

На правах рукописи

СУЛТАНГАДЖИЕВА ХАДИЖАТ ГАСАНОВНА

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И
ВЕДЕНИЮ БЕРЕМЕННОСТИ С РЕТРОХОРИАЛЬНОЙ ГЕМАТОМОЙ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2020

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Хизроева Джамиля Хизриевна**

Официальные оппоненты:

Сичинава Лали Григорьевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова

Зуев Владимир Михайлович – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №1, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Ведущая организация:

ГБУЗ МО МОНИИАГ Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии

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

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации www.sechenov.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2020 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета ДСУ 208.001.03
доктор медицинских наук, профессор



Семиков Василий Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Вагинальное кровотечение в первом триместре беременности является распространенным осложнением, частота которого составляет от 16% до 25%. Ретрохориальные гематомы являются наиболее частой причиной этих вагинальных кровотечений у женщин в сроке от 10 до 20 недель беременности и составляют около 11% случаев (от 4 до 25% по данным разных авторов). Ретрохориальная гематома – патологическое состояние, которое возникает вследствие частичной отслойки хориона от подлежащей децидуальной оболочки и сопровождается скоплением крови (гематомы) в ретрохориальном пространстве. Чаще всего отслойка хориона диагностируется случайно при ультразвуковом исследовании, а гематомы, обнаруженные в начале первого триместра, как правило, требуют меньше вмешательств, чем те, которые были обнаружены позже в первом или втором триместре. Существует множество причин, ответственных за отслойку хориона. Это бактериально-вирусная инфекция, хронический эндометрит, нарушения в системе свёртывания крови (антифосфолипидный синдром, генетическая тромбофилия, гипергомоцистеинемия), артериальная гипертензия и другие сопутствующие заболевания (сахарный диабет, системная красная волчанка и прочие), иммунологические нарушения с преобладанием Th-1 ответа, гормональные нарушения во время беременности, стрессы, физические нагрузки, травмы, ушибы в области живота. Также факторами риска развития отслоек хориона могут быть пороки развития матки и шейки матки, патологические процессы в матке (эндометриоз, миома матки), аномалии развития эмбриона, вредные привычки женщины, негативное влияние экологии и профессиональной деятельности, многоплодная беременность и повторные потери беременности в анамнезе.

Точные патофизиологические механизмы, лежащие в основе возникновения гематом до сих пор неизвестны. Тем не менее, в патогенезе развития отслоек хориона важную роль играют тромботические и

нетромботические механизмы, которые влияют на процесс формирования плаценты. Формирование гематом происходит в результате разрыва кровеносных сосудов вследствие аномальной инвазии клеток трофобласта в эндометрий. Такая дисрегуляция трофобластической инвазии может быть вовлечена и в последующее развитие аномальной адгезии плаценты. Беременность — это уникальный и хорошо организованный физиологический процесс, который включает в себя сложное взаимодействие воспалительной и противовоспалительной среды, гормональных изменений, реакций фибринообразования и фибринолиза, а также клеточных и молекулярных процессов на границе мать-плод. Физиологические изменения в эндометрии направлены на то, чтобы предотвратить развитие геморрагий в процессе инвазии трофобласта. Успешное развитие беременности зависит и от баланса между про- и противовоспалительными цитокинами Th1 и Th2, которые участвуют в росте и развитии плода. У здоровых беременных в 1 триместре наблюдается значительное снижение уровня провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкин 1 β (IL-1 β) и IL-6, и увеличение иммуносупрессивных цитокинов, таких как IL-10. Потеря контроля над продукцией этих цитокинов с повышением уровня провоспалительных связана с риском развития акушерских осложнений, в частности, повторной потерей плода, преэклампсией, задержкой роста плода. Одним из предполагаемых механизмов формирования отслойки хориона может быть неполноценность ангиогенеза, которая в сочетании с хроническим воспалением децидуальной оболочки приводит к ранним потерям беременности, что и наблюдается в случае циркуляции антифосфолипидных антител (АФА), генетической тромбофилии, наличии инфекции. АФА снижают глубину инвазии трофобласта, вызывают неполноценную трансформацию спиральных артерий и инфильтрацию децидуальной оболочки воспалительными иммунными комплексами, тем самым нарушая процесс формирования плаценты. На более поздних сроках беременности плацентарная дисфункция является причиной развития

преэклампсии, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, задержки роста плода, преждевременных родов и перинатальной смертности.

Клиническая значимость внутриматочных гематом неоднозначна. По данным некоторых исследователей наличие ретрохориальных гематом является фактором риска самопроизвольного прерывания беременности на ранних сроках или преэклампсии и отслойки плаценты во 2 и 3 триместрах. Предполагается, что наличие гематомы может приводить к хронической воспалительной реакции и образованию очага внутриутробной инфекции, приводящей к неблагоприятному исходу. В других работах демонстрируется, что отслойки хориона не являются причиной неблагоприятных исходов беременности. Вышеперечисленные аспекты явились побуждающим фактором к выполнению данного исследования, предопределив его цель и задачи.

Цель исследования

Разработать дифференцированный подход к диагностике и введению 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.

- б) Обосновать патогенетически дифференцированную терапию с применением ингибиторов фибринолиза, препаратов из группы низкомолекулярного гепарина, антибактериальной терапии и противовирусной терапии.

Научная новизна. 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, дефицит факторов свертывания 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.

Практическая значимость работы заключается в персонализированном подходе к диагностике беременных с ретрохориальной гематомой на основании полученных данных (циркуляция

антифосфолипидных антител, антител к ADAMTS-13, наличие генетической тромбофилии и полиморфизмы тромбогенного риска, снижение активности факторов свертывания, нарушение флороценоза влагалища, наличие ИППП, эндометрит в анамнезе и тд.) и дифференцированном ведении беременности.

Внедрение результатов исследования. 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)

Положения, 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.

Апробация материалов диссертации. Апробация диссертации состоялась 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), протокол № 12 от «02» июля 2020 г. Диссертация рекомендована к защите.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 – «Акушерство и гинекология». Результаты проведенного

исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 2, 3, 4 паспорта акушерства и гинекологии.

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 116 страницах компьютерного текста и состоит из введения и 4 глав (первая глава - обзор литературы, вторая глава - материалы и методы исследования, третья глава - результаты собственного исследования и четвертая глава - обсуждение результатов), а также выводов, практических рекомендаций, список сокращений и список литературы. Работа иллюстрирована 18 таблицами и 23 рисунками. Указатель использованной литературы содержит 103 библиографических источника (отечественных и иностранных публикаций).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 печатные работы, входящие в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 5 из которых в зарубежных научных изданиях, индексируемых SCOPUS.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Проведено обследование 85 пациенток с ретрохориальной гематомой. Все женщины были обследованы проспективно и находились на амбулаторном лечении. Обследование включало клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Все женщины находились в репродуктивном возрасте, их возраст колебался от 22 до 37 лет, масса тела – $61,7 \pm 1,6$ кг, рост – $161,2 \pm 1,7$ см, прибавка массы тела за беременность – $8,5 \pm 1,1$ кг.

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.

Обследование пациенток с ретрохориальной гематомой включало клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования, а также сбор семейного и личного акушерского и тромботического анамнеза.

Исследуемые пациентки (n=85) с ретрохориальной гематомой была разделена 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 без акушерских осложнений в анамнезе, у которых ретрохориальная гематома была диагностирована в I триместре данной беременности. Контрольную группу составили 85 пациенток с физиологическим течением беременности.

У всех 85 пациенток при первичном обращении на УЗИ была диагностирована 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 9 (10,5%) женщин наблюдались тянущие боли внизу живота, а у 12 (14,1%) пациенток - сочетание симптоматики (кровянистые выделения, + тянущие боли внизу живота). Таблица 1

Таблица 1. 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	6 (13,3%)	3 (7,5%)	0,692
Кровянистые выделения из влагалища	7 (15,5%)	5 (12,5%)	0,191
Сочетание симптоматики	5 (11,1%)	7 (17,5%)	0,398

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 гипоехогенный («свежая» гематома) или гиперэхогенный (гематома в стадии стабилизации и регресса) участок между децидуальной оболочкой и хорионом. При УЗИ определяли локализацию, объем и структуру гематомы.

К лабораторным методам исследования относились: оценка общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови, исследование системы гемостаза, включая стандартную коагулограмму, тромбоэластографию (ТЭГ), оценку функции тромбоцитов, определение глобальной функции протеина С, определение уровней Д-димера, растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ).

Проводилось определение циркуляции волчаночного антикоагулянта с использованием яда гадюки Рассела (Stago, Франция, Anthos 2020 Биохром Лтд) и антифосфолипидных антител (АФА) к кардиолипину, β_2 -гликопротеину I, в том числе определяли так называемые некритериальные АФА к аннексину V, фосфатидилсерину и протромбину.

Проводилось исследование на наличие генетических мутаций высокого тромбогенного риска в генах фактора V Лейден и протромбина FII G20210A и других полиморфизмов 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), 163G/T полиморфизм в гене фактора F13, 807C/T полиморфизм в гене гликопротеина GpIa и 1565T/C полиморфизм в гене гликопротеина GpIIIa). Молекулярный анализ генетических дефектов гемостаза выполнялась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью наборов «TromboType» Hain Diagnostica, Germany.

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

Определение в крови активности VII, VIII, IX, XI факторов свертывания крови и фактора Виллебранда. Метод исследования с помощью дефицитной по данному фактору плазмы на анализаторе, прибор Severon alpha (Technoclone GmbH, Австрия)

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 Urealyticum, Ureaplasma parvum (повышение титров более 10^7 степени), Mycoplasma hominis, Chlamydia trachomatis, ВПЧ высокого онкогенного риска.

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

Результаты исследования и их обсуждение

Особенностью репродуктивной функции обследованных пациенток I группы (n=45) является высокая частота неблагоприятных исходов и осложнений беременности в анамнезе. Отягощенный акушерский анамнез I группы (n=45) представлен в таблице 2.

Таблица 2. Неблагоприятные исходы и осложнения беременности в анамнезе у пациенток I группы (n=45).

Отягощенный акушерский анамнез у пациенток I группы	I группа (n=45)
Одно или более самопроизвольных выкидышей в сроке до 12 недель	12 (26,6%)
Неразвивающаяся беременность до 12 нед	24 (53,3%)
Аntenатальная 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%).

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 – $p=0,192$. (Рис.1)

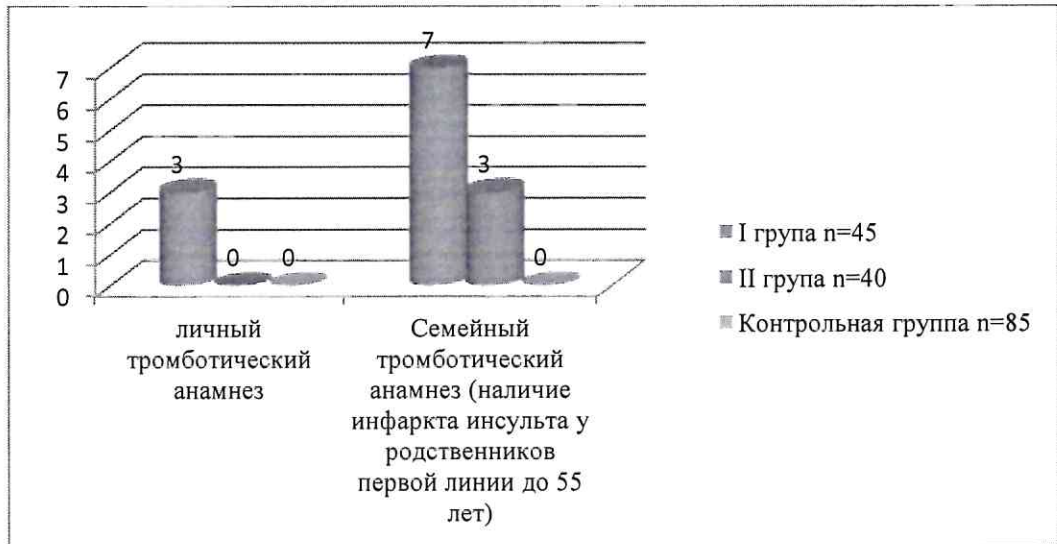


Рисунок 1. Тромботический анамнез обследованных пациентов

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 группы (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 3)

Таблица 3. 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 Pt	3 (6,6%)	1 (2,5%)	0 (%)	$P_{12}=0,371$ $P_{13}=0,017$ $P_{23}=0,143$

Результаты, полученные нами в ходе исследования пациенток с ретрохориальной гематомой, подтверждают роль генетических форм тромбофилий высокого тромбогенного риска, в частности V Лейден и протромбина FII G20210A в патогенезе отслойки хориона на ранних сроках беременности.

При обследовании были выявлены и приобретенные формы тромбофилии. Циркуляция антифосфолипидных антител была обнаружена в I группе (n=45) у 21 (46,6 %) и у 11 (27,5%) во II группе (n=40) 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. В контрольной группе АФА были обнаружены только у 2 (2,3%) пациенток. (Таблица 4)

Таблица 4. 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.

Среди полиморфизмов системы фибринолиза 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 тромбоцитарного рецептора 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.

Высокая частота генетических полиморфизмов в системе фибринолиза у пациенток с ретрохориальной гематомой подтверждают их роль при отслойке хориона. В условиях повышенной секреции PAI-1 происходит повышение образования фибриновых нитей в маточно-плацентарных сосудах, что приводит к изменению местного фибринолитического контроля. На ранних сроках беременности, это приводит к снижению степени инвазии

трофобласта, происходят процессы нарушения образования хориона, и создается фон для развития отслойки хориона, преэклампсии средней и высокой тяжести, синдрома задержки роста плода, а на поздних сроках - к снижению маточно-плацентарного кровотока и даже преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты.

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. В контрольной группе не обнаружено.

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. 2).



Рисунок 2. Снижение активности факторов свертывания у пациенток с ретрохориальной гематомой

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 *Ureaplasma parvum* у 6 (13,3%). Также были обнаружены *Chlamydia trachomatis* - у 6 (13,3%), *Klebsiella* и *Neisseria gonorrhoea* - у 2 (4,4%) пациенток. (Рис.3).

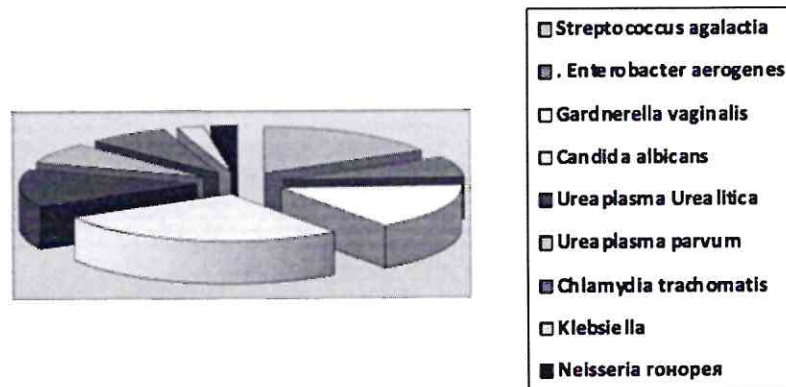


Рисунок 3. Нарушение биоценоза влагалища в I группе (n=45)

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 *Ureaplasma parvum* 2 (5%), *Chlamydia trachomatis* у 1 (2,5%), *Klebsiella* и *Neisseria gonorrhoea* не обнаружены. (Рис.4).

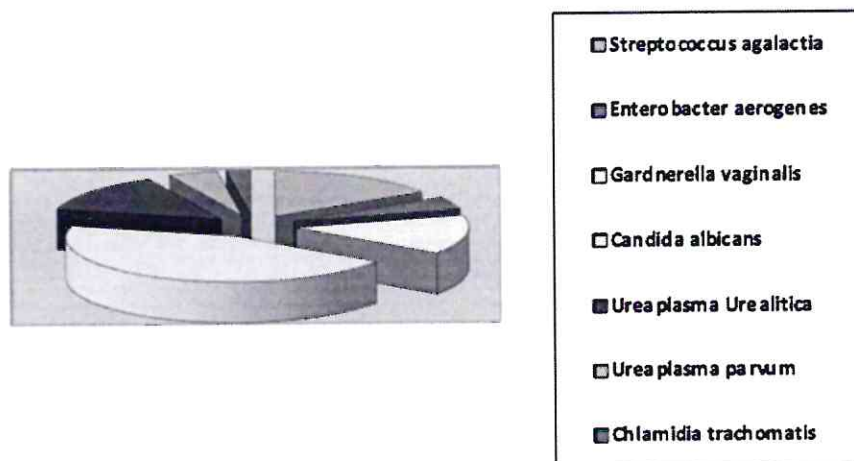


Рисунок 4. Нарушение биоценоза влагалища в II группе (n=40)

Были обнаружены и вирусные инфекции. (Таблица 5).

Таблица 5. 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 Herpes Simplex virus 1/2 типов	3 (7%)	2 (5%)	0	P ₁₂ =0,899 P ₁₃ <0,001 P ₂₃ <0,001

Снижение защитных механизмов со стороны матери может привести к раннему инфицированию плодного яйца. Нарушения, обусловленные бактериально-вирусными инфекциями, приводят к изменению клеточной пролиферации и дифференцировки, нарушают процесс образования хориона, негативно влияя на процессы клеточного метаболизма. Итогом этих процессов чаще всего является отслойка хориона.

Ведение беременности у пациенток с отслойками хориона

С момента диагностирования ретрохориальной гематомы все пациентки получали микронизированный прогестерон интравагинально. Преимуществом данного препарата является быстрая абсорбция в эндометрий, низкая концентрация в крови, отсутствие системного действия на ранних сроках беременности. Назначался по 200 мг до 4 раз в день до 12 недели беременности. При угрожающем аборте, синдроме потери плода в анамнезе, дефиците эндогенного прогестерона, шейке матки менее 25 мм микронизированный прогестерон применялся до 20 недели беременности.

С момента диагностирования ретрохориальной гематомы при наличии кровянистых выделений из влагалища пациенткам назначали антифибринолитическое средство - транексамовая кислота по 500 мг 3 раза в день до прекращения кровянистых выделений.

Наличие урогенитальной инфекций требовало проведение рациональной антимикробной терапии с учетом типа возбудителя и срока беременности.

Все женщины с отслойками хориона, циркуляцией антифосфолипидных антител, генетической тромбофилией и наличием инфекции получали антикоагулянтную терапию препаратами низкомолекулярного гепарина (НМГ) (эноксапарин натрия или надропарин кальция) в профилактических дозах, подкожно, 1 раз в день, утром или вечером); продолжительность терапии была индивидуальной для каждой пациентки. На фоне НМГ отмечалось быстрое уменьшение размеров гематомы, нормализация кровотоков в межворсинчатом пространстве и быстрая организация отслойки. Помимо хорошо известных противотромботических свойств, гепарины обладают противовоспалительными и противовирусными свойствами. Гепарин блокирует плацентарно-децидуальное воспаление, предотвращая тем самым отслойку хориона и потерю плода.

Всего патогенетически дифференцированную терапию получили 72 (88,7%) пациентки из 85 (45 женщин I группы и 13 беременных женщин II группы). 13 женщин не получали терапию и находились под динамическим наблюдением. У 65 (90,2%) пациенток наблюдалась реорганизация ретрохориальной гематомы до 12 недель беременности. У 3 (7,5%) женщин из II группы без терапии произошло самопроизвольное прерывание беременности в сроке 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. (Таблица 6)

Таблица 6. Осложнения беременности у пациенток с ретрохориальной гематомой.

Осложнения беременности	Пациентки с ретрохориальной гематомой					
	I группа (n=45)	II группа (n=40)		P		
		Пациентов с терапией 14 (35%)	Пациентов без терапии 26 (65%)	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 недель	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 выявлен 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.

ВЫВОДЫ

1. 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.

2. У женщин с ретрохориальной гематомой и синдромом потери плода в анамнезе частота мутаций в генах фактора V Лейден и протромбина FIIIG20210A 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

составила 10% 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Д.Х. Хизроева, **Х.Г. Султангаджиева**, М.О. Арсланбекова, «Сексуальность: развитие представлений в исторических источниках». Журнал: **Акушерство Гинекология Репродукция**, 2018, том 12, №4 (ВАК)
2. **Султангаджиева Х.Г.**, «Патогенез возникновения отслойки хориона и внутриматочных гематом на ранних сроках беременности: обзор современных научных данных». Журнал: **Акушерство, Гинекология и Репродукция** 2019, том 13, №4 (Scopus)
3. **Султангаджиева Х.Г.**, Хизроева Д.Х., Патогенетически дифференцированное ведение беременности у пациенток с ретрохориальной гематомой Журнал: **Акушерство, Гинекология и Репродукция** 2020, том 14, № 1, С. 15-24 (Scopus).
4. Мингалимов М.А., Григорьева К.Н., Третьякова М.В., Элалами И., **Султангаджиева Х.Г.**, Бицадзе В.О., Д.Х. Хизроева., Макацария А.Д., Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания в перинатальной медицине. Журнал: **Акушерство, Гинекология и Репродукция** 2020, том 14, № 1, С. 56-68 (Scopus)
5. Marina I. Krivonos, Jamilya Kh. Khizroeva, Marina S. Zainulina, Dina R. Eremeeva, Sergey A. Selkov, Anastasiya Chugunova, Viktoriya O. Bitsadze, Madina Arslanbekova & **Khadizhat Sultangadzhieva** // The role of lymphocytic cells in infertility and reproductive failures in women with antiphospholipid antibodies, The Journal of **Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, 2020, С.1-7 (Scopus).
6. Khizroeva J, Bitsadze V, Makatsariya N, Arslanbekova M, **Sultangadzhieva K.**

- Vorobev A, Khamani I, Babaeva N, Antonova A. Antiphospholipid Antibodies “Multi-Positivity” in Women with Thromboembolism [abstract]. Res Pract Thromb Haemost. 2020; 4 (Suppl 1). <https://abstracts.isth.org/abstract/antiphospholipid-antibodies-multi-positivity-in-women-withthromboembolism/>. Accessed June 29, 2020. (Scopus)
7. Arslanbekova M, Makatsariya A, Khizroeva J, Bitsadze V, **Sultangadzhieva K**, Babaeva N. Antithrombotic Therapy for Pregnant Woman with Bland-White-Garland Syndrome and Prosthetic Mitral Valves [abstract]. Res Pract Thromb Haemost. 2020; 4 (Suppl 1). <https://abstracts.isth.org/abstract/antithrombotic-therapy-for-pregnant-woman-with-bland-whitegarland-syndrome-and-prosthetic-mitral-valves/>. Accessed June 29, 2020. (Scopus)
8. Khizroeva J, Makatsariya A, Bitsadze V, Arslanbekova M, **Sultangadzhieva K**. IVF Outcomes in Women with Antiphospholipid Antibodies Circulation [abstract]. Res Pract Thromb Haemost. 2020; 4 (Suppl 1). <https://abstracts.isth.org/abstract/ivf-outcomes-in-women-with-antiphospholipid-antibodiescirculation/>. Accessed June 29, 2020. (Scopus)
9. Makatsariya A, **Sultangadzhieva K**, Arslanbekova M, Khizroeva J, Bitsadze V, Egorova E, Babaeva N, Mashkova T. The Role of Antithrombotic Therapy in the Prevention of Adverse Pregnancy Outcomes [abstract]. Res Pract Thromb Haemost. 2020; 4 (Suppl 1). <https://abstracts.isth.org/abstract/the-role-ofantithrombotic-therapy-in-the-prevention-of-adverse-pregnancy-outcomes/>. Accessed June 29, 2020. (Scopus)