

На правах рукописи

КУЗНЕЦОВ АНТОН СЕРГЕЕВИЧ

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ
И ЛЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ
РЕТРОХОРИАЛЬНЫХ ГЕМАТОМАХ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2020 г

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Игнатко Ирина Владимировна

Официальные оппоненты:

Ордянец Ирина Михайловна - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, медицинский институт, кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, профессор кафедры

Сичинава Лали Григорьевна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета, профессор кафедры

Ведущая организация – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Защита диссертации состоится « 14 » декабря 2020 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.03 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая дом 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте организации www.sechenov.ru

Автореферат разослан « ___ » _____ 2020 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.001.03
доктор медицинских наук,
профессор



Семиков Василий Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Современные достижения биологии клетки и молекулярной биологии, открытие генетических и постгеномных (метаболических, протеомных, липидных и др.) механизмов регуляции развития и жизнедеятельности эмбриона/плода дают возможность раскрыть закономерности физиологических процессов на протяжении различных периодов жизни человека, начиная с антенатального. При этом актуальность ряда серьезных акушерских осложнений, называемых в научной литературе «большими акушерскими синдромами», имеющих высокую медико-социальную значимость, предопределяющих репродуктивные потери и неблагоприятные материнские и перинатальные исходы остается очевидной (Игнатко И.В., Стрижаков А.Н., 2018; Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., 2017). Решение вопроса синдрома потери плода не теряет своей важности в связи с тенденцией к возрастанию частоты данной патологии в России и в мире (15-27%), увеличению доли сверхранных и ранних преждевременных родов, числа соматически и репродуктивно отягощенных женщин и супружеских пар с привычным невынашиванием беременности (Стрижаков А.Н., 2012). Медицинская и социальная значимость проблемы невынашивания беременности, влияние ее на показатели перинатальной заболеваемости и смертности и репродуктивное здоровье женщин ставит научные исследования в этой области в ряд важнейших задач современной фундаментальной и клинической медицины (Мартиросян Н.Т., 2010; Торчинов А.М., Умаханова М.М. и соавт., 2013; Стрижаков А.Н. и соавт., 2011, 2013; Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., 2018; Page J.M., Silver R.M., 2016; Soldo V., Cutura N., Zamurovic M., 2013; Carp G.J.A., 2017). Симптомы угрожающего выкидыша развиваются у 25% беременных, т.е. практически у каждой четвертой беременной женщины, при этом у 13-16,7% они сопровождаются формированием ретрохориальных гематом, приводящих, в свою очередь, к нарушениям нормальных процессов имплантации, трофобластической инвазии, формирования маточно-плацентарного гемодинамического компартмента (Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., 2012; Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Добрецова Т.А., 2016; Кузнецова Н.Б., 2017). Однако в связи с частым выявлением ретрохориальной гематомы при проведении эхографического исследования в ранние сроки гестации остается нерешенным вопрос о ее прогностической и диагностической значимости, а также особенности клинической эволюции гематомы, влияние на течение беременности и перинатальные исходы. Существуют контрарные точки зрения о вкладе ретрохориальной гематомы в частоту репродуктивных

потерь, преждевременных родов, плацентарной недостаточности, антенатальной гибели плода (Кирющенко П. А., Белоусов Д. М., Александрина О. С., Алексеева М. С., 2010; Буштырева И.О., Кузнецова Н.Б. 2015; Бицадзе В.О. и соавт, 2018). Безусловно, в определении исхода беременности, помимо локальных внутриматочных кровоизлияний, играют роль системный и локальный воспалительный ответ, тромбофилические состояния (наследственно обусловленные или приобретенные), эндотелиальная дисфункция, цитокиновая дисфункция, нарушенный синтез факторов роста (Мартиросян Н.Т., 2012; Стрижаков А.Н. и соавт, 2013; Макацария А.Д., Червенак Ф.А., Бицадзе В.О., 2018). Соответственно, определение данных маркеров, наряду с клинико-анамнестическим статусом пациентки, помогает стратифицировать риск самопроизвольного прерывания беременности, сверхранных преждевременных родов, антенатальной гибели плода. Особую клиническую значимость имеют повторяющиеся хориодецидуальные кровотечения с рецидивирующим формированием РХГ. Даже возникновение РХГ в ранние сроки гестации повышает риск развития истмико-цервикальной недостаточности в 2,6 раз; задержки роста плода в 4 раза, преждевременных родов в 4 раза, родоразрешения путем кесарева сечения – в 2,8 раз (Кузнецова Н.Б., 2017). В то же время, повторное возникновение РХГ во втором и третьем триместрах гестации, является еще более неблагоприятным фактором в отношении прерывания беременности и плацентоассоциированных осложнений, обуславливающим высокую частоту репродуктивных и перинатальных потерь (Панина О.Б., Сичинава Л.Г., Ларина Е.Б., 2018). Рецидивирующие ретрохориальные гематомы значительно повышают риск преждевременных родов, особенно в сроки до 28 недель (Leitich H., Bodner-Adler B., Brunbauer M., 2003; Goldenberg R.L., Iams J.D., Mercer B.M., 2000).

Однако до настоящего времени, в отечественной и зарубежной литературе отсутствуют исследования, посвященные изучению этиологии, патогенетическим особенностям, клинической картине и исходам рецидивирующих РХГ. В связи с этим, изучение диагностической и прогностической значимости повторяющихся хориодецидуальных кровотечений является актуальной проблемой современного акушерства, решение которой позволит снизить частоту репродуктивных потерь, перинатальную заболеваемость и летальность.

Цель исследования. Разработка дифференцированного подхода к акушерской тактике при рецидивирующих ретрохориальных гематомах с целью снижения перинатальных потерь и перинатальной заболеваемости.

Задачи исследования:

1. оценить клинико-анамнестические факторы риска рецидива ретрохориальной гематомы;
2. изучить особенности эхографических параметров развития эмбриона и плода во время беременности при формировании и рецидивировании ретрохориальной гематомы;
3. определить особенности гемодинамики в системе мать-плацента-плод при наличии рецидивирующей ретрохориальной гематомы, а также выявить влияние гематомы на маточно-плацентарный, плодово-плацентарный и плодовый кровотоки;
4. установить взаимосвязь уровня маркеров плацентации (РАРР-А, β -ХГЧ) в I триместре с особенностями клинического течения беременности и исхода родов у пациенток с наличием рецидивирующей ретрохориальной гематомы;
5. определить роль инфекционного фактора в генезе персистенции ретрохориальных гематом, и значение инфицирования в исходах беременности и развитии перинатальных осложнений;
6. изучить влияние нарушений гемостаза беременной в течении и исходах беременности при наличии рецидивирующей ретрохориальной гематомы;
7. разработать алгоритм обследования и ведения беременных с рецидивирующими ретрохориальными гематомами с учетом данных клинико-лабораторного и инструментального исследований для снижения частоты потерь беременности, перинатальной заболеваемости и смертности.

Научная новизна

Впервые в мировой и отечественной практике проведен комплексный клинико-лабораторный и инструментальный анализ особенностей течения беременности, данных эхографии и доплерометрии, биохимических, иммунологических и инфекционно-воспалительных показателей состояния системы мать-плацента-плод при рецидивирующих внутриматочных (ретрохориальных) гематомах, являющихся одной из основных причин репродуктивных потерь, ранних преждевременных родов, высокой перинатальной заболеваемости и летальности. Впервые установлена значимость иммуно-воспалительных факторов в генезе вторичных осложнений при рецидивировании РХГ. Определены основные изменения гемостазиологических, тромбогеморрагических показателей, требующих проведения корректирующей терапии.

Практическая значимость

Разработанный на основании анализа результатов исследования алгоритм дифференцированного подхода к акушерской тактике позволил оптимизировать и персонализировать принципы и подходы к ведению беременности с рецидивирующими ретрохориальными гематомами и высоким риском репродуктивных потерь, ранних и сверхранних преждевременных родов. Разработанный подход позволил снизить частоту самопроизвольного прерывания и недонашивания беременности, плацентарной недостаточности, СЗРП, оперативного родоразрешения, перинатальной заболеваемости и смертности.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Можно выделить 2 клинико-патогенетических варианта РХГ: спорадические РХГ ранних сроков гестации и рецидивирующие. Спорадические РХГ ранних сроков следует рассматривать как вариант нормы (лакунарная инвазия трофобласта) при небольшом объеме, нормальном клиническом течении беременности, самопроизвольно наступившей беременности у здоровой соматически и репродуктивно женщины 20-35 лет, без сопутствующей эхографической патологии и нарушений кровотока. В остальных клинических ситуациях при наличии указанных факторов риска – РХГ повышает частоту осложнений беременности и репродуктивных потерь.
2. В отличие от гематомы, выявленной только в ранние сроки (до 10 нед) гестации, повторяющиеся маточно-плацентарные кровоизлияния, существенно нарушают процессы плацентации, приводя к значимому повышению риска ранних преждевременных родов [OR= 9,344: 95% CI 1,180-73,976], плацентарной недостаточности [OR= 5,625: 95% CI 2,452-12,906], в том числе декомпенсированной, ante- и интранатальных потерь [RR= 1,825: 95% CI 1,596-2,086].
3. Рецидивирующие РХГ, возникающие повторно на протяжении I-II триместров, могут иметь разную локализацию, степень организации – это всегда патологический вариант плацентации и должны рассматриваться как грозное осложнение беременности.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты исследования и разработанные на их основании рекомендации по тактике ведения и родоразрешения внедрены в учебный процесс на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии ИКМ ФГАОУ ВО Первого МГМУ им И.М. Сеченова (заведующий кафедрой - академик РАН, профессор А.Н. Стрижаков) в виде лекций и учебно-методических пособий для студентов, интернов и

клинических ординаторов, а также в практическую работу родильного дома ГКБ имени С.С. Юдина г. Москвы (главный врач – к.м.н. О.В. Папышева).

Апробация материалов исследования.

Материалы диссертации представлены на XI (2017, Россия, г. Москва) и XII (2018, Россия, г. Москва) Международных конгрессах по репродуктивной медицине; XXX Юбилейном международном конгрессе с курсом эндоскопии "Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний" (2017, Россия, г. Москва); XVIII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (2017, Россия, г. Москва); 1th Maternal Fetal Neonatal Medicine - UK, London 24-26 April 2017, Международного конгресса по репродуктивной медицине, 16-19 января 2018 г – Россия, Москва; XXXI международный конгресс с курсом эндоскопии "Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний", 5-8 июня 2018 - Россия, Москва; XXVI European congress perinatal medicine (ECPM), Россия, г. Санкт-Петербург, 5-8 сентября 2018; XIX Всероссийского научно-образовательного форума "Мать и Дитя - 2018" Россия, г. Москва, 2018; XX Всероссийского научно-образовательного форума "Мать и Дитя - 2019" Россия, г. Москва, 2019.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 14.01.01 «Акушерство и гинекология», формуле специальности: совершенствование медицинской помощи беременным женщинам, их плодам и новорожденным, что способствует улучшению здоровья популяции, снижению числа гинекологических заболеваний, улучшению качества жизни женщины и повышению ее работоспособности; области исследований: 1. физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины; 3. разработка и совершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, оптимизация диспансеризации беременных.

Личный вклад автора. Автор принимал непосредственное участие в выборе направления исследования, разработке дизайна, определении цели и задач исследования, лично провел 90% случаев ведения беременных с ретрохориальной гематомой в условиях стационара и все случаи беременных, включенных в контрольную группу, с последующим амбулаторным консультированием до родоразрешения или прегравидарным консультированием. Автором осуществлялись: забор, подготовка, хранение биологического материала для проведения иммунологических, скрининговых биохимических, гистологических и бактериологических исследований.

Статистическая обработка полученных данных проведена автором лично, анализ полученных результатов проведен самостоятельно.

Публикации по материалам исследования. По теме диссертации опубликовано 26 научных работ, отражающих содержание диссертации, 5 из которых – статьи в журналах международной базы цитирования Scopus, и 8 - в журналах, включенных в перечень ведущих периодических изданий ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа построена традиционно, изложена на 190 страницах машинописного текста, иллюстрирована 24 таблицами и 14 рисунками, состоит из введения, 4-х глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 189 источников, представленных 69 отечественными и 120 зарубежными авторами.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Клиническая характеристика обследованных беременных и методы исследования.

Для выполнения задач, поставленных в работе, проведено проспективное продольное комплексное клиническое, лабораторное и функциональное обследование 219 женщин, а также выполнен подробный анализ исходов гестации. Выполнение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Все пациентки подписывали информированное согласие на участие в клиническом исследовании. В качестве оптимального варианта дизайна исследования, проводимого с целью разработки дифференцированного подхода к акушерской тактике при рецидивирующих ретрохориальных гематомах, выбрано когортное проспективное исследование по типу случай-контроль. В исследование, проводимое в 2 этапа, было включено 219 беременных в сроки с 6 недель гестации и до родоразрешения. На 1 этапе нами было выделено 3 группы женщин, на основании результатов клинического обследования и данных УЗИ: 104 беременных женщины с рецидивирующей ретрохориальной гематомой (*основная группа*), 80 беременных с ретрохориальной гематомой, проявлявшейся только на ранних сроках беременности (6-12 недель включительно) (*группа сравнения*) и 35 проспективно обследованных пациенток с неосложнённой беременностью, не имеющих значимой экстрагенитальной патологии и отягощенных факторов акушерско-гинекологического анамнеза (*контрольная группа*). Формирование основной группы и группы сравнения проводили по определенным критериям.

На 2 этапе из 104 беременных с рецидивирующей ретрохориальной гематомой нами были выделены 2 группы: *группа А* и *группа Б*. В *группу А*

были включены 54 женщины в сроки гестации 20-40 недель, беременность у которых была проведена на основании полученных данных комплексного клинико-лабораторного и эхографического обследования, с применением персонализированного подхода в зависимости от превалирующего и сопутствующих этиопатогенетических факторов с обязательным оформлением письменного информированного согласия пациенток. *Группу Б* составили 50 беременных с рецидивированием РХГ, также обследованных согласно выработанному дизайну с применением всех методов, но беременность у которых велась согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. N 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)" (с изменениями и дополнениями) и принятым Клиническим рекомендациям. Дизайн исследования составлен на основании анализа построения зарубежных исследований, что дает возможность в последующем провести мультицентровой многофакторный анализ для установления причин, факторов риска, особенностей патогенеза и клинического значения формирования и рецидивирования ретрохориальной гематомы, материнских и перинатальных исходов. *Критериями включения* являлись: одноплодная беременность, живой плод, информированное согласие женщин на участие в исследовании. *Критериями исключения* являлись: многоплодная беременность, наркотическая и алкогольная зависимости, подтвержденный аномальный кариотип при проведении биопсии хориона, выраженный языковой барьер с нерезидентами, грубые множественные пороки развития плода, злокачественные новообразования (впервые выявленные во время беременности или установленные до беременности), суб- и декомпенсированный сахарный диабет, тяжелая соматическая патология, отказ пациенток от участия в исследовании.

В группе с рецидивирующей ретрохориальной гематомой средней возраст беременных составил $30,32 \pm 2,5$ (от 25 до 39 лет); в группе сравнения - $29,72 \pm 2,5$ (от 24 до 40 лет); в контрольной группе - $28,33 \pm 2,5$ (от 24 до 38 лет), то есть по возрастному признаку исследуемые группы были сопоставимы. Общее количество пациенток основной группы с отягощенным гинекологическим анамнезом составило 66 (63,5%), из них с сочетанной патологией - 34 (51,5%). В группе сравнения общее число составило 13 (16,25%), с сочетанной патологией - 7 (8,75%). В контрольной группе - 5 (42,8%) и 1 (2,86%) соответственно. Инфекции половой системы, включая и нарушения влагалищного биоценоза, фигурировали в анамнезе только основной группы - 40 (38,4%), причем прегравидарная подготовка, эрадикация

патогенной микрофлоры и восстановление нормального биоценоза влагалища была проведена лишь у 7 (17,5%) из 40 женщин. Фактор отягощенности гинекологического анамнеза является одним из наиболее значимых у пациенток с рецидивирующей гематомой [RR - 1,922; 95% CI 1,541-2,394], даже по сравнению с беременными при диагностировании гематомы только в ранние сроки [RR – 2,31; 95% CI 1,758-3,031].

Экстрагенитальная патология женщин играет немаловажную роль в течение беременности. Нами выявлено, что общая соматическая отягощенность была выше среди женщин с рецидивирующей ретрохориальной гематомой (в 1,32 раза) [RR - 1,382; 95% CI 1,032-1,849] причем частота заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе артериальной гипертензии была в 2,3 раза выше, чем в группе сравнения.

В гинекологическом анамнезе основной группы выделяется первичное или вторичное бесплодие (22 (21,15%)), в этой же группе было 10 (9,6%) пациенток с неудачными (от 1-3) попытками ЭКО. В группе сравнения пациенток с бесплодием было в 2,1 раза меньше (8 (10,0%)) и всего 2 (2,5%) пациентки с неудачными попытками ЭКО в анамнезе. В контрольной группе у всех пациенток беременность наступила самостоятельно.

Большинство женщин основной группы были первородящими (60 (57,7%)), при этом первобеременными были только 22 (21,2%), а повторобеременными - 82 (78,8%), повторнородящими - 44 (42,3%). Предыдущие беременности и роды закончились благополучно своевременными родами через естественные родовые пути у 31 (70,5%) из 44 женщин основной группы, у 22 (78,6%) женщин из 28 пациенток группы сравнения, у 19 (95,0%) женщин из 20 пациенток контрольной группы.

Настоящая беременность протекала с осложнениями у всех беременных основной группы. Причем наиболее частым осложнением в первой половине беременности была угроза прерывания беременности и во II-III - угроза преждевременных родов. При этом госпитализации по поводу угрожающего или начавшегося выкидыша и угрожающих ПР были в I триместре у 64 (61,5%), во II – у 72 (69,2%), в III - у 40 (38,46%) беременных соответственно, 2 и более раз за беременность – 56 (53,85%) женщин. У всех женщин основной группы при УЗИ были диагностированы РХГ различной локализации и объема (рис.1).

В группе сравнения эти же показатели составили в I триместре 20 (25,0%), II - 18 (22,5%), III - 10 (12,5%) соответственно. Таким образом, несмотря на выявленную при УЗИ ретрохориальную гематому в сроки до 8-9 недель беременности, клиническая картина угрожающего прерывания, потребовавшая госпитализации в гинекологический стационар, отмечалась значительно реже, чем у женщин основной группы (в 2,46 раз в I триместре, в 3,08 раза – во II

различные сроки проводилась у 43 (41,3%) женщин, терапия гестагенами проводилась у всех 104 женщин основной группы, профилактика РДС плода кортикостероидами проводилась в 36 (34,6%) наблюдениях. Неонатальные потери составили 3 (2,88%), а общие репродуктивные – 10 (9,6%). Самопроизвольные роды произошли у 76 (73,1%), оперативное родоразрешение путем кесарева сечения было проведено у 28 (26,9%). Средний срок родов в основной группе составил 35,4 недель, в группе сравнения - 37,6 недель, в контрольной группе составил 39,1 недель. Средняя масса новорожденных составила в основной группе 2252±434 г, в группе сравнения - 2784±322 г, в контрольной группе - 3325±285 г. Средняя оценка по шкале Апгар составила 7,1±0,3 балла в основной группе, в группе сравнения - 7,8±0,4 балла, в контрольной группе - 8,2±0,2 балла.

Сравнение особенностей и осложнений течения второй половины беременности у обследованных женщин приведено в таблице 1.

Таблица 1.

Особенности и осложнения течения второй половины беременности у обследованных беременных с ретрохориальной гематомой.

Осложнение беременности	Основная группа (рецивирующая ретрохориальная гематома) (n=104)	Группа сравнения (гематома только в ранние сроки) (n=80)	p
Угрожающие преждевременные роды	43 (41,3%)	22 (27,5%)	0,050
Преждевременные роды до 28 нед	11 (10,6%)	1 (1,3%)	0,006
Преждевременные роды до 36 нед	17 (16,3%)	5 (6,3%)	0,031
Истмико-цервикальная недостаточность	17 (16,3%)	4 (5,0%)	0,013
СЗРП	26 (25%)	4 (5,0%)	<0,001
Гемодинамические нарушения в системе мать-плацента-плод	24 (23,1%)	4 (5,0%)	<0,001
Декомпенсированная ПН	5 (4,8%)	0	0,047
Патология амниона	25 (24,0%)	6 (7,5%)	0,003
Эхографические признаки ВУИ	23 (22,1%)	2 (2,5%)	<0,001
Умеренная преэклампсия	12 (11,5%)	8 (33,75%)	0,739
Тяжелая преэклампсия	2 (1,9%)	0	0,213
Гестационный СД	3 (2,88%)	0	0,089

Продолжение таблицы 1.

Инфекции половых путей	67 (64,4%)	28 (10,0%)	<0,001
Пиелонефрит	7 (6,7%)	2 (2,5%)	0,172
Анемия	21 (20,2%)	14 (17,5%)	0,644
Преждевременный разрыв плодных оболочек	23 (22,1%)	5 (6,3%)	0,002
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	7 (6,7%)	0	0,018
Анте-и интранатальные потери	7 (6,7%)	0	0,018
Кесарево сечение	28 (26,9%)	12 (15,0%)	0,049
Самопроизвольные роды	76 (73,1%)	68 (85,0%)	0,049
Неонатальная летальность	3 (2,9%)	0	0,126

Помимо общеклинического обследования беременных всех групп, ультразвукового и доплерометрического исследований проводился ряд специальных лабораторных исследований, позволяющих уточнить генез РХГ и определить возможную тактику ведения пациенток.

К ним относились:

- исследование гемостаза (МНО, антитромбин 3, протеин С, гомоцистеин, Д-димер, фибриноген, ТВ, ПТИ, РКМФ) и исследование на генетические маркеры тромбофилии; определяли параметры тромбодинамики (время задержки свертывания (T lag), скорость роста сгустка, плотность и размеры сгустка, время образования спонтанных сгустков (T sp));
- Определение генетических полиморфизмов наследственной тромбофилии: F2: 20210 G>A, F5: 1691 G>A (Arg506Gln), FGB: -455 G>A, MTHFR: 677 C>T (Ala222Val), SERPINE1 (PAI-1): -675 5G>4G, ITGB3: 1565 T>C (Leu33Pro) проводили с помощью набора реагентов «ПФ-биочип (Фибр)» для анализа генетической предрасположенности к развитию осложнений при беременности. Образцы ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови фенольным методом. Анализ образцов ДНК включал в себя следующие этапы: проведение первого раунда мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР), проведение второго раунда мультиплексной ПЦР, гибридизацию меченого продукта на микрочипе и интерпретацию результатов гибридизации с помощью программного обеспечения «Imageware» («Биочип-ИМБ», Россия);

- оценка иммунологического и инфекционного статуса беременной (серологическое исследование крови на TORCH-инфекции, бактериоскопическое и бактериологическое исследования влагалищного и цервикального содержимого, при наличии других очагов хронической и острой инфекции – верификация возбудителя, степени обсемененности и чувствительности к антибактериальным препаратам); количественной оценки вагинальной микрофлоры методом ПЦР в формате Real-time (тест «Флороценоз», включающий 5 тестов: на аэробы, Candida spp., БВ, микоплазмы и NCMT (N.gonorrhoeae, C.trachomatis, M.genitalium, T.vaginalis); ПЦР-исследование на ВПЧ, ВПГ, ЦМВ);
- с 11 по 13 нед гестации - проводили «двойной» биохимический тест (РАРР-А - плазменный ассоциированный с беременностью белок А и β -ХГЧ – свободная β -субъединица хориального гонадотропина человека) с оценкой данных параметров по МоМ (на базе лечебно-профилактических учреждений ДЗ г. Москвы, где наблюдались беременные; а также многопрофильных лабораторий «Инвитро» и «Гемотест»);
- морфологическое исследование плаценты (проводилось на базе патологоанатомического отделения ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»); при гистологическом исследовании плацент, мы ориентировались на международную классификацию, разработанную Амстердамской рабочей группой по изучению плаценты (2014 г);
- кардиотокографическое исследование;
- клиническое и лабораторное обследование новорожденных (клинический анализ крови, общий анализ мочи, анализ газового состава крови, биохимическое исследование по показаниям, бактериологическое исследование носоглотки, крови, и др. локаций по показаниям).

Статистическая обработка полученных результатов. Статистический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с процессором Intel ® Core™ 2 Duo CPU T6600 @ 2.20 GHz в среде Windows 7 Home. Вычисления производили с помощью программы на сайте medstatistic.ru. Различия в частотах считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$, $p < 0,01$ (95% уровень значимости). Расчет относительно риска проводила с помощью пакета статистических программ MedCalc for Windows (2015-2016) на сайте <https://www.medcalc.org>.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

При проведении ультразвукового сканирования в I триместре оценивали локализацию плодного яйца, его размеры, толщину и эхогенность хориона, диаметр желточного мешка и эхогенность его стенок, обращали внимание на

локализацию (супрацервикальная, корпоральная), объем, срок проявления гематомы (до 8 нед и в 8⁺¹-13⁺⁶ нед, наличие признаков организации, скорость инволюции (до 2 нед и более 2 недель), отмечались нами также множественные или единичные одновременно существующие гематомы.

У всех обследованных нами 184 беременных основной группы и группы сравнения с маточно-хориальным или маточно-плацентарным кровоизлиянием были диагностированы при УЗИ РХГ различной локализации и объема. В основной группе все беременные были с рецидивирующей гематомой (с выявляемым повторно на протяжении I и II триместров маточно-плацентарным кровоизлиянием), у беременных группы сравнения - РХГ выявлялась только в сроки 6-12 недель с последующей инволюцией и организацией. При проведении анализа данных УЗИ и доплерометрии в первом триместре гестации нами обращалось внимание на сроки выявления первичного маточно-плацентарного кровоизлияния (у 28 (26,9%) беременных основной группы данные о течении I триместра были получены из сопроводительной документации - заключений УЗИ из женских консультаций и медицинских центров, где наблюдались беременные до вступления в исследование; у остальных - исследование проводилось нами на базе КДО родильного дома). Полученные нами данные представлены в таблице 2.

Гематомы большого объема (в том числе суммарно с учетом множественности) отмечались у 14,3% беременных, как правило, у них же потом и происходили преждевременные роды. Гематомы, эпизоды рецидивирования у которых продолжались до 20 нед гестации, отмечены в 59,6%, до 28 нед - в 40,4% наблюдений. Гематомы с признаками активной организации были выявлены более чем в 40% наблюдений (43,3%), что в дальнейшем явилось маркером благоприятного исхода беременности у этих женщин.

Как было установлено, у беременных с рецидивирующей ретрохориальной гематомой и РХГ только ранних сроков беременности выявляются разные фенотипы синдрома задержки роста плода. Так для женщин основной группы характерна ранняя форма СЗРП (диагностированная до 32 недель беременности) (17 из 26 (65,4%)), [RR 1,802; 95% CI 1,5-2,164], (p<0,001)], преимущественно симметричная форма (18 из 26 (69,2%)), [RR 1,818; 95% CI 1,517-2,177], (p<0,001)]. У 6 из 26 (23,1%) беременных с рецидивирующей гематомой была выявлена 2-3 степень тяжести СЗРП, у женщин группы сравнения была зарегистрирована только 1 степени тяжести СЗРП.

Таблица 2.

Результаты ультразвукового исследования, проведенного у беременных с ретрохориальной гематомой в I триместре гестации.

УЗИ признак	Основная группа (рецидивирующая гематома) n=104	Группа сравнения (спорадическая гематома) n=80	RR	p
Срок выявления гематомы до 8 нед гестации	53 (51,0%)	55 (68,8%)	0,731	<i>p=0,016</i>
Срок выявления гематомы 8 ⁺¹ -13 ⁺⁶ нед	51 (49,0%)	25 (31,2%)	1,367	<i>p=0,016</i>
Корпоральная гематома	51 (49,0%)	26 (32,5%)	1,337	<i>p=0,025</i>
Супрацервикальная гематома	53 (51,0%)	54 (67,5%)	0,748	<i>p=0,025</i>
Множественные (2-3) гематомы	8 (7,7%)	5 (6,25%)	1,096	<i>p>0,05</i>
Большой объем	11 (10,6%)	8 (10,0%)	1,006	<i>p>0,05</i>
Признаки организации	49 (47,12%)	52 (65,0%)	0,732	<i>p=0,016</i>
Инволюция до 13 ⁺⁶ нед: - до 2 нед - более 2 нед	84 (80,8%) 35 (33,7%) 49 (47,1%)	80 (100%) 32 (40%) 48 (60%)	0,512	<i>p<0,001</i>
Предлежание хориона/плаценты	23 (22,12%)	21 (26,25%)	0,871	<i>p>0,05</i>
Гипоплазия хориона	16 (15,4%)	9 (11,25%)	1,156	<i>p>0,05</i>
Гиперплазия хориона	5 (4,8%)	4 (5,0%)	0,982	<i>p>0,05</i>
Повышение эхогенности хориона	7 (6,73%)	6 (7,5%)	0,949	<i>p>0,05</i>
Гипертонус миометрия	34 (32,7%)	46 (57,5%)	0,631	<i>p<0,001</i>
Увеличение объема амниона (раннее многоводие)	6 (5,8%)	4 (5,0%)	1,065	<i>p>0,05</i>
Уменьшение объема амниона (раннее маловодие)	6 (5,8%)	5 (6,25%)	0,963	<i>p>0,05</i>
Изменения желточного мешка	8 (7,7%)	3 (3,75%)	1,096	<i>p>0,05</i>
Отставание КТР эмбриона 7 и более дней	7 (6,73%)	5 (6,25%)	1,034	<i>p>0,05</i>
Брадикардия плода 90 и менее уд/мин	6 (5,8%)	4 (5,0%)	1,065	<i>p>0,05</i>
Тахикардия плода 180 и более уд/мин	11 (10,6%)	5 (6,25%)	1,242	<i>p>0,05</i>
Отсутствие визуализации желтого тела яичника	37 (35,6%)	43 (53,75%)	0,718	<i>p=0,012</i>

Как видно из представленных в таблице данных, рецидивирующая ретрохориальная гематома (заоболочечная, межоболочечная, ретроплацентарная) является серьезным осложнением гестации, чаще всего являясь следствием локального воспалительного процесса с активацией синтеза провоспалительных цитокинов, гиперкоагуляцией, либо локальной гипокоагуляцией и дисфункцией эндотелия спиральных артерий миометрия. В отличие от гематомы, выявленной только в ранние сроки (до 10 нед) гестации, повторяющиеся маточно-плацентарные кровоизлияния, существенно нарушают процессы плацентации, приводя к значимому повышению риска ранних преждевременных родов [OR= 9,344: 95% CI 1,180-73,976], плацентарной недостаточности [OR= 5,625: 95% CI 2,452-12,906], в том числе декомпенсированной, анте- и интранатальных потерь [RR= 1,825: 95% CI 1,596-2,086]. При этом частота таких осложнений, как преэклампсия и гестационный диабет, не существенно отличается от общепопуляционных и от частоты данных осложнений в группе сравнения. Такие же результаты были получены и в исследовании M.G. Tuuli, S.M. Norman, A.O. Odibo (2011). Авторы опубликовали результаты ретроспективного исследования, в которое было включено 63966 женщин с ретрохориальной гематомой до 22 недель гестации. Результаты исследования: частота отслойки нормально расположенной плаценты у пациенток с ретрохориальной гематомой составила 3,65% по сравнению с 0,6% у здоровых беременных, частота преждевременных родов до 37 недель – 15% по сравнению с 10%, частота преждевременных родов до 34 недель – 5,3% по сравнению с 2,8%. Однако, авторами не было обнаружено отличий по таким осложнениям, как преждевременный разрыв плодных оболочек, задержка роста плода, антенатальная гибель плода, преэклампсия. Следует обратить внимание на тот факт, что в нашем исследовании риск ПРПО при рецидивирующей гематоме в 3,5 раза выше, чем при изолированной гематоме ранних сроков гестации. Полученные нами результаты несколько отличаются от данных Н.Б. Кузнецовой (2017), утверждающей, что гематома ранних сроков гестации повышает риск развития истмико-цервикальной недостаточности в 2,6 раз; задержки роста плода в 4 раза, преждевременных родов в 4 раза, родоразрешения путем кесарева сечения – в 2,8 раз. По нашему мнению, необходимо учитывать соматическую, акушерско-гинекологическую отягощенность, инфекционный и коагуляционный факторы, а не только факт наличия гематомы ранних сроков, даже при появлении кровянистых выделений из половых путей.

Практически у каждой третьей беременной с рецидивирующей РХГ отмечалось снижение уровня ХГЧ уже при первом скрининговом исследовании, у женщин группы сравнения (с гематомой ранних сроков)

уровень ХГЧ менее 0,5 МоМ лишь в 13,75% наблюдений [RR 1,457; 95% CI 1,148-1,850], ($p=0,006$). Были также наблюдения повышенных значений ХГЧ (более 2,0 МоМ) примерно с одинаковой частотой в группах с рецидивирующей РХГ и гематомой ранних сроков (13,5% и 11,25% соответственно). В контрольной группе в 91,4% наблюдений отмечались нормальные значения ХГЧ (0,5-2,0 МоМ). Уровень PAPP-A в группе с рецидивирующей РХГ был ниже нормы в 29,8% наблюдений, при гематомах только ранних сроков - в 18,75% [RR 1,274; 95% CI 0,987-1,645], ($p=0,086$). Повышенный уровень отмечался в 5,8% и 7,5% соответственно. Более частое выявление пониженного уровня плацентоассоциированных гормонов и протеинов свидетельствует о более значимом риске осложнений гестации в более поздние сроки, в том числе преждевременных родов, плацентарной недостаточности. Для определения изменений в биохимическом скрининге при неблагоприятном течении беременности (СЗРП и потеря плода) нами был проведен отдельный анализ полученных показателей. Пациенток с СЗРП в основной группе было 26 (25%), в группе сравнения 4 (5%), с перинатальными потерями - только в основной группе - 10 (9,62%). Распределение обследованных женщин со значимым снижением уровней ХГЧ, PAPP-A, НЭ представлено на диаграмме (рис. 2). Как видно из данных, представленных на диаграмме, наиболее часто низкие показатели биохимического скрининга наблюдались при рецидивирующей гематоме, особенно при потере плода.

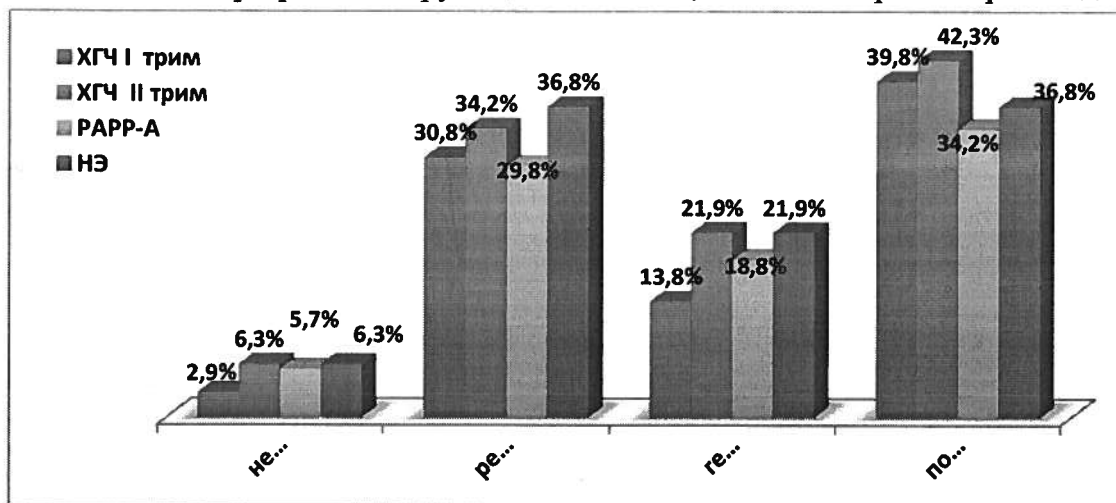


Рисунок 2. Распределение обследованных женщин по частоте выявления сниженных показателей (менее 0,5 МоМ) биохимического пренатального скрининга.

Нами были выявлены достоверные отличия в составе микрофлоры половых путей у обследованных женщин с РХГ (и рецидивирующей и ранних сроков) по сравнению с контрольной группой. Причем, и общее число женщин с урогенитальной инфекцией было существенным (64,4% в основной группе, 33,75% - в группе сравнения, и лишь 5,7% - в контрольной группе), и женщин с

микст-инфекцией (45,2%, 26,25% и 11,4% соответственно). достоверно отличались пациентки с рецидивирующей РХГ и гематомой ранних сроков по общему количеству женщин с нарушениями микроценоза половых путей (64,4% и 33,75%, в 1,91 раза больше), частоте выявления *Staphylococcus spp* (29,8% и 13,75%, в 2,17 раза чаще), частоте выявления *Human Papilloma Virus* (20,2% и 8,73%, в 2,3 раза чаще). Таким образом у беременных и с рецидивирующей и со спорадической ранней РХГ значительно чаще, чем в группе контроля выявлялись нарушения микроценоза половых путей по типу умеренного и выраженного дисбаланса микрофлоры, а также обнаруживалась патогенная флора. Следует отметить, что значимые нарушения микроценоза и микст-инфекция чаще закономерно выявлялись при рецидивирующей РХГ, причем при бактериоскопическом исследовании воспалительный тип мазка выявлялся почти в 90% наблюдений при повторном маточно-плацентарном кровоизлиянии. Интересным является тот факт, что при рецидивирующей РХГ значительно чаще выявляется ВПЧ-инфекция (различные серотипы ВПЧ, в том числе онкогенные), что возможно определяет роль данной вирусной инфекции в генезе повторных маточно-плацентарных кровоизлияний. Микоплазменная, уреоплазменная и хламидийная инфекции встречались несколько чаще при рецидивирующей РХГ, однако разница была недостоверна. Кандидозные кольпиты, инфекция вирусом простого герпеса и цитомегаловирусом также с одинаковой частотой выявлялись у женщин с рецидивирующей гематомой и гематомой ранних сроков гестации. Следует отметить, что нами отмечена большая частота недонашивания беременности у женщин с микст-инфекцией и большей частотой нарушений микроценоза.

Для своевременной диагностики возможных нарушений гемостаза во время беременности всем женщинам основной группы проводились с периодичностью 1 раз в месяц следующие исследования: расширенная гемостазиограмма, агрегация тромбоцитов с АДФ10, тромбоэластограмма (ТЭГ), молекулярные маркеры тромбинемии. В группе сравнения и контрольной группе данные исследования проводились 1 раз в триместр.

В основной группе со 2 этапа исследования при выявлении нарушений терапию низкомолекулярными гепаринами получали 38 из 54 (70,4%) женщин с дифференцированным подходом к тактике и терапии (группа 2А).

При исследовании параметров системы гемостаза у обследованных женщин до начала терапии нами было выявлено следующее (таблица 3).

Таблица 3.

Нарушения в системе гемостаза у обследованных беременных в I и II триместрах до терапии

Изменения показателей гемостаза	Основная группа (рецидивирующая гематома) n=104		Группа сравнения (гематома ранних сроков) n=80		Контрольная группа (неосложненная беременность) n=35	
	абс	%	абс	%	абс	%
Всего	40	38,5	17	21,25	2	5,7
Гиперагрегация тромбоцитов с АДФ10	35	33,65	12	15,0	0	0
Гиперкоагуляция по ТЭГ	28	26,9	9	11,25	0	0
Повышение уровня маркеров внутрисосудистого свертывания крови:						
- РКМФ	14	13,5	3	3,75	1	2,9
- Д-димер	35	33,7	12	9,4	0	0
Тромбоцитоз	8	7,7	2	2,5	0	0
Тромбоцитопения	11	10,6	2	2,5	0	0

Как из представленных в таблице данных, в течение гестационного периода у 40 (38,5%) беременных основной группы (с рецидивирующей ретрохориальной гематомой) были выявлены изменения в системе гемостаза в сроках с 10 по 28 нед беременности. Наиболее часто данные нарушения выявляются впервые в сроки 10-18 нед беременности или повторно в начале III триместра беременности.

В основной группе у женщин с рецидивирующей гематомой родилось 97 живых детей, ante- и интранатальная гибель произошла в 7 (6,7%) наблюдениях. Общие перинатальные исходы и особенности течения родов в исследуемых группах представлены в таблице 4. В группе сравнения родилось 80 живых детей. Новорожденным проводили комплексное клинко-лабораторное обследование.

Таблица 4.

Перинатальные исходы при рецидивирующей РХГ в зависимости от наличия/отсутствия дифференцированного подхода

Показатель	Подгруппа А группы с рецидивирующей РХГ (n=54)	Подгруппа Б группы с рецидивирующей РХГ (n=50)	Группа женщин с гематомой ранних сроков (n=80)

Продолжение таблицы 4.

Срок гестации, М±SD, нед		38,259±1,85*	32,21±2,32*	37,6±1,36*
Масса, М±SD, г		2865,08±672,29*	2223±340,85*	2784±322*
Рост, М±SD, см		48,78±6,28*	46,31±5,16*	48,75±1,33*
Оценка по Апгар (М±σ), баллы	1 мин	7,9±0,3	6,7±1,2*	7,75±0,44
	5 мин	8,8±0,4	7,3±1,1*	8,41±0,74
ИВЛ, СРАР		4 (7,4%)*	12 (24%)*	2 (2,5%)*
Перевод на 2 этап		5 (9,3%)*	23 (46%)*	9 (11,25%)*
Перинатальные потери		1 (1,85%)	9 (18%)	-

Примечание: *p<0,05, **, #- p<0,01-статистически значимые отличия между группами

Как видно из приведенных в таблице данных, даже при спорадических гематомах ранних сроков отмечаются случаи рождения детей в состоянии гипоксии, гипотрофии, глубоконедоношенные дети, требующие проведения респираторной терапии (ИВЛ, СРАР) - 2 (2,5%), а в дальнейшем - перевода на 2 этап выхаживания - 9 (11,25%). Основными показаниями для переводы были: недоношенность, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС различной степени тяжести, внутриутробная гипотрофия, СДР, ВУИ, геморрагический синдром. Перинатальных потерь в группе сравнения не отмечалось.

ВЫВОДЫ.

1. Комплексный подход к прогнозированию, выявлению прогностических маркеров повторных маточно-плацентарных кровоизлияний, концепции лечения в зависимости от установленных потенциальных причин и тактике ведения пациенток с данной патологией позволяет снизить угрожающих преждевременных родов - в 2,01 раза, сверхранных и ранних преждевременных родов (до 28 недели) - в 4,9 раза, преждевременных родов до 36 недель - в 5 раз, плацентарной недостаточности - в 5,9 раз; а также избежать развития декомпенсированной ПН и мертворождения. Значимо снижается и частота осложнений родов и послеродового периода.
2. Фактор отягощенности гинекологического анамнеза является одним из наиболее значимых у пациенток с рецидивирующей гематомой [RR - 1,922; 95% CI 1,541-2,394], по сравнению с беременными при диагностировании гематомы только в ранние сроки [RR - 2,31; 95% CI 1,758-3,031]. Общая соматическая отягощенность была выше среди женщин с рецидивирующей ретрохориальной гематомой (в 1,32 раза) [RR

- 1,382; 95% CI 1,032-1,849] причем частота заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе артериальной гипертензии была в 2,3 раза выше, чем при РХГ ранних сроков. Почти у каждой пятой женщины с рецидивирующей РХГ предыдущая беременность заканчивалась самопроизвольным выкидышем (19,2%) против 7,5% при гематоме только ранних сроков и 2,8% - при неосложненной беременности, что в 2,56.

3. У беременных с ретрохориальной гематомой в первом триместре вследствие нарушений процесса плацентации, гормональных и гемостазиологических нарушений развивается плацентарная недостаточность, признаками которой являются СЗРП (преимущественно I степени, симметричной формы), нарушения гемодинамики в системе мать-плацента-плод, гипоксия плода. Однако, с большей частотой нарушения внутриутробного состояния плода, клинко-инструментальные признаки плацентарной недостаточности, невынашивания беременности отмечаются при рецидивирующих маточно-плацентарных кровотечениях и РХГ. Данный факт указывает на особую значимость прогнозирования, ранней диагностики и своевременной патогенетической терапии тех нарушений, которые приводят к повторному формированию РХГ.
4. Неблагоприятными маркерами рецидивирования РХГ, является ее множественная локализация, замедление процессов организации гематомы, большой объем гематомы, раннее мало- и ли многоводие, признаки ВУИ, нарушения кровотока в маточных артериях, изменения структуры хориона, его истончением, предлежание плаценты, ранние признаки СЗРП, нарушения частоты сердечных сокращений эмбриона/плода.
5. Нами были выявлены достоверные отличия в составе микрофлоры половых путей у обследованных женщин с РХГ (и рецидивирующей и ранних сроков) по сравнению с контрольной группой. Причем, и общее число женщин с урогенитальной инфекцией было существенным (64,4% в основной группе, 33,75% - в группе сравнения, и лишь 5,7% - в контрольной группе), и женщин с микст-инфекцией (45,2%, 26,25% и 11,4% соответственно). Достоверно отличались пациентки с рецидивирующей РХГ и гематомой ранних сроков по общему количеству женщин с нарушениями микроценоза половых путей (64,4% и 33,75%, в 1,91 раза больше), частоте выявления *Staphylococcus spp* (29,8% и 13,75%, в 2,17 раза чаще), частоте выявления *Human Papilloma Virus* (20,2% и 8,73%, в 2,3 раза чаще).

6. У беременных с рецидивирующими ретрохориальными гематомами установлена более высокая частота встречаемости снижения уровня ХГЧ в I и II триместрах, PAPP-A, неконъюгированного эстриола, АФП, по сравнению с группой женщин с неосложненной гестацией и с гематомой ранних сроков беременности, что коррелирует с клиникой угрозы выкидыша, преждевременных родов, плацентарной недостаточности, задержки роста плода, неблагоприятными перинатальными исходами.
7. В течение гестационного периода у 40 (38,5%) беременных основной группы (с рецидивирующей ретрохориальной гематомой) были выявлены изменения в системе гемостаза в сроках с 10 по 28 нед беременности. Наиболее часто данные нарушения выявляются впервые в сроки 10-18 нед беременности или повторно в начале III триместра беременности. Общее число беременных с генетическими маркерами тромбофилии было достоверно выше у беременных с рецидивирующей РХГ (76,0%) против 46,25% женщин в группе сравнения [OR= 2,391: 95% CI 1,181-4,843, (p=0,013)].

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

При выявлении гематомы в ранние сроки рекомендуется следующий алгоритм для прогнозирования и предотвращения рецидивирования гематомы. При наличии кровянистых выделений этап дообследования пациентки предусматривает проведение УЗИ с доплерометрией кровотока в маточных артериях, оценкой расположения гематомы, ее объема, параметров биометрии эмбриона/плода с оценкой его сердечной деятельности, в сроки 11-13⁺⁶ – оценка маркеров хромосомопатий и исключение пороков развития (доступных для диагностики в данные сроки гестации). При наличии в анамнезе самопроизвольных выкидышей, неразвивающейся беременности, преждевременных родов 22-28 нед, тяжелой формы СЗРП, антенатальной гибели плода, отслойки плаценты и эпизодов тромбозов – обследование на АФС (АКЛ, антитела к β 2-гликопротеину, антитела к антифосфолипидам, волчаночный антикоагулянт. Дополнительно проводится обследование на генетические маркеры тромбофилии: мутация FV Leiden, MTHFR, PAI-1, фибриногена; исследуются уровни гомоцистеина, протеина С, протеина S, антитромбина III.

Следует исключить при проведении УЗИ миомы матки, аномалий развития матки. Для исключения инфекционно-воспалительного генеза РХГ следует провести исследование на урогенитальные инфекции, включая вирус папилломы человека (ПЦР, Флороценоз), сдать бактериологический посев.

Назначаются гестагены (дидрогестерон 40-20 мг per os) до купирования урожающего прерывания, транексамовая кислота 1000 мг в сутки до прекращения кровянистых выделений. Фолаты (ангиовит 1 т/сут), МагнеВ6 форте 1 т 3 р/сут и при выявлении врожденной тромбофилии - НМГ в индивидуально-подобранной дозировке после консультации гематологом.

Далее рекомендуется следующая тактика:

При выявлении рецидива маточно-плацентарного кровотечения сразу приступали к применению *микронизированного прогестерона* в дозировке не менее 200 мг x 2 раза в день перорально или вагинально (в зависимости от наличия кровяных выделений) до 34 недели беременности, даже при отсутствии признаков угрожающих преждевременных родов. При кровяных выделениях следует применять *транексамовую кислоту 1000 мг (в/в или перорально)* в сутки не более 3 дней для купирования симптомов кровотечения. Далее у этих пациенток при повышении коагуляционного потенциала крови по ТЭГ, наличия гиперагрегации тромбоцитов, повышения маркеров гиперкоагуляции и ДВС-синдрома, наличия сочетанных мутаций генов тромбофилии, а также при выявлении нарушений маточно-плацентарного кровотока нами назначались *препараты НМГ* (эноксапарин 0,4-0,8 мл в сут подкожно до родоразрешения с отменой при плановом кесаревом сечении за 24 ч) в сочетании или без с антиагрегантами (аспирин 150 мг/сут (до 12 нед по информированному согласию)); дипиридамол 25 мг 3 раза в сут). Кроме того, патогенетически обоснованной при рецидивирующих гематомах всегда! является антибактериальная терапия с учетом вида возбудителя, наличия или отсутствия микст-инфекции, чувствительности возбудителя и возможностью применения во время беременности. До получения результатов бактериологического посева или результата теста Флороценоз использовать нужно полусинтетические защищенные пенициллины в стандартной дозировке, цефалоспорины или макролиды.

Терапия бактериальной генитальной инфекции. Во время беременности осуществляется двухэтапный подход к локальной дополнительной терапии [бактериальных генитальных инфекций] (в отсутствие кровяных выделений). На I этапе терапия бактериального вагиноза, вызванного *Gardnerella vaginalis*, и неспецифического вагинита заключается в применении антисептика деквалиния хлорида (Флуомизин 10 мг) по 1 влагалищной таблетке – 6 дней. На II этапе после лабораторной оценки эффективности основного лечения и исключения элементов грибковой инфекции назначается Вагинорм С на 6 дней и Ацилакт на 10 дней.

Терапия генитального кандидоза. Во время беременности используется только антимикотические препараты местного действия интравагинально,

разрешенные во время беременности: натамицин вагинальные суппозитории 100 мг - 6 дней; клотримазол вагинальные таблетки 100 мг или 1% крем 5 г - 1 раз в сутки в течение 7 дней (со II триместра).

При рецидивирующем течении *генитального герпеса* следует проводить 3 курса внутривенного введения нормального человеческого иммуноглобулина совместно с иммунокоррекцией Вифероном после 12 нед беременности, согласно рекомендациям врача-вирусолога.

В комплексную терапию включаются препараты Магния в сочетании с витамином В6 (такими как *Магне В6* и *МагнеВ6 Форте* – комбинация лактата или цитрата магния с пиридоксином) в стандартной дозировке в сроке до 34 недели гестации (срок эффективной нейропротекции плода). Рекомендуется прием *фолиевой кислоты* (фолацин 1т/сут), ангиовит (по 1 табл. в день) и *Омега-3* (по 1000 мг в день) до конца беременности. При доказанном дефиците кальция рекомендовали прием *кальция* не менее 1000 мг/сут в сочетании с витамином Д (в зависимости от уровня дефицита). При рецидивировании гематомы, вагинальном кровотечении и поступлении пациентки в стационар в сроки 24-34 недели проводили профилактику РДС-синдрома плода *дексаметазоном* 24 мг в течение 24 ч (однократно в течение беременности без повторных курсов). Беременным с резус-отрицательной кровью и возможным резус-конфликтом проводили его профилактику при возникновении кровотечения *антирезусным иммуноглобулином*.

Амбулаторный контроль в отсутствие кровотечения (УЗИ и доплерометрия) осуществлялись каждые 2 нед для контроля за состоянием плода, размерами и состоянием гематомы, объемом околоплодных вод, наличием признаков ВУИ, шейкой матки. Госпитализация пациенток осуществлялась при наличии кровяных выделений, при возникновении акушерских осложнений, при выявлении признаков нарушения состояния плода.

Работы, опубликованные автором по теме диссертации

1. Игнатко И.В., Карданова М.А., Богомазова И.М., Флорова В.С., Кузнецов А.С. Особенности соматического статуса детей 1 года жизни, рожденных при антенатально диагностированном критическом состоянии плода. // Материалы XI международного конгресса по репродуктивной медицине. - 2017. - С. 341–343.
2. Игнатко И.В., Флорова В.С., Кузнецов А.С., Карасева Е.В. Психосоматический статус беременных с артериальной гипертензией и ожирением. // Материалы XI международного конгресса по репродуктивной медицине. - 2017. - С. 345- 347.

3. Игнатко И.В., Кузнецов А.С. Особенности течения и исходы беременности у женщин с миомой матки, получавших терапию улипристала ацетатом. // Материалы XXX Юбилейного международного конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». - 2017. - С. 158- 161.
4. Игнатко И.В., Флорова В.С., Кузнецов А.С. Персонализированный подход к антигипертензивной терапии у беременных. // Материалы XVIII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя». - 2017. - С. 28.
5. Florova V.S., Kuznetsov A.S., Ignatko I.V. Psychosomatic status of pregnant women with arterial hypertension and obesity. // Материалы 1th Maternal Fetal Neonatal Medicine. - 2017. - S. 335.
6. Стрижаков А.Н., Мирющенко М.М., Игнатко И.В., Попова Н. Г., Флорова В.С., Кузнецов А.С. Прогнозирование синдрома задержки роста плода у беременных высокого риска. // Акушерство и гинекология. - 2017. - № 7. - С. 34 - 44.
7. Игнатко И.В., Родионова А.М., Карданова М.А., Богомазова И.М., Самусевич А.Н., Флорова В.С., Кузнецов А.С., Попова Н.Г., Кузнецова Е.В. Neonatal near miss – «едва не умершие» новорожденные: критерии оценки и значение в перинатальном аудите. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2017. - Т. 16. - № 2. - С. 40-48.
8. Игнатко И.В., Самусевич А.Н., Богомазова И.М., Родионова А.М., Кузнецов А.С. Значение анализа «neonatal near miss» в оценке неонатальной помощи. // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. - 2017. - Т. 4. - № 2. - С. 111-112.
9. Игнатко И.В., Флорова В.С., Кузнецов А.С., Кузина Е.Ю. Роль биохимических маркеров в стратификации риска развития преэклампсии: взгляд клинициста. // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. - 2017. - Т. 4. - № 4. - С. 181-186.
10. Игнатко И.В., Флорова В.С., Кузнецов А.С. Роль биохимических маркеров в стратификации риска развития преэклампсии: взгляд клинициста. // Материалы XII международного конгресса по репродуктивной медицине. – 2018. - С. 224 - 226.
11. Мартиросова А.Л., Стрижаков Л.А., Игнатко И.В., Кузнецов А.С., Родионова А.М. Роль полиморфизмов генов синтеза соединительной ткани в течении беременности у женщин с дисплазией соединительной ткани и пролапсом митрального клапана. // Материалы XXXI международного конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». – 2018. - С. 46-48.

12. Игнатко И.В., Чурганова А.А., Богачева Н.А., **Кузнецов А.С.** Современный подход к «первой помощи при вульвовагинальных инфекциях. // Материалы XXXI международного конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». – 2018. - С. 86-87.
13. Игнатко И.В., Богомазова И.М., **Кузнецов А.С.**, Попова Н.Г., Родионова А.М. Перинатальные аспекты преждевременных родов. // Материалы XXXI международного конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». - 2018. - С. 113-114.
14. Игнатко И.В., Лебедев В.А., Швырева Е.А., Чурганова А.А., Флорова В.С., **Кузнецов А.С.** Оптимизация тактики ведения беременных с большими акушерскими синдромами. // Материалы XXXI международного конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний», - 2018. - С. 115-116.
15. **Кузнецов А.С.**, Игнатко И.В., Флорова В.С. Течение беременности и исходы родов у реципиентов ооцитов в программах суррогатного материнства. // Материалы XXXI международного конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». – 2018. - С.150-151.
16. Martirosova A.L., Strizhakov L.A., Ignatko I.V., **Kuznetsov A.S.**, Rodionova A.M. Role of polymorphisms of connective tissue synthesis genes during pregnancy in women with connective tissue dysplasia and mitral valve prolapse. // XXVI European congress perinatal medicine (ECPM) congress 2018 poster presentation abstract book. - 2018. - S. 34.
17. Ignatko I.V., Florova V.S., **Kuznetsov A.S.**, The role of biochemical markers in risk stratification of preeclampsia: a view of the clinician. // XXVI European congress perinatal medicine (ECPM) congress 2018 poster presentation abstract book. - 2018. - S. 176.
18. **Kuznetsov A.S.**, Ignatko I.V., Florova V.S. The course of pregnancy and outcomes of labor in recipients of oocytes in surrogate motherhood programs. // XXVI European congress perinatal medicine (ECPM) congress 2018 poster presentation abstract book. - 2018. - S. 343.
19. Игнатко И.В., Стрижаков А.Н., Полетаев А.Б., **Кузнецов А.С.**, Попова Н.Г., Богомазова И.М., Родионова А.М. Клиническое значение уровня аутоантител у беременных с рецидивирующей ретрохориальной гематомой. // Материалы XIX Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя - 2018». - 2018. - С. 241.
20. Игнатко И.В., Стрижаков А.Н., **Кузнецов А.С.**, Чурганова А.А., Лебедев В.А., Богачева Н.А., Богомазова И.М., Карданова М.А. Применение

микронизированного прогестерона в профилактике и терапии невынашивания беременности. // **Акушерство и гинекология.** - 2019. - № 2. С. 148-156.

21. Мартиросова А.Л., **Кузнецов А.С.**, Игнатко И.В., Богомазова И.М., Родионова А.М. Роль полиморфизмов генов, определяющих гомеостаз соединительной ткани в патогенезе акушерских и перинатальных осложнений у беременных с пролапсом митрального клапана. // **Материалы XIII международного конгресса по репродуктивной медицине.** - 2019 - С. 90 - 91.

22. **Кузнецов А.С.**, Игнатко И.В., Мартиросова А.Л., Богомазова И.М., Родионова А.М. Клиническое значение уровня аутоантител у беременных с рецидивирующей ретрохориальной гематомой. // **Материалы XIII международного конгресса по репродуктивной медицине.** - 2019 - С. 262– 264.

23. **Кузнецов А.С.**, Швырева Е.А. Чурганова А.А., Родионова А.М, Богачева Н.А., Лебедев В.А. Игнатко И.В. Преждевременный разрыв плодных оболочек при недоношенной беременности: реалии и перспективы. // **Материалы XIII международного конгресса по репродуктивной медицине.** - 2019 - С. 264 - 266.

24. Игнатко И.В., Стрижаков А.Н., Мартиросова А.Л., Чурганова А.А., Родионова А.М., **Кузнецов А.С.** Влияние аллопрегнанолона на центральную нервную систему матери и плода. Возможные эффекты нейростероидогенеза. **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** - 2019. - Т.18. - №4. - С. 74-82.

25. Стрижаков А.Н., Богомазова И.М., И.В. Игнатко, В.С. Белоусова, Тимохина Е.В., Карданова М.А., **Кузнецов А.С.**, Афанасьева Н.В., Самойлова Ю.А. Особенности течения беременности и исходы родов при цистинурии. **Акушерство и гинекология.** 2019. - № 4. - С. 108-112.

26. **Кузнецов А.С.**, Мартиросова А.Л., Игнатко И.В., Родионова А.М. Течение и исход беременности при рецидивирующей ретрохориальной гематоме. **Врач.** - 2019. - Т.30. - №9. - С.18-23