирована ТМА. Принимая во внимание срок беременности при развитии осложнения, необходимо было исключить ТТП, хотя отсутствие поражения ЦНС, тяжелая ОПН и умеренная тромбоцитопения делали данный диагноз маловероятным и в первую очередь давали основания обсуждать возможность аГУС. С целью верификации диагноза исследован ADAMTS-13, уровень которого составил 60% (референсные значения 93—113%), что позволило отвергнуть ТТП и диагностировать аГУС.

К сеансам ПВВГДФ, трансфузиям отмытых эритроцитов, антибактериальной и дезинтоксикационной терапии с 26.09.13 добавили лечение свежзамороженной плазмой (СЗП) в режимах плазмообмена и инфузий в сочетании с низкомолекулярными гепаринами (НМГ) (клексан 80 мг/с). Для лечения артериальной гипертензии назначили ингибиторы АПФ.

На 3-и сутки после начала плазмотерапии отмечено разрешение ОПН: восстановление диуреза (5—2 л/с), снижение креатинина сыворотки крови до 200 мкмоль/л, позволившее прекратить лечение ПВВГДФ.

Несмотря на то что в первые дни пребывания в ОРИТ по данным УЗДГ сосудов маточно-плацентарного комплекса и кардиотокографии не отмечено признаков страдания плода, что оправдывало попытки пролонгирования беременности, через 12 дней у пациентки развилась преэклампсия с быстрым нарастанием фетоплацентарной недостаточности, потребовавшая немедленного досрочного родоразрешения. 03.10.13 (на сроке 25—26 нед беременности) выполнено кесарево сечение, извлечен живой ребенок с признаками внутриутробной задержки развития и глубокой недоношенности, умерший на 2-е сутки.

После родоразрешения была продолжена терапия СЗП, НМГ, что позволило купировать признаки полиорганной недостаточности: полностью восстановилась функция почек (креатинин сыворотки снизился до 90 мкмоль/л) и сердца (ФВ 60% по данным повторной ЭхоКГ), нормализовалось число тромбоцитов (280 тыс. в 1 мкл). Однако состояние больной осложнилось развитием двусторонней пневмонии, гнойного бронхита. В связи с сохраняющейся тяжелой дыхательной недостаточностью продолжена ИВЛ с выполнением 11.10.14 трахеостомии. У пациентки также сохранялись анемия (Hb 89 г/л) и повышенный уровень ЛДГ (626 ЕД/л), что свидетельствовало о продолжающемся микроангиопатическом гемолизе.

К 17.10.13 состояние пациентки стабилизировалось: регрессировали периферические и полостные отеки, были купированы явления бронхолегочной инфекции и дыхательной недостаточности, что позволило прекратить ИВЛ, трахеостомическая трубка была удалена, АД нормализовалось и оставалось стабильным на уровне 110—120/80 мм рт. ст. Функция почек сохранялась стабильно нормальной (креатинин сыворотки 71—56 мкмоль/л, СКФ 86 мл/мин). Наметилась тенденция к повышению уровня гемоглобина (108 г/л) и снижению ЛДГ (480 ЕД/л). В связи с купированием микроангиопатического гемолиза и стойко нормальным числом тромбоцитов инфузии СЗП были прекращены.

Однако через 10 дней после отмены инфузий СЗП (26—27.10.13) состояние больной внезапно ухудшилось: появилась и стала нарастать одышка (ЧД до 40 в 1 мин), при рентгенографии легких 27.10.13 вновь появилось подозрение на пневмонию в нижней доле правого легкого, в связи с чем выполнена КТ легких, не выявившая признаков очагового поражения легких и ТЭЛА. Учитывая возобновление одышки при отсутствии

очаговых изменений, состояние расценено как альвеолярный отек легких. В результате возобновления инфузий СЗП самочувствие пациентки быстро улучшилось, на 2-й день терапии ЧД снизилась до 18 в 1 мин. При рентгенологическом исследовании легких в динамике 01.11.13 изменений не выявлено.

03.11.13 у больной появилась дизартрия, диагностирован парез XII пары черепно-мозговых нервов. По результатам МРТ головного мозга 03.11.13 патологических изменений не обнаружено. Появление неврологической симптоматики расценено как продолжающееся микротромбообразование с распространением в другие сосудистые бассейны (головной мозг), несмотря на отсутствие признаков гемолиза и нормальное число тромбоцитов. При лабораторных исследованиях сохранялись повышенные ЛДГ (496 ЕД/л) и умеренная анемия (Hb 112 г/л) при нормальном уровне тромбоцитов (320 тыс. в 1 мкл). Была продолжена терапия НМГ (клексан 80 мг/с) с добавлением симптоматической терапии нейромидином 60 мг/д, нейромультивитом, а также артикуляционная гимнастика.

К середине ноября 2013 г. у пациентки восстановилась речь, нормализовался уровень гемоглобина (118 г/л), ЛДГ (306 ЕД/л), функция почек сохранялась стойко нормальной (уровень креатинина сыворотки 62 мкмоль/л, СКФ 90 мл/мин). 15.11.13 больная выписана с диагнозом: аГУС, D 59.3 (от сентября 2013 г.) — микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА), тромбоцитопения, ТМА с поражением почек (ОПН, разрешившаяся; вторичная артериальная гипертензия II степени, III стадия, риск сердечно-сосудистых осложнений 3), сердца (дилатационная кардиомиопатия, острая сердечная недостаточность), легких (рецидивирующий отек легких). Преэклампсия от октября 2013 г., оперативное досрочное родоразрешение 03.10.13. Осложнения: двусторонняя пневмония, гнойный бронхит, ИВЛ, трахеостомия 11.10.13.

Настоящее наблюдение демонстрирует трудности диагностики, клинические проявления и течение «акушерского» аГУС, а также возможности благоприятного исхода этого тяжелого жизнеугрожающего заболевания для матери в результате своевременно установленного диагноза и эффективной плазмотерапии.

По-прежнему сновной задачей, которую решают клиницисты, столкнувшись с подобной картиной острой ТМА во время беременности, является дифференциальная диагностика между аГУС, ТТП, КАФС, преэклампсией и особенно HELLP-синдромом, определяющая тактику лечения и прогноз. Исключение HELLP-синдрома представляется первоочередной задачей, поскольку этот диагноз требует немедленного родоразрешения, промедление с которым может иметь катастрофические последствия для жизни женщины. В связи с этим выявление нормальных значений печеночных ферментов у больных с МАГА или их незначительное повышение облегчает дифференциальную диагностику, позволяя исключить HELLP-синдром.

Для исключения КАФС как причины острой полиорганной недостаточности, развивающейся в короткие сроки (от нескольких часов до нескольких дней) вследствие тромботической окклюзии сосудов органного микроциркуляторного русла, возможной и у беременных с антифосфолипидными антителами, необходимо исследование серологических маркеров АФС.

В последнее время в качестве одного из важных критериев дифференциального диагноза между «первичными» ТМА (ТТП и аГУС) предлагается рассма-

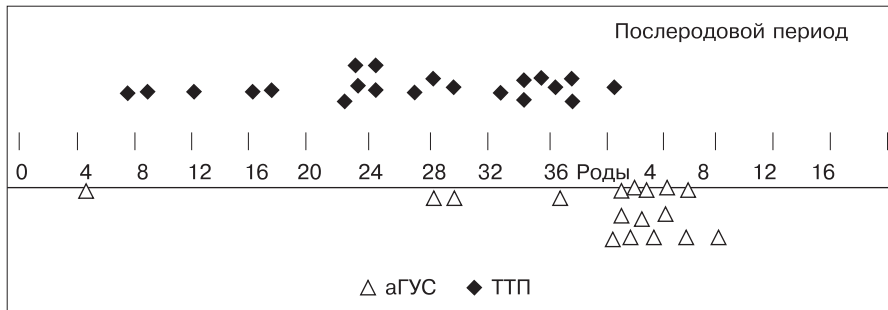


Рис. 2. Сроки развития аГУС и ТТП при беременности, нед.

тривать сроки развития ТМА во время беременности (рис. 2).

Так, ТТП, характеризующаяся приобретенным или, реже, генетически обусловленным дефицитом металлопротеазы ADAMTS-13, расщепляющей сверхкрупные мультимеры фактора фон Виллебранда (фВ), наиболее часто развивается в конце II — начале III триместра. Установлено, что беременности свойственно нарушение баланса между уровнем фВ и ADAMTS-13. С одной стороны, активность фВ на протяжении всего гестационного процесса неуклонно нарастает, достигая максимума (до 200—500% нормы) преимущественно в конце II — в III триместре в основном за счет формирования сверхкрупных мультимеров, обладающих повышенной тромбогенностью, а с другой — показатели плазменной активности ADAMTS-13 начиная с конца I триместра постепенно снижаются и в раннем послеродовом периоде имеют наиболее низкие значения [7, 8]. По-видимому, дисбаланс между фВ и ADAMTS-13 во время беременности наряду с другими изменениями в системе гемокоагуляции можно рассматривать как адаптационную реакцию, направленную на минимизацию кровопотери в родах. Можно предположить, что избыточное нарастание уровня фВ при неадекватно низком уровне ADAMTS-13, недостаточном для полноценного противостояния ингибиторному эффекту анти-ADAMTS-13-антител, обуславливает наиболее высокий риск развития ТМА именно в конце II — начале III триместра [8].

Особенностью данного случая является развитие тяжелой полиорганной недостаточности на сроке 23—24 нед беременности, что потребовало проведения дифференциальной диагностики между различными формами ТМА. HELLP-синдром был отвергнут на основании нормального уровня печеночных ферментов, отсутствия на раннем этапе заболевания страдания плода и нормальных показателей фето- и маточно-плацентарного кровотока. Для исключения ТТП исследовали уровень ADAMTS-13, который, хотя и был несколько снижен (60% при референсных значениях 9—113%), позволил, несмотря на сроки беременности, диагностировать аГУС. Умеренное снижение активности ADAMTS-13, свидетельствующее об активном микротромбообразовании, характерно для всех микроангиопатических синдромов, включая типичный ГУС, КАФС, ДВС-синдром, и не противоречит диагнозу аГУС [9, 10], тогда как для

ТТП характерен тяжелый дефицит активности фермента (менее 5%).

Развитие аГУС в необычные для этой патологии сроки — конец II триместра, с нашей точки зрения, может свидетельствовать о том, что срок беременности не является определяющим дифференциально-диагностическим признаком, о чем мы писали ранее [11]. Это подтверждается и наблюдениями за 9 беременными женщинами с аГУС. Сроки развития

аГУС у них варьировали от 18 нед беременности до 2—3 дней после родоразрешения, причем у 5 (55%) из 9 пациенток аГУС манифестировал именно во II триместре (см. таблицу).

Мы полагаем, что на срок развития аГУС в этих случаях могло повлиять сочетание нескольких триггеров ТМА при генетической предрасположенности к нарушению регуляции альтернативного пути комплемента, как это, вероятно, произошло у нашей пациентки. По-видимому, мощным дополнительным триггерным механизмом развития ТМА у здоровой до того беременной могла стать диарея, развившаяся накануне манифестации заболевания, которая в 30% случаев «запускает» аГУС вне беременности. Последняя *per se* является триггером заболевания в 7% случаев. Другие провоцирующие развитие аГУС факторы (инфекция верхних дыхательных путей, трансплантация органов) предшествуют ТМА существенно реже [12, 13]. Таким образом, сочетание обоих наиболее важных для развития аГУС факторов с высокой долей вероятности могло привести к развитию заболевания, опосредованного механизмами, связанными с имеющимися у пациентки генетическими факторами риска.

В настоящее время установлено, что причиной развития аГУС являются мутации в генах циркулирующих и мембраносвязанных регуляторных белков альтернативного пути активации комплемента (фактора Н, фактора I, мембранного кофакторного протеина (МСР), тромбомодулина, а также фактора В и ключевого компонента комплемента (С3)) либо, реже, присутствие антител к фактору Н. Эти изменения, приводящие к количественному или, чаще, функциональному дефициту белков-регуляторов, нарушают их контролируемую функцию в отношении альтернативного пути, вызывая хроническую неконтролируемую активацию комплемента и развитие комплементзависимой ТМА [3, 5].

Беременность является достаточно сильным триггером активации комплемента. Плацента служит потенциальной мишенью комплемент-опосредованной иммунной атаки, что создает угрозу гибели плода. Последнее положение подтверждается обнаружением компонентов комплемента (С3b, С4b) в плаценте как при нормальной, так и при патологической беременности [4]. При этом риск комплементзависимого повреждения плаценты уравнивает существование локального защитного механизма, блокирующего неже-

Характеристика пациенток с аГУС

Год	№	Возраст, годы	Срок беременности, нед	Клинические проявления					Гематологические проявления (МАГА, тромбоцитопения)	Лечение	Исход
				почки (ОПН)	сердце	легкие	печень	ЦНС			
2011	1	38	24	+		+	+		+	СЗП	Мать жива, ребенок жив
2012	2	38	После родоразрешения	+					+	СЗП, экулизумаб	Мать жива, ребенок жив
2013	3	25	26	+	+	+	+		+	СЗП	Мать жива, ребенок погиб
	4	24	31	+					+	СЗП	Мать умерла, ребенок жив
	5	30	24	+	+	+		+	+	СЗП	Мать жива, ребенок погиб
2014	6	20	После родоразрешения	+		+	+	+	+	СЗП	Мать умерла, ребенок жив
	7	19	26	+		+	+	+	+	СЗП	Мать умерла, ребенок жив
	8	32	После родоразрешения	+		+	+	+	+	СЗП, экулизумаб	Мать жива, ребенок жив
	9	22	18	+			+		+	СЗП	Мать жива, ребенок погиб

Примечание. МАГА — микроангиопатическая гемолитическая анемия; ОПН — острая почечная недостаточность; СЗП — свежезамороженная плазма.

лательный эффект активации комплемента. Ведущую роль в «противокомплементарной» защите плаценты как при нормальной беременности, так и у пациенток с нарушенной регуляцией альтернативного пути вследствие мутаций генов CHF, CFI, C3 и MCP играет регуляторный белок DAF (decay-accelerated factor), принадлежащий к мембраносвязанным протеинам и «обеспечивающий» пролонгирование беременности. Однако после родов воспаление, обусловленное наличием обширной раневой поверхности в матке, попадание в материнский кровоток клеток плода в момент родов, кровотечение, в ряде случаев присоединение инфекции ведут к системной активации альтернативного пути, дополнительный вклад в которую вносит элиминация эффективных регуляторных механизмов, которые обеспечивала плацента *per se*. Совокупность этих факторов индуцирует развитие аГУС после родоразрешения у пациенток с генетической предрасположенностью [5, 7, 8, 14].

В нашем наблюдении сохраняющиеся у пациентки, несмотря на тяжелую полиорганную недостаточность, в течение 12 дней от дебюта заболевания нормальные показатели маточно- и фетоплацентарного кровотока также, по-видимому, указывают на наличие локальных механизмов защиты плаценты от неконтролируемой активации комплемента, которые тем не менее стали истощаться по мере течения заболевания. Преэклампсия все-таки развилась, хотя акушеры принимали все меры, чтобы избежать этого осложнения. Мы полагаем, что развитие преэклампсии с быстрым нарастанием фетоплацентарной недостаточности, потребовавшей досрочного родоразрешения, в данном случае можно рассматривать как следствие ТМА плаценты с ее ишемическим повреждением в рамках аГУС, что, по-видимому, является особенностью данного наблю-

дения, помимо поражения сердца, легких и ЦНС. С нашей точки зрения, предположение о том, что при «несвоевременном», раннем развитии акушерского аГУС, обусловленного воздействием дополнительного триггера во II—III триместрах гестации, преэклампсию как следствие ТМА плаценты можно считать новым проявлением аГУС, вполне обоснованно.

К сожалению, нам не удалось подтвердить наличие у больной генетической предрасположенности, поскольку в настоящее время в нашей стране генетическое исследование системы комплемента находится в процессе становления. Однако даже при наличии такой возможности у 30—50% пациентов не удастся идентифицировать мутации данных генов [12]. При этом генетическое исследование не является обязательным для диагностики аГУС, характеризующегося катастрофическим, угрожающим жизни больного течением и требующего быстрой диагностики и своевременного начала лечения. Для установки диагноза достаточно лишь характерной клинико-лабораторной картины ТМА при нормальном или несколько сниженном уровне ADAMTS-13, как у нашей пациентки. Преимущественное поражение почек в дебюте заболевания с признаками МАГА и тромбоцитопенией, быстрым развитием дыхательной и сердечной недостаточности позволило нам диагностировать аГУС.

Достижение ремиссии аГУС при развитии тяжелой полиорганной патологии в данном случае, по-видимому, можно объяснить именно ранней диагностикой и своевременным началом плазмотерапии, а также ее сочетанием с НМГ. С нашей точки зрения, эта комбинация обуславливает дополнительный терапевтический эффект, поскольку гепарины способны инактивировать комплемент, ингибируя действие тромбина, который является одним из факторов его активации [15, 16].

К сожалению, эффективность лечения СЗП при акушерском аГУС не превышает 5%, что, по-видимому, обусловлено недостаточными объемами плазматерапии из-за опасения ее использования в акушерской практике [17]. Длительное лечение СЗП, в том числе в режиме плазмообмена, с достижением устойчивой клинико-лабораторной ремиссии у нашей больной подтверждает эффективность и целесообразность использования больших объемов СЗП при «акушерском» аГУС.

Заключение

Представленное наблюдение демонстрирует особенности течения и лечения «акушерского» аГУС, развившегося в необычные для данной патологии сроки в результате сочетания нескольких триггеров ТМА. Мы полагаем, что беременность и диарея, явившиеся соответственно «вторым» и «третьим ударом» у пациентки с генетической предрасположенностью к нарушению регуляции комплемента, обусловили более раннее развитие аГУС, чем это традиционно встречается. Представляется, что в подобной ситуации ишемическое повреждение плаценты в рамках ТМА, в свою очередь, спровоцировало развитие ранней преэклампсии с неблагоприятным исходом для плода.

Таким образом, наше наблюдение позволяет предполагать, что поражение плаценты в данном случае было обусловлено не типичными акушерскими причинами, приводящими к развитию преэклампсии, а развилось в рамках системной ТМА, опосредованной нарушением регуляции комплемента, что позволяет рассматривать преэклампсию у нашей пациентки как проявление аГУС.

Своевременная диагностика с быстрым началом лечения СЗП в адекватном объеме в сочетании с НМГ позволили полностью купировать тяжелую полиорганную патологию, развившуюся во время беременности, и спасти жизнь женщины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tsai H.M. A Mechanistic approach to the diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. *Transfus. Med. Rev.* 2014; 28 (4): 187—97.
2. Fakhouri F., Fremeaux-Bacchi V. Does hemolytic uremic syndrome differ from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2007; 3: 679—87.
3. Noris M., Giuseppe R. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1676—87.
4. Fakhouri F., Vercel C., Frémeaux-Bacchi V. Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 7 (12): 2100—6.
5. Meri S. Complement activation in diseases presenting with thrombotic microangiopathy. *Eur. J. Intern. Med.* 2013; 24 (6): 496—502.
6. McMinn J.R., George J.N. Evaluation of women with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome during pregnancy. *J. Clin. Apher.* 2001; 16: 202—9.
7. Fakhouri F., Roumenina L., Provot F., Sallée M., Caillard S., Couzi L. et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21: 859—67.
8. Sanches-Luseros A., Farias C. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and postdelivery women. *Thromb. Haemost.* 2004; 92: 1320—6.
9. Owens M.Y., Martin J.N.Jr., Wallace K., Keiser S.D., Parrish M.R., Tam Tam K.B. et al. Postpartum thrombotic microangiopathic syndrome. *Transfus. Apher. Sci.* 2013; 48 (1): 51—7.

10. Han-Mou Tsai. Untying the knot of thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical hemolytic uremic syndrome. 2013; 126 (3): 200—9.
11. Козловская Н.Л., Меркушева Л.И., Кирсанова Т.В., Рунихина Н.К. Особенности течения и исхода атипичного гемолитико-уремического синдрома при беременности. *Клиническая нефрология.* 2012; 3: 44—9.
12. Noris M., Caprioli J., Bresin E., Mossali C., Pianetti G., Gamba S. 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.
13. Noris M., Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 2010; 10 (7): 1517—23.
14. Ganesan C., Maynard S.E. Acute kidney injury in pregnancy: the thrombotic microangiopathies. *J. Nephrol.* 2011; 24: 554—63.
15. Amara U., Ritzsch D., Flierl M., Bruckner U., Klos A., Gebhard F. et al. Interaction between the coagulation and complement system. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008; 632: 71—9.
16. Козловская Н.Л. Низкомолекулярные гепарины в практике нефролога. *Клиническая нефрология.* 2011; 1: 15—22.
17. Loirat C., Garnier A., Sellier-Leclerc A.L., Kwon T. Plasmapheresis in atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin. Thromb. Hemost.* 2010; 36: 673—81.

REFERENCES

1. Tsai H.M. A Mechanistic approach to the diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. *Transfus. Med. Rev.* 2014; 28 (4): 187—97.
2. Fakhouri F., Fremeaux-Bacchi V. Does hemolytic uremic syndrome differ from thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2007; 3: 679—87.
3. Noris M., Giuseppe R. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1676—87.
4. Fakhouri F., Vercel C., Frémeaux-Bacchi V. Obstetric nephrology: AKI and thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 7 (12): 2100—6.
5. Meri S. Complement activation in diseases presenting with thrombotic microangiopathy. *Eur. J. Intern. Med.* 2013; 24 (6): 496—502.
6. McMinn J.R., George J.N. Evaluation of women with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome during pregnancy. *J. Clin. Apher.* 2001; 16: 202—9.
7. Fakhouri F., Roumenina L., Provot F., Sallée M., Caillard S., Couzi L. et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21: 859—67.
8. Sanches-Luseros A., Farias C. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) activity in normal non-pregnant women, pregnant and postdelivery women. *Thromb. Haemost.* 2004; 92: 1320—6.
9. Owens M.Y., Martin J.N.Jr., Wallace K., Keiser S.D., Parrish M.R., Tam Tam K.B. et al. Postpartum thrombotic microangiopathic syndrome. *Transfus. Apher. Sci.* 2013; 48 (1): 51—7.
10. Han-Mou Tsai. Untying the knot of thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical hemolytic uremic syndrome. 2013; 126 (3): 200—9.
11. Kozlovskaya N.L., Merkusheva L.I., Kirsanova T.V., Runikhina N.K. Course and outcome of atypical haemolytic-uremic syndrome in pregnancy. *Clinical Nephrology [Klinicheskaya nefrologiya]*. 2012; 3: 44—9. (in Russian)
12. Noris M., Caprioli J., Bresin E., Mossali C., Pianetti G., Gamba S. 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.
13. Noris M., Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 2010; 10 (7): 1517—23.
14. Ganesan C., Maynard S.E. Acute kidney injury in pregnancy: the thrombotic microangiopathies. *J. Nephrol.* 2011; 24: 554—63.
15. Amara U., Ritzsch D., Flierl M., Bruckner U., Klos A., Gebhard F. et al. Interaction between the coagulation and complement system. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008; 632: 71—9.
16. Kozlovskaya N.L. Low molecular weight heparins in nephrologists practice. *Clinical Nephrology [Klinicheskaya nefrologiya]*. 2011; 1: 15—22. (in Russian)
17. Loirat C., Garnier A., Sellier-Leclerc A.L., Kwon T. Plasmapheresis in atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin. Thromb. Hemost.* 2010; 36: 673—81.

Поступила 29.01.15

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ЛАКТАЦИОННОГО МАСТИТА У 642 РОДИЛЬНИЦ В РОССИИ. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ С МЕЖДУНАРОДНЫМИ РЕКОМЕНДАЦИЯМИ

Пустотина О.А.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, г. Москва

Для корреспонденции: Пустотина Ольга Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Pustotina@gmail.com

В статье изложены результаты обследования 642 родильниц с лактационным маститом в России, дана характеристика основных возбудителей заболевания и их чувствительности к антибактериальным средствам, представлены современные методы лечения лактационного мастита и предшествующего ему лактостаза, а также проведен сравнительный анализ с международными рекомендациями.

Ключевые слова: лактационный мастит; лактостаз.

Для цитирования: Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2015; 2 (2): 42—47.

SUMMING UP THE EXPERIENCE GAINED IN THE TREATMENT OF PUERPERAL MASTITIS IN 642 PATIENTS IN RUSSIA. COMPARATIVE ANALYSIS WITH INTERNATIONAL RECOMMENDATIONS

Pustotina O.A.

Russian University of Peoples' Friendship, 117198, Moscow, Russian Federation

Address for correspondence: Pustotina@gmail.com. Pustotina O.A.

A total of 642 patients with puerperal mastitis were examined. The main disease agents and their sensitivity to antibacterial drugs were characterized. Modern methods for the treatment of puerperal mastitis and lactostasis preceding it were presented. Comparative analysis of the Russian and international recommendations was carried out.

Key words: puerperal mastitis; lactostasis.

Citation: Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova. 2015; 2 (2): 42—47. (in Russ.)

Received 06.03.15

Эпидемиология лактационного мастита

Частота лактационного мастита среди родильниц в различных странах колеблется от 2 до 33% и в среднем составляет около 10% [1—4]. Распространенность послеродового мастита в Российской Федерации, по официальным данным, составляет 2—3% [5], тогда как по результатам Выборочного обследования репродуктивного здоровья 10 000 российских женщин, проведенного в 2011 г. Федеральной службой государственной статистики (Росстат) совместно с Минздравсоцразвития России и в партнерстве с Фондом ООН в области народонаселения (ЮНФПА), центрами по контролю и профилактике заболеваний (Атланта, США) и АНО ИИЦ «Статистика России», мастит встречается у 10% родильниц [6]. Эпидемиологическая служба по контролю внутрибольничных инфекций объясняет расхождение данных неполной регистрацией сведений об инфекционно-воспалительных заболеваниях после родов в учреждениях родовспоможения.

В советский период российская школа изучения мастита по ряду объективных причин развивалась изолированно от международных организаций. Ее основателем был выдающийся ученый, известный российский акушер-гинеколог, профессор Борис Львович Гуртовой, посвятивший много лет своей практической и научной деятельности инфекционному акушерству. В период массовой вспышки стафилококковой инфекции в Москве (1973—1977 гг.) под его наблюдением находились 642 женщины с послеродовым маститом.

Результаты исследований профессора Б.Л. Гуртового и огромный уникальный опыт лечения этого заболевания легли в основу Клинических рекомендаций по лечению послеродового мастита Российского общества акушеров-гинекологов [7].

Этиология лактационного мастита

Б.Л. Гуртовым совместно с микробиологами были изучены возбудители лактационного мастита, их патогенность, ферментативная активность и антигенные особенности. Исследования молока и/или гноя из молочных желез у родильниц показали, что доминирующим возбудителем послеродового мастита является золотистый стафилококк. При серозной и инфильтративной форме мастита в 88,5% проб микрофлоры определялась монокультура золотистого стафилококка. В пробах, где золотистый стафилококк находился в ассоциациях (11,5%), обнаруживались грамотрицательные бактерии — протей, клебсиелла, эшерихии, а также эпидермальные стрептококки и/или энтерококки. При этом патогенные микроорганизмы у большинства больных маститом высевались как в больной, так и в здоровой молочной железе. У некоторых здоровых родильниц в молоке присутствовал также золотистый стафилококк, в количестве, не превышающем 10^2 КОЕ/мл [8, 9].

При бактериологическом исследовании гнойного содержимого, полученного от 280 родильниц, находящихся в стационаре после вскрытия гнойного очага в молочной железе, золотистый стафилококк был выделен в 90,9% проб и преимущественно также находился в виде

монокультуры [10]. В 9,1% исследований высевались эшерихии, протей, клебсиеллы, энтерококки и эпидермальный стафилококк. Нередко в послеоперационном периоде у многих женщин происходило вторичное инфицирование хирургических ран за счет контаминации различными госпитальными штаммами. В этих случаях в раневом отделяемом значительно возросло количество грамотрицательных бактерий кишечной группы и особенно протей, что значительно осложняло течение заболевания и нередко обуславливало переход его из одной формы в другую, более тяжелую (из инфильтративно-гнойной в флегмонозную), что требовало повторного хирургического вмешательства [9—11].

Пути инфицирования молочных желез

Обследование пар мать—ребенок показало, что в эпидемиологии послеродовых маститов основная роль отводится новорожденным. При исследовании микрофлоры носоглотки новорожденных патогенные стафилококки в 1-й день жизни были обнаружены у 10—15% детей, на 3—4-й день жизни — у 70—75% детей, на 7-й — более чем у 90% детей. Сравнение микрофлоры, высеваемой у матерей из молочных желез с маститом, с микрофлорой носоглотки новорожденных обычно обнаруживало их идентичность. Нередко в акушерских стационарах отмечался параллелизм между вспышками стафилококковых заболеваний среди новорожденных и увеличением частоты лактационных маститов. Это обстоятельство дало основание рассматривать послеродовой мастит как проявление госпитальной инфекции, а грудное вскармливание новорожденного, носителя золотистого стафилококка, — как доминирующий путь инфицирования молочных желез. Значительно реже источником инфекции становится сама родильница или медицинский персонал с проявлениями стафилококковой инфекции [9, 12, 13].

Клинические проявления лактационного мастита

В 1977 г. профессором Б.Л. Гуртовым и соавт. были опубликованы систематизированные данные, полученные в результате обследования и лечения 642 родильниц с послеродовым маститом [9]. Было показано, что примерно в 85% случаев лактационный мастит развивается через 2—4 нед после родов, уже после выписки из стационара, что обуславливает в ряде случаев его несвоевременную диагностику и запоздалую терапию наряду с неправильным самолечением. Характерной особенностью мастита была быстрая динамика воспалительного процесса, при которой гнойная форма заболевания нередко развивалась через 4—5 дней после появления первых клинических симптомов: внезапного подъема температуры тела до 38—39 °С и болезненности в молочной железе. При этом у большинства родильниц гнойный мастит протекал как тяжелое гнойно-септическое заболевание. Наиболее часто (2/3 случаев) встречалась инфильтративно-гнойная форма мастита, при которой молочная железа имела вид пчелиных сот, заполненных гноем. У 19% родильниц развивался абсцедирующий гнойный мастит, у 14% — флегмонозный и у 0,4% — гангренозный. Анализ течения заболевания также показал, что наряду с типичной

клинической картиной серозного, инфильтративного и гнойного мастита встречаются стертые, субклинические формы заболевания. Они характеризуются слабой выраженностью симптомов, а иногда и полным их отсутствием, несоответствием между клиническими проявлениями и истинной тяжестью процесса [11].

Результаты обобщенного анализа 664 случаев гнойного мастита, произошедших спустя 20 лет (с 1997 по 2001 г.), также продемонстрировали, что у 97% женщин симптомы заболевания возникают после выписки из родильного дома [14]. К сожалению, большинство заболевших первоначально не получали квалифицированную помощь и занимались самолечением: прикладывали капустные листья и различные компрессы, что и привело к развитию гнойного воспаления, потребовавшего хирургического вмешательства.

Антибактериальная терапия лактационного мастита

Исследования по определению чувствительности возбудителей мастита к действию антибактериальных средств показали, что золотистый стафилококк, высеваемый в 9 из 10 случаев заболевания, высокочувствителен к полусинтетическим пенициллинам, линкомицину и аминогликозидам и малочувствителен к сульфаниламидам, макролидам и тетрациклинам. Штаммы протей и других грамотрицательных бактерий оказались устойчивы к большинству антибиотиков, кроме карбенициллина и гентамицина. На основании полученных данных было рекомендовано при лечении серозного и инфильтративного мастита использовать полусинтетические пенициллины (ампициллин, оксациллин) [9, 10, 12]. Препаратами выбора в современных условиях следует считать «защищенные» пенициллины и цефалоспорины, не разрушающиеся микробным ферментом β-лактамазой. В качестве альтернативной схемы можно использовать гентамицин и линкозамиды [15].

При тяжелых формах гнойного мастита, а также в случаях повторного инфицирования раны в послеоперационном периоде, учитывая особенности микрофлоры (ассоциации патогенного стафилококка с грамотрицательными микроорганизмами), рекомендуется использовать гентамицин, эффективность которого составила 97,5% [10]. В более позднем исследовании, включавшем 664 случая гнойного мастита, была также показана высокая частота (90,4%) обнаружения золотистого стафилококка в гнойных очагах молочных желез, при этом в большинстве посевов микрофлора оказалась устойчивой к пенициллину и тетрациклину и чувствительной к линкомицину и аминогликозидам [14].

Антибактериальные средства являются основным компонентом терапии лактационного мастита. Их следует назначать сразу же после установления диагноза, что в значительной степени определяет эффективность лечения и предотвращает развитие гнойного процесса. Помимо антибактериальных препаратов, в комплексную терапию послеродового мастита входят иммуномодулирующие средства, инфузионные среды, анальгетики и противовоспалительные средства, а также физические методы лечения [12, 13, 15].

Торможение/подавление лактации при лактационном мастите

Для повышения эффективности антибактериальной терапии мастита Б.Л. Гуртовым было впервые предложено временно прекращать грудное вскармливание и все лечебные мероприятия направлять на быстрое купирование воспалительного процесса и предотвращение нагноения, для чего дополнительно проводить временное торможение лактации [13, 16]. Обоснованием к подобной тактике явилось следующее: сопряженность послеродового мастита с лактацией («нет лактации — нет и мастита»); отсутствие мастита у родильниц, у которых лактация подавлена; экспериментальные данные, свидетельствующие о высокой восприимчивости к инфекции молочной железы у лактирующих животных. На основании многолетних клинических наблюдений по лечению женщин с послеродовым маститом, научных исследований и накопленного опыта Б.Л. Гуртовой пришел к выводу, что уменьшение лактопоза существенно повышает эффективность терапии: при инфильтративном мастите следует проводить временное торможение лактации, при гнойном более целесообразно полное подавление лактации.

Немедикаментозное подавление лактации (тугое бинтование молочных желез, ограничение питья, запрет сцеживания молока) при воспалительном поражении недопустимо и неэффективно. Первоначально подавление лактации при мастите проводили комбинацией эстрогенов с андрогенами, салуретическими мочегонными, солевыми слабительными, а также мазевыми компрессами. С начала 70-х годов прошлого века для торможения и подавления лактации используются препараты бромкриптина, ингибирующие секрецию пролактина — основного гормона, отвечающего за лактопоз [17]. Разработаны схемы применения данного лекарственного средства у больных с лактационным маститом. Для торможения лактации бромкриптин назначают 2—3 раза в сутки по 2,5 мг в течение 3—5 дней. Подавление лактации проводится 2—3-недельными курсами приема бромкриптина [16]. Следует отметить, что ни в одном случае применения ингибиторов пролактина не поступало сведений о тромбофилических осложнениях.

В более короткие сроки лактопоз блокируется агонистами дофамина (каберголин, достинекс), назначаемыми по 250 мкг 2 раза в сутки в течение 2 дней [18]. Наш опыт применения агонистов дофамина для подавления уже установившейся лактации показывает, что 2-дневной терапии недостаточно, и в большинстве случаев случаев лактопоз возобновляется. Поэтому мы рекомендуем использовать агонисты дофамина на протяжении 4 дней.

В противоположность сложившимся представлениям больным маститом не следует ограничивать прием жидкости [11]. Потребление жидкости до 2,5—3 л/сут не влияет на количество образующегося молока, а более значительный объем (до 4—5 л/сут) может даже тормозить секрецию пролактина передней долей гипофиза и приводить к снижению интенсивности молокообразования.

Сопоставление показателей эффективности терапии послеродового мастита, таких как улучшение общего состояния больной, обратное развитие локальных проявлений заболевания, нормализация температуры тела и показателей крови, заживление ран и отсутствие повторных оперативных вмешательств при гнойном мастите, предотвращение нагноения инфильтрата в молочной железе, показало значимо большую эффективность лечения мастита с использованием препаратов, уменьшающих лактопоз, чем без них. Проведение данной комплексной терапии позволило за 5 лет (с 1973 по 1977 г.) в 3,1 раза снизить число гнойных маститов в Москве [13].

Тактика ведения лактостаза

Мастит всегда начинается с застоя молока, при котором создаются оптимальные условия для накопления и размножения патогенных микроорганизмов в молочной железе. В связи с этим быстрая ликвидация лактостаза в значительной мере способствует повышению эффективности проводимой терапии. Как показывает собственный клинический опыт, в большинстве случаев начинающийся мастит удается купировать путем активного опорожнения молочных желез и ликвидации застоя молока еще до назначения антибактериальных средств.

Однако при выраженном лактостазе сцеживание молочных желез и грудное вскармливание вызывают большие трудности. Наиболее тяжелый лактостаз, как правило, возникает на 3—4-е сутки после родов у женщин, не прикладывающих новорожденного к груди и/или не сцеживающих молочные железы в 1-е сутки после родов. В этих случаях нагрубание и болезненность молочных желез настолько выражены, что прикладывание ребенка к груди не дает ожидаемого результата, так же как сцеживание молочных желез недостаточно эффективно и может еще более усугублять ситуацию.

Лактостаз у женщин, не осуществляющих грудное вскармливание в первые несколько суток после родов, — это дисфункциональное состояние молочной железы [19]. Отсутствие стимуляции периферических рецепторов пролактина в области соска и ареолы приводит к гормональному дисбалансу в организме женщины: пиковому подъему секреции пролактина в сочетании с низкой секрецией окситоцина на фоне быстрого снижения концентрации плацентарных стероидов, в первую очередь прогестерона. Так, по нашим данным, сывороточная концентрация прогестерона на 3—4-е сутки после родов в группе родильниц с нормальным лактопозом составляет в среднем $6,8 \pm 1,8$ нмоль/л, концентрация пролактина — 5182 ± 1117 мМЕ/л, в то время как в группе родильниц с лактостазом уровень прогестерона достоверно ниже, а пролактина — выше и составляет в среднем $5,5 \pm 1,4$ нмоль/л и 6632 ± 1074 мМЕ/л соответственно ($p < 0,05$) [20].

На фоне гормональной дисфункции возникают выраженный отек, нагрубание и резкая болезненность молочных желез, препятствующие не только их сцеживанию, но и грудному вскармливанию. Кроме того, грубое сцеживание молока в таких условиях усиливает

отек и нагрубание молочных желез, а также может привести к кровоизлияниям и повреждению альвеолярной ткани [11, 16].

Обзор традиционно используемых методов медицинской помощи при выраженном лактостазе показывает их неэффективность. Так, компрессы с листьями капусты, массаж, акупунктура и физиотерапевтические процедуры дают слабый эффект; инъекции но-шпы с окситоцином, вызывающие сокращение альвеолярных миоэпителиоцитов при сдавленных млечных протоках отечной тканью молочной железы, также неэффективны; согревающие спиртовые компрессы, наоборот, блокируют влияние окситоцина на сократительную активность альвеолярных миоэпителиоцитов [21].

Б.Л. Гуртовой впервые предложил двухэтапное лечение тяжелого лактостаза. На первом этапе назначаются препараты бромкриптина в течение 1—2 дней, позволяющие ликвидировать гормональный дисбаланс у родильницы, а затем уже приступают к сцеживанию молочных желез. Уменьшение нагрубания при применении бромкриптина по 2,5 мг 2—3 раза в сутки у большинства родильниц наступает в течение 1 сут при условии соблюдения «покоя молочных желез» в этот период [11, 16].

С начала 2000-х годов у родильниц с выраженным лактостазом в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии под руководством Б.Л. Гуртового начали применять прожестожель — гель для наружного применения, содержащий трансдермальный прогестерон. Он широко используется в гинекологической практике для лечения масталгии и мастодинии, основой развития которых является прогестерондефицитное состояние [22], также возникающее и при лактостазе [19, 20, 23]. Как показали наши наблюдения, нанесение 2,5 г геля, содержащего 0,025 г прогестерона, на кожу молочных желез у родильниц с лактостазом сопровождается быстрым уменьшением отека, нагрубания и болезненности молочных желез, что позволяет уже через 15—20 мин приступать к их сцеживанию. У абсолютного большинства женщин купирование лактостаза происходит после однократного применения геля с трансдермальным прогестероном, и только у небольшого количества (в наших исследованиях — у 3%) для достижения клинического эффекта требуется повторное нанесение препарата [20, 23].

Применение накожного геля восполняет прогестероновый дефицит в молочной железе, возникающий при лактостазе, что стимулирует выведение жидкости из ее ткани и уменьшает отек и нагрубание [24]. Кроме того, прогестерон блокирует рецепторы пролактина в ткани молочной железы, в результате чего уменьшает альвеолярный лактопоз при отсутствии системного воздействия [23]. Через 1 ч происходит всасывание гестагена из тканей в кровеносное русло [24], после чего можно прикладывать ребенка к груди и приступать к грудному вскармливанию.

Быстрое купирование лактостаза, которое в полной мере обеспечивается применением двухэтапной тактики (ликвидация гормональной дисфункции с последующим сцеживанием молока), является ключевым

звеном, предупреждающим инфицирование молочных желез и развитие мастита.

Сравнительный анализ российских и международных рекомендаций по ведению родильниц с лактационным маститом

Сравнительный анализ российских [7] и международных [1, 2, 4, 25] рекомендаций по ведению родильниц с лактационным маститом показал отсутствие отличий по большинству положений. Так, основным возбудителем послеродового мастита является золотистый стафилококк. При этом присутствие в молоке небольшого количества патогенных бактерий без клинических симптомов заболевания не требует проведения специфической антибактериальной терапии и ограничений грудного вскармливания. Доминирующим путем инфицирования молочных желез считается грудное вскармливание ребенка, инфицированного золотистым стафилококком в родильном доме [26, 27]. Во всех руководствах отмечается позднее развитие мастита (через 2—4 нед после родов) и быстрая динамика воспалительного процесса, при которой гнойная форма заболевания нередко развивается через 4—5 дней после появления первых клинических симптомов.

Существуют различия в терминологии стадий развития мастита. Указанным в Российских рекомендациях серозной, инфильтративной и гнойной формам заболевания в международной классификации соответствуют неинфекционная, инфекционная формы мастита и абсцесс.

По данным зарубежных исследований, тяжелые формы гнойного заболевания, в том числе связанные с реинфицированием послеоперационной раны, в других странах встречаются значительно реже, чем в России. Видимо, это обусловлено более ранней выпиской из стационара больных после хирургического лечения гнойного мастита и наблюдения их преимущественно в амбулаторных условиях. Данная тактика в сравнении с длительным пребыванием родильниц в лечебном учреждении позволяет минимизировать риск контаминации послеоперационной раны внутрибольничными штаммами инфекции и значительно улучшить прогноз их выздоровления.

Для предотвращения развития тяжелых гнойных форм заболевания, требующих хирургического вмешательства и приводящих к серьезным проблемам грудного вскармливания, лечение мастита необходимо начинать с появления его первых симптомов. При этом в основе всех международных рекомендаций лежит принцип «Effective milk removal», заключающийся в более частом прикладывании ребенка к груди и дополнительном сцеживании молочных желез после кормления. С целью обезболивания рекомендуется применять теплые компрессы на молочные железы до кормления и холодные — после, назначают анальгетики (ибупрофен, парацетамол), обильное питье и хороший отдых между кормлениями ребенка. У абсолютного большинства пациенток данная тактика оказывается эффективной, стойкие и воспалительные явления в молочной железе ликвидируются, и состояние женщины улучшается.

Сохраняющаяся гипертермия тела и наличие болезненного уплотнения в молочной железе через 24 ч после начала активной тактики являются абсолютным показанием к назначению антибактериальных средств. Препаратами выбора служат синтетические пенициллины и цефалоспорины, устойчивые к действию микробных β -лактамаз; при наличии метициллинорезистентного стафилококка назначается ванкомицин. Длительность терапии составляет не менее 10—14 дней [28, 29]. При этом грудное вскармливание рекомендуется продолжать, что является доказанно безопасным для здоровья новорожденного, в том числе при развитии гнойной формы заболевания. Как показывает опубликованный в 2013 г. обзор, более раннее назначение антибиотиков при лактационном мастите нецелесообразно. Применение их с первых клинических симптомов заболевания не является более эффективным для предупреждения развития гнойной формы лактационного мастита, чем активное опорожнение молочных желез в течение 24 ч без антибактериальных средств, которое у большинства родильниц позволяет вообще избежать их назначения [28].

Российское общество акушеров-гинекологов [7] в отличие от международных экспертов рекомендует временно прекращать грудное вскармливание на этапе применения антибиотиков при лактационном мастите и все лечебные мероприятия направлять на быстрое купирование воспалительного процесса в молочной железе и предотвращение его нагноения, для чего дополнительно проводится временное торможение лактации. На основании многолетних клинических наблюдений по лечению женщин с послеродовым маститом, научных исследований и накопленного опыта российские ученые пришли к выводу, что уменьшая лактопоз, мы повышаем эффективность терапии [15]. Подобные рекомендации даны E. Petersen в монографии “Infections in Obstetrics and Gynecology” [30]. В ней указывается, что совместное применение антибактериальных средств с препаратами бромкриптина приводит к быстрому размягчению молочных желез, реабсорбции скопившегося молока и купированию признаков воспаления. Использование малых доз бромкриптина, подавляющего лактацию, короткими курсами позволяет избежать в последующем прекращения продукции молока и продолжить грудное вскармливание.

Сопоставление показателей эффективности терапии послеродового мастита, таких как улучшение общего состояния больной, обратное развитие локальных проявлений заболевания, нормализация температуры тела и показателей крови, предотвращение нагноения инфильтрата в молочной железе, заживление ран и отсутствие повторных оперативных вмешательств при гнойном мастите, показало значимо большую эффективность лечения мастита с использованием препаратов, уменьшающих лактопоз, чем применение антибиотиков на фоне продолжающегося грудного вскармливания [13, 15]. Кроме того, длительность заболевания и сроки проведения антибактериальной терапии сокращаются до 5—7 дней (согласно международным стан-

дартам — 10—14 дней), что позволяет в кратчайшее время восстановить грудное вскармливание.

Развитию мастита всегда предшествует лактостаз, поэтому его быстрая ликвидация в значительной мере способствует повышению эффективности комплексной терапии. Большинство случаев начинающегося мастита удается купировать еще до назначения антибиотиков путем активного опорожнения молочных желез и ликвидации застоя молока. В то же время при выраженном нагрубании молочных желез, которое возникает на 3—4-е сутки после родов, как правило, у не кормящих грудью женщин, традиционные рекомендации по длительному интенсивному сцеживанию, так же как и прикладывание ребенка к груди, не дают ожидаемого результата, вызывая сильнейшие болевые ощущения у женщины, и нередко еще более усугубляют ситуацию. Дополнительное использование таких методов, как массаж, акупунктура, физиотерапевтические процедуры, инъекции окситоцина, различные компрессы, облегчения также не приносят [21]. Предложенное Б.Л. Гуртовым и широко применяемое в нашей стране двухэтапное купирование выраженного лактостаза показало свою высокую эффективность и комплаентность среди женщин. Проведение первого этапа, направленного на ликвидацию гормонального дисбаланса молочных желез, позволяет значительно уменьшить явления лактостаза и создать условия для сцеживания молока и осуществления грудного вскармливания. Наиболее эффективным методом первого этапа лечения лактостаза является применение трансдермального геля с прогестероном. У абсолютного большинства женщин после однократного применения геля происходит быстрое уменьшение отека, нагрубания и болезненности молочных желез, что позволяет уже через 15—20 мин приступить к их сцеживанию и через 1 ч возобновить грудное вскармливание [20, 23].

Для профилактики развития лактостаза и, как следствие, лактационного мастита необходимо соблюдать основные правила грудного вскармливания: раннее прикладывание ребенка к груди с соблюдением техники и правил гигиены, грудное вскармливание по требованию, совместное пребывание мамы с ребенком и ранняя выписка из родильного отделения.

В заключение можно привести фрагмент из книги В.Ф. Войно-Ясенецкого «Очерки гнойной хирургии», выпущенной в 1956 г.: «Грудница стара, как человеческий род, многие миллионы женщин болеют ею, и с незапамятных времен врачи изошрялись в лечении ее, но и в наше время, при блестящем расцвете хирургии, мы не можем похвалиться полным умением лечить мастит...» [31], и ответить на нее цитатой Б.Л. Гуртового: «Лечение мастита следует начинать как можно раньше, при появлении первых признаков заболевания. Своевременно начатое комплексное лечение почти всегда позволяет предупредить развитие нагноительного процесса» [11].

ЛИТЕРАТУРА

1. ACOG Committee Opinion N 361: Breastfeeding: maternal and infant aspects. *Obstet. and Gynecol.* 2007; 109: 479.

2. Department of Child and Adolescent Health and Development. *Mastitis: Causes and Management*. WHO; 2008.
3. Dixon J.M., Khan L.R. Treatment of breast infection. *Br. Med. J.* 2011; 342: d396.
4. *Clinical Knowledge Summary. Mastitis and breast abscess*, 2010/ www.cks.nhs.uk.417660.
5. Петрухина М.И. *Внутрибольничные инфекции: эпидемиология и профилактика: Учебное пособие для врачей*. М.: РМАПО, 2008.
6. Репродуктивное здоровье населения России 2011, резюме отчета. Росстат, Минздрав России, ЮНФПА, 2012. http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/zdravo-2011.pdf
7. *Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология*. 4-е изд. / Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
8. Воропаева С.Д., Гуртовой Б.Л., Емельянова А.И., Миронова Т.Г. Количественная характеристика микрофлоры молока в диагностике послеродового мастита. *Акушерство и гинекология*. 1983; 8: 61—3.
9. Ахмедьянова Г.У., Гуртовой Б.Л., Воропаева С.Д. Обоснование рациональной антибиотикотерапии лактационного мастита. *Акушерство и гинекология*. 1977; 5: 49—53.
10. Ахмедьянова Г.У., Королева В.Г., Воропаева С.Д., Гуртовой Б.Л. Лечение гентамицином послеродового гнойного мастита. *Вопросы охраны материнства и детства*. 1978; 11: 65—7.
11. Гуртовой Б.Л. Современные принципы лечения послеродового мастита. *Акушерство и гинекология*. 1979; 11: 40—3.
12. Гуртовой Б.Л., Гращенко З.П. Клиника и лечение послеродового (лактационного) мастита. *Акушерство и гинекология*. 1973; 8: 51—4.
13. Гуртовой Б.Л. Пути и методы профилактики послеродового мастита. *Акушерство и гинекология*. 1980; 2: 21—3.
14. Кулаков А.А., Шкода С.М., Асташов П.Я. и др. Лактационный мастит: проблемы и перспективы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2004; 6: 36—8.
15. Гуртовой Б.Л., Кулаков В.И., Воропаева С.Д. *Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии*. М.: Триада-Х, 2004: 176.
16. Гуртовой Б.Л., Емельянова А.И., Рябенко Л.В., Миронова Т.С. Применение парлодела при послеродовом мастите. *Акушерство и гинекология*. 1984; 5: 22—5.
17. Peters F., Breckwoldt M. Inhibition lactation. *Dtsch. med. Wschr.* 1977; Bd 102: 1754.
18. Rains C.P., Bryson H.M., Fitton A. Cabergoline. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drugs*. 1995; 49 (2): 255.
19. Salomon C.W., Wegnelius G., Holmgren-Lie A. Incorrect breastfeeding technique and milk stasis are the most common problems. *Lakartidningen*. 2000; 97 (43): 4838—42.
20. Пустотина О.А. Лактационный мастит и лактостаз: тактические контрарверсии. *Здоровье женщины*. 2013; 10 (86): 74—8.
21. Mangesi L., Dowswell T. Treatments for breast engorgement during lactation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010 (9): CD006946.
22. Linares-Cruz G., Fournier S., Simony J. et al. Human breast growth dynamics during menstrual cycle. 22nd Congress of Inter. ass. *Breast. Canc. Research*; 1998: 211—7.
23. Пустотина О.А. Лактационный мастит и лактостаз. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2007; 2: 55—7.
24. *Инструкция к применению препарата Прожестожель* http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_12887.htm
25. ABM. Clinical Protocol 4: Mastitis Revision, May 2008. *Breastfeeding Medicine*. 2008; 3 (3).
26. Amir L.H., Garland S.M., Lumley J. A case-control study of mastitis: Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *BMC Fam. Pract.* 2006; 7: 57—61.
27. Saiman L., O'Keefe M., Graham P.L. et al. Hospital transmission of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among postpartum women. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37: 1313—9.
28. Jahanfar S., Ng C.J., Teng C.L. Antibiotics for mastitis in breastfeeding women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 2: CD005458.
29. Reddy P., Qi C., Zembower T., et al. Postpartum mastitis and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13: 298—301.
30. Petersen E.E. *Infections in Obstetrics and Gynecology*. New York: Thiem; 2006.
31. Войно-Ясенецкий В.Ф. *Очерки гнойной хирургии*. Л.: Медгиз. 1956.
3. Dixon J.M., Khan L.R. Treatment of breast infection. *Br. Med. J.* 2011; 342: d396.
4. *Clinical Knowledge Summary. Mastitis and breast abscess*, 2010/ www.cks.nhs.uk.417660.
5. Petrukhina M.I. *Nosocomial infections: epidemiology and prevention* [Vnutribol' nichnye infektsii: epidemiologiya i profilaktika]: Manual for physicians. Moscow: RMAPO; 2008. (in Russian)
6. Reproductive health of the population of Russia in 2011, the summary report [Reproduktivnoe zdorov'e naseleniya Rossii 2011, rezюме otcheta]. Rosstat, Minzdrav Rossii, YuNFPА, 2012. (in Russian) http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/zdravo-2011.pdf
7. Serov V.N., Sukhikh G.T., eds. Clinical guidelines. Obstetrics and Gynecology [Klinicheskie rekomendatsii. Akusherstvo i ginekologiya]. 4th ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2014: 1024. (in Russian)
8. Voropaeva S.D., Gurtovoy B.L., Emel'yanova A.I., Mironova T.G. Quantitative characteristics of milk microbial population in the diagnosis of lactational mastitis. *Akusherstvo i ginekologiya*. 1983; 8: 61—3. (in Russian)
9. Akhmed'yanova G.U., Gurtovoy B.L., Voropaeva S.D. Justification of rational antibiotic therapy of lactation mastitis. *Akusherstvo i ginekologiya*. 1977; 5: 49—53. (in Russian)
10. Akhmed'yanova G.U., Koroleva V.G., Voropaeva S.D., Gurtovoy B.L. Treatment with gentamicin postpartum purulent mastitis. *Voprosy okhrany materinstva i detstva*. 1978; 11: 65—7. (in Russian)
11. Gurtovoy B.L. Modern principles of treatment of postpartum mastitis. *Akusherstvo i ginekologiya*. 1979; 11: 40—3. (in Russian)
12. Gurtovoy B.L., Grashchenkova Z.P. Clinic and treatment of postpartum (lactation) mastitis. *Akusherstvo i ginekologiya*. 1973; 8: 51—4. (in Russian)
13. Gurtovoy B.L. Ways and methods of preventing postpartum mastitis. *Akusherstvo i ginekologiya*. 1980; 2: 21—3. (in Russian)
14. Kulakov A.A., Shkoda S.M., Astashov P.Ya. et al. Lactation mastitis: Problems and Prospects. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2004; 6: 36—8. (in Russian)
15. Gurtovoy B.L., Kulakov V.I., Voropaeva S.D. *Antibiotics in Obstetrics and Gynecology* [Primenenie antibiotikov v akusherstve i ginekologii]. Moscow: Triada-X, 2004: 176. (in Russian)
16. Gurtovoy B.L., Emel'yanova A.I., Ryabenko L.V., Mironova T.S. Application of Parlodel at postpartum mastitis. *Akusherstvo i ginekologiya*. 1984; 5: 22—5. (in Russian)
17. Peters F., Breckwoldt M. Inhibition lactation. *Dtsch. med. Wschr.* 1977; Bd 102: 1754.
18. Rains C.P., Bryson H.M., Fitton A. Cabergoline. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drugs*. 1995; 49 (2): 255.
19. Salomon C.W., Wegnelius G., Holmgren-Lie A. Incorrect breastfeeding technique and milk stasis are the most common problems. *Lakartidningen*. 2000; 97 (43): 4838—42.
20. Pustotina O.A. Lactation mastitis and lactostasis: Tactical kontraversii. *Zdorov'e zhenshchiny*. 2013; 10 (86): 74—8. (in Russian)
21. Mangesi L., Dowswell T. Treatments for breast engorgement during lactation. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010 (9): CD006946.
22. Linares-Cruz G., Fournier S., Simony J. et al. Human breast growth dynamics during menstrual cycle. 22nd Congress of Inter. ass. *Breast. Canc. Research*; 1998: 211—7.
23. Pustotina O.A. Lactation mastitis and lactostasis. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2007; 2: 55—7. (in Russian)
24. *Instructions for use of the drug Prozhestozhel*. [Instruktsiya k primeniyu preparata Prozhestozhel'] http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_12887.htm (in Russian)
25. ABM. Clinical Protocol 4: Mastitis Revision. *Breastfeeding Medicine*. 2008; 3 (3).
26. Amir L.H., Garland S.M., Lumley J. A case-control study of mastitis: Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *BMC Fam. Pract.* 2006; 7: 57—61.
27. Saiman L., O'Keefe M., Graham P.L., et al. Hospital transmission of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among postpartum women. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37: 1313—9.
28. Jahanfar S., Ng C.J., Teng C.L. Antibiotics for mastitis in breastfeeding women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 2: CD005458.
29. Reddy P., Qi C., Zembower T., et al. Postpartum mastitis and community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13: 298—301.
30. Petersen E.E. *Infections in Obstetrics and Gynecology*. New York: Thiem, 2006; 260.
31. Voyno-Yasenevskiy V.F. *Sketches of purulent surgery* [Ocherki gnoynoy khirurgii]. Leningrad: Medgiz. 1956. (in Russian)

REFERENCES

1. ACOG Committee Opinion N 361: Breastfeeding: maternal and infant aspects. *Obstet. and Gynecol.* 2007; 109: 479.
2. Department of Child and Adolescent Health and Development. *Mastitis: Causes and Management*. WHO; 2008.

Поступила 6.03.15

Клинические рекомендации

Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Российская общественная организация «Ассоциация акушерских анестезиологов и реаниматологов»

НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЯХ

(ЭКЛАМПСИЯ, HELLP-СИНДРОМ)

Федеральные клинические рекомендации

Рассмотрены и рекомендованы к утверждению Профильной комиссией по анестезиологии и реаниматологии на заседании 15 ноября 2013 г. и 10 июня 2014 г. в составе:

Мочанов И.В. (г. Москва), Петрова М.В. (г. Москва), Гридчик И.Е. (г. Москва), Абазова И.С. (Кабардино-Балкарская Республика), Абдулаев Р.Б. (Чеченская Республика), Асланукова А.Н. (Карачаево-Черкесская Республика), Астайкин Ф.Н. (Республика Мордовия), Бабаев Р.М. (Республика Дагестан), Баялиева А.Ж. (Республика Татарстан), Бунятян А.А. (г. Москва), Бугров А.В. (г. Москва), Бухтин А.А. (Волгоградская обл.), Волков А.П. (Псковская обл.), Гельфанд Б.Р. (г. Москва), Гончаревич А.Ю. (Республика Хакасия), Григорьев В.Л. (Чувашская Республика), Грицаи А.И. (Красноярский край), Губкин И.М. (Воронежская обл.), Дадар-оол Д.К. (Республика Тыва), Данилов А.В. (Омская обл.), Демченков В.С. (Брянская обл.), Дударев И.В. (Ростовская обл.), Духин В.А. (Челябинская обл.), Евдокимов Е.А. (г. Москва), Егин А.И. (Еврейская автономная обл.), Жбанников П.С. (Ярославская обл.), Заболотских И.Б. (Краснодарский край), Залесный А.С. (Липецкая обл.), Зильбер А.П. (Республика Карелия), Исправников И.В. (Владимирская обл.), Калачёв С.А. (Нижегородская обл.), Карачевцев М.Д. (Вологодская обл.), Кितिшвили И.З. (Астраханская обл.), Козий М.Р. (Белгородская обл.), Кон Е.М. (Пермский край), Костюкович С.А. (Магаданская обл.), Кохно В.Н. (Новосибирская область), Кудряшов К.А., (Республика Марий Эл), Щеголев А.В. (г. Санкт-Петербург), Левит А.Л. (Свердловская область), Макаревич А.Н. (Калининградская обл.), Марков О.В. (Амурская обл.), Мекулов А.Х. (Республика Адыгея), Меренков В.Г. (Курганская обл.), Мизиков В.М. (г. Москва), Митрошина С.Ю. (Пензенская обл.), Мороз В.В. (г. Москва), Музыченко Л.М. (Орловская обл.), Надирдзе З.З. (Иркутская обл.), Назаров А.М. (Оренбургская обл.), Недашковский Э.В. (Архангельская обл.), Неймарк М.И. (Республика Алтай), Никанорова Е.В. (Псковская обл.), Новиков Ю.А. (Ивановская обл.), Овчинников С.Г. (Сахалинская обл.), Овсянников А.Н. (Тамбовская обл.), Осканова М.Ю. (Республика Ингушетия), Онтоев А.Н. (Республика Бурятия), Петрова М.М. (Смоленская обл.), Петров А.С. (Мурманская обл.), Почетный В.М. (ХМАО), Речкалов В.А. (Камчатский край), Савенко Ю.Г. (Ульяновская обл.), Савин О.В. (ЯНАО), Садчиков Д.В. (Саратовская обл.), Семенов Е.Г. (Республика Калмыкия), Ситкин С.И. (Тверская обл.), Скворцов Э.К. (Республика Коми), Скопец А.А. (Краснодарский край), Слепушкин В.Д. (Республика Северная Осетия — Алания), Золотухин К.Н. (Республика

Башкортостан), Сливин О.А. (Ленинградская обл.), Спасова А.П. (Республика Карелия), Степаненко С.М. (г. Москва), Сумин С.А. (Курская обл.), Сухотин С.К. (Хабаровский край), Тачкулиева Д.К. (г. Москва), Тверитнев П.М. (Республика Удмуртия), Тимофеев С.П. (Республика Саха (Якутия)), Толмачев В.С. (Курская обл.), Толченников В.И. (Чукотский АО), Тузиков Ю.А. (Калужская обл.), Фишер В.В. (Ставропольский край), Стадлер В.В. (Самарская обл.), Христофоров А.А. (Новгородская обл.), Шень Н.П. (Тюменская обл.), Шильников В.А. (Забайкальский край), Шписман М.Н. (Томская обл.), Шукевич Л.Е. (Кемеровская обл.), Южанин А.А., Лебединский К.М. (г. Санкт-Петербург).

Утверждены решением Президиума Общероссийской общественной организации анестезиологов-реаниматологов «Федерация анестезиологов-реаниматологов» 15 сентября 2013 г.

Состав Президиума Федерации анестезиологов-реаниматологов: проф. Мизиков В.М. (г. Москва), проф. Полушин Ю.С. (г. Санкт-Петербург), проф. Гвак Г.В. (г. Иркутск), проф. Заболотских И.Б. (г. Краснодар), проф. Лебединский К.М. (г. Санкт-Петербург), проф. Яворский А.Г. (г. Москва).

При участии Российской общественной организации «Ассоциация акушерских анестезиологов и реаниматологов»: проф. Шифман Е.М., проф. Куликов А.В.

Коды МКБ-X, которые относятся к тяжелой преэклампсии и ее осложнениям (эклампсия, HELLP-синдром): O13, O14—O14.9, O15—O15.9, O16, O26.6, K72, D69.5, D59.3.

База для разработки клинических рекомендаций

- Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «анестезиология и реаниматология», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 919н.
- Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. № 572н.

При разработке клинических рекомендаций использовались материалы ведущих мировых организаций:

World Health Organization, American Academy of Family Physicians, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

cologists (RCOG), International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO), Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Cochrane Reviews, рекомендации World Federation of Societies of Anaesthesiologists, American Society of Anesthesiologists, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses, Société française d'anesthésie et de réanimation, Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, European Society of Anaesthesiology, European Society for Regional Anaesthesia, Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology, Obstetric Anaesthetists' Association (OAA), European Resuscitation Council, материалы форумов «Мать и дитя», «Репродуктивный потенциал России», стандарты оказания медицинской помощи по данной проблеме, утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Методы для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Cochrane Reviews, базы данных EMBASE и MEDLINE.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

- Консенсус экспертов.
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Рейтинговая схема для оценки уровня доказательств

Уровень доказательств	Описание
1++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные метаанализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Метаанализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований «случай—контроль» или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований «случай—контроль» или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования «случай—контроль» или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования «случай—контроль» или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи

3 Неаналитические исследования (например, описания случаев, серий случаев)

4 Мнение экспертов

Описание методов, использованных для анализа доказательств

При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций. Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типа исследований и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций. На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Методы, используемые для формулирования рекомендаций

Консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере один метаанализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов, или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов, или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов, или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points — GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания. Получены комментарии со стороны врачей анестезиологов-реаниматологов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и оценки важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте ФАР (www.far.org.ru), для того чтобы лица, не участвующие в форумах, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

ПРЕЭКЛАМПСИЯ. ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Положение 1

Классификация и оценка тяжести преэклампсии и эклампсии проводится в соответствии с МКБ 10-го пересмотра.

Положение 2

Обязательными критериями постановки диагноза «Преэклампсия» являются: срок беременности, артериальная гипертензия и протеинурия. Отеки как диагностический критерий преэклампсии не учитывают.

Критерии постановки диагноза преэклампсии:

- срок беременности более 20 нед;
- артериальная гипертензия;

- протеинурия (белок в суточной порции мочи более 0,3 г/л).

Формы артериальной гипертензии при беременности

- Хроническая артериальная гипертензия: повышение **систолического артериального давления (САД)** выше **140 мм рт. ст.**, **диастолического (ДАД)** — выше **90 мм рт. ст.**, выявленное до беременности или зарегистрированное до 20-й недели беременности и сохраняющееся в течение 42 дней после родов и дольше;
- преэклампсия и эклампсия;
- хроническая артериальная гипертензия, осложненная преэклампсией;
- обусловленная беременностью артериальная гипертензия — артериальная гипертензия, впервые зарегистрированная во время беременности, без протеинурии и других признаков преэклампсии (у 15—45% беременных в дальнейшем переходит в преэклампсию).

Критерии артериальной гипертензии во время беременности

- САД выше 140 мм рт. ст., ДАД выше 90 мм рт. ст.
- ИЛИ:
- Повышение САД на 30 мм рт. ст. по сравнению с его средней величиной, зарегистрированной до 20-й недели беременности;
 - повышение ДАД на 15 мм рт. ст. по сравнению с его средней величиной, зарегистрированной до 20-й недели беременности.

Положение 3

Среди всех форм артериальной гипертензии во время беременности при преэклампсии важно своевременно оценить степень ее тяжести, что и определяет показания к родоразрешению в любом сроке беременности (в течение 24 ч).

Степень тяжести артериальной гипертензии

- Норма (для нормотоников):
САД менее или равно **140 мм рт. ст.**;
ДАД менее или равно **90 мм рт. ст.**
- Умеренная гипертензия:
САД **140—159 мм рт. ст.**,
ДАД **90—109 мм рт. ст.**

Тяжелая гипертензия:

- САД более и равно **160 мм рт. ст.**,
- ДАД более и равно **110 мм рт. ст.**

Критерии тяжести преэклампсии*

Средняя	Тяжелая
АД 140/90— 160/110 мм рт. ст.	САД более 160 мм рт. ст. ДАД более 110 мм рт. ст.
Протеинурия более 0,3 г/сут	Протеинурия более 2,0 г за 24 ч

При наличии симптомов преэклампсии:

- повышение креатинина более 90 мкмоль/л
- тромбоцитопения < 100·10⁹/л
- повышение АЛТ или АСТ
- внутрисосудистый гемолиз
- устойчивые головные боли или другие церебральные или зрительные расстройства
- устойчивая боль в эпигастриальной области
- острое повреждение легких/острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), отек легких
- задержка развития или антенатальная гибель плода

**Четкое представление о степени тяжести необходимо для определения адекватной тактики ведения, так как пролонгирование беременности возможно только при отсутствии критериев тяжелой преэклампсии.*

Важно: АСОГ в рекомендациях 2013 г. указывает на возможность постановки диагноза «тяжелая преэклампсия» при наличии артериальной гипертензии и других признаков тяжелой преэклампсии даже в случае отсутствия протеинурии.

Положение 4

Полиорганность поражения при преэклампсии определяет разнообразие клинических проявлений и осложнений. Любые клинические симптомы у беременной всегда необходимо рассматривать с точки зрения преэклампсии, а уже затем с точки зрения экстрагенитальной патологии.

Клинические проявления преэклампсии

Симптомы и симптомокомплексы

- Со стороны центральной нервной системы: головная боль, фотофобии, парестезии, фибрилляции, судороги.
- Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, гиповолемия.
- Со стороны мочевыделительной системы: олигурия, анурия, протеинурия.
- Со стороны желудочно-кишечного тракта: боли в эпигастриальной области, изжога, тошнота, рвота.
- Со стороны системы крови: тромбоцитопения, нарушения гемостаза, гемолитическая анемия.

- Со стороны плода: задержка развития, внутриутробная гипоксия, антенатальная гибель плода.

Клинические варианты реализации тяжелой преэклампсии, определяющие максимальный неблагоприятный исход

- Нарушение функции ЦНС в результате кровоизлияния в мозг.
- Нарушение дыхательной функции в результате ОРДС, отека легких, пневмония.
- Нарушение функции печени: HELLP-синдром, некроз, подкапсулярная гематома.
- Все формы синдрома ДВС (явный или неявный).
- Острая почечная недостаточность.
- Отслойка плаценты, геморрагический шок.

Симптомы и симптомокомплексы, появление которых указывает на развитие критической ситуации

- Боль в груди.
- Одышка.
- Отек легких.
- Тромбоцитопения.
- Повышение уровня печеночных трансаминаз.
- HELLP-синдром.
- Уровень креатинина более 90 мкмоль/л.
- Диастолическое АД более 110 мм рт. ст.
- Влагилищное кровотечение (любой объем).

Положение 5

Для подтверждения диагноза и объективной оценки степени тяжести преэклампсии необходимо комплексное клиничко-лабораторное, функциональное и инструментальное обследование матери и плода.

Положение 6

Диагноз «эклампсия» выставляется при развитии судорожного приступа или серии судорожных приступов у беременной с клиническими проявлениями преэклампсии при отсутствии других причин (опухоль, эпилепсия, инсульт и т.д.).

Положение 7

Эклампсия развивается на фоне преэклампсии любой степени тяжести, а не представляет собой проявление максимальной тяжести преэклампсии. В 30% случаев эклампсия развивается внезапно, без предвестников. Основными предвестниками эклампсии являются головная боль, артериальная гипертензия и судорожная готовность.

Учитывая множество причин, способных вызвать судороги во время беременности, помимо эклампсии, необходимо как можно раньше оценить неврологический статус пациентки — в первые часы после родоразрешения. Для оценки неврологического статуса у пациентки, которой проводят ИВЛ, уже с первых часов после родоразрешения отменяются миорелаксанты, наркотические и седативные препараты и оценивается время восстановления сознания. Противосудорожный эффект обеспечивается в этих условиях магния сульфата

том. Недопустимо планирование продленной ИВЛ на несколько суток в случае глубокой седации, так как в этих условиях оценка состояния ЦНС без дополнительных методов исследования крайне затруднена.

Положение 8

Поскольку этиология и патогенез преэклампсии до конца не раскрыты, в настоящее время не существует эффективных методов ее профилактики и лечения. Главным этиопатогенетическим методом лечения тяжелой преэклампсии и эклампсии остается *своевременное родоразрешение*.

Положение 9

У пациентки с клиническими проявлениями тяжелой преэклампсии основной задачей до родоразрешения является стабилизация состояния, профилактика развития осложнений (эклампсия, отслойка плаценты, HELLP-синдром, ДВС-синдром и др.), подготовка к родоразрешению. Пациентка должна находиться в отделении интенсивной терапии, курироваться акушером-гинекологом и анестезиологом-реаниматологом совместно.

Положение 10

Базовая терапия преэклампсии/эклампсии должна быть направлена на решение следующих задач:

- профилактика судорожных приступов (магния сульфат);
- гипотензивная терапия (допегит, нифедипин);
- оптимизация срока и метода родоразрешения;
- инфузионная терапия (кристаллоиды).

Противосудорожная терапия

Магния сульфат (группа А по FDA) — основной препарат для лечения тяжелой преэклампсии и профилактики развития эклампсии: риск развития эклампсии на фоне приема магния сульфата снижается на 58%.

Магния сульфат — противосудорожный препарат, и его введение нельзя прерывать только на основании снижения АД. Это препарат неотложной помощи, и его плановое применение во время беременности не предотвращает развития и прогрессирования преэклампсии.

Схема применения: 5 г в/в за 10—15 мин, затем 2 г/ч микроструйно. Терапия магния сульфатом у женщин с тяжелой преэклампсией и эклампсией должна продолжаться и не менее 48 ч после родоразрешения.

Препараты, имеющие второстепенное значение для достижения противосудорожного эффекта при эклампсии, должны использоваться только как **вспомогательные** средства и в течение короткого промежутка времени. К таковым относятся:

- **бензодиазепины:** диазепам, мидазолам (группа D по FDA);
- **барбитураты:** применение тиопентала натрия должно рассматриваться только как седация и противосудорожная терапия в условиях ИВЛ;
- **дексмедетомидин:** пациенткам, которым уже проведена интубация и которые находятся в состоянии

седации, можно вводить с начальной скоростью в/в инфузии 0,7 мкг/кг/ч; эту скорость можно постепенно корректировать в пределах 0,2—1,4 мкг/кг/ч для достижения желаемого уровня седации. Следует отметить, что дексмедетомидин — сильнодействующий препарат, следовательно, скорость инфузии указывается на 1 ч. Обычно ударная доза насыщения не требуется. Пациенткам, которым необходимо более быстрое начало седации, можно сначала вводить нагрузочную инфузию 0,5—1,0 мкг на 1 кг массы тела в течение 20 мин, т.е. начальную инфузию 1,5—3 мкг/кг/ч в течение 20 мин. Скорость начальной инфузии после нагрузочной инфузии составляет 0,4 мкг/кг/ч, в дальнейшем ее можно корректировать.

Антигипертензивная терапия

Активную антигипертензивную терапию с применением внутривенных препаратов проводят только при уровне АД выше 160/110 мм рт. ст. В прочих случаях используют только таблетированные гипотензивные препараты (метилдопа и антагонисты кальция).

Метилдопа (допегит): 500—2000 мг/сут энтерально (группа В по FDA). Это основной гипотензивный препарат при любой форме артериальной гипертензии во время беременности. Противопоказан при гепатите, печеночной недостаточности, феохромоцитоме.

Клофелин (клонидин): до 300 мкг/сут в/м или энтерально (группа С по FDA). Используют только при устойчивой артериальной гипертензии и для купирования гипертонического криза. Применение клонидина не имеет никаких преимуществ перед использованием метилдопы или β-адреноблокаторов. На ранних сроках беременности применение клонидина недопустимо, так как считается, что он способен вызывать эмбриопатию. Противопоказан при синдроме слабости синусового узла, АВ-блокаде, брадикардии у плода.

Нифедипин: 30—60 мг/сут энтерально (группа С по FDA). В настоящее время доказана безопасность применения данного блокатора кальциевых каналов во время беременности.

Нимодипин: 240 мг/сут (группа С по FDA). Используется только для купирования спазма сосудов головного мозга при ишемическом поражении и эклампсии. Противопоказан при отеке головного мозга, внутричерепной гипертензии, нарушении функции печени. Для его использования необходима верификация спазма сосудов головного мозга (доплерометрия), особенно при внутривенном введении.

В некоторых ситуациях можно применять β-адреноблокатор **атенолол** 25—100 мг/сут энтерально (группа С по FDA). Во время беременности его используют только коротким курсом при артериальной гипертензии в сочетании с тахикардией — ЧСС более 100 в мин. Противопоказан при синусовой брадикардии, брадикардии у плода, АВ-блокаде, сердечной недостаточности, obstructивных заболеваниях легких, сахарном диабете.

При развитии тяжелой гипертензии (систолическое АД более или равно 160 мм рт. ст., диастолическое АД

более или равно 110 мм рт.ст.) в настоящее время рекомендуется применение следующих препаратов:

- **урапидил** — α -адреноблокатор. Препарат противопоказан во время беременности и эффективно используется непосредственно после родоразрешения. Способ применения: 25 мг урапидила разводят до 20 мл 0,9% физиологическим раствором и вводят со скоростью 2 мг/мин по эффекту снижения АД. После введения 25 мг урапидила необходимо оценить эффект препарата и его продолжительность. Поддерживающую дозу 100 мг урапидила разводят 0,9% физиологическим раствором до 50 мл и вводят со скоростью от 4,5 мл/ч по эффекту поддержания АД на безопасном уровне.

При любом исходном уровне АД его снижение должно быть плавным в течение 2—4 ч. Если на фоне проводимой гипотензивной терапии вновь отмечается повышение АД, то это может служить поводом для пересмотра тяжести преэклампсии и даже решения вопроса о родоразрешении, а не для усиления гипотензивной терапии.

Инфузионная терапия

При проведении инфузионной терапии до родов следует ограничить объем вводимой внутривенно жидкости до 40—45 мл/ч (максимально 80 мл/ч) и отдавать предпочтение полиэлектролитным сбалансированным кристаллоидам. Применение синтетических (растворы ГЭК и модифицированного желатина) и природных (альбумин) коллоидов не имеет преимуществ перед кристаллоидами в отношении материнских и перинатальных результатов при преэклампсии/эклампсии и должно быть обусловлено только абсолютными показаниями (гиповолемия, шок, кровопотеря). Для всех синтетических коллоидов в инструкции по применению есть указание: во время беременности препарат можно использовать только тогда, когда риск применения ниже ожидаемой пользы.

Ограничительный режим инфузионной терапии применяют и после родоразрешения (исключение: HELLP-синдром, см. ниже). При любом варианте развития критического состояния в случае преэклампсии/эклампсии необходимо как можно раньше перейти к энтеральному питанию.

Катетеризация магистральных вен у пациенток с преэклампсией крайне опасна и может быть выполнена только в случае развития осложнений — декомпенсированного шока и не должна выполняться для контроля ЦВД.

Трансфузионная терапия

Применение компонентов крови регулируется приказом Минздрава России от 2 апреля 2013 г. № 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов». До родоразрешения применение компонентов крови (эритроциты, плазма, тромбоциты) должно быть ограничено и тщательно обосновано.

Необходимо учитывать, что преэклампсия и ее осложненные формы относятся к самому высокому рис-

ку массивных кровотечений в акушерстве. При оказании неотложной помощи пациенткам этой категории необходима готовность обеспечить хирургический, местный и консервативный гемостаз, интенсивную терапию массивной кровопотери (компоненты крови, факторы свертывания крови, возможность аппаратной реинфузии крови).

Поскольку снижение уровня физиологических антикоагулянтов, в частности антитромбина III, является важнейшим фактором развития и прогрессирования микротромбоза, то по возможности необходимо контролировать уровень антитромбина III в плазме крови и при снижении его уровня ниже 60% корректировать введением концентрата антитромбина III.

Показания к продленной ИВЛ при тяжелой преэклампсии и эклампсии

- Нарушение сознания любой этиологии (лекарственные препараты, отек головного мозга, нарушение кровообращения, объемный процесс, гипоксия).
- Кровоизлияние в мозг.
- Проявления коагулопатического кровотечения.
- Сочетание с шоком (геморрагическим, септическим, анафилактическим и т.д.).
- Картина острого повреждения легких или ОРДС, альвеолярный отек легких.
- Нестабильная гемодинамика (некорректируемая артериальная гипертензия более 160/110 мм рт. ст. либо, наоборот, артериальная гипотония, требующая применения вазопрессоров).
- Прогрессирующая полиорганная недостаточность (церебральная, ОРДС, ДВС-синдром, почечная, печеночная недостаточность).

При продленной ИВЛ необходимо обеспечить режим нормовентиляции и уже в первые часы после родоразрешения определить степень неврологических нарушений. На первом этапе отменяют миорелаксанты и оценивают судорожную готовность. При возможности это лучше всего сделать с помощью ЭЭГ. При ее отсутствии следующим этапом отменяются все седативные препараты за исключением магния сульфата, обеспечивающего в этих условиях противосудорожный эффект. После окончания эффекта седативных препаратов определяют уровень сознания: при неосложненном течении эклампсии элементы сознания должны появляться в течение 24 ч. Если этого не происходит при полной отмене седативных препаратов в течение 1 сут, необходимо проведение компьютерной и магнитно-резонансной томографии головного мозга. В этой ситуации ИВЛ продолжают до уточнения диагноза.

Ограничения лекарственной терапии

До родоразрешения у женщин с тяжелой преэклампсией/эклампсией **нежелательно или даже противопоказано (см. инструкции)** применение следующих препаратов:

- нейролептики (дроперидол), ГОМК;
- свежемороженая плазма, альбумин;
- синтетические коллоиды (ГЭК, желатин);

- экстракорпоральные методы (плазмаферез, гемосорбция, ультрафильтрация);
- дезагреганты;
- глюкозо-новокаиновая смесь;
- диуретики (фуросемид, маннитол);
- наркотические анальгетики (морфин, промедол);
- гепарин.

На этапе интенсивной терапии и подготовки к родоразрешению противопоказаны в связи с высоким риском развития геморрагических осложнений:

- дезагреганты (аспирин) и антикоагулянты (гепарин, НМГ);
- после родоразрешения противопоказан метилэргометрин.

Положение 11

Пациентки с тяжелой преэклампсией и ее осложненными формами должны переводиться и родоразрешаться в акушерских стационарах III группы. Вопрос о допустимости транспортировки решается индивидуально, абсолютное противопоказание к транспортировке — любое кровотечение. При решении вопроса о переводе пациентки в другой стационар необходимо исключить отслойку плаценты (УЗИ) как одно из потенциально смертельных осложнений преэклампсии.

Положение 12

Только при выявлении кровотечения из родовых путей (при подозрении или диагностике отслойки плаценты) родоразрешение проводится немедленно (в течение 30 мин после принятия решения). Таким же показанием может служить острая гипоксия плода. В остальных случаях необходимы подготовка магния сульфатом и гипотензивными препаратами и уточнение степени тяжести преэклампсии. Продолжительность подготовки определяется эффективностью проводимой терапии, состоянием пациентки и плода.

Положение 13

У беременной с клиническими проявлениями преэклампсии любой степени тяжести любое ухудшение состояния определяет показания к экстремному родоразрешению.

Экстренные (минуты) показания к родоразрешению:

- кровотечение из родовых путей, подозрение на отслойку плаценты;
- острая гипоксия плода в сроке беременности более 28 нед.

Срочное (часы) родоразрешение:

- синдром задержки развития плода II—III степени;
- выраженное маловодие;
- нарушение состояния плода, зафиксированное по данным КТГ, УЗИ;
- количество тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$ и прогрессирующее их снижение;
- прогрессирующее ухудшение функции печени и/или почек;
- постоянная головная боль и зрительные проявления;

- постоянная эпигастральная боль, тошнота или рвота;
- эклампсия;
- артериальная гипертензия, не поддающаяся коррекции.

Положение 14

При сроке беременности менее 34 нед должно быть предусмотрено проведение профилактики РДС плода глюкокортикоидами (дексаметазон, бетаметазон). Однако факт отсутствия профилактики РДС плода не может быть определяющим при наличии экстренных показаний для родоразрешения.

Положение 15

Родоразрешение через естественные родовые пути возможно при отсутствии экстренных показаний, соответствующем состоянии родовых путей («зрелая» шейка матки), компенсированном состоянии плода, возможности полноценного наблюдения и обеспеченности адекватным анестезиологическим пособием. При консервативном родоразрешении обязательно обезболивание методом эпидуральной анальгезии.

Положение 16

Во всех случаях требуется предродовая (предоперационная) подготовка в течение 2—6—24 ч на основе базовой терапии преэклампсии. Любое ухудшение состояния на фоне проводимой терапии является показанием для немедленного родоразрешения.

Положение 17

При операции кесарева сечения у женщин с преэклампсией методом выбора является регионарная (спинальная, эпидуральная) анестезия в случае отсутствия противопоказаний. При эклампсии метод выбора — общая анестезия с ИВЛ (тиопентал натрия, фентанил, ингаляционные анестетики).

Организацию работы анестезиолога-реаниматолога и оснащение операционных палат и палат интенсивной терапии проводят в соответствии с Порядком оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «анестезиология и реаниматология», утвержденному приказом Минздрава России от 15 ноября 2012 г. № 919н и Порядком оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденному приказом Минздрава России от 1 ноября 2012 г. № 572н.

Положение 18

После родоразрешения инфузию магния сульфата следует проводить в течение 48 ч для профилактики ранней послеродовой эклампсии.

Положение 19

Женщинам с тяжелой преэклампсией и эклампсией метилэргометрин противопоказан. Основной утеротоник — окситоцин. У женщин с хронической арте-

риальной гипертензией в послеродовом периоде поддерживается уровень АД не более 140/90 мм рт. ст. В послеродовом периоде обязательно проведение тромбопрофилактики.

Положение 20

После родоразрешения у женщин с тяжелой преэклампсией возможно ухудшение функции печени, развитие HELLP-синдрома, внутримозгового кровоизлияния и поздней эклампсии. Необходима готовность медперсонала к диагностике и лечению послеродовых осложнений преэклампсии.

Положение 21

Диагноз HELLP-синдрома выставляется на основании следующих признаков: **Hemolysis** — свободный гемоглобин в сыворотке и моче, **Elevated Liverenzymes** — повышение уровня АСТ, АЛТ, **Low Platelets** — тромбоцитопения. HELLP-синдром является потенциально смертельным осложнением преэклампсии (коагулопатия, некроз и разрыв печени, внутримозговая гематома). В зависимости от набора признаков выделяют полный HELLP-синдром и парциальные его формы: при отсутствии гемолитической анемии развившийся симптомокомплекс обозначают как ELLP-синдром, а при отсутствии или незначительной выраженности тромбоцитопении — HEL-синдром. Тромбоцитопения — обязательное условие для диагноза «HELLP-синдром».

Оценка тяжести HELLP-синдрома не имеет практического значения; как только на фоне преэклампсии выявлены минимальные признаки HELLP-синдрома, необходима активная тактика — родоразрешение и проведение интенсивной терапии.

Положение 22

Для диагностики гемолиза, помимо визуальной картины сыворотки крови, необходимо обнаружение обломков эритроцитов — шизоцитов в мазке крови.

Положение 23

Только своевременное родоразрешение может предотвратить прогрессирование HELLP-синдрома, но его развитие возможно и в ближайшем послеродовом периоде. Как правило, манифестация клинической картины (гемолиз, печеночная недостаточность, тромбоцитопения) происходит уже в первые часы после родоразрешения, и необходима готовность медперсонала к резкому ухудшению состояния пациенток непосредственно после родоразрешения.

Положение 24

Оперативное родоразрешение женщин с HELLP-синдромом проводят в условиях общей анестезии ввиду выраженной тромбоцитопении.

Положение 25

Применение кортикостероидов не предотвращает развитие и прогрессирование HELLP-синдрома, но может повлиять на степень тромбоцитопении и подготов-

ку легких плода. Препараты назначают при количестве тромбоцитов менее 50⁹/л: бетаметазон 12 мг через 24 ч, дексаметазон 6 мг через 12 ч или режим большой дозы дексаметазона — 10 мг через 12 ч.

Лечение массивного внутрисосудистого гемолиза

При установлении диагноза массивного внутрисосудистого гемолиза (свободный гемоглобин в крови и моче) и отсутствии возможности немедленного проведения гемодиализа консервативная тактика может обеспечить сохранение функции почек. В зависимости от клинической картины возможно несколько вариантов подобного лечения.

При сохраненном диурезе (более 0,5 мл/кг/ч)

При выраженном метаболическом ацидозе при pH менее 7,2 начинают введение 4% гидрокарбоната натрия 100—200 мл для предотвращения образования солянокислого гематина в просвете канальцев почек.

Внутривенное введение сбалансированных кристаллоидов из расчета 60—80 мл на 1 кг массы тела со скоростью до 1000 мл/ч.

Параллельно проводят стимуляцию диуреза салуретиками — фуросемид 20—40 мг дробно внутривенно для поддержания темпа диуреза до 150—200 мл/ч.

Индикатором эффективности проводимой терапии является снижение уровня свободного гемоглобина в крови и моче. На фоне объемной инфузионной терапии может ухудшаться течение преэклампсии, но эта тактика позволит избежать формирования острого канальцевого некроза и ОПН.

При олигурии

Необходимо ограничить объем вводимой жидкости до 600 мл/сут и начинать почечную заместительную терапию (гемофильтрация, гемодиализ) при подтверждении почечной недостаточности, а именно:

- темп диуреза менее 0,5 мл/кг/ч в течение 6 ч после начала инфузионной терапии, стабилизации АД и стимуляции диуреза 100 мг фуросемида;
- нарастание уровня креатинина сыворотки в 1,5 раза, **либо** снижение клубочковой фильтрации >25%, **либо** развитие почечной дисфункции и недостаточности стадии I или F по классификации RIFLE или II—III стадии по классификации AKIN.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2002; 1: 67—75.
2. Ahonen J., Nuutila M. HELLP syndrome—severe complication during pregnancy. *Duodecim.* 2012; 128 (6): 569—77.
3. Barton J.R., Sibai B.M. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet. and Gynecol.* 2008; 112 (2, Pt 1): 359—72.
4. Bellamy L., Casas J.P., Hingorani A.D., Williams D.J. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *Br. Med. J.* 2007; 335 (7627): 974.
5. Beucher G., Simonet T., Dreyfus M. Management of the HELLP syndrome. *Gynecol. Obstetr. Fertil.* 2008; 36 (12): 1175—90.
6. Chestnut D.H., Wong C.A., Tsen L.C. et al. *Chestnut's Obstetric Anesthesia: Principles and Practice.* 5th ed. Elsevier Science; 2014.
7. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion no. 514:

- emergent therapy for acute-onset, severe hypertension with pre-eclampsia or eclampsia. *Obstet. and Gynecol.* 2011; 118 (6): 1465—8.
8. *Critical Care Obstetrics*. 5th ed. / Eds B.G. Saade, M. Foley, J. Phelan, G. Dildy Blackwell Publishing Ltd.; 2010.
 9. Dennis A.T. Management of pre-eclampsia: issues for anaesthetists. *Anaesthesia*. 2012; 67 (9): 1009—20.
 10. Diemunsch P., Langer B., Noll E.; Collège national des gynécologues obstétriciens; Société française de médecine périnatale; Société française de néonatalogie; Société française de anesthésie et de réanimation. [Intrahospital management of women with preeclampsia]. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 2010; 29 (4): e51—8.
 11. Doyle L.W., Crowther C.A., Middleton P., Marret S., Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 1: CD004661.
 12. Duley L., Gülmezoglu A.M., Henderson-Smart D.J., Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 11: CD000025.
 13. Duley L., Henderson-Smart D.J., Walker G.J., Chou D. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 12: CD000127.
 14. Duley L., Henderson-Smart D.J., Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 3: CD001449.
 15. Duley L. Pre-eclampsia, eclampsia, and hypertension. *Clin. Evid (Online)*. 2011; pii: 1402.
 16. Grill S., Rusterholz C., Zanetti-Dällenbach R., Tercanli S., Holzgreve W., Hahn S. et al. Potential markers of preeclampsia — a review. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2009; 7: 70.
 17. Haram K., Svendsen E., Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009; 9: 8.
 18. *Harwood-Nuss' clinical practice of Emergency Medicine* / Eds A.B. Wolfson, G.W. Hendey et al. 5th ed. 2010.
 19. Hawfield A., Freedman B.I. Pre-eclampsia: the pivotal role of the placenta in its pathophysiology and markers for early detection. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2009; 3 (1): 65—73.
 20. Head B.B., Owen J., Vincent R.D., Shih G. et al. A randomized trial of intrapartum analgesia in women with severe preeclampsia. *Obstet. and Gynecol.* 2002; 99 (3): 452—7.
 21. *High Risk Pregnancy. Management Options* / Eds D.K. James, P.J. Steer et al. 4th ed. Mosby Elsevier Inc.; 2011.
 22. Hofmeyr G.J., Mlokoti Z., Nikodem V.C., Mangesi L., Ferreira S., Singata M. et al. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders is not associated with changes in platelet count, urate, and urinary protein: a randomized control trial. *Hypertens. Pregnancy*. 2008; 27 (3): 299—304. WHO Calcium Supplementation for the Prevention of Pre-eclampsia Trial Group.
 23. *Hypertensive disorders of pregnancy: pre-eclampsia, eclampsia*. Philadelphia (PA): Intracorp; 2005.
 24. *Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine* / Eds R.S. Irwin, J.M. Rippe. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
 25. Karnad D.R., Guntupalli K.K. Neurologic disorders in pregnancy. *Crit. Care Med.* 2005; 33 (10): 362—71.
 26. Lagunes-Espinosa A.L., Ríos-Castillo B., Peralta-Pedrero M.L., del Rocío Cruz-Cruz P., Sánchez-Ambrós S., Sánchez-Santana J.R. et al. Clinical guideline for detection and diagnosis of hypertensive pregnancy disease. *Rev. Med. Inst. Seguro Soc.* 2011; 49 (2): 213—24.
 27. Lee N.M., Brady C.W. Liver disease in pregnancy. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15 (8): 897—906.
 28. Lo J.O., Mission J.F., Caughey A.B. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2013; 25 (2): 124—32.
 29. Machado S., Figueiredo N., Borges A., São José Pais M., Freitas L., Moura P. et al. Acute kidney injury in pregnancy: a clinical challenge. *J. Nephrol.* 2012; 25 (1): 19—30.
 30. Magee L., von Dadelszen P. Prevention and treatment of postpartum hypertension. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 4: CD004351.
 31. Magee L.A., Helewa M., Moutquin J.M., von Dadelszen P., Hypertension Guideline Committee, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Diagnosis and classification. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2008; 30 (3, Suppl 1: *Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy*): S9—15.
 32. McCoy S., Baldwin K. Pharmacotherapeutic options for the treatment of pre-eclampsia. *Am. J. Hlth Syst. Pharm.* 2009; 66 (4): 337—44.
 33. Meads C.A., Clossen J.S., Meher S., Juarez-Garcia A., ter Riet G., Duley L. et al. Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Hlth Technol. Assess.* 2008; 12 (6): iii-iv: 1—270.
 34. Mihiu D., Costin N., Mihiu C.M., Seicean A., Ciortea R. HELLP syndrome — a multisystemic disorder. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 200; 16 (4): 419—24.
 35. Miller R.D. et al. *Miller's Anesthesia*. 7 ed. Elsevier Science; 2009; Vol. 1—2.
 36. Milne F., Redman C., Walker J., Baker P., Bradley J., Cooper C. et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *Br. Med. J.* 2005; 330 (7491): 576—80.
 37. *National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy*. London: RCOG Press; 2010.
 38. *Obstetric Intensive Care Manual* / Eds M.R. Foley, T.H. Strong, T.J. Garite. 3rd ed. McGraw-Hill Comp.; 2011.
 39. *Obstetric Intensive Care Manual* / Eds M.R. Foley T.H. Strong, T.J. Garite. 3rd ed. McGraw-Hill Comp; 2011.
 40. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies* / Eds S.G. Gabbe et al. 6th ed. Saunders Elsevier; 2012.
 41. Palei A.C., Spradley F.T., Warrington J.P., George E.M., Granger J.P. Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013; 208 (3): 224—33.
 42. Pettit F., Brown M.A. The management of pre-eclampsia: what we think we know. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2012; 160 (1): 6—12.
 43. Podymow T., August P. Update on the use of antihypertensive. *Drugs Pregnancy Hypertens.* 2008; 51: 960.
 44. Pottecher T. Societe Francaise d'Anesthesie et de Reanimation; Societe Francaise de Medicine Perinatale; Societe Francaise de Pediatrie; College National des Gynecologues Obstetriciens Francais. Resuscitation in severe forms of pre-eclampsia. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 2001; 30 (2): 121—32.
 45. Publications Committee, Society for Maternal-Fetal Medicine, Sibai B.M. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 205 (3): 191—8.
 46. *Queenan's Management of High-Risk Pregnancy: An Evidence-Based Approach*. 6th ed. Eds J.T. Queenan, C.Y. Spong, Ch.J. Lockwood-Wiley. 2012.
 47. Rath W., Fischer T. The diagnosis and treatment of hypertensive disorders of pregnancy: new findings for antenatal and inpatient care. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2009; 106 (45): 733—8.
 48. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 183 (1): S1—22.
 49. Roberts J.M., Pearson G.D., Cutler J.A., Lindheimer M.D. National Heart Lung and Blood Institute. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertens. Pregnancy*. 2003; 22 (2): 109—27.
 50. *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice* / Eds J.A. Marx, R.S. Hockberger, R.M. Walls, J.G. Adams et al. 7th ed. Mosby Elsevier Inc.; 2010.
 51. Rozenberg P. Magnesium sulphate prophylaxis in preeclampsia. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2006; 34 (1): 54—9.
 52. *Shnider and Levinson's anesthesia for obstetrics*. 5th ed / Eds M. Suresh et al. Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
 53. Sibai B.M. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet. and Gynecol.* 2005; 105 (2): 402—10.
 54. Simon J., Gray A., Duley L. Magpie Trial Collaborative Group. Cost-effectiveness of prophylactic magnesium sulphate for 9996 women with pre-eclampsia from 33 countries: economic evaluation of the Magpie Trial. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2006; 113 (2): 144—51.
 55. Szczepaniak-Chichel L., Tykarski A. Treatment of arterial hypertension in pregnancy in relation to current guidelines of the Polish Society of Arterial Hypertension from 2011. *Ginekol. Pol.* 2012; 83 (10): 778—83.
 56. Vincent J.-L., Abraham E. et al. *Textbook of Critical Care*. 6th ed. Elsevier Saunders; 2011.
 57. Tuffnell D.J., Shennan A.H., Waugh J.J., Walker J.J. *The Management of Severe Pre-eclampsia/eclampsia*. London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2006.
 58. Tukur J. The use of magnesium sulphate for the treatment of severe pre-eclampsia and eclampsia. *Ann. Afr. Med.* 2009; 8 (2): 76—80.
 59. Uzan J., Carbonnel M., Piconne O., Asmar R., Ayoubi J.M. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc. Hlth Risk Manag.* 2011; 7: 467—74.
 60. *WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia*. Geneva: World Health Organization; 2011.
 61. Woudstra D.M., Chandra S., Hofmeyr G.J., Dowswell T. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 9: CD008148.

II ПРЕМИЯ В ОБЛАСТИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

для физических и юридических лиц



ПЕРВЫЕ ЛИЦА

А если не ВЫ, то КТО?

НОМИНАЦИИ:

- > ПЕРСОНА ГОДА
- > ТЕХНОЛОГИЯ ГОДА
- > ОТКРЫТИЕ ГОДА
- > ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
ПРОЕКТ ГОДА

ТЕЛЕФОН ОРГКОМИТЕТА: +7 (495) 921 3523
САЙТ: ПЕРВЫЕ-ЛИЦА.РФ, PERVIE-LITSA.RU
ПОЧТА: INFO@PERVIE-LITSA.RU

ПРИГЛАШАЕМ К УЧАСТИЮ

(Прием заявок до 15 июня 2015 г.)

Учредители Премии:



ОБЩЕСТВО
ПО РАЗВИТИЮ
МЕДИЦИНЫ И
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
НЕКОММЕРЧЕСКОЕ
ПАРТНЕРСТВО

Организационный комитет:



