

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*

Кузнецов Антон Сергеевич

**Дифференцированный подход к тактике ведения и лечения беременных  
при рецидивирующих ретрохориальных гематомах**

14.01.01 - Акушерство и гинекология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук, профессор  
Игнатко Ирина Владимировна

Москва - 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Введение</b>	<b>3</b>
<b>Глава 1. Современная концепция этиопатогенеза самопроизвольного прерывания беременности с формированием и персистенцией ретрохориальной гематомы. Диагностика и тактика ведения беременных (обзор литературы)</b>	<b>11</b>
1.1 Ретрохориальная гематома: причины, механизм формирования, клиническое значение	12
1.2 Возможности диагностики и прогнозирования исходов беременности при ретрохориальной гематоме	26
<b>Глава 2. Клиническая характеристика обследованных беременных и методы исследования</b>	<b>39</b>
2.1 Характеристика базы и дизайн исследования	39
2.2 Клинико-статистический анализ состояния соматического и репродуктивного здоровья женщин исследуемых групп	44
2.3 Методы исследования	52
<b>Глава 3. Результаты собственных исследований</b>	<b>61</b>
3.1. Клинико-анамнестические факторы риска рецидива ретрохориальной гематомы	61
3.2. Эхографические и доплерометрические особенности фетоплацентарной системы при рецидивирующих ретрохориальных гематомах	76
3.3. Показатели биохимического пренатального скрининга у беременных с ретрохориальными гематомами	97
3.4. Роль инфекционного фактора в генезе персистенции ретрохориальных гематом	106
3.5. Роль нарушений системы гемостаза в генезе персистенции ретрохориальных гематом	113
3.6. Дифференцированный подход к ведению беременности, особенности родоразрешения, акушерская тактика и перинатальные исходы при ретрохориальных гематомах	119
3.6.1. Особенности течения беременности и родов в исследуемых группах	120
3.6.2. Перинатальные исходы у обследованных женщин	131
<b>Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ</b>	<b>134</b>
<b>Выводы</b>	<b>157</b>
<b>Практические рекомендации</b>	<b>160</b>
<b>Список сокращений</b>	<b>163</b>
<b>Список литературы</b>	<b>164</b>

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность исследования.**

Современные достижения биологии клетки и молекулярной биологии, открытие генетических и постгеномных (метаболомных, протеомных, липидомных и др.) механизмов регуляции развития и жизнедеятельности эмбриона/плода дают возможность раскрыть закономерности физиологических процессов на протяжении различных периодов жизни человека, начиная с антенатального. (Игнатко И.В., Стрижаков А.Н., Мартиросова А.Л., Чурганова А.А., Родионова А.М., Кузнецов А.С., 2019). 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). Разработка проблемы репродуктивных потерь и перинатальной гибели плода не теряет своей значимости для науки и клинической практики в связи с отчетливой тенденцией к увеличению частоты данной патологии в РФ и мире (15-47%), возрастанию доли свехранных и ранних преждевременных родов с неблагоприятными перинатальными исходами, числа соматически и репродуктивно отягощенных женщин вступающих в беременность и супружеских пар со снижением фертильного потенциала (Стрижаков А.Н., 2012; Игнатко И.В., Стрижаков А.Н., Кузнецов А.С., и др., 2019). Медико-социальная и этическая важность проблемы невынашивания беременности и потери плода, роль синдрома потери плода в повышении показателей перинатальной заболеваемости и смертности повышает значимость научных исследований в этой области. При этом решение конкретных научно-практических задач в этой области расценивается как особо значимое для 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; Панина О.Б., Сичинава Л.Г., Ларина Е.Б., 2018; Кузнецов А.С., Мартиросова А.Л., Игнатко И.В., Родионова А.М., 2019). 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 контраверсивные 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, сверхранних 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; Кузнецов А.С., Мартиросова А.Л., Игнатко И.В., Родионова А.М., 2019). 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 (Савельева Г.М., Курцер М.А., Панина О.Б., Сичинава Л.Г., 2017, 2019). Рецидивирующие ретрохоиальные гематомы значительно повышают риск преждевременных родов, особенно в сроки до 28 недель (Leitich H., Vodner-Adler B., Brunbauer M., 2003; Goldenberg R.L., Iams J.D., Mercer V.M., 2000). Неонатальная заболеваемость отмечается у 77% рожденных в сроки 24-27 недель по сравнению с 2% у детей, рожденных в сроки более 34 нед (Володин Н.Н., Медведев М.И., А.В. Горбунов, Рогаткин С. О., 2010; Стрижаков А.Н., Попова Н.Г., Игнатко И.В., 2016; Unicef. Levels & Trends in Child Mortality. Report 2014; Kurjak A., Chervenak F.A., 2017). Дети, рожденные в 22–27 недель гестации, в большинстве наблюдений (43,5%) имеют синдром задержки развития плода (Серова О.Ф., Чернигова И.В., Седая Л.В., Шутикова Н.В., 2015).

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

**Цель и задачи исследования.**

**Цель исследования** заключалась в разработке дифференцированного подхода к акушерской тактике и лечению беременных при рецидивирующих ретрохориальных гематомах для снижения репродуктивных потерь и перинатальной заболеваемости.

Для осуществления поставленной цели сформулированы следующие задачи:

1. определить значимость клинико-anamнестических факторов риска рецидива ретрохориальной гематомы;
2. исследовать особенности ультразвуковых параметров развития эмбриона/плода и фетоплацентарной системы при формировании и рецидивировании ретрохориальной гематомы;
3. изучить доплерометрические особенности кровообращения в системе мать-плацента-плод при наличии рецидивирующей ретрохориальной гематомы, и оценить влияние гематомы на маточно-плацентарный, плодово-плацентарный и плодовый кровотоки;
4. установить взаимосвязь уровня маркеров плацентации (РАРР-А,  $\beta$ -ХГЧ, неконъюгированный эстриол,  $\alpha$ -фетопротеин) в I и II триместрах с особенностями клинического течения беременности и перинатальных исходов 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 фето-плацентарной системы при повторяющихся (рецидивирующих) внутриматочных гематомах, являющихся одной из важнейших 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 корригирующей терапии. Впервые показана роль ауторагуляторных антител и показана значимость их определения для прогнозирования течения и исхода гестации.

**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 родах. 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, анте- 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 гестации.

**Внедрение результатов исследования в практику.** Результаты проведенного автором исследования и разработанные на их основе практические рекомендации по тактике ведения, лечения и родоразрешения беременных внедрены в учебный процесс на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии ИКМ ФГАОУ ВО Первого МГМУ им И.М. Сеченова (заведующий кафедрой - академик РАН, доктор медицинских наук, профессор А.Н. Стрижаков) в виде лекций и учебно-методических пособий для студентов и клинических ординаторов, а также используются в практической работе родильного дома ГКБ имени С.С. Юдина ДЗ г. Москвы (главный врач – кандидат медицинских наук О.В. Папышева).

**Апробация материалов исследования.** Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены 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 и результаты проведенного автором исследования соответствуют области исследования 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.

**Личный вклад автора.** Автору принадлежит выбор направления исследования, разработка его дизайна, определение цели и задач, сбор анализ и обобщение полученных результатов. Автор лично подготовил обзор данных зарубежной и отечественной литературы по разрабатываемой тематике; 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. Личный вклад автора является основным и определяющим и заключается в непосредственном его участии на всех этапах исследования.

**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, последовательно изложена на 190 страницах машинописного текста, иллюстрирована 24 таблицами и 14 рисунками; состоит из введения, 4-х глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 189 источников, представленных 69 отечественными и 120 зарубежными авторами.

## Глава 1.

### **Современная концепция этиопатогенеза самопроизвольного прерывания беременности с формированием и персистированием ретрохориальной гематомы. Диагностика и тактика ведения беременных (обзор литературы).**

Одной из главных задач, стоящих перед системами здравоохранения в различных странах, является комплексный подход к организации медико-социальных мероприятий, направленных на охрану репродуктивного здоровья женщин, детей и перинатальную протекцию плода. Наибольшего внимания, по мнению подавляющего большинства исследователей, организаторов здравоохранения, заслуживает антенатальный период развития, так как именно в этот период закладывается фундамент здоровья человека. В связи с эти все меры, ориентированные на укрепление здоровья матери и плода, создают основу здоровья нации в целом и эволюционного прогресса.

Однако, невзирая на достигнутые колоссальные успехи в профилактике и лечении многих акушерских осложнений, проблема угрожающего, начавшегося прерывания беременности и привычной ее потери не теряет своей социально-практической актуальности. Следует отметить, что частота самопроизвольных выкидышей остается стабильно высокой. Так, по данным разных исследователей она варьируется от 2% до 55%, достигая в I триместре беременности 50% и более (Стрижаков А.Н. и соавт., 2011, 2013; Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., 2018; Soldo V., Cutura N., Zamurovic M., 2013; Carp G.J.A., 2017). Общеизвестен тот факт, что с возрастанием числа спонтанных выкидышей в анамнезе у пациентки резко увеличивается риск прерывания последующих беременностей (McQueen D.B., Perfetto C.O., 2015; Mateo-Sánchez H.A., Mateo-Sánchez E., Hernández-Arroyo L., 2016; Carp G.J.A., 2017; Wagner M.M., Visser J., Verburg H., 2018). Около 70% беременностей прерывается до родов, причем максимальные потери отмечаются в первой половине беременности (Стрижаков А.Н. и соавт., 2011, 2013; Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., 2018; Page J.M., Silver R.M., 2016). 15-20% (почти каждая из 5-6) клинически

подтвержденных беременности заканчиваются самопроизвольным выкидышем, причем за последние 40 лет многочисленные исследования отмечают рост показателей спонтанного и привычного выкидыша, неразвивающейся беременности на 12-14% (Carp G.J.A., 2017). Частота позднего невынашивания (потери беременности во II триместре, от 13 до 22 полных недели) составляет 2%. При положительном тесте на беременность в дальнейшем риск потерять беременность около 12%. (Кузнецов А.С., Мартиросова А.Л., Игнатко И.В., Родионова А.М., 2019) Почти в 60% наблюдений патогенез и причину самопроизвольного выкидыша установить не удается (Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., 2018; Rossen L.M., Ahrens K.A., Branum A.M., 2018).

### **1.1. Ретрохориальная гематома: причины, механизм формирования, клиническое значение.**

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 (Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., 2018; Soldo V., Cutura N., Zamurovic M., 2013; Carp G.J.A., 2017; Кузнецов А.С., Мартиросова А.Л., Игнатко И.В., Родионова А.М., 2019).

Некоторые исследователи и клиницисты полагают, что самопроизвольные выкидыши I триместра являются природным инструментом естественного отбора, так как у 60–80% абортусов выявляют аномалии кариотипа (Page J.M., Silver R.M., 2016). Однако, показано также, что около 40% ранних и до 80% поздних выкидышей происходят эмбрионом/плодом с нормальным кариотипом и могут быть (а для предотвращения привычного невынашивания -должны быть) предотвратимы (Krieg S., Westphal L, 2015; Carp G.J.A., 2017). Большинство наблюдений репродуктивных потерь клинически проявляются

кровотечением из половых путей. Однако, маточное кровотечение – только клиническая манифестация различных патологических состояний, таких как субхориальная гематома, неполный или полный самопроизвольный выкидыш, маточная беременность неопределенной жизнеспособности, анэмбриония, неразвивающаяся беременность или нарушения развития трофобласта, включающие гестационную трофобластическую болезнь (Стрижаков А.Н. и соавт., 2011, 2013; Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., 2018). Ретрохориальная гематома (РХГ) – достаточно частое осложнение беременности, особенно ее ранних сроков, и одна из наиболее часто встречающихся находок при проведении планового или экстренного УЗИ, особенно у пациенток с вагинальными кровотечениями. Частота ее выявления составляет около 18% от всех наблюдений кровянистых выделений в I триместре. Примерно 50% всех беременностей с обнаруженной РХГ, сопровождающиеся кровотечением из половых путей, завершаются самопроизвольными прерыванием. По данным ряда исследователей (Мартиросян Н.Т., 2011; Ковалева Ю.В., 2013; Nagy S., 2005; Soldo V., Cutura N., Zamurovic M., 2013), в общей популяции беременных частота формирования ретрохориальных гематом варьируется в пределах 1,3-3,1%. После перехода в 2012 г в РФ на учет преждевременных родов и перинатальной летальности на срок 22 нед и массу новорожденного 500 г одной из возникших проблем в аспекте доношивания беременности стали повторные маточные и вагинальные кровотечения, обусловленные рецидивирующими децидуально-хориальными кровоизлияниями с формированием гематом. Данные гематомы могут иметь различную локализацию по отношению к оболочкам и самой плацентарной ткани.

Физиологическая беременность неизбежно сопровождается локальным микрокровоизлиянием при разрушении стенки спиральных артерий растущим трофобластом. В пограничной зоне - между цитотрофобластом и децидуальной оболочкой формируются небольшие лакуны, заполненные материнской кровью, где происходит трофо- и газообмен. Отслойка хориона в

I триместре беременности, до 10 недель гестации, в большинстве наблюдений, является результатом нарушений функции эндотелия, локального и системного дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов, нарушений синтеза факторов роста, сбоя в формировании иммунологической толерантности, наличия у беременной генетических маркеров тромбофилии, патологии гемореологии, и, конечно, патологии синтеза гравидопротективных стероидов (Мартиросян Н.Т., 2010; Торчинов А.М., Умаханова М.М. и соавт., 2013; Стрижаков А.Н. и соавт., 2014; Радзинский В.Е., Ордянец И.М., 2017). Существуют разные взгляды на причины и факторы риска формирования РХГ: иммунологические (превалирование ответа Th-1-хелперов); нарушения системы гемостаза у матери (наследственные и приобретенные тромбофилии - полиморфизмы гена MTHFR, полиморфизмы гена PAI-1, анти-XГЧ-сенситизация, антифосфолипидный синдром), хроническая форма ДВС-синдрома (Ковалева Ю.В., 2013); инфекционно-воспалительные процессы в эндометрии и системные воспалительные реакции; эндотелиальная дисфункция у матери; хронический (в том числе, аутоиммунный) эндометрит (особенно при имевшихся неразвивающихся беременностях); совместимость супругов по HLA-антигенам II класса. Установлено, что одной из причин образования ретрохориальной гематомы является материнско-плодовый иммунологический конфликт, связанный с активацией прогестерон-опосредованных иммуномодулирующих механизмов. (Кузнецов А.С., Мартиросова А.Л., Игнатко И.В., Родионова А.М., 2019) Данное предположение подтверждается тем, что образование ретрохориальной гематомы чаще происходит при беременностях, полученных с использованием методов вспомогательных репродуктивных технологий, и обычно сопровождаются прогестероновым дефицитом различной выраженности (Радзинский В.Е., Ордянец И.М., 2017). Как показали исследования Ж.К. Ди Ренцо (2015) в I триместре 23–60% спонтанных выкидышей происходит из-за недостаточности лютеиновой фазы. Другим важным фактором является иммунный ответ организма матери, который

играет ключевую роль во время имплантации. При невынашивании нарушения иммунной толерантности организма матери по отношению к плоду ответственны за 15–20% выкидышей (Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Добрецова Т.А., 2016).

Среди этиологических и патогенетических факторов РХГ можно условно выделить приобретенные и генетически детерминированные (Кузнецова Н.Б., 2017). В первом случае принципиально важное значение имеет наличие у беременной восходящих урогенитальных инфекций, локальных иммуно-воспалительных трансформаций в эндометрии (в том числе аутоиммунный эндометрит), и антифосфолипидный синдром. Среди предполагаемых генетически детерминированных факторов наибольшее значение имеют проблемы, обусловленные нарушением гемостаза, то есть мутации и полиморфизмы более 10 генов, ответственных за гемокоагуляцию. В патогенезе ретрохориальных гематом имеет очень важное значение взаимодействие локальных структурно-морфологических (атрофия синцитиотрофобласта, неполноценная децидуализация эндометрия, разобщение децидуальных клеток, «разорванный» слой фибриноида Рора) и системных материнских факторов (тромбофилия, иммуно-воспалительный фактор, пороки развития матки, рубец на матке, миома) на фоне генетической предрасположенности. Помимо вышеуказанных факторов риск угрожающего прерывания беременности в I и II триместрах (с и без формирования и рецидивирования ретрохориальной гематомы) существенно повышается при воспалительных заболеваниях органов малого таза, патологии шейки матки, дисфункции яичников, предшествующему беременности приему гормональных контрацептивов (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), внутриматочные диагностические и лечебные вмешательства (Мартиросян Н.Т., 2011), предшествующие потери беременности (Торчинов А.М., Умаханова М.М. и соавт., 2013). Существенное значение имеет наличие анатомической неполноценности

матки, как врожденной (генитальный инфантилизм, перегородки в полости матки, двурогая матка, удвоение матки), так и приобретенной (синдром Ашермана, подслизистая локализация миоматозных узлов, наличие ВМС в полости матки, миомэктомии в анамнезе, 2 и более кесаревых сечения в анамнезе, реконструктивные операции на матке после несостоятельности рубца) (Медведев М.В., Скворцова М.Н., Куница И.М., 1994; Соловова Л. Д., Линева О. И., Артюх Ю. А., Казакова А. В., Бердникова И. А., 2012; Мартиросян Н.Т., 2012; Кузнецова Н.Б., 2017; Николаева А.Е., Папаян Л.П., Капустин С.И. и соавт., 2018).

П.А. Кирющенков с соавторами (2012) в своем исследовании особенностей течения беременности у женщин с ретрохориальной гематомой в I триместре отметили, что у всех (100%) пациенток этой группы пациенток была симптоматика угрожающего и начавшегося прерывания, рвота беременных у 3,3%; во втором триместре угрожающий поздний выкидыш встречался в 53,3%, преждевременная отслойка плаценты - в 10,0%, железодефицитная анемия - в 6,7%, признаки плацентарной недостаточности - в 13,3%; в II триместре - угрожающие преждевременные роды - в 23,3% случаев, СЗРП - в 53,3%, железодефицитная анемия - в 13,3%, умеренная ПЭ - в 10,0%.

Что касается клинических проявлений формирования РХГ, то возможны различные варианты течения, зависящие от локализации, объема гематомы, причины, приводящей к ее формированию, имеющихся нарушений гемостаза и др. Супрацервикально расположенные гематомы всегда сопровождаются наружным кровотечением, что далеко не всегда является неблагоприятным вариантом (Мартиросян Н.Т., 2012; Стрижаков А.Н. и соавт, 2013). Многие исследования доказывают, что эвакуация кровяных сгустков из образовавшейся полости является признаком положительной динамики. Опасность могут представлять свежие кровянистые выделения, поскольку они свидетельствуют о гематоме большого объема, рецидивирующем маточно-хориальном кровоизлиянии, нарушениях гемостаза, воспалительной реакции



(Мартиросян Н.Т., 2012; Стрижаков А.Н. и соавт, 2013; Макацария А.Д., Червенак Ф.А., Бицадзе В.О., 2018).

Несмотря на большое число исследований, подтверждающих роль данных факторов риска и этиологически значимых маркеров, в исследовании Т. Yamada, Y. Atsuki, A. Wakasaya и соавт. (2102) были получены контраверсивные данные. Авторами с целью изучения этиологических особенностей субхорионической гематомы (СХГ) было проведено обследование 47 беременных с выявленными при УЗИ субхорионическими гематомами, и 1075 женщин без СХГ (контрольная группа). При оценке индекса массы тела, курения, репродуктивного анамнеза, наличия искусственного аборта, самопроизвольного выкидыша, кесарева сечения и вагинального родоразрешения исследователи обнаружили, что эти факторы не были связаны с развитием РХ гематомы. Особое внимание авторами было уделено изучению вагинальной микрофлоры у беременных во II триместре при выявлении РХГ. Степень обсемененности коагулазонегативными стафилококками и *Gardnerella vaginalis* влагалища пациенток с РХГ была значительно выше, чем в группе контроля, что указывает на бактериальный вагиноз. Одновременно, количество *Lactobacillus* у беременных с субхорионической гематомой было значительно ниже, чем в контрольной группе. Бактериальный вагиноз, таким образом, ассоциируется с более высоким риском преждевременных родов (Leitch H., Bodner-Adler B., Brunbauer M., 2003), преждевременным разрывом плодных оболочек (Goldenberg R.L., Iams J.D., Mercer B.M., 2000), инфекцией амниотической жидкости и хориоамнионитом. Неблагоприятные исходы бактериального вагиноза аналогичны таковым при РХ гематоме. Это говорит о том, что бактериальный вагиноз может повлиять на неблагоприятные исходы беременности и РХ гематомы. Не ясно, какой БВ является причиной или результатом гематомы; однако, если БВ является основным этиологическим фактором РХГ, раннее лечение этого может предотвратить возникновение или прогрессирование маточно-плацентарных кровоизлияний.

Для подтверждения иммуно-воспалительного происхождения ретрохориальной гематомы в ранние сроки беременности, по мнению Н.Б. Кузнецовой (2017) рекомендуется проводить исследование маркеров воспаления (С-реактивный белок, провоспалительные цитокины: ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО $\alpha$ ), а для установления бактериально-вирусной этиологии - стандартный бактериологический посев и ПЦР исследования влагалищной флоры.

Как было показано в исследовании Н.Б. Кузнецовой (2017), этиология РХГ в I триместре включает в себя: тромбофилии (АФС и генетические маркеры тромбофилии) - в 29%, инфекционно-воспалительный фактор - в 53,4%, пороки развития матки - в 4,0% случаев, что, по мнению исследователя, диктует необходимость при выявлении РХГ уточнять генез отслойки хориона, проводить дополнительное обследование и мониторинг течения беременности.

А.Д. Макацария, Ф.А. Червенак, В.О. Бицадзе (2015) выделили фактор ЭКО в отдельную группу тромбофилических состояний - «лекарственно обусловленные тромбофилии». К. Asato et al. (2014) определили взаимосвязь между РХГ и беременностью, наступившей в результате ЭКО. Авторы проанализировали 194 беременности, 26 из них наступили при лечении бесплодия. Среди них 67 были получены в результате ЭКО и 127 - наступили самопроизвольно. Исследователи сравнили частоту РХГ между указанными группами и установили, что частота субхориальных гематом была значительно выше в группе с ЭКО (22,4%), по сравнению с группой без ЭКО (11%) ( $p = 0,035$ ). Однофакторный анализ в группе ЭКО продемонстрировал, что перенос криоконсервированных (и размороженных) эмбрионов (OR, 6,18; 95% CI, 1,7-22,4), паритет гестации  $\geq 1$  (OR, 3,67; 95% CI, 1,0-13,2) и перенос бластоцисты (OR, 3,75; 95% ДИ, 1,1-13,3) были факторами риска развития субхориальной гематомы.

Наиболее доказанная концепция патогенеза ретрохориальной гематомы в отечественной литературе была представлена в исследовании А.П.

Милованова, Н.Б. Кузнецовой, И.О. Буштыревой (2016). Авторы отметили, что в целом механизм и триггерные факторы возникновения окончательно не известны, однако установлено, что она является результатом сложных иммуноморфологических взаимоотношений материнского и эмбрионального компартментов. Так, на ранних сроках физиологической беременности основным и самым важным механизмом контакта ворсин хориона и эндометрия становится уникальная начальная клеточная реакция, а затем первая волна цитотрофобластической инвазии (ЦТИ), когда вневорсинчатый цитотрофобласт проникает в окружающий эндометрий, внедряется и разрушает капиллярную сеть и вызывает трансформацию спиральных артерий. Однако в норме обширные локальные кровоизлияния не происходят, что говорит о наличии защитных местных гемостатических факторов. Авторами детально установлены морфологические особенности РХГ ранних сроков гестации (Милованов А.П., Кузнецова Н.Б., Буштырева И.О., 2016). Важной является роль клеточной микросреды в динамике формирования РХГ, приводящей к неразвивающейся беременности и репродуктивным потерям. Так, в париетальной части фетального компартмента (вдали от хориального мешка) под эндометрием визуализируется толстый компактный слой, образованный пластами децидуальных клеток (ДК) эпителиоидного типа с пикнотичными ядрами, значительным объемом светлой цитоплазмы и краевым уплотнением мембраны. Железистая часть эндометрия (спонгиозный слой) представлена сдавленными выводными протоками в компактном слое и разветвленной системой желез в глубоких отделах с многочисленными микрососочками из секретирующих эпителиоцитов. Вокруг узких спиральных артерий концентрируются ДК эпителиоидного типа и отдельные скопления материнских лимфоцитов (Милованов А.П., Кузнецова Н.Б., Буштырева И.О., 2016). Основные патоморфологические изменения при возникновении маточно-хориального кровотечения отмечаются в зоне контакта двух аллогенных структур. Существенному неравномерному разрушению подвергается пограничный, иммуно неактивный слой - фибриноид Рора; он

истончается за счет локального исчезновения или расслоения в местах расположения якорных ворсин. В их основаниях обнаруживаются слой пролиферирующего цитотрофобласта с неглубоким рассеиванием инвазивных клеток в эндометрии. Наряду с полностью трансформированными спиральными артериями визуализируются сосуды с узкими просветами без признаков влияния ИЦТ и внутрисосудистого цитотрофобласта; редко выявляются и цитотрофобластические «пробки». Степень децидуализации стромы эндометрия существенно менее выражена, чем при неосложненной беременности за счет преобладания ДК промежуточного типа. Эритроциты беременной располагаются в пределах слоя фибриноида, формируя небольшие по объему РХГ из сладжированных других форменных элементов крови («свежая гематома»). Затем они внедряются в эндометрий и достигают значительного объема с появлением тонких нитей фибрина (промежуточная форма). В дальнейшем при образовании РХГ находящиеся в ее составе эритроциты подвергаются гемолизу, фибрин образуют плотную сеть нитей («старая» организованная гематома). Эндометрий, прилегающий к зоне расположения гематомы, подвергается некрозу. Отмечаются значительные повреждения ворсинчатого синцитиотрофобласта – его истончение, дистрофические процессы в нем и разрежение поверхностной щеточной каймы. Выявленные изменения ворсин соответствуют выраженной эмбриоплацентарной недостаточности, характерной для (Богачева Н.А., 2014). Из этих данных можно сделать вывод, что при рецидивировании гематом морфологически можно увидеть и сладжированные эритроциты, и нити фибрина, и плотные фибриновые сгустки на фоне частично некротизированных ворсин.

В работе Е.С. Андреевой (2013) описана роль так называемой «гемостатической прослойки, или конверта» из децидуальных клеток, которые в зоне инвазии цитотрофобласта продуцируют тканевой фактор. Соединение тканевого фактора с фактором F7 плазменного звена гемостаза активизирует каскад внешнего образования фибрина. При детальном изучении

генетического полиморфизма нарушений гемостаза у женщин с маточно-хориальным кровоизлиянием в ранние сроки гестации Н.Б. Кузнецовой (2017) было установлено, что ассоциированными с возникновением ретрохориальной гематомы являются аллель А полиморфизма G10976A гена F7 (носительство данного аллеля повышает риск ретрохориальных гематом в 2,8 раз), аллель Т полиморфизма G103T гена F13 (риск ретрохориальных гематом повышается в 2 раза), аллель А полиморфизма G-455A гена FGB (риск РХГ возрастает в 2,6 раз). Обоснование патогенетической связи РХГ с выделенными выше комбинациями полиморфных генов гемостаза автор представляет следующим образом. Местный гемостаз в эндометрии в ранние сроки гестации обеспечивается децидуальными клетками, продуцирующими тканевой фактор (коагуляционный фактор III). Формирующийся комплекс тканевой фактор-F7 активирует распад протромбина до тромбина, преобразует фибриноген в фибрин, активирует тромбоцитарное звено и в итоге запускает коагуляционный каскад при гестационной трансформации капилляров и спиральных артерий, возникающей за счет инвазии трофобласта. Результат местного кровоостанавливающего процесса в литературе обозначают «гемостатическим конвертом или оберткой» (англ. hemostatic envelope) (Кузнецова Н.Б., 2017). Клинико-морфологическую ситуацию при формировании РХГ, возникающую вследствие дефицита продукции тканевого фактора поврежденными децидуальными клетками, можно определить как «рванный конверт». Полиморфизмы G10976A в гене F7, G103T в гене, G455A в гене фибриногена ассоциированы с локальным нарушением гемостаза и возникновением расслаивающих маточно-хориальных кровоизлияний. Не менее важным фактором при формировании РХГ является патология ворсин синцитиотрофобласта, в частности щеточной каймы, имеющей прямое отношение к местному гемостазу, поскольку на ней локализуется ряд важнейших белков, таких как антикоагуляционный аннексин V, натрийуретический пептид, NO, простагландин, которые в норме ингибируют агрегацию тромбоцитов материнской крови (Кирющенко П.А., Шмаков Р.Г.,

Андамова Е.В., Тамбовцева М.А., 2013). Атрофия синцитиотрофобласта усиливает тромбообразование в межворсинчатом пространстве как фактор организации гематомы с одной стороны и возрастающий объем РХГ.

Связь между репродуктивными потерями, синдромом потери плода, отслойкой хориона (плаценты) и нарушениями в системе гемостаза как матери, так и плода (новорожденного, ребенка) сегодня привлекает особое внимание акушеров-гинекологов и гематологов. Наиболее часто в этом аспекте обсуждается проблема тромбогенеза на стадии формирования хориона (Макацария А.Д., Червенак Ф.А., Бицадзе В.О., 2015). Беременность у человека требует надежного гемостаза для предотвращения кровоизлияний при вневорсинчатой инвазии трофобластом (extravillous trophoblast) децидуализированного эндометрия, модификации спиральных артерий и послеродовых инволютивных процессов. Однако может произойти децидуальное кровоизлияние (отрыв) на протяжении всей беременности из слабо трансформированных спиральных артерий, вызывая гибель плода или спонтанные преждевременные роды (ПР), или способствуя aberrантной плацентации, наблюдаемой при внутриутробной задержке роста (СЗРП) и преэклампсии (ПЭ) - ведущих причинах перинатальной или материнской заболеваемости и смертности, а также синдроме потери плода. В отношении гестационной коагуляции и гемостаза имеется несколько основных зон: материнское гемоциркуляция, эмбрио-материнский интерфейс (плацента и оболочки), амниотическая жидкость и плод, и каждый из них играет специфическую роль во время беременности. (Кузнецов А.С., Мартиросова А.Л., Игнатко И.В., Родионова А.М., 2019) В исследовании Н.Т. Мартиросян (2011) было установлено, что при наличии у беременных РХГ генетический тромбофилический полиморфизм в общей сложности был 67,44%, в группе же пациенток с неосложненной беременностью – 1,89%. Важен сбор семейного тромботического анамнеза у этих женщин, который оказывается отягощенным у 28% из них. У беременных с РХГ установлена высокая частота выявления генетических маркеров тромбофилии (44,2%). Мультигенная

форма тромбофилии была выявлена в 8,14% наблюдений с ретрохориальной гематомой. Наиболее часто у беременных с РХГ в ранние сроки встречались: гомозиготная и гетерозиготная мутация гена фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), полиморфизм гена PAI-1 и полиморфизм рецептора ангиотензина II. Антифосфолипидные антитела обнаружены у каждой пятой беременной с гематомой. У 64,29% женщин с данной патологией отмечалась гиперкоагуляция, повышение уровня маркеров тромбофилии (Д-димер, РКМФ) выявлено в 62,7% наблюдениях, гиперагрегация тромбоцитов - у каждой четвертой женщины, тромбоцитопения (менее  $140 \text{ тыс}/10^9$ ) - у 14,3% беременных. Циркуляция ВА отмечена - у 5,8% пациенток с ретрохориальной гематомой, антитела к  $\beta 2$ -гликопротеину - у 16,3%, к протромбину - у 3,6%, к аннексину V - у 2,5% беременных, что является неблагоприятным патологическим фоном ранних и поздних репродуктивных потерь, плацентарной недостаточности и преэклампсии.

Особое значение в возникновении и персистенции ретрохориальных гематом имеет фактор наступления беременности в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий. А.Д. Макацария, Ф.А. Червенак, В.О. Бицадзе (2015) выделили фактор ЭКО в отдельную группу тромбофилий – «лекарственно обусловленные тромбофилии». К. Asato et al. (2014) установили взаимосвязь между риском формирования РХГ и беременностью, вызванной ЭКО, проанализировав 194 беременности. Среди них 67 возникли в результате применения ВРТ и 127 – наступили самопроизвольно. Авторы сравнили частоту обнаружения гематом между группами и изучили факторы риска ее формирования в группе беременных с ЭКО, установив что частота субхориальных гематом была значительно выше у женщин, беременность у которых наступила в результате ЭКО (22,4%), по сравнению с группой без ЭКО (11%) ( $p = 0,035$ ). Однофакторный анализ в группе ЭКО продемонстрировал, что перенос криоконсервированных (и размороженных) эмбрионов (OR, 6,18; 95% CI, 1,7-22,4), паритет гестации  $\geq 1$

(OR, 3,67; 95% CI, 1,0-13,2) и перенос бластоцисты (OR, 3,75); 95% ДИ, 1,1-13,3) были факторами риска развития субхориальной гематомы.

В то же время А.Е. Николаева, Л.П. Папаян, С.И. Капустин и соавт. (2018) с целью выявления гематологических факторов риска развития РХГ обследовали 157 беременных, 70 из которых имели в анамнезе синдром потери плода, у 35 – были выявлены факторы риска возникновения СПП. У 36 (34,3%) женщин при УЗИ была выявлена РХГ. Проведенный авторами генетический анализ выявил высокую частоту мультигенных форм тромбофилии (77,8%). Среди пациенток с РХГ уже в I триместре выявились изменения, свидетельствующие о наличии у них гиперкоагуляции, что значительно повышает риск первичной ПН. Гиперкоагуляция при РХГ более часто обнаруживается у беременных старше 35 лет с выявленным носительством мутации фактора FV Leiden, варикозной болезнью вен нижних конечностей, хронической или гестационной артериальной гипертензией, при наличии и обострении хронических заболеваний почек. При выявлении гиперкоагуляции у пациенток с РХГ и вышеуказанными факторами риска авторы, как и другие исследователи, считают необходимым назначение гепаринотерапии (Блинецкая С.Л., 2009; Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., 2011; Мартиросян Н.Т., 2012; Макацария А.Д., Червенак Ф.А., Бицадзе В.О., 2015; Кузнецова Н.Б., 2017).

С.Л. Блинецкая (2009) установила, что у женщин с генетическим полиморфизмом гена PAI-1 (4G/4G и 4G/5G) риск формирования ретрохориальных или ретроамниотических гематом в I-II триместрах гестации не зависит от генотипа. Как отмечает автор, существует «дозозависимый» эффект аллели 4G, при этом ОШ данного осложнения беременности составило 4,93 (95% доверительный интервал 1,44 – 16,87) по сравнению с отсутствием полиморфизма гена PAI-1 5G/5G. Таким образом, проведенные различными авторами исследования у женщин с синдромом потери плода убедительно показали существование «иерархического» вклада основных генетических тромбофилий в семейный, тромботический и репродуктивный анамнез. Кроме



того в зависимости от генотипа наследственного дефекта гемостаза, сочетания нескольких наследственных тромбофилий и комбинации с АФС был определен риск акушерской патологии и их влияние на качество жизни женщины. Наиболее неблагоприятным с точки зрения прогноза является сочетание наследственных тромбофилий и АФС, заметно совокупно отягощающих течение беременности и послеродового периода. Отношение шансов последующей репродуктивной потери при этом составило 7,32, а отношение шансов тромботических осложнений - 67,4 (Блинецкая С.Л., 2009; Макацария А.Д., Червеняк Ф.А., Бицадзе В.О., 2015).

Дифференцированный подход к комплексной прегестационной подготовке с применением низкомолекулярных гепаринов в профилактических или терапевтических дозах в сочетании с антиагрегантами и динамический клинико-лабораторный мониторинг у женщин с привычным невынашиванием позволяет обеспечить благоприятный исход беременности и рождение жизнеспособных детей в 88%.

По данным Н.Т. Мартиросян (2012) те беременные, которые получали патогенетическую терапию при возникновении ретрохориальных гематом в последующем СЗРП диагностировано в 13%, хроническая гипоксия плода – в 7,7% наблюдений. В отсутствие дифференцированной комплексной терапии в дальнейшем у женщин с прогрессирующей беременностью СЗРП диагностировано у 29%, дистресс плода – в 18 %. В 2,63% в проведенном автором исследовании произошел поздний самопроизвольный выкидыш, в 2,63% – преждевременная отслойка плаценты, и в 2,63% - антенатальная гибель плода. По результатам И.В. Амелихиной (2007) у женщин с длительным угрожающим прерыванием беременности и нарушениями гемокоагуляции плацентарная недостаточность, СЗРП встречается в 60%, гипоксия плода - в 41% наблюдений.

Как показали исследования Н.Б. Кузнецовой (2017) использование при лечении беременных с РХГ при наличии генетической тромбофилией препаратов НМГ в профилактических дозах во II-III триместрах позволяет

снизить частоту преждевременных родов с 28,5% до 3,7%, частоту СЗРП с 25% до 3,7%. Согласно данным С.Л. Блинецкой (2009) подготовка женщин, имеющих сочетанные нарушения гемостаза (наследственные и приобретенные (АФС) тромбофилические состояний) требует достижения нормокоагуляции до наступления беременности путем назначения аспирина в дозе 80-100 мг, и НМГ в индивидуально подобранных дозах, а в дальнейшем - при наступлении и на всем протяжении беременности (до 37 недель) даже при нормальных показателях гемостазиограммы. Усиление противотромботической терапии, в том числе с помощью эфферентных методов, по мнению автора, показано при персистирующей активации внутрисосудистого тромбогенеза. Следует отметить, что при нормализации параметров гемостаза показан переход на профилактические дозы НМГ.

Помимо маркеров генетической и приобретенной тромбофилии в ряде исследований для выявления причины образования РХГ и определения дальнейшего прогноза течения беременности был проведен поиск и других маркеров. Так, в работе Н.Т. Мартиросян (2012) установлено, что в I триместре беременности, в сроки 6-10 недель при наличии РХГ значения фактора роста плаценты (ФРП) и сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР) существенно изменяются. Так, уровень СЭФР при РХГ выше значений при неосложненной беременности в 2 раза, а уровень ФРП – в 2,7 раза ниже. У 4,6% беременных с неразвивающейся беременностью в последующем отмечалась минимальная продукция ФРП. Повышенная продукция СЭФР отмечалась у всех женщин при ретрохориальной гематоме в I триместре, независимо от благоприятного или нет исхода беременности.

Н.Б. Кузнецовой при изучении маркеров, использующихся в I триместре гестации в рамках пренатального скрининга было обнаружено, что доклиническими маркерами СЗРП у беременных с ретрохориальными гематомами являются уровни  $\beta$ -ХГЧ менее 0,4 МоМ, РАРР-А менее 0,4 МоМ в сроки 11-13,6 недель при РХГ большого объема, и  $\beta$ -ХГЧ менее 0,7 МоМ при небольших гематомах. Однако, следует отметить, что несмотря на

достаточную изученность этиопатогенеза РХГ в I триместре беременности, в отечественной и зарубежной литературе практически нет данных о механизме развития и причинах рецидивирования гематом, и, соответственно, не представлены сведения о необходимости и эффективности проведения этиотропной терапии (противовоспалительной, антибактериальной, гормонзаместительной и т.д). Все эти вопросы требуют дальнейшего изучения с целью снижения частоты повторных репродуктивных потерь, в том числе на сроках пограничной жизнеспособности плода.

## **1.2. Возможности диагностики и прогнозирования исходов беременности при ретрохориальной гематоме.**

Современные высокотехнологичные методы оценки динамики формирования и развития системы мать-плацента-плод, состояния эмбриона/плода, экстраэмбриональных структур позволяет выявить прогностически неблагоприятные маркеры нарушений становления фетоплацентарной системы при различных причинах невынашивания беременности, индивидуализировать ведение беременности, разработать стратегию превенции репродуктивных потерь, определить эффективность медикаментозной терапии, что позволит добиться благополучного исхода беременности — возможность рождения живого, доношенного и здорового новорожденного (Торчинов А.М., Умаханова М. М. и соавт., 2014; Merz E., 2011). Основную роль в диагностике РХГ играет ультразвуковое исследование (Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., 2014, 2017). В 1981 году М. Mantoni и J.F. Pederson впервые описали ультразвуковые варианты ретрохориальных гематом, обнаруживаемых как анэхогенные участки серповидной формы. Ранее сообщалось, что частота РХ гематомы, выявляемой при УЗИ в первом триместре беременности колеблется от 0,5% до 22% (Borlum K.G., Thomsen A., Clausen I., Eriksen G., 1989). Возможные причины полученных различий в частоте обнаружения РХГ включают переменные группы обследованных, широкий диапазон сроков беременности и отсутствие

стандартного определения субхориальной гематомы. В последнее время в некоторых исследованиях сообщается, что общая частота РХГ у пациенток с точным определением при УЗИ колеблется от 1,3 до 4,1% (Nagy S., Bush M., Stone J., Lapinski R.H., 2003; Мартиросян Н.Т., 2011; Кузнецова Н.Б., 2017).

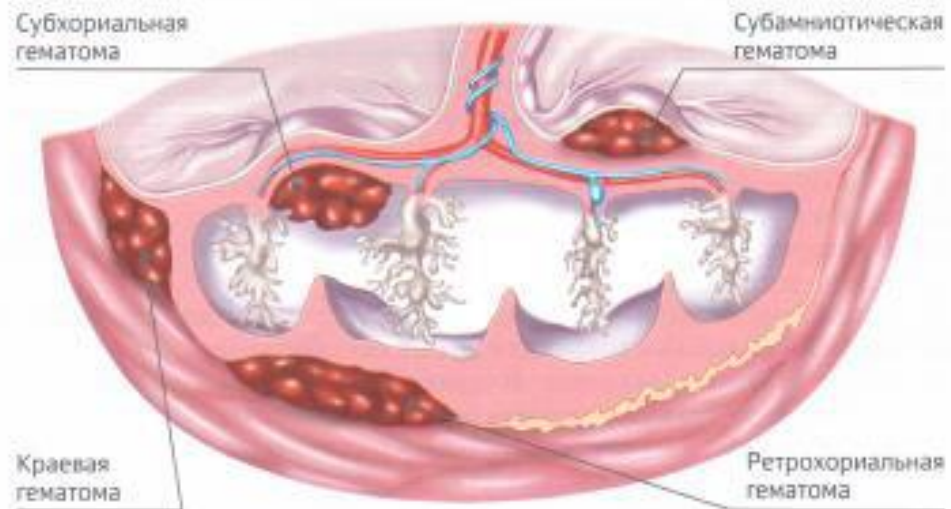
А.Kurjak, F. Chervenak (2018) отметили основные неблагоприятные УЗИ маркеры прерывания беременности, к которым отнесли такие трофобластические изменения, как его истончение (более чем на 3 мм от должного для срока гестации), его утолщение со сниженной эхогенностью (эдематозный трофобласт), мелкие везикулярные включения (возможное молярное поражение), а также обедненный рисунок васкуляризации трофобласта. Последний эхопризнак обусловлен так-называемым феноменом «инверсивной плацентации», при котором *chorion frondosum* развивается не в *decidua basalis*, а в *decidua capsularis*, что существенно ухудшает условия формирования маточно-хориального кровотока (обедненный сосудистый рисунок и низкая доля цветковых локусов при ЦДК) и приводит к формированию РХГ.

В исследовании Н.Т. Мартиросян (2012) до 12-й недели беременности ретрохориальная гематома обнаружена у 22,8% пациенток с привычной потерей беременности, из которых при УЗИ в 64,6% наблюдений отмечено корпоральное расположение гематомы, и в 35,4% - ее супрацервикальная локализация. Согласно исследованиям А.Н. Стрижакова, И.В. Игнатко (2012) обнаружение ретрохориальной гематомы до 6-й недели гестации почти в 50% является предиктором ранних самопроизвольных выкидышей. При этом наиболее неблагоприятным является сочетание ретрохориальной гематомы большого объема (более 20 мл), с ее корпоральным расположением, отставанием КТР от нормативных параметров на 10 и более дней, а также наличие РХГ в области проекции корня пуповины (Мартиросян Н.Т., 2012; Кузнецов А.С., Мартиросова А.Л., Игнатко И.В., Родионова А.М., 2019). Согласно данным Н.Б. Кузнецовой (2017) гематома ранних сроков гестации

повышает риск истмико-цервикальной недостаточности в 2,6 раз; СЗРП - в 4 раза, преждевременных родов в 4 раза, оперативных родов путем кесарева сечения – в 2,8 раз.

M.G. Tuuli, S.M. Norman, A.O. Odibo (2011) опубликовали результаты ретроспективного исследования, в которое было включено 63966 женщин с ретрохориальной гематомой, диагностированной до 22 недель гестации. Результаты исследования показали, что в последующем частота отслойки нормально расположенной плаценты у пациенток с РХГ составила 3,65% по сравнению с 0,6% при беременности без РХГ, преждевременных родов до 37 недель – 15% по сравнению с 10%, преждевременных родов до 34 недель – 5,3%. (Кузнецов А.С., Мартиросова А.Л., Игнатко И.В., Родионова А.М., 2019)

При проведении УЗИ можно определить свежие плацентарные геморрагии или организующиеся гематомы, которые в момент возникновения определяются как эхонегативные структуры, а далее по мере скопления фибрина, эхогенность их возрастает, до тех пор, пока гематома не будет определяться как плацентоподобная структура (Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., 2014, 2017; Merz E., 2011). Возможна классификация гематом по локализации, размерам, отношению к самой плаценте и оболочкам. Согласно работам E. Merz (2011), В.Е. Радзинского и соавт. (2018) гематомы могут быть ретроплацентарными, внутриплацентарными (межворсинчатый тромбоз), гематомы краевого синуса, субамниотические (рис.1). Однако в настоящее время данная классификация требует уточнения, так как вариантов реализации маточнохориального или амниохориального кровоизлияния может быть больше, чем предлагалось ранее.



**Рисунок 1. Различные варианты локализации гематом (по Радзинскому В.Е. и соавт., 2018).**

Наличие РХГ приводит к сепарации ворсин плаценты от кровеносных сосудов матери. Если более 30-40% материнской поверхности плаценты занято (и повреждено) гематомой, появляются признаки нарушения состояния плода, что принципиально важно даже не в ранние сроки, а уже во II триместре (Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., 2017). Ретроплацентарная гематома обычно является следствием разрыва спиральных артерий, приводящим к «кровотечению под высоким давлением», и, напротив, большинство периферических гематом обусловлены кровотечением из периферических вен, приводящим к «кровотечению под низким давлением». Таким образом, отслойка плаценты с образованием ретроплацентарной гематомы чаще всего тесно связана с артериальной гипертензией и сосудистой эндотелиопатией (диабет, волчанка и др. патология), в то время, как отслойка плаценты с периферической гематомой чаще всего обусловлена сосудистым спазмом другого генеза, в том числе – воспаления, что приводит к снижению кровотока в матке, особенно в хуже кровоснабжаемых маргинальных участках плаценты с развитием последующего некроза и кровотечения. Межворсинчатые тромбы могут определяться в 36% плацент. Они являются следствием внутриплацентарного кровотечения, обусловленного разрывом капилляров

ворсин, приводящим к кровопотере, как из системы кровообращения матери, так и плода (Fox H., 1978; Creasy R. K., Resnik R., Iams J.D.. 2015). При УЗИ тромб определяется как круглый, внутривлацентарный участок, имеющий четкий внутренний эхосигнал. Межворсинчатый тромбоз отличается от «плацентарных лакун» невозможностью обнаружения кровотока (Merz E., 2011). Гематомы краевого синуса являются субхориальными гематомами. При УЗИ они определяются как гипоэхогенное, в форме полумесяца отслоение оболочек от стенки матки прямо рядом с плацентой. Межоболочечные или субамниотические гематомы – скопление крови на поверхности плаценты при кровотечении из сосудов плода после их спонтанного разрыва или применения инвазивных методов исследования.

Важными с патогенетической точки зрения являются гемодинамические эффекты ретрохориальной гематомы. Безусловно, ретрохориальные гематомы меняют кровоток в спиральных артериях в связи с механической компрессией. Ряд авторов интерпретирует данное влияние как вторичный эффект, не оказывающий влияние на исход гестации (Kurjak A., Kupesic S., 1997; Merz E., 2011), что является весьма дискуссионным. Результаты повторного трансвагинального цветного и пульсового доплеровского исследований имеют большое прогностическое значение, так как они обеспечивают непосредственное изучение патофизиологию кровотечения во время беременности (Merz E., 2011). При возрастании сосудистого сопротивления при наличии гематомы в спиральных артериях формируется сначала локальная и далее распространяющаяся на большую часть трофобласта ишемия. Если беременность прогрессирует, а гематома реабсорбируется, сопротивление кровотока возвращается к норме. Нормализация кровотока или возрастание объемного кровотока является благоприятным прогностическим признаком (Merz E., 2012). Дополнительным важным критерием хориальной ишемии является исследование межворсинчатого кровотока в развивающемся хорионе. Согласно исследованию Н.Т. Мартиросян (2012), при изучении кровотока в межворсинчатом пространстве при наличии ретрохориальной

гематомы начиная с 6 недель с помощью ЦДК, нарушения выявляются у 72,1% пациенток. При этом у беременных с небольшими гематомами (до 20 мл) отмечалось снижение сосудистого сопротивления (в сроке 8-13 недель  $IP=0,36\pm 0,03$ ,  $PI=0,49\pm 0,06$ ). При субхориальных гематомах более 20 мл (14,5% наблюдений) регистрировалось увеличение показателей сосудистого сопротивления в межворсинчатом пространстве (в сроке 8-13 недель  $IP=0,51\pm 0,06$ ,  $PI=0,72\pm 0,06$ ). В итоге все данные беременности закончились самопроизвольным прерыванием. Возрастание сопротивления в маточных артериях отмечено у каждой четвертой беременной с выраженными признаками угрозы прерывания. E. Jauniaux, J. Aidi, D. Jurkovic, S. Campbell (1994) в своих ранних и фундаментальных исследованиях маточно-плацентарно-плодового кровотока при угрожающем прерывании беременности установили, что межворсинчатый кровоток определяется до 12 недель в 69,6% наблюдений несостоявшихся выкидышей. Более поздние исследования установили постоянный межворсинчатый кровоток (МВК) в I триместре физиологической беременности; причем он может иметь двоякий характер пульсирующий (артериальный) и постоянный (венозный). Однако, относительно индексов сосудистого сопротивления (ПИ и IP) при артериальном характере кровотока в межворсинчатом пространстве не найдено достоверных различий между несостоявшимся выкидышем и физиологической беременностью (Kurjak A., Kupesic S., 1997; Merz E., 2011). Низкие значения или венозный характер МВК, отмечаются при анэмбрионии и угрозе репродуктивных потерь и могут отражать изменения плацентарного ложа, когда некоторые ворсинки подвергаются отечным изменениям. Потеря эмбрионального компонента плацентарного кровообращения имеет небольшое влияние на функцию трофобласта, так как трофобласт продолжает снабжаться материнской кровью межворсинчатого пространства (Merz E., 2011). В результате, трофобластическая жидкость в строме ворсин длительно поступает в кровоток эмбриона. Прогрессирующее накопление жидкости может приводить к существенному сокращению объема МВК. Низкий



кровоток в спиральных артериях означает, что массивное, непрерывное поступление крови в условиях отсутствия эффективного оттока приводит в конечном итоге к разрыву эмбрионально-материнского интерфейса, образованию и нарастанию гематомы и самопроизвольному выкидышу (Kurjak A., Kupesic S., 1997; Merz E., 2011). Причиной прогрессирующего отека ворсин могут быть ранее перечисленные причины, включая провоспалительную цитокиновую атаку.

В 2005 году G. Maso et al. в ретроспективном исследовании с включением 182 пациенток с гематомой в I триместре неблагоприятные исходы отметили у 38% пациенток (спонтанные аборты – у 14%, СЗРП – у 7,7 %, преждевременные роды – у 7,1%). При этом срок беременности 8 недель или менее был предиктором спонтанных абортов (OR, 2,6; 95% CI 1,4-4,9). Суммарный риск самопроизвольного выкидыша был в 2,4 раза выше у беременных с ретрохориальной гематомой, сформированной до 9-й недели. Наиболее значимыми экстрагенитальными патологическими состояниями, на фоне которых происходит отслойка хориона, являются реактивация вирусных инфекций, гипотиреоз, отягощенный семейный тромботический анамнез (Вереина Н.К., 2012). По данным Bhandari S. et al., кровотечение во II половине беременности повышает в 2-3 раза риск преждевременных родов.

РХГ часто подвергается регрессу, особенно при ее небольших и средних размерах. Большие гематомы, занимающие 30-40 % площади от объема полости матки, могут в дальнейшем привести к компрессии плодного яйца, повышению внутриматочного давления, преждевременному разрыву плодных оболочек с последующим самопроизвольным абортом (Creasy R. K., Resnik R., Iams J.D.. 2015; A.Kurjak, F. Chervenak (2018).

A.Palatnik, W. Grobman (2015) опубликовали результаты исследования, целью которого была оценка взаимосвязи между обнаружением при ультразвуковом исследовании в I триместре ретрохориальной гематомы и длиной шейки матки, а также частотой преждевременных родов. У 512 женщин при 1-м ультразвуковом скрининге была обнаружена РХГ, группу

сравнения составили 1024 женщины без РХГ. Всем женщинам в дальнейшем провели измерение длины шейки матки в сроки 18-22 недели гестации. Была обнаружена корреляция между РХГ и укорочением шейки матки менее 10-го перцентиля ( $p=0,038$ ). По данным данных авторов, преждевременные роды также достоверно чаще отмечены у женщин с РХГ ( $p=0,001$ ).

Для определения возможностей диагностики и прогнозирования исходов беременности при обнаружении РХГ во время УЗИ V. Soldo, N. Cutura, M. Zamurovic (2013) провели обследование 852 женщин, направленных на ультразвуковое исследование в связи с вагинальным кровотечением в I триместре одноплодной беременности, из которых у 45 (5,2%) была обнаружена РХГ при наличии живого эмбриона. Контрольную группу составили 807 женщин с таким же гестационным сроком, с вагинальным кровотечением и прогрессирующей одноплодной беременностью без сонографически подтвержденной РХГ. УЗИ исследование повторяли всем беременным с недельным интервалом, пока или не прекратилось кровотечение, не исчезла РХГ или не произошел спонтанный выкидыш. Авторы изучили возможную взаимосвязь продолжительности вагинального кровотечения, размера и локализации гематомы, паритета и выкидышей в анамнезе с исходом беременности (самопроизвольный выкидыш, роды в срок или преждевременные роды). Исследования показали, что предыдущие выкидыши и роды не влияют на возникновение РХГ. В группе с гематомой по задней стенке матки, а также при повторных кровотечениях отмечалась более высокая частота самопроизвольных выкидышей. Размер самой гематомы не влияет на частоту репродуктивных потерь. Ультразвук является методом выбора для диагностики наличия РХГ. Частота выявления гематомы в группе угрожающих самопроизвольных выкидышей составляет 5,2%. Терапия основана на строгом постельном режиме и назначении препаратов хорионического гонадотропина (прегнила), гестагенов или прогестерона, антигистаминных и седативных средств. Интересен тот факт, что авторами предлагается терапия, отличная от утвержденной Клиническими

рекомендациями МЗ РФ «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения» (2016), где к эффективным методам терапии относят: дротаверина гидрохлорид в дозе 40-80 мг (2-4 мл) внутривенно или внутримышечно; транексамовая кислота в суточной дозе 750-1500 мг (с гемостатической целью при выраженных вагинальных кровяных выделениях), гестагены.

Другой интересной работой, явилось проспективное наблюдательное исследование «случай-контроль», которое было проведено в роддоме Elwiya (Багдад, Ирак) A.Hashem, S.D.Sarsam (2019) на 100 беременных женщинах с субхориальной или ретроплацентарной гематомой, выявленных при ультразвуковом исследовании, по сравнению с 200 беременными женщинами без гематомы в I триместре. Авторами были проанализированы демографическая характеристика, течение беременности, акушерский исход и исход для новорожденных. Выявлена статистически значимая разница между обеими группами в отношении материнского и неонатального исхода. Что касается материнского исхода, наблюдается увеличение частоты выкидышей (20%,  $P = 0,004$ ), преждевременных родов (18%,  $P = 0,005$ ), задержки роста плода (7%,  $P < 0,001$ ), отслойки плаценты (9%,  $P = 0,001$ ) и частоты кесарева сечения (60%,  $P < 0,001$ ) в сравнение с контрольной группой. Что касается неонатального исхода, наблюдается увеличение частоты сниженного гестационного возраста при рождении (преждевременных родов) ( $P = 0,004$ ), низкого веса при рождении ( $P = 0,003$ ), низкой оценки по шкале Апгар через 1 и 5 минут ( $P < 0,001$ ,  $P = 0,002$  соответственно) и более частое поступление в отделение интенсивной терапии ( $P = 0,015$ ) в основной группе по сравнению с группой контроля.

A. Janowicz-Grelewsk, P. Sieroszewski (2013) с целью оценки влияния субхориальной гематомы (СХГ) в первом триместре на исход беременности и определения прогностического значения кровотечения в первой половине гестации провели ретроспективное исследование 185 женщин, госпитализированных из-за симптомов угрожающего выкидыша.

Обследованные женщины были разделены на 2 группы: 119 женщин с СХГ (основная группа) и 66 - с нормальными данными пренатального сканирования (контрольная группа), которые в дальнейшем были разделены на случаи с и без кровотечения, независимо от результата ультразвукового сканирования. Были проанализированы акушерские и неонатальные данные. Авторами были получены следующие результаты: беременность, осложненная СХГ, чаще ассоциируется с репродуктивными потерями - у 23,78% пациенток основной группы произошел выкидыш против 7,62% в группе контроля. При наличии СХГ до 9 недель беременности высока вероятность (до 95%) потери беременности. Значение отношения «N», представляющее собой максимальную длину гематомы к максимальной длине плода, равное 2,5 или более, связано с риском выкидыша. Вагинальное кровотечение более часто отмечается при площади поверхности СХГ, равной или более 280 мм<sup>2</sup>. Кровотечение из половых путей может быть прогностическим фактором в отношении метода родоразрешения - более высокая частота кесарева сечения наблюдается у пациенток с кровяными выделениями. СХГ чаще диагностируется у женщин старшей репродуктивного возраста (30 лет и старше). В этом исследовании не было получено значимой корреляции между наличием субхорионической гематомы (с/без вагинального кровотечения) и преждевременными родами, СЗРП, ПН, аномальным объемом околоплодных вод.

Интересным является факт исследования влияния локализации гематомы на исходы беременности. Так, в ретроспективное исследование «случай-контроль», проведенное J. Ott, P. Pecnik., R. Promberger, S. Pils, J. Binder, K.M. Chalubinski (2017), были включены 32 женщины с внутриматочной гематомой, 199 женщин с ретроплацентарной гематомой и контрольная группа, состоящая из 113 подобранных по возрасту женщин без признаков аномалий плаценты. Основным критерием оценки были осложнения беременности. Авторами было определено, что выкидыш во втором триместре был наиболее распространенным в группе внутриматочной гематомы

(9,4%), за ней следовали женщины с ретроплацентарной гематомой (4,2%) и контрольная группа (0%;  $p = 0,007$ ). В группе внутриплацентарной гематомы выявлены наиболее высокая частота СЗРП, преждевременного разрыва плодных оболочек, преждевременных родов до 37 недель и ранних преждевременных родов до 34 недель ( $p < 0,05$ ), дистресса плода. При тестировании в многомерных моделях внутриплацентарные гематомы были независимыми предикторами плацентарной недостаточности ( $= 4,19, p < 0,001$ ) и внутриутробного ограничения роста ( $= 1,44, p = 0,035$ ). Внутриутробная гибель плода произошла только у женщин с ретроплацентарной гематомой ( $p = 0,042$ ). Таким образом, внутри- и ретроплацентарные гематомы имеют различные профили риска для текущей беременности и действуют как независимые предикторные факторы.

В отношении прогнозирования дальнейшего течения беременности интересные данные были получены Н.Т. Мартиросян (2012). Автором было установлено, что прогностически неблагоприятными ультразвуковыми критериями при угрозе прерывания беременности являются: отсутствие желточного мешка при диаметре плодного яйца более 1 см, отсутствие эмбриона при плодном яйце более 14 мм, отсутствие сердцебиения эмбриона при КТР более 16 мм, задержка роста эмбриона более чем на 2 недели при КТР более 18 мм, брадикардия ( $ЧСС \leq 90$  уд/мин), уменьшение объемов амниотической и хориальной полостей, особенно прогрессирующее, локализация РХГ в области проекции корня пуповины. Помимо маркеров возможного ранних репродуктивных потерь автором описаны эхографические предикторы патологического течения беременности во II-III триместрах. Так, УЗ критериями патологического течения беременности (антенатальной гибели плода, СЗРП, плацентарной недостаточности и преэклампсии) при наличии ретрохориальной гематомы следует считать: позднюю визуализацию эмбриона (после 6 нед), уменьшение (менее 2мм) и увеличение (более 7мм) диаметра желточного мешка на сроке 5-12 недель, бради или тахикардия у эмбриона/плода, раннее маловодие плодного яйца, корпоральную РХГ,

патологический спектр и показатели кровотока в спиральных артериях и межворсинчатом пространстве. Сочетание двух указанных выше предикторов увеличивает риск самопроизвольного выкидыша в 4,5 раза, трех и более факторов – более чем в 6 раз (Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., 2011, 2013).

Однако во всех данных публикациях речь идет о выявлении РХГ в I триместре беременности и ее значение в исходах гестации. О более поздней манифестации маточно-плацентарного кровотечения и прогностической значимости формирования гематомы во II триместре беременности в литературе работ практически нет. Нет четко разработанных алгоритмов ведения пациенток, необходимости, обоснованности и эффективности применяемой терапии, в зависимости от этиологического фактора. Все эти проблемы, в силу высокой медико-социальной значимости ранних и поздних репродуктивных потерь, ранних преждевременных родов, перинатальной заболеваемости и летальности у женщин с рецидивирующим во время беременности маточно-плацентарном кровоизлиянии, требуют проведения дальнейших исследований и мета-анализов.

## **Глава 2**

### **Клиническая характеристика обследованных беременных и методы исследования.**

#### **2.1. Характеристика клинической базы. Дизайн исследования.**

Диссертационная работа выполнена на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого Московского Государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета) Минздрава России (заведующий кафедрой – академик РАН, профессор А.Н. Стрижаков). Базой для данного клинического исследования стали: клиничко-диагностический центр и отделения родильного дома при многопрофильной городской клинической больнице имени С.С. Юдина (далее ГКБ им. С.С. Юдина) ДЗ г. Москвы (главный врач - к.м.н. Папышева О.В.), гинекологические отделения ГКБ им. С.С. Юдина (клиническая база кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ИКМ ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова) в период с 2016 по 2018 гг включительно.

Родильный дом при ГКБ им. С.С. Юдина ДЗ г. Москвы входит в состав Перинатального центра больницы и рассчитан на 140 коек. Перинатальный центр – это многопрофильное лечебно-профилактическое учреждение, в состав которого помимо родильного дома входит отдельный детский боксированный корпус (ДБК) для выхаживания недоношенных детей весом от 600 грамм на 104 койки. Специализация роддома - преждевременные роды, проблемы урологии, сосудистые нарушения. Близость расположения крупнейшего круглосуточного стационара, его широкие диагностические возможности, сильный кадровый состав, наличие научной кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ИКМ имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовского Университета) дает возможность ведения беременности у женщин и другими профильными специалистами в стенах стационарного корпуса, выполнения сложнейших экстренных и плановых

оперативных вмешательств. Следует отметить, что, согласно с общей тенденцией повышения рождаемости в г. Москве и обеспечение маршрутизации пациенток на III уровень оказания помощи при преждевременных родах, экстрагенитальной патологии, родильное отделение (родильный дом) при ГКБ имени С.С. Юдина ДЗ г. Москвы занимает одно из ведущих мест по количеству родов.

Число проведенных родоразрешений в год и основные количественные и качественные показатели работы роддома (табл. 2.1) приведены ниже.

**Таблица 2.1**

**Основные количественные и качественные показатели работы родильного отделения ГКБ имени С.С. Юдина за 2016-2018 гг.**

<i>Годы/показатели</i>	<i>2016</i>	<i>2017</i>	<i>2018</i>
<b>Всего родов</b>	<b>3360</b>	<b>5527</b>	<b>6959</b>
<b>Пролечено больных</b>	6159,5	8476,0	10169,5
<b>Средняя длительность пребывания</b>	7,3	5,4	3,8
<b>Занятость койки</b>	332,5	330,5	318,6
<b>Материнская смертность</b>	0	3 (0,054%)	2 (0,029%)
<b>Операции кесарева сечения</b>	998 (29,7%)	1860 (33,7%)	2285 (32,8%)

10% от всех родов составляют *преждевременные роды*. Основными показателями работы акушерского стационара являются показатели работы детских отделений, представленные в таблице 2.2.

**Таблица 2.2.**

**Основные количественные и качественные показатели работы детских отделений акушерского стационара ГКБ имени С.С. Юдина за 2016-2018 гг.**

<b>Годы</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>
<b>Родилось детей живыми</b>	<b>3384</b>	<b>5600</b>	<b>7012</b>
<b>Родилось детей мертвыми</b>	27	96	116
<b>Умерло до 7 суток жизни</b>	11	26	30
<b>Перинатальная летальность</b>	11,6‰	12,8‰	8,1‰



В родильном доме организация медицинской помощи женщинам и новорожденным основана на четкой маршрутизации пациенток с различной акушерской и экстрагенитальной патологией, преемственности и согласованности работы всех подразделений роддома и больницы.

Для выполнения задач, поставленных в работе, проведено проспективное продольное комплексное клиническое, лабораторное и функциональное обследование 219 женщин, а также выполнен подробный анализ исходов беременности. Проведение исследования в рамках данной диссертационной работы одобрено Локальным Комитетом по этике от 19.04.2017 г (выписка из протокола №03-17) ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России. Все пациентки подписывали информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Пациентки получали первичную консультативно-диагностическую помощь в женских консультациях и КДО родильного дома, наблюдались в динамике гестационного процесса, проходили необходимое обследование, ведение, терапию и подготовку к родоразрешению. Все сведения о медико-социальных параметрах пациенток, общем и акушерско-гинекологическом анамнезе, наличии экстрагенитальной патологии, особенностях течения и ведения беременности и родов, результатах лабораторно-инструментальных и патологоанатомических исследований с письменного информированного согласия женщин на участие в исследовании, были внесены в специально разработанные для каждой из групп индивидуальной карты и включены в компьютерную базу данных программы Microsoft Excel.

В качестве оптимального варианта дизайна исследования, проводимого с целью разработки дифференцированного подхода к ведению и лечению беременных 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*).

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 клиничко-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 (рис. 2.1).

Дизайн исследования составлен на основании анализа построения зарубежных исследований, что дает возможность в последующем провести мультицентровой многофакторый анализ для установления причин, факторов риска, особенностей патогенеза и клинического значения формирования и рецидивирования ретрохориальных гематом, материнских и перинатальных исходов.

Формирование основной группы, группы сравнения и контрольной группы проводили по определенным критериям.

*Критериями включения* являлись: беременность одним живым плодом, информированное согласие женщин на участие в исследовании.



**Рисунок 2.1. Дизайн исследования.**

*Критериями исключения* являлись: многоплодная беременность, наркотическая и алкогольная зависимости, подтвержденные хромосомопатии при проведении НИПТ и/или инвазивной пренатальной диагностики, выраженный языковой барьер с нерезидентами, летальные множественные пороки развития плода или пороки с сомнительным прогнозом, тяжелая соматическая патология, злокачественные новообразования у матери (впервые выявленные во время беременности или установленные до беременности), суб- и декомпенсированный сахарный диабет, отказ пациенток от участия в исследовании.

У всех пациенток проводили сбор общего и акушерского анамнеза по общепринятым критериям. Выявляли наличие и степень тяжести/компенсации экстрагенитальных заболеваний, исследовали репродуктивную функцию, исходы предыдущих беременностей. Оценивалось особенности течения данной беременности. Диагнозы формулировались в соответствии с международным классификатором болезней (МКБ-10).

## **2.2 Клинико-статистический анализ состояния соматического и репродуктивного здоровья женщин исследуемых групп.**

С целью оценки анамнестических и клинических факторов риска рецидива ретрохориальной гематомы в работе был проведен клинико-статистический анализ состояния соматического и репродуктивного здоровья обследованных женщин.

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. Средний возраст наступления менархе в основной группе был  $13,62 \pm 1,2$  лет, в группе сравнения -  $12,6 \pm 0,6$  лет, в контрольной -  $12,8 \pm 0,9$  лет, соответствовал норме и достоверно по группам не отличался. Менструальная функция у

пациенток контрольной группы не была нарушена. В основной группе и группе сравнения дисфункция яичников была в анамнезе у 22 (21,2%) [RR – 1,43; 95% CI 1,268-1,606] и 14 (17,5%) [RR – 1,53; 95% CI 1,3268-1,764] пациенток соответственно. В основной группе эндометриоз различной локализации был у 10 (9,62%), в группе сравнения - у 6 (7,5%), в контрольной группе - у 1 (2,86%). Миома матки была у 21 (20,2%) [RR -1,422; 95% CI 1,264-1,598] пациенток основной группы, консервативная миомэктомия в анамнезе - у 11 из 21 женщин (52,4%), лечение улипристала ацетатом – у 4 женщин. В группе сравнения миома матки отмечалась у 11 (13,75%) [RR – 1,504; 95% CI 1,314-1,728] женщин, хирургическое и гормональное лечение у них не проводилось. В контрольной группе миома матки у беременных не отмечалась. Патологии шейки матки была выявлена в основной группе у 20 (19,2%); в группе сравнения - 16 (20%), в контрольной группе – 4 (11,4%) пациенток. Общее количество пациенток с рецидивирующей РХГ 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.

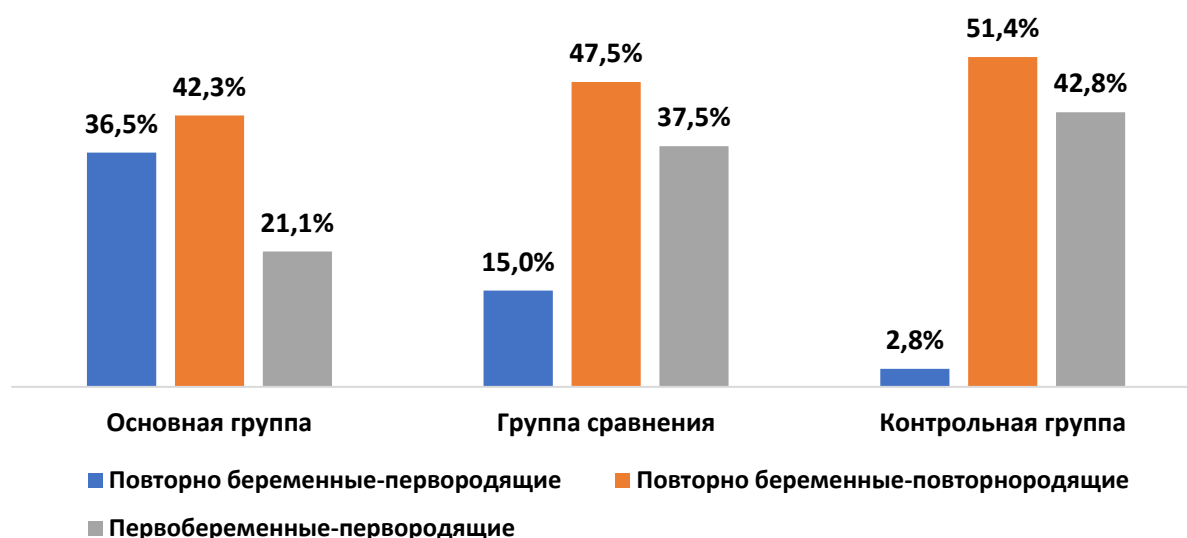
Таким образом, из полученных нами данных следует, что фактор отягощенности гинекологического анамнеза является одним из наиболее значимых у пациенток с рецидивирующей гематомой [RR - 1,922; 95% CI 1,541-2,394], даже по сравнению с беременными при диагностировании гематомы только в ранние сроки [RR – 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 повторнобеременными - 82 (78,8%), повторнородящими - 44 (42,3%). В группе сравнения большинство женщин, как и в основной группе, были первородящими (52 (65,0%)), первобеременных было 50 (62,5%), повторнобеременных - 30 (37,5%), повторнородящих - 28 (46,1%). В отличие от предыдущих двух групп в контрольной группе было больше повторнородящих 20 (57,2%) и повторнобеременных (20 (57,2%)), первородящих - 15 (42,8%), первобеременных 15 (42,8%) (рис.2.2). Предыдущие беременности и роды закончились своевременными неосложненными 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.

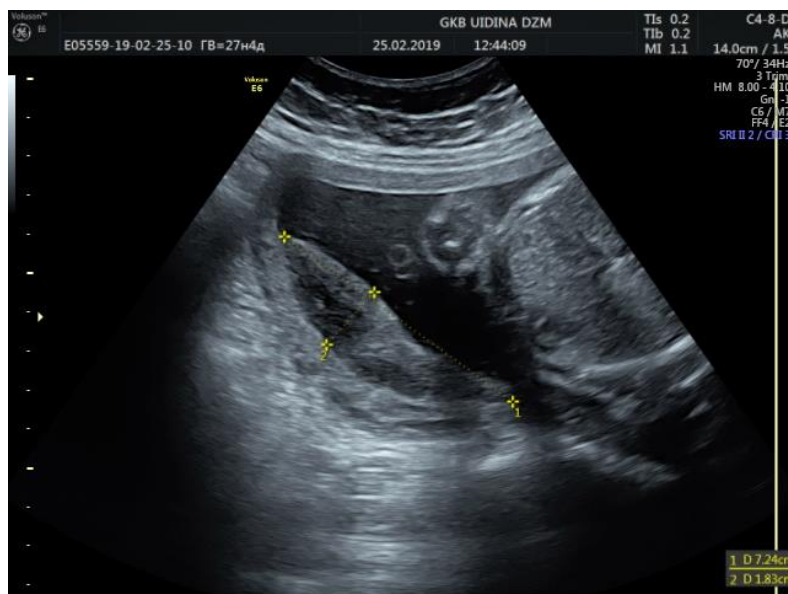


**Рисунок 2.2. Распределение обследуемых беременных по паритету.**

В основной группе аборт в анамнезе были у 12 (11,5%) пациенток; самопроизвольное прерывание беременности в анамнезе - у 20 (19,2%) женщин; неразвивающиеся беременность - у 14 (13,5%) пациенток. Преждевременные роды произошли у 16 (15,4%) женщин основной группы. Также в основной группе у 4 (3,8%) пациенток в анамнезе была эктопическая (трубная) беременность, антенатальная гибель плода у 2 (1,9%) женщин. Кесаревым сечением были родоразрешены 13 из 44 (29,5%) беременных основной группы, показаниями были: отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (бесплодие, ЭКО), осложненное течение беременности, преждевременные роды, тазовое предлежание плода.

В группе сравнения аборт в анамнезе были у 4 (5%) пациенток, самопроизвольное прерывание беременности - только у 6 (7,5%) женщин, что в 2,3 и в 2,56 раз соответственно ниже, чем у беременных с рецидивирующей гематомой. Неразвивающиеся беременность в анамнезе была у 2 (2,5%) пациенток, что в 5,4 раз реже, чем при рецидивирующей ретрохориальной гематоме. Предыдущие беременности закончились операцией кесарева сечения у 6 из 28 (21,4%) женщин группы сравнения, что сопоставимо с основной группой. В контрольной группе искусственное прерывание беременности, выкидыши, преждевременные роды отмечены лишь у 2 женщины из 20 (10,0%).

Таким образом, осложненное течение предыдущих беременностей, репродуктивные потери, рубец на матке являются факторами риска нарушений плацентации и формирования РХГ.



**Рисунок 2.3. Межблочечная рецидивирующая гематома большого объема.**

Настоящая беременность протекала с осложнениями у 100% беременных основной группы. Следует отметить, что наиболее частым осложнением до 22 недель была угроза прерывания беременности и во II-III триместрах - 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.2.3).

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 пациенток основной группы (в 2,46 раз в I, в 3,08 раза



– во II, в 3,08 раз – в III триместрах). Повторные госпитализации отмечались лишь у 6 (7,5%) женщин (в 7,18 раз реже, чем при рецидивирующей РХГ), у всех – в первой половине гестации.

В контрольной группе угрожающего прерывания беременности и преждевременных родов не отмечалось.

В III триместре основной группы произошли преждевременные роды у 28 (26,9%) женщин в сроки 23-36 нед, причем у 11 (10,6%) – в сроки 23-28 нед. Интранатальная гибель произошла в 6 из 11 (5,45%) наблюдениях очень ранних преждевременных родов в сроки 23-25 нед. Истмико-цервикальная недостаточность в начале III триместра была выявлена еще у 6 (5,8%) женщин и у 2 из них произошли роды в сроки 33 и 35 нед. Признаки плацентарной недостаточности в III триместре были отмечены у 40 (38,46%) беременных (СЗРП - 26 (25%) и/или нарушения кровотока в системе мать-плацента-плод – у 24 (23,1%)). Декомпенсированная ПН выявлена у 5 (4,81%) женщин. Многоводие отмечалось у 13 (12,5%) беременных, маловодие – у 12 (11,5%). Эхографические признаки внутриутробной инфекции обнаружены в 23 (22,1%) наблюдениях. Преждевременный разрыв плодных оболочек произошел у 23 (22,1%) женщин; наиболее грозным осложнением была преждевременная отслойка плаценты – у 7 (6,73%) беременных. Умеренная преэклампсия развилась у 12 (11,5%) беременных, тяжелая – у 2 (1,9%) беременных. У 1 женщины в сроки 28-29 недель произошла антенатальная гибель плода. Гестационный сахарный диабет (неинсулинопотребный) был диагностирован у 3 (2,88%) женщин. Нарушения микроценоза и инфекции половых путей выявлены у 32 (30,8%) беременных, острый пиелонефрит развился у 7 (6,73%). Всего проведение антибактериальной терапии потребовалось у 31 (29,8%) беременной с рецидивирующей ретрохориальной гематомой, токолитическая терапия в 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 у беременных с рецидивирующей РХГ составил 35,4 недель, в группе женщин с гематомами только ранних сроков – 37,6 недель, при неосложненной беременности составил 39,1 недель. Масса новорожденных в среднем составила – 2252±434 г, 2784±322 г, и 3325±285 г соответственно. Средняя оценка по шкале Апгар составила – 7,1±0,3, 7,8±0,4, 8,2±0,2 балла соответственно.

Сравнение особенностей и осложнений второй половины беременности у обследованных женщин приведено в таблице 2.3.

**Таблица 2.3.**

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

<b>Осложнение беременности</b>	<b>Основная группа (рецидивирующая ретрохориальная гематома) (n=104)</b>	<b>Группа сравнения (гематома только в ранние сроки) (n=80)</b>	<b>p</b>
<b>Угрожающие преждевременные роды</b>	43 (41,3%)	22 (27,5%)	0,050
<b>Преждевременные роды до 28 нед</b>	11 (10,6%)	1 (1,3%)	0,006
<b>Преждевременные роды до 36 нед</b>	17 (16,3%)	5 (6,3%)	0,031
<b>Истмико-цервикальная недостаточность</b>	17 (16,3%)	4 (5,0%)	0,013
<b>СЗРП</b>	26 (25%)	4 (5,0%)	<0,001
<b>Нарушения кровотока в системе мать-плацента-плод</b>	24 (23,1%)	4 (5,0%)	<0,001
<b>Декомпенсированная ПН</b>	5 (4,8%)	0	0,047
<b>Патология амниона</b>	25 (24,0%)	6 (7,5%)	0,003
<b>Эхографические признаки ВУИ</b>	23 (22,1%)	2 (2,5%)	<0,001

*Продолжение таблицы 2.3.*

<b>Умеренная преэклампсия</b>	12 (11,5%)	8 (10,0%)	0,739
<b>Тяжелая преэклампсия</b>	2 (1,9%)	0	0,213
<b>Гестационный СД</b>	9 (8,7%)	0	0,009
<b>Инфекции половых путей</b>	32 (30,8%)	8 (10,0%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Пиелонефрит</b>	7 (6,7%)	2 (2,5%)	0,172
<b>Анемия</b>	21 (20,2%)	14 (17,5%)	0,644
<b>Преждевременный разрыв плодных оболочек</b>	23 (22,1%)	5 (6,3%)	0,002
<b>Преждевременная отслойка плаценты</b>	7 (6,7%)	0	0,018
<b>Анте-и интранатальные потери</b>	7 (6,7%)	0	0,018
<b>Кесарево сечение</b>	28 (26,9%)	12 (15,0%)	0,049
<b>Самопроизвольные роды</b>	76 (73,1%)	68 (85,0%)	0,049
<b>Неонатальная летальность</b>	3 (2,9%)	0	0,126

Как видно из представленных в таблице 2.3. 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. Подобные результаты были получены и в исследовании M.G. Tuuli, S.M. Norman, A.O. Odibo (2011). Авторами были представлены результаты ретроспективного исследования, в котором приняли участие 63966 женщин с РХГ до 22 недель гестации. Результаты исследования: частота отслойки плаценты у пациенток с ретрохориальной гематомой составила 3,65% по сравнению с 0,6% при неосложненной гестации, частота ПР до 37 недель – 15% по сравнению с 10%, частота ПР до 34 недель – 5,3% по сравнению с 2,8%. В то же время, авторами не было обнаружено достоверной разницы по таким осложнениям, как преждевременный разрыв плодных оболочек, СЗРП, антенатальная гибель плода, преэклампсия. Нужно 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 ИЦН в 2,6 раз; СЗРП в 4 раза, ПР в 4 раза, 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 кровяных выделений из половых путей. (Кузнецов А.С., Мартиросова А.Л., Игнатко И.В., Родионова А.М., 2019)

### **2.3 Методы исследования.**

Первичное клинико-лабораторное обследование, консультирование, экспертное ультразвуковое и доплерометрическое исследование беременных проводилось в условиях гинекологического отделения (до 22 недель беременности) и родильного дома (после 22 недель) при многопрофильной ГКБ им. С.С. Юдина ДЗ г. Москвы.

Кроме того, беременные группы сравнения (с изолированной ретрохориальной гематомой ранних сроков гестации до 12 недель) и контрольной группы первично обследовались в консультативно-диагностическом отделении родильного дома и в лаборатории ультразвуковой диагностики кафедры. Наблюдение за течением беременности осуществлялось в дополнении к стандартному ведению женщин в районных женских консультациях по месту регистрации. Ведение беременности в женской консультации включало все лабораторно-инструментальные, общеклинические исследования, которые проводились в необходимом количестве в установленные сроки в соответствии с требованиями Приказа 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. (Кузнецов А.С., Мартиросова А.Л., Игнатко И.В., Родионова А.М., 2019). При наличии показаний со стороны беременной или плода проводилось дополнительное обследование, госпитализация в гинекологические отделения или родильный дом ГКБ им. С.С. Юдина ДЗ г. Москвы. Результаты обследования каждой женщины и ее новорожденного вносились в специально разработанную унифицированную карту, где отражались особенности анамнеза жизни, состояния здоровья женщин, данных лабораторно-инструментального обследования, течения беременности, родов и послеродового периода, состояния здоровья новорожденных, а также данные об особенностях течения периода новорожденности и перинатальной заболеваемости. Помимо этого, была проведена выкопировка данных из историй болезни гинекологического отделения; историй течения беременности и родов, историй развития новорожденных роддома и перинатального центра ГКБ им. С.С. Юдина ДЗ г. Москвы.

Особенности развития/состояния фетоплацентарной системы (ФПС) и становление кровотока в системе «мать-плацента-плод» (МПП) исследовали с помощью аппарата Voluson E6 с помощью вагинального (5-7 МГц) и секторального датчиков 3-5 МГц по общепринятым стандартизированным методикам с использованием перцентильных кривых фетометрических (бипариетальный размер, окружность головы, окружность живота, длина бедренной кости, длина плечевой кости плода, определение индексов ОГ/ОЖ и ДБ/ОЖ) и доплерометрических показателей (кровоток в артерии пуповины, маточных артериях и средней мозговой артерии плода). 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 расположение, объем, срок проявления гематомы. Вовремя эхографии обязательно подробно изучали эмбрион и плод, выявляя маркеры хромосомных аномалий и пороки развития. Проводили доплерометрическое исследование кровотока в маточных артериях, спиральных артериях. Объем гематомы рассчитывали по формуле  $V=(A \times B \times C):2+5\%$  (где А, В, С – максимальные размеры в трех взаимноперпендикулярных полостях). Во II триместре помимо стандартного скринингового исследования с поиском пороков развития и маркеров хромосомных аномалий (а также малых аномалий развития), оценивали локализацию, объем гематомы, расположение ее по отношению к оболочкам (хориону, амниону), проводили оценку толщины и диаметра основания плаценты, а также оценку кровотока в маточных, спиральных артериях, артерии пуповины плода и ее терминальных ветвях.

Ультразвуковая оценка состояния плаценты включала определение её локализации, толщины и структурности. Структурность плаценты определялась в соответствии с классификацией P. Grannum и соавт. (1979).

Толщину плаценты сравнивали с нормативными показателями для срока гестации, разработанным В.Н.Демидовым (1981). Проводилась оценка характера, количества околоплодных вод с вычислением амниотического индекса по методике J. Phelan (1985).

При доплерометрии нарушения кровотока в системе «мать-плацента-плод» оценивали в соответствии с классификацией А.Н. Стрижакова и соавт. (1989): IA степень – изолированное нарушение маточно-плацентарного кровотока; IB степень – изолированное нарушение плодово-плацентарного кровотока; II степень – одновременное нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков, не достигающих критических значений; III степень – критическое нарушение плодово-плацентарного кровотока при сохраненном или нарушенном маточно-плацентарном кровотоке. При критическом состоянии плода выявлялись следующие изменения плодовой гемодинамики: нулевой или отрицательный кровоток в артерии пуповины; отсутствие диастолического компонента кровотока в аорте плода; повышение диастолического компонента кровотока в средней мозговой артерии.

Диагностика плацентарной недостаточности основывалась на результатах ультразвукового, доплерометрического и кардиотокографического исследования. Использовали классификацию плацентарной недостаточности Стрижакова А.Н. (2013). Признаками **компенсированной ПН** являются: СЗРП I степени симметричной/асимметричной формы, нарушения кровотока в системе МПП IA или IB степени, нормальный тип кардиотокограмм (с оценкой сердечной деятельности плода 8-10 баллов).

При **субкомпенсированной ПН** отмечаются: раннее возникновение СЗРП, СЗРП II степени симметричной и смешанной формы, гемодинамические нарушения в системе мать-плацента-плод II степени с поражением как маточно-плацентарного, так и плодово-плацентарного звеньев, начальные признаки централизации кровообращения плода (изолированное снижение сосудистого сопротивления в средней мозговой артерии), признаки гипоксии плода по данным кардиотографии (5-7 баллов); преждевременное созревание

плаценты; умеренное маловодие. **Декомпенсированная ПН** включает: ранняя форма СЗРП, СЗРП III степени симметричной и смешанной формы; III степень нарушений гемодинамики в системе мать-плацента-плод; критическое состояние плодово-плацентарного кровообращения (отсутствие или отрицательное значение диастолического компонента в спектре кровотока в АП) в сочетании с двусторонними нарушениями кровотока в МА и централизацией плодового кровотока (снижение СДО в средней мозговой артерии ниже 2,8, повышение СДО в аорте плода выше 8); тяжелая гипоксия плода по данным КТГ (ниже 5 баллов); маловодие; преждевременное созревание плаценты.

У обследованных пациенток изучались течение и исходы настоящей беременности и состояние новорожденных. Лечение всех выявленных осложнений гестации и экстрагенитальных заболеваний у беременных всех групп проводилось согласно Приказу МЗ РФ №572н и в соответствии с принятыми Клиническими рекомендациями.

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));
- изучение 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 для анализа генетической предрасположенности к тромботическим и акушерским осложнениям. Анализ образцов ДНК



включал в себя: проведение первого этапа полимеразной цепной реакции (ПЦР), проведение второго этапа мультиплексной ПЦР, гибридизацию продукта на микрочипе и интерпретацию результатов 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 микробиоты методом ПЦР в формате Real-time (тест «Флороценоз», включающий 5 тестов: на аэробы, *Candida spp.*, БВ, микоплазмы и NCMT (*N.gonorrhoeae*, *S.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  $\beta$ -ХГЧ – свободная  $\beta$ -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»;
- 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).

Для того чтобы понять какие методы терапии будут эффективны в конкретной ситуации необходимо иметь четкое представление о состоянии вагинального микробиоценоза в норме и патологии. В норме во влагалище доминируют микроорганизмы семейства *Lactobacillaceae* (71–100%), которые значительно превалируют над условно-патогенными микроорганизмами. Основная биороль данных микроорганизмов заключается в неспецифической защите вагинальной экосистемы. Их высокая концентрация не только препятствует контаминации влагалища экзогенными микроорганизмами, но и ограничивает рост условно-патогенной микрофлоры. При развитии воспалительных заболеваний со стороны урогенитального тракта при обследовании в том числе и при беременности, часто выделяют различные по составу микробные ассоциации. Монокультуры аэробных и анаэробных микроорганизмов удается получить крайне редко. Кроме того, такое частое вульвовагинальное заболевание, как бактериальный вагиноз, само по себе является полимикробным, когда происходит замена нормального микробиоценоза влагалища совокупностью нескольких видов микроорганизмов. Для более точной оценки микрофлоры влагалища и выявления значимых для решения акушерской ситуации при наличии ретрохориальной гематомы возбудителей всем беременным, включенным в исследование проводили количественную ПЦР в реальном времени («Флороценоз») (рис.2.4).

Комплексный ПЦР тест «Флороценоз» является единым целым, внутри которого, однако, есть разделение на синдромальные группы (бактериальный вагиноз (БВ [N89.8]), аэробный вагинит (АВ [N76.0, N76.1]), вульвовагинальный кандидоз (ВВК [B37.3]), инфекции, ассоциированные с условно-патогенными микоплазмами [B96.8, N72.0, N76.0]).

**Кардиотокографическое исследование** проводили беременным со сроком 24 нед и более. Для этого использовался фетальный монитор Hewlett Packard

Series 50 XM. При анализе оценивали стандартные показатели, согласно рекомендациям FIGO: базальный ритм, его вариабельность, наличие акцелераций и децелераций, реакцию сердечно-сосудистой системы плода в ответ на внешние стимулы (нестрессовый тест). Нестрессовый тест считался положительным в случае регистрации двух и более акцелераций амплитудой не менее 15 ударов в минуту на протяжении 15 минут записи.

Оценка состояния новорожденных отражена следующими параметрами: масса тела при рождении, рост, окружность головки, грудной клетки и соответствие данных параметров гестационному сроку, оценка по шкале Апгар, длительность пребывания в отделениях родильного дома и дальнейший исход (выписка, перевод на второй этап выхаживания новорожденных).

Все новорожденные для более достоверной оценки перинатальной заболеваемости были разделены в зависимости от срока родоразрешения их матерей: до 37 нед гестации – недоношенные, с 37<sup>+1</sup> по 41 нед гестации – доношенные, при наличии признаков перезрелости и сроке гестации более 41 нед - переносные. Исходя из массы тела при рождении, обследованные новорожденные распределены следующим образом:

I степень недоношенности - масса тела от 2001-2500 г;

II степень - масса тела от 1501 до 2000 г;

III степень - масса тела от 1001 до 1500 г;

IV степень - масса тела менее 1000 г.

Для выявления новорожденных с внутриутробной гипотрофией использовали массо-ростовых соотношений - пондераловый индекс (Ponderal Index):  $ПИ = ((\text{масса, г}) / (\text{длина, см})^3) \times 100$ . За нормальное значение ПИ принимался диапазон 2,2-2,8. К новорожденным с гипотрофией относили тех, у кого данный индекс был ниже 2,2.

Помимо этого, мы определяли кислотно-щелочной и газовый состав пуповинной крови, полученной сразу после пережатия пуповины. Изменения кислотно-щелочного и газового состава крови определяли исходя из нормативных значений (табл.2.4).

**Таблица 2.4****Нормативные показатели КОС и газов пуповинной крови**

Показатель	Нормативные значения
pH	7,32 – 7,42
pO <sub>2</sub>	37 – 42 мм рт ст
pCO <sub>2</sub>	42 – 55 мм рт ст

*Продолжение таблицы 2.4*

BE	0 ± 2,3 ммоль/литр
----	--------------------

**Статистическая обработка полученных результатов.**

Статистический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере в среде Windows 7 Home. В качестве программного обеспечения использовался пакет модулей для статистической обработки данных программы STATISTICA 64 bit for Windows, а также статистических функций программы Microsoft Office Excel 2017. Анализ на нормальность распределения переменных в совокупности проводили с помощью метода Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении сравнение средних значений проводили с использованием критерия Стьюдента для независимых выборок при сравнении двух групп и критерия Стьюдента-Ньюмана-Кейлса для множественных сравнений. Для непараметрических данных применяли метод Манна-Уитни при сравнении двух групп и критерий Краскела-Уоллиса для множественных сравнений. Оценка частоты встречаемости признаков в изучаемой совокупности проводили методом  $\chi^2$  Пирсона и методом Фишера. 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>.

## Глава 3.

### Результаты собственных исследований.

#### 3.1 Клинико-анамнестические факторы риска рецидива ретрохориальной гематомы.

С целью изучения и оценки анамнестических и клинических факторов риска рецидивирования маточно-плацентарных геморрагий (ретрохориальных гематом) различной локализации и объема нами было проведено продольное проспективное когортное исследование по типу случай-контроль. Согласно разработанному дизайну на I этапе исследования 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 отягощающих факторов акушерско-гинекологического анамнеза (*контрольная группа*). Формирование групп обследуемых женщин проводили в соответствии с разработанным дизайном исследования по определенным критериям, перечисленным в главе 2. Анамнестические данные нами получены со слов пациенток, а также из данных представленной медицинской документации.

Следует отметить значимость социально-биологических факторов в формировании осложнений беременности, в том числе и ранних сроков. Однако, не все факторы имеют значение в развитии нарушений плацентации.

Результаты анализа нашего исследования показали, что формирование ретрохориальной гематомы и ее рецидивирование не коррелирует с возрастом беременной (табл.3.1). 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±2,5 (от 24 до 38 лет), то есть по возрастному признаку группы обследованных женщин были сопоставимы.

**Таблица 3.1**

**Возраст женщин, включенных в исследование, лет**

Группы	N	M±m	20-24		25-29		30-34		35-40	
			абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
<b>Основная группа (рецидивирующая гематома)</b>	104	30,32±2,5	4	3,85	35	33,65	51	49,0	14	13,5
<b>Группа сравнения (гематома ранних сроков)</b>	80	29,72±2,5	3	3,75	29	36,25	36	45,0	12	15,0
<b>Контрольная группа (неосложненная беременность)</b>	35	28,33±2,5	1	2,9	15	42,9	15	42,9	4	11,3

Как видно из данных, представленных в таблице 3.1. группы обследованных беременных не только были сопоставимы по среднему возрасту, но и распределение по возрастным подгруппам было практически одинаковым. При этом внимание на себя обращает преобладание среди беременных с рецидивирующей ретрохориальной гематомой женщин в возрасте 30-40 лет (65 (62,5%), что на 8,3% больше, чем при неосложненной беременности, но практически не отличается от группы женщин с гематомами, выявляемыми в ранние сроки гестации.

Интересным представляется анализ социально-бытовых факторов риска развития осложнений первой половины гестации (табл.3.2).

Таблица 3.2

**Социально-бытовая характеристика женщин,  
включенных в исследование**

Социальный статус	Основная группа (рецидивирующая гематома) n=104		Группа сравнения (гематома ранних сроков) n=80		Контрольная группа (неосложненн ая беременность ) n=35	
	абс	%	абс	%	абс	%
Москвички	76	73,1	58	72,5	29	82,8
Приезжие из европейской территории России	20	19,2	18	22,5	3	8,6
Приезжие из северных регионов	3	2,9	1	1,25	2	5,7
Приезжие из Средней Азии, с Северного Кавказа, Закавказья	5	4,8	3	3,75	1	2,9
<i>Высшее профессиональное образование</i>	78	75,0	59	73,75	30	85,7
<i>Среднее профессиональное образование</i>	26	25,0	21	26,25	5	14,3
Работающие	73	70,2	48	60	22	62,9
Домохозяйки	29	27,9	32	40	13	37,1
Студентки	2	1,9	-	-	-	-
Брак зарегистрирован	72	69,2	61	76,25	26	74,3
Брак гражданский	32	30,8	19	23,75	7	20
Одинокие	1	1,7	-	-	2	5,7

Как видно из данных, приведенных в таблице 3.2. подавляющее большинство обследованных беременных всех трех групп были москвичками или приезжими из европейской территории России. Следует отметить, что среди женщин с неосложненным течением беременности число жительниц Москвы составило 82,8%, что на 9,7% больше, чем среди женщин с рецидивирующей гематомой и на 10,3% больше, чем при гематоме ранних сроков. Возможно, причина осложненного течения I триместра заключается, в том числе, и в отсутствии или ограниченных возможностях полноценного дородового наблюдения. Соотношение числа работающих женщин и домохозяек достоверно по группам не отличалось. Как показали наши данные, maritalный статус также достоверно не отличался в подгруппах. Известно,

что вредные привычки являются фактором риска осложнений гестации, в частности, угрожающего и начавшегося прерывания беременности, маточно-плацентарных кровоизлияний с образованием ретрохориальных гематом. У 18 (17,3%) женщин, беременность у которых осложнилась рецидивирующей ретрохориальной гематомой отмечено табакокурение, в группе женщин с гематомой ранних сроков табакокурение выявлено в 11 (13,75%), и лишь 2 (8,6%) беременных с неосложненным течением курили, при этом все 2 прекратили курить после установления факта беременности. Таким образом, табакокурение является значимым фактором риска: RR 1,245; 95% CI 1,036-1,496 для рецидивирующей гематомы, RR 1,251; 95% CI 0,957-1,635 для спорадической гематомы ранних сроков. Таким образом, значимыми социально-биологическими факторами являются полноценность дородового наблюдения.

Анализ менструальной функции, являющейся важным показателем репродуктивного здоровья, не выявил достоверных отличий между обследованными женщинами (табл.3.3). Средний возраст наступления менархе в основной группе был  $13,62 \pm 1,2$  лет, в группе сравнения -  $12,6 \pm 0,6$  лет, в контрольной -  $12,8 \pm 0,9$  лет, соответствовал норме и достоверно по группам не отличался. Менструальная функция у пациенток контрольной группы не была нарушена. В основной группе (рецидивирующая гематома) и группе сравнения (гематома ранних сроков) дисфункция яичников была в анамнезе у 22 (21,2%) [RR – 1,43; 95% CI 1,268-1,606] и 14 (17,5%) [RR – 1,53; 95% CI 1,3268-1,764] пациенток соответственно. В большинстве наблюдений коррекция нарушений менструального цикла до наступления беременности в основной группе и группе сравнения не проводилась, за исключением случаев бесплодия. Гинекологическая заболеваемость у обследованных женщин представлена в таблице 3.6. В группе женщин с рецидивирующей РХГ обращает на себя внимание достоверно высокая частота гинекологической патологии (72,1%, RR=1,798, 95% CI=1,381-2,34), установленной до беременности, в том числе и сочетанной генитальной патологии – в 54,7%.



Достоверно чаще в группе женщин с рецидивирующей гематомой выявлена патология шейки матки (ASCUS, LSIL, HSIL с конизацией - в 26,9% (RR=1,284, 95% CI=1,085-1,518), доброкачественные образования яичников (кисты, в том числе эндометриoidные, тератомы) - в 8,65% (RR=1,222, 95% CI=0,97-1,540). В основной группе эндометриоз различной локализации был у 10 (9,62%), в группе сравнения - у 6 (7,5%), в контрольной группе - у 1 (2,86%). При этом лапароскопическое лечение наружного генитального эндометриоза было проведено у 7 женщин с рецидивирующей гематомой и у 4 - с гематомой ранних сроков.

**Таблица 3.3**

**Гинекологическая патология у женщин, включенных в исследование.**

Заболевания	Основная группа (рецидивирующая гематома) n=104		Группа сравнения (гематома ранних сроков) n=80		Контрольная группа (неосложнен ная беременность ) n=35	
	абс	%	абс	%	абс	%
<b>Всего</b>	<b>75</b>	<b>72,1*</b>	<b>52</b>	<b>65,0*</b>	<b>7</b>	<b>20,0</b>
<b>Сочетанная патология</b>	<b>41</b>	<b>54,7*</b>	<b>16</b>	<b>30,8*</b>	-	-
<b>Патология шейки матки</b>	<b>28</b>	<b>26,9*</b>	<b>14</b>	<b>17,5*</b>	<b>3</b>	<b>8,6</b>
<b>Дисфункция яичников</b>	<b>22</b>	<b>21,2*</b>	<b>14</b>	<b>17,5*</b>	<b>1</b>	<b>3,3</b>
<b>Доброкачественные новообразования яичников</b>	<b>9</b>	<b>8,65*</b>	<b>3</b>	<b>3,75*</b>	<b>1</b>	<b>2,86</b>
<b>Эндометриоз различной локализации</b>	<b>10</b>	<b>9,62*</b>	<b>6</b>	<b>7,5</b>	<b>1</b>	<b>2,86</b>
<b>Миома матки</b>	<b>21</b>	<b>20,2*</b>	<b>11</b>	<b>13,75*</b>	-	-
<b>Гиперпластические процессы эндометрия</b>	<b>9</b>	<b>8,65*</b>	<b>5</b>	<b>6,25*</b>	-	-
<b>ИППП и ВЗОМТ</b>	<b>40</b>	<b>38,46*</b>	<b>23</b>	<b>28,75*</b>	<b>3</b>	<b>8,6</b>
<b>Бесплодие первичное и вторичное</b>	<b>17</b>	<b>16,3*</b>	<b>9</b>	<b>11,3*</b>	-	-
<b>Различные варианты ВРТ</b>	<b>10</b>	<b>58,8% (от 17 женщин)</b>	<b>4</b>	<b>44,4% (от 9 женщин)</b>	-	-
<b>Стимуляция овуляции</b>	<b>7</b>	<b>6,7*</b>	<b>5</b>	<b>6,3*</b>	<b>1</b>	<b>2,9</b>
<b>Гистероскопии, гистерорезектоскопии, РДВ</b>	<b>25</b>	<b>24*</b>	<b>15</b>	<b>18,75*</b>	<b>2</b>	<b>5,7</b>
<b>Неудачные попытки ЭКО</b>	<b>5</b>	<b>50% (от женщин с ВРТ)</b>	<b>3</b>	<b>75% (от женщин с ВРТ)</b>	-	-

Примечание: \* -  $p < 0,05$ , различия между основной группой, группой сравнения и контрольной достоверны.

Миома матки была у 21 (20,2%) [RR -1,422; 95% CI 1,264-1,598] пациенток основной группы, консервативная миомэктомия в анамнезе - у 11 из 21 женщин (52,4%), лечение улипристала ацетатом – у 4 из 21 (женщин. В группе сравнения (гематома ранних сроков) миома матки отмечалась у 11 (13,75%) [RR – 1,504; 95% CI 1,314-1,728] женщин, хирургическое и гормональное лечение у них не проводилось. В контрольной группе миома матки у беременных не отмечалась. Гиперпластические процессы эндометрия (проявлявшиеся дисфункциональными маточными кровотечениями с проведенным РДВ) отмечались в анамнезе у 9 (8,65%) женщин основной группы и у 5 (6,25%) - группы сравнения, при неосложненной беременности подобных заболеваний не отмечалось. Инфекции половой системы, включая и нарушения влагалищного биоценоза, фигурировали в анамнезе и при рецидивирующих гематомах (основная группа) - 40 (38,46%) [RR – 1,395; 95% CI 1,185-1,643], и при гематомах ранних сроков (группа сравнения) - 23 (28,75%) [RR – 1,381; 95% CI 1,121-1,702], в контрольной группе - у 3 (8,6%). Важным представляется тот факт, что при обследовании применялись рутинные бактериологические и бактериоскопические методы, определение уровня антител к возбудителям, стандартное ПЦР-исследование. Следует отметить, что прегравидарная подготовка, эрадикация патогенной микрофлоры и восстановление нормального биоценоза влагалища была проведена лишь у 7 (17,5%) из 40 женщин с рецидивирующей гематомой, у 12 (52,2%) - с гематомой ранних сроков и у всех - при неосложненном течении беременности.

Следует отметить, что при рецидивирующих и спорадических гематомах отмечалась достаточно большая доля женщин с первичным и вторичным бесплодием, нарушениями овуляции и ее стимуляцией, применением методов ВРТ, в том числе неудачными попытками ЭКО по сравнению с неосложненной беременностью. Так, первичное и вторичное бесплодие у женщин основной группы с рецидивирующей гематомой отмечалось в 16,3% [RR – 1,402; 95%

CI 1,253-1,569], группы сравнения (с гематомой ранних сроков) - в 11,3% [RR – 1,493; 95% CI 1,306-1,706]. У части женщин с гематомами проводилась стимуляция овуляции (6,7% и 6,3% в основной группе и группе сравнения соответственно). Надо отметить, что и в контрольной группе одной пациентке (2,9%) проводилась стимуляция овуляции клостильбегита ацетатом по стандартной схеме. У 50% женщин с рецидивирующей гематомой (основная группа) и у 75% беременных с гематомой ранних сроков (группа сравнения) в анамнезе были от 1 до 3 неудачных попыток ЭКО. У всех женщин с гематомой ранних сроков применялся криопротокол при проведении ЭКО.

Таким образом, из полученных нами данных следует, что 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]. Особенно важны фактор инфицирования (в 4,5 раза чаще при рецидивирующих гематомах и в 3,34 раза – при гематомах ранних сроков), отсутствия прегравидарной эрадикации возбудителей инфекции (лишь у 17,5% беременных с рецидивирующей гематомой проводилась прегравидарная антибактериальная терапия). А также наличие в анамнезе внутриматочных вмешательств (по поводу гиперплазии эндометрия, подслизистой миомы матки, бесплодия) - в 4,2 раза чаще у женщин с рецидивирующими гематомами и в 3,3 раза чаще при гематомах ранних сроков, чем при неосложненной беременности. Важно наличие в анамнезе и к моменту наступления беременности миомы матки (причем более часто при проведении перед беременностью оперативного лечения), применение различных методов ВРТ, особенно проведение криопротокола и неудачные попытки ЭКО.

Экстрагенитальная патология у женщин играет подчас ведущую роль в течение беременности и возникновении целого спектра ее осложнений. Данные по частоте экстрагенитальных заболеваний у женщин всех трех групп представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4

*Экстрагенитальная патология у обследованных женщин.*

	С рецидивирующей гематомой (n=104)	Гематома только в ранние сроки (n=80)	Неосложненная беременность (n=35)
<b>Всего</b>	<b>72 (69,23%)</b>	<b>42 (52,5%)</b>	<b>7 (20%)</b>
<b>Сочетанная патология</b>	<b>28 (26,92%)</b>	<b>16 (20%)</b>	<b>1 (2,8%)</b>
<b>Заболевания сердечно-сосудистой системы</b>	<b>24 (23,08%)</b>	<b>8 (10,0%)</b>	-
<i>Варикозное расширения вен НК</i>	8 (7,69%)	-	-
<i>Артериальная гипертензия</i>	16 (15,38%)	8 (10,0%)	-
<b>Заболевания дыхательной системы и ЛОР-органов</b>	<b>12 (11,54%)</b>	<b>24 (30,0%)</b>	<b>3 (8,5%)</b>
<i>Хр. тонзиллит</i>	8 (7,69%)	8 (10%)	3 (8,5%)
<i>Хр. бронхит</i>	4 (3,85%)	8 (10%)	-
<b>Заболевания почек и мочевыделительной системы</b>	<b>16 (15,38%)</b>	<b>6 (7,5%)</b>	<b>1 (2,8%)</b>
<i>Хр. пиелонефрит</i>	12 (11,54%)	4 (5%)	1 (2,8%)
<i>МКБ</i>	4 (3,85%)	2 (2,5%)	-
<b>Наличие фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ)</b>	<b>11 (10,6%)</b>	<b>5 (6,25%)</b>	-
<b>Аппендэктомия в анамнезе</b>	<b>10 (9,6%)</b>	<b>8 (10%)</b>	<b>2 (5,7%)</b>
<b>Миопия</b>	<b>10 (9,6%)</b>	<b>6 (7,5%)</b>	<b>1 (2,8%)</b>

Как видно из данных, представленных в таблице 3.4, 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 в 2,3 раза выше, чем в группе сравнения. Следует отметить, что систематического лечения хронической артериальной

гипертензии 15 из 16 (93,8%) женщин основной группы до беременности не получали. Частота заболеваний дыхательной системы и ЛОР-органов достоверно не отличалась по подгруппам. (Кузнецов А.С., Мартиросова А.Л., Игнатко И.В., Родионова А.М., 2019). Хирургический анамнез также не отличался значимо у беременных обследуемых групп. Обращает на себя внимание достаточно большая доля женщин с воспалительными заболеваниями почек и мочевыводящих путей. Так, в группе женщин с рецидивирующей гематомой пациенток с хроническим пиелонефритом было 11,54%, в группе женщин с гематомой ранних сроков – 5%, и при неосложненном течении беременности всего у 1 (2,8%) пациентки наблюдался в анамнезе хронический пиелонефрит [RR - 1,264; 95% CI 1,046-1,849 для основной группы и RR - 1,158; 95% CI 0,724-1,826 для группы сравнения].

Интересным оказался факт наличия с достаточно большой частотой (10,6%) у беременных с рецидивирующей гематомой и у женщин с гематомой ранних сроков (6,25%) фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ). Диагностика тяжести синдрома НДСТ основывается на выявлении у пациентки ряда признаков: эпикант, гипертелоризм, седловидный нос, оттопыренные уши, приросшие мочки, пигментные пятна, широкое переносье, клиндактилия мизинцев, патология зрения, плоская грудная клетка, воронкообразная грудная клетка, легкое вдавление на груди, килевидная грудная клетка, выраженная гипермобильность суставов, кифоз позвоночника, асимметрия носовой перегородки, бледная кожа, повышенная растяжимость кожи, кожа как «замша», нежная кожа, выраженный венозный рисунок кожи, морщинистость кожи, высокое небо, голубые склеры, сколиоз, астеническое телосложение, легкое возникновение гематом, грыжи, слабость мышц живота, поперечная исчерченность стоп, плоскостопие, «натоптыши», синдактилия, сандалевидная щель, наличие рубчиков на коже, расширенные капилляры кожи спины и лица (Аббакумова Л.Н., 2006). В последующем указанным проявлениям присваиваются различные коэффициенты («весовых значений»),

величина которых тем больше, чем чаще выявляется тот или иной фенотипический признак синдрома НДСТ (Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Разработаны комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Москва, 2012). Синдром НДСТ умеренной степени тяжести регистрируют при наличии у пациентов признаков, чья суммарная балльная оценка не превышает 23 баллов, выраженную степень тяжести синдрома НДСТ регистрируют в случае, при суммарной балльной оценке признаков у пациента составляла 24 и более баллов (Аббакумова Л.Н., 2006).

Подробный анализ беременных исследуемых групп был представлен в главе 2 «Клиническая характеристика обследованных беременных и методы исследования». Как было показано, большинство женщин основной группы были первородящими (60 (57,7%)), но повторнородящими - 82 (78,8%) с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, повторнородящими - 44 (42,3%). При этом предыдущие беременности и роды закончились своевременными родами без осложнений через естественные родовые пути лишь у 31 (70,5%) из 44 женщин с рецидивирующими ретрохориальными гематомами. При гематомах ранних сроков большинство женщин, как при рецидивирующих гематомах, были первородящими (52 (65,0%)), но была значительно выше доля (в 2,95 раз) первородящих - 50 (62,5%) с неосложненным анамнезом. В отличие от предыдущих двух групп в контрольной группе было больше повторнородящих 20 (57,2%) и повторнородящих (20 (57,2%)), первородящих - 15 (42,8%), первородящих 15 (42,8%). Неосложненные своевременные роды через естественные родовые пути были в анамнезе лишь у 31 (70,5%) из 44 женщин основной группы, что на 8,1% меньше, чем при гематоме ранних сроков и на 24,5% меньше, чем у женщин с неосложненной беременностью. (Кузнецов А.С., Мартиросова А.Л., Игнатко И.В., Родионова А.М., 2019)

Для определения факторов риска формирования и рецидивирования ретрохориальной гематомы (маточно-плацентарного кровотечения) важным

представляется акушерский анамнез женщин исследуемых групп? Кратко представленный в Главе 2 «Клиническая характеристика обследованных беременных и методы исследования». Однако, здесь следует более подробно обратить внимание на течение и исходы предыдущих беременностей (табл.3.5).

**Таблица 3.5**

*Течение и исходы предыдущих беременностей у обследованных женщин*

	С рецидивирующей гематомой (n=104)	Гематома только в ранние сроки (n=80)	Неосложненная беременность (n=35)
<b>Искусственный аборт</b>	<b>12 (11,54%)</b>	<b>4 (5,0%)</b>	<b>2 (5,71%)</b>
<b>Индукцированный выкидыш</b>	<b>2 (1,92%)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Самопроизвольный выкидыш</b>	<b>20 (19,2%)</b>	<b>6 (7,5%)</b>	<b>1 (2,8%)</b>
<i>Ранний*</i>	14 (70,0%)	6 (100,0%)	1 (100,0%)
<i>Поздний*</i>	6 (30,0%)	0	0
<b>РХГ в предыдущих беременностях</b>	11 (10,6%)	5 (6,25%)	0
<b>Неразвивающаяся беременность</b>	14 (13,5%)	2 (2,5%)	0
<b>Эктопическая беременность</b>	4 (3,8%)	2 (2,5%)	0
<b>Истмико-цервикальная недостаточность</b>	11 (10,6%)	0	0
<b>Преждевременные роды</b>	16 (15,4%)	8 (10,0%)	2 (5,71%)
<i>до 24 нед*</i>	0	0	0
<i>25-27<sup>+6</sup> нед*</i>	2 (12,5%)	0	0
<i>28-32<sup>+6</sup> нед*</i>	3 (18,75%)	1 (12,5%)	0
<i>33-37 нед*</i>	11 (68,75%)	7 (87,5%)	2 (100%)
<b>Анте- и интранатальная гибель плода</b>	4 (3,85%)	1 (1,25%)	0
<b>Преэклампсия</b>	11 (10,6%)	5 (6,25%)	0
<b>Преждевременная отслойка плаценты</b>	6 (5,8%)	2 (2,5%)	0
<b>Плацентарная недостаточность</b>	27 (26,0%)	9 (11,25%)	2 (5,7%)

*Продолжение таблицы 3.5*

<b>Гестационный сахарный диабет</b>	8 (7,7%)	0	0
<b>Гестационный пиелонефрит</b>	14 (13,5%)	9 (11,25%)	0
<b>Кесарево сечение</b>	13 из 44 (29,5%)	6 из 28 (21,4%)	
<b>Влагалищные оперативные роды (акушерские щипцы, вакуум-экстракция)</b>	2 (1,92%)	1 (1,25%)	0
<b>Эндометрит после родов</b>			

Примечание: \* - процент рассчитан из общего числа женщин с данной патологией.

Как видно из представленных в таблице 3.5 данных, предыдущие беременности у женщин с рецидивирующей гематомой характеризовались наличием большого числа значимых осложнений. Так, искусственные аборты и индуцированные выкидыши отмечались в анамнезе пациенток основной группы в 2,69 раза чаще, чем при спорадической гематоме ранних сроков и в 2,36 раза чаще, чем при неосложненной беременности. Почти у каждой пятой женщины с рецидивирующей гематомой 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 и 6,86 раз чаще [RR - 1,447; 95% CI 1,120-1,870 относительно группы сравнения; RR - 1,338; 95% CI 1,152-1,553 относительно контрольной группы]. При этом 30% самопроизвольных выкидышей у женщин основной группы были поздними. При предыдущих беременностях ретрохориальные гематомы были диагностированы у 11 (10,6%) женщин основной группы и у 5 (6,25%) - группы сравнения. Данный факт свидетельствует о наличии у беременных с рецидивирующей гематомой не случайных, а относительно стабильных этиотропных факторов (гормональные, анатомические, инфекционные и др.), что обуславливает возможность повторения данной клинической ситуации при последующих беременностях. У женщин с



рецидивирующей гематомой в 13,5% в анамнезе были неразвивающиеся беременности, против 2,5% - в группе сравнения (в 5,4 раза), причем варианты прерывания были и хирургические (выскабливание) и медикаментозные. Истмико-цервикальная недостаточность была диагностирована при предыдущих беременностях у 11 (10,6%) женщин с рецидивирующей гематомой, у 7 (63,6%) из них проводилась хирургическая коррекция, 2 (18,2%) - коррекция ИЦН акушерским пессарием, двум женщинам коррекция не проводилась. В группе беременных с гематомой ранних сроков и в контрольной группе женщины не отмечали наличие истмико-цервикальной недостаточности при предыдущих беременностях. Особый интерес представляет изучение частоты преждевременных родов у женщин исследуемых групп, в том числе с их распределением по срокам гестации. Всего в группе женщин с рецидивирующей гематомой преждевременных родов было 16 (15,4%), с гематомой ранних сроков - 8 (10,0%), что в 2,7 и 1,75 раза соответственно больше, чем при неосложненной беременности - 2 (5,7%) [RR - 1,222; 95% CI 1,004-1,488 относительно группы сравнения; RR - 1,167; 95% CI 0,834-1,632] относительно контрольной группы]. Следует отметить, что в нашем исследовании не были отмечены сверхранние роды на 22-24 нед гестации. При анализе распределения по срокам ПР было выявлено, что в большинстве наблюдений во всех группах ПР были поздними (в сроки 33-37 нед), однако если в контрольной группе 2 родов произошло в сроки 35-36 нед гестации, то в группе с рецидивирующей гематомой в 12,5% (от всех ПР) роды произошли в сроки 25-27<sup>+6</sup> нед, в 18,75% - в сроки 29-32<sup>+6</sup> нед, в 68,75% - в сроки 33-37 нед. В группе сравнения поздние ПР составили 87,5%. Таким образом, ПР, особенно ранние, в анамнезе у женщин с гематомой, по-видимому, являются дополнительным фактором риска повторных маточно-плацентарных кровоизлияний и рецидивирования ретрохориальных гематом.

Следует отметить, что у 4 (3,85%) беременных с рецидивирующей гематомой произошла ante- и интранатальная гибель плода, по заключению аутопсии (представлено только 3) - хроническая плацентарная

недостаточность с признаками внутриутробного инфицирования. В группе с гематомой ранних сроков было только 1 наблюдение антенатальной гибели плода в сроки 23 недель гестации - по причине декомпенсированной ПН, масса плода 345 г. Преэклампсия при предыдущей беременности была у 11(10,6%) беременных основной группы, и у 5 (6,25%) - группы сравнения. В обеих группах со слов пациенток она была умеренной, не требовала нахождения в палате интенсивной терапии и лишь у 1 женщины основной группы потребовалось досрочное родоразрешение на 36 неделе в связи с сочетанием ПЭ и фетоплацентарной недостаточности. Преждевременная отслойка плаценты при предыдущих беременностях произошла только в группах женщин с гематомами. Так, в основной группе таких наблюдений в анамнезе было 6 (5,8%), в группе сравнения - 2 (2,5%). Опять же, у женщин с рецидивирующими маточно-плацентарными кровоизлияниями (гематомами), частота ПОНРП была в 2,32 раза выше, чем при гематомах только ранних сроков. Важным представляется тот факт, что у беременных с рецидивирующей гематомой различные проявления фетоплацентарной недостаточности при предыдущих беременностях (хроническая гипоксия плода, маловодие, преждевременное созревание плаценты, нарушения маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики) отмечались в 26,0% наблюдений, что в 2,31 раз больше, чем в группе сравнения и в 4,56 раз больше, чем при неосложненной беременности. По всей видимости нарушения плацентации имеют общие этиопатогенетические механизмы и приводят к возникновению различных клинических проявлений депривации функционального состояния фетоплацентарного комплекса. Из других осложнений гестации следует обратить внимание на наличие при предыдущих беременностях гестационного сахарного диабета с рождением крупного ребенка у 8 (7,7%) женщин основной группы. Как известно, согласно Клиническим рекомендациям «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» МЗ РФ (2014), данную патологию можно отнести к плацентоассоциированным заболеваниям, он является классическим

гетерогенным большим акушерским синдромом с вовлечением генетических, эпигенетических и других факторов, что подтверждается вариабельностью частоты этого заболевания (4-20%) в зависимости от расово-этнической принадлежности популяции. Это делает понятным выявляемость ГСД у женщин с рецидивирующей РХГ. При этом, учитывая изменившиеся критерии диагностики ГСД с 2014 г, точные анамнестические данные по всем группам пациенток по данной нозологии не удалось получить. Предыдущая беременность закончилась оперативными абдоминальными родами у 29,5% женщин основной группы, у 21,4% - группы сравнения и у 8,6% - контрольной группы. Таким образом, рубец на матке был практически у каждой третьей женщины с рецидивированием ретрохориальной гематомы, у 2 из 13 (15,4%) женщин - рубец после 2 операций кесарева сечения. У 2 и 1 женщин с рецидивирующими и спорадическими гематомами в анамнезе были и влагалищные оперативные роды (вакуум-экстракция и акушерские щипцы) по причине дистресса плода. У 5 (4,8%) женщин с рецидивирующими гематомами по данным анамнеза был послеродовый эндометрит с вакуум-аспирацией содержимого полости матки, выскабливанием полости матки, внутриматочным лаважом, антибактериальной терапией. Данное осложнение возникло лишь у 1 (1,25%) беременной с гематомой ранних сроков.

Таким образом, осложненное течение предыдущих беременностей, репродуктивные потери, рубец на матке являются факторами риска нарушений плацентации и формирования РХГ. Наши данные в целом согласуются с результатами исследования Н.Б. Кузнецовой (2017), согласно которым спорадические выкидыши в анамнезе, повторные выскабливания увеличивают риск развития РХГ в 12 раз, ИППП в анамнезе - в 3,9 раз, а привычное невынашивание беременности связано с 5-кратным повышением вероятности формирования РХГ. Беременность в результате ВРТ связана с 2,5-кратным увеличением частоты РХГ, выскабливание полости матки в анамнезе повышает риск данного осложнения в 2,4 раз, миома матки и вторичное бесплодие – в 2,1 раз, а наличие рубца на матке после кесарева сечения

ассоциировано с повышением риска в 1,5 раза. Однако, относительные риски для спорадических гематом ранних сроков в нашем исследовании представлены ниже. Существует и противоположная точка зрения. Так, исследование Т. Yamada, Y. Atsuki, A. Wakasaya (2011) показало, что особенности репродуктивного анамнеза женщин (искусственное или самопроизвольное прерывание беременности, кесарево сечение и вагинальные роды) не коррелируют с возможностью формирования РХГ. (Кузнецов А.С., Мартиросова А.Л., Игнатко И.В., Родионова А.М., 2019). Однако, данные факторы мультиплицируются у женщин с рецидивирующими гематомами, а риск осложненного течения беременности, неблагоприятных перинатальных исходов значительно возрастает.

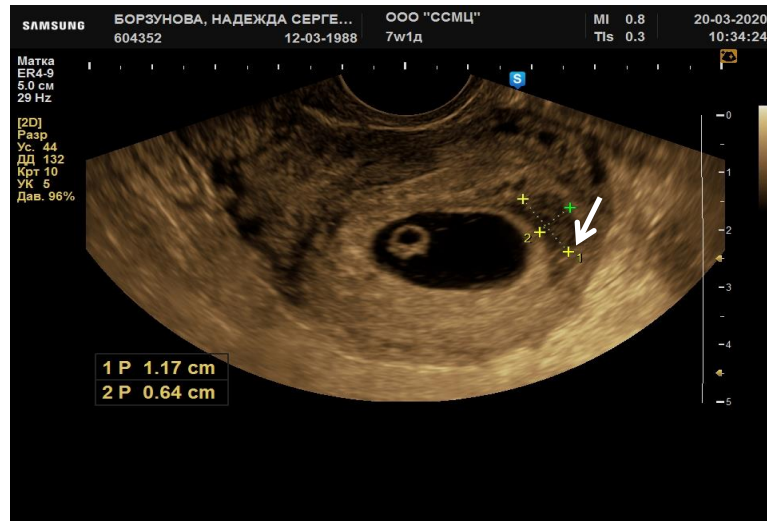
### **3.2 Эхографические и доплерометрические особенности фетоплацентарной системы при рецидивирующих ретрохориальных гематомах.**

Для решения поставленных в исследовании задач изучить особенности эхографических параметров развития эмбриона и плода во время беременности при формировании и рецидивировании ретрохориальной гематомы, определить особенности кровотока в системе мать-плацента-плод при наличии рецидивирующей РХГ и выявить влияние гематомы на маточно-плацентарный, плодово-плацентарный и плодовый кровотоки нами было проведено исследование эхографических и доплерометрических особенностей системы МПП у 219 беременных, из которых 104 беременные женщины с рецидивирующей ретрохориальной гематомой (РХГ) (основная группа), 80 беременных с гематомой, выявленной только в I триместре гестации (группа сравнения) и 35 женщин, у которых гематома не была выявлена (контрольная группа).

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<sup>+1</sup>-13<sup>+6</sup> нед, наличие признаков организации, скорость инволюции (до 2 нед и более 2 недель), отмечались нами также множественные или единичные одновременно существующие гематомы (рис.3.5,3.6).

При этом до 12 недель гестации гематома большого объема – занимающая более ½ объема плодного яйца или более 20 мл. Кроме того, обращали внимание на другие признаки - повышение тонуса миометрия, положение хориона и признаки его гипоплазии или гиперплазии, раннее много- или маловодие, укорочение шейки матки, гипер- или гипоплазия желточного мешка, отставание КТР эмбриона/плода от срока гестации более чем на 7 дней. Во время эхографии обязательно подробно изучали эмбрион и плод, выявляя маркеры хромосомных аномалий и пороки развития. Проводили доплерометрическое исследование кровотока в маточных артериях, спиральных артериях, венозном протоке плода. Объем гематомы рассчитывали по формуле  $V=(A \times B \times C):2+5\%$  (где А, В, С – максимальные размеры в трех взаимноперпендикулярных полостях). Во II триместре помимо стандартного скринингового исследования с поиском пороков развития и маркеров хромосомных аномалий (а также малых аномалий развития), оценивали локализацию, объем гематомы, расположение ее по отношению к оболочкам (хориону, амниону), проводили оценку толщины и диаметра основания плаценты, а также оценку кровотока в маточных, спиральных артериях, артерии пуповины плода и ее терминальных ветвях, средней мозговой артерии и аорте плода. Исследование проводили на аппаратах Esaote MyLab 70 (Italy), Voluson E6 (General Electric Company), с помощью секторального датчика 3-5 МГц по общепринятым методикам с использованием перцентильных кривых фетометрических и доплерометрических параметров. На каждую пациентку заполнялся детальный протокол эхографического и доплерометрического исследований с фото- и видеоархивацией.



**Рисунок 3.5. Гематома небольшого объема в дне полости матки (корпоральная) в 7-8 нед беременности с признаками минимальной организации (указано стрелкой).**



**Рисунок 3.6. Ретрохориальная гематома большого объема в 8 нед гестации (указано стрелкой).**

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 (рис.3.5, 3.6). 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 3.7.

Из представленных в таблице данных, в группе сравнения в I триместре РХГ впервые была диагностирована в сроки до 8 нед у 55 (68,6%) беременных, с 8 до 13<sup>+6</sup> нед – у 25 (31,2%) в основной группе – РХГ с сроки до 8 нед была выявлена при УЗИ у 53 (51,0%) женщин, и в сроки 8-13<sup>+6</sup> нед – у 51 (49,0%). Более позднее возникновение гематом более типично для рецидивирующих маточно-хориальных кровотечений с относительным риском [RR 1,367; 95% CI 1,067-1,753], (p=0,016).

**Таблица 3.7.**

**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	p=0,016
Срок выявления гематомы 8 <sup>+1</sup> -13 <sup>+6</sup> нед	51 (49,0%)	25 (31,2%)	1,367	p=0,016
Корпоральная гематома	51 (49,0%)	26 (32,5%)	1,337	p=0,025
Супрацервикальная гематома	53 (51,0%)	54 (67,5%)	0,748	p=0,025
Множественные (2-3) гематомы	8 (7,7%)	5 (6,25%)	1,096	p>0,05
Большой объем	11 (10,6%)	8 (10,0%)	1,006	p>0,05
Признаки организации	49 (47,12%)	52 (65,0%)	0,732	p=0,016
Инволюция до 13 <sup>+6</sup> нед: - до 2 нед - более 2 нед	84 (80,8%) 35 (33,7%) 49 (47,1%)	80 (100%) 32 (40%) 48 (60%)	0,512	p < 0,001

Продолжение таблицы 3.7.

Предлежание хориона/плаценты	23 (22,12%)	21 (26,25%)	0,871	p>0,05
Гипоплазия хориона	16 (15,4%)	9 (11,25%)	1,156	p>0,05
Гиперплазия хориона	5 (4,8%)	4 (5,0%)	0,982	p>0,05
Повышение экзогенности хориона	7 (6,73%)	6 (7,5%)	0,949	p>0,05
Гипертонус миометрия	34 (32,7%)	46 (57,5%)	0,631	p<0,001
Увеличение объема амниона (раннее многоводие)	6 (5,8%)	4 (5,0%)	1,065	p>0,05
Уменьшение объема амниона (раннее маловодие)	6 (5,8%)	5 (6,25%)	0,963	p>0,05
Изменения желточного мешка	8 (7,7%)	3 (3,75%)	1,096	p>0,05
Отставание КТР эмбриона 7 и более дней	7 (6,73%)	5 (6,25%)	1,034	p>0,05
Брадикардия плода 90 и менее уд/мин	6 (5,8%)	4 (5,0%)	1,065	p>0,05
Тахикардия плода 180 и более уд/мин	11 (10,6%)	5 (6,25%)	1,242	p>0,05
Отсутствие визуализации желтого тела яичника	37 (35,6%)	43 (53,75%)	0,718	p=0,012

Кроме того, более часто спорадические гематомы имеют супрацервикальную локализацию (67,5% против 51,0% при рецидивирующих гематомах), что способствует их дренированию и опорожнению (клинически проявляющемуся кровяными выделениями из половых путей) с последующей более успешной, чем при рецидивирующих вариантах, плацентацией [RR 1,337; 95% CI 1,042-1,715], (p=0,025). Закономерно, что в первом триместре доля впервые выявленных гематом с признаками организации выше в группе женщин со спорадическими кровоизлияниями ранних сроков (65% против 47,12% женщин основной группы) [RR 1,366; 95% CI 1,061-1,759], (p=0,016). Инволюция гематом до 13<sup>+6</sup> нед произошла в 100% наблюдений у женщин группы сравнения и лишь у 80,8% - у женщин основной группы (с рецидивирующими гематомами), (p <0,001). То есть у 80,8% женщин с



рецидивирующими гематомами произошла организация гематомы ранних сроков, что зачастую затрудняет прогнозирование повторения кровоизлияния при оценке только факта наличия гематомы. В принципе, более раннее возникновение спорадических гематом с самостоятельным дренированием и быстрой инволюцией и организацией может быть обусловлено первой волной инвазии трофобласта. Помимо визуализации самой гематомы для прогнозирования исходов и правильной оценки клинической ситуации важен ее объем. Следует отметить, что у беременных обеих групп с гематомами большой их объем выявлялся с одинаковой частотой, если в дальнейшем беременность прогрессировала (каждая десятая беременность). Однако, мы не брали в исследование женщин, у которых в первом триместре были выявлены гематомы большого объема и беременность прервалась, так как тогда бы нам не удалось сформировать группу сравнения для анализа особенностей течения более поздних сроков гестации. В нашем исследовании мы проводили оценку и других эхографических параметров. Так, частота выявления предлежания хориона/плаценты была практически сопоставима в обеих группах (22,12% и 26,25%), равно как и изменения хориона (гипо-гиперплазия), повышение эхогенности хориона. Интересным оказался факт того, что статистически достоверным оказалось более частое выявление при УЗИ гипертонуса миометрия у беременных со спорадической гематомой (57,5% против 32,7% у беременных [RR 1,759 95% CI 0,170-1,259], ( $p < 0,001$ ), что возможно было одной из косвенных причин возникновения маточно-плацентарного кровоизлияния в отсутствие других значимых факторов риска. При рецидивирующих гематомах значимость изолированного повышения тонуса миометрия как причины меньше, так как патогенетические механизмы другие - гормональная недостаточность или дисбаланс, снижение рецептивности эндометрия, нарушение микроциркуляции и кровотока в маточных артериях, нарушение коагуляционных свойств крови, цитокинового статуса, инфекция и другие.

Интересным оказался тот факт, что изменения желточного мешка (уменьшение/увеличение диаметра, повышение эхогенности стенок, неправильная форма) отмечались в 7,7% наблюдений при рецидивирующих гематомах и лишь в 3,75% (в 2,05 раза реже) ( $p < 0,001$ ) при спорадических гематомах 1 триместра. Ранее, в исследовании Н.Т. Мартиросян (2010) было показано, что изменения желточного мешка при наличии РХГ в ранние сроки гестации характерны при инфицировании и фетопатиях, что, возможно и обуславливает высокую частоту обнаружения патологических вариантов желточного мешка при рецидивировании гематом, отражающим достаточно серьезные изменения фетоплацентарного комплекса. Важным аспектом прогнозирования течения беременности в ранние сроки являются нарушения роста и сердечной деятельности эмбриона/плода. Интересным оказался тот факт, что и при рецидивирующих гематомах и при гематомах изолированно ранних сроков гестации отставание КТР эмбриона/плода на 7 и более дней от срока гестации (при точно рассчитанном сроке) отмечалось примерно с равной частотой (6,73% и 6,25% соответственно). Однако, как показало наше исследование, в дальнейшем при прогрессировании беременности частота СЗРП различалась в обеих группах с превалированием в группе с рецидивирующими гематомами.

Косвенным показателем достаточной прогестероновой поддержки в первом триместре гестации является наличие полноценного желтого тела в яичнике. В нашем исследовании, в основной группе желтое тело в яичнике определялось у 67 (64,4%) беременных, в группе сравнения - у 37 (46,25%) ( $p=0,012$ ), что свидетельствует о большей значимости прогестероновой недостаточности именно в ранние сроки. Средний диаметр желтого тела в обеих подгруппах был сопоставим и составил  $20,2 \pm 4,2$  мм. Диаметр его менее 16 мм выявлен у 21 женщин из 67 (31,3%) в основной группе и у 12 из 37 (32,4%) в группе сравнения, более 25 мм - у 15 из 67 (22,4%) и у 9 из 37 (24,3%) соответственно. Обедненная васкуляризация (единичные цветковые локусы или отсутствие локусов) отмечалась в 11 из 67 (16,4%) наблюдений

при рецидивирующей РХГ и в 7 из 37 (18,9%) при РХГ ранних сроков. В дальнейшем у каждой четвертой пациентки основной группы и группы сравнения с отсутствием или измененной структурой желтого тела (по данным ультразвукового исследования и ЦДК) отмечены рецидивы угрожающего выкидыша во 2 триместре или угрожающих преждевременных родов.

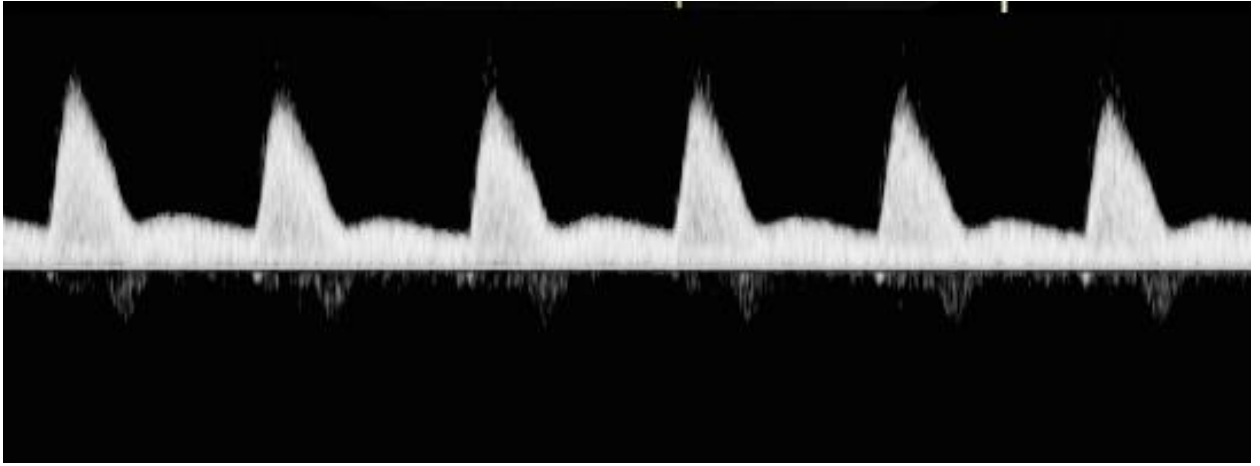
Нами также были проанализированы показатели кровотока в маточных артериях в сроки выявления гематомы до 10<sup>+6</sup> нед и 11-13<sup>+6</sup> нед гестации. Полученные нами данные представлены в таблице 3.8.

Как видно из представленных в таблице 3.8. данных, показатели пульсационного индекса в маточных артериях, отражающие сосудистое сопротивление в них, в обеих группах с гематомами были выше средних нормативных показателей для срока гестации (рис.7), причем и до 10<sup>+6</sup> нед и в сроки 11-13<sup>+6</sup> нед. Однако, при рецидивирующих гематомах, разница была достоверна, а при спорадических гематомах в конце первой волны инвазии трофобласта (к 14 нед) ПИ в маточных артериях уже достоверно не отличалось от показателей нормативных для срока гестации, что возможно, являлось фактором, предотвращающим рецидив гематомы.

**Таблица 3.8.**

*Средние значения пульсационного индекса кривых скоростей кровотока в маточных артериях в I триместре гестации.*

Срок беременности	ПИ норма (среднее значение)	ПИ основная группа (рецидивирующая РХГ)	ПИ группа сравнения (РХГ ранних сроков)
до 10 <sup>+6</sup> нед	1,91	2,34 ±0,12*	2,21± 0,07*
11-13 <sup>+6</sup> нед	1,75	2,27±0,09*	1,94 ± 0,08

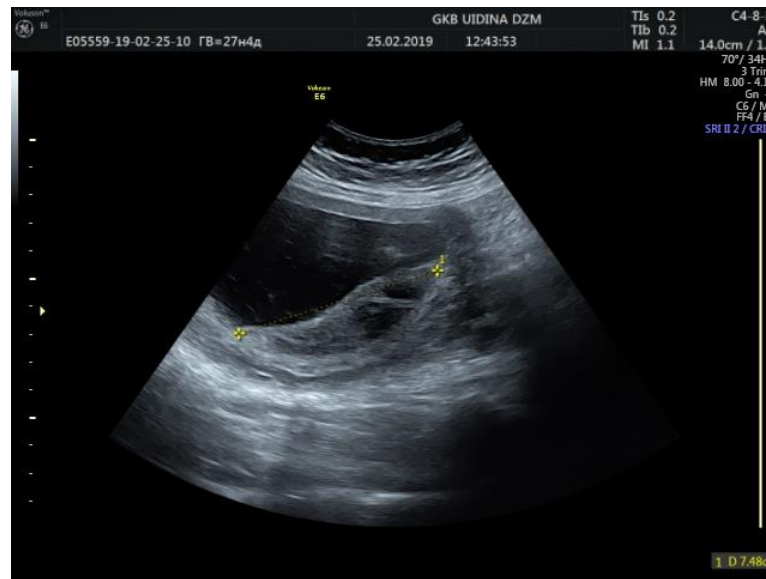


**Рисунок 3.7. Кривая скорости кровотока в маточных артериях в конце первого триместра гестации при рецидивирующих РХГ (ПИ 2,36, дикротическая выемка).**

Следует отметить, что беременных с УЗИ маркерами хромосомной патологии и пороками развития в исследование мы не включали во избежание влияния данного конфаундера как возможной причины самопроизвольного прерывания беременности. Однако, в группе с рецидивирующими ретрохориальными гематомами 3 (2,9%) детей родились с малыми стигмами дизэмбриогенеза (низко посаженные ушные раковины, гипертелоризм, ушные папилломы и др.) и 1 новорожденный - неопределенного пола. Таким образом, даже при исключении аномалий развития на этапе среди пациенток с рецидивирующей гематомой требуется проведение тщательного экспертного УЗИ исследования, поскольку присутствует определенный риск малых форм нарушений развития.

При проведении ультразвукового и доплерометрического исследований во II триместре при рецидивирующих гематомах мы выделяли следующие варианты: заоболочечная (внеплацентарная) – скопления материнской крови различного объема и локализации вне зоны плацентации, ретроплацентарная - скопления материнской крови различного объема и локализации в зоне плацентации, межоболочечная – скопления материнской крови различного объема, приводящие к амниохориальной сепарации, амниоплацентарная – скопление материнской (возможно, плодовой) крови на плодовой поверхности плаценты, инфаркт плаценты – зона острой плацентарной

ишемии с последующим некрозом ворсин в толще плацентарной ткани (рис.3.8, табл.3.9).



**Рисунок 3.8. Межбололочная гематома в 27 нед гестации большого объема (повторная).**

**Таблица 3.9.**

*Частота различных типов (вариантов локализации) гематом у обследованных беременных с рецидивирующим вариантом.*

<b>Варианты локализации</b>	<b>Основная группа (рецидивирующая РХГ) (n=104)</b>
<b>Заоболочечная</b>	6 (5,8%)
<b>Межбололочная</b>	20 (19,2%)
<b>Амниоплацентарная</b>	13 (12,5%)
<b>Инфаркт плаценты</b>	25 (24,0%)
<b>Ретрохориальная</b>	31 (29,8%)
<b>Сочетанные</b>	9 (8,7%)

Из данных, представленных в таблице, видно, что наиболее часто повторные гематомы возникают в ретрохориальной зоне (29,8%), а также межбололочечно (19,2%). Практически у каждой четвертой беременной (24,0%) с рецидивирующими гематомами были выявлены внутриплацентарные зоны ишемии и локальных кровоизлияний (инфаркты). Инфаркты плаценты могут сопровождать любой вариант рецидивирующей гематомы, и с одинаковой

частотой диагностируются во второй половине гестации при спорадической или повторной гематоме.



**Рисунок 3.9. Краевая ретрохориальная гематома большого объема (24 нед гестации).**

Помимо визуализации самой гематомы для прогнозирования исходов и правильной оценки клинической ситуации важен ее объем. Гематомы большого объема были диагностированы у 15 (14,3%) беременных с рецидивирующими маточно-плацентарными кровоизлияниями (рис.3.9).

Другие эхографические особенности рецидивирующих гематом представлены в таблице 3.10.

**Таблица 3.10.**

***Эхографические особенности рецидивирующих гематом.***

<b>Признаки</b>	<b>Основная группа (рецидивирующая РХГ) (n=104)</b>
<b>Гематомы большого объема (более 1/3 площади плаценты)</b>	15 (14,3%)
<b>Гематомы, рецидивирующие до 20 нед</b>	62 (59,6%)
<b>Гематомы, рецидивирующие до 28 нед</b>	42 (40,4%)
<b>Гематомы с признаками активной организации</b>	45 (43,3%)

*Продолжение таблицы 3.10.*

<b>Локализация плаценты*:</b>	
- <b>передняя стенка</b>	28 (26,9%)
- <b>задняя стенка</b>	23 (22,1%)
- <b>боковые стенки</b>	30 (28,8%)
- <b>дно матки</b>	15 (14,4%)
- <b>низкая плацентация</b>	8 (7,7%)

\*Беременные с предлежанием плаценты нами в исследование не включались, поскольку повторяющиеся кровотечения являются характерной клинической особенностью данного состояния и имеют вполне определенный механизм развития.

Как видно из представленных данных, 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.

Нами были также проанализированы особенности фетометрии, плацентографии, доплерометрии у обследованных беременных (с рецидивирующей ретрохориальной гематомой и спорадической гематомой ранних сроков гестации) на протяжении II и III триместров гестации.

Наибольший интерес представляли эхографические данные, касающиеся признаков плацентарной недостаточности (табл.3.11).

*Таблица 3.11*

*Эхографические признаки плацентарной недостаточности у беременных с РХГ.*

УЗИ признак	Основная группа (рецидивирующая гематома) n=104	Группа сравнения (спорадическая гематома) n=80	RR	p
СЗРП ранняя форма (до 32 нед)	17 (16,4%)	1 (1,25%)	1,802	<i>p &lt; 0,001</i>
СЗРП поздняя форма (после 32 нед)	9 (8,7%)	3 (3,75%)	1,358	<i>p &lt; 0,05</i>

*Продолжение таблицы 3.10.*

СЗРП асимметричный вариант	8 (7,7%)	3 (3,75%)	1,311	$p > 0,05$
СЗРП симметричный вариант	18 (17,3%)	1 (1,25%)	1,818	$p < 0,001$
2-3 степень СЗРП	6 (5,8%)	0	1,816	$p = 0,029$
Преждевременное созревание плаценты	34 (32,7%)	12 (15,0%)	1,457	$p = 0,007$
Гипоплазия плаценты	6 (5,8%)	1 (1,25%)	1,548	$p = 0,047$
Признаки мезенхимальной дисплазии и неоднородности плаценты	12 (11,5%)	3 (3,75%)	1,470	$p = 0,049$
Маловодие	17 (16,3%)	3 (3,75%)	1,602	$p = 0,007$
Многоводие	8 (7,7%)	3 (3,75%)	1,311	$p = 0,264$
Гемодинамические нарушения в системе мать-плацента-плод	24 (23,1%)	4 (5,0%)	1,671	$p < 0,001$
Декомпенсированная ПН	5 (4,8%)	0	1,808	$p = 0,047$

Из представленных в таблице данных видно, что 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.

Важной является также эхографическая оценка плаценты у женщин с РХГ, поскольку косвенно она отражает те морфологические изменения, которые происходят в течение гестации у этих пациенток. Так, преждевременное созревание плаценты выявлено у 34 (32,7%) женщин с рецидивирующей гематомой, что в 2,18 раза чаще, чем у беременных с гематомой ранних сроков гестации (12 (15,0%)). Гипоплазия плаценты отмечалась в 5,8% наблюдений у женщин с рецидивирующей РХГ, то есть в 4,6 раза чаще, чем при гематоме



только ранних сроков беременности. Интересным является факт обнаружения эхопризнаков мезензимальной дисплазии (утолщение плаценты, кистозное ее строение) и неоднородности (наличие зон пониженной и повышенной эхогенности, неравномерная толщина, неровный контур базальной и/или плодовой поверхности, крупные очаги повышенной эхогенности без четких контуров) у пациенток с РХГ. Так, у женщин основной группы эти эхопризнаки были выявлены в 11,5% наблюдений, в группе сравнения - в 3,75%, что в 3,1 раза чаще. Подобные изменения свидетельствуют о многофакторности рецидивирующих маточно-плацентарных кровотечений с образованием гематом (нарушения гемодинамики, гормональные нарушения, генетические особенности, изменения гемореологии, инфекции и др.). Все эти повреждающие механизмы неблагоприятно влияют на процессы инвазии трофобласта (особенно нарушения второй волны), формирования плаценты, раннее проявление процессов апоптоза.

Наиболее часто из вариантов патологии амниона при рецидивирующих РХГ отмечается маловодие (16,3%), в 3 из 17 (17,6%) наблюдений обусловленное преждевременным излитием околоплодных вод при недоношенной беременности. У беременных с гематомами только ранних сроков гестации маловодие выявляется лишь в 3,75% наблюдений, что в 4,7 раза реже.

Интересным является тот факт, что у 5 (4,8%) беременных с рецидивирующей РХГ выявляется декомпенсированная ПН и критическое состояние плода. В группе женщин с гематомами только ранних сроков беременности в нашем исследовании таких наблюдений не было.

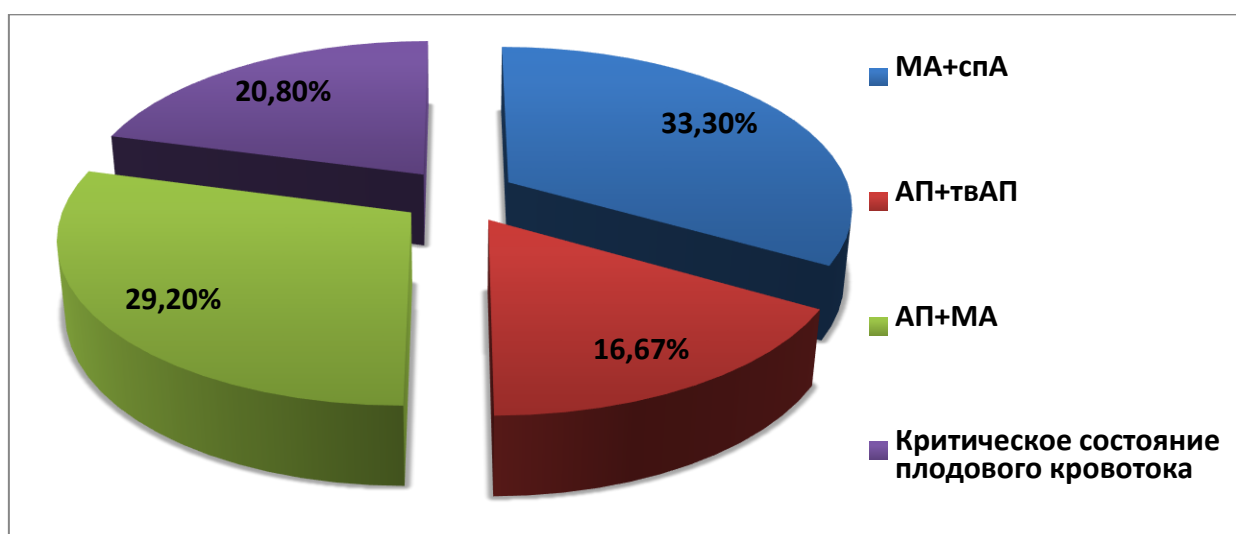
Нарушения кровотока в системе мать-плацента-плод выявлялись практически в каждом четвертом наблюдении (23,1%) при рецидивирующих гематомах, и лишь в 5% наблюдений при гематомах ранних сроков. При этом отмечались различные варианты нарушений (табл.3.12)

Таблица 3.12.

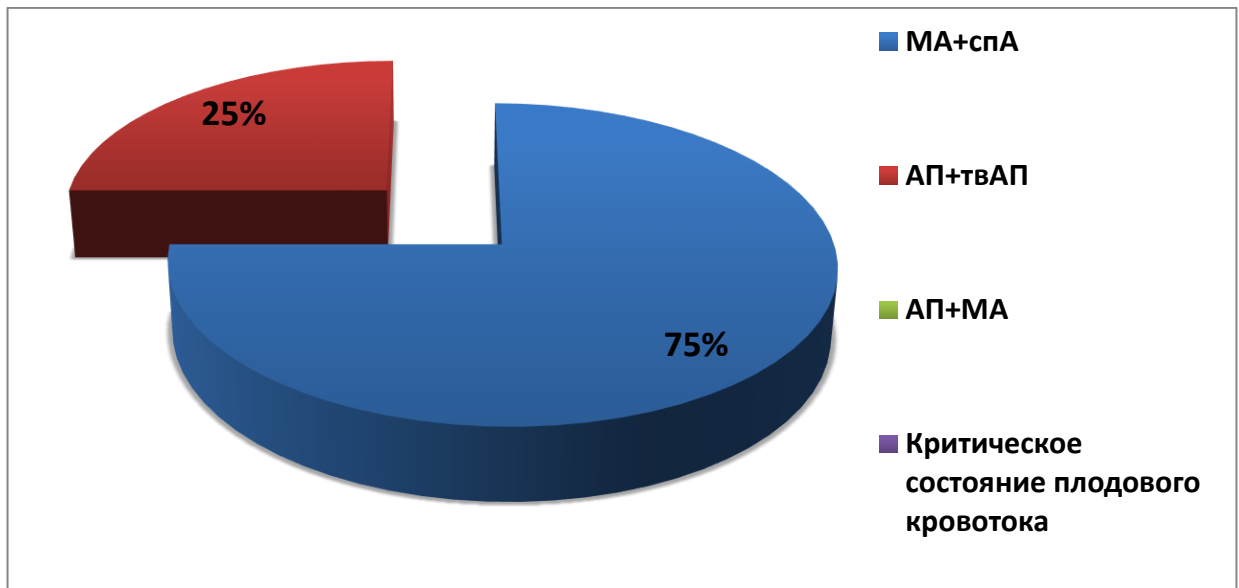
*Распределение различных вариантов нарушения кровотока в системе МПП у беременных с РХГ.*

Степень нарушений кровотока	Основная группа (n=104)	Группа сравнения (n=80)
Нарушения кровотока в маточных и спиральных артериях	8 (7,7%)	3 (3,75%)
Изолированные нарушения кровотока в артерии пуповины и ее терминальных ветвях	4 (3,8%)	1 (1,25%)
Сочетанные нарушения кровотока в артерии пуповины и в маточных артериях	7 (6,7%)	0
Критическое состояние плодово-плацентарного кровотока	5 (4,8%)	0

Нами также был проведен анализ частоты выявляемости различных вариантов нарушений гемодинамики у обследованных женщин (рис.3.10,3.11). Из данных, представленных в диаграмме (рис.3.10), видно, что при рецидивирующих гематомах 62,5% от всех изменений составляют нарушения кровотока в маточных артериях (в каждом третьем наблюдении изолированные и в 29,2% - в сочетании с нарушениями пуповинного кровотока). Лишь 16,7% приходится на долю нарушений плодово-плацентарного кровотока, однако в каждом пятом наблюдении нарушений они носят критический плодовый характер.



**Рисунок 3.10. Частота выявления различных вариантов нарушения кровотока в системе мать-плацента-плод при рецидивирующих гематомах.**



**Рисунок 3.11. Частота выявления различных вариантов нарушения кровотока в системе мать-плацента-плод при гематомах ранних сроков гестации.**

У женщин с гематомами только ранних сроков 75% нарушений приходится на долю нарушений маточного кровотока и 25% - на изолированные нарушения кровотока в артерии пуповины. Сочетанные нарушения и критическое состояние плодово-плацентарного кровотока в нашем исследовании у пациенток группы сравнения не отмечались. Таким образом, у женщин основной группы (с рецидивирующей РХГ) выявляются более выраженные нарушения гемодинамики, преимущественно в маточно-плацентарном звене кровообращения. Это обусловлено преимущественно нарушениями становления и развития плаценты, а также мультифакториальностью рецидивирования кровоизлияний в плацентарном компартменте, включающую и гормональные и гемореологические нарушения.

Особого внимания заслуживает тот факт, что при повышении сосудистого сопротивления в маточных артериях у беременных основной группы в 11 из 18 (61,1%) наблюдений нами был диагностирован патологический характер спектра (дикротическая выемка). Двусторонние нарушения кровотока в МА нами выявлены в 9 из 18 (50,0%) наблюдений нарушений кровотока у женщин

с рецидивирующими гематомами и ни в одном наблюдении в группе сравнения.

При проведении доплерометрического исследования нами было выявлено следующие показатели (табл.3.13).

**Таблица 3.13.**

**Средние численные значения СДО и ИР в маточных, спиральных артериях, артерии пуповины и ее терминальных ветвях (ТВАП) у беременных с РХГ после 24 недель гестации при выявленных нарушениях.**

Подгруппа обследованных беременных	Маточные артерии	Спиральные артерии	Артерия пуповины	ТВАП
<b>СДО</b>				
норма	1,85±0,10	1,53±0,13	2,52±0,23	1,88±0,12
Гематома ранних сроков (группа сравнения)	2,29±0,13*	1,96±0,06*	3,24±0,28*	2,13±0,16*
Рецидивирующая гематома (основная группа)	2,34±0,16*	1,98±0,12*	4,08±0,14*	2,22±0,09*
<b>ПИ</b>				
норма	0,86±0,05	0,43±0,04	0,92±0,03	0,51±0,04
Гематома ранних сроков (группа сравнения)	1,38±0,06*	0,80±0,05*	1,28±0,03*	0,75±0,05*
Рецидивирующая гематома	1,76±0,10*	0,83±0,09*	1,65±0,10*	0,96±0,09*

**Примечание:** \* - достоверность различий по сравнению с неосложненной беременностью.

Следует подчеркнуть, что у беременных с гематомой ранних сроков гестации несмотря на некоторое повышение индексов сосудистого сопротивления в аорте, средней мозговой артерии плода по сравнению с неосложненной беременностью, различия были недостоверны ( $p > 0,05$ ) (табл. 3.14).

**Таблица 3.14.**

**Численные значения индексов периферического сосудистого сопротивления в аорте и средней мозговой артерии плода у женщин с рецидивирующими РХГ.**

Срок беременности	Аорта плода		СМА	
	СДО	ИР	СДО	ИР
28-32 нед	5,7±0,21	0,83±0,06	5,6±0,22	0,82±0,06
33-37 нед	5,6±0,16	0,82±0,04	3,9±0,13	0,75±0,08
38-41 нед	5,2±0,17	0,81±0,04	3,6±0,16	0,72±0,05

При изучении особенностей артериального кровообращения плода у женщин с рецидивирующей РХГ при суб- и декомпенсированной ПН нами были получены следующие данные (табл.3.15).

**Таблица 3.15.**

**Численные значения индексов периферического сосудистого сопротивления в аорте и средней мозговой артерии плода при субкомпенсированной ПН у беременных с рецидивирующей гематомой.**

Срок беременности	Аорта плода	
	СДО	ИР
28-32 нед	6,8±0,21*	0,85±0,06*
33-37 нед	6,3±0,16*	0,84±0,04*
	Средняя мозговая артерия	
	СДО	ИР
28-32 нед	4,4±0,22*	0,77±0,06*
33-37 нед	3,2±0,13*	0,69±0,08*

**Примечание:** \* - достоверность различий по сравнению с неосложненной беременностью.

Как видно из представленных данных при субкомпенсированной ПН нами выявлены нарушения во всех звеньях артериального кровообращения плода. Однако до 32 недель беременности, несмотря на повышение индексов сосудистого сопротивления, достоверных отличий от показателей, характерных для компенсированной ПН нами отмечено не было, возможно из-за небольшого количества наблюдений, а также в силу значительных индивидуальных колебаний. Начальные нарушения артериального кровотока плода (изолированное повышение сосудистой резистентности в аорте плода) нами были выявлены у 4, выраженная централизация (повышение сосудистой

резистентности в аорте плода и снижение – в средней мозговой артерии) – у 1 беременной.

Признаки гипоксии плода были выявлены у 23 (22,11%) беременных с рецидивирующей гематомой и у 12 (15%) пациенток с гематомой ранних сроков. В целом достаточно большая частота дистресса плода свидетельствует о выраженных изменениях в плацентарной ткани и маточно-плацентарном компартменте, не позволяющему адекватно происходить газообмену в плаценте, что обусловлено снижением площади обменной поверхности плаценты, нарушениями гемореологии с образованием микротромбов и кровоизлияний не только в зоне расположения гематом, но и в условно непораженных участках, нарушением строения ворсинчатого дерева плаценты, признаками воспаления в зоне расположения гематом и в целом в хориально-децидуальном комплексе.

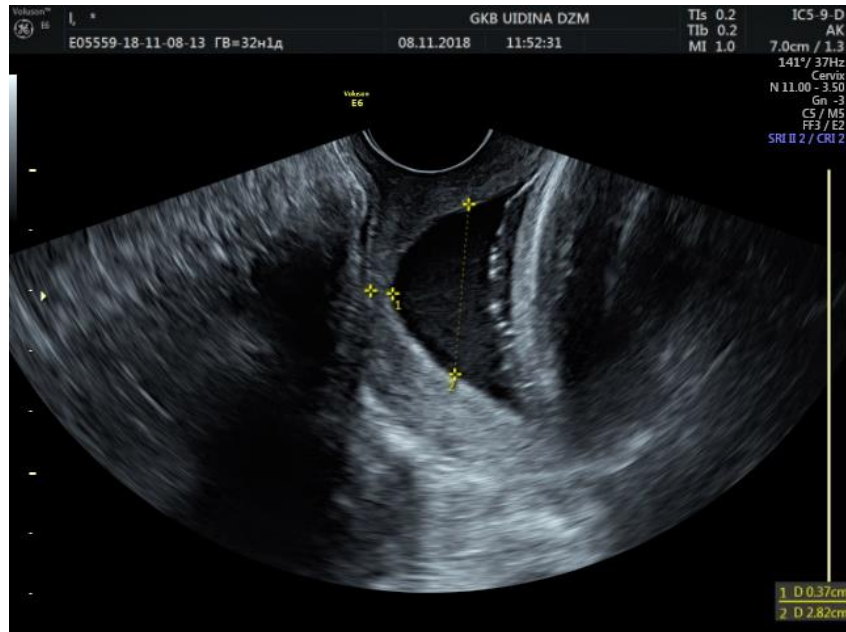
Особый интерес у беременных с ретрохориальной гематомой представляет оценка эхографических маркеров преждевременных родов, поскольку в нашем исследовании у 43 (41,3%) пациенток в рецидивирующей гематомой и у 22 (27,5%) - с гематомой ранних сроков были диагностированы угрожающие преждевременные роды. При этом, сверхранние и ранние ПР (до 28 недели) произошли у 11 (10,6%) женщин с рецидивирующей гематомой и у 5 (6,3%) - с гематомой ранних сроков, что безусловно, повлияло в целом на перинатальные исходы. ПР до 36 недели произошли у 17 (16,3%) женщин основной группы и у 4 (5,0%) - группы сравнения. Мы выявили следующие эхографические маркеры (табл. 3.16).

Таблица 3.16.

*Эхографические признаки плацентарной недостаточности и преждевременных родов у беременных с РХГ.*

УЗИ признак	Основная группа (рецидивирующая гематома) n=104	Группа сравнения (спорадическая гематома) n=80	RR	p
Низкое расположение предлежащей части	11 (10,6%)	1 (1,25%)	1,695	<i>p=0,006</i>
Укорочение шейки матки менее 25 мм	17 (16,3%)	4 (4,0%)	1,517	<i>p=0,013</i>
Баллонообразный внутренний зев	12 (11,5%)	3 (3,75%)	1,470	<i>p=0,047</i>
Пролабирование плодного пузыря в цервикальный канал	5 (4,8%)	2 (2,5%)	1,277	p>0,05
“Сладж” в нижнем полюсе плодного пузыря	6 (5,8%)	2 (2,5%)	1,347	p>0,05

Как видно из представленных в таблице данных, в целом эхопризнаки угрожающих ПР нами были выявлены значительно чаще в группе беременных с рецидивирующей РХГ по сравнению с беременными, у которых гематома выявлялась только в ранние сроки гестации. При этом низкое расположение предлежащей части отмечалось в каждом десятом наблюдении (10,6%) в основной группе и лишь в 1,25% - в группе сравнения (в 8,48 раз реже, *p=0,006*). Одним из ключевых прогностических маркеров ПР является укорочение шейки матки (менее 25 мм), которое наблюдалось у 17 (1,3%) женщин с рецидивирующей гематомой, при этом у 12 (70,6%) из этих пациенток была отмечена баллонообразная форма внутреннего зева (рис. 3.12).



**Рисунок 3.12. Эхограмма укороченной шейки матки и баллонообразного расширения внутреннего зева.**

Пролабирование плодного пузыря в цервикальный канал было отмечено у 5 (4,8%) беременных с рецидивирующей РХГ, и у 2 (2,5%) - беременных с гематомой ранних сроков, у 6 из этих женщин произошли преждевременные роды до 28 нед и у 1 из группы сравнения - в 30 нед. У 6 (5,8%) основной группы был выявлен так называемый «сладж» в нижнем полюсе плодного пузыря при его пролабировании или баллонообразном расширении внутреннего зева, что свидетельствует о синдроме инфекции околоплодных вод, воспалительном поражении оболочек и является непосредственным маркером преждевременного излития околоплодных вод. В группе беременных с ретрохориальной гематомой ранних сроков такой признак был выявлен только у 2 (2,5%) женщин [RR 1,347; 95% CI 0,884-2,053].

Таким образом, в нашем исследовании было подтверждено, что у беременных с РХГ в I триместре вследствие нарушений процесса плацентации, гормональных и гемостазиологических нарушений развивается ПН, признаками которой являются СЗРП (преимущественно I степени, симметричной формы), нарушения гемодинамики в системе мать-плацента-плод, гипоксия плода. Следует отметить, что более выраженные признаки ПН диагностированы нами у беременных, которым не проводилась



патогенетическая терапия угрожающего прерывания беременности с наличием ретрохориальной гематомы.

### **3.3 Показатели биохимического пренатального скрининга у беременных с ретрохориальными гематомами.**

*Пренатальная диагностика*, согласно рекомендациям ВОЗ и Европейской ассоциации пренатальной медицины, определяется как «совокупность всех методов диагностики состояния плода, которая направлена на дородовое выявление врожденных дефектов, представляющих из себя любые аномалии в морфологическом, структурном, функциональном или молекулярном развитии, диагностируемые при рождении (хотя могут манифестировать и позднее), наружные или внутренние, наследственные или спорадические, единичные или множественные». Сегодня понятие пренатальной диагностики значительно изменилось, не только за счет использования методов медицинской визуализации, но и благодаря внедрению в клиническую практику целого спектра биохимических маркеров осложнений гестации, влияющих на развитие и состояние плода, перинатальные исходы, исходы для матери.

Принимая во внимание значимость исследования биохимических маркеров нарушения плацентации, имеющих и прогностическое значение, нами была поставлена задача установить взаимосвязь уровня маркеров плацентации (РАРР-А,  $\beta$ -ХГЧ) в I триместре с особенностями клинического течения беременности и исхода родов у пациенток с наличием рецидивирующей РХГ (основная группа). Нами также были проанализированы данные показатели у женщин с гематомой ранних сроков (группа сравнения).

С ранних сроков своего развития эмбрион (и далее - плод) продуцирует широкий спектр биологически активных веществ, гормонов, гормоноподобных субстанций, регулирующих белков, но только ограниченное их число выделяется в концентрациях, достаточных для определения в сыворотке или моче матери. К таким эмбриональным белкам

относится хорионический гонадотропин, являющийся одним из важнейших. Сильная экспрессия ХГЧ инвазивными экстравиллезными цитотрофобластами, вместе с ассоциацией низких уровней в сыворотке крови на ранних сроках беременности и преэклампсии, позволяют предположить, что ХГЧ может быть биомаркером для присутствия «нормально» функционирующего инвазивного экстравиллезный цитотрофобласт, который присутствует на ранних сроках беременности. Таким образом, ожидаемо, что у пациенток с РХГ могут быть значимые отклонения в синтезе ХГЧ. В течение первых недель беременности интактный гетеродимерный ХГЧ является преобладающей формой ХГЧ в материнской крови, составляющей более 95% от общего ХГЧ в материнском кровообращении. Бета-субъединица ( $\beta$ -ХГЧ) гормона – уникальна, поэтому для точной оценки уровня ХГЧ используют тесты на бета-субъединицу гормона ( $\beta$ -ХГЧ). Свободная  $\beta$ -субъединица ХГЧ составляет менее 10% от общего ХГЧ в материнской крови на очень ранней беременности и уменьшается примерно до 0,5-2% после восьмой недели гестации. Количество секретируемого ХГЧ напрямую коррелирует с общей массой синцитиотрофобласта, поэтому важнейшая роль ХГЧ заключается в поддержании функциональной активности желтого тела после оплодотворения, что обеспечивает прогрессирование беременности. Основным на сегодня постулатом является то, что низкие уровни связаны с потерей беременности (Sutton-Relay J.M., Khanlian S.A., Byrn F.W., Cole L.A., 2006; Sasaki Y., Ladner D.G., Cole L.A., 2008) и преэклампсией (Keikkala E., Vuorela P., Laivuori H., Romppanen J., Stenman U.H., 2013). Повышенный уровень ХГЧ в рамках пренатального скрининга ассоциирован с высоким риском синдромной патологии плода (в т.ч. синдрома Дауна) (Cole L.A., Shahabi S., Oz U.A., Bahado-Singh R.O., Mahoney M.J., 1999).

Еще одним белком, синтезируемым синцитиотрофобластом является PAPP-A (ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы), который наряду с  $\beta$ -ХГЧ входит в состав биохимического скрининга на хромосомную патологию. Однако, помимо стратификации риска хромосомопатий,

определение уровня PAPP-A играет роль и в оценке возможности развития плацентассоциированных заболеваний, в том числе СЗРП и преэклампсии. Связанный с беременностью белок плазмы А (PAPP-A) является ключевым регулятором биодоступности инсулиноподобного фактора роста, необходимого для нормального развития плода. В материнской крови этот белок увеличивается с гестационным возрастом и затем быстро уменьшается после родов. Он обычно используется для скрининга синдрома Дауна в первом триместре беременности, и его снижение по сравнению с нормальной беременностью указывает на повышенный риск как хромосомных аномалий, так и неблагоприятных исходов беременности. Он принадлежит к группе биомаркеров, которые указывают на высокий риск преэклампсии в более поздние сроки гестации, в первую очередь, преэклампсии с ранним началом; однако его следует сочетать с ультразвуковой доплерографией кровотока в маточной артерии и другими биохимическими и материнскими факторами для получения более высокого уровня прогностической ценности. Некоторые исследования продемонстрировали еще более выраженное снижение PAPP-A в начале второго триместра беременности у женщин, у которых впоследствии развивается преэклампсия, по сравнению с женщинами, у которых преэклампсия не развивается. И наоборот, в течение последнего триместра беременности его концентрация увеличивается даже больше у пациентов с преэклампсией, чем у пациентов без. Помимо хромосомных аномалий, низкий уровень PAPP-A ассоциируется с преэклампсией, внутриутробной гибелью плода и потерей беременности. За исключением своей жизненно важной роли в расщеплении белков, связывающих инсулиноподобные факторы роста (IGFBP), PAPP-A оказался надежным маркером пренатального скрининга. Несмотря на то, что PAPP-A в качестве единственного предиктора оказался ценным для прогнозирования некоторых неблагоприятных перинатальных исходов, в некоторых случаях сочетание PAPP-A с другими маркерами материнской сыворотки приводило к увеличению частоты выявления. PAPP-A является многообещающим маркером материнской сыворотки для

прогнозирования исхода беременности; необходимы дополнительные исследования, чтобы его потенциал был полностью понят и использован (Antsaklis P., Fasoulakis Z., Theodora M., Diakosavvas M., 2019). В связи с этим представляет интерес изучение концентрации PAPP-A и  $\beta$ -ХГЧ у беременных с РХГ.

Для решения поставленной задачи биохимический скрининг первого триместра, с определением  $\beta$ -ХГЧ и PAPP-A был проведен всем 219 беременным, включенным в исследование: 104 беременных 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*).

Кроме того, часть включенных в исследование беременных также проходила второй биохимический пренатальный скрининг в сроки 17-19<sup>+6</sup> нед гестации. В основной группе (с рецидивирующей РХГ) таких беременных было 38, в группе сравнения (с гематомой только ранних сроков гестации) - 32, в группе сравнения (без гематомы) - 16. У этих беременных исследовался уровень неконъюгированного эстрогена (НЭ), альфа-фетопротеина (АФП), ХГЧ.

**Эстрогены** (эстрадиол, эстрон и эстриол) являются стероидными половыми гормонами, синтезируемыми во время беременности и в фетоплацентарной системе. В начале беременности, когда плацента еще не сформирована как эндокринный орган и не функционирует корковое вещество надпочечников плода, основной пул эстрогенов вырабатывается желтым телом яичника.

В 12-15 нед беременности продукция эстрогенов возрастает, а среди их фракций начинает преобладать *эстриол* ( $\text{Э}_3$ ). При этом соотношение фракций эстрогенов эстриол - эстрон - эстрадиол составляет 30:2:1. В конце беременности количество эстриола увеличивается в 1000 раз по сравнению с

небеременным состоянием. Эстрогены участвуют в регуляции биохимических процессов в миометрии, обеспечивают нормальный рост и развитие матки, влияют на ее сократительную активность, повышают активность ферментных систем, способствуют активации энергетического обмена, накоплению гликогена и АТФ, необходимых для развития плода.

**$\alpha$ -фетопротеин (АФП)** представляет собой специфический фетальный глобулин, который с 6 нед синтезируется в желточном мешке эмбриона, а начиная с 13 нед беременности - в печени плода. В ранние сроки беременности АФП составляет около 30% белков плазмы плода. Концентрация АФП связана со сроком беременности и массой плода, и позволяет судить о степени его развития в соответствии с гестационным сроком. Снижение концентрации АФП (МоМ менее 0,5) может быть обусловлено синдромом Дауна, что позволяет его использовать в рамках пренатального скрининга. К повышению уровня АФП в сыворотке крови и околоплодных водах приводит ряд аномалий развития плода (агенезия почек, атрезия двенадцатиперстной кишки, гастрошизис, омфалоцеле, менингомиелоцеле, гидроцефалия, анэнцефалия и др.), а также некоторые осложнения беременности (изосерологическая несовместимость матери и плода, смерть плода). Важным представляется тот факт, что морфофункциональная незрелость плаценты и плода сопровождается нарушением белкового обмена и замедленным снижением содержания АФП в конце беременности.

Индивидуальный результат конкретной женщины, деленный на медиану, соответствующую предполагаемому гестационному возрасту, позволяет вычислить МоМ для полученных результатов лабораторного исследования. Преобразование в МоМ также обеспечивает сравнительно простой способ сравнения индивидуальных данных конкретной пациентки с обследуемой когортой всех беременных. По определению, согласно распределению Гаусса, среднее значение при неосложненной одноплодной беременности составляет 1,0 МоМ; таким образом, 2,0 МоМ указывают, что женщина имеет значение показателя у верхней границы нормы, а 0,50 МоМ - у нижней. На основании

проведенного нами анализа данных, полученных в рамках первого и второго пренатальных скринингов, были выявлены следующие закономерности. Отклонения в биохимических показателях I и II триместров у обследованных беременных представлены в таблицах 3.17 и 3.18.

**Таблица 3.17**

**Распределение обследованных беременных в зависимости от значения МоМ биохимических показателей I триместра.**

Значения МоМ	<0,5	0,5-2,0	>2,0
<b>ХГЧ</b>			
Основная группа (n=104)	32 (30,8%)	58 (55,7%)	14 (13,5%)
Группа сравнения (n=80)	11 (13,75%)	60 (75,5%)	9 (11,25%)
Контрольная группа (n=35)	1 (2,9%)	32 (91,4%)	2 (5,7%)
<b>РАРР-А</b>			
Основная группа (n=104)	31 (29,8%)	67 (64,4%)	6 (5,8%)
Группа сравнения (n=80)	15 (18,75%)	59 (73,75%)	6 (7,5%)
Контрольная группа (n=35)	2 (5,7%)	28 (80,0%)	5 (14,3%)

**Таблица 3.18**

**Распределение обследованных беременных в зависимости от значения МоМ биохимических показателей II триместра.**

Значения МоМ	<0,5	0,5-2,0	>2,0
<b>ХГЧ</b>			
Основная группа (n=38)	13 (34,2%)	22 (57,9%)	3 (7,9%)
Группа сравнения (n=32)	7 (21,9%)	21 (65,6%)	4 (12,5%)
Контрольная группа (n=16)	1 (6,25%)	13 (81,25%)	2 (12,5%)
<b>Неконъюгированный эстриол</b>			
Основная группа (n=38)	14 (36,8%)	24 (63,2%)	0
Группа сравнения (n=32)	7 (21,9%)	25 (78,1%)	0
Контрольная группа (n=16)	1 (6,25%)	15 (93,75%)	0

*Продолжение таблицы 3.18.*

<b><math>\alpha</math>-фетопротеин</b>			
<b>Основная группа (n=38)</b>	<b>9 (23,7%)</b>	<b>29 (76,3%)</b>	<b>0</b>
<b>Группа сравнения (n=32)</b>	<b>4 (12,5%)</b>	<b>24 (75,0%)</b>	<b>4 (12,5%)</b>
<b>Контрольная группа (n=16)</b>	<b>0</b>	<b>16 (100,0%)</b>	<b>0</b>

Как видно из данных, представленных в таблице 3.17, 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.

При проведении у части пациенток всех групп второго биохимического скринингового исследования также были выявлены значимые отклонения от нормальных показателей, в большей степени в группе с рецидивирующей ретрохориальной гематомой. Так, сниженный уровень ХГЧ был выявлен у 34,2% беременных с рецидивирующей ретрохориальной гематомой, у 21,9% женщин группы сравнения [RR 1,3; 95% CI 0,850-1,988], ( $p=0,252$ ), и лишь у 6,25% - при неосложненной беременности. Причем, доля женщин группы

сравнения со сниженным ХГЧ увеличилась до 21,9%, что свидетельствует о повышенном риске осложнений второй половине гестации и при гематоме ранних сроков гестации. У 36,8% женщин с рецидивирующей РХГ и у 21,9% с гематомой ранних сроков был выявлен пониженный уровень НЭ [RR 1,354; 95% CI 0,876-2,004], ( $p=0,232$ ), и лишь у 1 (6,25%) женщин контрольной группы. Повышенный уровень НЭ не был выявлен ни у одной обследованной пациентки. Пониженный уровень АФП был отмечен у 9 (23,7%) женщин с рецидивирующей РХГ и лишь у 4 (12,5%) женщин с гематомой только ранних сроков [RR 1,361; 95% CI 0,874-2,12], ( $p=0,225$ ). У женщин с неосложненным течением беременности и благоприятными перинатальными исходами в 91,4% был нормальный уровень ХГЧ, в 93,75% - нормальный уровень НЭ, в 100% - нормальный уровень АФП. Соответственно, по показателям первого и второго (если он проводился) биохимического скринингов можно прогнозировать повторные маточно-плацентарные кровоизлияния и рецидивы РХГ, а также неблагоприятные исходы беременности.

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%). Полученные нами данные представлены в таблице 3.19.

**Таблица 3.19.**

**Значения МоМ биохимических показателей у обследованных беременных.**

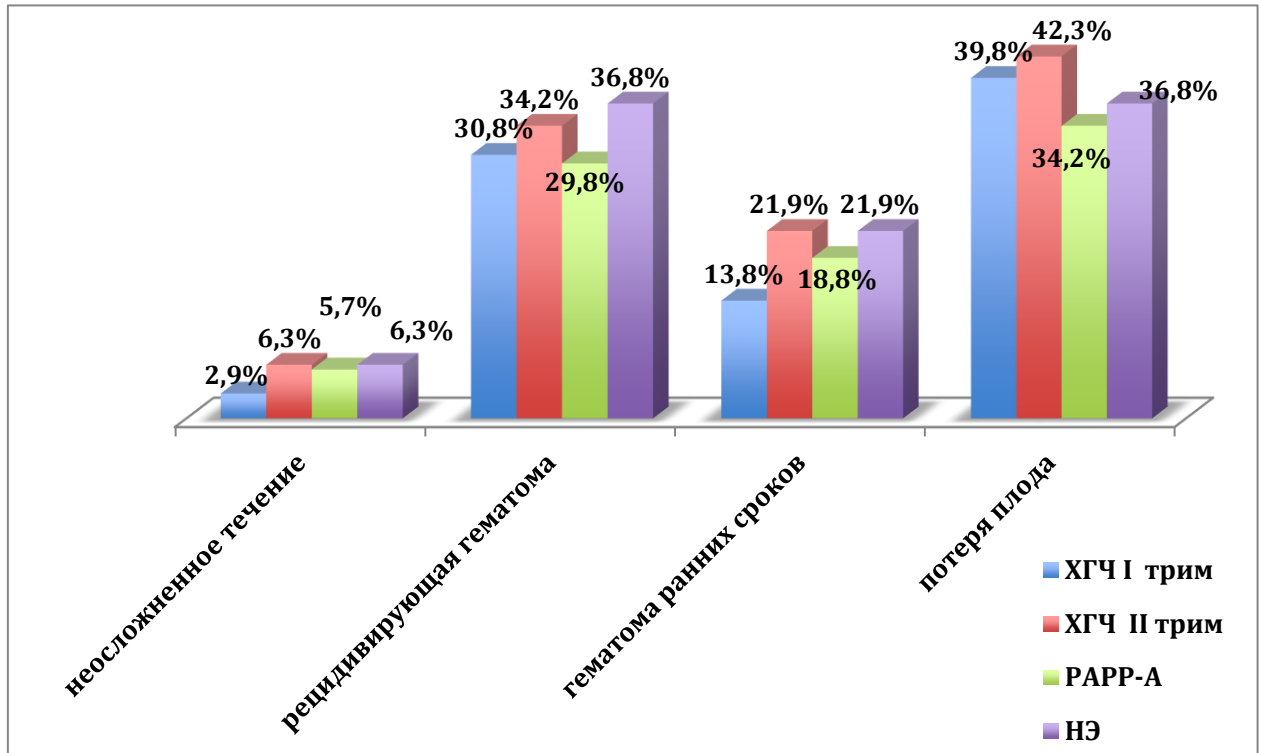
Исследуемый параметр скрининга	Неосложненная беременность	Гематома ранних сроков	Рецидивирующая гематома	Потеря плода	СЗРП
ХГЧ I триместр	1,67±0,34	1,15±0,25	1,07±0,34	0,67±0,12	0,56±0,133
ХГЧ II триместр	1,45±0,28	1,32±0,24	0,74±0,23	0,56±0,11	0,65±0,15
РАРР-А	1,18±0,22	1,35±0,25	0,87±0,23	0,43±0,09	0,39±0,11



*Продолжение таблицы 3.19.*

НЭ	1,09±0,136	1,12±0,24	0,73±0,16	0,32±0,11	0,42±0,09
----	------------	-----------	-----------	-----------	-----------

Распределение обследованных женщин со значимым снижением уровней ХГЧ, РАРР-А, НЭ представлено на диаграмме (рис. 3.13).



**Рисунок 3.13 Снижение уровней ХГЧ, РАРР-А, НЭ.**

Как видно из представленных данных на диаграмме, наиболее часто низкие показатели биохимического скрининга наблюдались при рецидивирующей гематоме, особенно при потере плода.

Нами не было выявлено достоверной разницы в частоте выявления низких значений исследуемых биохимических показателей в зависимости от размеров гематомы в ранние сроки, однако при рецидивирующих гематомах большого объема у 3 из 38 (7,9%) женщин, которым проводили второй биохимический скрининг, были выявлены достоверно более низкие показатели МоМ ХГЧ и НЭ.

Подводя итог анализа результатов биохимического пренатального скрининга у беременных с РХГ, можно резюмировать: у беременных с рецидивирующими РХГ установлена более высокая частота пониженного

уровня ХГЧ в I и II триместрах, РАРР-А, 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.

#### **3.4. Роль инфекционного фактора в генезе персистирования ретрохориальных гематом.**

С целью определения роли инфекционного фактора в генезе персистирования ретрохориальных гематом, и значение инфицирования в исходах беременности и развитии перинатальных осложнений нами было проведено обследование беременных на заболевания, передающиеся половым путем, а также выявление лабораторных признаков бактериального вагиноза.

Как следует из Главы 2, 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. То есть, при рецидивирующей РХГ женщины вступали в беременность со значительным нарушением влагалищной микрофлоры и высоким риском восходящего инфицирования.

Для решения поставленной задачи нами проводилось не только традиционное микроскопическое исследование отделяемого влагалища, уретры, цервикального канала, бактериологическое исследование соскоба из цервикального канала, но также для выявления специфической флоры, признаков кандидозного кольпита и БВ. Принципиальное изменение качества диагностики обеспечила модификация метода ПЦР, позволяющая совместить амплификацию с одновременным обнаружением ее продуктов непосредственно в процессе реакции (Real-Time PCR) (тест "Флороценоз" с определением общей бактериальной массы). Технология количественной оценки микроорганизмов (real-time PCR/NASBA) является одним из самых

информативных на сегодняшний день методов диагностики БВ, неспецифического кольпита и микотического вульвовагинита (рис.3.14).

Флороценоз				
Тест	Результат	Относительный % от ОБМ	Ед. изм.	Референсные значения
ДНК клеток человека (контроль взятия материала)	1,61*10 <sup>6</sup>		ГЭ/мл	> 10 <sup>4</sup>
Общая бактериальная масса (ОБМ) (Bacteria)	7,25*10 <sup>8</sup>	100%	копий ДНК/мл	> 10 <sup>6</sup>
Lactobacillus spp.	5,67*10 <sup>8</sup>	78.21%	копий ДНК/мл	>=10 <sup>6</sup> ДНК Bacteria
Флороценоз-Бактериальный вагиноз				
Тест	Результат	Относительный % от ОБМ	Ед. изм.	Референсные значения
Gardnerella vaginalis	8,31*10 <sup>4</sup>	< 0.1%	копий ДНК/мл	< 10 <sup>6</sup>
Atopobium vaginae	не выявлено		копий ДНК/мл	< 10 <sup>6</sup>
Флороценоз-Аэробы				
Тест	Результат	Относительный % от ОБМ	Ед. изм.	Референсные значения
Enterobacteriaceae	9,89*10 <sup>5</sup>	0.14%	ГЭ/мл	< 10 <sup>4</sup>
Streptococcus spp.	не выявлено		ГЭ/мл	< 10 <sup>4</sup>
Staphylococcus spp	не выявлено		ГЭ/мл	< 10 <sup>4</sup>
Флороценоз-Микоплазмы				
Тест	Результат	Относительный % от ОБМ	Ед. изм.	Референсные значения
Ureaplasma parvum	не выявлено		ГЭ/мл	< 10 <sup>4</sup>
Ureaplasma urealyticum	не выявлено		ГЭ/мл	< 10 <sup>4</sup>
Mycoplasma hominis	не выявлено		ГЭ/мл	< 10 <sup>4</sup>
Флороценоз-Кандиды				
Тест	Результат	Относительный % от ОБМ	Ед. изм.	Референсные значения
Candida albicans	не выявлено		ГЭ/мл	< 10 <sup>3</sup>
Candida glabrata	не выявлено		ГЭ/мл	< 10 <sup>3</sup>
Candida krusei	не выявлено		ГЭ/мл	< 10 <sup>3</sup>
Candida parapsilosis/tropicalis	не выявлено		ГЭ/мл	< 10 <sup>3</sup>
Флороценоз-NCMT				
Тест	Результат	Значение	Референсные значения	
Chlamydia trachomatis	не обнаружено		не обнаружено	
Mycoplasma genitalium	не обнаружено		не обнаружено	
Neisseria gonorrhoeae	не обнаружено		не обнаружено	
Trichomonas vaginalis	не обнаружено		не обнаружено	

Исследованные биоматериалы: ПЦР Соскоб



**Заключение/Примечание:** На основании соотношения ДНК микроорганизмов бактериальный вагиноз не установлен.

Дата выполнения исследования: 17.09.2017

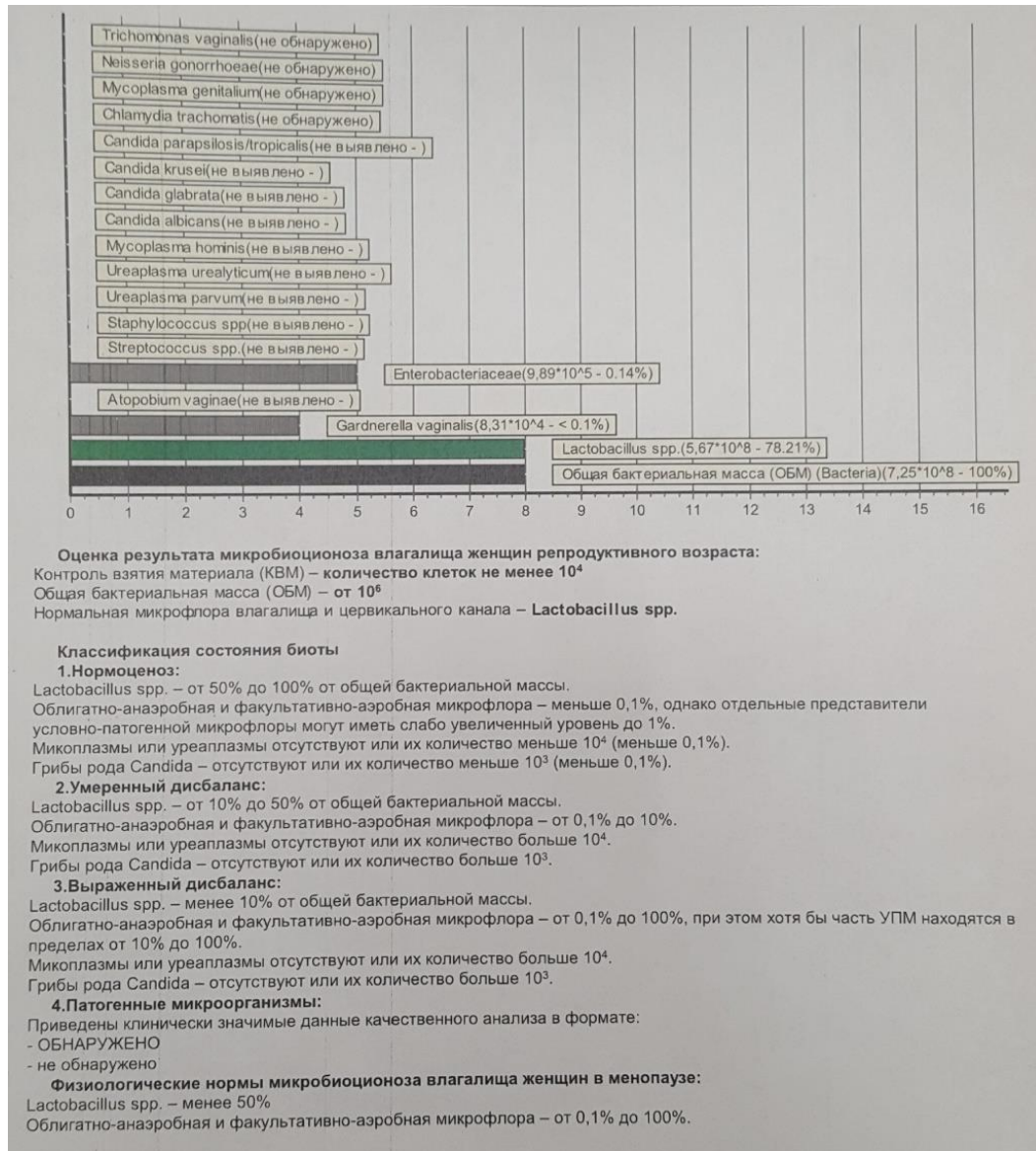
Исследование выполнил: \_\_\_\_\_

Результаты исследования выдал: \_\_\_\_\_

Дата печати: 17.09.2017

а



б

### Рисунок 3.14. Образец бланка заключения исследования “Флороценоз” 17 показателей.

С помощью ПЦР в реальном времени удалось оценить степень влагалищного дисбиоза за счет определения коэффициента соотношения между количеством лактобактерий (ДНК *Lactobacillus spp.*) и общего количества бактерий. Появилась возможность не только диагностировать трудно культивируемые облигатно-анаэробные микроорганизмы (*Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*), но и получить их комплексную оценку. Полученные результаты теста ПЦР в реальном времени позволили под- брать комплексное лечение БВ и неспецифического кольпита, которое включало этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию, для каждой

пациентки и провести контроль ее эффективности.

Полученные нами данные по частоте выявления нарушений микроценоза у обследованных нами женщин представлены в таблице 3.20, 3.21.

**Таблица 3.20.**

**Микрофлора половых путей обследованных беременных основной группы (с рецидивирующей РХГ) в течение гестации до лечения**

Инфекции, передающиеся половым путем и урогенитальные инфекции	Основная группа (n=104)		Группа контроля (n=35)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
<i>Lactobacillus spp</i>	56	53,8	34	97,1	
<b>Кол-во женщин с урогенитальными инфекциями</b>	<b>67</b>	<b>64,4</b>	<b>2</b>	<b>5,7</b>	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Бактериальный вагиноз</b>					
<i>Gardnerella vaginalis</i>	22	21,2	1	2,85	< 0.05
<i>Atopobium vaginae</i>	12	11,54	-		< 0.001
<b>Аэробы</b>					
<i>Enterobacteriaceae</i>	16	15,4	2	5,7	< 0.05
<i>Streptococcus spp.</i>	24	23,1	2	5,7	< 0.05
<i>Staphylococcus spp</i>	31	29,8	1	2,9	< 0.001
<b>Микоплазмы</b>					
<i>Ureaplasma parvum</i>	15	14,4	-		< 0.001
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	12	11,5	-		< 0.05
<i>Micoplasma hominis</i>	11	10,6	-		< 0.05
<b>Флороценоз-Кандиды</b>					
<i>Candida albicans</i>	26	25,0	3	8,6	< 0.05
<i>Candida glabrata</i>	18	17,3	2	5,7	< 0.05
<i>Candida crusei</i>	13	12,5	-		< 0.05
<i>Candida parapsilosis/tropicalis</i>	16	15,4	-		< 0.05
<b>Флороценоз-NCMT</b>					
<i>Chlamydia trachomatis</i>	18	17,3	-		< 0.05
<i>Micoplasma genitalium</i>	16	15,4	-		< 0.05
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-		-		
<i>Trichomonas vaginalis</i>	3	2,9	-		> 0.05
<b>Вирусы</b>					
<i>Herpes simplex virus I u II типов</i>	3	2,9	-		> 0.05
<i>Cytomegalovirus</i>	2	1,9	-		> 0.05

## Продолжение таблицы 3.20.

<i>Human Papilloma Virus</i>	21	20,2	2	5,7	> 0.05
<b>Микст-инфекции</b>	47	45,2	4	11,4	> 0.05

Таблица 3.21

**Микрофлора половых путей обследованных беременных группы сравнения (с РХГ только ранних сроков) в течение гестации**

Инфекции, передающиеся половым путем и урогенитальные инфекции	Группа сравнения (n=80)		Группа контроля (n=35)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
<i>Lactobacillus spp</i>	36	45,0	34	97,1	
<b>Кол-во женщин с урогенитальными инфекциями</b>	27	33,75	2	5,7	< 0.001
<b>Бактериальный вагиноз</b>					
<i>Gardnerella vaginalis</i>	11	13,75	1	2,85	< 0.05
<i>Atopobium vaginae</i>	7	8,75	-		< 0.001
<b>Аэробы</b>					
<i>Enterobacteriaceae</i>	9	11,25	2	5,7	< 0.05
<i>Streptococcus spp.</i>	13	16,25	2	5,7	< 0.05
<i>Staphylococcus spp</i>	11	13,75	1	2,9	< 0.05
<b>Микоплазмы</b>					
<i>Ureaplasma parvum</i>	6	7,5	-		< 0.001
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	7	8,75	-		> 0.05
<i>Micoplasma hominis</i>	4	5,0	-		< 0.05
<b>Флороценоз-Кандиды</b>					
<i>Candida albicans</i>	14	17,5	3	8,6	< 0.05
<i>Candida glabrata</i>	10	12,5	2	5,7	< 0.05
<i>Candida crusei</i>	11	13,75	-		< 0.05
<i>Candida parapsilosis/tropicalis</i>	8	10,0	-		< 0.05
<b>Флороценоз-NCMT</b>					
<i>Chlamydia trachomatis</i>	9	11,25	-		< 0.05
<i>Micoplasma genitalium</i>	11	13,75	-		< 0.05
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-		-		
<i>Trichomonas vaginalis</i>	3	3,75	-		> 0.05
<b>Вирусы</b>					

Продолжение таблицы 3.21.

<i>Herpes simplex virus I и II типов</i>	2	2,5	-		> 0.05
<i>Cytomegalovirus</i>	1	1,25	-		> 0.05
<i>Human Papilloma Virus</i>	7	8,75	2	5,7	> 0.05
<i>Микст-инфекции</i>	21	26,25	4	11,4	> 0.05

Как видно из полученных результатов, нами были выявлены достоверные отличия в составе микрофлоры половых путей у обследованных женщин с РХГ (рецидивирующей и ранних сроков) по сравнению с неосложненной беременностью. Причем, и общее число женщин с урогенитальной инфекцией было значимым (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).

Но наибольший интерес представляет, конечно, сравнительный анализ нарушений микроценоза у беременных со спорадической и рецидивирующей РХГ (табл. 3.22).

Таблица 3.22

**Сравнительный анализ микрофлоры половых путей обследованных беременных с рецидивирующей (основная группа) РХГ и с РХГ ранних сроков гестации.**

Инфекции, передающиеся половым путем и урогенитальные инфекции	Основная группа (n=104)		Группа сравнения (n=80)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
<i>Lactobacillus spp</i>	56	53,8	36	45,0	> 0.05
<i>Кол-во женщин с урогенитальными инфекциями</i>	67	64,4	27	33,75	< 0.001
<b>Бактериальный вагиноз</b>					
<i>Gardnerella vaginalis</i>	22	21,2	11	13,75	= 0.190
<i>Atopobium vaginae</i>	12	11,54	7	8,75	= 0.536
<b>Аэробы</b>					
<i>Enterobacteriaceae</i>	16	15,4	9	11,25	= 0.411
<i>Streptococcus spp.</i>	24	23,1	13	16,25	= 0.249
<i>Staphylococcus spp</i>	31	29,8	11	13,75	= <b>0.009</b>

Продолжение таблицы 3.22.

Микоплазмы					
<i>Ureaplasma parvum</i>	15	14,4	6	7,5	= 0.136
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	12	11,5	7	8,75	= 0.536
<i>Micoplasma hominis</i>	11	10,6	4	5,0	= 0.161
Флороценоз-Кандиды					
<i>Candida albicans</i>	26	25,0	14	17,5	= 0.218
<i>Candida glabrata</i>	18	17,3	10	12,5	= 0.365
<i>Candida crusei</i>	13	12,5	11	13,75	= 0.804
<i>Candida parapsilosis/tropicalis</i>	16	15,4	8	10,0	= 0.278
Флороценоз-NCMT					
<i>Chlamydia trachomatis</i>	18	17,3	9	11,25	= 0.245
<i>Micoplasma genitalium</i>	16	15,4	11	13,75	= 0.756
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	-		-		
<i>Trichomonas vaginalis</i>	3	2,9	3	3,75	= 0.745
Вирусы					
<i>Herpes simplex virus I и II типов</i>	3	2,9	2	2,5	> 0.05
<i>Cytomegalovirus</i>	2	1,9	1	1,25	> 0.05
<i>Human Papilloma Virus</i>	21	20,2	7	8,75	= <b>0.029</b>
<i>Микст-инфекции</i>	37	26,00	21	26,25	= 0.175

Как видно из представленных данных, 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 выявлялась 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.

Полученные нами данные подчеркивают значимость инфекционного фактора в генезе маточно-плацентарных кровоизлияний, особенно рецидивирующих и нарушений плацентации.

### **3.5. Роль нарушений системы гемостаза в генезе персистирования ретрохориальных гематом.**

Для решения задачи изучения влияния нарушений гемостаза беременной в течении и исходах беременности при наличии рецидивирующей ретрохориальной гематомы нами было проведено исследование показателей сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза всем обследованным женщинам. Для своевременной диагностики возможных нарушений гемостаза с периодичностью 1 раз в месяц всем женщинам основной группы проводились 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 3.23).

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.

**Таблица 3.23**

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

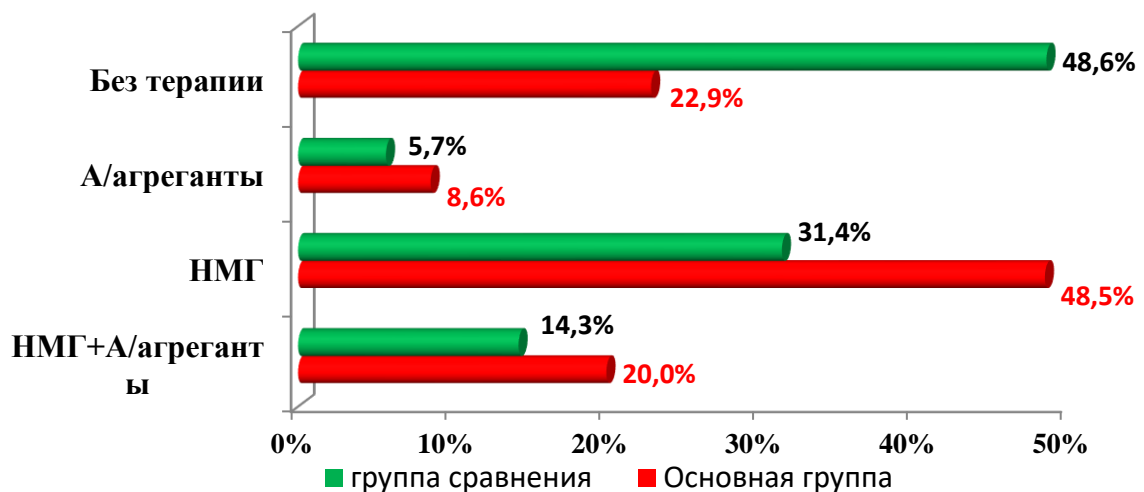
Изменения показателей гемостаза	Основная группа (рецидивирующая гематома) n=104		Группа сравнения (гематома ранних сроков) n=80		Контрольная группа (неосложненная беременность) n=35	
	абс	%	абс	%	абс	%
<b>Всего</b>	<b>40</b>	<b>38,5</b>	<b>17</b>	<b>21,25</b>	<b>2</b>	<b>5,7</b>
<b>Гиперагрегация тромбоцитов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

В группе сравнения (гематома только ранних сроков) всего женщин с различными отклонениями в системе гемостаза было 17 (21,25%) [OR= 2,316: 95% CI 1,190-4,506, (p=0,015)], причем они также отмечались на протяжении и I и II триместров, а в контрольной группе - 3 (8,6%). При рецидивирующей

гематоме гиперагрегация тромбоцитов с АДФ10 отмечена в 35 (33,7%) наблюдений, в группе с гематомой ранних сроков - в 12 (15,0%) наблюдениях [OR= 2,874: 95% CI 1,377-6,002, (p=0,004)], в контрольной - гиперагрегация тромбоцитов ни в одном наблюдении не выявлена. В группе пациенток с рецидивирующей гематомой ожидаемо наблюдались изменения на ТЭГ в сторону хронометрической гиперкоагуляции, как физиологический процесс остановки возникшего маточно-плацентарного кровотечения (28 (26,9%)), в группе сравнения (гематомы I триместра) хронометрическая гиперкоагуляция по ТЭГ была выявлена в 9 (11,25%) наблюдениях [OR= 2,906: 95% CI 1,283-6,584, (p=0,008)]. Повышение маркеров внутрисосудистого свертывания крови также достоверно чаще отмечалось у женщин с повторными маточно-плацентарными кровотечениями и рецидивирующими гематомами (35 (33,7% против 14 (17,5%) наблюдений в группе сравнения) [OR= 2,391: 95% CI 1,181-4,843, (p=0,013)]. Эти нарушения в системе гемостаза были диагностированы на фоне отсутствия антиагрегантного и антикоагулянтного лечения, т.к. ранее показаний к назначению данных препаратов не было выявлено. Интересным является также обнаружение нарушений числа тромбоцитов: тромбоцитоза и тромбоцитопении. Тромбоцитопения была выявлена у 11 (10,6%) женщин основной группы и 2 (2,5%) - группы сравнения [OR= 4,613: 95% CI 0,992-21,44, (p=0,025)]. Тромбоцитопению выявляли у пациенток с признаками активной организации гематомы, причем как правило она выявлялась при множественных гематомах и при втором-третьем эпизодах маточно-плацентарных кровотечений (коагулопатия потребления). Других объективных причин тромбоцитопении у этих пациенток не было (преэклампсия и др.). Тромбоцитоз был выявлен у пациенток при наличии признаков воспалительных изменений в половых путях (в т.ч. воспалительный процесс в гематоме), признаках хориоамнионита. Повышенный уровень тромбоцитов был выявлен у 8 (7,7%) женщин основной группы и 2 (2,5%) группы сравнения [OR= 3,25: 95% CI 0,671-15,748, (p=0,109)].

Всем беременным с повышением активности прокоагулянтного звена гемостаза назначали низкомолекулярные гепарины (после купирования кровотечения транексамовой кислотой) в индивидуально подобранной дозировке после консультации с гематологом (например, Клексан 0,4-0,8 мл, Фраксипарин 0,3-0,6 мл и др.) в сочетании или без с антиагрегантами (аспирин, дипиридамол). Следует отметить, что уже после 10 дневного курса отмечали положительный эффект у половины пациенток, причем усиления кровотечения, нарастания объема гематомы не отмечалось. Однако в 11 (10,6%) наблюдениях на фоне проводимой комплексной антикоагулянтной и антиагрегантной терапии повторно выявлялись нарушения в системе свертывания крови: возрастание уровня Д-димера, гиперагрегация тромбоцитов с АДФ10, гиперкоагуляция по ТЭГ, что привело к корректировке проводимого лечения. При повторных исследованиях расширенной гемостазиограммы у беременных с РХГ после корректировки антиагрегантного и антикоагулянтного лечения патологических изменений выявлено не было (рис.3.15). В контрольной группе ни в одном случае нарушений в системе гемостаза по данным расширенной гемостазиограммы в течение всей беременности зарегистрировано не было.

Достоверной связи между изменениями показателей гемостаза и тромбофилий не было выявлено.



**Рисунок 3.15. Терапия нарушений гемостаза в основной группе и группе сравнения.**

При обследовании беременных на генетические маркеры тромбофилии были выявлены следующие результаты, представленные в табл. 3.24.

**Таблица 3.24.**

**Частота выявленных генетических мутаций генов гемостаза.**

Приобретенные и генетические тромбофилии	Основная группа (рецидивирующая гематома) n=104		Группа сравнения (гематома ранних сроков) n=80		Контрольная группа (неосложненная беременность) n=35	
	абс	%	абс	%	абс	%
<b>Тромбофилии (всего)</b>	<b>79</b>	<b>76</b>	<b>37</b>	<b>46,25</b>	<b>4</b>	<b>11,4</b>
<b>Мутация FV Leiden G1691A</b>						
гомозиготная	9	8,7	-	-	0	0
гетерозиготная		8,7		-		
<b>Мутация MTHFR C677T</b>						
гомозиготная	49	47,1	14	17,5	3	8,6
гетерозиготная	9	8,7	-	-		
	40	38,4	14	17,5		
<b>Полиморфизм гена PAI-1</b>	<b>67</b>					
гомозиготный «675 4G/4G»	32	64,4	18	22,5		
гетерозиготный «675 4G/5G»	35	30,8	-	-	1	2,9
		33,6	18	22,5		
<b>Полиморфизм гена фибриногена -455G/A</b>	<b>28</b>	<b>27</b>		<b>9</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
гомозиготный	-	-		-		
гетерозиготный	28	27		9		
<b>Полиморфизм тромбоцитарного рецептора Gr IIIa 1565T/C</b>	<b>35</b>	<b>33,6</b>	<b>6</b>	<b>7,5</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
гомозиготный	4	3,8		-		
гетерозиготный	31	28,8	6	7,5		
<b>Мультигенная форма тромбофилии</b>	<b>62</b>	<b>59,6</b>	<b>9</b>	<b>11,25</b>		
сочетание 2 мутаций	40	38,4	9	11,25	0	0
сочетание 3 мутаций	15	14,4				
сочетание 4 мутаций	7	6,7				

*Продолжение таблицы 3.24.*

<b>АФС + генетическая тромбофилия</b>	<b>11</b>	<b>10,6</b>	<b>3</b>	<b>3,75</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
---------------------------------------	-----------	-------------	----------	-------------	----------	----------

Как видно из приведенных в таблице данных, общее число беременных с генетическими маркерами тромбофилии было достоверно выше в основной группе (беременные с рецидивирующей РХГ) - 79 (76,0%) против 37 (46,25%) женщин в группе сравнения [OR= 2,391: 95% CI 1,181-4,843, (p=0,013)]. Значимо чаще у пациенток с рецидивирующими маточно-плацентарными кровоизлияниями обнаруживались мутация FV Leiden G1691A, полиморфизм тромбоцитарного рецептора Gp IIIa 1565T/C, полиморфизм гена фибриногена, полиморфизм гена PAI-1, мутация MTHFR C677T. У 62 (59,6%) женщин с повторными РХГ выявлена мультигенная форма тромбофилии против 9 (11,25%) женщин с гематомой спорадической ранних сроков [OR= 2,391: 95% CI 1,181-4,843, (p=0,013)]. Кроме того, у 11 (10,6%) женщин основной группы было выявлено сочетание лабораторных признаков антифосфолипидного синдрома и генетических маркеров тромбофилии. Следует отметить, что даже при спорадической гематоме ранних сроков достоверно чаще, чем в контрольной группе выявлялись различные мутации генов, контролирующих гемостаз. Следует отметить, что при сочетании 3-4 мутаций клинически отмечались постоянные рецидивы гематом на протяжении первого-второго триместров, суб- и декомпенсированная ПН, преждевременные роды, СЗРП. Таким образом, таким пациенткам крайне необходимо с ранних сроков для профилактики тяжелых плацентоассицированных осложнений назначение антикоагулянтов (НМГ) в дозе, подобранной индивидуально. При множественных мутациях или при мутациях высокого тромбогенного риска в сочетании с прокоагулянтной активацией гемостаза, нарушениями кровотока в маточных артериях доза составляет не менее 0,8 мл Клексана в сочетании с антиагрегантами (аспирин, курантил).

### **3.6. Дифференцированный подход к ведению беременности, особенности родоразрешения, акушерская тактика и перинатальные исходы при ретрохориальных гематомах.**

Для решения задачи разработки алгоритма 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 нами был проведен анализ особенностей течения беременности, исходов родов и перинатальных исходов у женщин обследуемых групп.

На **данном этапе** из 104 беременных основной группы (с рецидивирующей ретрохориальной гематомой) для решения вышеизложенной задачи 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.

Береженным группы сравнения (гематома ранних сроков) терапия угрожающего и начавшегося прерывания беременности проводилась согласно Клиническим Рекомендациям МЗ РФ «Выкидыш в ранние сроки беременности», «Истмико-цервикальная недостаточность». Лечение других осложнений гестации также осуществлялось 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.

### ***3.6.1. Особенности течения беременности и родов в исследуемых группах.***

В подгруппе А (54 беременные) основной группы осуществляли дифференцированный подход к тактике ведения и лечения пациенток с рецидивирующей ретрохориальной гематомой. 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) и пролонгировали прием в указанной дозировке до 34 недели беременности, даже при неосложненном течении гестации (отсутствии признаков угрожающих преждевременных родов и укорочения шейки матки). Микронизированный прогестерон, помимо гестагенной поддержки беременности, обладает следующими эффектами: антиандрогенное действие, формирование иммунологической толерантности организма матери к «чужим» антигенам плода, анксиолитическое воздействие метаболитов прогестерона, снижающее чувство тревоги у беременной, положительное влияние на формирование ЦНС плода, непрямой гемостатический и эндотелий стабилизирующий эффект. Кроме того, одними из основных протективных механизмов прогестерона и его метаболита аллопрегнанола при беременности в аспекте преждевременных родов являются: влияние на центральные пути секреции окситоцина, что минимизирует риск раннего развития родовой деятельности и нейросинтетический эффект – участие в дифференцировке и созревании нейронов плода, в миелинизации нейрональных волокон. Важнейшие этапы развития ЦНС плода – пролиферация нейрональной сети, олигодендроцитов (выполняющих



каркасную и трофическую функции для нейронов), рост аксонов и дендритов, синапсogenesis – находятся под постоянным «прикрытием» нейрометаболитов прогестерона. Резкое постнатальное падение уровня аллопрегнанолонa сопровождается не только угнетением нейрональных протективных механизмов, но и повышенной подверженностью и уязвимостью мозга новорожденного к повреждающим воздействиям различной природы. Кроме того нами назначалась *транексамовая кислота 1000 мг (в/в или перорально) в сутки* не более 3 дней для купирования симптомов кровотечения. А 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 использовали полусинтетические защищенные пенициллины в стандартной дозировке, цефалоспорины или макролиды.

*Терапия бактериальной генитальной инфекции.* При беременности целесообразно осуществлять двухэтапный подход к местной терапии бактериальных половых инфекций (в отсутствие кровяных выделений). На I этапе терапия БВ, вызванного *Gardnerella vaginalis*, и неспецифического вагинита заключалась в применении антисептика деквалиния хлорида (Флуомизин 10 мг) по 1 влагалищной таблетке курсом 6 дней. На II этапе после

лабораторной оценки эффективности проведенного лечения и исключения грибковой инфекции назначали Вагинорм С на 6 дней и Ацилакт на 10 дней.

*Терапия генитального кандидоза.* Применяли только антимикотические препараты местного действия интравагинально, разрешенные во время беременности: натамицин 100 мг - 6 дней; клотримазол 100 мг или 1% крем 5 г - 1 раз в сутки в течение 7 дней (со II триместра).

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

В комплексную терапию были включены препараты Магния в сочетании с витамином В6 (такими как *Магне В6* и *Магне В6 Форте* – комбинация лактата или цитрата магния с пиридоксином) в стандартной дозировке в сроке до 34 недели гестации (срок эффективной нейропротекции плода). Нормальный рост тканей, в том числе плаценты, является результатом тонкой балансировки между клеточной пролиферацией и апоптозом. Нарушение указанного баланса приводит к развитию патологии плаценты и к дефектам эмбриона. В частности, аномальное снижение апоптоза приводит к неполной дифференциации клеток в соответствующей структуре органов. Более 30 плацентарных белков являются зависимыми от магния (прежде всего, митогениндуцируемых киназ) и вовлечены в процессы апоптоза и пролиферации. Снижение уровня магния приводит к уменьшению биологической активности этих белков и, как результат, лежит в основе дисбаланса между пролиферацией и апоптозом: клетки, которые должны пролиферировать, отмирают, в то время как клетки, которые должны инициировать апоптоз, продолжают размножаться. Аномальное развитие плода и плаценты является прямым следствием данных нарушений. При дефиците магния у матери развивается СЗРП, гипоплазия плаценты. С физиологической точки зрения, магний стимулирует апоптоз клеток в плацентарной ткани, и возможным механизмом является активация каспазы.

Стимулированный гипоксией плацентарный апоптоз еще более возрастает при увеличении концентрации внеклеточного магния (Gude N.M., Stevenson J.L., 2000).

Мы также рекомендовали 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*.

При выявлении УЗИ маркеров и клинических признаков истмико-цервикальной недостаточности нами проводилось комплексное обследование пациенток, и коррекция осуществлялась в зависимости от наличия/отсутствия признаков цервико-вагинальной инфекции и выраженности структурных изменений шейки матки. Преимущественно применяли вагинально микронизированный прогестерон. 4 (3,9%) женщинам (3 из подгруппы А и 1 из подгруппы Б) был наложен акушерский пессарий.

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.

Для выявления значимости влияния дифференцированного подхода на течение и исходы беременности у пациенток с рецидивирующей

ретрохориальной гематомой нами был проведен отдельный анализ по подгруппам (табл. 3.25).

**Таблица 3.25**

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

<b>Осложнение беременности</b>	<b>Подгруппа А (с РХГ в сроки 20-40 недель с дифференцированным подходом к ведению гестации) (n=54)</b>	<b>Подгруппа Б с рецидивирующей РХГ со стандартным ведением беременности (n=50)</b>	<b>p</b>
<b>РХГ большого объема</b>	5 (9,3%)	18 (36,0%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Число рецидивов гематомы не более 2</b>	51 (94,4%)	17 (20,0%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Угрожающие преждевременные роды</b>	15 (27,8%)	28 (56,0%)	0,004
<b>Преждевременные роды до 28 нед</b>	2 (3,7%)	9 (18,0%)	0,015
<b>Преждевременные роды до 36 нед</b>	3 (5,6%)	14 (28,0%)	0,002
<b>Истмико-цервикальная недостаточность</b>	4 (7,4%)	13 (26,0%)	0,010
<b>СЗРП</b>	4 (7,4%)	22 (44,0%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Нарушения кровотока в системе мать-плацента-плод</b>	6 (11,1%)	18 (36,0%)	0,003
<b>Декомпенсированная ПН</b>	0	5 (10,0%)	0,018
<b>Патология амниона</b>	4 (7,4%)	21 (42,0%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Эхографические признаки ВУИ</b>	3 (5,6%)	20 (40,0%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Умеренная преэклампсия</b>	2 (3,7%)	11 (22,0%)	0,005
<b>Тяжелая преэклампсия</b>	0	2 (4,0%)	0,138
<b>Гестационный СД</b>	1 (1,9%)	2 (4,0%)	0,110
<b>Инфекции половых путей</b>	4 (7,4%)	28 (56,0%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Преждевременный разрыв плодных оболочек</b>	2 (3,7%)	21 (22,0%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Преждевременная отслойка плаценты</b>	0	7 (14,0%)	0,005
<b>Анте-и интранатальные потери</b>	1 (1,9%)	6 (12,0%)	0,040
<b>Кесарево сечение</b>	6 (11,1%)	22 (44,0%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Самопроизвольные роды</b>	48 (88,9%)	28 (56,0%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Неонатальная летальность</b>	0	3 (6,0%)	0,068

Как видно из приведенных в таблице 3.25 данных, подобным комплексным подходом к терапии и ведению беременности удалось значительно снизить частоту выявления повторных гематом и гематом большого объема. Суммарно число рецидивов более 2 было отмечено в 4,72 раза реже, чем при обычном подходе к терапии, гематома большого объема - в 3,87 раза реже. Принимая во внимание уменьшение числа и объема рецидивов маточно-плацентарного кровоизлияния, в группе с дифференцированным подходом снизилась частота 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. Истмико-цервикальная недостаточность была выявлена лишь в 4 (16,3%) наблюдениях против 13 (26,4%) в группе без дифференцированного подхода, что в 1,6 раза реже. 3 женщинам провели коррекцию путем наложения акушерского пессария, роды лишь у одной женщины подгруппы А с ИЦН произошли в срок 35 недель. Преждевременный разрыв плодных оболочек в разные сроки гестации произошел в 7,6 раза реже в подгруппе с дифференцированным подходом, что значительно снизило перинатальные осложнения и частоту гнойно-септических заболеваний.

Одним из ключевых плацентоассоциированных осложнений рецидивирующих РХГ является СЗРП. Принимая во внимание, что на сегодняшний день с позиций доказательной медицины не существует этиотропного лечения плацентарной недостаточности и каждая беременность является уникальной с точки зрения особенностей формирования системы МПП, крайне важным является проведение комплексного лечения РХГ уже в первом триместре гестации. Так, СЗРП в подгруппе с дифференцированным подходом был выявлен в 4 (7,4%) наблюдениях (во всех он был 1 степени), в подгруппе без такой тактики - в 22 (44%) наблюдениях - в 5,9 раза реже. В подгруппе без дифференцированного подхода было выявлено 5 наблюдений (10%) декомпенсированной ПН, в группе с дифференцированной тактикой -

ни одного наблюдения критического состояния плода. Нарушения кровотока в системе мать-плацента-плод в подгруппе А были выявлены в 6 (11,1%), в подгруппе Б - в 18 (36%) наблюдениях, что в 3,24 раза реже. Таким образом, можно утверждать, что комплексный подход к терапии снижает вероятность нарушений плацентации и не только приводит к более полноценной инвазии трофобласта, но и значительно снижает риск плацентоассоциированных осложнений (преждевременных родов и ПН). Также снижается риск преэклампсии. Тяжелая преэклампсия не была выявлена ни в одном наблюдении в подгруппе А, и в 2 (4,0%) в подгруппе Б. Умеренная преэклампсия развилась у 2 (3,7%) пациенток подгруппы А и у 11 (22%) пациенток подгруппы Б [OR 0,136; 95% CI 0,029 - 0,651]. Гестационный сахарный диабет был выявлен у 1 (1,9%) беременной подгруппы А и у 2 (4%) женщин подгруппы Б, что несколько чаще, однако статистически недостоверно.

Важным является также выявление антенатально эхографических признаков инфицирования. Так, УЗИ маркеры ВУИ были выявлены в 3 (5,6%) наблюдениях в подгруппе А, и в 20 (40,0%) наблюдений - в подгруппе Б [OR 0,205; 95% CI 0,031 - 0,406]. То есть, по нашему мнению, удалось снизить частоту ВУИ в 7,14 раза, в основном за счет оптимизации и полноценного проведения антибактериальной терапии и снижения частоты рецидивов РХГ. Вообще, инфекции половых путей были выявлены в 7,57 раза реже, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты в третьем триместре и в родах произошла в 7 (14%) только в группе без лечения.

Одним из важных факторов благоприятных перинатальных исходов является срок гестации на момент родов.

В подгруппе А 49 (90,7%) родов были своевременными. Средний гестационный срок на момент родов составил  $38,25 \pm 0,85$  нед. В подгруппе Б средний гестационный срок родов составил  $32,21 \pm 2,32$  нед. Критически ранние преждевременные роды произошли в сроке 25-28 недель в 9 (18%) наблюдениях и были связаны с декомпенсацией ПН, преэклампсией тяжелой

степени, преждевременным излитием вод при длительно текущем угрожающем прерывании беременности.

Нами были проанализированы способы родоразрешения в подгруппах. Так, в подгруппе А 6 (11,1%) женщин были родоразрешены путем кесарева сечения. Показаниями к операции были - преждевременные роды, тазовое предлежание плода, рубец на матке, в сочетании с другой соматической патологией, дистресс плода. В подгруппе Б кесаревым сечением были родоразрешены 22 (44%) беременных, причем показаниями также были преждевременные роды (7), тяжелая преэклампсия (2), декомпенсированная ПН (5), рубец на матке в сочетании с экстрагенитальной патологией, СЗРП (1); преждевременная отслойка плаценты (7).

В подгруппе А роды через естественные родовые пути были у 48 (88,9%) женщин, в подгруппе Б - у 28 (56%).

При необходимости преиндукция родов и подготовка шейки матки осуществлялась с помощью ламинарий или установкой катетера Фоллея. Индукция родов проводилась путем амниотомии. В подгруппе А средняя продолжительность родов составила 8 часов 47 минут  $\pm$  1 час 13 минут. Продолжительность родов у первородящих составила в среднем 12 ч 16 мин  $\pm$  1 ч 18 мин с индивидуальными колебаниями от 4 ч 15 мин до 18 ч 45 мин, а у повторнородящих – 6 ч 18 мин  $\pm$  1 ч 24 мин. Безводный промежуток составлял 12 ч 46 мин  $\pm$  6 ч 37 мин. Кровопотеря в родах варьировалась от 150 до 250 мл. Из осложнений родов в подгруппе А отмечены: длительный безводный промежуток в 2 (33,3%) наблюдениях, и преждевременное излитие околоплодных вод у 9 (16,7%) роженицы. У 3 (5,6%) рожениц была диагностирована слабость родовой деятельности, у 2 из них - вторичная. Разрывы мягких тканей родовых путей произошли у 6 (11,1%) женщин, перинео/эпизитомия - у 1 (1,85%). У 1 (1,85%) роженицы в раннем послеродовом периоде был выявлен дефект плаценты, и еще у 1 (1,85%) сомнения в целостности последа, по поводу чего было проведено ручное обследование стенок полости матки. У 1 (1,85%) женщины в послеродовом

периоде была диагностирована гематометра (вакуум-аспирация). У остальных послеродовый период во всех наблюдениях протекал без осложнений.

Средняя продолжительность родов в подгруппе Б составила 9 часов 25 минут  $\pm 3$  часа 13 минут. Продолжительность родов у первородящих составила в среднем 8 ч 45 мин  $\pm 2$ ч 44 мин с индивидуальными колебаниями от 4 ч 25 мин до 12 ч 30 мин, а у повторнородящих – 6 ч 53 мин  $\pm 4$ ч 32 мин с индивидуальными колебаниями от 30 мин до 11 ч 50 мин. Слабость родовой деятельности была у 7 (14%) рожениц, что в 2,5 раза чаще, чем в группе с дифференцированным подходом к терапии. У 2 (4%) женщин отмечались быстрые роды. Безводный промежуток составлял 12 ч 53 мин. Кровопотеря в родах варьировала от 150 до 250 мл. У 1 (2%) родильницы возникло гипотоническое послеродовое кровотечение с объемом кровопотери 800 мл (ручное обследование полости матки, окситоцин, миролют, восполнение кровопотери, клеммы по Бакшееву). Из осложнений родов в группе сравнения отмечены: преждевременное излитие околоплодных вод у 26 (52%) женщин, длительный безводный промежуток у 5 (10%); разрывы мягких тканей родовых путей у 13 (26%), сомнения в целостности последа у 4 (8%) родильницы, дефекты плаценты - 5 (10%). Послеродовый период осложнился гематометрой у 5 (10%) родильниц в данной подгруппе (вакуум-аспирация содержимого полости матки), у 2 (4%) - эндометрит (табл.3.26).

Как видно из полученных нами данных, наиболее частым осложнением у всех беременных с ретрохориальной гематомой является преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ) и в недоношенном и в доношенном сроке гестации.

**Таблица 3.26**

**Осложнения при самопроизвольных родах в у обследованных женщин**

Виды осложнений	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 3.26.*

<b>Преждевременное излитие околоплодных вод</b>	12 (22,2%)	25 (50%)	24 (30%)
<b>Преждевременное излитие околоплодных вод до 37 нед</b>	5 (9,3%)	17 (34%)	5 (6,25%)
<b>Длительный безводный промежуток</b>	2 (3,7%)	5 (10%)	4 (5%)
<b>Слабость родовой деятельности</b>	3 (5,6%)	7 (14%)	5 (6,25%)
<b>Эпизио/перинеотомия</b>	1 (1,85%)	3 (6%)	3 (3,75%)
<b>Разрывы мягких тканей родовых путей</b>	6 (11,1%)	10 (20%)	16 (20%)
<b>Дефекты последа и сомнения в его целостности</b>	2 (3,7%)	9 (18%)	12 (15%)
<b>Гипотоническое кровотечение</b>	-	1 (2%)	-
<b>Ручное обследование стенок полости матки</b>	2 (3,7%)	10 (20%)	8 (10%)
<b>Гематометра</b>	1 (1,85%)	5 (10%)	4 (5%)
<b>Эндометрит</b>	-	2 (4%)	1 (1,25%)

Следует отметить, что ПИОВ даже при гематоме только ранних сроков гестации отмечается практически в каждом третьем наблюдении, что говорит о значимости инфекционно-воспалительных причин в генезе РХГ. ПИОВ до 37 нед у пациенток группы сравнения (гематома ранних сроков) произошло у 5 (6,25%) женщин. В подгруппе Б основной группы (рецидивирующая РХГ без дифференцированного подхода к терапии) частота ПИОВ до 37 недель составила 34%, что в 5,44 раза выше, чем при спорадической гематоме. Частоту ПИОВ до 37 недель в подгруппе А (рецидивирующая РХГ с дифференцированным подходом к терапии) удалось снизить до 9,3%, что выше, чем в группе сравнения, но в 3,7 раза ниже, чем в подгруппе Б. Следует подчеркнуть, что при рецидивирующих РХГ в большинстве наблюдений преждевременные роды начинались с ПИОВ.

Слабость родовой деятельности отмечалась в 6,25% при гематомах ранних сроков, в 14% - при рецидивирующих гематомах без дифференцированного подхода к терапии, и в 5,6% - при рецидивирующих РХГ и дифференцированном подходе к терапии. То есть удалось снизить риск аномалий родовой деятельности, за счет чего - снизить частоту родоразрешающих операций (кесарева сечения). Родовой травматизм отмечался в 23,75% наблюдений при гематомах ранних сроков, в 26% наблюдений - рецидивирующих РХГ без дифференцированного подхода и в 12,95% - рецидивирующих РХГ с дифференцированным подходом.

Важной является оценка особенностей течения третьего периода родов и раннего послеродового периода. В нашем исследовании не было отмечено вращаения плаценты и плотного прикрепления плаценты, однако в 15% наблюдений при гематомах ранних сроков отмечались дефекты последа и сомнения в его целостности, что потребовало проведения ручного обследования полости матки в раннем послеродовом периоде, такая же клиническая ситуация отмечалась в 18% при рецидивирующих гематомах без дифференцированного подхода и лишь в 3,7% наблюдений - при дифференцированном подходе, что в 4,86 раза реже. Гипотоническое кровотечение произошло только в 1 случае в группе с рецидивирующей РХГ без дифференцированного подхода, но спорадические наблюдения не позволяют делать выводы о рисках и эффективности профилактики. Послеродовый период осложнился гематометрой у 5% рожениц с гематомой ранних сроков, у 10% рожениц - при рецидивирующей гематоме без дифференцированного подхода и в 1,85% - при РХГ с дифференцированным подходом, что свидетельствует о значимости комплексной терапии в профилактике различных акушерских осложнений, в том числе и в послеродовом периоде. Эндометрит был диагностирован у 1 (1,25%) роженицы при гематоме ранних сроков (недоношенная беременность, длительный безводный период, кесарево сечение) и у 2 (4%) - при

рецидивирующей РХГ без дифференцированного подхода (не была проведена антибактериальная терапия во время беременности).

Таким образом, проведение комплексной дифференцированной терапии при наличии рецидивов маточно-плацентарных кровоизлияний позволяет значительно снизить частоту осложнений в родах и в послеродовом периоде.

### 3.6.2 Перинатальные исходы у обследованных женщин.

В основной группе у женщин с рецидивирующей гематомой родилось 97 живых детей, анте- и интранатальная гибель произошла в 7 (6,7%) наблюдениях. Общие перинатальные исходы и особенности течения родов в исследуемых группах представлены в таблице 25. В группе сравнения родилось 80 живых детей. Новорожденным проводили комплексное клинико-лабораторное обследование.

**Таблица 3.27**

**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)
Срок гестации, M±SD, нед		38,259±1,85*	32,21±2,32*	37,6±1,36*
Масса, M±SD, г		2865,08±672,29*	2223±340,85*	2784±322*
Рост, M±SD, см		48,78±6,28*	46,31±5,16*	48,75±1,33*
Оценка по Апгар (M±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, ишемия мозга различной степени тяжести, внутриутробная гипотрофия, СДР, ВУИ, геморрагический синдром. Перинатальных потерь в группе сравнения не отмечалось.

В основной группе анализ перинатальных исходов нами также проводился по подгруппам А и Б (с дифференцированным подходом к ведению и терапии и без такового соответственно). Беременные без дифференцированного подхода зачастую поступали в родильный дом уже имея более 2 эпизодов рецидивов, с клиническими признаками угрожающих преждевременных родов, повторными кровотечениями, в связи с чем терапия полностью не могла быть проведена и исходы для плода были более неблагоприятными по сравнению с теми женщинами, кому проведена терапия в полном объеме при первой госпитализации и в дальнейшем. Так, средняя масса новорожденных в подгруппе А была  $2865,08 \pm 672,29$  г, в подгруппе Б -  $2223 \pm 340,85$  г, средний рост -  $48,78 \pm 6,28$  и  $46,31 \pm 5,16$  см, соответственно. 4 (7,4%) новорожденных в подгруппе А и 22 (44%) - в подгруппе Б имели признаки гипотрофии. 5 новорожденных в подгруппе Б родились недоношенными с признаками антенатального критического состояния и потребовали проведения ИВЛ. Всего проведения респираторной поддержки потребовали 4 (7,4%) новорожденных в подгруппе А и 12 (24%) - в подгруппе Б, что в 3,24 раза реже, что также свидетельствует об эффективности комплексного подхода к терапии при РХГ. Перевода на 2 этап выхаживания потребовали 5 (9,3%) новорожденных подгруппы А и 23 (46%) новорожденных подгруппы Б, что статистически достоверно [OR 0,150; 95% CI 0,051 - 0,437;  $p < 0,001$ ].

При проведении комплексной поэтапной терапии удается значимо снизить уровень перинатальных потерь. Так, в подгруппе А уровень перинатальных потерь составил 1,85%, в подгруппе Б - 18%, что в 9,73 раза выше в группе без комплексной терапии. В подгруппе А было 1 наблюдение

интранатальной гибели глубоконедоношенного ребенка 23-24 недель гестации с РХГ большого объема, ПИОВ, признаками хориоамнионита.

В подгруппе Б было 6 наблюдений мертворождения (4 антенатальные гибели на сроках 23-25 недель и 2 - интранатальные на сроках 25 и 22 нед) и 3 случая ранней неонатальной летальности детей с массой 504 г, 644 г и 823 г, с признаками некротического энтероколита, сепсисом, тяжелым РДС-синдромом.

Таким образом, у женщин подгруппы Б, которым не проводилась комплексная терапия, оценка состояния и росто-весовые показатели новорожденных достоверно ниже, чем в основной и при неосложненной беременности, а также отмечается высокий риск антенатальных потерь.

#### Глава IV. Обсуждение результатов исследования.

Современная концепция предотвращения, прогнозирования и ранней диагностики осложнений гестационного процесса и перинатальной охраны ребенка четко ориентирована на прегравидарный этап («нулевой» триместр) и ранние сроки становления всей фетоплацентарной системы, так как во многом в эти периоды начинается «программирование» особенностей развития и течения беременности (Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д., 2015; Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Побединская О.С., Зыков Е.В., 2017). Решение крайне сложной проблемы репродуктивных потребностей не теряет своей актуальности в связи с тенденцией к возрастанию частоты данной патологии в России и в мире (15-27%), увеличению доли свехранних и ранних преждевременных родов с неблагоприятным и сомнительным перинатальным прогнозом, числа соматически и репродуктивно отягощенных женщин с привычным невынашиванием беременности, бесплодных супружеских пар (Савельева Г.М., Аксененко В.А., Андреева М.Д., 2017; Сухих Г.Т., Баранов И.И., Мельниченко Г.А. и др., 2017; Di Renzo G.C., Cabero Roura L., Facchinetti et al., 2017; West VT, Kavoussi PK, Odenwald KC, London K, 2019). В 25–57% наблюдений генез самопроизвольного выкидыша остается неустановленным. 50% всей беременностей от момента зачатия прерываются, большинство из них еще до установления факта наступления беременности. 15-20% (почти каждая из 5-6) клинически подтвержденных беременности заканчиваются самопроизвольным выкидышем.

Зачастую при возникновении проблем, связанных с нарушенной имплантацией плодного яйца и инвазией хориона, отмечается возникновение маточно-хориального кровоизлияния (ретрохориальной гематомы) происходящее вследствие отслойки хориона от эндометрия (Кузнецова Н.Б., 2017; West VT, Kavoussi PK, Odenwald KC, London K, 2019). Формирование РХГ (клинически выраженное или как находки при УЗИ) является одним из

наиболее распространенных осложнений ранних сроков гестации, частота ее встречаемости колеблется от 0,46% до 39,5% (Кузнецова Н.Б., 2017; Pri-raz, S.M., 2012). Патогенез РХГ? А также повторных маточно-плацентарных кровоизлияний окончательно не ясен. В проведенных ранее исследованиях и мета-анализах было показано, что у беременных с РХГ выше риск самопроизвольного выкидыша (Goodman C.S., Coulam C.B., Jeyendran R.S., 2006; Tuuli M.G., Norman S.M., Odibo A.O., 2011; Kyser, K.L., 2012; Soldo V., Cutura N., Zamurovic M., 2013), преждевременной отслойки плаценты (Мартиросян Н.Т., 2012; Бицадзе В.О., Макацария А.Д., 2015; Goodman C.S., Coulam C.B., Jeyendran R.S., 2006; Tuuli M.G., Norman S.M., Odibo A.O., 2011), СЗРП (Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Игнатко И.В., 2015; Soldo V., Cutura N., Zamurovic M., 2013), а также преждевременных родов (Кузнецова Н.Б., 2017). В то же время, данные последних исследований свидетельствуют о том, что частота неблагоприятных исходов беременности при сроке более 20 недель у женщин с субхорионической гематомой и без нее при первичном ультразвуковом исследовании не связана с ее обнаружением. Так, по данным West BT, Kavoussi PK, Odenwald KC, London K (2019) субхорионическая гематома не связана с какими-либо исходами беременности после 20 недель беременности, включая гестационный возраст плода при родах, преждевременные роды, вес при рождении, вес при рождении менее 10-го перцентиля для гестационного возраста, гестационная гипертензия, преэклампсия, отслойка плаценты, внутриутробная смерть плода при сроке беременности более 20 недель, кесарево сечение, кровотечение в родах. Как показали работы А.Н. Стрижакова и соавт. (2012) обнаружение ретрохориальной гематомы до 6 недели гестации в 33,3-50% является предиктором выкидыша. Наиболее неблагоприятно сочетание ретрохориальной гематомы большого объема (более 20 мл) с корпоральным ее расположением. Таким образом, существуют контраверсивные точки зрения о вкладе ретрохориальной гематомы в частоту репродуктивных потерь, преждевременных родов, плацентарной недостаточности, антенатальной

гибели плода (Карп Г. Дж. А., Радзинский В.Е., 2017; Радзинский В. Е., Оразмурадов А.А., 2018). До настоящего времени, в отечественной и зарубежной литературе практически отсутствуют исследования, посвященные изучению этиологии, патогенетическим особенностям, клинической картине и исходам рецидивирующих РХГ. Данный факт, безусловно, определяет актуальность данного исследования.

На основании проведенного нами комплексного проспективного исследования представляется целесообразным обсудить следующие положения:

- 1) высокую значимость в этиопатогенезе рецидивирования ретрохориальной гематомы материнских факторов риска;
- 2) клинико-anamнестические факторы риска рецидива ретрохориальной гематомы;
- 3) особенности эхографических параметров развития эмбриона и плода во время беременности при формировании и рецидивировании ретрохориальной гематомы;
- 4) результаты лабораторного обследования в течение беременности у женщин с рецидивирующей и РХГ ранних сроков;
- 5) исходы гестационного процесса и родов у женщин с рецидивирующей РХГ в зависимости от проведенной дифференцированной профилактики, терапии, согласно разработанному подходу к ведению беременности и родоразрешению.

Большинство наблюдений потери беременности клинически проявляются кровотечением из половых путей. Однако, маточное кровотечение – только клиническая манифестация различных патологических состояний, таких как субхориальная гематома, неполный или полный самопроизвольный выкидыш, маточная беременность неопределенной жизнеспособности, анэмбриония, неразвивающаяся беременность или нарушения развития трофобласта, включающие гестационную трофобластическую болезнь (Стрижаков А.Н. и



соавт., 2011, 2013; Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., 2018). Одной из причин субхориальной гематомы является иммунологический конфликт матери и плода, связанный с активацией иммуномодулирующих механизмов, которые опосредуются прогестероном. Механизмы, противодействующие внутрисосудистой коагуляции крови в децидуальных сосудах, регулируются активностью Th2.

Беременность у человека требует надежного гемостаза для предотвращения кровоизлияний при вневорсинчатой инвазии трофобластом децидуализированного эндометрия, модификации спиральных артерий и послеродовых инволютивных процессов. Однако может произойти децидуальное кровоизлияние (отрыв) на протяжении всей беременности из слабо трансформированных спиральных артерий, вызывая гибель плода или спонтанные преждевременные роды (РТВ), или способствуя aberrантной плацентации, наблюдаемой при внутриутробной задержки роста и преэклампсии - ведущих причин перинатальной или материнской заболеваемости и смертности, а также синдрома потери плода (Стрижаков А.Н. и соавт., 2011, 2013; Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., 2018).

Как известно, в отношении гестационной коагуляции и гемостаза имеется несколько основных зон: материнское гемоциркуляция, эмбрио-материнский интерфейс (плацента и оболочки), амниотическая жидкость и плод, и каждый из них играет специфическую роль во время беременности. Изменения в системе коагуляции во время беременности считаются адаптивными и направлены на: предотвращение кровотечения во время инвазии трофобласта; обеспечение ламинарного кровотока в межворсинчатом пространстве; предотвращение утечки амниотической жидкости и снижение риска послеродового кровотечения. В настоящее время в этой связи используют понятие «эндометриально-миометральный интерфейс» - отдельный гормонозависимый компартмент матки, состоящий из базального слоя эндометрия и маточной соединительной зоны (МСЗ). МСЗ – внутренняя часть

миометрия (переходная зона), которая имеет функциональные различия с внешним миометрием и функциональные сходства с эндометрием.

Крайне важно понимание весьма сложной цепи патогенетических событий возникновения осложнений беременности при маточно-плацентарном кровоизлиянии (гематоме). Особенно критично это для репродуктивных потерь. При наличии децидуального кровоизлияния тромбин, образующийся из децидуального экспрессируемого клетками TF, активирует сигнальные пути NF- $\kappa$ B и p38 MAPK. Оба пути усиливают продуцирование нескольких цитокинов (IL-8, IL-11, CSF2 и т. д.), которые активируют нейтрофилы, продуцирующие различные матричные металлопротеиназы (MMP), а также другие протеиназы. Тромбин непосредственно усиливает MMP-1 и -3 - в децидуальных клетках. В совокупности эти протеиназы способствуют разрыву плодной мембраны и изменению шейки матки. Тромбин также подавляет децидуальную продукцию прогестерона, увеличивая фосфорилирование ERK1 / 2. Снижение уровня прогестерона в децидуа далее индуцирует экспрессию MMP и децидуальное воспаление. В случае хориоамнионита провоспалительные медиаторы (IL-1b или TNF-a) и / или бактериальные продукты (например, эндотоксины) активируют NF- $\kappa$ B, ERK1 / 2 и p38 MAPK-опосредованные сигнальные пути в децидуальных клетках. Активация NF- $\kappa$ B и p38 MAPK усиливает продукцию цитокинов (IL-8, IL6, IL11 и т. д.) и экспрессию MMP-1, -3 и -9, а также циклооксигеназу (COX2), которая, в свою очередь, индуцирует простагландины в децидуальных клетках. Кроме того, активированный сигнальный каскад ERK1 / 2 MAPK снижает уровни изоформы прогестерона, вызывая функциональную прогестероновую недостаточность. Взятые вместе, функциональная недостаточность прогестерона, MMP и увеличенное производство PG вызывают сокращения матки, разрыв плодных оболочек, созревание шейки матки, что приводит к преждевременному рождению, связанным с хориоамнионитом (ПТБ).

Для выполнения задач, поставленных в работе, проведено проспективное продольное комплексное клиническое, лабораторное и функциональное

обследование 219 женщин, а также выполнен подробный анализ исходов гестации. 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 клиничко-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.

Если касаться возможных факторов риска формирования как спорадических гематом ранних сроков, так и гематом более поздних, а тем более рецидивирующих или персистирующих, то становится очевидным значимость оценки анамнеза пациенток. Следует отметить значимость социально-биологических факторов в формировании осложнений беременности, в том

числе и ранних сроков. Однако, не все факторы имеют значение в развитии нарушений плацентации. Результаты анализа нашего исследования показали, что формирование ретрохориальной гематомы и ее рецидивирование не коррелирует с возрастом беременной, что согласуется и с результатами исследования Н.Б. Кузнецовой (2017). Обращает на себя внимание преобладание среди беременных и с рецидивирующей РХГ и спорадической женщин в возрасте 30-40 лет. Нами также установлено, что табакокурение является значимым фактором риска: RR 1,245; 95% CI 1,036-1,496 для рецидивирующей гематомы, RR 1,251; 95% CI 0,957-1,635 для спорадической гематомы ранних сроков. Анализ менструальной функции, являющейся важным показателем репродуктивного здоровья, не выявил достоверных отличий между женщинами исследуемых групп. В группе женщин с рецидивирующей ретрохориальной гематомой обращает на себя внимание достоверно высокая частота гинекологической патологии (72,1%, RR=1,798, 95% CI=1,381-2,34), установленной до беременности, в том числе и сочетанной генитальной патологий – в 54,7%. Особенно важны фактор инфицирования (в 4,5 раза чаще при рецидивирующих гематомах и в 3,34 раза – при гематомах ранних сроков), отсутствия прегравидарной эрадикации возбудителей инфекции (лишь у 17,5% беременных с рецидивирующей гематомой проводилась прегравидарная антибактериальная терапия). А также наличие в анамнезе внутриматочных вмешательств (по поводу гиперплазии эндометрия, подслизистой миомы матки, бесплодия) - в 4,2 раза чаще у женщин с рецидивирующими гематомами и в 3,3 раза чаще при гематомах ранних сроков, чем при неосложненной беременности. Важно наличие в анамнезе и к моменту наступления беременности миомы матки (причем более часто при проведении перед беременностью оперативного лечения), применение различных методов ВРТ, особенно проведение криопротокола и неудачные попытки ЭКО.

Экстрагенитальная патология у женщин играет немаловажную роль в течение беременности. 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. Интересным оказался факт наличия с достаточно большой частотой (10,6%) у беременных с рецидивирующей гематомой и у женщин с гематомой ранних сроков (6,25%) фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ).

Предыдущие беременности у женщин с рецидивирующей гематомой характеризовались наличием большого числа значимых осложнений. Так, искусственные аборт и индуцированные выкидыши отмечались в анамнезе пациенток основной группы в 2,69 раза чаще, чем при спорадической гематоме ранних сроков и в 2,36 раза чаще, чем при неосложненной беременности. Почти у каждой пятой женщины с рецидивирующей гематомой 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 и 6,86 раз чаще [RR - 1,447; 95% CI 1,120-1,870 относительно группы сравнения; RR - 1,338; 95% CI 1,152-1,553 относительно контрольной группы]. При этом 30% самопроизвольных выкидышей у женщин основной группы были поздними. При предыдущих беременностях ретрохориальные гематомы были диагностированы у 11 (10,6%) женщин основной группы и у 5 (6,25%) - группы сравнения. Данный факт свидетельствует о наличии у беременных с рецидивирующей гематомой не случайных, а относительно стабильных этиотропных факторов (гормональные, анатомические, инфекционные и др.), что обуславливает возможность повторения данной клинической ситуации при последующих беременностях. Однако, существует и контраверсивная точка зрения на значимость РХГ для последующего течения беременности. Так, исследование Т. Yamada, Y. Atsuki, A. Wakasaya (2011) показало, что особенности акушерско-гинекологического анамнеза женщин (искусственные аборт, самопроизвольные выкидыши, кесарево сечение и вагинальные роды) не

коррелируют с развитием РХГ. Важным представляется тот факт, что у беременных с рецидивирующей гематомой различные проявления ПН при предыдущих беременностях (СЗРП, дистресс плода, маловодие, преждевременное созревание плаценты, нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока) отмечались в 26,0% наблюдений, что в 2,31 раз больше, чем в группе сравнения и в 4,56 раз больше, чем в контрольной группе. По всей видимости нарушения плацентации имеют общие этиопатогенетические механизмы и приводят к возникновению различных клинических проявлений депривации функционального состояния фетоплацентарного комплекса. У беременных женщин, перенесших в ранние сроки гестации начавшиеся выкидыш, по данным Мартиросян Н.Т. (2012), беременность в последующем протекает на фоне фетоплацентарной недостаточности в 20,93% случаев, реализующихся в гипоксический синдром 7,7-18,42% случаев, задержку развития плода 12,85-28,95% случаев, преждевременное старение плаценты 12,8-18,42% случаев. По данным В.Е. Радзинского и соавт. (2004) при данной патологии дистресс плода встречается в 45,6%, СЗРП - в 29,6% случаев.

Принимая во внимание значимость и безопасность применения инструментальных методов диагностики в акушерстве для прогнозирования течения гестации и оценки состояния плода большой раздел нашего исследования был посвящен изучению эхографических и доплерометрических особенностей формирования системы МПП при различных вариантах РХГ. Так, при анализе сроков проявления гематом было установлено, что более позднее возникновение гематом более типично для рецидивирующих маточно-хориальных кровотечений с относительным риском [RR 1,367; 95% CI 1,067-1,753], ( $p=0,016$ ). Кроме того, более часто спорадические гематомы имеют супрацервикальную локализацию (67,5% против 51,0% при рецидивирующих гематомах), что способствует их дренированию и опорожнению (клинически проявляющемуся кровянистыми выделениями из половых путей) с последующей более успешной, чем при рецидивирующих вариантах, плацентацией. В то же время по данным S. Nagy

(2003), корпоральное расположение гематомы коррелирует с риском неблагоприятных осложнений для матери и плода, а наличие/отсутствие симптомов угрозы прерывания беременности не влияют на эти осложнения. По данным J. Leite (2006) неблагоприятный исход беременности зависит от объема гематомы и не зависит от ее локализации. По данным GL. Bennet et all (2003) при больших гематомах процент самопроизвольного прерывания беременности составляет 18,8%. По данным J. Leite (2006) в 46% случаев большие размеры гематомы (более 50% плодного яйца), ассоциируются с неблагоприятным исходом беременности. Инволюция гематом до 13<sup>+6</sup> нед произошла в 100% наблюдений у женщин группы сравнения и лишь у 80,8% - у женщин основной группы (с рецидивирующими гематомами), ( $p < 0,001$ ). То есть у 80,8% женщин с рецидивирующими гематомами произошла организация гематомы ранних сроков, что зачастую затрудняет прогнозирование повторения кровоизлияния при оценке только факта наличия гематомы. В принципе, более раннее возникновение спорадических гематом с самостоятельным дренированием и быстрой инволюцией и организацией может быть обусловлено первой волной инвазии трофобласта. Интересным оказался факт того, что статистически достоверным оказалось более частое выявление при УЗИ гипертонуса миометрия у беременных со спорадической гематомой (57,5% против 32,7% у беременных [RR 1,759 95% CI 0,170-1,259], ( $p < 0,001$ ), что возможно было одной из косвенных причин возникновения маточно-плацентарного кровоизлияния в отсутствие других значимых факторов риска. При рецидивирующих гематомах значимость изолированного повышения тонуса миометрия как причины меньше, так как патогенетические механизмы другие - гормональная недостаточность или дисбаланс, снижение рецептивности эндометрия, нарушение микроциркуляции и кровотока в маточных артериях, нарушение коагуляционных свойств крови, цитокинового статуса, инфекция и другие. Интересным оказался тот факт, что изменения желточного мешка (уменьшение/увеличение диаметра, повышение эхогенности стенок,

неправильная форма) отмечались в 7,7% наблюдений при рецидивирующих гематомах и лишь в 3,75% (в 2,05 раза реже) ( $p < 0,001$ ) при спорадических гематомах 1 триместра. Ранее, в исследовании Н.Т. Мартиросян (2012) было показано, что изменения желточного мешка при наличии РХГ в ранние сроки гестации характерны при инфицировании и фетопатиях, что, возможно и обуславливает высокую частоту обнаружения патологических вариантов желточного мешка при рецидивировании гематом, отражающим достаточно серьезные изменения фетоплацентарного комплекса. Косвенным показателем достаточной прогестероновой поддержки в первом триместре гестации является наличие полноценного желтого тела в яичнике. В нашем исследовании, в основной группе желтое тело в яичнике определялось у 67 (64,4%) беременных, в группе сравнения - у 37 (46,25%) ( $p=0,012$ ), что свидетельствует о большей значимости прогестероновой недостаточности именно в ранние сроки. Обедненная васкуляризация (единичные цветовые локусы или отсутствие локусов) отмечалась в 11 из 67 (16,4%) наблюдений при рецидивирующей РХГ и в 7 из 37 (18,9%) при РХГ ранних сроков. В дальнейшем у каждой четвертой пациентки основной группы и группы сравнения с отсутствием или измененной структурой желтого тела (по данным ультразвукового исследования и ЦДК) отмечены рецидивы угрожающего выкидыша во 2 триместре или угрожающих преждевременных родов.

Следует отметить, что беременных с УЗИ маркерами хромосомной патологии и пороками развития в исследование мы не включали во избежание влияния данного конфаундера как возможной причины самопроизвольного прерывания беременности. Однако, в группе с рецидивирующими ретрохориальными гематомами 3 (2,9%) детей родились с малыми стигмами дизэмбриогенеза (низко посаженные ушные раковины, гипертелоризм, ушные папилломы и др.) и 1 новорожденный - неопределенного пола. Таким образом, даже при исключении аномалий развития на этапе среди пациенток с рецидивирующей гематомой требуется проведение тщательного экспертного



УЗИ исследования, поскольку присутствует определенный риск малых форм нарушений развития.

Показатели пульсационного индекса в маточных артериях, отражающие сосудистое сопротивление в них, в обеих группах с гематомами были выше средних нормативных показателей для срока гестации, причем и до 10<sup>+6</sup> нед и в сроки 11-13<sup>+6</sup> нед. Однако, при рецидивирующих гематомах, разница была достоверна, а при спорадических гематомах в конце первой волны инвазии трофобласта (к 14 нед) ПИ в маточных артериях уже достоверно не отличалось от нормативных параметров, что возможно, являлось фактором, предотвращающим рецидив гематомы.

При исследовании во втором триместре беременности нами было установлено, что наиболее часто повторные гематомы возникают в ретрохориальной зоне (29,8%), а также межоболочечно (19,2%). Практически у каждой четвертой беременной (24,0%) с рецидивирующими гематомами были выявлены внутриплацентарные зоны ишемии и локальных кровоизлияний (инфаркты). Инфаркты плаценты могут сопровождать любой вариант рецидивирующей гематомы, и с одинаковой частотой диагностируются во второй половине гестации при спорадической или повторной гематоме. 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. Таким образом, множественность локализаций и численность гематомы, ее суммарно большой объем, корпоральное расположение, замедленный регресс и организация ее являются неблагоприятными маркерами прогнозирования течения и исхода беременности.

Нами было установлено, что 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%)), преимущественно симметричная форма (18 из 26 (69,2%)). 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. Важной является также эхографическая оценка плаценты у женщин с РХГ, поскольку косвенно она отражает те морфологические изменения, которые происходят в течение гестации у этих пациенток. Интересным является факт обнаружения эхопризнаков мезензимальной дисплазии (утолщение плаценты, кистозное ее строение) и неоднородности (наличие зон пониженной и повышенной эхогенности, неравномерная толщина, неровный контур базальной и/или плодовой поверхности, крупные очаги повышенной эхогенности без четких контуров) у пациенток с РХГ. Так, у женщин основной группы эти эхопризнаки были выявлены в 11,5% наблюдений, в группе сравнения - в 3,75%, что в 3,1 раза чаще. Подобные изменения свидетельствуют о многофакторности рецидивирующих маточно-плацентарных кровотечений с образованием гематом (нарушения гемодинамики, гормональные нарушения, генетические особенности, изменения гемореологии, инфекции и др.). Все эти повреждающие механизмы неблагоприятно влияют на процессы инвазии трофобласта (особенно нарушения второй волны), формирования плаценты, раннее проявление процессов апоптоза. Интересным является тот факт, что у 5 (4,8%) беременных с рецидивирующей РХГ выявляется декомпенсированная ПН и критическое состояние плода. В группе женщин с гематомами только ранних сроков беременности в нашем исследовании таких наблюдений не было.

Нами также был проведен анализ частоты выявляемости различных вариантов нарушений гемодинамики у обследованных женщин. У женщин с

гематомами только ранних сроков 75% нарушений приходится на долю нарушений маточного кровотока и 25% - на изолированные нарушения кровотока в АП. Сочетанные нарушения и критическое состояние плодово-плацентарного кровотока в нашем исследовании у пациенток группы сравнения не отмечались. Таким образом, у женщин основной группы (с рецидивирующей РХГ) выявляются более выраженные нарушения гемодинамики, преимущественно в маточно-плацентарном звене кровообращения. Это обусловлено преимущественно нарушениями становления и развития плаценты, а также мультифакториальностью рецидивирования кровоизлияний в плацентарном компартменте, включающую и гормональные и гемореологические нарушения. При рецидивирующих гематомах 62,5% от всех изменений составляют нарушения кровотока в маточных артериях (в каждом третьем наблюдении изолированные и в 29,2% - в сочетании с нарушениями пуповинного кровотока). Лишь 16,7% приходится на долю нарушений плодово-плацентарного кровотока, однако в каждом пятом наблюдении нарушений они носят критический характер для плода. Признаки гипоксии плода были выявлены у 23 (22,11%) беременных с рецидивирующей гематомой и у 12 (15%) пациенток с гематомой ранних сроков. В целом достаточно большая частота дистресса плода свидетельствует о выраженных изменениях в плацентарной ткани и маточно-плацентарном компартменте, не позволяющему адекватно происходить газообмену в плаценте, что обусловлено снижением площади обменной поверхности плаценты, нарушениями гемореологии с образованием микротромбов и кровоизлияний не только в зоне расположения гематом, но и в условно непораженных участках, нарушением строения ворсинчатого дерева плаценты, признаками воспаления в зоне расположения гематом и в целом в хориально-децидуальном комплексе.

Особый интерес у беременных с ретрохориальной гематомой представляет оценка эхографических маркеров преждевременных родов, поскольку в нашем

исследовании у 43 (41,3%) пациенток в рецидивирующей гематомой и у 22 (27,5%) - с гематомой ранних сроков были диагностированы угрожающие преждевременные роды. В целом эхопризнаки угрожающих ПР нами были выявлены значительно чаще в группе беременных с рецидивирующей РХГ по сравнению с беременными, у которых гематома выявлялась только в ранние сроки гестации. При этом низкое расположение предлежащей части отмечалось в каждом десятом наблюдении (10,6%) в основной группе и лишь в 1,25% - в группе сравнения (в 8,48 раз реже,  $p=0,006$ ). Одним из ключевых прогностических маркеров ПР является укорочение шейки матки (менее 25 мм), которое наблюдалось у 17 (1,3%) женщин с рецидивирующей гематомой, при этом у 12 (70,6%) из этих пациенток была отмечена баллонообразная форма внутреннего зева. Данный факт указывает на особую значимость прогнозирования, ранней диагностики и своевременной патогенетической терапии тех нарушений, которые приводят к повторному формированию РХГ.

Принимая во внимание значимость исследования биохимических маркеров нарушения плацентации, имеющих и прогностическое значение, нами была поставлена задача установить взаимосвязь уровня маркеров плацентации (РАРР-А,  $\beta$ -ХГЧ) в I триместре с особенностями клинического течения беременности и исхода родов у пациенток с наличием рецидивирующей РХГ (основная группа). Нами также были проанализированы данные показатели у женщин с гематомой ранних сроков (группа сравнения). Основным на сегодня постулатом является то, что низкие уровни связаны с потерей беременности (Sutton-Relay J.M., Khanlian S.A., Byrn F.W., Cole L.A., 2006; Sasaki Y., Ladner D.G., Cole L.A., 2008) и преэклампсией (Keikkala E., Vuorela P., Laivuori H., Romppanen J., Stenman U.H., 2013). Повышенный уровень ХГЧ в рамках пренатального скрининга ассоциирован с высоким риском синдромной патологии плода (в т.ч. синдрома Дауна) (Cole L.A., Shahabi S., Oz U.A., Bahado-Singh R.O., Mahoney M.J., 1999). По данным Pummara P. et al. (2009) частота самопроизвольных преждевременных родов в

сроки  $\leq 36$  недель,  $\leq 34$  недель и  $\leq 32$  недель беременности была значительно выше у женщин с низким уровнем PAPP-A (менее 10 перцентилей) с относительным риском 2,37, 3,79, и 5,41, соответственно. По данным мета-анализа, опубликованного Zhong Y. et al. (2015), уровень PAPP-A менее 0,3 МоМ является наиболее точным предиктором преждевременных родов ранее 34 недель.

Нами было установлено, что 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. 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%. 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. Соответственно, по показателям первого и второго (если он проводился) биохимического скринингов можно прогнозировать повторные маточно-плацентарные кровоизлияния и рецидивы РХГ, а также неблагоприятные исходы беременности. Наиболее часто низкие показатели биохимического скрининга наблюдались при рецидивирующей гематоме, особенно при потере плода.

С целью определения роли инфекционного фактора в генезе персистенции ретрохориальных гематом, и значение инфицирования в исходах беременности и развитии перинатальных осложнений нами было проведено обследование беременных на заболевания, передающиеся половым

путем, а также выявление лабораторных признаков бактериального вагиноза. Для решения поставленной задачи нами проводилось не только традиционное микроскопическое исследование отделяемого влагалища, уретры, цервикального канала, бактериологическое исследование соскоба из цервикального канала, но также для выявления специфической флоры, признаков кандидозного кольпита и БВ. Принципиальное изменение качества диагностики обеспечила модификация метода ПЦР, позволяющая совместить амплификацию с одновременным обнаружением ее продуктов непосредственно в процессе реакции (Real-Time PCR) (тест “Флороценоз” с определением общей бактериальной массы). 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).

В исследовании Н.Б. Кузнецовой (2017) при проведении ПЦР-диагностики у беременных с РХГ достоверно чаще были выявлены такие возбудители, как *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium* по сравнению с неосложненной беременностью, при бактериологическом исследовании достоверно чаще были выделены *Enterobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *Escherichia coli*. В нашем исследовании 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 выявлялась 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.

Полученные нами данные подчеркивают значимость инфекционного фактора в генезе маточно-плацентарных кровоизлияний, особенно рецидивирующих и нарушений плацентации.

Для решения задачи изучения влияния нарушений гемостаза беременной в течении и исходах беременности при наличии рецидивирующей ретрохориальной гематомы нами было проведено исследование показателей сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза всем обследованным беременным. 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 группе пациенток с рецидивирующей гематомой ожидаемо наблюдались изменения на ТЭГ в сторону хронометрической гиперкоагуляции, как физиологический процесс остановки возникшего маточно-плацентарного кровотечения (28 (26,9%)), в группе сравнения (гематомы I триместра) хронометрическая гиперкоагуляция по ТЭГ была выявлена в 9 (11,25%) наблюдениях. Повышение маркеров внутрисосудистого свертывания крови также достоверно чаще отмечалось у женщин с повторными маточно-плацентарными кровотечениями и рецидивирующими

гематомами (35 (33,7%) против 14 (17,5%) наблюдений в группе сравнения). Эти нарушения в системе гемостаза были диагностированы на фоне отсутствия антиагрегантного и антикоагулянтного лечения, т.к. ранее показаний к назначению данных препаратов не было выявлено. Интересным является также обнаружение нарушений числа тромбоцитов: тромбоцитоза и тромбоцитопении. Тромбоцитопения была выявлена у 11 (10,6%) женщин основной группы и 2 (2,5%) - группы сравнения. Тромбоцитопению выявляли у пациенток с признаками активной организации гематомы, причем как правило она выявлялась при множественных гематомах и при втором-третьем эпизодах маточно-плацентарных кровотечений (коагулопатия потребления). Других объективных причин тромбоцитопении у этих пациенток не было (преэклампсия и др.). Тромбоцитоз был выявлен у пациенток при наличии признаков воспалительных изменений в половых путях (воспаление в гематоме), признаках хориоамнионита. Повышенный уровень тромбоцитов был выявлен у 8 (7,7%) женщин основной группы и 2 (2,5%) группы сравнения.

Как показали результаты исследования, проведенного Н.Б. Кузнецовой (2017), включение в протокол ведения беременных с ретрохориальными гематомами с врожденной тромбофилией низкомолекулярных гепаринов в профилактических дозах во втором и третьем триместрах позволяет снизить частоту преждевременных родов с 28,5% до 3,7%, частоту задержки роста плода с 25% до 3,7%. В нашем исследовании 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.

Общее число беременных с генетическими маркерами тромбофилии было достоверно выше в основной группе (беременные с рецидивирующей РХГ) - 79 (76,0%) против 37 (46,25%) женщин в группе сравнения. Значимо чаще у пациенток с рецидивирующими маточно-плацентарными кровоизлияниями обнаруживались мутация FV Leiden G1691A, полиморфизм тромбоцитарного



рецептора Gr IIIa 1565T/C, полиморфизм гена фибриногена, полиморфизм гена PAI-1, мутация MTHFR C677T. У 62 (59,6%) женщин с повторными РХГ выявлена мультигенная форма тромбофилии против 9 (11,25%) женщин с гематомой спорадической ранних сроков. Кроме того, у 11 (10,6%) женщин основной группы было выявлено сочетание лабораторных признаков антифосфолипидного синдрома и генетических маркеров тромбофилии. У 11 (10,6%) женщин основной группы было выявлено сочетание лабораторных признаков антифосфолипидного синдрома и генетических маркеров тромбофилии. Следует отметить, что даже при спорадической гематоме ранних сроков достоверно чаще, чем в контрольной группе выявлялись различные мутации генов, контролирующих гемостаз.

Интересно мнение Н.Б. Кузнецовой (2017) о том, что низкая чувствительность и специфичность для полиморфизмов генов, для которых была получена ассоциация с ретрохориальной гематомой, говорят лишь о том, что наличие гетерозиготной мутации полиморфизма G10976A гена F7, полиморфизма G103T гена F13, полиморфизма G-455A гена FGB не приводит обязательно к появлению РХГ, а лишь повышает риск её формирования.

Следует отметить, что при сочетании 3-4 мутаций клинически отмечались постоянные рецидивы гематом на протяжении первого-второго триместров, суб- и декомпенсированная ПН, преждевременные роды, СЗРП. Таким образом, таким пациенткам крайне необходимо с ранних сроков для профилактики тяжелых плацентоассициированных осложнений назначение антикоагулянтов (НМГ) в дозе, подобранной индивидуально. При множественных мутациях или при мутациях высокого тромбогенного риска в сочетании с прокоагулянтной активацией гемостаза, нарушениями кровотока в маточных артериях доза составляет не менее 0,8 мл Клексана в сочетании с антиагрегантами (аспирин, курантил).

Для решения задачи разработки алгоритма 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 нами был проведен анализ особенностей течения беременности, исходов родов и перинатальных исходов у женщин обследуемых групп.

Комплексным подходом к терапии и ведению беременности удалось значительно снизить частоту выявления повторных гематом и гематом большого объема. Суммарно число рецидивов более 2 было отмечено в 4,72 раза реже, чем при обычном подходе к терапии, гематома большого объема - в 3,87 раза реже. Принимая во внимание уменьшение числа и объема рецидивов маточно-плацентарного кровоизлияния, в группе с дифференцированным подходом снизилась частота 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. Истмико-цервикальная недостаточность была выявлена лишь в 4 (16,3%) наблюдениях против 13 (26,4%) в группе без дифференцированного подхода, что в 1,6 раза реже. Одним из ключевых плацентоассоциированных осложнений рецидивирующих РХГ является СЗРП. Принимая во внимание, что на сегодняшний день с позиций доказательной медицины не существует этиотропного лечения плацентарной недостаточности и каждая беременность является уникальной с точки зрения особенностей формирования системы мать-плацента-плод, крайне важным является проведение комплексного лечения РХГ уже в первом триместре гестации. Так, СЗРП в подгруппе с дифференцированным подходом был выявлен в 4 (7,4%) наблюдениях (во всех он был 1 степени), в подгруппе без такой тактики - в 22 (44%) наблюдениях - в 5,9 раза реже. Комплексный подход к терапии снижает вероятность нарушений плацентации и не только приводит к более полноценной инвазии трофобласта, но и значительно снижает риск плацентоассоциированных осложнений (преждевременных родов и ПН). Также снижается риск преэклампсии. Наиболее частым осложнением у всех беременных с ретрохориальной гематомой является преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ) и в недоношенном и в доношенном сроке

гестации. Следует отметить, что ПИОВ даже при гематоме только ранних сроков гестации отмечается практически в каждом третьем наблюдении, что говорит о значимости инфекционно-воспалительных причин в генезе РХГ. ПИОВ до 37 нед у пациенток группы сравнения (гематома ранних сроков) произошло у 5 (6,25%) женщин. В подгруппе Б основной группы (рецидивирующая РХГ без дифференцированного подхода к терапии) частота ПИОВ до 37 недель составила 34%, что в 5,44 раза выше, чем при спорадической гематоме. Частоту ПИОВ до 37 недель в подгруппе А (рецидивирующая РХГ с дифференцированным подходом к терапии) удалось снизить до 9,3%, что выше, чем в группе сравнения, но в 3,7 раза ниже, чем в подгруппе Б. Следует подчеркнуть, что при рецидивирующих РХГ в большинстве наблюдений преждевременные роды начинались с ПИОВ. В нашем исследовании не было отмечено вставания плаценты и плотного прикрепления плаценты, однако в 15% наблюдений при гематомах ранних сроков отмечались дефекты последа и сомнения в его целостности, что потребовало проведения ручного обследования полости матки в раннем послеродовом периоде, такая же клиническая ситуация отмечалась в 18% при рецидивирующих гематомах без дифференцированного подхода и лишь в 3,7% наблюдений - при дифференцированном подходе, что в 4,86 раза реже. Гипотоническое кровотечение произошло только в 1 случае в группе с рецидивирующей РХГ без дифференцированного подхода, но спорадические наблюдения не позволяют делать выводы о рисках и эффективности профилактики.

При анализе перинатальных исходов нами было установлено, что 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 перевода были: недоношенность, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС различной степени тяжести, внутриутробная

гипотрофия, СДР, ВУИ, геморрагический синдром. Перинатальных потерь в группе сравнения не отмечалось. При проведении комплексной поэтапной терапии удается значительно снизить уровень перинатальных потерь. Так, в подгруппе А уровень перинатальных потерь составил 1,85%, в подгруппе Б - 18%, что в 9,73 раза выше в группе без комплексной терапии. В подгруппе А было 1 наблюдение интранатальной гибели глубоконедоношенного ребенка 23-24 недель гестации с РХГ большого объема, ПИОВ, признаками хориоамнионита.

В подгруппе Б было 6 наблюдений мертворождения (4 антенатальные гибели на сроках 23-25 недель и 2 - интранатальные на сроках 25 и 22 нед) и 3 случая ранней неонатальной летальности детей с массой 504 г, 644 г и 823 г, с признаками некротического энтероколита, сепсисом, тяжелым РДС-синдромом.

На основании полученных данных предложена тактика ведения, терапия и разработана профилактика перинатальных осложнений при рецидивирующих ретрохориальных гематомах. Использование предложенных схем лечения и внедрение в практику изученных предикторов позволило предупредить и снизить риск сверхранных, ранних и преждевременных родов, а также улучшить перинатальные исходы.

К настоящему времени накоплен огромный опыт применения прогестерона с целью коррекции различных патологических состояний, известны особенности метаболизма, механизмы его действия и биологические эффекты. Несмотря на большой арсенал знаний, исследования о влиянии прогестерона на организм матери и плода продолжаются, при этом особое внимание уделяют изучению его нейропротективному воздействию на центральную нервную систему (ЦНС) как матери, так и плода.

## 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, сверхранних 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, клинико-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, РАРР-А, 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<sup>+6</sup> – 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  $\beta$ 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.

## Список сокращений

- Ао** — аорта плода  
**АП** — артерия пуповины  
**АФП** — альфа-фетопротеин  
**ВБВНК** — варикозная болезнь вен нижних конечностей  
**ВРТ** — вспомогательные репродуктивные технологии  
**ИБС** — ишемическая болезнь сердца  
**ИППП** — инфекции передаваемые половым путем  
**ИР** — индекс резистентности  
**ИФА** — иммуноферментный анализ  
**ИФР-1** — инсулиноподобный фактор роста-1  
**КТР** — копчико-теменной размер  
**ЛГ** — лютеинизирующий гормон  
**МА** — маточные артерии  
**МКБ** — мочекаменная болезнь  
**МоМ** — multiples of median (кратные числа медиане)  
**ПИ** — пульсационный индекс  
**ПИОВ** — преждевременное излитие околоплодных вод  
**ПМК** — пролапс митрального клапана  
**ПН** — плацентарная недостаточность  
**ПЭ** — преэклампсия  
**РР-13** — плацентарный протеин 13  
**РХГ** — ретрохориальная гематома  
**СДО** — систоло-диастолическое отношение  
**СЗРП** — синдром задержки роста плода  
**СМА** — средняя мозговая артерия  
**УЗИ** — ультразвуковое исследование  
**ФР** — фактор роста  
**ФСГ** — фолликулостимулирующий гормон  
**ЦМВ** — цитомегаловирусная инфекция  
**ЦНС** — центральная нервная система  
**ADAM-12** — А-дисинтегрин и металопротеаза 12  
**cff-DNA** — фетальная ДНК  
**PAPP-A** — ассоциированный с беременностью белок А  
**PI** — прогностический индекс  
**PIGF** — фактор роста плаценты  
**PQ** — плацентарный коэффициент  
**sFlt-1** — растворимый рецептор тирозинкиназы-1  
**VDR** — рецептор витамина D  
**VEGF** — сосудисто-эндотелиальный фактор роста  
**β-ХГЧ** — β-субъединица хорионического гонадотропина человека

## Список литературы

1. Aoki, S. Retrospective study of pregnant women placed under expectant management for persistent hemorrhage. / S. Aoki, M. Inagaki, K. Kurasawa, M. Okuda, T. Takahashi T [et al.] // Arch Gynecol Obstet. – 2014. - №289. – P.307-311.
2. Arck, P.C. EarLy risk factors for miscarriage: a prospective cohort study in pregnant women. / P.C. Arck, M. Rütcke, M. Rose, J. Szekeres-Bartho, A.J. DougLas, M. Pritsch, S.M. BLois, [et al.] // Reprod Biomed. – 2008. - №17. - P. 101-113.
3. Asato, K. Subchorionic hematoma occurs more frequently in in vitro fertilization pregnancy / K. Asato, K. Mekaru, C. Heshiki [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2014. – № 181. – P. 41-44.
4. Bailey, A.P. Minimally invasive surgical options for congenital and acquired uterine factors associated with recurrent pregnancy loss / A.P. Bailey, C.R. Jaslow, W.H. Kutteh // Womens Health (Lond Engl). - 2015. - Vol. 11, N 2.- P. 161-167.
5. Baldawa, P.S. Imaging diagnostic dilemma of large subchorionic hematoma / P.S. Baldawa // Indian journal of clinical practice. - 2014. - Vol. 24, N 10. - P. 970-973.
6. Ben-Haroush A. Pregnancy outcome of threatened abortion with subchorionic hematoma: possible benefit of bed-rest? / A. Ben-Haroush, Y. Yogev, R. Mashiach, I. Meizner // Isr. Med. Assoc. J. - 2003. - Vol. 5, N 6. - P. 422-424
7. Berghella V. Obstetrics evidence-based guidelines. / Berghella V.// 3rd ed. CRC Press. - 2017. - P.381.
8. Biesiada, L. Subchorionic hematoma as a risk factor of pregnancy and delivery in women with threatening abortion / L. Biesiada, M. Krekora, G. Krasomski // Ginekol Pol.— 2010.— Vol. 81, №12.—P. 902-906.
9. Carp H.J. Progestogens in the prevention of miscarriage. / H.J. Carp //Horm Mol Biol Clin Investig. – 2016. -№27(2). – P. 55-62.
10. Carp, H. A. Systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage. / H. A. Carp // Gynecol Endocrinol. – 2012. – №28(12). – P. 983-990.
11. Carp, H.J. The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss / H.J. Carp, C. Selmi, Y. Shoenfeld // J. Autoimmun. – 2012. – Vol. 38, N 2-3. – P. J266-74.
12. Challis, J.R. Inflammation and pregnancy / J.R. Challis, C.J. Lockwood, L. Myatt [et al.] // Reprod. Sci. – 2009. – Vol. 16, N 2. – P. 206-215.
13. Chhabra, A. Subchorionic Hemorrhage Imaging / A. Chhabra, E.C. Lin E.C. // Medscape.com: website. – WebMD LLC – Access mode: <http://emedicine.medscape.com/article/404971-overview> [(19.05.2015)].
14. Ciancimino L. Would it be too late? A retrospective case-control analysis to evaluate maternal-fetal outcomes in advanced maternal age. / L. Ciancimino, A.S. Laganà, B. Chiofalo, R. Granese, R. Grasso, O. Triolo // Arch Gynecol Obstet. – 2014.- Vol.290. - №6.-P.1109-14.
15. Clark, C.A. Anticardiolipin antibodies and recurrent early pregnancy loss: a century of equivocal evidence. / C.A. Laskin, K.A. Spitzer. // Hum Reprod. -2012. - №6(13). - P.1-11.
16. Czajkowski, K. Uteroplacental circulation in early pregnancy complicated by threatened abortion supplemented with vaginal micronized progesterone or oral dydroges-terone. / K. Czajkowski, J. Sienko, M. MogiLinski, M. Bros, R. Szczecina, A. Czajkowska // FertilSteril.- 2007. - №87. – P. 613-618.

17. Dombroski R.A. 5-Alpha-dihydroprogesterone formation in human placenta from 5alpha-pregnan-3beta/alpha-ol-20-ones and 5-pregnan-3beta-yl-20-one sulfate. / R.A. Dombroski, M.L. Casey, P.C. MacDonald. // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 1997. – Sep.Oct.63(1-3). – P.155-63.
18. Dongol, A. Outcome of pregnancy complicated by threatened abortion. / A. Dongol, S. Mool, P. Tiwari. // *KUMJ.* – 2011.- №9. – P. 41-44.
19. Doubilet P.M. Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester / P.M. Doubilet, C.B. Benson, T. Bourne [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2013. - Vol. 369, N 15. - P. 1443-1451.
20. Dugoff L. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial) / L. Dugoff, J.C. Hobbins, F.D. Malone [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 2004. -Vol. 191, N 4. - P. 1446-1451.
21. Edwards Velez D.R. First-trimester bleeding characteristics associate with increased risk of preterm birth: data from a prospective pregnancy cohort / D.R. Edwards Velez, D.D. Baird, R. Hasan [et al.] // *Human Reproduction.* - 2012. - Vol.27, N 1. - P. 54-60.
22. Elliott JP, Gilpin B, Strong TH, Jr, Finberg HJ. Chronic abruption-oligohydramnios sequence. *J Reprod Med.* 1998;43(5):418–422.
23. Elsasser, D.A. For the New Jersey-Placental Abruption Study Investigators. Diagnosis of Placental Abruption: Relationship between Clinical and Histopathological Findings. / D.A. Elsasser, C.V. Ananth, V. Prasad, A.M. Vintzileos // *Eur J ObstetGynecolReprod Biol.* – 2010. - №148(2). – P.125.
24. Faye-Peterson OM, Heller DS, Joshi VV (2006) Gross abnormalities of the placenta: lesions due to disturbances of maternal and of fetal blood flow. *Handbook of placental pathology.* Taylor and Francis, London, pp 27–51
25. Ferri, F.F. *Vaginal Bleeding During Pregnancy* / F.F. Ferri // *Ferri's clinical advisor.* – Mosby: 2014. – P. 1143.
26. Field K. Perinatal outcomes in a subsequent pregnancy among women who have experienced recurrent miscarriage: a retrospective cohort study / K. Field, D.J. Murphy // *Human. reproduction.* - 2015. - Mar. № 10.
27. Franchini, M. Haemostasis and pregnancy / M. Franchini // *Thromb. Haemost.* – 2006. – Vol. 95. – P. 401-413.
28. Fung, T.Y. Massive subchorionicthrombohematoma: a series of 10 cases. / T.Y. Fung, K.F. To, D.S. Sahota, L.W. Chan, T.Y. Leung, [et al.] // *Acta ObstetGynecol Scand.* – 2010. - №89. - P.1357-1361.
29. Ghosh S., Assessment of sub-endometrial blood flow parameters following dydrogesterone and micronized vaginal progesterone administration in women with idiopathic recurrent miscarriage: a pilot study. / Ghosh S., Chattopadhyay R., Goswami S. et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* - 2014 Vol. 40. - №7. - P.1871-1876 [PMID:25056464]
30. Gilbert Evans SE, Ross LE, Sellers EM, Purdy RH, Romach MK. 3alpha-reduced neuroactive steroids and their precursors during pregnancy and the postpartum period. *Gynecol Endocrinol.* 2005 Nov;21(5):268-79.
31. Giuldice L.C. Clinical practice. Endometriosis / L.C. Giuldice // *N. Engl. J. Med.* - 2010.- Vol. 28. - P. 2389-2398. [PMID: 20573927]

32. Goldenberg, R.L. Epidemiology and causes of preterm birth / J.F. Culhane, J.D. Iams, R. Romero // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371. – P. 75–84.
33. Gracia, C.R. Risk factors for spontaneous abortion in early symptomatic first- trimester pregnancies. / C.R. Gracia, M.D. Sammel, J. Chittams, A.C. Hummel, A. Shaunik, K.T. Barnhart. // *Obstet Gynecol*. - 2005. - №106. – P. 993-999.
34. Granfors M. Thyroid testing and management of hypothyroidism during pregnancy: a population-based study. / M. Granfors M, H. Åkerud, A. Berglund, J. Skogö, Sundström-Poromaa I, Wikström AK. // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2013.- Vol.98. - №7. - P. 2687-92.
35. Griffin L.D. Niemann-Pick type C disease involves disrupted neurosteroidogenesis and responds to allopregnanolone. / L.D. Griffin, W. Gong, L. Verot, S.H. Mellon// *Nat Med*. -2004.- Vol.10. - №7. -P. 704-11.
36. Grimstad, F. Immunogenetic contributions to recurrent pregnancy loss / F. Grimstad, S. Krieg // *J. Assist. Reprod. Genet*. – 2016. – Vol. 33, N 7. – P. 833-847.
37. Guenther, S. Decidual macrophages are significantly increased in spontaneous miscarriages and over-express FasL: a potential role for macrophages in trophoblast apoptosis / S. Guenther, T. Vrekoussis, S. Heublein [et al.] // *Int. J. Mol. Sci*. – 2012. – Vol. 13, N 7. – P. 273
38. Hale, S.A. Coagulation and Fibrinolytic System Protein Profiles in Women with Normal Pregnancies and Pregnancies Complicated by Hypertension / S.A. Hale, B. Sobel, A. Benvenuto [et al.] // *Pregnancy Hypertens*. – 2012. – Vol. 2, N 2. – P. 152-157.
39. Heller D.S., Subchorionic hematoma associated with thrombo-philia: report of three cases / D.S. Heller, D. S. Rush, R.N. Baergen // *Pediatr. Dev. Pathol*. — 2003. — Vol. 6, N 3. — P. 261–264.
40. Hellgren C. Allopregnanolone levels and depressive symptoms during pregnancy in relation to single nucleotide polymorphisms in the allopregnanolone synthesis pathway. / C. Hellgren, E. Comasco, A. Skalkidou, I. Sundström-Poromaa. // *Horm Behav*. – 2017. - №94. – P.106-113.
41. Hellgren C. Low serum allopregnanolone is associated with symptoms of depression in late pregnancy. / C. Hellgren, H. Akerud, A. Skalkidou, T. Bäckström, I. Sundström-Poromaa. // *Neuropsychobiology*. – 2014. - №69(3). – P.147-53.
42. Herrera E. Metabolic adaptations in pregnancy and their implications for the availability of substrates to the fetus. / E. Herrera. // *Eur J Clin Nutr*. – 2000. - №54. – P.47-51.
43. Hickey, J. *Ultrasound Review of Obstetrics and Gynecology* / J. Hickey, F. Goldberg. - New York: Lippincott-Rawen Publ., 1996. - P. 233-235.
44. Hughes, G.R. Antiphospholipid syndrome (Hughes syndrome): 10 clinical topics / G.R. Hughes // *Lupus*. - 2010. - Vol. 19, N 4. - P. 343-346.
45. Janowicz-Grelewska, A. [Prognostic significance of subchorionic hematoma for the course of pregnancy] / A. Janowicz-Grelewska, P. Sieroszewski // *Ginekol. Pol*. - 2013. - Vol. 84, N 11. - P. 944-949.
46. Johns J. Obstetric outcome after threatened miscarriage with and without a hematoma on ultrasound / J. Johns, J. Hyett, E. Jauniaux // *Obstet. Gynecol*. — 2003. — Vol. 102. — P. 483–487
47. Kane, E.V. A population-based study of venous thrombosis in pregnancy in Scotland 1980-2005 / E.V. Kane, C. Calderwood, R. Dobbie [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. – 2013. – Vol. 169, N 2. – P. 223–229.

48. Kasap, E. The role of cytokines in first trimester pregnancy losses with fetal chromosomal anomaly / E. Kasap, S. Karaarslan, M. Gene [et al.] // *Ginekol. Pol.* – 2015. – Vol. 86, - N 11. – P. 827-832.
49. Kyser Kathy L. Meta-analysis of subchorionic hemorrhage and adverse pregnancy outcomes/ L. Kyser Kathy // *POG Proceedings in obstetrics and gynecology.* - 2012. - № 2 (4). - P. 4.
50. Laird, S.M. A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage / S.M. Laird, E.M. Tuckerman, B.A. Cork [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2003. – Vol. 9, N 2. – P. 163-174.
51. Lan, X. Symptoms of an Intrauterine Hematoma Associated with Pregnancy Complications / Lan X., Zhaolian W., Yunxia C. A // *Systematic Review. PLoS One.* – 2014. – №9. – P. 11.
52. Land M. Prognosis for live birth in women with recurrent miscarriage. What is the best measure of success? / M. Land, M. Kamper-Jorgensen, H.S. Nielsen, O. Lidegaard et al. // *Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 119. P. 37-43.
53. lavind K. Intra-uterine hematoma in pregnancy / K. Glavind, S. N0hr, P.H. Nielsen, L. Ipsen // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* - 1991. - Vol. 40. - P. 7-10.
54. Leite, J. A very large fi rst-trimester hematoma is associated with a 46% risk of adverse pregnancy outcome (spontaneous abortion and premature rupture of membranes) Prognosis of very large fi rst-trimester hematomas. / Leite J., Rossi A. C. // *J Ultrasound Med* – 2006 Nov. – № 25. – P. 11.
55. Leite, J. Prognosis of Very Large First-Trimester Hematomas / J. Leite, P. Ross, A.C. Rossi, P. Jeanty // *J. Ultrasound in Medicine.* – 2006. – Vol. 25, N 11. – P. 1441-1445.
56. Lessey, B.A. Homeostasis imbalance in the endometrium of women with implantation defects: the role of estrogen and progesterone / B.A. Lessey, S.L. Young // *Semin. Reprod. Med.* – 2014. – Vol. 32, N 5. – P. 365-75.
57. Li, Q. Effects of subchorionic hematoma on pregnancy outcome: a meta-analysis / Q. Li, J. Zhu, K. Hua // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* - 2016. - Vol. 96, N 17. - P. 1383-1385.
58. Lockwood C.J. It's a new era in anticoagulant therapy / C.J. Lockwood // *Contemporary OB/GYN: website.* – UBM Medica, LLC, 2016. – access mode: <http://contemporaryobgyn.modernmedicine.com/authorDetails/16603.html>
59. Lockwood, C.J. Mechanisms of normal and abnormal endometrial bleeding / C.J. Lockwood // *Menopause.* - 2011. - Vol. 18, N 4. - P. 408-411.
60. Lockwood, C.J. The role of decidualization in regulating endometrial hemostasis during the menstrual cycle, gestation, and in pathological states / C.J. Lockwood, G. Krikun, M. Rahman [et al.] // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2007. – Vol. 33. – P. 111-117.
61. Loi K. Massive pre-placental and subchorionic haematoma / K. Loi, K.T. Tan // *Singapore Med. J.* — 2006. — Vol. 47, N 12. — P. 1084–1086
62. Lundqvist A. The relationship between weight gain during pregnancy and allopregnanolone levels: a longitudinal study. / A. Lundqvist, H. Sandström, T. Bäckström // *Endocr Connect.* – 2017- Vol.6 - №4 – P.253-9.
63. Mackenzie R, Walker M, Armson A, Hannah ME. Progesterone for the prevention of preterm birth among women at increased risk: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 May; 194(5):1234-42. Epub 2006 Apr 21.

64. Maconochie, N. Risk factors for first trimester miscarriage-results from a UK-population-based case- control study. / N. Maconochie, P. Doyle, S. Prior, R. Simmons. // *B1OG*. – 2007. - №114. - P.170-186.
65. Mantoni, M. Intrauterine haematoma: An ultrasonic study of threatened abortion. / M. Mantoni, J.F. Pedersen // *Brit. J. Obst. Gyn.* - 1981. -Vol. 88. - P. 47-51.
66. Maso, G. First- trimester intrauterine hematoma and outcome of pregnancy. / G. Maso, G. D'Ottavio, F. De Seta, A. Sartore, M. Piccoli [et al.] // *Obstet Gynecol.* - 2005. - №105. - P.339-344.
67. Miyakis, S. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) / S. Miyakis, M.D. Lockshin, T. Atsumi [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2006. – Vol. 4, N 2. – P. 295-306.
68. Monzon-Bordonaba, F. Modulation of trophoblast function by tumor necrosis factor-alpha: a role in pregnancy establishment and maintenance? / F. Monzon-Bordonaba, F. Vadillo-Ortega, R.F. Feinberg // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 187, N 6. – P. 1574-1580.
69. Mor, G. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site / G. Mor, I. Cardenas, V. Abrahams, S. Guller // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2011. –N 1221. – P. 80-87.
70. Murata T. Oxytocin receptor gene expression in rat uterus: regulation by ovarian steroids. / T. Murata, E. Murata, C.X. Liu, K. Narita, K. Honda, T. Higuchi. // *J. Endocrinol.* – 2000. - Jul;166(1). - P.45-52.
71. Nagy S. Clinical significance of subchorial and retroplacental hematomas detected in the first trimester of pregnancy: Ph.D. thesis. / Nagy S. — Budapest, 2005. —11 p.
72. Nagy, S. Clinical Significance of Subchorionic and Retroplacental Hematomas Detected in the First Trimester of Pregnancy / S. Nagy, M. Bush, J. Stone [et al.] // *Orv. Hetil.* – 2005. – Vol. 146, № 42. – P. 2157-2161.
73. Nguyen P.N. Increased allopregnanolone levels in the fetal sheep brain following umbilical cord occlusion. / P.N. Nguyen, E.B. Yan, M. Castillo-Melendez, D.W. Walker, J.J. Hirst. // *J Physiol.* 2004 Oct 15;560(Pt 2) – P.593-602.
74. Norman, S.M. Ultrasound-detected subchorionic hemorrhage and the obstetric implications / S.M. Norman, A.O. Odibo, G.A. Macones [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 116, N 2, Pt. 1. – P. 311-315.
  - a. №29(20). – P.6449-60.
75. O’Riordan, M.N. Haemostasis in normal and abnormal pregnancy / M.N. O’Riordan, J.R. Higgins // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2003. – Vol. 17. – P. 385-396.
76. Ohyama M. Maternal, neonatal, and placental features associated with diffuse chorioamniotic hemosiderosis, with special reference to neonatal morbidity and mortality. / M. Ohyama, Y. Itani, M. Yamanaka, A. Goto, K. Kato, R. Ijiri, et al.// *Pediatrics.* -2004. - Vol.113-№4.-P.800-5.
77. Özkaya, E. Significance of subchorionichaemorrhage and pregnancy outcome in threatened miscarriage to predict miscarriage, pre- term labour and intrauterine growth restriction. / E. Özkaya, M. Altay, O. Gelisen // *J ObstetGynaecol.* – 2011. – №31. – P. 210-212.
78. Palatnik A. The relationship between first-trimester subchorionic hematoma, cervical length, and preterm birth./A. Palatnik, W.A. Grobman// *Am J Obstet Gynecol.* – 2015. - №213(3). – P. 403.



79. Pedersen, J.F. Large intrauterine haematomata in threatened miscarriage. Frequency and clinical consequences / J.F. Pedersen, M. Mantoni // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* - 1990. - Vol. 97, N 1. - P. 75-77.
80. Pelinescu-Onciul D. Subchorionic hemorrhage treatment with dydrogesterone / D. Pelinescu-Onciul // *Gynecol. Endocrinol.* – 2007. - №1. – P.77–81.
81. Pelzer E.S. Microorganisms within human follicular fluid: effects on IVF. /Pelzer ES, Allan JA, Waterhouse MA, Ross T, Beagley KW, Knox CL. // *PLoS One.* - 2013. – Vol.8. - №3. e59062. doi: 10.1371/journal.pone.0059062.
82. Pollheimer, J. Tumor necrosis factor-alpha inhibits trophoblast migration through elevation of plasminogen activator inhibitor-1 in first-trimester villous explant cultures / J. Pollheimer, J. Hartmann [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, N 2. – P. 812-822.
83. Rai R. Recurrent miscarriage seminar / R. Rai, L. Regan // *Lancet.* – 2006. - №368. - P.601–11.
84. Regan L. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. In Bischof P (ed): *Implantation and Miscarriage* / L. Regan, R. Rai // *Bailliere's Best Practice Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2000. - №14. - P.839–54.
85. Robertson, L. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. / L. Robertson, O. Wu, P. Langhorne [et al.] // *Br J Haematol.* – 2006. - №132. – P.171-196.
86. Romero R. The preterm parturition syndrome. / R. Romero, J. Espinoza, J.P. Kusanovic, F. Gotsch, S. Hassan, O. Erez, T. Chaiworapongsa, M. Mazor // *BJOG.* - 2006 - Vol.113-№3.-P.17-42.
87. Russell J.A. The magnocellular oxytocin system, the fount of maternity: adaptations in pregnancy. / J.A. Russell, G. Leng, A.J. Douglas // *Front Neuroendocrinol.* – 2003. – Vol. 24 - №1. – P.27-61.
88. Said, J.M. The PAI-1 4G/5G polymorphism is not associated with an increased risk of adverse pregnancy outcome in asymptomatic nulliparous women / J.M. Said, R. Tsui, A.J. Borg [et al.] // *Throm. Haemost.* – 2012. – Vol. 10, N 5. – P. 881-886.
89. Salamonsen L.A. Cytokines and chemokines during embryoimplantation: roles in implantation and early placentation/ L.A. Salamonsen // *Semin. Reprod. Med.* - 2007. - Vol. 25. - № 6. - P. 437-444.
90. Santulli P. Increased rate of spontaneous miscarriages in endometriosis-affected women / P. Santulli, L. Marcellin, S. Menard et al // *Hum. Reprod.* -2016. - Vol.31. - 5. - P.1014-1023. [PMID:26965434]
91. Saraswat L. Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester: a systematic review. / L. Saraswat, S. Bhattacharya, A. Maheshwari, S. Bhattacharya // *BJOG.* - 2010. - Vol.117. - №.3. - P. 245-257.
92. Sauerbrei, E.E. Placental abruption and subchorionic hemorrhage in the first half of pregnancy: US appearance and clinical outcome / E.E. Sauerbrei, D.H. Pham // *Radiology.* - 1986. - Vol. 160. - P. 109-112.
93. Saurbrei, E.E. Placental abruption and subchorionic hemorrhage in the first half of pregnancy: US appearance and clinical outcome/ Saurbrei E.E., Pham D.H. // *Radiol.* — 1986. — Vol. 160. — P. 109–112.
94. Schumacher M. Progesterone neuroprotection: The background of clinical trial failure. / M. Schumacher, C. Denier, J.P. Oudinet, D. Adams, R. Guennoun // *J Steroid Biochem Mol Biol.* - 2016. - Jun;160. - P.53-66.

95. Schumacher M. Revisiting the roles of progesterone and allopregnanolone in the nervous system: resurgence of the progesterone receptors. / M. Schumacher, C. Mattern, A. Ghomari, J.P. Oudinet, P. Liere, F. Labombarda, et al. // *Prog Neurobiol.* – 2014. - Feb.113. – P.36-39.
96. Seki H. Persistent subchorionic hematoma with clinical symptoms until delivery. / H. Seki, K. Kuromaki, S. Takeda, K. Kinoshita // *Int J. Gynaecol. Obstet.* – 1998. - Vol.63. - №2. P.123–128.
97. Sigel E. Structure, function, and modulation of GABA(A) receptors. / E. Sigel, M.E. Steinmann. // *J Biol Chem.* – 2012. - Vol.287. №48. – P.40224-31.
98. Singh A.K. Altered circulating levels of matrix metalloproteinases 2 and 9 and their inhibitors and effect of progesterone supplementation in women with endometriosis undergoing in vitro fertilization / A.K. Singh, R. Chattopadhyay, B. Chakravarty, K. Chaudhurty // *Fenit. Steril.*- 2013.-Vol.100.- №1.-P.127-134. [PMID:23557756]
99. Soldo, V. Threatened miscarriage in the first trimester and retrochohematomas: sonographic evaluation and significance / V. Soldo, N. Cutura, M. Zamurovic // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 40, N 4. – P. 548-550.
100. Solomon, C. Haemostatic monitoring during postpartum haemorrhage and implications for management / C. Solomon, R.E. Collis, P.W. Collins // *Br. J. Anaesth.* – 2012. – Vol. 109, N 6. – P. 851-863. 286
101. Sroga J.M. Overexpression of cyclin D3 improves decidualization defects in Hoxa-10(-/-) mice. / J.M. Sroga, F. Gao, X. Ma, S.K. Das // *Endocrinology.* – 2012.- Vol.153. - №11 - P.5575-86. PMID: 23008516
102. Stabile, I. Threatened miscarriage and intrauterine hematomas. Sonographic and biochemical studies / I. Stabile, S. Campbell, J.G. Grudzinskas // *J. Ultrasound. Med.* - 1989. - Vol. 8, N 6. - P. 289-292.
103. Strasburger J.F. Fetal cardiac arrhythmia detection and in utero therapy / J.F. Strasburger, R.T. Wakai // *Nature reviews cardiology.* - 2010. – Vol.7. - №5. – P.277 - 290.
104. Su, M.T. Genetic association studies of ACE and PAI-1 genes in women with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis / M.T. Su, S.H. Lin, Y.C. Chen, P.L. Kuo // *Thromb. Haemost.* – 2013. – Vol.109. - №1. – P.8-15.
105. Sukur Y.E. The effects of subchorionic hematoma on pregnancy outcome in patients with threatened abortion. / Y.E.Sukur, G.Goc,O.Kose,G.Acmaz, B. Ozmen, C.S. Atabekoglu // *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* - 2014. -Vol.15. -№4. – P.239-242.
106. Tariverdian N. Neuroendocrine circuitry and endometriosis: progesterone derivative dampens corticotropin-releasing hormone-induced inflammation by peritoneal cells in vitro / N. Tariverdian, M. Rucke, J. Szekeres-Bartho et al. // *J. Med. (Berl).*- 2010.- Vol.88.-№3.- P.267-278. [PMID: 19898767]
107. Tebo A.E. Clinical relevance of multiple antibody specificity testing in antiphospholipid syndrome and recurrent pregnancy loss / A.E. Tebo, T.D. Jaskowski, H.R. Hill, D.W. Branch // *Clin. Exp. Immunol.* - 2008. - Vol. 154. - №3. - P. 332-338.
108. Tower C.L. Intrauterine haematomas in a recurrent miscarriage population. /C.L.Tower, L. Regan // *J Hum Reprod.* – 2001. - №16. – P. 2005-2007.
109. Tuuli, M.G. Perinatal Outcomes in Women With Subchorionic Hematoma. A Systematic Review and Meta-Analysis / M.G. Tuuli, S.M. Norman, A.O. Odibo [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 117, N 5. – P. 1205-1212.

110. Twig G. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity. / G.Twig, A. Shina, H. Amital, Y. Shoenfeld // *J Autoimmun.* – 2012. – №38(2-3). – P.275-281.
111. Volpe J.J. The encephalopathy of prematurity – brain injury and impaired brain development inextricably intertwined. / J.J. Volpe // *Semin Pediatr Neurol.* – 2009. – Vol.16. – №4. – P.167- 78.
112. Vu T.T. Changes in human placental 5 $\alpha$ -reductase isoenzyme expression with advancing gestation: effects of fetal sex and glucocorticoid exposure. / T.T. Vu, J.J. Hirst, M. Stark, I.M. Wright, H.K. Palliser, N. Hodyl, et al. // *Reprod Fertil Dev.* – 2009. – Vol.21 – №4. – P.599-607.
113. Wagner M.M. Pregnancy before recurrent pregnancy loss more often complicated by post-term birth and perinatal death. / M.M. Wagner., J. Visser, H. Verburg, CW.PM. Hukkelhoven, JM.M. Van Lith, K.W.M Bloemenkamp, // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2018. – Vol.97.-№1. – P.82-88.
114. Welberg L.A. Chronic maternal stress inhibits the capacity to up-regulate placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity. / L.A. Welberg, K.V. Thrivikraman, P.M. Plotsky // *J. Endocrinol.* – 2005. – Vol.186.-№3. – P.12-17.
115. Wijesiriwardana, A. Obstetric outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester. / A. Wijesiriwardana, S. Bhattacharya, A. Shetty, N. Smith, S. Bhattacharya // *Obstet Gynecol.* – 2006. – №107. – P. 557-562.
116. Wu, O. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study / O. Wu, L. Robertson, S. Twaddle [et al.] // *Health Technol Assess.* – 2006. – Vol. 10, N 11. – P. 1-110.
117. Xiang L. Symptoms of an Intrauterine Hematoma Associated with Pregnancy Complications: A Systematic Review. / L. Xiang , Z. Wei, Y. Cao // *PLoS ONE* – 2014 - Vol. 9 №11.- e111676. doi: 10.1371 / journal.pone.0111676. eCollection.
118. Yamada, T. Characteristics of patients with subchorionic hematomas in the second trimester / T. Yamada, Y. Atsuki, A. Wakasaya [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2011. – Vol. 38, N 1. – P. 180-184.
119. Zhou M. The effect of first trimester subchorionic hematoma on pregnancy outcomes in patients underwent IVF/ICSI treatment / J. Zhou, M. Wu, B. Wang [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* - 2016. - Vol. 28. - P. 1-5.
120. Zyta, M.M. Pregnancy and Delivery in Women with Uterine Malformations / J. Wilczynski, A. Nowakowska-Głąb [et al.] // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 24, N 5. – P. 873-879.
121. Александрова, Н.В. Ранние этапы становления системы мать— плацента-плод. / Н.В.Александрова, О.Р. Баев // *Акушерство и гинекология.* – 2011. - №8. – С.4-10.
122. Андреева, Е.С. Особенности морфологических изменений плаценты у пациенток с угрозой прерывания беременности и отслойкой хориона с образованием внутриматочной гематомы / Е.С. Андреева, Е.А. Степанькова // *Вестник РУДН. Серия «Медицина».* – М., 2012. – № 5. – С. 36- 39.
123. Андреева, Е.С. Течение и исходы беременности, осложнившейся отслойкой хориона: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Андреева Екатерина Сергеевна. – М., 2013. – 22 с.

124. Аполихин О.И. Современная демографическая ситуация и проблемы улучшения репродуктивного здоровья населения России/О.И. Аполихин, Н.Г. Москалева, В.А. Комарова // Экспериментальная и клиническая урология. - 2015. - № 4. - С. 4-14.
125. Аполихина, И.А. Причины невынашивания беременности / И.А. Аполихина, М.Г. Шнейдерман, Т.А. Тетерина, Е.А. Горбунова // Гинекология. – 2013. – Т.15, № 5. – С. 60-65.
126. Арестова И.М. Принципы пролонгирования беременности при начавшемся аборте, обусловленном ретрохориальной гематомой / И.М. Арестова, Н.П. Жукова, Н.И. Киселева, Н.С. Дейкало // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. - 2016. - № 1 (43). - С. 93-101.
127. Блинецкая, С.Л. Основные наследственные тромбофилии и их роль при привычном невынашивании беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Блинецкая Софья Леонидовна. – М., 2009. – 26 с.
128. Блинецкая, С.Л. Основные наследственные тромбофилии и их роль при привычном невынашивании беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01/ Блинецкая Софья Леонидовна. – М., 2009. – 26 с.
129. Богачева, Н.А. Роль ангиогенных факторов и показателей системы гемостаза в прогнозировании осложнений беременности после ВРТ / Н.А. Богачева, Е.Г. Пицхелаури // Международный научно-исследовательский журнал. – 2014. – № 8(27), Ч. 3. – С. 6-11.
130. Бондарь, Т.П. Динамика показателей плазменного гемостаза у женщин с тромбогенными осложнениями беременности и родов / Т.П. Бондарь, А.Ю. Муратова, Е.О. Цатурян // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – № 8(3). – С. 720-723.
131. Дегтярева М.В. Подзащитный нейрогенез. / М. В. Дегтярева, Ю.А. Бриль // Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2016. - №1(30). – С.67-73.
132. Джобава, Э.М. Ретрохориальная гематома как форма невынашивания беременности: рецидивирующее течение. Алгоритм этапной терапии/ Э.М. Джобава, Г.Ю. Судакова, С.Ж. Данелян, Ю.Э. Доброхотова // Гинекология. - 2012. - № 14(4). - С. 43-46.
133. Доброхотова Ю.Э. Оценка формирующегося маточно-плацентарного кровотока у пациенток с угрозой прерывания на фоне дефицита прогестерона в I триместре беременности. / Ю.Э.Доброхотова, А.Р. Зубарев, С.А. Залес-ская [и др.] // Акушерство и гинекология 2016. - №6. – С.54-60.
134. Доброхотова, Ю.Э. Вопросы патогенеза и терапии тромбофилических состояний у беременных с тромботическими осложнениями и невынашиванием беременности / Ю.Э. Доброхотова, А.Д. Ли, Э.М. Джобава // Гинекология. – 2006. – Т. 8, № 3. – С. 16-23.
135. Доброхотова, Ю.Э. Тромботические состояния в акушерской практике / Ю.Э. Доброхотова, А.А. Щеголев, В.Е. Комраков [и др.]; под общ. ред. Ю.Э. Доброхотовой, А.А. Щеголева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 128 с.
136. Игнатко И.В. Влияние аллопрегнанолона на центральную нервную систему матери и плода. Возможные эффекты нейростероидогенеза. / А.Н. Стрижаков, А.Л.

- Мартыросова, А.А. Чурганова, А.М. Родионова, А.С. Кузнецов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2019. - Т.18. - №4. - С. 74-82.
137. Игнатко И.В. Применение микронизированного прогестерона в профилактике и терапии невынашивания беременности. / И.В. Игнатко, А.Н. Стрижаков, А.С. Кузнецов, А.А. Чурганова, В.А. Лебедев, Н.А. Богачева, и др. // Акушерство и гинекология. – 2019. - №2. -С.148-56.
138. Игнатко И.В. Применение микронизированного прогестерона в профилактике и терапии невынашивания беременности. / А.Н. Стрижаков, А.С. Кузнецов, А.А. Чурганова, В.А. Лебедев, Н.А. Богачева, И.М. Богомазова, М.А. Карданова // Акушерство и гинекология. - 2019. - № 2. С. 148-156.
139. Казакова, А.В. Профилактика гестационных осложнений в I триместре беременности / А.В. Казакова, Л.Д. Соловова, О.И. Линева // Кремлевская медицина. – 2012. – № 1. – С. 166-168.
140. Кирющенко П.А. Значение полиморфизма активатора плазминогена I типа при отслойках хориона и плаценты на ранних сроках беременности. / П.А. Кирющенко, З.С. Ходжаева, Н.К. Тетрашвили [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. - №5. – С.34-37.
141. Кирющенко, П. А. Значение патологии матки и особенности предгестационной подготовки женщин с синдромом привычной потери беременности ранних сроков / П.А. Кирющенко, Д. М. Белоусов и др. // Акуш. и гин. — 2009.— № 5.— С. 15-19.
142. Кирющенко, П. А. Значение патологии матки и особенности предгестационной подготовки женщин с синдромом привычной потери беременности ранних сроков / П.А. Кирющенко, Д. М. Белоусов и др. // Акушерство и гинекология. — 2009.— № 5.— С. 15-19.
143. Кирющенко, П.А. Значение полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена I типа (SERPINE1: 5G>4G) при отслойках хориона и плаценты на ранних сроках беременности / П.А. Кирющенко, З.С. Ходжаева, Н.К. Тетрашвили [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 5. – С. 34-37.
144. Кирющенко, П.А. Клинико-лабораторная и ультразвуковая оценка, тактика ведения беременности при различных формах патологии хориона / П. А. Кирющенко, Д. М. Белоусов, О. С. Александрина и др. // Акуш. и гин.— 2010.— № 1.— С. 19-23.
145. Кирющенко, П.А. Клинико-лабораторная и ультразвуковая оценка, тактика ведения беременности при различных формах патологии хориона / П. А. Кирющенко, Д. М. Белоусов, О. С. Александрина и др. // Акушерство и гинекология.— 2010.— № 1.— С. 19-23.
146. Ковалева Ю.В. Ретрохориальная гематома. Вопросы этиопатогенеза, диагностики и терапии. / Ю.В. Ковалева // Журнал акушерства и женских болезней. - 2013. - №LXII(4). – С. 37-46.
147. Кузнецов А.С. Течение и исход беременности при рецидивирующей ретрохориальной гематоме. / А.Л. Мартыросова, И.В. Игнатко, А.М. Родионова // Врач. - 2019. - Т.30. - №9. - С.18-23
148. Кузнецова Н.Б. Профилактика перинатальных осложнений у беременных с ретрохориальными гематомами с учетом их патогенеза: дис. ... д-ра мед. Наук : 14.01.01 / Кузнецова Наталья Борисовна. - 2017. - 292 с.

149. Левченко, М.В. Прогностические маркеры ранних репродуктивных потерь у пациенток с ретрохориальной гематомой/ М.В. Левченко, И.О. Буштырева, Н.Б. Кузнецова // Акушерство и гинекология. - 2016. - №1. - С. 28-33.
150. Липатов И.С.Профилактика потерь беременности ранних сроков/И.С.Липатов, Ю.В.Тезиков,В.Л. Тютюнник, Н.Е.Кан,А.Д. Протасов, Н.В. Мартынова [и др.] //Акушерство и гинекология. 2017. № 1. С. 24-32.
151. Ломова, Н.А. Синдром системного воспалительного ответа и беременность / Н.А. Ломова, Н.В. Орджоникидзе, Л.В. Ванько // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 1. – С. 23-27.
152. Макацария, А. Д. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе. — М.: Триада — Х, 2008.— 152 с.
153. Макацария, А. Д. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе.— М.: Триада — Х, 2008.— 152 с.
154. Макацария, А. Д. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. В. Акиньшина.— М.: ООМИА, 2008.— 448 с.
155. Макацария, А.Д. Беременность высокого риска / под ред. А.Д. Макацария, Ф.А. Червенак, В.О. Бицадзе. – М.: ООО Изд-во МИА, 2015. – 920 с.
156. Манухин И.Б. Профилактика привычного невынашивания у пациенток с неразвивающейся беременностью на фоне хронического эндометрита / И.Б. Манухин // Акушерство и гинекология. - 2013. - № 5. - С. 76-80.
157. Медяникова И.В. Распространенность генетических полиморфизмов, ассоциируемых с тромбгеморрагическими и сосудистыми осложнениями гестационного периода, в когорте беременных женщин российской популяции. / И.В.Медяникова, Ж.В. Гудинов// Акушерство и гинекология. – 2012. – №4(1). – С.10-5.
158. Милованов А.П. Цитотрофобластическая инвазия - ключевой механизм развития нормальной и осложненной беременности / А.П. Милованов, А.К. Кириченко. – Красноярск: Литера-принт, 2009. – 188 С.
159. Момот А.П. Эволюция представлений о тромбофилии и её роли в патологии человека //Проблемы клинической медицины. 2012. № 1. С. 10-15.
160. Момот, А.П. Фибринолитическая активность крови при физиологической беременности - от прегравидарного периода до родов / А.П. Момот, И.Ю. Кудинова, Т.А. Батрак [и др.] // Репродуктивная медицина. – 2014. – № 3 (20). – С. 25-33.
161. Мондоева, С. С. Тромбофилия и потери беременности / С. С. Мондоева, Н.М.Суханова, С. А. Подзолкова и др. // Тромбоз, гемостаз и реология.— 2009.— № 3(39).— С. 21-27.
162. Морозова, К.В. Роль полиморфизма генов ферментов антиоксидантной системы в генезе невынашивания беременности/ К.В. Морозова, Н.Н. Луценко //Акушерство, гинекология и репродукция. - 2015. - №2 (9). - С.54-61.
163. Николаева А.Е. Клиническое значение ретрохориальной гематомы у беременных, имеющих факторы риска по возникновению репродуктивных потерь. Опыт ведения в условиях женской консультации. /А.Е.Николаева, Ф.Р.Кутуева, И.А.Кайка [и др.]// Акушерство и гинекология. – 2011. - №5. - 94-98.

164. Николаева, А. Е. Наследственная тромбофилия (фактор УЛейден) и привычное невынашивание беременности (случай из практики) / А. Е. Николаева, Ф. Р. Кутуева, Л. П. Папаян [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2010.— № 2(42).— С. 72-76.
165. Пальчик А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. / А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов - М.: МЕД-пресс-информ, 2013. – 288 с.
166. Панфилова, О.Ю. Клиническое значение выявления тромбофилии, маркеров воспаления и эндотелиопатии для прогнозирования и профилактики повторной преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и отслойки хориона: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Панфилова Ольга Юрьевна. – М., 2012. – 25 с.
167. Папаян, Л. П. Современное представление о механизме регуляции свертывания крови / Л. П. Папаян // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2003.— № 2 (14).— С. 7-11.
168. Питимирова, Л.Н. Особенности аллельного полиморфизма генов интерлейкинов и цитокиновый баланс женщин с невынашиванием беременности/Л.Н. Питимирова, Е.А. Загородцева, Б.Ю. Гумилевский // Акушерство и гинекология. - 2014. - № 3.-С.33-38.
169. Радзинский В.Е. Прогестерон и репродуктивные потери / В.Е. Радзинский, И.М. Ордянец, О.С. Побединская и др. // Акушерство и гинекология. – 2017. - №8. - С. 109–114.
170. Радзинский, В. Е. Ранние сроки беременности / В. Е. Радзинский, А. А. Оразмурадова.— М.: StatusPraesens, 2009.— 480 с.
171. Радзинский, В.Е. Акушерская агрессия V 2.0 / В.Е. Радзинский. – М.: Медиабюро Статус презенс, 2017. – 688 с.
172. Радзинский, В.Е. Парадоксы ранних сроков беременности/В.Е. Радзинский. - М., 2011. - 24 с.
173. Савельева Г.М. Прегравидарная подготовка в профилактике преждевременных родов / Г.М.Савельева,М.А. Курцер, О.Б.Панина, Л.Г.Сичинава,М.В. Алексеенкова, А.Г. Коноплянников,О.А. Латышкевич //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017. Т. 16, № 6. С. 24-29.
174. Сахаутдинова, И.В. Иммуномодулирующая роль прогестерона в терапии угрозы прерывания беременности/ И.В. Сахаутдинова, Л.Р. Ложкина //Медицинский вестник Башкортостана. - 2014. - № 4(9). - С. 96-99.
175. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. / Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. - М.: МИА, 2011. - 516 с.
176. Сидельникова, В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием беременности/В.М. Сидельникова. - М., 2011. - 224 с.
177. Сидорова, И.С. Патогенез и патогенетически обоснованная терапия хронического эндометрита (клиническая лекция) / И.С. Сидорова, И.О. Макаров, А.Л. Унанян // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2010. – № 3. – С. 21-24.
178. Соловова, Л.Д. Комплексный подход к лечению угрожающего прерывания беременности с ретрохориальными гематомами: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Соловова Лилия Дмитриевна. – Самара, 2014. – 27 с.

179. Соловова, Л.Д. Ретрохориальная гематома: принципы комплексной терапии / Л.Д. Соловова, О.И. Линева, Ю.А. Артюх [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. LXI, №. 4. – С. 104- 108.
180. Стрижаков А.Н. Критическое состояние плода: диагностические критерии, акушерская тактика, перинатальные исходы. / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, Е.В. Тимохина, М.А. Карданова - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 176 с.
181. Стрижаков А.Н. Патофизиология плода и плаценты. / А.Н. Стрижаков, Е.В. Тимохина, И.В. Игнатко, Л.Д. Белоцерковцева. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 176 с.
182. Стрижаков А.Н. Прегравидарная подготовка и ведение беременности у женщин с антенатальной гибелью плода в анамнезе / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, И.А. Федюнина и др. // Акушерство и гинекология. – 2016. - № 4. - С. 36–43.
183. Стрижаков А.Н. Ранние сроки беременности: осложнения и прогнозирование перинатальных исходов / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко // Вопр. гинекол., акушер. и перинатол. – 2012. - №11 (5). – С. 5–12.
184. Стрижаков А.Н. Физиология и патология плода и плаценты / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, Е.В. Тимохина и др. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 176 с.
185. Тарабрин, О.А. Изменения в системе гемостаза при угрозе прерывания беременности и их коррекция / О.А. Тарабрин, М.Ю. Голубенко, И.А. Лёшенко // Львовский клинический вестник. – 2014. – № 3. – С. 27-31.
186. Тетраушвили Н.К. Ранние потери беременности (иммунологические аспекты, пути профилактики и терапии). дисс....докт. мед. наук: 14.00.01/ Тетраушвили, Нана Картлосовна. - М., 2008. - 136 с.
187. Торчинов А.М. Влияние ретрохориальной гематомы на исход беременности при привычном невынашивании. / А.М. Торчинов, М.М. Умаханова, Г.Л. Доронин, М.В. Мазуркевич, М.Г. Рон // Проблемы репродукции. - 2014. - №5. - С.82-86.
188. Ходжаева З.С. Нейробиологические эффекты прогестерона и его метаболитов в акушерской практике. / З.С. Ходжаева, Н.Н. Стеняева, К.А. Силаев, К.Т. Муминова, Д.Ф. Хритинин // Акушерство и гинекология. – 2016. - №5. – С. 25-32.
189. Цинзерлинг В. А. Перинатальные инфекции (Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений). Практическое руководство. / В. А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова. - СПб.: Элби СПб, 2002. — 352 с.
190. Чугунова, А.А. Клинико-иммунологическая характеристика беременных с невынашиванием и антифосфолипидным синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Чугунова Анастасия Александровна. – СПб., 2012. – 25 с.
191. Чуканова А.Н. Анализ перинатальных исходов сверхранных и ранних преждевременных родов. / А.Н. Чуканова, Н.В. Башмакова, Г.В. Якорнова. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. - №17(6). – С. 57-62.
192. Шалина Р.И. Спонтанные и индуцированные экстремально ранние преждевременные роды: исходы для детей / Р.И. Шалина, Д. С. Спиридонов, О.А. Латышкевич, Ю.В. Выхристюк, Ж.Ю. Кунях, А.И. Андреев. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. - №17(2). – С. 54-61.