

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

Султангаджиева Хадижат Гасановна

**Дифференцированный подход к диагностике и ведению беременности с
ретрохориальной гематомой**

14.01.01 - Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Хизроева Джамиля Хизриевна

Москва - 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. Литературный обзор.....	9
1.1 Патопфизиология ретрохориальной гематомы	11
1.2 Роль иммунной системы в патогенезе ретрохориальной гематомы.....	20
1.3 Недостаточность прогестерона	21
1.4 Роль инфекции в патогенезе ретрохориальной гематомы.....	21
1.5 Значение тромбофилии в патогенезе ретрохориальной гематомы.....	25
1.6 Прогностические факторы, влияющие на прерывание беременности при ретрохориальной гематоме.....	29
1.7 Локализация гематомы.	30
1.8 Возможные осложнения беременности при ретрохориальной гематоме.	30
1.9 Тяжесть симптомов	33
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования.....	33
2.1 Клиническая диагностика пациенток с ретрохориальной гематомой.....	39
2.2 Инструментальные методы исследования пациенток.	39
Глава 3. Результаты.....	55
3.1 Характеристика пациенток с отслойкой хориона	55
3.2 Результаты клинического обследования пациенток с ретрохориальной гематомы	55
3.1 Клиническая картина пациенток с ретрохориальной гематомой.	58
3.4 Диагностика	59
3.5 Анамнез обследуемых пациенток	60
3.6 Частота и спектр генетических мутаций высокого тромбогенного риска, циркуляцию АФА и генетических полиморфизмов у пациенток с ретрохориальной гематомой.	62
3.7 Металлопротеиназа ADAMTS-13 и ретрохориальная гематома.	67
3.8 Частота снижения факторов свертывания у пациенток с ретрохориальной гематомой	67
3.9 Частота бактериально-вирусной инфекции в обследуемых группах.	68
3.10 Параметры системы гемостаза в обследуемых группах каждый триместр.	72
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ	74
4.1. Основные принципы терапии при ведении пациенток с ретрохориальной гематомой	84

4.1.1 Гемостатическая терапия у пациенток с ретрохориальной гематомой.....	84
4.1.2 Применение препаратов микронизированного прогестерона (механизм влияния) у пациенток с ретрохориальной гематомой.....	85
4.1.3 Применение протвотромботических препаратов у пациенток с ретрохориальной гематомой.....	89
4.1.4 Применение препаратов магния у пациенток с ретрохориальной гематомой.	92
4.1.5 Применение антиагрегантной терапии у пациенток с ретрохориальной гематомой.	92
4.1.6 Ведение пациенток с ретрохориальной гематомой и инфекционно-воспалительным процессом.	93
4.2 Исходы беременности у пациенток с ретрохориальной гематомой на фоне патогенетически дифференцированной терапии	97
Выводы	102
Практические рекомендации.....	104
Список сокращений	105
Список литературы	107

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Ретрохориальная гематома (РГ) - является одна из наиболее частых причин прерывания беременности. Чаще всего отслойка хориона происходит на ранних сроках беременности в первом триместре и встречается в 16-25%. Проявляется вагинальным кровотечением или диагностируется случайно при ультразвуковом исследовании. Почти половина таких случаев заканчивается прерыванием беременности. Существует множество причин, ответственных за отслойку хориона. Это гормональные изменения в организме женщины; во время беременности, стрессы, физические нагрузки, травмы, ушибы в области живота, вредные привычки женщины, тяжелый токсикоз, анатомические особенности в строении и патологии в развитии матки и шейки матки, воспалительные и патологические процессы в матке например, эндометриоз, миома матки, инфекции мочевыводящих путей, сердечно-сосудистая патология, другие сопутствующие заболевания (сахарный диабет, системная красная волчанка и прочие), аномалии в развитии эмбриона, негативное влияние экологии и профессиональной деятельности, а также нарушения в системе свёртывания крови (антифосфолипидный синдром, генетическая тромбофилия, гипергомоцистеинемия). Одним из предполагаемых механизмов формирования отслойки хориона может быть неполноценность ангиогенеза, которая в сочетании с хроническим воспалением децидуальной оболочки приводит к ранним потерям беременности. Во время беременности физиологические изменения в эндометрии направлены на то, чтобы предотвратить развитие геморрагии в процессе инвазии трофобласта, а именно происходит уменьшение содержание ингибитора активатора плазминогена. Всё направлено на предотвращение геморрагий в период имплантации эмбриона. Но в случае циркуляции антифосфолипидных антител или генетической тромбофилии процесс фибринообразования преобладает над

фибринолизом. То есть происходит десинхронизация процесса фибринолиза и фибринообразования. И потенциал протромботический намного выше, чем это должно было быть в физиологических условиях. На более поздних сроках беременности плацентарная дисфункция является причиной развития преэклампсии, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, внутриутробной задержки внутриутробного роста плода, преждевременных родов и перинатальной смертности.

В настоящее время не разработаны единые рекомендации дифференцированного подхода к диагностике и ведению беременности с ретрохориальной гематомой. Вышеперечисленные аспекты являются побуждающим фактором к выполнению данного исследования, предопределив его цель и задачи.

Цель исследования

Разработать дифференцированный подход к диагностике и ведению беременности с ретрохориальной гематомой.

Задачи исследования

- 1) Изучить частоту генетических мутаций высокого тромбогенного риска в генах фактора V Лейден и протромбина FII G20210A.
- 2) Изучить частоту циркуляции волчаночного антикоагулянта и частоту выявления антител к кардиолипину, β_2 -гликопротеину I, аннексину V и протромбину у пациенток с ретрохориальной гематомой.
- 3) Изучить содержание фермента ADAMTS-13 (концентрация, активность, ингибитор) у пациенток с ретрохориальной гематомой.
- 4) Изучить частоту полиморфизмов низкого тромбогенного риска у пациенток с ретрохориальной гематомой.
- 5) Изучить частоту и спектр бактериально-вирусной инфекции у пациенток с ретрохориальной гематомой.
- 6) Обосновать патогенетически дифференцированную терапию с применением ингибиторов фибринолиза, препаратов из группы

низкомолекулярного гепарина, антибактериальной терапии и противовирусной терапии.

Научная новизна исследования

Наличие ретрохориальной гематомы в I триместре беременности может быть важным прогностическим признаком для выделения группы пациенток с повышенным риском неблагоприятных исходов. Независимо от этиологических факторов осложненного течения беременности отмечается развитие тромбгеморрагического синдрома, проявляющегося как на локальном, так и на системном уровне. Это связано с особенностями гемохориального типа кровообращения в плаценте. В зоне отслойки хориона и гематомы выявляются участки гипоперфузии, отложение фибрина, процессы активации фибринолиза, участки тромбоза, инфаркты плаценты, васкулиты, которые в условиях предсуществующей генетической и приобретенной тромбофилии усугубляются. Впервые исследованы разнообразные спектры антифосфолипидных антител, содержание уровня и активности ADAMTS-13 и циркуляции антител к ADAMTS-13 у беременных с ретрохориальной гематомой. Изучено влияние флороценоза влагалища и инфекций, передающихся половым путем (ИППП) на возникновение ретрохориальной гематомы. Так же изучен положительный эффект сочетанного приема антифибринолитического средства и низкомолекулярного гепарина на организацию ретрохориальной гематомы.

Научно-практическая значимость работы

заключается в персонифицированном подходе к диагностике беременных с ретрохориальной гематомой на основании полученных данных (циркуляция антифосфолипидных антител, снижение активности или циркуляция антител к ADAMTS-13, генетическая тромбофилия, полиморфизмы тромборгенного риска, нарушение флороценоза влагалища, наличие ИППП, эндометрит в анамнезе и тд.) и дифференцированном ведении беременности.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Дифференцированный подход к ведению беременности с ретрохориальной гематомой основанный на оценке тромботического и акушерского анамнеза, маркеров тромбофилии, данных бактериально-вирусных инфекций и УЗИ позволяют существенно повысить эффективность лечения.

2. Важнейшим тромботическим, патогенетическим фактором связанным с ретрохориальной гематомой является циркуляция АФА.

3. Выявление генетической и приобретенной формы тромбофилии у пациенток с ретрохориальной гематомой обосновывает антикоагулянтную профилактику в течение всей беременности, и способствует снижению невынашивания беременности и таких осложнений, как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, средняя и тяжелая формы преэклампсии и задержки роста плода.

Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе Султангаджиевой Х.Г., получены ею самостоятельно на базе кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья им. Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в Медицинском Женском центре, Родильном доме №32 (ГКБ им. С.П. Боткина Филиал №2) и в Родильном доме №4, филиал №1 ГКБ им. В.В. Виноградова. В исследование включены 85 беременных женщин с ретрохориальной гематомой, которые находятся под наблюдением в Медицинском Женском центре. Автор принимал непосредственное участие в лабораторном и инструментальном обследовании пациентов с целью выявления причин возникновения ретрохориальной гематомы. Проанализировав результаты обследования пациенток с ретрохориальной гематомой, определены причины возникновения

ретрохориальной гематомы. Исследована циркуляция в крови антифосфолипидных антител, антител к кардиолипинам, антител к b2-GpI , антител к аннексину V и антитела к протромбину; ингибитор, концентрация и циркуляция ADAMTS-13; полиморфизм генов системы гемостаза; наличие тромбофилии; ИППП и изменение флороценоза влагалища.

Проведена статистическая обработка лабораторных показателей с использованием статистических программ.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследований используются в работе в Медицинском Женском центре, Родильном доме №32 (ГКБ им. С.П. Боткина Филиал №2) и в Родильном доме №4, филиал №1 ГКБ им. В.В. Виноградова, а также в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья им. Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Апробация работы

Обсуждение и апробация диссертации было проведено на конференции кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья им. Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) г. Москвы 02 июля 2020 г. (Протокол № 12). Диссертация была рекомендована к защите.

Структура и объём диссертации

Данная диссертация состоит из введения и следующих глав: первая глава - обзора литературы, вторая глава - материалы и методы исследования, третья глава - результаты собственного исследования и четвертая глава - обсуждение результатов. Так же представлены выводы, практические рекомендации, список сокращений и списка литературных источников. Диссертационная работа изложена в 116 страницах, представлены 18 таблиц и 23 рисунков.

Глава 1. Литературный обзор

Одной из причин угрозы прерывания беременности на ранних сроках являются внутриматочные гематомы. Выделяют три разновидности внутриматочных гематом в соответствии с их локализацией (**рис. 1**):

ретрохориальные – расположенные между миометрием и пластинами хориона, ретроплацентарные – между плацентой и миометрием, субамниотические – между плацентой и амниотической оболочкой [1].

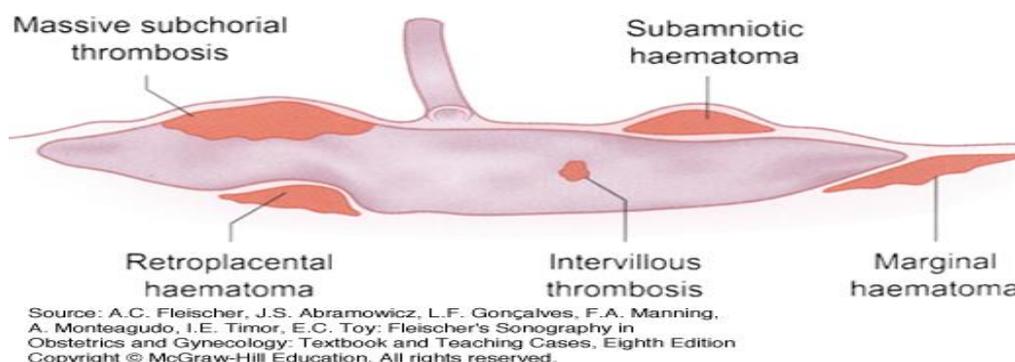


Рисунок 1. Локализация внутриматочных гематом.

Ретрохориальная гематома – это следствие частичной отслойки хориона от децидуальной оболочки матки с последующим скоплением крови между хориальной мембраной и стенкой матки.

Также выделяют массивную ретрохориальную гематому – занос Бреуса, которая очень часто имеет неблагоприятный прогноз для исхода беременности [2]. Золотым стандартом диагностики внутриматочных гематом является ультразвуковое исследование (УЗИ). Ретрохориальная гематома в I триместре беременности является наиболее распространенной патологией, обнаруживающейся у женщин с симптомами угрожающего выкидыша. В зависимости от исследуемой группы пациенток, частота встречаемости гематом на ранних сроках беременности, по данным УЗИ, меняется от 4 до 22 % [3]. Из внутриматочных гематом чаще встречается ретрохориальная гематома – на нее приходится 18 % всех случаев кровотечений в I триместре. В общей акушерской популяции заболеваемость ретрохориальной гематомой колеблется от 1,7 до 3,1 % [4, 5]. По данным ретроспективного когортного исследования, проведенного в Турции в 2014 г., частота ретрохориальной гематомы у женщин с симптомами угрозы прерывания беременности составляет 18,2 % [3].

В современной акушерско-гинекологической практике проблема невынашивания беременности, одними из проявлений которого являются ретрохориальные и ретроамниотические гематомы, не теряет своей актуальности. Несмотря на различные исследования, посвященные этиологии и патогенезу внутриматочных гематом, всё же остается множество нерешенных вопросов об их влиянии на исход беременности, диагностике, необходимости назначения терапии и целесообразности пролонгирования беременности.

1.1 Патопфизиология ретрохориальной гематомы

Патопфизиологические механизмы, лежащие в основе возникновения ретрохориальной гематомы, до сих пор неизвестны. К сожалению, в современной литературе мало публикаций на эту тему. Большинство исследований – это ретроспективные или нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов. Во многих работах результаты представлены без соответствующих статистических сравнений, и влияние внутриматочных гематом на исходы беременности неоднозначно. Этиология также мало изучена. Предполагают, что в возникновении отслойки хориона играют роль следующие факторы: внутриматочные мальформации, бактериально-вирусная инфекция, хронический эндометрит, иммунологические причины, нарушения свертывающей системы крови у матери (гемофилии, генетическая тромбофилия, антифосфолипидный синдром, хронический ДВС-синдром), выраженная артериальная гипертензия и привычное невынашивание в анамнезе у матери.

Чтобы понимать, как возникают внутриматочные гематомы, в первую очередь надо иметь представление, как происходит закладка эмбриона и установление маточно-плацентарного кровообращения при физиологической беременности.

После оплодотворения яйцеклетки в процессе ее дробления возникают морула, бластула и бластоциста. По мере продвижения по маточной трубе плодное яйцо из стадии морулы переходит в стадию бластоцисты (**рис. 2**)

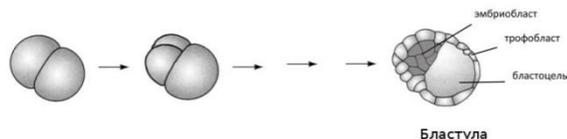


Рисунок 2. Дробление оплодотворившейся яйцеклетки.

В полости матки бластоциста приближается к месту nidации (имплантации), локализация которого имеет свои закономерности и в значительной степени определяется местными особенностями эндометрия. Эндометрий состоит из различного типа клеток, включая люминальные и железистые эпителиальные клетки, строму со стромальными фибробластами, межклеточный матрикс, иммунные клетки и кровеносные сосуды. Фибробласты и лейкоциты являются разновидностью стромальных клеток. Образование псевдодецидуальных клеток из фибробластов происходит под влиянием прогестерона во второй (секреторной) фазе менструального цикла. При приближении имплантации интерстициальные коллагеновые волокна свободно рассасываются, и межклеточная матрица становится менее вязкой. В функциональном слое эндометрия сосудистая стенка становится более проницаемой, и за счет этого наблюдается местный тканевой отек, изменяется состав межклеточного матрикса. Стромальный компонент эндометрия подвергается морфологической и структурной трансформации и становится восприимчив к имплантации. Происходит так называемая «децидуализация» эндометрия.

Полагают, что непосредственно перед имплантацией бластоциста выделяет преимплантационный фактор (англ. Preimplantation Factor, PIF), фактор роста эндотелия сосудов (англ. Vascular endothelial growth factor, VEGF), а также информационную (матричную) РНК (англ. Messenger RNA, mRNA) и протеин к VEGF – это дает возможность эмбриону более выражено осуществлять ангиогенез для успешной плацентации. И создаются необходимые условия для дальнейшего развития плаценты [6].

Начинается погружение бластоцисты в эндометрий, функциональный слой которого к этому времени уже претерпел изменения и называется децидуальной оболочкой. Чаще всего имплантация бластоцисты наблюдается в области передней или задней стенки матки. Имплантационный процесс, длительность которого составляет около 2 дней, сопровождается выраженным гемодинамическим сдвигам местного характера.

Оплодотворившаяся яйцеклетка погружается в децидуальную оболочку матки, и после начинается процесс закладки и дифференцировки важнейших органов и систем эмбриона, а также образуются зародышевые оболочки [7]. Происходит дифференцировка клеток бластоцисты на трофобласт и эмбриобласт (**рис. 3**).

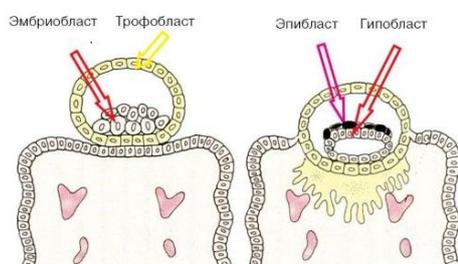


Рисунок 3. Дифференцировка бластоцисты.

Трофобласт, в свою очередь, разделяется на два слоя: внутренний (цитотрофобласт) и наружный (симпласто- или синцитиотрофобласт). Клетки внутреннего слоя (цитотрофобласта) составляют основную массу образующейся в I триместре беременности плаценты. Клетки наружного слоя (синцитиотрофобласта) сливаются в единую многоядерную массу. Экспрессия протеолитических ферментов этими клетками способствует разрушению базального слоя эндометрия и образованию выростов (в дальнейшем – ветвящиеся ворсины). Далее образовавшиеся ворсины трофобласта погружаются в эпителий эндометрия, в нижележащую соединительную ткань и в эпителий сосудов слизистой оболочки матки. Таким образом, трофобласт вступает во взаимодействие с гемоциркуляторным руслом матери. В течение двух недель трофобласт питает зародыш продуктами распада тканей (гистиотрофное питание) (**рис. 4**).

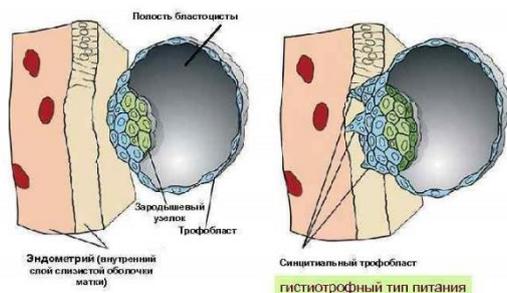


Рисунок 4. Адгезия и инвазия трофобласта.

После двух недель завершается взаимодействие зародыша с гемоциркуляторным руслом матери, и обмен веществ обеспечивается веществами крови матери (гематотрофное питание, англ. *hematotropic nutrition*).

Вместе с имплантацией образуются и зародышевые листки (англ. *germ layers*). Процесс образования зародышевых листков называется гастрულიей. Первая стадия гастрულიи – деляминация происходит на 7-й день жизни эмбриона (рис. 5).

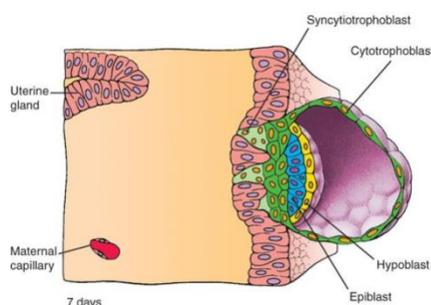


Рисунок 5. Имплантация на 7-й день цикла.

Клетки эмбриобласта дифференцируются в два узелка: эктобластический (эпибласт) и эндобластический (гипобласт).

Эктобластический пузырек затем превращается в амниотическую полость, а эндобластический – в желточный мешок. Таким образом, на этой стадии развития различают двухслойный зародышевый диск. Эпибласт формирует дно амниотической полости, а гипобласт формирует верхнюю часть желточного мешка. Образование внезародышевой мезодеры происходит

из выселившихся клеток эпибласта. Также из внезародышевой мезодермы образуется губчатая структура, образованная тяжами клеток. В процессе дальнейшего развития внезародышевая мезодерма обрастает стенки амниотического и желточного пузырька, формируется амниотическая оболочка (внутренняя сторона выстлана внезародышевой эктодермой, наружная – внезародышевой мезодермой) и желточный мешок (внутренняя сторона выстлана внезародышевой энтодермой, наружная сторона – внезародышевой мезодермой). Из массы скопившихся клеток эктобласта и эндобласта, которые располагаются между желточным и амниотическим пузырьком, формируется зародыш, из клеток которого в дальнейшем развивается эмбрион. При дальнейшем развитии зародыша за счет миграции клеток происходит формирование мезенхимы – это соединительная ткань эмбриона, и она заполняет пространство между зачатками органов и зародышевыми листками. На раннем сроке беременности происходит мезенхимальная дифференцировка. Одна группа клеток переходит на периферию к трофобласту, а другая скапливается вокруг амниотического и желточного пузырька. Последствием этого является формирование двухслойной стенки амниотического и желточного пузырька, а сам зародыш делится на экто-, эндо- и мезодерму. Эти три зародышевых листка являются основой для закладывания в течение беременности всех органов и тканей эмбриона и плода. Появляющаяся в эмбриобласте внезародышевая мезодерма на 2–3-й неделе развития подрастает к трофобласту и образует вместе с ним вторичные эпителиомезенхимальные ворсинки (**рис. 6**).

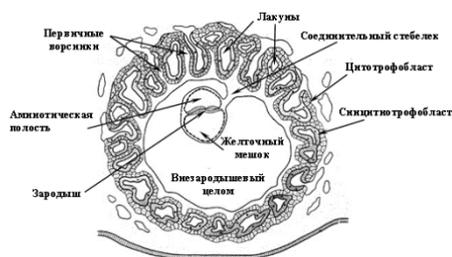


Рисунок 6. Дифференцировка эмбриобласта.

С этого момента трофобласт трансформируется в хорион, или ворсинчатую оболочку. Формирование *первичных ворсин* на поверхности хориона происходит на 2-й неделе эмбриогенеза; первичные ворсины образованы только из цитотрофобласта и синцитиотрофобласта. Формирование *вторичных ворсин* происходит путем врастания внезародышевой мезодермы хориона внутрь ворсин. *Третичные ворсины* образуются на 3-й неделе эмбриогенеза за счет вторичных ворсин, расположенных в области прикрепления амниотической ножки к хориону, и далее образуются первые кровеносные сосуды и компоненты крови. Разрастаясь и разветвляясь, третичные ворсины образуют *ветвистый хорион* (chorion frondosum) (**рис. 7**).

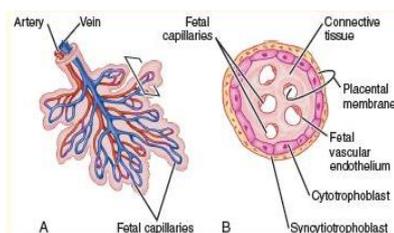


Рисунок 7. Строение ворсины хориона

На оставшемся участке хориона ворсины в последующем деформируются и исчезают, и эту часть хориона называют гладким хорионом (chorion laeve). Гладкий хорион входит в состав стенки плодного яйца, а из ветвистого хориона (**рис. 8**) образуется плодная часть плаценты.

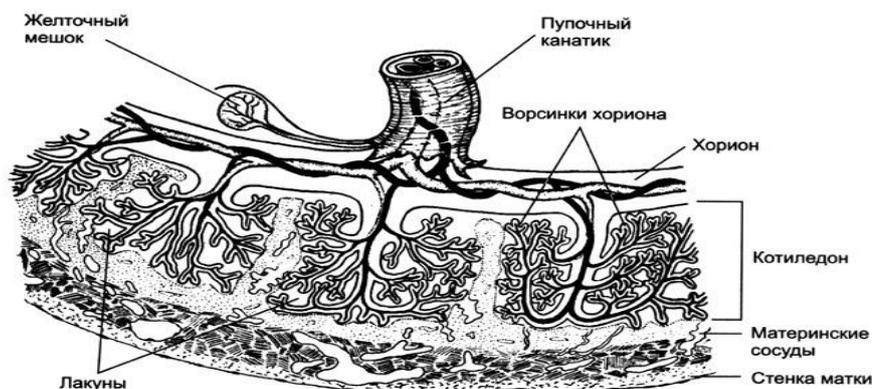


Рисунок 8. Ветвистый хорион.

Эндоваскулярные клетки цитотрофобласта, происходящие из базальной пластинки, вторгаются в стенки спиральных артерий, замещая материнские мышечные и эндотелиальные клетки клетками трофобласта, превращая артерии в кровеносные сосуды большого диаметра с низким сопротивлением. Инвазия трофобласта в эндометриальные и миометральные фрагменты сосудов матки имеет волнообразный характер, который регулируется фактором гипоксии, и происходит замещение фибриноидом всех слоев стенок спиральных артерий. Таким образом, происходит изменение узких спиральных артерий на широкие маточно-плацентарные артерии. Такой процесс обеспечивает полную автономию маточно-плацентарных сосудов от влияния сосудосуживающих агентов матери и полноценное кровоснабжение плода.

В течение всего гестационного периода в плаценте с различной интенсивностью протекают 2 процесса: ангиогенез – образование новых сосудов из уже существующих и васкулогенез – образование сосудов из клеток-предшественников ангиобластов. Процессы васкулогенеза в формирующейся плаценте начинаются в конце 3-й недели беременности. С помощью маркеров ангиобластов и эндотелиоцитов в течение физиологической беременности выделено 7 стадий формирования микроциркуляторного русла в ворсинах плаценты человека. Известно, что первые ангиобласты в строме ворсин хориона появляются на 20–21-е сутки

после оплодотворения. На 4-й неделе происходит одновременный васкулогенез в ворсинах плаценты, в стенке хориального мешка и в тканях эмбриона. I триместр неосложненной беременности включает 4 этапа васкуляризации ворсин хориона, в течение которых сначала преобладает васкулогенез, с 5-й недели – ветвящийся ангиогенез, интенсивность которого усиливается по 7-ю недели беременности. С 8-й недели происходит снижение интенсивности ветвящегося ангиогенеза, и незначительное увеличение площади эндотелиоцитов, а также увеличение площади стромы ворсин. К 16-й неделе формирование плаценты уже полностью завершено. Во II–III триместрах физиологической беременности изолированные группы и тяжи ангиобластов не обнаружены, динамика васкуляризации и ворсин плаценты происходит только за счет ангиогенеза. С 18-й недели преобладают процессы неветвящегося ангиогенеза [8].

В последние годы большое значение придают сосудистому эндотелиальному фактору роста (VEGF), который во многом определяет процесс ангиогенеза плаценты и функциональную активность трофобласта. VEGF представляет собой гликопротеин массой 40–50 кДа из семейства структурно связанных димерных белков, стимулирующих рост и пролиферацию клеток эндотелия. Многие типы клеток, включая клетки опухоли, макрофаги, тромбоциты, кератиноциты, почечные мезангиальные клетки, способны продуцировать VEGF [9]. VEGF влияет не только на сосудистую систему, но и на физиологические процессы формирования костной ткани, гемопоэза, заживления ран, формирования и развития плаценты. VEGF в основном экспрессируется на поверхности клеток синцитиотрофобласта и эндотелиальными клетками сосудов плаценты; является мощным ангиогенным фактором, и впервые был описан как важнейший фактор роста сосудистых эндотелиальных клеток. Уровень VEGF в периферической крови был значительно выше у гипертензивных беременных по сравнению с небеременными, но значительно ниже, чем у здоровых беременных. Снижение VEGF при гипертензии предполагает, что

VEGF нарушает дифференциацию и пролиферацию клеток и повреждает физиологическую трансформацию спиральных артериол [10].

Роль иммунной системы в успешном сохранении беременности имеет решающее значение. Плод в организме матери несет чужеродные отцовские антигены, но беременность не прерывается благодаря комплексному иммунному механизму матери, который проявляется во время беременности. Баланс между клетками плода и иммунной системой матери формирует толерантность, необходимую для удачного развития беременности. Помимо поддержания иммунной толерантности, несколько других компонентов иммунной системы выполняют свои назначенные роли в подготовке к имплантации, а также во время беременности [11, 12]. Контроль за соблюдением баланса ангиогенных и антиангиогенных факторов обеспечивают клетки иммунной системы через экспрессию провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. При исследовании в фетоплацентарном пространстве были обнаружены естественные киллеры (англ. Natural killer cells, NK), макрофаги, дендритные клетки [13–15]. Эти клетки способствуют инвазии трофобласта в эндометрий, правильному формированию и функционированию плаценты, а также регулируют процесс апоптоза и ангиогенеза плаценты. Воспаление является ответной реакцией на инвазию трофобласта и повреждение материнской ткани с развитием апоптоза многих клеток [16]. Непосредственно с процессом имплантации связаны такие цитокины, как интерлейкин-10 (IL-10), колониестимулирующий фактор (CSF-1) и трансформирующий фактор роста β (англ. Transforming growth factor β , TGF- β) среди других, которые экспрессируются в эндометрии [13, 17]. И наоборот, воспалительные цитокины, такие как интерферон- γ (INF- γ) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), обычно не экспрессируются в плаценте и были связаны с абортом на мышинных моделях [18].

Изменение экспрессии цитокинов с проангиогенного на антиангиогенный является опасным моментом, который может привести к неконтролируемому росту сосудов, нарушению соответствия между разветвляющимся и неразветвляющимся ангиогенезом в плаценте. Это состояние приводит к

изменению строения сосудистого древа плаценты и в дальнейшем к ишемии ткани плаценты и плацента-ассоциированным осложнениям (кровотечению, образованию гематом, гибели плода) [13]. Неадекватная плацентация и нарушение ангиогенеза приводит к формированию «хрупких» сосудов, которые могут легко подвергаться разрыву [3, 6].

Принято считать, что возникновение ретрохориальных гематом обусловлено разрывом краевых маточно-плацентарных сосудов и кровотечением низкого давления. Кровь циркулирует вокруг плодного яйца с образованием гематомы между хорионической мембраной и стенкой матки [19].

Напротив, кровотечение при отслойке плаценты обычно представляет собой кровотечение высокого давления из разрушенных спиральных артериол [20].

Результаты недавнего японского исследования подтверждают теорию о том, что ретрохориальная гематома вызвана неадекватной плацентацией. Данное исследование показало, что ретрохориальная гематома чаще встречается у женщин с факторами риска, такими как многоплодная беременность, беременность после экстракорпорального оплодотворения, особенно с использованием криопереноса эмбрионов [21].

1.2 Роль иммунной системы в патогенезе ретрохориальной гематомы

Активация Т-хелперов первого типа (Th-1) приводит к ампутации децидуальных сосудов, а Т-хелперы второго типа (Th-2) противодействуют внутрисосудистой коагуляции. В клетках эндотелия активируются IL-1, TNF- α и IFN- γ , и экспрессируется протромбиназа, под влиянием которой неактивный протромбин переходит в тромбин. В дальнейшем тромбин активирует высвобождение IL-8 из эндотелиальных клеток, и в этот участок привлекаются полиморфно-ядерные лейкоциты. Эти клетки разрушают эндотелий сосудов и приводят к запуску коагуляционного каскада в децидуальной оболочке. При отсутствии патологии со стороны матери и плода

коагуляция предотвращается влиянием цитокинов IL-4 и IL-10, которые ингибируют активность эндотелиальной протромбиназы, спровоцированной цитокинами. Гемодинамические нарушения могут быть как на местном, так и на системном уровне. На участке ретрохориальной гематомы наблюдаются очаги гипоперфузии, активируется процесс фибринолиза, а также наблюдаются отложение фибрина, участки тромбоза, инсульты и инфаркты плаценты.

Особую барьерную роль выполняет цитотрофобласт после 6-й недели беременности. Защитную функцию выполняют амниотическая и децидуальная оболочки. В состав оболочек входят клетки Кащенко–Гофбауэра, которые образовались из мезенхимальных стволовых клеток. Они обладают свойствами макрофагов, выполняют защитную функцию через влияние на дифференцировку трофобласта и ангиогенез. Клетки Кащенко–Гофбауэра также способны экспрессировать цитокины и факторы роста – VEGF, фактор роста фибробластов (FGF), васкулотропин и фактор пролиферации эндотелия.

1.3 Недостаточность прогестерона

При физиологической неосложненной беременности прогестерон связывается с рецепторами в лимфоцитах, и синтезируется вещество, под действием которого цитокины Th-2 выделяются больше, чем Th-1. Это способствует толерантности организма матери к чужеродному антигену плода. Причина недостаточности прогестерона может быть связана с дефектом трофобласта или лютеиновой недостаточностью матери. При воспалительных процессах и агрессивных иммунных реакциях не происходит достаточной секреции прогестерона. Это одна из причин отслойки хориона, которая часто приводит к последующей потере беременности. Чаще ретрохориальная гематома встречается у пациенток с использованием вспомогательных репродуктивных технологий.

1.4 Роль инфекции в патогенезе ретрохориальной гематомы

Существует локальный комплекс различных механизмов противoinфекционной защиты плодного яйца. К ним относятся: физиологическая особенность слизистого слоя эндометрия, клетки фагоцитоза, гуморальные бактерицидные факторы и биологически активные вещества, выделяемые иммунными клетками.

Снижение защитных механизмов со стороны матери и плода может привести к раннему инфицированию плодного яйца: происходит нарушение клеточной пролиферации и дифференцировки, процессов плацентации, негативно влияет на процессы клеточного метаболизма. Итогом этих процессов чаще всего является отслойка хориона, которая в дальнейшем приводит к прерыванию беременности.

Более глубокого изучения требует инфекционный фактор в патогенезе ретрохориальной гематомы. Срок гестации, при котором было воздействие инфекционного агента, играет большое значение в развитии эмбриона. В I триместре риск инфицирования составляет 15 %, во II триместре – 45 %, в III – 70 % [22].

Как инфекция приводит к развитию отслоек хориона и прерыванию беременности?

У здоровых беременных взаимодействие между децидуальной тканью, сосудами и иммунными клетками (макрофаги, внутриматочные НК и дендритные клетки) с фетальным трофобластом и синцитиотрофобластом является краеугольным камнем в установлении адекватного кровотока и дальнейшего сохранения беременности (рис. 9А).

Такие молекулы, как IL-10, CSF-1 и TGF- β , продуцируемые эндометрием, являются необходимым условием для инвазии трофобласта. Инфекция может нарушать этот баланс плодово-маточных взаимоотношений.

Для большинства патогенов, ассоциация которых с формированием внутриматочных гематом и прерыванием беременности на ранних сроках широко продемонстрирована, механизм, который приводит к этим нарушениям, неизвестен. Бактерии, простейшие и вирусы утилизируют различные механизмы для инфицирования организма хозяина, и каждый из

них инициирует уникальный каскад событий в плодово-материнском пространстве, большинство из которых еще предстоит изучить. Наши знания получены, главным образом, из исследований на животных моделях, а данных о влиянии инфекции на имплантацию и механизм образования гематом скудны.

Для преодоления плацентарного барьера патогенные микроорганизмы могут использовать различные механизмы. Плазмодии могут инфицировать клетки трофобласта, поступая через материнский кровоток (рис. 9В), хотя их единственными клетками-мишенями являются эритроциты. Этот механизм является специфичным для малярии. Цитомегаловирус (ЦМВ) и листерии являются хорошо известным примером вирусной и бактериальной инфекции, которая может вступать в контакт, с клетками трофобласта. После прохождения кишечного барьера бактерии *Listeria monocytogenes* (листериоз) попадают в материнский кровоток, и для дальнейшего преодоления плацентарного барьера выделяют 2 поверхностных белка – интерналин А и Б. Наличие патогенного организма в формирующейся плаценте индуцирует иммунный ответ матери на инфекцию, который может привести к различным осложнениям (отслойка хориона и выкидыш) [23].

В исследовании Giakoumelou S et. al. 2016 года [24] была изучена восприимчивость плаценты и плода к различным вирусам, поскольку клетки трофобласта были идентифицированы как клетки-мишени, и вирусы (например, ЦМВ) были обнаружены в ткани плода. Было показано, что ЦМВ *in vitro* реплицируется в клетках трофобласта (рис. 9В),

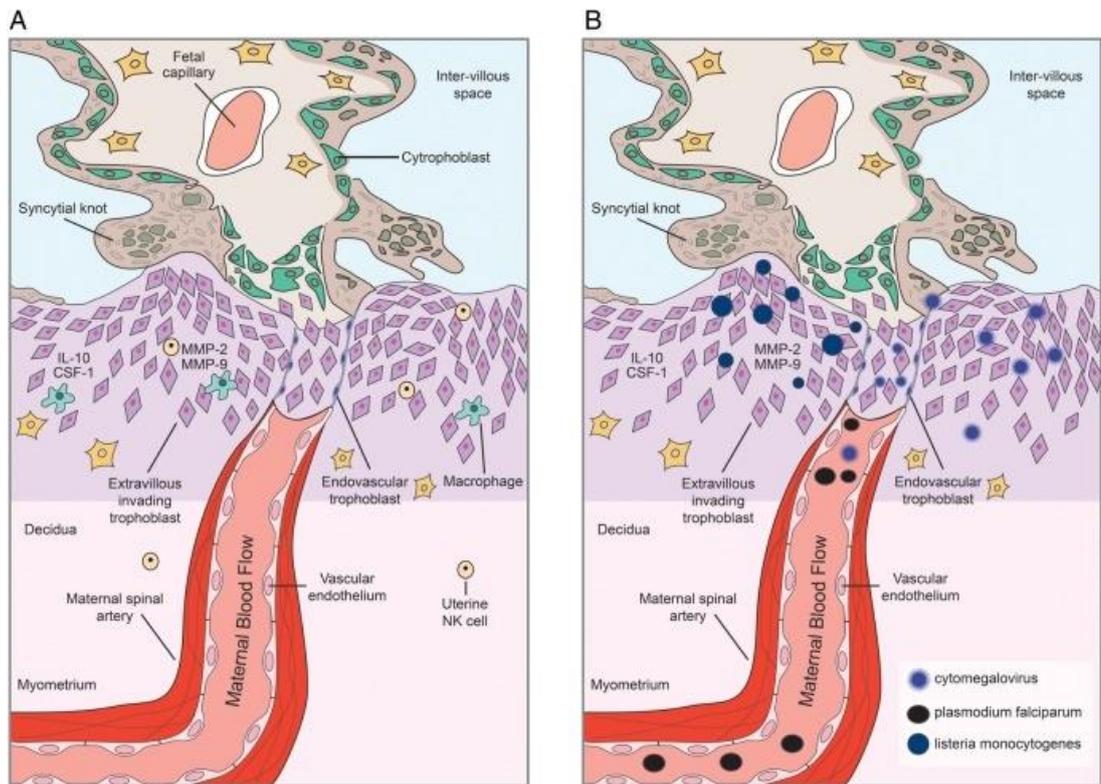


Рисунок 9. Плодово-материнский кровоток в норме (А) и при инфекции (В) [24].

В дополнение к эпителиальным, стромальным клеткам и макрофагам, которые являются известными клетками-мишенями вируса. В трофобластах ЦМВ может индуцировать воспалительную реакцию, которая усиливает апоптоз. Было показано, что ЦМВ также активирует $TNF-\alpha$, что снова приводит к гибели клеток. У женщин ЦМВ приводит к нарушению инвазивной способности, что может привести к выкидышу. Эти результаты позволяют предположить, что ЦМВ-инфекция может привести к плацентарной дисфункции, а также предполагают возможные пути инфицирования плода, приводящие к выкидышу. Бактериальные инфекции, в отличие от вирусов, инициируют совсем другие реакции со стороны иммунной системы матери, однако грамотрицательные и грамположительные бактерии также способны активировать врожденную иммунную систему. Оксид азота и простагландины, продуцируемые в присутствии бактериальных липополисахаридов (ЛПС), вызывают резорбцию плода у мышей. В другом исследовании Ogando D.J. et al. 2003 года на мышах было продемонстрировано, что воздействие бактериальных ЛПС вызывает

снижение рецептивной способности эндометрия, неудачу имплантации, снижение инвазии трофобласта и возникновение отслоек хориона. [25]

При исследовании микрофлоры влагалища было обнаружено, что количество коагулазонегативного стафилококка и *Gardnerella vaginalis* было значительно выше, а количество *Lactobacillus* было снижено у пациенток с ретрохориальной гематомой по сравнению с контрольной группой. При такой микрофлоре, как *Chlamydia trachomatis*, *Candida*, *Escherichia coli*, стрептококк группы В, α-стрептококк, *Corynebacterium*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* статистические различия между пациентками с внутриматочными гематомами и здоровыми беременными отсутствуют [24]. Это флора влагалища наводит на мысль о присутствии бактериального вагиноза, а она в свою очередь повышает риск инфицирования околоплодных вод, преждевременного разрыва плодных оболочек, риск развития преждевременных родов и хориоамнионита.

Бактериальный вагиноз может спровоцировать на ранних сроках беременности ретрохориальную гематому и в дальнейшем спровоцировать осложнения беременности. Проведены многочисленные исследования, подтверждающие роль нарушения микробиоциноза влагалища (бактериальный вагиноз) в развитии осложнений беременности, родов и послеродовых инфекционных осложнений [26, 27].

1.5 Значение тромбофилии в патогенезе ретрохориальной гематомы

Сегодня значение тромбофилии матери в патогенезе осложнений беременности является общепризнанным. Нарушение процесса имплантации, плацентации и трансформации спиральных артерий является характерным для тромбофилии. Антифосфолипидные антитела (АФА) и генетическая тромбофилия повреждают все защитные звенья системы гемостаза: к ним относятся эндотелиальный барьер, естественные антикоагулянты, эндогенный фибринолиз, активация тромбоцитарного звена и прокоагулянтных факторов.

Установлено, что компоненты системы гемостаза участвуют не только в регуляции свертывания крови, но и являются медиаторами воспаления.

Знание механизмов действия АФА и генетической тромбофилии высокого тромбогенного риска позволяет проводить патогенетическую терапию и профилактику акушерских осложнений, включая отслойку хориона на ранних сроках беременности. (рис.10).

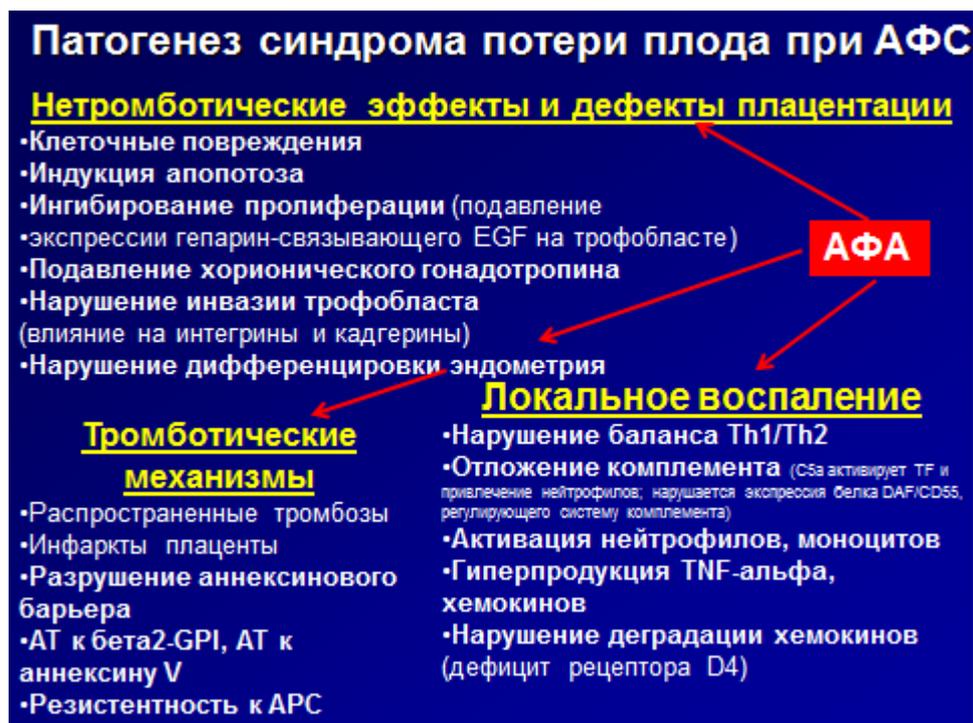


Рисунок 10. Тромботические и не тромботические эффекты антифосфолипидных антител. Из выступления А.Д. Макацария на XX Юбилейном всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» 27.09.2019г

Другой причиной образования ретрохориальной гематомы у пациенток с циркуляцией АФА и с наличием инфекционного процесса является присутствие IgM антител к фосфатидилсерину и фосфатидилэтаноламину – они препятствуют склеиванию клеток и предотвращают переход цитотрофобласта в синцитиотрофобласт. Это приводит к потерям беременности на ранних сроках гестации. (Рис. 11)



Рисунок 11. Влияние тромбофилии на процесс имплантации эмбриона и формирование плаценты. Из выступления А.Д. Макадаря на XX Юбилейном всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» 27.09.2019г.

Одновременное присутствие протромботических и не тромботических эффектов, наличие локального воспалительного ответа и их влияние на трофобласт и эмбрион могут привести к развитию характерной клинической картины. Тромбозы в артериальных и венозных сосудах, в системе микроциркуляции, формирование ретрохориальных гематом на ранних сроках беременности, что ведет к потерям беременности и тяжелым поздним акушерским осложнениям, таким как преэклампсия, фетоплацентарная недостаточность, задержка роста плода [28].

Неблагоприятные исходы беременности, которые могут быть связаны с ретрохориальной гематомой, включают: раннюю (до 12 недель) и позднюю (до 20 недель) потери беременности, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды, маловесный плод, внутриутробная задержка роста плода и хориоамнионит.

В исследовании ŞükürY.E. и соавторов 2014 года показывают, что пациентки с ретрохориальной гематомой имеют высокий риск прерывания беременности до 20 недель и антенатальная гибель плода после 20 недели. В это исследование были включены пациентки с угрозой прерывания беременности и кровотечениями из половых путей (болевым симптом отсутствовал), которые находились под наблюдением в стационаре, в период с января 2009 года по декабрь 2010 года. Пациентки были разделены на две группы, 1-я группа – пациентки с ретрохориальной гематомой и 2-я группа – пациентки без ретрохориальной гематомы. В группах проводилось сравнение между частотой выкидыша, и оценивали исход беременности [3]. По результатам исследования Kurjak и соавторов выяснилось, что частота самопроизвольных выкидышей до 20 недель беременности было значительно выше у пациенток с ретрохориальной гематомой, чем у пациенток без гематомы (29,5% против 12,6%). [29]. Ozkaya E и соавторы 2011 показали, что риск прерывания беременности у пациенток с ретрохориальной гематомой был в 6 раз выше, чем у пациенток без гематомы [30]. Worlum KG еще в 1989 году в работе пишет, что риск прерывания беременности остается значительно выше у пациенток с ретрохориальной гематомой, даже после остановки кровотечения по сравнению с пациентками без гематомы [31]. Гибель плода так же встречается чаще у пациенток с ретрохориальной гематомой [32]. Интересные данные были предоставлены Tuuli M.G. из Вашингтонского Университета, США (2011), который предоставил анализ семи международных исследований, проведенных с 1981 по 2010 годы. Методический анализ включал 1735 пациенток с ретрохориальной гематомой и 70,703 пациенток контрольной группы. Ретрохориальная гематома ассоциировалась с повышенным риском самопроизвольного выкидыша, (8,9-17,6%) и мертворождения (0,9-1,9%). По данным обзора на каждые 11 пациенток с диагностированной ретрохориальной гематомой приходился один дополнительный самопроизвольный выкидыш, и на каждую 103 пациентку, мертворождение. Tower C. L. and Regan L 2001, 2005 изучили влияние ретрохориальной гематомы в популяции с привычным невынашиванием

беременности и обнаружили, что ретрохориальная гематома не увеличивала частоту выкидышей у этих пациенток [33]. Смешанные результаты различных исследований свидетельствуют о том, что влияние ретрохориальной гематомы на потерю беременности является сложным и остается не до конца изученным. Наши знания основаны на небольших случай-контроль исследованиях. Однако не все случаи имеют одинаковый риск прерывания беременности и мертворождения.

1.6 Прогностические факторы, влияющие на прерывание беременности при ретрохориальной гематоме.

Риск неблагоприятных исходов беременности повышается при увеличении размера гематомы. Мантони М. и Педерсон Дж.Ф. отметили, что ретрохориальная гематома больше 50мл диагностированная после 16 нед. беременности повышает риск самопроизвольного выкидыша, но гематома менее 35 мл имеет хороший прогноз [34]. StabileI в проспективном исследовании из 406 пациенток с угрозой прерывания беременности, при УЗИ у 22 (5,4%) обнаружили внутриматочные гематомы менее 16 мл. Она уменьшалась в размерах по мере повторных кровотечений. Из 22 диагностированных гематом 20 (91%) были ретрохориальными, а 2 (9%) ретроплацентарными. Ни у одной пациентки с объемом гематомы меньше 16 мл не было прерывания беременности [35]. При объеме гематомы более 60 мл у 81% пациенток беременность завершилась преждевременными родами [36]. Частота выкидышей значительно отличается от размера гематомы [30]. Риск выкидыша при размере гематомы больше 32 мл составляет 81%. Ряд исследований доказывают, что размер гематомы является важным фактором невынашивания беременности [37, 38-41]. Прогнозирование риска выкидыша в зависимости от размера гематомы является спорным из-за различных доказательств. Есть исследования, которые утверждают, что размер не самый лучший показатель степени ретрохориального кровотечения. Это связано с тем, что большая гематома может быть вызвано либо увеличением ретрохориального кровотечения, либо уменьшением дренирования крови из

цервикального канала [37]. Но, тем не менее, считается, что внутриматочные гематомы выше определенного объема повышают риск потерь беременности.

В соответствии с размерами, определяемыми при УЗИ, принято расценивать ретрохориальную гематому как маленьких размеров – при размере менее 20% от плодного яйца, средний размер – 20-50% и массивную при повышении 50% от плодного яйца. Не зависимо от причины, гематома больших размеров приводит к недостаточной инвазии ворсин хориона, неблагоприятно влияя на рост и развитие плодного яйца в дальнейшем и на течение данной беременности.

1.7 Локализация гематомы.

Гематомы определенной локализации могут иметь худший прогноз. Считается, что большинство ретрохориальных гематом расположены по передней стенке матки и на периферии плаценты [42,31]. По данным некоторых исследований, гематомы, расположенные в дне матки имеют высокий риск потери беременности [43,40,41]. Гематомы, в дне матки 4 раза чаще (27,5%) приводят к выкидышу по сравнению с гематомами над внутренним зевом (6,6%) [29]. Более широкое вовлечение плаценты и ретроплацентарное расположение гематомы являются важными факторами риска ухудшения прогноза у пациенток с ретрохориальной гематомой

Ретрохориальная гематома – это один из ранних симптомов и этапов в эволюции тех нарушений, которые могут возникать на фоне генетических тромбофилий, циркуляции антифосфолипидных антител (и кофакторов), бактериально-вирусной инфекции, хронического эндометрита, травм и тд. Возможные акушерские осложнения включают в себя: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, задержка роста и развития плода, хориоамнионит и преждевременные роды.

1.8 Возможные осложнения беременности при ретрохориальной гематоме.

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – (на основании литературных данных) представляет собой ишемическую болезнь плаценты, которая рассматривается, как инсульт во время беременности и может привести к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию. [44]. Исследование Norman S. M. 2010 показало, что пациентки с диагностированной ретрохориальной гематомой до 22 недель беременности подвержены высокому риску преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и преждевременных родов. При наличии ретрохориальной гематомы риск преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты возрастает с 0,6 до 3,6% [45]. Этот вывод подтверждают и другие исследования [42,43, 46]. По данным Tuuli M. G. 2011 года объединившего результаты четырех исследований подтверждают, что наличие ретрохориальной гематомы увеличивают риск преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты более чем в пять раз [47].

У пациенток с ретрохориальной гематомой наблюдается высокий риск преждевременных родов [45,42,46,36]. Результаты исследования Nagy 2003 показывают, что наличие ретрохориальной гематомы повышают риск преждевременных родов, до 34 недели 43% до 28 недели 10% [42]. Ретрохориальная гематома повышает риск преждевременных родов независимо от длины шейки матки [46].

Хориоамнионит – это воспалительный процесс, который возникает в хориальной и амниотической оболочках с последующим инфицированием околоплодных вод. Хориоамнионит является редким, но тяжелым осложнением беременности, который часто приводит к неонатальному сепсису. Скопление крови между децидуальной оболочкой матки и хорионом, при недостаточном дренировании гематомы из цервикального канала и отсутствии обоснованной патогенетической терапии, является благоприятной средой для возникновения очага инфекции. Риск развития такого осложнения, как хориоамнионит у пациенток с ретрохориальной гематомой до сих пор не известен. Было проведено только одно исследование, в котором изучался риск развития хориоамнионита у пациенток с ретрохориальной гематомой. У 6 из

22 пациенток (27,3%) с персистирующей ретрохориальной гематомой был диагностирован хориоамнионит. Диагноз персистирующей ретрохориальной гематомы ставился, при сохранении гематомы до родов. У 50% беременность прервалась и у 50% - преждевременные роды [48].

У женщин с ретрохориальной гематомой отличаются результаты флороценоза. Наблюдается высокая распространенность *Streptococcusagalactia*, *Staphylococcaceae*, *Enterococcusfaecalis*, *Enterobacteraerogenes*, *Gardnerellavaginalis*, *Candidaalbicans*, *Ureaplasmaspp*. И низкое количество лактобацилл в мазках.

Результаты исследования Nagy 2003 и Ozkaya E. 2011 ретрохориальная гематома была связана с высоким риском развития внутриутробной задержки роста плода [42, 47]

Ограниченные исследования заметили частоту преждевременного разрыва плодных оболочек у пациенток с ретрохориальной гематомой (6,4%) по сравнению с пациентками без гематомы (4,0%) [46].

Возможность проявления неблагоприятных исходов беременности при ретрохориальной гематоме может зависеть не только от размеров и лаколизации гематомы, но и от гестационного срока диагностики и тяжести симптоматики [49]. Большинство ретрохориальных гематом самостоятельно регрессируют до второго триместра, но некоторые могут сохраняться до родов. Персистирующая ретрохориальная гематома встречается редко (0,46%) и имеет худший прогноз. Были изучены 22 случая с персистирующей ретрохориальной гематомой и обнаружили, что хотя частота потерь беременности не была высокой (13,6%) у большинства пациенток наблюдались преждевременные роды (77,3%), половина из которых начались до 32 недель [48].

Ранний срок диагностики ретрохориальной гематомы является фактором риска неблагоприятных исходов беременности. Гематома, диагностированная до 9 недель, имеет высокий риск потери и неблагоприятных исходов беременности, по сравнению с гематомой диагностированной после 9 недель, даже после коррекции других

неблагоприятных факторов. Риск прерывания беременности повышается от 2% до 20% при диагностике ретрохориальной гематомы до 9-й недели беременности [50].

1.9 Тяжесть симптомов

Чаще встречается бессимптомное течение отслоек хориона, которые чаще всего прогностически являются более благоприятными [43,37,51]. На основе исследования Abu-Yousef и соавторов [39], большинство женщин (83%) с умеренным и тяжелым кровотечением из половых путей имели неблагоприятный исход. И напротив пациентки с легким кровотечением имели благоприятный исход [39].

Таким образом, знание механизма возникновения ретрохориальной гематомы и ее влияние на течение и исход беременности является необходимым для персонализированного ведения таких пациенток.

По итогам выше представленных данных, следует отметить, что проблема выяснения причин, возникновения отслоек хориона на ранних сроках беременности до конца не решена, однако выяснена вероятная роль бактериальной и вирусной инфекции, иммунологических причин, наличие циркуляции антифосфолипидных антител и отдельных генетических форм тромбофилии у таких пациенток. Патогенетически дифференцированное ведение беременности с ретрохориальной позволит снизить частоту потери беременности на ранних сроках, осложнений беременности и даст возможность повысить рождаемость здоровых детей.

ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования

Для выполнения поставленной цели нами было обследовано 85 пациенток с ретрохориальной гематомой. Исследуемые пациентки проходили обследование проспективно и наблюдались в амбулаторных условиях. В комплекс обследования входило клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Все женщины находились в репродуктивном возрасте, их возраст колебался от 22 до 37 лет, вес колебался от $61,7 \pm 2,7$ кг, рост – $166,1 \pm 4,8$ см, прибавка массы тела за беременность составило $7,5 \pm 3,1$ кг.

Все обратившиеся пациентки с отслойкой хориона (n=85) были разделены на две группы: I группа (n=45) пациентки с ретрохориальной гематомой и отягощенным акушерским анамнезом (неразвивающаяся беременность, самопроизвольный выкидыш на ранних сроках беременности, антенатальная гибель плода, маловодие, многоводие, задержка роста плода, преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты) и II группа (n=40) беременные женщины у которых ретрохориальная гематома была диагностирована в I триместре данной беременности и у которых не наблюдался отягощенный акушерский анамнез.

Контрольную группу составили 85 пациенток с физиологическим течением беременности.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова МЗ РФ (протокол №11 от 06.12.2017). Все пациентки, участвовавшие в исследовании, были информированы о характере исследования, включении результатов обследования в научно-исследовательскую работу. Получено письменное информированное согласие.

Все беременные женщины с отягощенным акушерским анамнезом проводился сбор анамнеза беременности и родов, уточнялись значимые для исследования моменты в анамнезе, в том числе проводился и тщательный сбор семейного тромботического анамнеза. Пациенткам с ретрохориальной

гематомой проводилось клинико-гемостазиологическое исследование, включающее обязательное исследование на выявление генетических мутаций высокого тромбогенного риска и циркуляции антифосфолипидных антител. Определяли активность VII, VIII, IX, XI факторов свёртывания крови, фермент ADAMTS13 (концентрация, активность, ингибитор). Проводилось определение частоты и спектра инфекционно-воспалительного процесса. Полученные результаты сравнивались с результатами исследования в контрольной группе.

Все пациентки, наблюдавшиеся с ранних сроков беременности, были обследованы. Пациентки перспективной группы наблюдались в течение всего гестационного периода до родоразрешения.

Консультация пациенток, комплексное обследование, ведение беременности, проведение необходимого лечения, родоразрешение и консультация после родов осуществлялось специалистами на базе консультативно-диагностического центра Родильного дома №4, филиал №1 ГКБ им. В.В. Виноградова г. Москвы, Департамента здравоохранения города Москвы «Медицинском Женском центре».

В исследуемых группах у всех беременных женщин изучался анамнез: перенесенные заболевания, состояние менструальной и репродуктивной функций, гинекологическая и соматическая патология. Особое внимание уделялось наличию тромбозов в анамнезе и факторов предрасполагающих к тромбозам, таких как курение, прием оральных контрацептивов и др.

У всех пациентов проводился опрос на наличие у родственников первой линии до 55 лет, тромбозов, инфарктов, инсультов, синдрома потери плода, а также других наследственных заболеваний.

Из лабораторных методов всем пациентам проводилось обследование общеклинического анализа мочи/крови и биохимических параметров крови. Также всем женщинам с ретрохориальной гематомой было проведено исследование системы гемостаза, которое включало определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПВ), тромбинового времени (ТВ), фибриногена,

антитромбина, функции протеина С, уровня протеина S, Д-димера и растворимых фибриновых мономерных комплексов, тромбоэластограмму, агрегацию тромбоцитов. Методом иммуноферментного анализа проводилось определение антифосфолипидных антител, антител к кардиолипину, b2-гликопротеину I, аннексину V, протромбину (изотипы IgG/IgM). Проводилось выявление генетических мутаций и полиморфизмов генов системы гемостаза (полиморфизм 675 4G/5G в гене ингибитора активатора плазминогена I (PAI-I), 455G/A полиморфизм в гене бета-цепи фибриногена (FGB), I/D полиморфизм в гене тканевого активатора плазминогена (t-PA), 163 G/T полиморфизм в гене фактора F13, 807C/T полиморфизм в гене гликопротеина GrIa и 1565T/C полиморфизм в гене гликопротеина GrIIIa).

В 22, 30, 37 недель беременности проводилось доплерометрическое исследование маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков (аппарат Voluson - GENTRAL ELECTRIC).

Начиная с 32 недели беременности, проводилась кардиотография (КТГ) плода (Сономед -200, Россия) в динамике до конца беременности.

Пациенты с тромбозом в анамнезе или женщины с подозрением на венозные тромбоэмболические осложнения проходили дополнительное обследование: ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей.

Все беременные проходили обследование согласно перечню основных и дополнительных диагностических мероприятий по ведению физиологической беременности.

Проверка критериев включения и исключения и подписание информированного согласия на участие в исследовании осуществлялись при первом посещении пациентки.

Критерии включения в исследование:

- Одноплодная беременность
- Наличие жизнеспособного эмбриона
- Желанная беременность.
- Диагностированная на УЗИ отслойка хориона

- Срок беременности 5–12 нед
- Согласие на участие в исследовании;
- Наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании;

Критерии не включения пациентов в исследование:

- Многоплодная беременность
- Дисплазия соединительной ткани
- Онкологические заболевания
- Инфекционные заболевания (ВИЧ, гепатиты, СПИД)

Критерии исключения из исследования:

- наличие экстрагенитальной патологии: почечная недостаточность, печеночная недостаточность, повышение артериального давления (артериальная гипертензия), устойчивость к проводимой терапии, декомпенсация пороков сердца, сердечная недостаточность, психические заболевания, туберкулез, злокачественные новообразования и другие состояния, при которых беременность противопоказана.

У пациенток с ретрохориальной гематомой и выявленными генетическими тромбофилиями высокого тромбогенного риска и/или приобретенными формами тромбофилии проводилась комплексная патогенетически дифференцированная терапия. Она включала в себя препараты низкомолекулярного гепарина, препараты микронизированного прогестерона и низкие дозы аспирина пациенткам с антифосфолипидным синдромом и с повышенной функцией тромбоцитов (по показаниям за исключением I триместра беременности и периода лактации). Пациенткам с ретрохориальной гематомой и бактериально-вирусными процессами проводилась антибактериальная и иммуномодулирующая терапия.

Режим дозирования низкомолекулярного гепарина подбирался индивидуально для каждой пациентки, с учетом контроля параметром гемостаза в динамике.

Препараты микронизированного прогестерона все пациентки применяли с момента диагностирования ретрохориальной гематомы (в I

триместре беременности) и далее до 22 недель беременности по показаниям в дозировке от 100 мг до 600 мг вагинально. Препарат низкомолекулярного гепарина отменяли за сутки до операции кесарева сечения или с началом развития родовой деятельности. Терапия возобновлялась через 6-8 часов после родов. Применение препаратов низкомолекулярного гепарина после родоразрешения проводилась под контролем гемостазиограммы в течение шести недель.

Контроль эффективности патогенетически дифференцированной терапии проводился на основании:

1. наблюдения за состоянием системы гемостаза (гемостазиограмма, тромбоэластограмма, функция тромбоцитов, Д-димер, контроль уровней АФА, функции протеина С и протеина S (по показаниям) в течение всей беременности и после родов;
2. наблюдения за состоянием лабораторных параметров – общего анализа крови и мочи (для исключения преэклампсии в частности, протеинурии);
3. наблюдения за состоянием пациентки, клинических симптомов, которые указывают на рецидивы ретрохориальных гематом и других акушерских осложнений (кровотечение, самопроизвольное прерывание беременности, развитие ранней и поздней преэклампсии, отслойки плаценты);
4. Наблюдения за осложнениями беременности (ПОНРП, преэклампсия, пр.) и послеродового периода на основании данных УЗИ, доплерометрии, КТГ;

Контроль безопасности патогенетически дифференцированной терапии осуществлялся на основании:

1. Периодического контроля состояния гемостазиограммы, в течении каждого триместра (чаще при показаниях) во время беременности и в после родовом периоде;
2. контроля повторных геморрагических осложнений;
3. УЗИ в случае подозрения на повторную отслойку хориона;

4. контроля пренатального скрининга (консультация генетика по показаниям).

2.1 Клиническая диагностика пациенток с ретрохориальной гематомой

При клиническом обследовании беременных женщин с отслойкой хориона проводилась оценка состояния менструальной и репродуктивной функции, соматического и гинекологического анамнеза. Возраст начала половой жизни у исследуемых пациенток составил 16-19 лет в контрольной группе 17-19 лет.

При первом визите всем пациенткам с ретрохориальной гематомой проводилось ультразвуковое исследование.

Ультразвуковым признаком ретрохориальной гематомы является отслойка хориона от стенок матки. При УЗИ исследовании по периферии плодного яйца визуализируется гипоэхогенный («свежая» гематома) или гиперэхогенный (гематома в стадии стабилизации и регресса) участок между децидуальной оболочкой и хорионом. При ультразвуковом исследовании определяли локализацию, объем и структуру гематомы. Срок беременности в исследуемых группах варьировал от 5 до 12 недель.

Причиной обращения к врачу был отягощенный акушерский анамнез, кровянистые выделения из половых путей, диагностированная на УЗИ ретрохориальная гематома.

2.2 Инструментальные методы исследования пациенток.

Клинико-лабораторное обследование включало инструментальные методы – УЗИ, доплерометрия маточно-плацентарных кровотоков, КТГ в динамике, ЭКГ, ЭхоКГ. Использовались лабораторные методы исследования как клинический и биохимический анализ крови, анализ мочи, так же исследование гемостазиограммы.

1. Было проведено исследование крови на циркуляцию волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и β_2 -гликопротеину I, в том

- числе определяли так называемые некритериальные АФА к аннексину V и протромбину.
2. Анализ крови на определение металлопротеиназы ADAMTS-13 (концентрация, активность, ингибитор).
 3. Анализ крови на наличие генетических мутаций высокого тромбогенного риска в генах фактора V Лейден и протромбина FIIIG20210A.
 4. Проведено исследование полиморфизмов низкого тромбогенного риска: полиморфизм 675 4G/5G в гене ингибитора активатора плазминогена I (PAI-I), 455G/A полиморфизм в гене бета-цепи фибриногена (FGB), I/D полиморфизм в гене тканевого активатора плазминогена (t-PA), 163 G/T полиморфизм в гене фактора F13, 807C/T полиморфизм в гене гликопротеина GpIa и 1565T/C полиморфизм в гене гликопротеина GpIIIa.
 5. Гемостазиологическое исследование крови: определение уровней *D-димера* на приборе латекс-тест Dimertest, Agen, Австралия, *антитромбина III*, глобальной функции протеина C «Парус»-тест прибор «START 4» Stago Франция, *AЧТВ* на приборе «Hellige» Германия, *фибриногена*, определение *агрегации тромбоцитов* (АДФ и ристомицин), растворимых комплексов мономеров фибрина (*PKMФ*) на приборе Axis-ShieldAS Норвегия ANTOS 2020. Так же было проведено определение количества *протеина C* и *протеина S*.
 6. Проводилось определение в крови активности VII, VIII, IX, XI факторов свертывания крови и фактора Виллебранда.
 7. Проводилось бактериоскопическое исследование содержимого заднего свода влагалища и цервикального канала шейки матки. Методом ПЦР проводилось определение возбудителей *Ureaplasma Urealyticum*, *Ureaplasma parvum* (повышение титров более 10^7 степени), *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*, *Klebsiella spp*, *Neisseria gonorrhoeae* и вирус папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска.

8. Так же проводилось бактериологическое исследование содержимого влагалища с выделением условно-патогенную флоры – *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Streptococcus agalactia*, *Enterobacteria ceae*.
9. Методом ПЦР-диагностики было проведено определение ДНК антител к возбудителям *Cytomegalovirus*, ДНК *Papillomavirus*, ДНК *Herpes Simplex virus 1/2* типов в цервикальном канале.

Обследование гемостазиологических параметров

Для исследования производилось взятие венозной крови из локтевой вены пациентов одноразовой стерильной иглой в специальную пробирку с антикоагулянтом в соотношении 9:1. В качестве антикоагулянта использовался 3,8% раствор трехзамещенного цитрата натрия. Обработка материала и выполнение срочных тестов проводились в течение двух часов после взятия. Последовательное центрифугирование крови и плазмы со скоростью 1000 оборотов в минуту в течение 5 минут давало возможность получить богатую тромбоцитами плазму. Бедную тромбоцитами плазму получали путем центрифугирования крови в течение 15 минут при 3200 оборотах.

Диагностика антифосфолипидного синдрома

Антифосфолипидные антитела

Выявление антифосфолипидных антител (АФА) проводится в соответствии с рекомендациями Международного Общества по тромбозу и гемостазу, которые были опубликованы в материалах XVI Всемирного конгресса по тромбозу и гемостазу (Флоренция, Италия, июль 1997 г.) и в материалах XV Международного конгресса по тромбозу (Анталья, Турция, октябрь, 1998 г.). Представленные диагностические критерии стали использоваться для диагностики АФС на базах кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья им. Н. Ф. Филатова

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

Антифосфолипидные антитела являются гетерогенной группой аутоантител, которые впервые были описаны как антитела к отрицательно заряженным фосфолипидам, например, кардиолипин. При дальнейшем изучении антител выяснилось, что они являются антителами против комплексов, состоящих из фосфолипидов и фосфолипидсвязанных белков, т.е. протеинкофакторов. Этими белками-кофакторами являются β 2- гликопротеин I, протромбин, аннексин V, протеин C, протеин S, тромбомодулин, высоко- и низкомолекулярные кининогены. Список белков-кофакторов постоянно увеличивается. Присутствие кофактора β 2-гликопротеина I повышает связь между антителами и фосфолипидами, по этой причине стандартные ИФА (ELISA) тесты в большинстве случаев покрыты смесью фосфолипидов и β 2-гликопротеина I. В нашем исследовании мы определяли антитела ИФА (ELISA) к белкам-кофакторам: кардиолипину, β 2-гликопротеину I, протромбину и аннексину V. Определение профиля антифосфолипидных антител значительно повышает чувствительность и специфичность диагностики АФС по сравнению с определением только антикардиолипиновых антител. Средние титры варьируют от 20 до 40 GPIU/ml, а высокие титры более 40 GPIU/ml.

Волчаночный антикоагулянт

Важное место в диагностике АФС занимает выявление циркуляции волчаночного антикоагулянта (ВА). Определение ВА основано на удлинении времени свертывания с использованием яда гадюки Рассела (Stago, Франция, Anthos 2020 Биохром Лтд).

Определение волчаночного антикоагулянта (ВА) включает 3 этапа: на первом этапе проводился скрининг-тесты, далее коррекционная проба подтверждающая, третий этап состоял из пробы с фосфолипидами. На первом этапе скрининг включал в себя определение АЧТВ с кремниевым активатором

и низким содержанием фосфолипидов, а также определение времени разведенного яда гадюки Рассела с тромбопластином.

При нормальном значении фосфолипидзависимых тестов скрининговая проба на выявление волчаночного антикоагулянта считалась отрицательной. Удлинение одного или нескольких скрининговых тестов свидетельствовало о необходимости проведения коррекционной пробы.

Второй этап - это проведение коррекционной пробы, которая осуществлялась за счет смешивания исследуемой плазмы с нормальной плазмой для исключения дефицита факторов свертывания крови.

Удлинение фосфолипид-зависимых тестов после добавления нормальной плазмы свидетельствовало о необходимости проведения подтверждающих тестов для исключения циркуляции ингибиторов фосфолипидов.

Таким образом, третий этап – это проведение подтверждающей пробы, при которой к исследуемой плазме добавляются гексагональные фосфолипиды. Укорочение АЧТВ подтверждает диагноз антифосфолипидного синдром. Удлинение АЧТВ требует проведения следующего этапа диагностики ВА.

Четвертый этап – это дифференциальная диагностика дефицитов факторов свертывания, наличия других специфических ингибиторов или антикоагулянтов.

Поэтапное выполнение диагностики ВА является необходимым для правильной интерпретации полученных результатов обследования. Постановка диагноза лишь на основании удлинения АЧТВ ошибочна. Удлинение времени свертывания возможно не только при циркуляции в крови ВА, но и при циркуляции других ингибиторов свертывания или при приеме пациентов антикоагулянтов, при дефиците факторов свертывания VIII, IX, X, XI, XII, фактора Виллебранда, дефиците предшественника факторов свертывания – витамине К, коагулопатии потребления. Не исключены другие причины вследствие нарушения всасывания питательных веществ и микронутриентов в тонком кишечнике, при длительном приеме антибиотиков,

нарушении оттока желчи в 12-ную кишку с развитием механической желтухи, при повышенном фибринолизе.

В тесте с разведенным тромбопластином может наблюдаться удлинение протромбинового времени в связи с приемом препаратов из группы прямых и непрямых антикоагулянтов, дефиците фактора VII и дефиците витамина К.

Определение фермента ADAMTS-13

Исследование на определение фермента ADAMTS-13 (концентрация, активность, ингибитор) проводилось на приборе Anthos 2020 BiohromLtd., Великобритания.

Выявление генетических тромбофилий высокого тромбогенного риска, и полиморфизмов тромбогенного риска.

Молекулярный анализ генетических дефектов гемостаза выполнялась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Этапы проведения генетического анализа на выявление наследственных дефектов системы гемостаза включают в себя:

1. выделение геномной ДНК из крови пациента;
2. амплификация или удвоение ДНК;
3. рестрикционный анализ ДНК (рестрикция).

На первом этапе производят выделение или высвобождение ДНК из ядра клеток. Чтобы содержимое клетки вышло в раствор, первоначально необходимо разрушить мембраны клеток и клеточных ядер. Затем полученную в растворе ДНК необходимо освободить от белков, связанных с ней и следует инактивировать ферменты ДНК-азы. Далее ДНК центрифугируют, отделяют от примесей и растворяют в буфере для хранения.

На втором этапе ПЦР диагностики генетических дефектов в специальных приборах (амплификаторах) производят воспроизведение или амплификацию (увеличение числа копий) выбранных фрагментов ДНК. Полученную на первом этапе молекулу ДНК нагревают. После нагревания она распадается с образованием двух нитей. К смеси ДНК добавляют праймеры, после чего смесь праймером и нитей ДНК охлаждают. В результате при

наличии исследуемого гена в смеси ДНК праймеры связываются с комплементарными участками. Затем добавляют фермент ДНК-полимеразу и нуклеотиды. При условии комплементарности ДНК гена и праймера нуклеотиды присоединяются к концам праймеров и синтезируются новые две копии гена. Далее – цикл повторяется, и количество ДНК гена будет каждый раз увеличиваться в два раза.

Затем выделенный фрагмент ДНК расщепляют ферментом рестриктазой. Рестриктазы разрезают молекулу ДНК в определенных участках с палиндромной последовательностью. Выделенные фрагменты ДНК разделяют специальным гель-электрофорезом, а интересующий участок обнаруживают при помощи генного зонда.

Если в одном из оснований с палиндромной последовательностью наблюдается мутация, то рестриктазы не в состоянии расщеплять этот участок. Или же в результате мутаций образуются новые фрагменты ДНК, чувствительные к рестриктазе.

Мутация 1691G/A в гене фактора V Лейден

Замена гуанина на аденин в положении 1691 в гене фактора V (1691G/A) приводит к образованию мутации фактора V. Это приводит к замещению аргинина на глутамин в позиции 506, в участке, где фактор расщепляется протеином C. В результате мутантный фактор V становится нечувствительным к антикоагулянтному действию протеина C. Мутантный ген приводит к развитию так называемой резистентности к протеину C и является мощным протромбогенным фактором. Риск тромбозов у носителей генотипов G/A и A/A повышается в 7 раз, а на фоне беременности или приема гормональных препаратов в десятки раз. При ПЦР диагностике амплификации подвергается именно этот участок, в котором произошли изменения вследствие мутации. Мутантная ДНК и ДНК нормального гена различаются по своей «способности» расщепляться ферментом рестриктазой. При мутации Лейдена нарушается сайт рестрикции для данного фермента. Поэтому помимо амплификации мутированного участка гена ДНК, производят последующую

обработку амплификата специальной рестриктазой MspI. Производят инкубированию с рестриктазой MspI. При отсутствии мутации в гене после инкубации с MspI во время электрофореза под действием фермента образуются две низкомолекулярные полосы. Полная устойчивость фрагмента ДНК к MspI свидетельствует о присутствии в исследуемом ДНК гомозиготной формы мутации. В то время, как частичная устойчивость свидетельствует о наличии гетерозиготной формы мутации.

Мутация G20210A в гене протромбина

Замена гуанина на аденин в положении 20210 в концевой нетранслируемой части гена фактора II (G20210A) приводит к образованию мутации в гене протромбина (фактор II). Это не приводит к изменению последовательности расположения аминокислота в цепи протромбина, но значительно повышает стабильность м-РНК протромбина и приводит к увеличению концентрации протромбина на 30%. Это второй по значимости генетический дефект, предрасполагающий к тромбозам. Патологическими являются генотипы GA, AA, которые являются факторами риска тромботических и акушерских осложнений. При ПЦР диагностике производят инкубацию со специфической рестриктазой TaqI. Устойчивость к TaqI свидетельствует о наличии гомозиготной мутации. Частичное расщепление означает гетерозиготную форму. Расщепление инкубированного фрагмента говорит об отсутствии мутированного гена.

Выявление полиморфизмов в системе фибринолиза

Замена гуанина на аденин в позиции -455G/A в гене фибриногена приводит к образованию полиморфизма в гене фибриногена, сопровождающимся незначительным повышением фибриногена. Под действием тромбина фибриноген (фактор I) превращается в фибрин с образованием тромба. Аллель фибриногена 455G/A сопровождается повышенной экспрессией гена, увеличением синтеза фибриногена и является

хорошо известным фактором риска тромбозов. Патологическими являются гомозиготный мутантный аллель 455A/A и гетерозиготный аллель 455G/A.

Ингибитор активации плазминогена 1-го типа (PAI-I) является представителем семейства серпинов – ингибиторов сериновой протеазы. Ген SERPINE1 кодирует белок PAI-1, который подавляет действие тканевого активатора плазминогена и урокиназного типа. Активаторы плазминогена активируют превращение плазминогена в плазмин для осуществления процесса фибринолиза. Полиморфизм 5G(-675)4G в гене SERPINE1 (PAI-1) обусловлен изменением количества повторов гуанина в позиции -675 (промоторная область гена). Нормальный аллель гена – 5G/5G, гетерозиготная форма – 4G/5G, гомозиготная форма 4G/4G. Изменение повторов в гене приводит к повышению уровня PAI-I, что ухудшает растворение сгустков и снижает фибринолитическую способность крови.

Фактор XIII ответственен за стабилизацию кровяного сгустка, способствуя сшиванию мономеров фибрина. Замена гуанина на тимин в позиции 103 в гене F13 (G103T) меняет биохимические свойства фактора и приводит к замене аминокислоты валина на лейцин в положении 34. Это влияет на способность F13 сшивать молекулы фибрина, в результате чего фибриновые нити становятся более тонкими и менее прочными. Полиморфизм гена также приводит к ускорению процесса фибринолиза. Существуют следующие варианты генотипов: T/T – гомозиготная форма, G/T – гетерозиготная форма. Мутация в гене F13 в некоторых случаях имеет протективный эффект – снижает риск развития тромбозов. С другой стороны, повышает риск развития кровотечения (геморрагический инсульт, кровоизлияние в сустав, кровотечения).

Нарушения в системе фибринолиза, вызываемые вышеперечисленными мутациями и полиморфизмами могут приводить к нарушению процесса имплантации плода, образованию внутриматочных гематом и невынашиванию беременности.

Выявление полиморфизмов в системе тромбоцитарных рецепторов

Полиморфизм 807C>T в гене ITGB1 тромбоцитарного рецептора к коллагену влияет на адгезивные свойства рецепторов тромбоцитов и приводит к повышению скорости адгезии тромбоцитов к сосудистой стенке и является независимым фактором риска тромбозов. В мутированном гене происходит замена цитозина (C) на тимин (T) в позиции 807. Патологическими являются варианты генотипов C/T и T/T (наличие T-аллеля) (C807T C>T или T>T гена GP1a). C/C является нейтральным аллелем.

Ген ITGB3 кодирует белок – интегрин В3 (мембранный гликопротеин, тромбоцитарный рецептор к фибриногену). Замена тимина (T) на цитозин (C) в участке 1565 приводит к формированию полиморфизма T1565C. Это меняет свойства белка GPIIb, в котором лейцин заменяется на пролин в позиции 59. Носители полиморфизма обладают повышенной агрегацией тромбоцитов, что является повышенным риском тромбообразования. Нейтральным аллелем является вариант T/T, гетерозиготной формой – T/C, гомозиготной формой – C/C.

Диагноз тромбофилии ставится на основании выявления следующих параметров:

- мутация фактора V Лейден
- мутация гена протромбина G20210A
- АФС
- Дефицит естественных антикоагулянтов антитромбина, протеинов S и C.

Диагноз АФС (антифосфолипидного синдрома) ставится на основании клинических и лабораторных критериев.

Клиническими критериями АФС являются сосудистые события (венозный или артериальный тромбоз) и акушерские осложнения (гибель морфологически нормального плода более 10 недель беременности, преждевременные роды до 34 недель, преэклампсия тяжелая форма, фетоплацентарная недостаточность, ≥ 3 выкидышей до 10 недель при отсутствии гормональных и анатомических причин, хромосомных аномалий).

В лабораторные критерии входит определение антител к кардиолипину, к бета2-гликопротеину I и циркуляции волчаночного антикоагулянта.

Выявление генетической формы тромбофилии проводилось только один раз. Выявление АФА повторно проводилось по показаниям, например, для оценки эффективности проводимой терапии, при ухудшении состояния матери и плода, при прогрессировании отслойки хориона на ранних сроках и при появлении симптомов, позволяющих заподозрить ПОНРП на более поздних сроках беременности и при преэклампсии. У пациенток с впервые выявленным АФС так же проводилось повторное определение АФА для подтверждения диагноза.

Плазменно-коагуляционное звено системы гемостаза

В процессе свертывания крови условно можно выделить 3 стадии (рисунок 12): 1) последовательность нескольких реакций с образованием протромбиназы или протромбинового комплекса (факторы Ха, Va, 3 фактор тромбоцитов (фосфолипиды), ионы кальция Ca^{2+}); 2) образование тромбина из протромбина под влиянием протромбиназы; 3) образование фибрина из фибриногена под действием тромбина. Затем происходит стабилизация фибрина под влиянием фактора XIII.

На первом этапе повреждение сосудистой стенки приводит к выбросу большого количества тканевого фактора, который является кофактором VII фактора свертывания и отражает внешний путь свертывания. Активированный фактор VIIa вызывает активацию X фактора свертывания, который, в свою очередь, запускает дальнейший каскад тромбообразования. Внешний путь свертывания короткий, происходит намного быстрее и является, своего рода, «скорой помощью» при кровотечении.

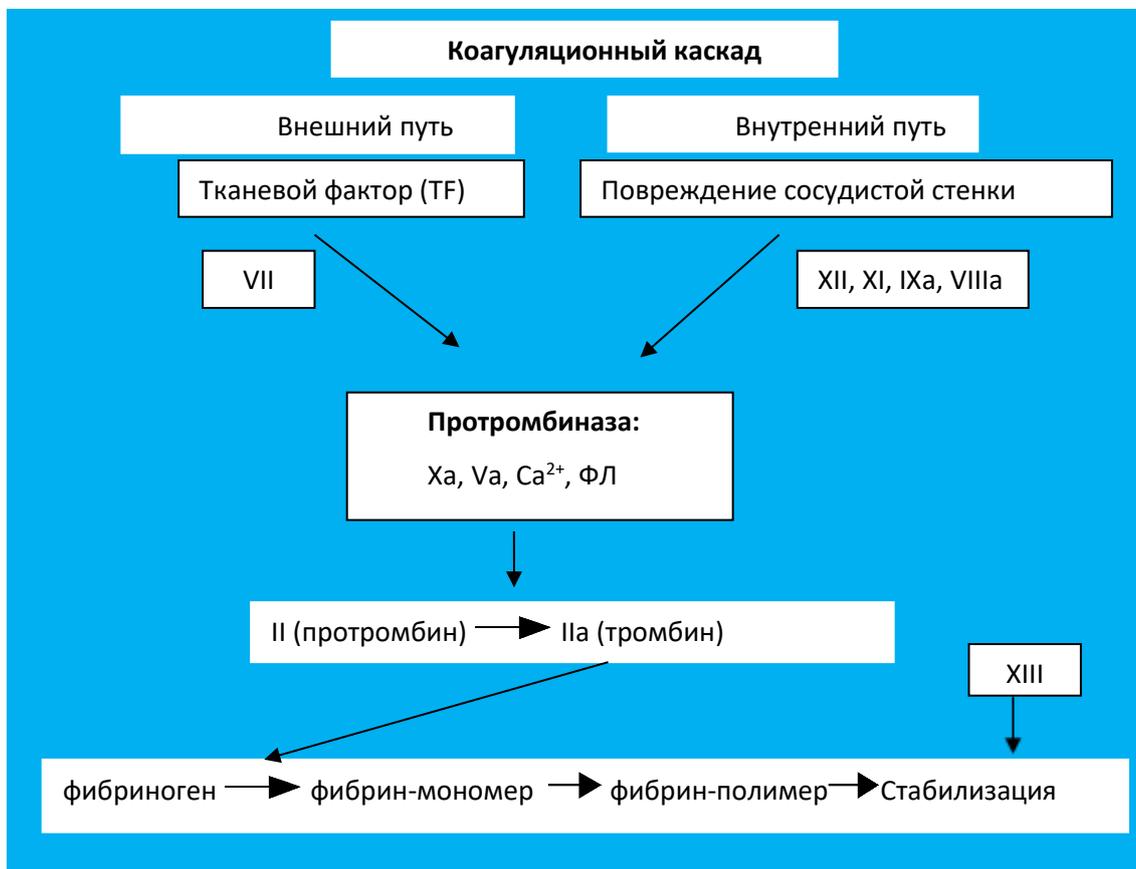


Рисунок 12. Коагуляционный каскад свертывания крови

Внутренний каскад свертывания запускается с активации XII фактора, который, в свою очередь, активировывает XI фактор. И далее в присутствии ионов кальция XIa фактор активировывает IX фактор. Комплекс, состоящий из IXa, Va, VIIIa факторов (внутренний путь) и/или VIIa + TF (внешний путь) активировывает X фактор с образованием протромбиназного комплекса или протромбиназы (Xa, Va, ионы кальция и 3 фактор тромбоцитов – фосфолипиды).

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), отражает активность факторов внутреннего пути свертывания (кроме fVII и fVIII) и является широко распространенным скрининг-тестом (Stago, Франция), который позволяет диагностировать многие заболевания. Удлинение АЧТВ наблюдается при циркуляции волчаночного антикоагулянта и антифосфолипидных антител, при дефиците некоторых факторов свертывания (XII, XI, X, IX, VIII, V, II или фибриногена) и гемофилии, болезни Виллебранда, при дефиците витамина К, заболеваниях печени, приеме антикоагулянтов, при острой стадии ДВС-синдрома. Укорочение АЧТВ может

свидетельствовать о повышенном риске тромбообразования начальной стадии ДВС-синдрома или редких наследственных заболеваниях.

Протромбиновое время (ПВ) и протромбиновый индекс (ПИ) являются другим важным скринговым тестом, который отражает внешний путь свертывания (VII фактор). Удлинение ПВ свидетельствует о гипокоагуляции и возможном дефиците фактора VII. Кроме того, оно наблюдается при приеме некоторых препаратов (антикоагулянты), заболеваниях печени, недостаточности витамина К и подострой и острой стадии ДВС-синдрома. Укорочение ПВ указывает на повышенный риск тромбообразования и наблюдается при некоторых тромбофилических состояниях.

Всем женщинам с кровотечением и ретрохориальными гематомами проводилось определение фибриногена. Фибриноген – первый фактор свертывания, который под влиянием тромбина превращается сначала в мономеры фибрина. Мономеры сшиваются в растворимый полимер фибрина (РКМФ), который под влиянием фибринстабилизирующего фактора XIII переходит в нерастворимые комплексы фибрина. Уровень фибриногена повышается не только при повышенной активации свертывающей системы, но при острой фазе воспалительного процесса (белок острой фазы). Кроме того, уровень фибриногена повышается в норме при физиологической беременности, составляя в 3 триместре 6-7 г/л. Снижение уровня фибриногена (<1,8 г/л) может быть причиной кровотечения. Повышение его уровня свидетельствует о риске тромбообразования и остром воспалительном процессе.

Определение Д-димера

Продукт распада фибрина или Д-димер образуется при разложении фибринового сгустка и является маркером фибринолиза. Плазмин вызывает расщепление фибринового сгустка с образованием различных фрагментов. Эти фрагменты расщепления фибриногена и фибрина и называют продуктами деградации фибриногена/фибрина (ПДФ). В процессе фибринолиза образуются гетерогенные фрагменты фибрина – продукты фибрина, растворимые продукты распада фибриногена и продукты

нестабилизированного фибрина. Д-димер образуется в результате полного распада сгустка крови. «Д» означает два идентичных домена D фибринового сгустка. Д-димер является критерием исключения венозных тромбоемболических осложнений. Однако его значение во время беременности преувеличено, так происходит постепенный рост концентрации Д-димера с увеличением срока беременности. Д-димер во время беременности служит хорошим прогностическим маркером эффективности антикоагулянтной терапии. В нашем исследовании мы проводили латексное определение Д-димера (Dimertest, Agen, Australia).

Исследование тромбоцитарной функции

Внутренний и внешний пути свертывания крови связаны между собой и с тромбоцитами. Тромбоциты участвуют в формировании первичного тромба и этот процесс активации тромбоцитов можно условно разделить на 4 этапа – адгезия, агрегация, уплотнение и секреция. В неактивированном виде тромбоциты не прилипают к стенке сосуда. При травмировании сосудистой стенки происходит выброс активных веществ, располагающихся субэндотелиально. Одним из таких веществ является коллаген, с которым происходит адгезия тромбоцитов и формирование первичного тромба. Этот процесс инициируется фактором Виллебранда. Во время активации тромбоциты меняют свою форму из дисковидной на сферическую, выбрасывают отростки-псевдоподии и приобретают способность приклеиваться как к сосудистой стенке, так и друг другу (агрегация тромбоцитов). Образующаяся тромбоцитарная пробка из 3-20 склеенных тромбоцитов быстро заполняет просвет сосудов мелкого калибра и обеспечивает первичный гемостаз. Нарушение функции тромбоцитов может сопровождаться кровотечением. Поэтому всем пациенткам с внутриматочными гематомами проводилась оценка и тромбоцитарного звена гемостаза.

Выявление уровня АТ III и протеина С – уровень антитромбина III и протеина С определяют методом синтетического хромогенного выявления

субстрата на спектрофотометре у которого длина волны составляет 405 нм, аппаратом ST 88 Diagnostica Stago (Франция).

Определение активности VII, VIII, IX, XI факторов свертывания крови и фактора Виллебранда

Было проведено исследование на определение активности VII, VIII, IX, XI факторов свертывания крови и фактора Виллебранда с помощью дефицитной по данному фактору плазмы на анализаторе Severon Alpha (Technoclone GmbH, Австрия)

Выявление микрофлоры методом ПЦР диагностики.

Методом ПЦР была проведена комплексная оценка микрофлоры беременных, амплификатором - Терцик, ДНК технология, Россия.

Исследование на выявление микрофлоры в бактериологическом посеве.

Материал (выделения из заднего свода влагалища) помещают в специальную питательную среду. При необходимости жидкие среды могут заменяться на твердые среды, что позволяет проводить более точную идентификацию колоний бактерий. Далее помещаются в термостат, где создаются соответствующие условия для роста и размножения патогенных возбудителей. Имеют значение показатели влажности воздуха, температуры, освещения. Далее идет подкрашивание материала различными реагентами для лучшего осмотра и дальнейшего анализа. Оцениваются выросшие колонии по плотности, форме, расцветке и по химическому составу.

2.3 Статистическая обработка данных

Показатели в группах представлены с помощью методов описательной статистики.

Описание количественных признаков, соответствующих нормальному распределению, представлено в виде среднего значения \pm стандартное квадратичное отклонение; признаки, отличающиеся от нормального

распределения – в виде медианы, минимального и максимального значения. Качественные признаки представлены в виде долей - %, абсолютного числа. Выбор статистического критерия оценки зависел от вида распределения данных и выполнения условия равенства дисперсий. Сравнительный анализ качественных переменных проводили с помощью критерия Хи-квадрат и точного двустороннего критерия Фишера. Сравнение пропорций в группах проводили методом z-критерия.

Все виды статистического анализа в исследовании проводили исходя из положения, что статистически значимыми считаются различия при $p < 0,05$. При описании и тестировании данных использовали двусторонние 95% доверительные интервалы.

Отсутствующие, не подлежащие анализу, и сомнительные данные не замещались, и не учитывались в рамках статистического анализа результатов.

Статистический анализ выполняли с использованием стандартного программного пакета SPSS версии 22.0 (IBM SPSS Statistics, USA). Все статистические методы использовали без каких-либо дополнительных к стандартным процедурам корректировок.

Глава 3. Результаты

3.1 Характеристика пациенток с отслойкой хориона

Было обследовано 85 женщин, при первичном обращении у которых была диагностирована ретрохориальная гематома. Срок беременности в исследуемой группе варьировал от 5 до 12 недель. Причиной обращения к врачу был отягощенный акушерский анамнез, кровянистые выделения из влагалища, тянущие боли внизу живота или плановый визит к врачу, во время которого гематома являлась ультразвуковой находкой. Женщины находились в репродуктивном возрасте от 22 до 37 лет.

Все обратившиеся пациентки с отслойкой хориона (n=85) были разделены на две группы. I группа (n=45) пациентки с ретрохориальной гематомой и отягощенным акушерским анамнезом (неразвивающаяся беременность, самопроизвольный выкидыш на ранних сроках беременности, антенатальная гибель плода, маловодие, многоводие, задержка роста плода, преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты). II группа (n=40) – пациентки, у которых ретрохориальная гематома была диагностирована в I триместре данной беременности и без отягощенного акушерского анамнеза.

Контрольную группу составили 85 пациенток с физиологическим течением беременности и неотягощенным акушерским, гинекологическим и тромботическим анамнезом.

Из исследования были исключены пациентки с наличием экстрагенитальной патологии у матери, которая является противопоказанием для сохранения беременности, аномалиями развития эмбриона, пациентки с наличием противопоказаний к применяемой медикаментозной терапии и при отказе пациентки от дальнейшего участия в исследовании.

3.2 Результаты клинического обследования пациенток с ретрохориальной гематомы

При клиническом обследовании пациенток были проведена оценка состояния менструальной/репродуктивной функции, соматический и гинекологический анамнезы.

Возраст наступления менархе у пациенток с отслойкой хориона составил от 13,1 до 14,2 лет и 12,2 до 13,2 лет в контрольной группе. Длительность менструального цикла составила 25-31 дней, в контрольной группе 28-31 дней. Длительность менструации составила 4-8 дней, в контрольной группе 5-7 дней. Возраст начала половой жизни в основной группе составил 16-19 лет в контрольной группе 17-20 лет. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика менструальной функции в исследуемых группах.

Параметры менструальной функции	Пациентки с РГ (n=85)	Контрольная группа (n=85)
Менархе (лет)	13,1 - 14,2	12,2 - 12,2
Менструальный цикл (дни)	25-31	28-31
Кровянистые выделения (дни)	4-8	5-7
Половая жизнь (лет)	16-19	17-20

В контрольной группе исследуемые женщины были практически здоровы. В группе пациенток с отслойкой хориона (n=85) встречались следующие заболевания: варикозная болезнь была диагностирована у 11 (12,9%) пациенток, хронический пиелонефрит - у 3 (3,5%), ожирение - у 6 (7,05%), анемия - у 21 (24,7%), гастрит - у 5 (5,8%). Из заболеваний щитовидной железы встречались: аутоимунный тиреодит Хашимото - у 2 (2,3%) пациенток и субклинический гипотиреоз - у 3 (3,5%) пациенток. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2. Соматический анамнез у пациенток с ретрохориальной гематомой и женщин контрольной группы.

Соматический анамнез	Пациентки РГ (n=85)	Контрольная группа (n=85)	Р
варикозная болезнь	11 (12,9%)	2 (2,3%)	0,001
пиелонефрит	3 (3,5%)	1 (1,1%)	0,297
Повышение ИМТ	5 (5,8%)	4 (4,7%)	0,301
Снижение Нв	19 (22,3%)	2 (2,3%)	<0,001
гастрит	5 (5,8%)	0 (0%)	0,024
аутоимунный тиреодит Хашимото	2 (2,3%)	0 (0%)	0,160
Субклинический гипотиреоз	3 (3,5%)	0 (0%)	0,082

Из гинекологического анамнеза у пациенток с ретрохориальной гематомой (n=85) встречались следующие заболевания: хронический эндометрит у 8 (9,41%) пациенток, эктопия шейки матки у 2 (2,3%) пациенток, аденомиоз у 6 (7,0%) пациенток, миома матки у 3 (3,5%) пациенток и нарушение биоценоза влагалища (бактериальный вагиноз, кольпит, кандидоз и тд.) у 41 (48,2%) пациенток. Цитомегаловирусная инфекция была обнаружена у 9 (10,5%), вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа - у 21 (24,7%). Так же встречалось бесплодие в анамнезе у 26 (30,5%) пациенток (таблица 3).

Таблица 3. Гинекологический анамнез пациенток с ретрохориальной гематомой и здоровых беременных.

Гинекологический анамнез	Пациентки с РГ (n=85)	Контрольная группа (n=85)	Р
хронический эндометрит	8 (9,41%)	2 (2,3%)	0,048
эктопия ш\м	2 (2,3%)	1 (1,2%)	0,585
Эндомертиоз	6 (7,0%)	2 (2,3%)	0,146
миома	3 (3,5%)	3 (3,5%)	<0,999

нарушение биоценоза влагалища	41 (48,2%)	6 (7,0%)	<0,001
Цитомегаловирусная инфекция IgG	9 (10,5%)	3 (3,5%)	0,074
Вирус простого герпеса 1-го и 2-го IgG	21 (24,7%)	5 (5,8%)	<0,001
Бесплодие в анамнезе	26 (30,5%)	3 (3,5%)	<0,001

Особое внимание уделялось изучению семейного тромботического анамнеза (наличие инфаркта, инсульта и тромбоза до 55 лет у родственников первой линии). Из 85 пациенток с ретрохориальной гематомой он был отягощен у 15 (17,6 %).

3.1 Клиническая картина пациенток с ретрохориальной гематомой.

Клиническая картина ретрохориальной гематомы может быть скудна, так как она может быть и бессимптомной. У некоторых пациенток наблюдаются тянущие или ноющие боли внизу живота и кровянистые выделения из половых путей. Симптомы могут носить и сочетанный характер. При наличии ретрохориальной гематомы шейка матки не укорачивается, внутренний зев закрыт. В некоторых случаях может наблюдаться гипертонус миометрия. Ретрохориальная гематома не увеличивает размеры матки, и они соответствуют сроку беременности. У всех – 85 пациенток при первичном обращении была зафиксирована ретрохориальная гематома. Причиной обращения к врачу был отягощенный акушерский анамнез или кровянистые выделения из половых путей.

В исследуемых группах у 64 (75,2%) женщин отслойка плодного яйца при ультразвуковом исследовании диагностировалась на фоне отсутствия клинических проявлений. У 12 (14,1%) женщин наблюдались тянущие боли внизу живота, у 26 (30,5%) присутствовали кровянистые выделения из половых путей и у 12 (14,1%) пациенток наблюдалось сочетание

симптоматики. Клиническая картина отдельно по группам представлена в таблице 4.

Таблица 4. Клинические проявления ретрохориальной гематомы при поступлении.

Клиническая картина	Пациентки с РГ (n=85)		P
	группа I (n=45)	группа II (n=40)	
Бессимптомное течение	29 (64,4%)	35 (87,5%)	0,014
Боли внизу живота	7 (15,5%)	5 (12,5%)	0,692
Кровянистые выделения из влагалища	11 (24,4%)	15 (37,5%)	0,191
Сочетание симптоматики	5 (11,1%)	7 (17,5%)	0,398

3.4 Диагностика

УЗИ является основным методом диагностики для пациенток с ретрохориальной гематомой. Ультразвуковым признаком ретрохориальной гематомы является отслойка хориона от стенок матки. При УЗИ исследовании по периферии плодного яйца визуализируется гипоэхогенный («свежая» гематома) или гиперэхогенный (гематома в стадии стабилизации и регресса) участок между децидуальной оболочкой и хорионом. При ультразвуковом исследовании определяли локализацию, объем и структуру гематомы. Срок беременности в исследуемых группах варьировал от 5 до 12 недель. У 24 (28,2%) пациенток ретрохориальная гематома наблюдалась по задней стенке, у 16 (18,8%) по передней стенке и у 45 (52,9%) в области внутреннего зева. Ни в одном случае ретрохориальная гематома не наблюдалась в дне матки. У 31 (36,4%) пациентки при УЗИ исследовании наблюдала угроза прерывания беременности (таблица 5).

Таблица 5. Расположение ретрохориальной гематомы в полости матки

Локализация РГ по УЗИ	Пациентки с РГ (n=85)
В области внутреннего зева	45 (52,9%)
Передняя стенка	16 (18,8%)
Задняя стенка	24 (28,2%)
Дно матки	0%
Гипертонус стенок матки	31 (36,4%)

Диагноз «ретрохориальная гематома» ставился на основании УЗИ и клинического обследования (кровянистые выделения из влагалища, болезненность внизу живота). Дифференциальный диагноз проводился с такими состояниями, как пузырный занос и эктопическая беременность. Дальнейшая тактика ведения беременности определялась по результатам УЗИ.

3.5 Анамнез обследуемых пациенток

Особенностью репродуктивной функции пациенток с РГ I группы (n=45) является повышенная частота неблагоприятных исходов и осложнений беременности в анамнезе. Отягощенный акушерский анамнез I группы (n=45) представлен в таблице 6.

Таблица 6. Неблагоприятные исходы и осложнения беременности в анамнезе у пациенток с РГ I группы (n=45).

Отягощенный акушерский анамнез у пациенток I группы	I группы (n=45)
Одно или более самопроизвольных выкидышей в сроке до 12 недель	12 (26,6%)
неразвивающаяся беременность	24 (53,3%)
антенатальная гибель плода	2 (4,4%)
Многоводие	2 (4,4%)
Маловодие	1 (2,2%)
Задержка роста плода	2 (4,4%)

преждевременный разрыв плодных оболочек	0 (%)
преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	0 (%)

Своевременные роды в анамнезе I группы (n = 45) произошли у 17 пациенток, и составили (37,7%).

По данным из таблицы 6 видно, что у пациенток I группы наблюдалась высокая частота (54,1%) неразвивающейся беременности в анамнезе. С нашей точки зрения это объясняется наличием разных антифосфолипидных антител к: β_2 -гликопротеину, кардиолипину, протромбину, аннексину V, наличием полиморфизмов в системе фибринолиза и тромбоцитарных рецепторов: 675 4G/5G в гене ингибитора активатора плазминогена I (PAI-I), 455G/A полиморфизм в гене бета-цепи фибриногена (FGB), I/D полиморфизм в гене тканевого активатора плазминогена (t-PA), 163 G/T полиморфизм в гене фактора F13, 807C/T полиморфизм в гене гликопротеина GpIa и 1565T/C полиморфизм в гене гликопротеина GpIIIa.

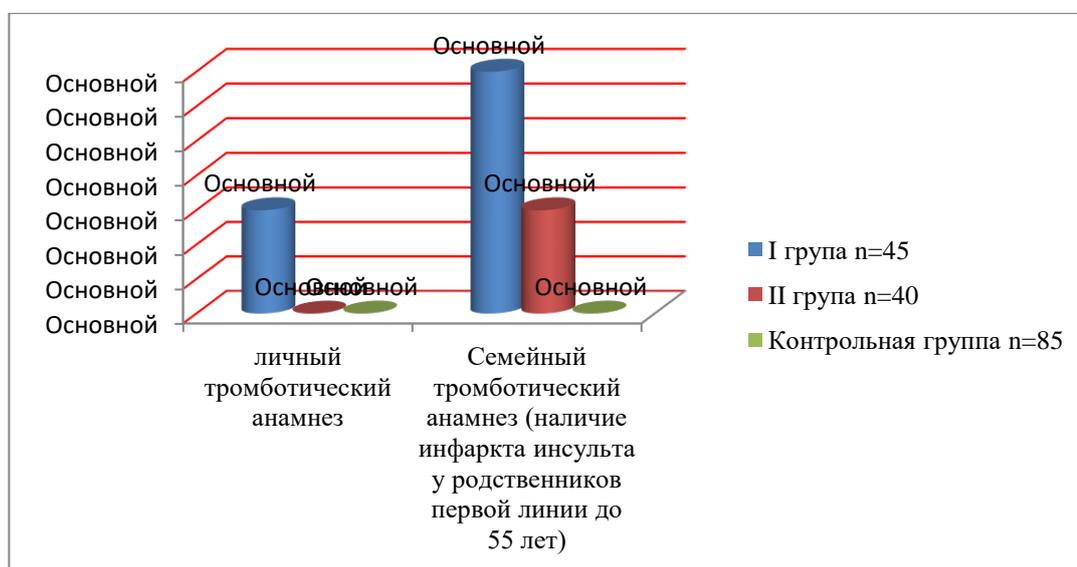
В связи с наследственным характером мутаций высокого тромбогенного риска, пристальное внимание мы уделили анализу семейного тромботического и акушерского анамнеза у женщин с отслойкой хориона. При анализе семейного тромботического анамнеза учитывались тромботические осложнения у родственников первой линии, наличие инфаркта, инсульта и тромбоза до 55 лет. Он был отягощен у 7 (15,5%) пациенток в I группе (n=45) и у 2 (5%) II группе (n=40). В контрольной группе семейный тромботический анамнез был отягощен у 1 пациентки.

Личный тромботический анамнез был отягощен у 3 (6,6%) женщин в I группе (n=45), у одной (2,2%) пациентки тромбоз был ассоциирован с беременностью. Отсутствовал тромботический анамнез в II группе (n=40). (Рис.13)

Рисунок 13. Тромботический анамнез обследованных пациентов

Примечание к рисунку. Личный тромботический анамнез был отягощен у 3 (6,6%) женщин в I группе, отсутствовал тромботический анамнез во II (0%) и контрольных группах (0%). Достоверность различия между I и II группами составила $p=0,098$, между I и контрольной – $p=0,017$, между II и контрольной – $p>0,999$.

Семейный тромботический анамнез был отягощен у 7 (15,5%) пациенток в I группе и у 2 (5%) II группе. В контрольной группе семейный тромботический анамнез был отягощен у 1 (1,17%) пациентки. Достоверность различия между I и II группами составила $p=0,116$, между I и контрольной – $p=0,001$, между II и контрольной – $p=0,192$.



3.6 Частота и спектр генетических мутаций высокого тромбогенного риска, циркуляцию АФА и генетических полиморфизмов у пациенток с ретрохориальной гематомой.

Обследование пациенток на генетическую тромбофилию высокого тромбогенного риска (мутации в генах фактора V Лейден и протромбина FII G20210A) показало, что генетические мутации присутствовали у 16 (35,5%) пациенток I группы и у 8 (20%) женщин II группе (n=40). Из них гомозиготная форма мутации в гене фактора V Лейден наблюдалась в I группе (n=45) у 6 (13,3 %) беременных и в II группе (n=40) – у 2 (5%). Мутация в гене

протромбина FII G20210A встречалась в I группе (n=45) у 10 (22%), в II группе (n=40) - у 6 (15%). Сочетание гетерозиготной формы в генах фактора V Лейден и протромбина FII G20210A в I группе (n=45) - у 3 (6,6%) и в II группе (n=40) - у 1 (2,5%). В контрольной группе, гетерозиготная форма мутации фактора V Лейден была у 1 женщины.

Таблица 7. Частота и спектр пациенток с генетической мутацией высокого тромбогенного риска

Генетическая тромбофилия	I группа (n=45)	II группе (n=40)	Контрольная группа (n=85)	P
Мутация V Лейден (hom.)	6 (13,3 %)	2 (5%)	1 (1,2%)	$P_{12}=0,191$ $P_{13}=0,004$ $P_{23}=0,197$
Мутация в гене протромбина FII G20210A (hom.)	10 (22%)	6 (15%)	0 (%)	$P_{12}=0,409$ $P_{13}<0,001$ $P_{23}<0,001$
Сочетание het. форм мутаций FV и Ft	3 (6,6%)	1 (2,5%)	0 (%)	$P_{12}=0,371$ $P_{13}=0,017$ $P_{23}=0,143$

При обследовании были выявлены и приобретенные формы тромбофилии. Циркуляция антифосфолипидных антител была обнаружена в I группе (n=45) - у 21 (46,6 %) пациенток и II группе (n=40) у 11 (27,5%) пациенток. Из них наиболее часто встречалась циркуляция антител к β_2 -гликопротеину I, в I группе у 13 (28,8%) и во II группе у 6 (15%) пациенток. Антитела к кардиолипину были выявлены в I группе у 4 (8,8 %) и во II группе у 2 (5%), антитела к аннексину V в I группе у 3 (6,6%) и во II группе у 2 (5%) и к протромбину I группе у 2 (4,4%) и во II группе у 1 (2,2%) пациентки. Циркуляция ВА не была выявлена ни у кого из пациентов. В контрольной группе АФА были обнаружены только у 2 (2,3%) пациенток. Таблица 8.

Таблица 8. Частота приобретенной формы тромбофилии.

АФС	I группа (n=45)	II группа (n=40)	Контрольная группа (n=85)	P
Суммарное количество АФА, IgG/IgM	21 (46,6 %)	11 (27,5%)	2 (2,3%)	$P_{12}=0,070$ $P_{13}<0,001$ $P_{23}<0,001$
Антитела к β_2 - гликопротеину, IgG/IgM	13 (28,8%)	6 (15%)	1(1,2%)	$P_{12}=0,127$ $P_{13}<0,001$ $P_{23}=0,002$
Антитела к кардиолипину, IgG/IgM	4 (8,8 %)	2 (5%)	0%	$P_{12}=0,494$ $P_{13}=0,006$ $P_{23}=0,038$
Антитела к аннексину V, IgG/IgM	3 (6,6%)	2 (5%)	1(1,2%)	$P_{12}=0,754$ $P_{13}=0,090$ $P_{23}=0,197$
Антитела к протромбину, IgG/IgM	2 (4,4%)	1 (2,2%)	0%	$P_{12}=0,575$ $P_{13}=0,051$ $P_{23}=0,170$
Волчаночный антикоагулянт	0%	0%	0%	$P_{12}>0,999$ $P_{13}>0,999$ $P_{23}>0,999$

Таким образом, генетические и приобретенные формы тромбофилии достоверно чаще обнаружались у пациенток I группы (n=45) с отягощенным акушерским анамнезом.

В структуре генетических полиморфизмов тромбогенного риска у пациенток с ретрохориальной гематомой преобладали нарушения в системе фибринолиза и тромбоцитарных рецепторов.

Полиморфизм 675 4G/5G в гене PAI-I был выявлен в I группе (n=45) у 21 (46,6 %), из них у 11 (24%) - гомозиготная форма и в II группе (n=40) - у 12 (30%), из них - у 7 (17,5%) - гомозиготная форма.

В I группе 455G/A полиморфизм в гене FGB был выявлен у 12 (26,6 %), из них у 5 (11,1%) - гомозиготная форма. Во II группе - у 5 (11,1%), из них - у 3 (7,5%) гомозиготная форма

В I группе I/D полиморфизм в гене t-PA был выявлен у 8 (17,7 %), из них 3 (6,6%) - гомозиготная форма и во II группе - у 4 (10%), из них 1 (2,5%) гомозиготная форма.

В I группе 163 G/T полиморфизм в гене фактора F13 был выявлен у 8 (17,7%), из них 3 (6,6%) гомозиготная форма и во II группе - у 2 (5%) гетерозиготная форма.

В I группе 807C/T полиморфизм в гене гликопротеина GrIa был выявлен у 13 (28,8 %), из них 8 (17,7%) гомозиготная форма и во II в группе - у 6 (15%), из них – у 1(2,5%) гомозиготная форма.

В I группе 1565T/C полиморфизм в гене гликопротеина GrIIIa был выявлен у 8 (17,7 %), из них 4 (8,8%) - гомозиготная форма. Во II в группе - у 5 (12,5), из них - 1 (2,5%) гомозиготная форма.

Таблица 9. Структура генетических полиморфизмов системы гемостаза низкого тромбогенного риска.

Полиморфизмы генов системы гемостаза	I группа	II группа	Контрольная группа	P
Полиморфизм 675 4G/5G в гене PAI-I гомозигота	11 (24%)	7 (7,5%)	2 (2,3%)	$P_{12}=0,040$ $P_{13}<0,001$ $P_{23}=0,165$
Полиморфизм 675 4G/5Gв гене PAI-I гетерозигота	10 (22,2%)	5 (12,5%)	5 (5,8%)	$P_{12}=0,242$ $P_{13}=0,005$ $P_{23}=0,196$

455G/A пол-м в гене FGB гомозигота	5 11,1%	3 7,5%	0	$P_{12}=0,570$ $P_{13}=0,002$ $P_{23}=0,011$
455G/A пол-м в гене FGB гетерозигота	7 15,5%	2 5%	1 1,17%	$P_{12}=0,116$ $P_{13}=0,001$ $P_{23}=0,192$
I/D пол-м в гене t-PA гомозигота	3 6,6%	1 2,5%	0%	$P_{12}=0,371$ $P_{13}=0,017$ $P_{23}=0,143$
I/D пол-м в гене t-PA гетерозигота	5 11,1%	3 7,5%	2 2,3%	$P_{12}=0,570$ $P_{13}=0,034$ $P_{23}=0,165$
163 G/T пол-м в гене фактора F13 гомозигота	3 6,6%	0%	0%	$P_{12}=0,098$ $P_{13}=0,017$ $P_{23}>0,999$
163 G/T пол-м в гене фактора F13 гетерозигота	5 11,1%	2 5%	3 3,5%	$P_{12}=0,307$ $P_{13}=0,086$ $P_{23}=0,689$
807C/T пол-м в гене гликопротеина GpIa гомозигота	8 17,7%	1 2,5%	1 1,17%	$P_{12}=0,023$ $P_{13}<0,001$ $P_{23}=0,580$
807C/T пол-м в гене гликопротеина GpIa гетерозигота	5 11,1%	5 12,5%	2 2,3%	$P_{12}=0,842$ $P_{13}=0,034$ $P_{23}=0,020$
1565T/C пол-м в гене гликопротеина GpIIIa гомозигота	4 8,8%	1 2,5%	1 1,17%	$P_{12}=0,216$ $P_{13}=0,031$ $P_{23}=0,580$

1565T/C пол-м в гене гликопротеина GpIIa гетерозигота	4 8,8%	4 10%	1 1,17%	$P_{12}=0,850$ $P_{13}=0,031$ $P_{23}=0,019$
---	-----------	----------	------------	--

3.7 Металлопротеиназа ADAMTS-13 и ретрохориальная гематома.

В I группе (n=45) - у 8 (17,7 %) и II группе (n=40) - у 5 (12,5%) пациенток была обнаружена циркуляция ингибитора ADAMTS-13. Концентрация и активность ADAMTS-13 в крови в I группе (n=45) и в II группе (n=40) были в пределах нормы (рис.14). В контрольной группе не обнаружено. (Рис.13)

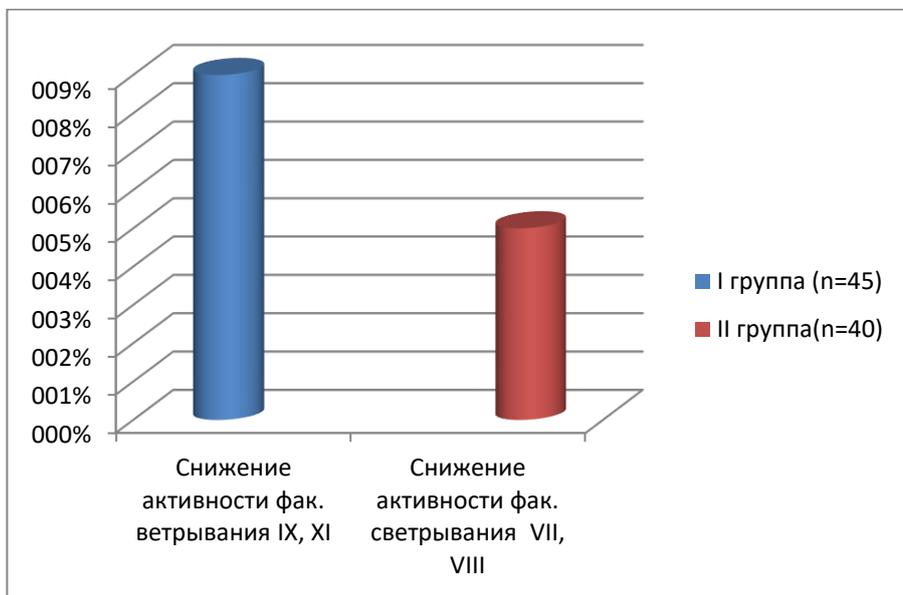
Рисунок 14. Частота ADAMTS-13 в группе исследуемых женщин.



3.8 Частота снижения факторов свертывания у пациенток с ретрохориальной гематомой

У 4 (8,8%) в I группе (n=45) женщин диагностировали снижение активности факторов свертывания IX, XI, из них у одной (2,2%) в анамнезе были аномальные маточные кровотечения. У 2 (5 %) в II группе (n=40) пациенток выявлено снижение активности VII и VIII факторов свертывания. (Рис.15)

Рисунок 15. Снижение активности факторов свертывания у пациенток с ретрохориальной гематомой.



3.9 Частота бактериально-вирусной инфекции в обследуемых группах.

Пациенткам в I группе (n=45) и II группе (n=40) проведено бактериоскопическое исследование содержимого заднего свода влагалища и цервикального канала шейки матки на следующие виды возбудителей: *Bacteria spp* (снижение количества менее 10^3 степени), *Lactobacillus spp* (снижение количества менее 10^3 степени), *Ureaplasma Urealitica*, *Ureaplasma parvum* (повышение титров более 10^7 степени), *Mycoplasma hominis*, *Chlamidia trachomatis*, ВПЧ высокого онкогенного риска.

Бактериологическое исследование содержимого влагалища позволило выделить условно-патогенную флору - *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp*, *Streptococcus agalactia*, *Enterobacteriaceae*, *Klebsiella* и гонорея. В пробе из цервикального канала методом ПЦР было сделано определение ДНК антител к возбудителям *Cytomegalovirus*, ДНК *Papillomavirus*, ДНК *Herpes Simplex virus 1/2* типов.

Нарушение биоценоза влагалища в I группе (n=45) было диагностировано у 24 (53,3%) пациенток с ретрохориальной гематомой. Преобладала неспецифическая аэробная флора. У 14 (31,1%) пациенток с ретрохориальными гематомами в посевах был выделен гемолитический стрептококк группы Б (*Streptococcus agalactia*), высокие титры. *Enterobacter*

aerogenes были обнаружены у 6 (13,3 %) пациенток, *Gardnerella vaginalis* – у 13 (28,8%), *Candida albicans* – у 22 (48,8%), *Ureaplasma Urealyticum* – у 11 (24,4%) и *Ureaplasmaparvum* у 6 (13,3%). Также были обнаружены *Chlamydia trachomatis* - у 6 (13,3%), *Klebsiella* и *Neisseria* гонорея - у 2 (4,4%) пациенток. (Рис.16)

Во II группе (n=40) гемолитический стрептококк группы Б (*Streptococcus agalactia*) были обнаружены у 7 (17,5%), *Enterobacter aerogenes* – у 2 (5 %) пациенток, *Gardnerella vaginalis* – у 6 (15 %), *Candida albicans* – у 19 (47,5 %), *Ureaplasma Urealyticum* – у 6 (15 %) и *Ureaplasmaparvum* 2 (5%), *Chlamydia trachomatis* у 1 (2,5%), *Klebsiella* и гонорея не обнаружены. (Рис.17)

Рисунок 16. Нарушение биоценоза влагалища в I группе (n=45).

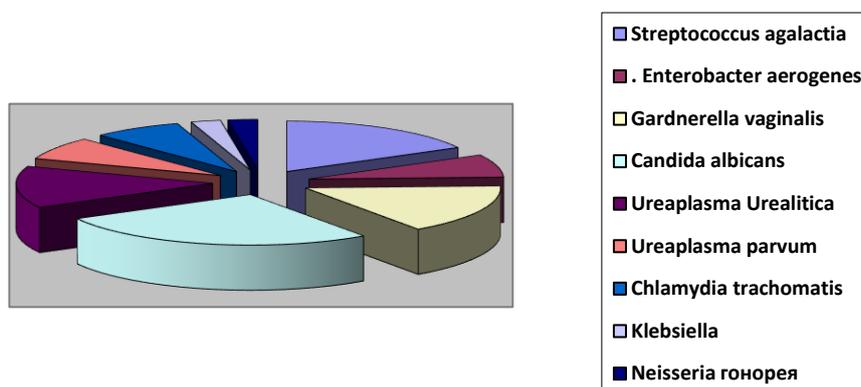


Рисунок 17. Нарушение биоценоза влагалища в II группе (n=40).

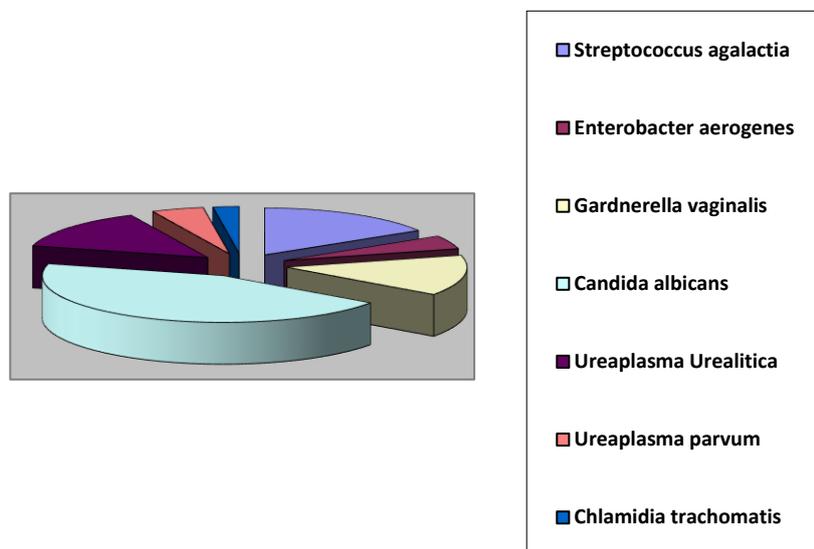


Таблица 10. Сравнение результатов бактериологического исследования выделений из заднего свода влагалища у пациенток с ретрохориальной гематомой и контрольной группы.

Возбудители	I группа (n=45)	II группа (n=40)	Контрольная группа (n=85)	P
Bacteria spp	6 (13,3%)	4 (10%)	3 (3,5%)	$P_{12}=0,637$ $P_{13}=0,036$ $P_{23}=0,140$
Lactobacillus spp	8 (17,7%)	7 (17,5%)	2 (2,3%)	$P_{12}=0,981$ $P_{13}=0,002$ $P_{23}=0,002$
Ureaplasma Urealyticum	11 (24,4%)	6 (15%)	3 (3,5%)	$P_{12}=0,279$ $P_{13}<0,001$ $P_{23}=0,020$
Ureaplasma parvum	6 (13,3%)	2 (5%)	4 (4,7%)	$P_{12}=0,191$ $P_{13}<0,001$ $P_{23}=0,942$
Mycoplasma hominis,	9 (20%)	3 (7,5%)	3 (3,5%)	$P_{12}=0,099$ $P_{13}=0,080$ $P_{23}=0,328$
Chlamydia trachomatis	3 (6,6%)	1 (2,5%)	4 (4,7%)	$P_{12}=0,371$ $P_{13}=0,647$

				$P_{23}=0,558$
Candida albicans,	22 (48,8%)	19 (47,5%)	10 (11,7%)	$P_{12}=0,905$ $P_{13}<0,001$ $P_{23}<0,001$
Gardnerella vaginalis	13 (28,8%)	6 (15%)	3 (3,5%)	$P_{12}=0,127$ $P_{13}<0,001$ $P_{23}=0,020$
Staphylococcus spp.	16 (35,5%)	8 (20%)	8 (9,4%)	$P_{12}=0,113$ $P_{13}<0,001$ $P_{23}=0,098$
Streptococcus spp	12 (26,6%)	5 (12,5%)	4 (4,7%)	$P_{12}=0,105$ $P_{13}<0,001$ $P_{23}=0,115$
Streptococcus agalactia	14 (31,1%)	7 (17,5%)	5 (5,8%)	$P_{12}=0,147$ $P_{13}<0,001$ $P_{23}=0,038$
Enterobacteria aerogenes	6 (13,3%)	2 (5%)	0	$P_{12}=0,191$ $P_{13}<0,001$ $P_{23}=0,038$
Klebsiella	2 (4,4%)	0	0	$P_{12}=0,180$ $P_{13}=0,051$ $P_{23}>0,999$
Neisseria Gonorrhoeae	2 (4,4%)	0	0	$P_{12}=0,180$ $P_{13}<0,051$ $P_{23}>0,999$

Были обнаружены и вирусные инфекции (таблица 11).

Таблица 11. Частота вирусной инфекции в обследуемых группах

Возбудители	I группа (n=45)	II группа (n=40)	Контрольная группа (n=85)	P
ДНК Cytomegalovirus	3 (7%)	2 (5%)	0	$P_{12}=0,700$ $P_{13}=0,014$ $P_{23}=0,038$

ДНК Papillomavirus	4 (9%)	2 (5%)	1 (1,17)	$P_{12}=0,474$ $P_{13}=0,028$ $P_{23}=0,192$
ДНК Herpes Simplex virus 1/2 типов	7 (16%)	6 (15%)	0	$P_{12}=0,899$ $P_{13}<0,001$ $P_{23}<0,001$

Данные исследования показывают нам, что снижение защитных механизмов со стороны матери может привести к раннему инфицированию плодного яйца.

3.10 Параметры системы гемостаза в обследуемых группах каждый триместр.

Исследование гемостазиограммы, определение агрегации тромбоцитов, растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ), определение активности протеина S и протеина C проводилось каждый триместр во всех исследуемых группах. Результаты представлены в таблице 12.

Таблицы 12. Показатели системы гемостаза в I группе (n=45)

Параметры гемостаза	I группа (n=45) I триместр 0-14 недель	I группа (n=45) II триместр 14-27 недель	I группа (n=45) III триместр 27 нед. и более
АЧТВ сек	28-31	29-30	28-30
Фибриноген мг\л	3,8-3,9	3,9-4,07	4,1-4,9
Антитромбин %	90-97	87-90	75-86,7
Парус тест (НО) %	0,7-0,76	0,8-0,89	0,8-0,99
Протеин С	110%	101%	90%
Протеин S %	57-62	60-67	72-80
Д-димер нг\мл	141-197	190-267	343-526
Функция тром-ов	77-81	80-82	81-83

АДФ, %			
Функция тром-ов ристомин, %	73-81	80-84	83-96
РКМФ мг/100 мл	++	+++	+++

Таблицы 13. Показатели системы гемостаза в II группе (n=40)

Параметры гемостаза	II группа (n=40) I триместр 0-14 недель	II группа (n=40) II триместр 14-27 недель	II группа (n=40) III триместр 27 нед. и более
АЧТВ сек	29-30	28-31	29-31
Фибриноген мг\л	3,9-4,0	3,7-4,1	4,0-4,5
Антитромбин %	91-96	87-91	81-87
Протеин С%	125%	112%	101%
Парус тест (НО) %	0,8-0,96	0,92-0,98	0,96-0,99
ПротеинS%	58-64	61-69	69-79
Д-димер нг\мл	115-156	159-231	300-401
Функция тром-ов (АДФ) %	71-76	76-80	80-85
Функция тром-ов (ристомин) %	76-80	79-83	80-90
РКМФ мг/100 мл	++	+++	+++

Таблицы 14. Показатели системы гемостаза в контрольной группе

Параметры гемостаза	I триместр 0-14 недель	II триместр 14-27 недель	III триместр 27 нед. и более
АЧТВ сек	28-31	29-30	28-30
Фибриноген мг\л	2,96-3,0	3,0-3,2	4,0-4,8
Антитромбин %	88-90	91-96	95-100
Протеин С%	120%	115%	110%

Парус тест (НО) %	0,7-08	0,8-0,9	0,82-0,99
ПротеинS%	58□6	66□8	81□5
Д-димер нг\мл	103-156	136-172	300-411
Функция тром-ов (АДФ) %	78-80	81-83	79-80
Функция тром-ов (ристомин) %	71-79	81-83	83-89
РКМФ, мг/100 мл	+	++	+++

Результаты исследования демонстрируют высокую частоту генетических мутаций и циркуляцию АФА у женщин с ретрохориальной гематомой и отягощенным акушерским анамнезом по сравнению с женщинами с ретрохориальной гематомой и без акушерского анамнеза. Частота бактериально-вирусных инфекций так же было выше у пациенток I группы по сравнению II группой. Чаще встречались герпес и цитомегаловирус. Высокая частота бактериально-вирусных инфекций (условно-патогенной флоры) у пациенток с ретрохориальной гематомой свидетельствует о необходимости профилактики инфекционно-воспалительных процессов на этапе планирования беременности.

Наше исследование демонстрирует ассоциацию между наличием тромбофилии и невынашиванием беременности, между инфекционно-воспалительным процессом и внутриматочными гематомами. Для улучшения исходов беременности в нашем исследовании разработана тактика ведения беременности с ретрохориальной гематомой.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ собственных исследований и критическая оценка данных мировой литературы посвященной проблеме изучения патогенеза и

принципов патогенетической профилактики и терапии ретрохориальной гематомы позволяет высказать ряд суждений.

Клинические и параклинические симптомы, лабораторные и инструментальные методы исследования сопровождают диагностику ретрохориальной гематомы. Обращает внимание практически идентичные изменения в системе гемостаза у пациенток с ретрохориальной гематомой и отягощенным акушерским анамнезом и у пациенток с ретрохориальной гематомой (и без отягощенного акушерского анамнеза). Повышение частоты выявления антифосфолипидных антител в исследуемых группах свидетельствует об их несомненной роли в патогенезе отслойки хориона.

В группе пациенток с ретрохориальной гематомой и отягощенным акушерским анамнезом (I группа) АФА были обнаружены у 46,6 % женщин, а в группе пациенток с ретрохориальной гематомой и без анамнеза (II группа) у 27,5% женщин. (Рис.18)



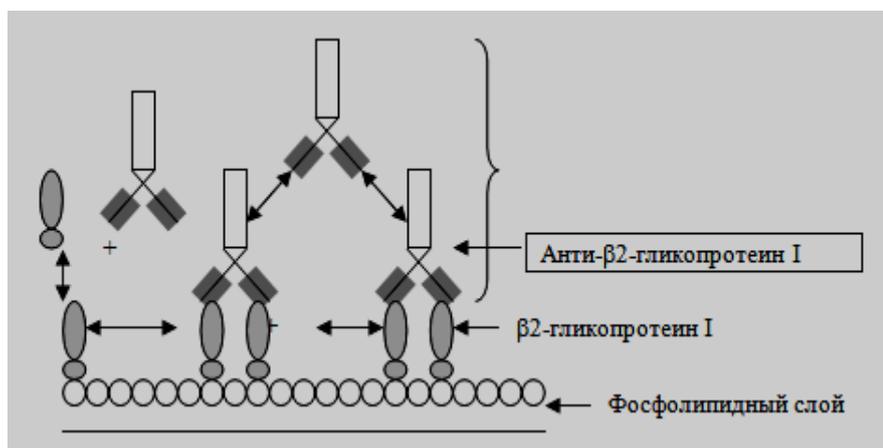
Рисунок 18. Суммарное содержание антифосфолипидных антител в группах исследуемых

Из них наиболее часто встречалась циркуляция антител к β_2 -гликопротеину I - в I группе у 28,8% и во II группе у 15% пациенток. Антитела к кардиолипину были выявлены в I группе у 8,8% пациенток и во II группе у 5% пациенток. Антитела к аннексину V в I группе были выявлены у 6,6% пациенток и во II группе у 5% пациенток. Антитела к протромбину обнаружены в I группе у 4,4% и во II группе у 2,2% пациенток. Циркуляция ВА не была выявлена ни в одном случае.

Полученные нами данные свидетельствуют о несомненной роли циркуляции АФА в патогенезе возникновения отслойки хориона. Как у пациенток с синдромом потери плода, так и у пациенток без акушерского анамнеза.

АФА – это семейство гетерогенных аутоиммунных и аллоиммунных иммуноглобулинов: IgG, IgM и IgA. Циркуляция в крови АФА может являться универсальной реакцией организма на различные клинические состояния, которые вызваны процессами инфекционного и аутоиммунного характера. Так же циркуляция АФА наблюдается при злокачественных процессах. Еще в 90-е годы было показано, что причиной образования тромбов при циркуляции АФА является не прямое взаимодействие нейтральными или отрицательно заряженными фосфолипидами, как считалось ранее, а белок опосредованное взаимодействие. Белками кофакторами выступают белки плазмы крови, такие как: β_2 гликопротеин I, протромбин, кардиолипин и аннексин V которые связываются с фосфолипидами и образуют истинный антиген для АФА. [52, 53] (Рис.19)

Рисунок 19. Механизм связывания антител к β_2 -гликопротеину I с фосфолипидной поверхностью.



В 1999 г. Саппоро предложил диагностические критерии АФС. В 2005 году на XI Международном конгрессе по АФА критерии диагностики предложенные Саппоро были пересмотрены. [54-56] Таблица 15.

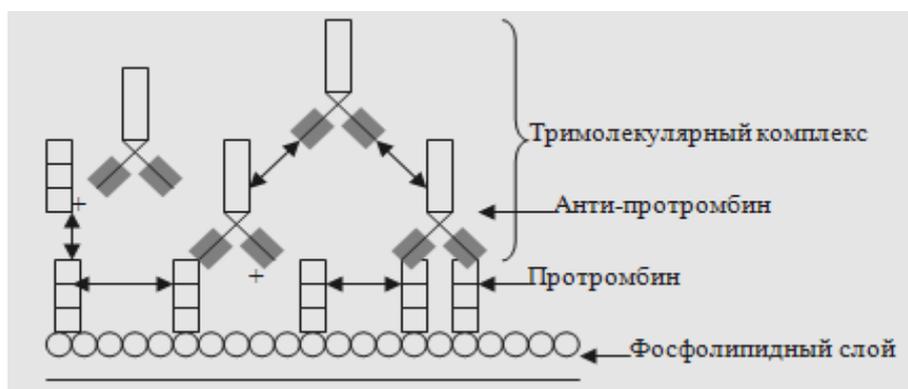
Таблица 15. Клинические и лабораторные критерии диагностики антифосфолипидного синдрома.

Клинические критерии диагностики АФС
Сосудистые события
Венозный или артериальный тромбозов: церебральное нарушение, транзиторная ишемическая атака, инфаркт миокарда, амавроз, тромбоз глубоких вен, легочная эмболия или тромбоз мелких сосудов. Необходимо объективное и гистологические (без выраженных воспалительных изменений в сосудистой стенке) подтверждение тромбоза.
Патология беременности
<p>Гибель морфологически нормального плода (по УЗИ) более 10 недель беременности.</p> <p>Преждевременные роды до 34 недель, преэклампсия тяжелая форма, фетоплацентарная недостаточность.</p> <p>≥3 выкидышей до 10 недель при отсутствии гормональных и анатомических причин, хромосомных аномалий со стороны родителей.</p> <p>Гипоксию плода, (нарушение кровотока при доплерометрии маточно-плацентарных сосудов)</p> <p>Повышение индекса амниотической жидкости (Многоводие)</p> <p>Задержка развития роста плода (>10 перцентилей).</p> <p>Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты</p>
В лабораторные критерии входит
определение антител к кардиолипину, к бета2-гликопротеину I и циркуляции волчаночного антикоагулянта. Данные параметры лабораторного исследования должны быть положительными в 2 и более случаях, с интервалом не менее 12 недель.

Следует отметить, что некритериальные формы АФА, такие как протромбин и аннексин v согласно многочисленным исследования являются

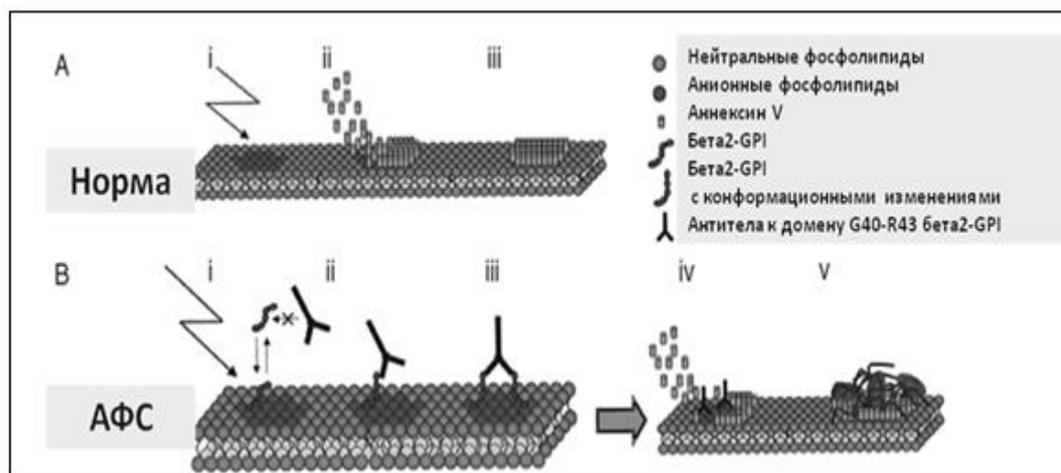
важными антигенными мишенями. Антитела к протромбину – это большая группа АФА, которые выявляются у 50-90% пациенток с антитела-отрицательными результатами. Антитела к протромбину являются антителами, объединяемые общим названием ВА у больных с АФС. Механизм действия волчаночных антител, аналогичен т.е. соответствует механизму действия антител к β_2 -гликопротеину I. Антитела взаимосвязанные с протромбином, обладают высокой связывающей способностью по отношению к мембранным анионным фосфолипидным, перемещая оставшиеся факторы коагуляции и фосфолипид-связывающие протеины (аннексин V, аннексин II и др.). Феномен волчаночный антикоагулянт связан именно с присутствием антител к комплексу протромбин-антифосфолипиды. Антитела к протромбину ингибируют активацию фактора X, которая осуществляется при связывании фактора X с факторами Va и VIIIa. Это реакция необходима для перехода протромбина в тромбин. (Рис.20)

Рисунок 20. Образование антителами к протромбину тримолекулярного комплекса на фосфолипидной поверхности



Аннексин V является естественным антикоагулянтом. Аннексин V обладает способностью формировать гроздь на «незащищенных» фосфолипидных поверхностях клеточных мембран, т.е. образует «аннексиновый щит». «Аннексиновый щит» блокирует способность фосфолипидов к реакциям коагуляции. Антитела к аннексину V подавляют формирование щита и обнажают на поверхности большое количество фосфолипидов, которые способны вступать в реакции коагуляции. [57] (Рис.21)

Рисунок 21. Механизм разрушения аннексинового щита. [58]



Патогенез акушерских осложнений при циркуляции АФА осуществляется через нарушения микроциркуляции, гемостаза и патологию сосудистой стенки.

С началом беременности возникает комплекс трех эндотелиальных поверхностей – фетоплацентарный эндотелий, эндотелий сосудов матки и эндотелий трофобласта. На 21-й день после оплодотворения устанавливается маточно-плацентарный кровоток. Далее происходит контакт сосудов с плазмой матери и с АФА, которые циркулируют в крови.

При процессах подготовки к имплантации под действием прогестерона на слизистом слое матки повышается образование ингибитора активатора плазминогена 1 (РАI-1), тканевого фактора (ТФ), а также в эндометрии наблюдается снижение содержания активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типов, металлопротеиназ матрикса и вазоконстриктора эндотелина. Эти механизмы регуляции гемостаза препятствуют образованию геморрагий при внедрении трофобласта в эндометрий. Эмбрион экспрессирует активаторы плазминогена тканевого и урокиназного типов и протеазы, они нужны для уничтожения экстрацеллюлярного матрикса в процессе инвазии трофобласта. АФА повышают синтез РАI-1 и ТФ, тем самым нарушают протромботические механизмы, процессы фибринолиза и образование фибрина, что может привести к имплантационной недостаточности, тем самым снижая глубину инвазии трофобласта. [59]

Для улучшения имплантации бластоцисты в секреторной фазе менструального цикла клетками стромы эндометрия физиологически

повышается экспрессия PAI-1; также она влияет на снижение межклеточного протеолиза, и риск геморрагий в период внедрения трофобласта в эндометрий уменьшается. Нарушение имплантации и недостаточную глубину инвазии трофобласта связывают с высоким уровнем PAI-1.

АФА подавляют выработку хорионического гонадотропина человека трофобластом. Способность к имплантации для эмбриона обеспечивается за счет поверхностных зарядов и конфигурации гликопротеинов; при наличии АФА меняется заряд и конфигурация гликопротеинов и способность к имплантации нарушается. АФА ингибируют уровень IL-3, который влияет на рост трофобласта, способствует имплантации трофобласта, дальнейшему развитию плаценты и синтезируется активированными CD-4 лимфоцитами. IL-3 способствует активированию урокиназы, который обеспечивает переход плазминогена в плазмин и за счет этого способствует фибринолитическим процессам в эндометрии. Поражение эндотелия в микроциркуляторном русле фетоплацентарного комплекса приводит к выраженному тромбозу, отслойке хориона и потере беременности на ранних сроках. В связи с этим одной из причин отслойки хориона и потери беременности при АФС является тромбоз сосудов трофобласта. При наличии хронической персистирующей инфекции часто с ранних сроков беременности наблюдается активность тромбоцитов, гиперкоагуляция крови, которая не соответствует сроку гестации, также снижается антикоагулянтная и фибринолитическая активность. Это свидетельствует о наличии глубоких нарушений гемостаза по сравнению со здоровыми беременными и является показанием для раннего назначения патогенетической терапии.

Так же АФА влияют на все звенья системы гемостаза – на функцию естественных антикоагулянтов, фибринолиз, сосудисто-тромбоцитарный и коагуляционные гемостаз, а также на защитные свойства эндотелия. Остается непонятным, почему у одних пациентов наличие АФА наблюдается без клинических проявлений, в то время как у других пациенток видим яркую клиническую картину с повторяющимися тромбозами и акушерскими осложнениями. АФА – это огромная гетерогенная группа, и может быть, что

клиническая картина определяется видами циркулирующих АФА и их сочетаниями (triple positivity). [60-61]

Возникновение плацентарной и децидуальной васкулопатии является важным патогенетическим фактором возникновения акушерских осложнений при циркуляции АФА. Она возникает вследствие тромботических и нетромботических эффектов АФА, которые приводит к нарушению имплантации трофобласта, отслойкам хориона на раннем сроке беременности, тромбозам, инфарктам и преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты в более поздние сроки. [62]

Огромный прогресс в понимании причин и патогенетических механизмов возникновения и акушерских и тромботических осложнений был сделан благодаря открытию и изучению тромбофилий. Под тромбофилией понимают наследственное или приобретенные аномалии в системе гемостаза, предполагающие к развитию тромбозов. [63]

У пациенток с ретрохориальной гематомой отмечена более высокая частота мутации в гене V Лейден и в гене протромбина FII G20210A. Генетические мутации присутствовали у 35,5% пациенток с РГ и отягощенным акушерским анамнезом (I группа) и у 20% пациенток с РГ и без анамнеза (II группа). (Рис.21)

Из них гомозиготная форма мутации в гене фактора V Лейден наблюдалась в I группе 13,3% пациенток и во II группе – у 5% пациенток. Мутация в гене протромбина FII G20210A встречалась в I группе у 22% пациенток и во II группе - у 15% пациенток. Сочетание гетерозиготной формы мутаций в генах фактора V Лейден и протромбина FII G20210A встречалось в I группе - у 6,6% пациенток и во II группе - у 1 2,5% пациенток. (Рис.22)

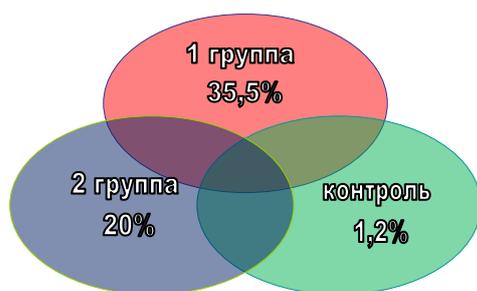


Рисунок 22. Частота мутаций высокого тромботического риска у пациенток с ретрохориальной гематомой

На сегодняшний день значение тромбофилии матери в патогенезе осложнений беременности продолжает обсуждаться. При тромбофилиях создаются условия для нарушения процессов имплантации, плацентации, роста плода, развивается системная эндотелиальная дисфункция, активируются провоспалительный ответ и формируется прокоагуляционный потенциал свертывающей системы крови. При тромбофилиях наблюдается снижение естественной противотромботической защиты, активация протромботических механизмов или сочетания этих факторов.

При мутации в гене V Лейден, как правило, нарушается инактивация факторов V и XIII, а так же снижается уровень фибринолиза, в сочетании с высокой частотой протромботического полиморфизма PAI-I особенно при гомозиготной форме это можно рассматривать как предрасполагающий фактор к отслойке хориона и тромбеморрагическим проявлениями. Относительно мутации протромбина, этот дефект предрасполагает уже в ранние сроки беременности к повышению одного из субстратов свертывания крови фактора II. И таким образом предрасположение к его активации большей готовности в условиях гипертромбинемии [64]. По данным Кунешко Н.Ф. наличие генетической и приобретенной формы тромбофилии (мутация в гене V Лейден и в гене протромбина FII G20210A, антифосфолипидный синдром и циркуляция антифосфолипидных антител) является независимыми факторами риска отслойки хориона. Согласно нашей точке зрения, тромботический потенциал генетических

факторов тромбофилии усиливается при одновременном присутствии других тромбогенетических факторов.

Нами не были получены достоверные данные о снижении активности естественных антикоагулянтов антитромбина III и протеина C. Вероятно это связано с малой интенсивностью внутрисосудистого свертывания крови, что сочетается так же с отсутствием повышения цифр Д-димера. Антитромбин III это естественный антикоагулянт, который инактивирует большинство факторов свертывания крови, в том числе и тромбин. Д-димер представляет собой продукт распада фибрина, небольшой фрагмент белка присутствующий в крови после разрушения тромба и свидетельствует об активности системы фибринолиза.

Заслуживают внимания данные нами полученные по металлопротеиназе ADAMTS-13. Было обнаружено повышение циркуляции ингибитора ADAMTS-13. Общеизвестно, что важнейшим патогенетическим фактором абсолютного или относительного снижения активности ADAMTS-13 является повышение соотношения фактора фон Виллебранда и активности ADAMTS-13. В нашем исследовании мы не обнаружили ни повышения уровня фактора Виллебранда ни снижение активности ADAMTS-13.

ADAMTS-13 представляет собой дезинтегринподобную металлопротеиназу с мотивом тромбоспондина, т.е. это протеаза расщепляющая фактор Виллебранда. Различают генетический дефект протеазы vWF-ADAMTS-13 синдром Апшоу-Шульмана и приобретенные дефекты протеазы ADAMTS-13 – формирование антител к ADAMTS-13 или ее ингибитора. Фактор Виллебранда является высокомолекулярным мультимером, который образуется путем многократного присоединения молекул мономерных субъединиц (молекулярная масса 225 кДа) в клетках эндотелия сосудов и мегакариоцитах. Фактор Виллебранда накапливается и содержится в клетках эндотелия а именно в тельцах Вайбеля-Паладе и альфа гранулах тромбоцитов. [65-67]

Секреция фактора Виллебранда осуществляется активированными клетками эндотелия подобно «лент». «Ленты» являются высокомолекулярными комплексами vWF. После экспрессии на плазматической мембране они подвергается распаду на низкомолекулярные комплексы под воздействием

плазмотической металлопротеиназы ADAMTS-13, и количество фактора Виллебранда в крови снижается. Роль Фактор Виллебранда в организме заключается в обеспечении склеивания тромбоцитарных клеток к субэндотелиальному матриксу при повреждении сосудистой стенки и активации гемодинамических стрессов. [68-74]

В двух случаях, когда ингибитор ADAMTS-13 был высоким, нам не удалось сохранить беременность. Объяснить это на сегодняшний день мы не можем. Многие вопросы, связанные с взаимодействием ADAMTS-13 и фактора Виллебранда находятся на стадии изучения.

Знание механизмов действия АФА и генетической тромбофилии высокого тромбогенного риска позволяет проводить патогенетическую терапию и профилактику акушерских осложнений, включая отслойку хориона на ранних сроках беременности.

4.1. Основные принципы терапии при ведении пациенток с ретрохориальной гематомой

4.1.1 Гемостатическая терапия у пациенток с ретрохориальной гематомой

Наличие ретрохориальной гематомы и кровянистых выделений по данным УЗИ является показанием для назначения противогеморрагических препаратов.

Гемостатическая терапия, применяемая в I триместре беременности, должна соответствовать некоторым требованиям. Препараты не должны обладать тератогенным и/или эмбриотоксичным действием. Так как временной фактор при угрожающем выкидыше имеет решающее значение, препараты должны оказывать действие быстро и эффективно. Они не должны обладать кумулятивными свойствами и не должны вызывать значительные изменения системы гемостаза. Это является особенно важным, так как чрезмерная активация системы гемостаза является фактором риска

микротромбоза и приводить к нарушению процесса плацентации и другим акушерским осложнениям.

Препаратом выбора в нашем исследовании стала *транексамовая кислота*, которая обладает всеми вышеперечисленными свойствами.

Транексамовая кислота обладает местным и системным гемостатическим действием при кровотечениях, связанных с повышением фибринолиза. А также противовоспалительным, антигистаминовым и противоинфекционным действием. Обладает способностью снижать выработку плазминогена, блокируя связывание плазмина с фибрином. Стимуляция синтеза коллагена позволяет транексамовой кислоте оказывать гемостатическое действие без системного воздействия и выраженного влияния на гемостаз. Транексамовая кислота не повышает коагуляционный потенциал крови беременных женщин, что является важным фактором при назначении гемостатической терапии у женщин с генетическими мутациями высокого тромбогенного риска и антифосфолипидными антителами [75]. Противовоспалительное, противоаллергическое и противоинфекционное действие транексамовой кислоты проявляется за счет подавления выработки кининов и других пептидов, которые участвуют в аллергических и воспалительных реакциях [76]. Такой механизм действия препаратов транексамовой кислоты дает быстрый клинический эффект и способствует сохранению беременности пациенток с ретрохориальной гематомой.

Схема лечения: транексамовая кислота назначалась по 500 мг 2-3 раза в сутки до прекращения кровянистых выделений. Снижение интенсивности кровянистых выделений при использовании транексамовой кислоты наступала на 2-е сутки от начала приема препарата. Длительность кровотечения составила в среднем не более 5 дней.

4.1.2 Применение препаратов микронизированного прогестерона (механизм влияния) у пациенток с ретрохориальной гематомой.

Одним из механизмов возникновения угрозы прерывания беременности является снижение секреции прогестерона трофобластом, которое может быть обусловлено циркуляцией АФА.

Еще в начале XX века было выяснено значение прогестерона для сохранения беременности. Развитие эмбриона и прогрессирование беременности невозможно без желтого тела (желтое тело продуцирует прогестерон). После оплодотворения работу желтого тела стимулирует хорионический гонадотропин, который вырабатывает трофобласт при имплантации. После 12 недели беременности ответственным органом за продукцию прогестерона становится плацента. Этот процесс носит название лютеиново-плацентарный сдвиг. (Рис.23)

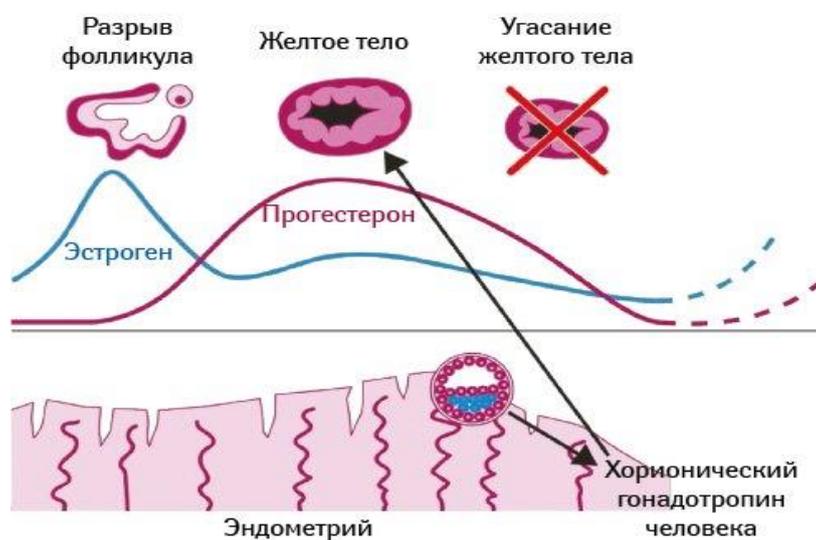


Рисунок 23. Лютеиново-плацентарный сдвиг [77].

Прогестерон играет важную роль в обеспечении физиологического иммунного ответа на ранних сроках беременности. Роль иммунной системы в успешном сохранении беременности имеет большое значение. Плод в организме матери несет чужеродные отцовские антигены, но беременность не прерывается благодаря комплексному иммунному механизму матери, который проявляется во время беременности. Баланс между клетками плода и иммунной системой матери формирует толерантность, необходимую для удачного развития беременности. Помимо поддержания иммунной толерантности, несколько других компонентов иммунной системы выполняют

свои назначенные роли в подготовке к имплантации, а также во время беременности [11, 12]. Иммунные механизмы, которые активируют клеточные и биохимические реакции, запускающие целый каскад патофизиологических процессов, приводящих к отслойке хориона. [78-79]

За истекшие годы выяснены гистохимические и иммунные аспекты значения прогестерона в сохранении беременности. Рецепторы к прогестерону содержатся в эндометрии, миометрии, преовуляторных и лютеинизированных гранулезных клетках, в желтом теле, яичках, молочных железах, эндотелии, тимусе, остеобластах, бронхах, легких и поджелудочной железе. Прогестерон оказывает влияние на гемодинамику в маточных сосудах, на состояние эндотелия маточных артерий и гладких мышц, и это способствует имплантации плодного яйца с дальнейшим развитием беременности [80]. Наличие адекватного уровня прогестерона и его рецепторов обеспечивает функционирование механизмов, участвующих в снижении сократительной активности гладкомышечных клеток миометрия матки [81]. Прогестерон снижает синтез простагландинов в матке и блокирует окситоциновые рецепторы, что снижает чувствительность миометрия к окситоцину и простагландину F_{2α}. Он поддерживает нормальный тонус истмиоцервикального отдела шейки матки. Обладает способностью кумулироваться в тканях, создавая гормональное депо. Это имеет огромное значение в поддержании концентрации гормона в крови на необходимом уровне. [82-84]

В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания ингибитора активации плазминогена типа 1 (PAI-1), тканевого фактора (TF) и снижение уровня активатора плазмина тканевого и урокиназного типов, металлопротеаз матрикса и вазоконстриктора – эндотелина 1. Это физиологическая регуляция гемостаза, фибринолиза, экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого тонуса, направленная на предотвращение образования геморрагий при дальнейшей инвазии трофобласта. [85]

Основная роль прогестерона заключается в защите плода от иммунологического отторжения [81]. Являясь чужеродным белком для матери, плодное яйцо, которое содержит отцовские антигены, подвергается реакциям отторжения. Состояние местной иммуносупрессии создает, своего рода, защитный барьер, который предотвращает отторжение плода, несущего наполовину чужеродные отцовские гены. Это обеспечивается ограничением активности клеток естественных киллеров и активацией клеток супрессоров. Центральную роль при этом играют цитокины. Th1 лимфоциты продуцируют провоспалительные цитокины такие как, фактор некроза опухоли (TNF α), интерлейкины 2 и 12 (IL2, IL12), гамма интерферон (IFN γ) и другие, которые приводят к разрушению плодного яйца. При нормально протекающей беременности баланс цитокинов смещается в сторону иммуносупрессивных Т-хелперов (Th-2). Они вырабатывают цитокины (интерлейкины IL-4, IL-6, IL-10), которые подавляют реакции клеточного иммунитета и стимулируют продукцию блокирующих антител и выработку прогестерона и ХГЧ. IL-4 и IL-10 подавляют процесс отторжения плодного яйца, обеспечивая адекватную инвазию трофобласта. [86-88].

Прогестерон вырабатывает прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (PIBF) [89], который обладает антиабортным эффектом именно за счет снижения активности естественных клеток киллеров (NK-клетки) и индукции способствует увеличению пула Th2-клеток, которые синтезируют регуляторные цитокины (IL-4, IL-10). ПИБФ, тем самым оказывая влияние на продукцию субпопуляций лимфоцитов. Кроме этого, прогестерон обеспечивает состояние «покоя» миометрия из-за уменьшения чувствительности к окситоцину и простагландинам. Известно, что антифосфолипидные антитела подавляют синтез прогестерона в желтом теле яичников. Поэтому всем пациенткам с внутриматочными гематомами и циркуляцией АФА было оправдано назначение препаратов прогестерона. [90-93]

Основываясь на гипотезе об иммунологических механизмах прерывания беременности на ранних сроках и формирования ретрохориальных гематом, пациенткам с ретрохориальной гематомой патогенетически обоснованным

является назначение препаратов микронизированного прогестерона на стадии имплантации и анатомо-функционального становления плаценты для профилактики дальнейшей отслойки хориона. Препаратом выбора в нашем исследовании был микронизированный прогестерон. Ценным свойством препарата является его натуральный характер, в связи с чем, метаболизм микронизированного и эндогенного прогестерона практически не отличаются. Все вышеуказанные механизмы влияния прогестерона на организм матери и эмбриона является аналогичным действием микронизированного прогестерона. Исходя из этого, мы считаем обязательным проведение заместительной терапии препаратами микронизированного прогестерона.

Схема лечения: микронизированный прогестерон, интравагинально. Превосходством этого препарата является: быстрое всасывание в эндометрий, низкая концентрация в крови, отсутствие системного действия на ранних сроках беременности. Назначался по 200 мг 3 раза в день до 12 недели беременности. При угрожающем аборте, синдроме потери плода в анамнезе, дефиците эндогенного прогестерона, шейке матки менее 25 мм на цервикометрии в 20-24 неделе микронизированный прогестерон применяется до 20 недели беременности. Применение препарата внутрь не желательно, так как наблюдается увеличение концентрации гормона в общем кровотоке, может наблюдаться системное на организм и соответственно снижение концентрации прогестерона в органах малого таза.

4.1.3 Применение противотромботических препаратов у пациенток с ретрохориальной гематомой.

Учитывая высокую частоту генетических мутаций высокого тромбогенного риска, циркуляцию антифосфолипидных антител и в последствие выраженной активации свертывающей системы крови на ранних сроках беременности по данным гемостазиологического исследования было целесообразным и необходимым назначение противотромботических препаратов. Именно препараты из группы низкомолекулярного гепарина (НМГ) являются более целесообразными ввиду более высокой частоты

циркуляции АФА, более высокой частоты мутации в гене фактора V Лейден и мутации в гене протромбина FII. Стратегия назначения НМГ при циркуляции АФА и генетической тромбофилии высокого тромбогенного риска направлена на профилактику осложнений беременности.

Мы применяли в нашем исследовании НМГ, который является препаратом выбора при активации свертывающей системы крови, гипертромбинемии и повышения циркуляции АФА. Препараты НМГ не переходят через плаценту и обладают тератогенным и эмбриотоксическими эффектами, что является важным аспектом их применения. При получении НМГ из НФГ (нефракционированного гепарина) уменьшается молекулярная масса. Снижение молекулярной массы изменяет фармакодинамические и фармакокинетические свойства гепарина. Это - увеличение биодоступности (около 98%), уменьшение связывания с белками и клетками эндотелия и длительная циркуляция в плазме в 2-4 раза дольше. НМГ не истощает антитромбин и за счет этого не наблюдается эффект гиперкоагуляции. Основным противотромботическим эффектом НМГ является влияние на фактор Ха. Ха – фактор Стюарта-Прауэра, вырабатываемый в печени в неактивном состоянии. Он является центральным звеном в системе свертывания крови, который участвует в превращении протромбина в тромбин. НМГ активирует процесс фибринолиза путем высвобождения тканевого активатора плазминогена из эндотелия. В отличие от нефракционированного гепарина, препараты НМГ не связывают антигепариновый фактор 4 тромбоцитов и реже вызывают гепариновую иммунную тромбоцитопению. Антитромботическое действие НМГ так же связано с ингибированием внешнего пути свертывания крови (TFPL). TFPL – липопротеин-ассоциированный ингибитор коагуляции внешнего пути свертывания, при применении НМГ его циркуляция в крови увеличивается. Физиологический синтез TFPL осуществляется в микроваскулярном эндотелии, мегакариоцитах, макрофагах и в фибробластах. В гепатоцитах и эндотелии крупных сосудов не синтезируется. При активации фибробластов синтез TFPL увеличивается 6-8 раз. НМГ способен взаимодействовать с гепарин-кофактором 2, который

подавляет прокоагулянтное действие лейкоцитов и активацию фибринолиза [94]. Препараты НМГ рекомендованы к применению при генетических мутациях высокого тромбогенного риска и приобретенных тромбофилических состояниях у беременных многими международными научными обществами [95]. НМГ обладает уникальными свойствами подавлять активность системы комплемента и предотвращать связывание антифосфолипидных антител со своими рецепторами. Кроме того, весьма привлекательным является противовоспалительный эффект НМГ, что обуславливает его применение при различных воспалительных процессах. Противовоспалительный эффект НМГ основывается его способностью подавлять лейкоцитарное и эндотелиальное взаимодействие, которое являются основным моментом в процессе воспаления. НМГ обладает способностью подавлять выработку провоспалительных цитокинов TNF-а (антицитокиновый эффект). Вышесказанное, подтверждает целесообразность назначения препаратов НМГ пациенткам с ретрохориальной гематомой.

Препаратом выбора в нашем исследовании является *эноксапарин натрия*. Противотромботическая активность эноксапарина натрия продолжается в течении 24 часов и это дает возможность применения препарата 1 раз в сутки. Эноксапарин натрия применялся амбулаторно. Во II и III триместрах в ряде случаев дозы НМГ была увеличена в связи с ростом гемостатического потенциала, обусловленным пролонгированием беременности.

К удобством применения препаратов эноксапарина натрия относятся: инъекция подкожная - один раз в сутки и препарат набран в готовые шприцы. Пациентки с ретрохориальной гематомой самостоятельно проводили инъекции НМГ в живот по назначениям. Стоит подчеркнуть тот факт, что у пациенток с отслойками хориона НМГ назначался только при отсутствии кровянистых выделений и/или в стадии организации ретрохориальной гематомы. Тем самым риск развития геморрагических осложнений у пациенток с использованием препаратов НМГ минимальный.

Схема лечения: эноксапарин натрия 4000 анти-Ха (0,4 мл.) или надропарин кальция 2850 анти-Ха (0.3 мл) однократно, подкожно. Дозировка

(профилактическая) и продолжительность терапии подбирались персонально для каждой пациентки.

Стратегически и патогенетически было оправдано применение препаратов НМГ как в ранние сроки беременности – для быстрой организации ретрохориальной гематомы, так и в более поздние сроки беременности - для профилактики осложнений.

4.1.4 Применение препаратов магния у пациенток с ретрохориальной гематомой.

Терапия препаратами *магния* является целесообразной для пациенток с ретрохориальной гематомой. Магний активирует синтез простаглицлина и подавляет тромбоксан А2. Стабилизирует фибринолиз и снижает экспрессию депонированного катехоламина. За счет этих механизмов наблюдается противотромботический эффект препаратов магния. Следствием описанных изменений является улучшение перфузии (метаболизма) тканей, в том числе тканей формирующейся плаценты [96]

Схема лечения: цитрат магния 10 мг + пиридоксина гидрохлорид 10 мг по одной таблетке, три раза в день до 22 недель, при отсутствии других показаний.

4.1.5 Применение антиагрегантной терапии у пациенток с ретрохориальной гематомой.

При циркуляции антифосфолипидных антител и повышении функции тромбоцитов пациенткам с ретрохориальной гематомой показана антиагрегантная терапия аспирином. Так же как и препараты НМГ, антиагрегантная терапия исключалась на стадии «свежей» отслойки хориона.

Препаратом выбора у беременных с АФА стал *аспирин* (ацетилсалициловая кислота, АСК). Применение аспирина во время беременности приводит к нормализации соотношения тромбоксана и протациклина. Из арахидоновой кислоты под действие фермента циклооксигеназы синтезируются тромбоксан и протациклин. Тромбоксан вырабатывается в тромбоцитах, способствует спазму сосудов и повышению

агрегации тромбоцитов. Аспирин полностью блокирует способность тромбоцитов к образованию циклооксигеназы. В итоге, тромбоксан не образуется в тромбоцитах в течение жизни клетки. Важно отметить, что аспирин подавляет образование циклооксигеназы необратимо. Простаглицлин - вырабатывается в эндотелиальных клетках и клетки способны синтезировать циклооксигеназу. Простаглицлин расширяет сосуды и подавляет склеивание тромбоцитов между собой. Антифосфолипидные антитела, связываясь с децидуальными клетками эндометрия, запускают воспалительный ответ. Аспирин обладает и противовоспалительным эффектом. Антиагрегантное и антитромботическое действие аспирина проявляется даже при назначении низких доз 50-150 мг. Происходит нормализация соотношения тромбоксана-простаглицлина. Повышается синтез простаглицлина эндотелием сосудов, улучшается микроциркуляция и подавляется агрегация тромбоцитов. В настоящее время одни из самых авторитетных организация в акушерстве и гинекологии - Международная федерация акушеров-гинекологов (FIGO), Фонд Медицины Плода (FMF) и Европейская ассоциация перинатальной медицины рекомендуют приём аспирина в дозе 100-150 мг в сутки. Назначался аспирин в специальной оболочке щадящий желудок, через 30 минут после ужина, для минимизации побочных эффектов препарата.

Схема лечения: Тромбо АСС в дозе 100 мг или Аспирин Кардио в дозе 100 мг или Кардиомагнил в дозе 75 мг один раз в день. Продолжительность терапии – 3 недели, с последующим контролем функции тромбоцитов.

4.1.6 Ведение пациенток с ретрохориальной гематомой и инфекционно-воспалительным процессом.

У пациенток с ретрохориальной гематомой и отягощенным акушерским анамнезом частота нарушения биоценоза влагалища составила 53,3% (преобладала неспецифическая аэробная флора), частота вирусных инфекций (Cytomegalovirus - 7%, Papillomavirus – 9%, и Herpes Simplex virus 1/2 типов – 16%) составила 31,1 %.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ) является распространенной даже у здоровых взрослых и детей, вызывая гриппоподобные симптомы. Примерно у половины беременных женщин в крови циркулируют антитела IgG к ЦМВ, что уменьшает вероятность того, что они заразятся этим разрушительным вирусом во время беременности. К сожалению, ущерб, наносимый острой ЦМВ инфекцией развивающемуся плоду, может привести ко многим проблемам со здоровьем или даже к смерти плода. Цитомегаловирус обычно вызывает врожденную инфекцию с разрушительными последствиями. Глухота, слепота, задержки роста плода, микроцефалия и судороги могут быть результатом ЦМВ-инфекции в утробе матери. Иногда повреждение, вызванное вирусом, приводит к отслойкам хориона и самопроизвольному выкидышу на ранних сроках беременности.

По данным эпидемиологических исследований, показатель выявления антител к вирусу простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типов составляет от 70 до 90% среди всего населения земного шара. После папилломавирусной инфекции генитальный герпес занимает 2-е место среди всех вирусных ИППП. Около трети женщин детородного возраста инфицированы ВПГ-2 (ВПГ-2). Вирус простого герпес 2 типа может вызвать преждевременные роды и выкидыш у беременных женщин. Первичное заражение ВПГ-2 во время беременности приводит к тому, что 50% новорожденных рождается с признаками очагового или генерализованного герпеса, а при рецидивах хронического процесса – только 5%. Частота возникновения неонатального герпеса возросла в 4 раза за последние 3 десятилетия. Большинство случаев неонатального герпеса вызвано воздействием очагов поражения в процессе родов, хотя некоторые случаи обусловлены пренатальным воздействием. При инфицировании плода герпетической инфекцией процесс может приобрести диссеминированную форму, когда вирус поражает печень и другие внутренние органы, или наблюдается герпес центральной нервной системы (ЦНС). При герпесе ЦНС инфекция поражает мозг и нервную систему ребенка, что вызывает судороги, герпетический энцефалит, отек головного мозга и быстрое развитие внутричерепной гипертензии. Трансплацентарное инфицирование плода ВПГ

может приводить к отслойкам и самопроизвольным выкидышам, а также мертворождению или порокам развития плода.

Пациенткам с диагностированной бактериально-вирусной инфекцией была назначена терапия человеческим иммуноглобулином.

Имуноглобулин является важнейшим компонентом иммунной защиты организма. Принимает участие в антибактериальной, противоинфекционной и противовирусной резистентности организма, Регулирует процессы различных иммунных реакций [97-99] Человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения изготавливается из плазмы донорской крови. Патогенетическое действие препарата человеческого иммуноглобулина основано на использовании иммунорегуляторных свойств и биологических факторов (входят в состав) [100,101]. Человеческий иммуноглобулин обладает следующим свойствам: увеличивает бактерицидную активность сыворотки крови, стимулируют фагоцитоз, нейтрализуют токсины некоторых бактерий, блокируют дифференцировку В лимфоцитов, которые продуцируют антитела и реагины, за счет IgG 4 блокирующих антител, предотвращают или подавляют взаимодействия аллергена с IgE, который фиксирован на тучной клетке, снижают продукцию и активность провоспалительных цитокинов - TNF α , IL1, IL6, IL8, предупреждают комплемент-зависимое повреждение тканей за счет связывания C3b и C4b компонентов комплемента.

Схема лечения: *Имуноглобулин человеческий* нормальный для внутривенного введения 25 мл, разведенный с 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия, внутривенно капельно со скоростью 8–10 капель в минуту, ежедневно. Продолжительность терапии от 3 до 10 дней, в зависимости от тяжести заболевания.

При выявлении патогенной бактериальной инфекции назначалась антибактериальная терапия. Препараты подбирались для каждой пациентки индивидуально после анализа на чувствительность к антибиотикам. Препаратами выбора при беременности были пенициллины, цефалоспорины и макролиды.

К препаратам пенициллинового ряда относятся амоксициллин, амoxicлав, ампициллин. Хотя они и проходят через плацентарный барьер, но они не оказывают тератогенного влияния на плод. Обладают бактерицидным действием. Был рекомендован при выявлении следующих бактерий: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, аэробных грамотрицательных бактерий - *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella*. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1-2 часа.

Из препаратов ряда цефалоспорины применялись цефазолин, цефалексин, цефтриаксон, цефуроксим, цефиксим (супракс), цефоперазон, цефотаксим, цефтазидим и цефепим. В незначительном количестве проходят через плацентарный барьер. В настоящее время отрицательного влияния на плод не доказано. Обладают бактерицидным действием и широким спектром противомикробного действия. Применялся пациенткам при выявлении следующих бактерий: *E. coli*, *Citrobacter amalonaticus*, *Proteus mirabilis* и др.. Менее активен в отношении грамположительных кокков *Staphylococcus* spp. Максимальная концентрация в плазме крови наблюдается через 30 мин применения.

Широко применялись и препараты группы макролидов, такие как эритромицин, джозамицин, азитромицин. Они оказывают бактериостатическое действие путем ингибирования синтеза белка бактериями. При создании в очаге воспаления высоких концентраций оказывает бактерицидное действие. Применялся пациенткам при выявлении следующих бактерий: Chlamydia trachomatis и Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Legionella pneumophila; в отношении грамположительных аэробных бактерий: Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes и Streptococcus pneumoniae (pneumococcus), Corynebacterium diphtheriae; грамотрицательных аэробных бактерий: Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae, Haemophilus influenzae, Bordetella pertussis; в отношении некоторых анаэробных бактерий: Peptococcus, Peptostreptococcus, Clostridium

perfringens, Treponema pallidum. Максимальная концентрация достигается через 1-2 ч после приема.

Длительность терапии составляла 7–10 дней. Параллельно с антибиотиками пациентки принимали пребиотики.

Таблица 16. Схема лечения пациенток с РГ

Терапия	Личный тромботический анамнез	Генет. мутации	Приобретенные тромбозы (АФА)	снижение факторов свертывания	Ингибиторы ADA MTS 13	Бактериальные инфекции	Вирусные инфекции	Нарушения в системе гемостаза	Продолжительность терапии
Гранекс	+		+	+	+	+	+	+	5 дней
амовая кислота		+							
прогестерон	+		+	+	+	+	+	+	До 12 недель
Эноксапарин натрия	+	+	+		+	+	+	+	Отменить за сутки до родов
Магний	+		+	+	+	+	+	+	До 22 нед.
Аспирин	+		+		+			+	
Антибиотики						+			7-10 дней
Чел-кий иммуноглин						+/-	+		3-10 дней

4.2 Исходы беременности у пациенток с ретрохориальной гематомой на фоне патогенетически дифференцированной терапии

У 3 (6,6%) пациенток с генетическими мутациями высокого тромбогенного риска и 1 пациентки с приобретенной формой тромбофилией были выявлены нарушения маточно-плацентарного кровотока Ia степени в сроках 30-31 недели. Было обнаружено повышение активности системы гемостаза, снижение концентрации естественных антикоагулянтов и функции системы протеина С ($HO < 0,7$). Было принято решение о повышении дозы эноксапарина натрия до 1,0 мл в сутки. Контроль антикоагулянтной терапии проводили на основании анти-Ха активности НМГ с поддержанием уровня анти-Ха в пределах 0,2–0,5 [102,103].

Из 26 (65%) пациенток, которые находились под наблюдением, у 3 (7,5%) произошел самопроизвольный выкидыш на ранних сроках. У 13 (30%) пациенток наблюдалось прогрессирование отслойки хориона и увеличение размеров гематомы по данным УЗИ. Была назначена терапия: транексамовая кислота по 500 мг 3 раза в день (до прекращения кровянистых выделений) + микронизированный прогестерон по 200 мг 3 раза в день интравагинально + эноксапарин натрия 4000 анти-Ха (0,4 мл.) или надропарин кальция 2850 анти-Ха (0,3 мл) однократно, подкожно (при условии отсутствии кровянистых выделений). Продолжительность терапии – до полной реорганизации ретрохориальной гематомы.

Всего патогенетически дифференцированную терапию получили 72 (88,7%) пациентки (45 женщин из I группы и 13 беременных женщин из II группы). У 65 (90,2%) пациенток наблюдалась реорганизация ретрохориальной гематомы до 12 недель беременности. У 3 (7,5%) женщин из II группы без патогенетической терапии произошло самопроизвольное прерывание беременности на сроках от 8 до 10 недель. У 4 (5,5%) пациенток, несмотря на терапию, произошел самопроизвольный выкидыш на сроке до 12 недель. Из них у 2 (2,3 %) пациенток наблюдалось циркуляция ингибитора ADAMTS-13 и у 2 (2,3 %) – приобретенная форма тромбофилии высокого тромбогенного риска. С нашей точки зрения причиной неблагоприятных исходов беременности у данных пациенток является позднее выявление приобретенной формы тромбофилии высокого тромбогенного риска и циркуляции ингибитора

ADAMTS-13, соответственно и позднее начало терапии. Данные представлены в таблице 17.

Таблица 17. Осложнения беременности у пациенток с ретрохориальной гематомой

Осложнения беременности	Пациентки с ретрохориальной гематомой					
	I группа (n=45)	II группа (n=40)		P		
		14 (35%) Пациентов с терапией	26(65%) Пациентов без терапии	P ₁₂	P ₁₃	P ₂₃
Самопроизвольный выкидыш на ранних сроках	3 (6,6%)	1 (7,1%)	3 (7,5%)	0,951	0,886	0,963
Прогрессирование отслойки хориона и увеличение размеров гематомы по УЗИ	0 (0%)	0 (0%)	13 (32,5%)	> 0,999	< 0,001	0,016
Реорганизация РГ до 12 нед.	42 (93,3%)	13 (92,8%)	10 (25%)	0,948	< 0,001	< 0,001

Следует отметить, что прогрессирование отслойки хориона было выше у пациенток без терапии $<0,001$, и на фоне комплексной терапии регресс ретрохориальной гематомы до 12 недель достоверно повышался $<0,001$.

На 20-22 неделе беременности все пациентки проходили УЗИ с доплерометрией маточно-плацентарного кровотока. После 32 недели беременности каждые 10 дней проводилась КТГ. Данные исследования проводились с целью своевременного выявления нарушения кровотока в системе мать-плацента-плод и задержки внутриутробного развития плода.

На фоне проведенной патогенетически дифференцированной терапии у пациенток с ретрохориальной гематомой ни в одном случае не было отмечено прогрессирование гематомы или рецидивов отслоек хориона. Ни в одном случае не было и тромботических осложнений, даже повторных тромбозов у

пациенток с тромботическим анамнезом. Не наблюдалось ни одного случая преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Не наблюдалось такого осложнения, как преждевременные роды и хориоамнионит. Синдром задержки развития плода I степени был выявлено у одной пациентки.

У 75 (88,2 %) пациенток произошли естественные роды на сроке 37-40 недель. У 3-их пациенток 3,5% наблюдалось тазовое предлежание плода, и было проведено плановое кесарево сечение на сроке 37-38 недель беременности. Кровопотеря в родах составила 290 ± 60 мл. Исходы родов у пациенток с ретрохориальной гематомой представлены в таблице 18.

Таблица 18. Исходы родов у пациенток с ретрохориальной гематомой.

Осложнения в родах	Группа пациентов						P
	I группа n=45		II группа n=40		Контрольная группа n=85		
	кол-во пациенток	%	кол-во пациенток	%	кол-во пациенток	%	
Срочные роды	0	0%	0%	0%	0	0%	$P_{12} > 0,999$ $P_{13} > 0,999$ $P_{23} > 0,999$
Преждевремен. или ранее излитие о/плодных вод	0	0	0	0	0	0	$P_{12} > 0,999$ $P_{13} > 0,999$ $P_{23} > 0,999$
Оперативное родоразрешение	2	4,4 %	1	2,5 %	2	2,3 %	$P_{12} = 0,635$ $P_{13} = 0,506$ $P_{23} = 0,945$
Тазовое предлежание	2	4,4 %	1	2,5 %	3	3,5 %	$P_{12} = 0,635$ $P_{13} = 0,799$ $P_{23} = 0,766$
Поперечное положение	0	0%	0	0%	0	0%	$P_{12} > 0,999$ $P_{13} > 0,999$ $P_{23} > 0,999$
Преждевременные роды	0	0%	0	0%	0	0 %	$P_{12} > 0,999$ $P_{13} > 0,999$ $P_{23} > 0,999$
Запоздалые роды	0	0%	0	0%	2	2,3 %	$P_{12} > 0,999$ $P_{13} > 0,305$ $P_{23} > 0,334$

Разрыв мягких родовых путей	0	0%	0	0%	3	3,5 %	$P_{12}>0,999$ $P_{13}>0,204$ $P_{23}>0,231$
Разрыв ШМ	0	0 %	0	0 %	0	0%	$P_{12}>0,999$ $P_{13}>0,999$ $P_{23}>0,999$

С целью профилактики тромбоэмболических осложнений в послеродовом периоде, через 8-12 часов после родоразрешения, был назначен эноксапарин натрия в профилактических дозах. Продолжительность терапии составила 6 недель. В послеродовом периоде не было ни одного случая тромбоза и послеродового эндометрита.

Своевременная патогенетически обоснованная терапия дает возможность предотвратить прогрессивной внутриматочной гематомы и улучшить исходы беременности. Своевременная диагностика отслоек хориона, выявление факторов риска, регулярный ультразвуковой мониторинг, адекватный подбор доз назначаемых препаратов, а также нормализация параметров системы гемостаза и флороценоза влагалища являются важными методами контроля эффективности и безопасности патогенетически дифференцированной терапии.

Выводы

1. Персонафицированный патогенетически дифференцированный алгоритм с ситуационной оценкой клинико-гемостазиологических показателей позволяет существенно снизить частоту и последующий риск потери беременности и одновременно повышает эффективность профилактики потерь плода.

2. У женщин с ретрохориальной гематомой и синдромом потери плода в анамнезе частота мутаций в генах фактора V Лейден и протромбина FPG20210A составила 35,5 %, что превышает 5 раз от общей популяции.

3. У женщин с ретрохориальной гематомой и синдромом потери плода в анамнезе частота циркуляции критериальных АФА составила 37,7% (волчаночный антикоагулянт - 0%, антитела к β_2 -гликопротеину I - 28,8% и к кардиолипину - 8,8 %). Отмечено так же повышение частота циркуляции, так называемых, некритериальных АФА у 11,1 % (к аннексину V - 6,6% и протромбину - 4,4%), в то время как, в контрольной группе, составила лишь 1,2%.

4. У женщин с ретрохориальной гематомой частота и синдромом потери плода в анамнезе генетических полиморфизмов в системе фибринолиза (полиморфизм 675 4G/5G в гене PAI-I, I/D в гене t-PA, 455G/A и в гене FGB) составила 42,2 %, в то время как, в контрольной группе, составила лишь 2,3%.

5. У женщин с ретрохориальной гематомой и синдромом потери плода в анамнезе частота нарушения биоценоза влагалища составила 53,3 % (преобладала неспецифическая аэробная флора), частота вирусных инфекций (Cytomegalovirus - 7%, Papillomavirus – 9%, и Herpes Simplex virus 1/2 типов – 16%) составила 31,1 % в то время как, в контрольной группе, составила лишь 15,2% и 1,17%.

6. Включение препаратов низкомолекулярного гепарина наряду с микронизированным прогестероном и транексамовой кислотой в программу лечения женщин с отслойками хориона (на этапе организации ретрохориальной

гематомы) с угрозой прерывания беременности (особенно при наличии циркуляции АФА и генетической тромбофилии) и отягощённым акушерским анамнезом позволяет за короткое время остановить кровотечение, способствует реорганизации гематомы в полости матки и дает возможность пролонгировать беременность.

Практические рекомендации

1. Ретрохориальная гематома является фактором риска потери беременности и синдрома потери плода. Учитывая важную патогенетическую роль сочетаний генетической тромбофилии и циркуляции АФА, беременным с ОАА показано применение НМГ.

2. Пациенткам со «свежей» гематомой антикоагулянтная терапия противопоказана до стадии организации гематомы. В острой фазе показана антифибринолитическая терапия. В дальнейшем терапия НМГ показана в течение всей беременности (пациентки с ОАА). Это способствует профилактике повторных ретрохориальных гематом и ПОНРП в более поздние сроки беременности.

3. В процессе наблюдения за пациентками им показано развернутое исследование системы гемостаза, включающее определение АФА, Мутации в гене V Лейдена и в гене FII G20210A протромбина, а так же определение естественных антикоагулянтов протеина С, протеина S и антитромбина III.

4. В случае выявления бактериально-вирусных инфекционных процессов пациенткам с ретрохориальной гематомой показана антибактериальная и (препаратами, разрешенными во время беременности) и иммуномодулирующая терапия.

5. Персонифицированный патогенетически дифференцированный алгоритм с ситуационной оценкой клинико-гемостазиологических показателей позволяет существенно снизить частоту и последующий риск потери беременности и одновременно повышает эффективность профилактики потерь плода.

Список сокращений

РГ - ретрохориальная гематома

ИППП – инфекции передающиеся половым путем

АФА – антифосфолипидные антитела

АФС - антифосфолипидный синдром

ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свертывание

УЗИ - ультразвуковое исследование

VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor

PIF - preimplantation Factor

mRNA - м-рибонуклеиновая кислота

РНК – рибонуклеарная кислота

IL – интерлейкин

CSF-1 - колониестимулирующий фактор

TGF- β - трансформирующий фактор роста β

INF- γ - интерферон- γ

TNF- α - фактор некроза опухоли альфа

Th - Т-хелперы

TNF - фактор некроза опухоли

FGF - фактор роста фибробластов

ЦМВ - цитомегаловирус

ЛПС - липополисахаридов

РАI 1 - ингибитор активации плазминогена

TF - тканевой фактор

Ig - иммуноглобулин

ЦНС – центральная нервная система

НМГ - низкомолекулярный гепарин

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной

плаценты

КТГ – кардиотокография

АЧТВ – активированное частичное тромбиновое время

ГИТ - гепарин индуцированной тромбоцитопении

FGВ – фибриноген

t-РА - тканевой активатор плазминогена

АДФ – аденозиндифосфат

ВА - волчаночный антикоагулянт

ПЦР – полимеразно-цепная реакция

АГП – антенатальная гибель плода

ИТП - индекс тромбодинамического потенциала

АТ - антитромбин

ПИБФ - прогестерон-индуцированный блокирующий фактор

НФГ - нефракционированный гепарин

TFPL - липопротеин-ассоциированный ингибитор коагуляции

внешнего пути свертывания

АСК - ацетилсалициловая кислота

ВПГ - вирусу простого герпеса

C3b и C4b компонентов комплемента.

ФС - фосфотидилсерин

ФЭ -фосфотидилэтаноламин

ХГЧ - хорионический гонадотропин

ИфН - интерферон

НК - естественные киллеры

Список литературы

1. Elsasser D.A., Ananth C.V., Prasad V., Vintzileos A.M. For the New Jersey-Placental Abruption Study Investigators. Diagnosis of placental abruption: relationship between clinical and histopathological findings. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;148(2):125. DOI: [10.1016/j.ejogrb.2009.10.005](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.10.005).
2. Ковалева Ю.В. Ретрохориальная гематома. Вопросы этиопатогенеза, диагностики и терапии. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2013;62(4):37–46. DOI: [10.17816/JOWD62437-47](https://doi.org/10.17816/JOWD62437-47).
3. Şükür Y.E., Göç G., Köse O. et al. The effects of subchorionic hematoma on pregnancy outcome in patients with threatened abortion. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2014;15(4):239–42. DOI: [10.5152/jtgga.2014.14170](https://doi.org/10.5152/jtgga.2014.14170).
4. Norman S.M., Odibo A.O., Macones G.A. et al. Ultrasound-detected subchorionic hemorrhage and the obstetric implications. *Obstet Gynecol.* 2010;116(2 Pt 1):311–5. DOI: [10.1097/AOG.0b013e3181e90170](https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181e90170).
5. Nagy S., Bush M., Stone J. et al. Clinical significance of subchorionic and retroplacental hematomas detected in the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003;102(1):94–100. DOI: [10.1016/s0029-7844\(03\)00403-4](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(03)00403-4).
6. Tuuli M.G., Norman S.M., Odibo A.O. et al. Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011;117(5):1205–12. DOI: [10.1097/AOG.0b013e31821568de](https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31821568de).
7. Чехонин В. П., Гурина О. И., Дмитриева Т. Б. Моноклональные антитела к нейроспецифическим белкам. М.: Медицина, 2007. 344 с.
8. Михайлин Е.С. Морфология плаценты у несовершеннолетних женщин. *Международный журнал экспериментального образования.* 2017;(1):141–6.
9. Чехонин В.П., Шеин С.А., Корчагина А.А., Гурина О.И. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза. *Вестник РАМН.* 2012;67(2):23–34.
10. Александрович Н.В. Динамика васкуляризации ворсин плаценты человека в течение физиологической беременности: Автореф. канд. биол. наук. М., 2013. 130 с.

11. Ren Y., Wang H., Qin H. et al. Vascular Endothelial Growth Factor expression in peripheral blood of patients with pregnancy induced hypertension syndrome and its clinical significance. *Pak J Med Sci.* 2014;30(3):634–7. DOI: [10.12669/pjms.303.4558](https://doi.org/10.12669/pjms.303.4558).
12. Entrican G. Immune regulation during pregnancy and host-pathogen interactions in infectious abortion. *J Comp Pathol.* 2002;126(2–3):79–94. DOI: [10.1053/jcpa.2001.0539](https://doi.org/10.1053/jcpa.2001.0539).
13. Chaouat G., Ledee-Bataille N., Dubanchet S. et al. Th1/Th2 paradigm in pregnancy: paradigm lost? Cytokines in pregnancy/early abortion: reexamining the Th1/Th2 paradigm. *Int Arch Allergy Immunol.* 2004;134(2):93–119. DOI: [10.1159/000074300](https://doi.org/10.1159/000074300).
14. Guleria I., Pollard J.W. The trophoblast is a component of the innate immune system during pregnancy. *Nat Med.* 2000;6(5):589–93. DOI: [10.1038/75074](https://doi.org/10.1038/75074).
15. Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol.* 2002;2(9):656–63. DOI: [10.1038/nri886](https://doi.org/10.1038/nri886).
16. Gardner L., Moffett A. Dendritic cells in the human decidua. *Biol Reprod.* 2003;69(4):1438–46. DOI: [10.1095/biolreprod.103.017574](https://doi.org/10.1095/biolreprod.103.017574).
17. Joswig A., Gabriel H-D., Kibschull M., Winterhager E. Apoptosis in uterine epithelium and decidua in response to implantation: evidence for two different pathways. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003;1:44. DOI: [10.1186/1477-7827-1-44](https://doi.org/10.1186/1477-7827-1-44).
18. Thaxton J.E., Sharma S. Interleukin-10: a multi-faceted agent of pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63(6):482–91. DOI: [10.1111/j.1600-0897.2010.00810.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00810.x).
19. Kaufmann P., Mayhew T.M., Charnock-Jones D.S. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. II. Molecular regulation. *Placenta.* 2004;25(2–3):114–26. DOI: [10.1016/j.placenta.2003.10.009](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2003.10.009).
20. Hertzberg B.S., Middleton W.D. Placenta, Umbilical cord, and cervix. Ultrasound: The Requisites. 3rd ed. *Elsevier Health Sciences*, 2015.469–95.
21. Goldstein C., Hagen-Ansert S.L. First-trimester complications. Textbook of Diagnostic Sonography. 7th ed. *Mosby*, 2011.1081–102.

22. Asato K., Mekaru K., Heshiki C. et al. Subchorionic hematoma occurs more frequently in in vitro fertilization pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;181:41–4. DOI: [10.1016/j.ejogrb.2014.07.014](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.07.014).
23. Yamada T., Atsuki Y., Wakasaya A. et al. Characteristics of patients with subchorionic hematomas in the second trimester. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012;38(1):180–4. DOI: [10.1111/j.1447-0756.2011.01665.x](https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2011.01665.x).
24. Giakoumelou S., Wheelhouse N., Cuschieri K. et al. The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update.* 2016;22(1):116–33. DOI: [10.1093/humupd/dmv041](https://doi.org/10.1093/humupd/dmv041).
25. Ogando DG¹, Paz D, Cella M, Franchi AM. The fundamental role of increased production of nitric oxide in lipopolysaccharide-induced embryonic resorption in mice. *Reproduction.* 2003 Jan;125(1):95-110. DOI: [10.1530/rep.0.1250095](https://doi.org/10.1530/rep.0.1250095)
26. Липова Е.В. Урогенитальные инфекции женщин: методологические, клиничко-лабораторные подходы к диагностике и терапии: Автореф. дис. докт. мед.наук. М., 2004. 252 с.
27. Josoet M.R., Schmid G.P. Bacterial vaginosis: review of treatment options and potential clinical indications for therapy. *Clin Infect Dis.* 2005;20(Suppl 1):S72–9. DOI:[10.1093/clinids/20.supplement_1.s72](https://doi.org/10.1093/clinids/20.supplement_1.s72).
28. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Хамани И.М. Плацентарная недостаточность при осложненной беременности и возможности применения дипиридамола. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2016;10(4):72–82. DOI:[10.17749/2313-7347.2016.10.4.072-082](https://doi.org/10.17749/2313-7347.2016.10.4.072-082).
- 29 Kurjak A, Schulman H, Zudenigo D, Kupesic S, Kos M, Goldenberg M. Subchorionic hematomas in early pregnancy: clinical outcome and blood flow patterns. *J Matern Fetal Med.* 1996;5(1):41-4.
30. Ozkaya E, Altay M, Gelisen O. Significance of subchorionic haemorrhage and pregnancy outcome in threatened miscarriage to predict miscarriage, pre-term labour and intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol.* 2011;31(3):210-2.
31. Borlum KG, Thomsen A, Clausen I, Eriksen G. Long-term prognosis of pregnancies in women with intrauterine hematomas. *Obstet Gynecol.* 1989;74(2):231-3.

32. Johns J, Hyett J, Jauniaux E. Obstetric outcome after threatened miscarriage with and without a hematoma on ultrasound. *Obstet Gynecol.* 2003;102(3):483-7.
33. Tower CL, Regan L. Intrauterine haematomas in a recurrent miscarriage population. *Hum Reprod.* 2001;16(9):2005-7.
34. Mantoni M, Pedersen JF. Intrauterine haematoma. An ultrasonic study of threatened abortion. *Br J ObstetGynaecol.* 1981;88(1):47-51.
35. Stabile I, Campbell S, Grudzinskas JG. Threatened miscarriage and intrauterine hematomas. Sonographic and biochemical studies. *J Ultrasound Med.* 1989;8(6):289-92.
36. Sauerbrei EE, Pham DH. Placental abruption and subchorionic hemorrhage in the first half of pregnancy: US appearance and clinical outcome. *Radiology.* 1986;160(1):109-12.
37. Mandruzzato GP, D'Ottavio G, Rustico MA, Fontana A, Bogatti P. The intrauterine hematoma: diagnostic and clinical aspects. *J Clin Ultrasound.* 1989;17(7):503-10.
38. Bennett GL, Bromley B, Lieberman E, Benacerraf BR. Subchorionic hemorrhage in first-trimester pregnancies: prediction of pregnancy outcome with sonography. *Radiology.* 1996;200(3):803-6.
39. Abu-Yousef MM, Bleicher JJ, Williamson RA, Weiner CP. Subchorionic hemorrhage: sonographic diagnosis and clinical significance. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;149(4):737-40.
40. Dongol A, Mool S, Tiwari P. Outcome of pregnancy complicated by threatened abortion. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* 2011;9(33):41-4.
41. Nyberg DA, Mack LA, Benedetti TJ, Cyr DR, Schuman WP. Placental abruption and placental hemorrhage: correlation of sonographic findings with fetal outcome. *Radiology.* 1987;164(2):357-61.
42. Nagy S, Bush M, Stone J, Lapinski RH, Gardo S. Clinical significance of subchorionic and retroplacental hematomas detected in the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003;102(1):94-100.

43. Ball RH, Ade CM, Schoenborn JA, Crane JP. The clinical significance of ultrasonographically detected subchorionic hemorrhages. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174 (3): 996-1002.
44. Макацария А.Д. 2003, Levi M. 2010, Preston E.F. 1966, Roberts J.M. 2001
45. Palatnik A, Grobman WA. The relationship between first-trimester subchorionic hematoma, cervical length, and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(3):403.e1-4.
46. Norman SM, Odibo AO, Macones GA, Dicke JM, Crane JP, Cahill AG. Ultrasound-detected subchorionic hemorrhage and the obstetric implications. *Obstet Gynecol.* 2010;116(2 Pt 1):311-5
47. Tuuli MG, Norman SM, Odibo AO, Macones GA, Cahill AG. Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011;117(5):1205-12.
48. Xiang L, Wei Z, Cao Y. Symptoms of an intrauterine hematoma associated with pregnancy complications: a systematic review. *PLoS One.* 2014;9(11):e111676.
49. Seki H, Kuromaki K, Takeda S, Kinoshita K. Persistent subchorionic hematoma with clinical symptoms until delivery. *Int J Gynaecol Obstet.* 1998;63(2):123-8.
50. Maso G, D'Ottavio G, De Seta F, Sartore A, Piccoli M, Mandruzzato G. First-trimester intrauterine hematoma and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005;105(2):339-44.
51. Dickey RP, Olar TT, Curole DN, Taylor SN, Matulich EM. Relationship of first-trimester subchorionic bleeding detected by color Doppler ultrasound to subchorionic fluid, clinical bleeding, and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 1992;80(3 Pt 1):415-20.
52. Asherson R. A. Multiorgan failure and antiphospholipid antibodies: the catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome // *Immunobiology.* — 2005. Vol. 210. — P. 727–733.
53. Asherson R. A. The catastrophic antiphospholipid syndrome // *J. Rheumatol.* 1992. — Vol. 19. — P. 508-512

54. S.Miyakis M.D. Lockshin T. Atsumi D.W. Branch R.L. Brey R. Cervera R.H. W.M. Derksen P.G.DE Grot T. Koike P.L. Meroni G. Reber Y. Shoenfeld A. Tincani P. G. Vlachoyiannopoulos S. A. Krilis International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) First published: 13 January 2006 <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753>.
55. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., Branch D.W., Brey R.L., Cervera R., Derksen R.H., DE Groot P.G., Koike T., Meroni P.L., Reber G., Shoenfeld Y., Tincani A., Vlachoyiannopoulos P.G., Krilis S.A. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006 Feb; 4 (2): 295-306.
56. Tincani A., Andreoli L., Casu C., Cattaneo R., Meroni P. Antiphospholipid antibody profile: implications for the evaluation and management of patients. *Lupus.* 2010; 19 (4): 432-5.
57. Rand J.H., Wu X.X., Quinn A.S., Taatjes D.J. The annexin A5-mediated pathogenic mechanism in the antiphospholipid syndrome: role in pregnancy losses and thrombosis. *Lupus.* 2010; 19 (4): 460-9
58. Патогенетическое значение антифосфолипидных антител А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева, Н.А. Макацария, Е.В. Яшенина *Акушерство и гинекология Практическая Медицина (05) 2012)*
59. Антифосфрлипидные антитела, из патогенетическое и диагностическое значение при акушерской патологии. Том 8 номер 2 стр.39-60 Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Егорова Е.С., Баймурадова С.М., Машкова Т.Я.
60. Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Se- vere Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombine ant human activated protein C for severe sepsis / Bernard G. R. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344, N 10. — P. 699–709.
61. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification

- criteria and treatment guidelines / Asherson R. A. [et al.] // *Lupus*. — 2003. — Vol. 12. — P. 530–534.
62. Антифосфолипидный синдром, генетические тромбофилии в патогенезе основных форм акушерской патологии | Макацария А.Д., Бицадзе В.О. стр. 2-10 «РМЖ» №0 от 14.09.2006)
63. Макацария А.Д., Серов В.Н., Гри Ж.К., Шкода А.С., Григорьева К.Н., Мингалимов М.А., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Воробьев А.В. Катастрофически й антифосфолипидный синдром и тромбозы. *Акушерство и гинекология*. 2019. №9, стр.5-14. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.9.5-14>
64. Кунешко НФ. Патогенетическое обоснование и основные принципы противотромботической и противогеморрагической терапии беременных с отслойкой хориона: диссертация кандидата медицинских наук: 14.01.01/Кунешко Нарт Фарук; [Место защиты: ГОУВПО "Московская медицинская академия" *Акушерство и гинекология*.- Москва, 2010. - 116 стр. 5
65. Колосков А.В., Мангушло А.А. Металлопротеаза ADAMTS-13. *Гематология и трансфузиология*. 2019; 64(4): 471–482. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-4-471-482>
66. Furlan M., Robles R., Lammle B. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis. *Blood*. 1996; 87: 4223–34.
67. Tsai H.M. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood*. 1996; 87: 4235–44
68. Levy G.G., Nichols W.C., Lian E.C. et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature*. 2001; 413: 488–94. DOI: 10.1038/35097008
69. Zheng X.L., Chung D., Takayama T, Majerus E. et al. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura. *J. Biol. Chem*. 2001; 276: 41059–63. DOI: 10.1074/ jbc.C100515200

70. Zheng X.L. Structure-function and regulation of ADAMTS-13 protease. *J. Thromb Haemost.* 2013; 11(Suppl. 1): 11–23. DOI: 10.1111/jth.12221
- Чернова Е.В. Фактор Виллебранда. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2018; 10(4): 73–80. DOI: 10.17816/mechnikov201810473-80
71. Marti T., Rosselet S.J., Titani K., Walsh K.A. Identification of disulfide-bridged substructures within human von Willebrand factor. *Biochemistry.* 1987; 26: 8099–109. DOI: 10.1021/bi00399a013
72. Wise R.J., Pittman D.D., Handin R.I. et al. The propeptide of von Willebrand factor independently mediates the assembly of von Willebrand multimers. *Cell.* 1988; 52: 229–36.
73. Wagner D.D., Saffaripour S., Bonfanti R. et al. Induction of specific storage organelles by von Willebrand factor propolypeptide. *Cell.* 1991; 64: 403–13. 10.
74. Moake J.L., Rudy C.K., Troll J.H. et al. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic t
75. Peitsidis P., Kadir R.A. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(4):503–16. DOI: 10.1517/14656566.2011.545818.
76. Wang D., Luo Z.Y., Yu Z.P. et al. The antifibrinolytic and anti-inflammatory effects of multiple doses of oral tranexamic acid in total knee arthroplasty patients: a randomized controlled trial. *JThrombHaemost.* 2018;16(12):2442–53. DOI: 10.1111/jth.14316.
77. Терапия невынашивания беременности. Стр. 42-46 УКР. МЕД. ЧАСОПИС, 3 (131), Т. 1 – V/VI 2019
78. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Тулупова М.С., Дамирова К.Ф., Рамазанова Ф.У., Каушанская Л.В. Прогестерон: спорные вопросы терапии и профилактики невынашивания и недонашивания беременности // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7, № 3. Приложение. С. 74–82. doi: 10.24411/2303-9698-2019-13910
79. Клинический протокол по прегравидарной подготовке. М. : МАРС, 2016. Успешная беременность

80. Schindler A.E., 2004; Chang K., Lubo Zhang, 2008.
81. Naturalstandard, 2014
82. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия v. 2.0. М. : StatusPraesens, 2017. 872 с.
83. ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group. Recurrent Pregnancy Loss, 2017.
84. Davidson L.M., Coward K. Molecular mechanisms of membrane interaction at implantation Birth defect research Part C // Embryo Today. 2016. Vol. 108 (1). P. 19–32. doi: 10.1002/bdrc.21122.
85. An integrated model with classification criteria to predict small-for-gestational-age fetuses at risk of adverse perinatal outcome / F. Figueras, S. Savchev, S. Triunfo [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2015. – Vol. 45, № 3. – P. 279-85.
86. Schindler A. E. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium // Maturitas. — 2009. — Vol. 65. — P.3–11.
87. Decidual natural killer cytotoxicity decreased in normal pregnancy but not in anembryonic pregnancy and recurrent spontaneous abortion / Chao K. H. [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol.— 1995. — Vol.34. — P.274–280.
88. Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in recurrent abortion / Raghupathy R. [et al.] // Hum. Reprod. — 2000. — Vol.15. — P.713–718.
89. Progesterone-treated lymphocytes of healthy pregnant women release a factor inhibiting cytotoxicity and prostaglandin synthesis / Szekeres-Bartho J. [et al.] // Am. J. Reprod. Immunol. — 1985.— Vol.9. — P.15–19
90. Никифоровский, Е.А. Степанькова, Е.С. Андреева Исходы беременности при отслойке хориона с формированием внутриматочной гематомы. Н.К. стр. 46-50
91. Радзинский, В.Е. Парадоксы ранних сроков беременности/В.Е. Радзинский. – М., 2011. – 24 с.
92. 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.
93. Цитокины – регуляторы апоптоза клеток иммунной системы при неразвивающейся беременности. Обзор литературы / А.Б. Елекенова, Н.С.

- Рахимов, Н.Б. Андакулова [и др.] // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. – 2012. – Т. 17, № 1 (17). – С. 33-35.
94. Вицадзе В.О., Макацария А.Д. РМЖ. Мать и Дитя №4 2019.
95. American College of Chest Physicians (ACCP), the American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG), the Obstetric Medical Group of Australasia (OMGA), the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), and the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
96. Ковалева В.Ю. Ретрохориальная гематома. Вопросы этиопатогенеза, диагностики и терапии. Журнал акушерства и женских болезней. 2013;62(4):37–47.
97. Бурместер Г. Р., Пецутто А. Наглядная иммунология. — М.: Бином. Лаборатория знаний, 2007. — 320 с.
98. Петров Р. В. Иммунология. — М.: Медицина, 1987. — 416 с.
99. Покровский В. И., Гордиенко С. П., Литвинов В. И. Иммунология инфекционного процесса: Руководство для врачей. — М., 1994. — 305 с.
100. Анастасиев В. В. Иммуноглобулин для внутривенного введения. — Н. Новгород: НГМА, 2000. — 168 с.
101. Kazatchkine M. D., Kaveri S. V. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immunoglobulin // N. Engl. J. Med. — 2001; 345: 747–755.
102. De Sancho M.T., Khalid S., Christos P.J. Outcomes in women receiving low-molecular-weight heparin during pregnancy. Blood Coagul Fibrinolysis. 2012; 23(8):751–55. DOI: 10.1097/MBC.0b013e328358e92c.
103. Rodger M.A., Gris J.C., de Vries J.I.P. et al; Low-Molecular-Weight Heparin for Placenta-Mediated Pregnancy Complications Study Group. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. Lancet. 388(10060):2629–41. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31328-9.