



ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

ГЕМОСТАЗ И РЕПРОДУКЦИЯ

27-29 марта 2017, Санкт-Петербург

СБОРНИК ТЕЗИСОВ

www.reprohem.com



ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Андреева М.Д., Макацария А.Д., Пенжоян Г.А., Бицадзе В.О.

[ВЛИЯНИЕ МАТЕРИНСКОЙ И ФЕТАЛЬНОЙ ТРОМБОФИЛИИ В РАЗВИТИИ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ](#)

2. Арутюнян Т.Г., Эльжорукаева Ж.А., Смолянинов Г.В., Саргсян О.Д.

[АНАЛИЗ ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТЕЙ С ИСТИННЫМ ВРАЩЕНИЕМ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ПОЛНОМ ПРЕДЛЕЖАНИИ](#)

3. Арутюнян Т.Г., Эльжорукаева Ж.А., Смолянинов Г.В., Смолянинова В.В.

[КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ NEAR MISS ПАЦИЕНТКИ С ИСТИННЫМ ВРАЩЕНИЕМ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ПОЛНОМ ПРЕДЛЕЖАНИИ](#)

4. Белова Н.Г.

[МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОСОБЕННОСТЕЙ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ ОСЛОЖНЕННОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ.](#)

5. Буштырев В.А., Чернавский В.В., Гугуева А.В., Бордаева О.Ю., Симонова Н.Л.

[ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ ФАКТОРОВ КОАГУЛЯЦИИ – ПРИЧИНА ПЕРИНАТАЛЬНОГО НЕБЛАГОПОЛУЧИЯ](#)

6. Гасымова Д.М., Рухляда Н.Н.

[РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ ЖЕНЩИН ПОСЛЕ УРГЕНТНЫХ ОПЕРАЦИЙ НА ЯИЧНИКАХ ПО ПОВОДУ ОСЛОЖНЕНИЙ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ОПУХОЛЕПОДОБНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ](#)

7. Девятова Е.А., Кирющенко П.А., Вартамян Э.В., Дочкина А.И., Ковалев М.В.

[КЛИНИКО-ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ У БЕРЕМЕННЫХ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ТЯЖЕЛЫХ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ](#)

8. Дзюба С.В., Буланов А.Ю., Мисюрин Е.Н.

[ОПЫТ ИССЛЕДОВАНИЯ АНТИХА-АКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ПРИНИМАЮЩИХ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕПАРИНЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ](#)

9. Джобава Э.М., Вуймо Т.А., Ордынский В.Ф.

[ПЛАЦЕНТАРНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ТРОМБОФИЛИИ. ПЕРСПЕКТИВЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ](#)

10. Евсеева М.П., Иванян А.Н., Густоварова Т.А., Киракосян Л.С.

[ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПРЕССИОННЫХ ШВОВ НА МАТКУ В ЛЕЧЕНИИ МАССИВНЫХ АКУШЕРСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЙ](#)

11. Каргин В.Д., Капустин С.И., Папаян Л.П., Смирнова О.А., Комиссаров К.А., Солдатенков В.Е.

[НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА И ЛЕЧЕНИЯ ПРОЯВЛЕНИЙ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ, ДЕТЕРМИНИРОВАННОЙ НАСЛЕДОВАННОЙ ЛЕЙДЕНСКОЙ МУТАЦИЕЙ V ФАКТОРА](#)

12. Кацадзе Ю.Л., Сумская Г.Ф., Корзо Т.М.

[ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗОВ И КРОВОТЕЧЕНИЙ В АКУШЕРСТВЕ](#)

13. Кирющенко П.А., Ковалев М.В., Вартамян Э.В., Цатурова К.А., Девятова Е.А.

[ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРЕМЕЖАЮЩЕЙСЯ ПНЕВМОКОМПРЕССИИ КАК СПОСОБА СНИЖЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ У БЕРЕМЕННЫХ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ](#)



14. Киселева А.Н., Бутина Е.В., Зайцева Г.А., Игнатъев С.В., Ярыгин Д.Н.

[ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ F2, F5, F7, F13, FGB, ITGA2, ITGB3, PAI-1, MTHFR, MTR, MTRR И РИСК РЕПРОДУКТИВНЫХ НЕУДАЧ У ЖЕНЩИН](#)

15. Кобилянская В.А., Морозова Т.В.

[ВЛИЯНИЕ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ ВОЛЧАНОЧНОГО ТИПА НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОК С ДИАГНОЗОМ «ПРИВЫЧНОЕ НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ» \(СИНДРОМ ПОТЕРИ ПЛОДА\)](#)

16. Ковалев В.В., Кудрявцева Е.В.

[ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ТРОМБОФИЛИИ: ТИПИЧНЫЕ ОШИБКИ И ЗАБЛУЖДЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ВРАЧЕЙ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ](#)

17. Корзо Т.М., Лодягина Н.С., Сумская Г.Ф., Бобров С.А.

[ВЛИЯНИЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ НА РИСК АКУШЕРСКИХ И ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ](#)

18. Кривонос М.И., Зайнулина М.С., Сельков С.А., Чепанов С.В., Соколов Д.И.

[ПРИМЕНЕНИЕ ВНУТРИВЕННОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА У ЖЕНЩИН С НАЛИЧИЕМ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭКО \(ЭКО/ICSI\)](#)

19. Кривонос М.И., Зайнулина М.С., Чепанов С.В., Селютин А.В., Соколов Д.И., Сельков С.А.

[СОСТОЯНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМИ АНТИТЕЛАМИ, ПЛАНИРУЮЩИХ ПРИМЕНЕНИЕ ВРТ](#)

20. Логутова Л.С., Мельников А.П., Будыкина Т.С., Таривердиева Е.А.

[ФОЛАЦИН В ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКЕ ПАЦИЕНТОК С ТРОМБОФИЛИЕЙ](#)

21. Макогон А.В., Пикалов И.В.

[ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА ПЛОДА](#)

22. Малышкина А.И., Назарова А.О., Фетисова И.Н., Жолобов Ю.Н., Назаров С.Б.

[ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ЖЕНЩИН С УГРОЖАЮЩИМИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ](#)

23. Марковский А.В., Страмбовская Н.Н., Емельянов А.С., Пушкарёв Б.С., Номоконова В.Б.

[ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ БЕЛКОВ ФОЛАТНОГО ОБМЕНА КАК ПРЕДИКТОР ТРОМБОЗОВ У БОЛЬНЫХ ПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ](#)

24. Михнина Е.А., Давыдова Н.И., Бычкова Н.В., Добротворцева О.А., Филиппова Ю.Н.

[СИНДРОМ ПОТЕРИ ПЛОДА КАК СЛЕДСТВИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН С ЛАТЕНТНОЙ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ](#)

25. Морозова Ю.В., Лебедева Н.В.

[ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА АППАРАТНОЙ РЕИНФУЗИИ КРОВИ В ТЕРАПИИ МАССИВНЫХ АКУШЕРСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЙ](#)

26. Мравян С.Р., Петрухин В.А, Мареева М Ю, Будыкина Т.С.

[ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С ИСКУССТВЕННЫМИ КЛАПАНАМИ СЕРДЦА \(В СВЕТЕ СОВРЕМЕННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ\)](#)

27. Николаева А.Е., Папаян Л.П., Кутушева Г.Ф., Кутуева Ф.Р.

[КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РЕТРОХОРИАЛЬНОЙ ГЕМАТОМЫ, КАК ФАКТОРА РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ](#)

28. Пономарева Н.Ю., Митьковский В.Г., Ямпольская Е.Н., Кочетков А.В., Пузырькова И.А

[ГЕНОТИПИРОВАНИЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА В ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКЕ И ВЕДЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ](#)



29. Потылицина В.В., Лобанова С.М., Ольховский И.А.

[РЕФЕРЕНСНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПРОТЕКАЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ](#)

30. Родионова А.М., Игнатко И.В., Стрижаков А.Н.

[ЭТИОЛОГИЯ ФЕТАЛЬНОЙ АРИТМИИ: ИНФЕКЦИЯ](#)

31. Рудакова И.С., Гуменюк Е.Г.

[КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ РЕИНФУЗИИ АУТОЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ](#)

32. Серова О.Ф., Жуковский Я.Г., Седая Л.В., Еременко Е.Е., Чаплыгина О.В.

[ТРАНСАБДОМИНАЛЬНЫЙ ВАКУУМНЫЙ МЕТРОГЕМОСТАЗ - ЭФФЕКТИВНЫЙ СПОСОБ КРОВЕСБЕРЕЖЕНИЯ ПРИ КЕСАРЕВОМ СЕЧЕНИИ](#)

33. Силина Н.Н., Смирнова О.А., Николаева А.Е., Матвиенко О.Ю., Головина О.Г.

[СОВРЕМЕННЫЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ГЕМОСТАЗА В АКУШЕРСТВЕ](#)

34. Стуров В.Г.

[АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ТЕРАПИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ \(ПО МАТЕРИАЛАМ КОНСЕНСУСА PROG-2015\)](#)

35. Суханов В.А., Петрова О.Ю.

[ТРОМБОФИЛИЯ И ПРИВЫЧНОЕ НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ. ДА ИЛИ НЕТ?](#)

36. Фетисов Н.С., Панова И.А., Зинченко Р.А., Фетисова И.Н., Рокотянская Е.А.

[НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ](#)

37. Чечулова А.В., Капустин С.И., Карпич С.А., Шмелева В.М., Солдатенков В.Е., Сорока В.В., Папаян Л.П., Чечулов П.В.

[РИСК ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЭМБОЛИЗМА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН НА ФОНЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ](#)

38. Чигвинцева П.Е., Абдрахманова Л.Р., Мусина Д.М.

[ПОЛИМОРФИЗМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА У ЖЕНЩИН С ОТЯГОЩЕННЫМ АНАМНЕЗОМ ПО НЕВЫНАШИВАНИЮ И ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ ЦНС ПЛОДА](#)

39. Чхаидзе И.З.

[ОСОБЕННОСТИ ТКАНЕВОЙ ПЕРФУЗИИ У ЖЕНЩИН С РАННИМИ РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ](#)

40. Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Бурнашева Е.В., Шатохина О.Н., Сагамонова К.Ю.

[ОСОБЕННОСТИ ПЛАНИРОВАНИЯ И ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИЕЙ](#)

41. Шостак Д.П., Пашов А.И., Бахалова Г.Е., Горбунов А.П., Стуров В.Г.

[РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ТРОМБОГЕННЫХ АЛЛЕЛЬНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ У ЖИТЕЛЬНИЦ КАЛИНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ](#)



ВЛИЯНИЕ МАТЕРИНСКОЙ И ФЕТАЛЬНОЙ ТРОМБОФИЛИИ В РАЗВИТИИ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ

Андреева М.Д., Макацария А.Д., Пенжоян Г.А.,
Бицадзе В.О.

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский
университет» Минздрава России

ГБОУ ВО Первый Московский Государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова

Введение: На современном этапе развития акушерства как науки важная роль отводится изучению этиологических связей и патогенетических механизмов развития основных акушерских осложнений, ассоциированных с репродуктивными потерями, которые были установлены и представлены в работах Н.Э. Мхеидзе., Е.Р. Петрейкова, Т.Б. Пшеничниковой, Е.Б. Передеряевой, А.Н. Стрижакова, Зануйлиной М.С.

Проблема профилактики акушерских осложнений, приводящих к прерыванию беременности и повышению уровня перинатальной смертности, по своей социальной значимости занимает одно из ведущих мест в современном акушерстве.

Целью нашего исследования было изучение роли разнообразных форм материнской и фетальной тромбофилии в патогенезе репродуктивных потерь, разработка принципов их профилактики.

Материалы и методы: Было обследовано 469 пациенток и их 404 новорожденных. Из 419 пациенток было сформировано четыре группы исследования: группа пациенток с преэклампсией, состоящая из 134 (28,6%) пациенток, с антенатальной гибелью плода 112 (23,9%) пациенток, с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты 108 (23,0%) пациенток и 65 (13,9%) пациенток с неразвивающейся беременностью. Кроме этого, обследовано 50 (10,7%) пациенток с неосложненным течением беременности, неотягощенным акушерско-гинекологическим и тромботическим анамнезом, которые составили контрольную группу.

Обследование женщин проводилось с использованием клинико-лабораторных (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, исследование параметров системы гемостаза, определение генетических полиморфизмов компонентов системы гемостаза, полиморфизмов провоспалительных цитокинов, циркулирующих АФА и их кофакторов, уровня гомоцистеина) и инструментальных (УЗИ, доплерография, КТГ в динамике) методов. Новорожденным проводилось исследование по выявлению генетических тромбофилических мутаций и полиморфизмов.

Результаты: Генетическая тромбофилия была выявлена у 72 (53,7%) пациенток с преэклампсией. У пациенток с тяжелой формой преэклампсии частота генетических форм тромбофилии была выше (68,4%) в сравнении с пациентками, у которых преэклампсия была умеренной (32,7%).

Фетальная тромбофилия была обнаружена у 34,3% новорожденных в группе пациенток с преэклампсией и выявлялась чаще в случаях, когда у матери беременность протекала на фоне тяжелой преэклампсии (38,0%). При умеренной преэклампсии частота тромбофилии у новорожденных составила 29,1%.

Наиболее распространенными формами мутаций и полиморфизмов оказалась мутация MTHFR C677T (41,0%). Полиморфизм PAI-1 присутствовал у 21,6% новорожденных.

Интересным оказался тот факт, что мутации, обладающие выраженной тромбогенностью (мутация FV Leiden, мутация протромбина G20210A), у пациенток с антенатальной гибелью плода встречались редко. Выявлено только 3 случая носительства указанных мутаций: 2 (1,8%) из них составили мутация протромбина G20210A, 1 (0,9%) мутация FV Leiden у женщин с АГП, составило 2,7%. Особенностью течения беременности у матери этого ребенка было снижение плодово-плацентарного кровотока в отсутствие нарушения маточно-плацентарного кровотока по данным доплерометрии. Этот случай следует отметить как возможность неблагоприятного влияния плодовой тромбофилии на течение беременности.

Структура фетальной тромбофилии соответствовала тромбофилии материнской. Преобладание гетерозиготных форм и отсутствие наиболее тромбогенных полиморфизмов (мутации Leiden и протромбина) склоняют к мысли об отсутствии значимого влияния фетальной тромбофилии в патогенезе антенатальной гибели плода. В то же время сочетание 2-3 гетерозиготных форм полиморфизмов одной направленности (например, снижение активности фибринолиза) могут реализоваться тромботическим осложнением в системе мать-плацента-плод и стать одним из факторов в развитии антенатальной гибели плода.

Наличие репродуктивных потерь в анамнезе следует рассматривать как показание к обследованию на генетические формы тромбофилии, антифосфолипидный синдром и гипергомоцистеинемию.

Что касается фетальной тромбофилии, частота которой составила 34,2% у пациенток с ПЭ, 51,8% при АГП и 50,0% у новорожденных пациенток с ПОНРП, то ее роль в патогенезе гестационных осложнений (ПЭ, НБ) сомнительна. В большинстве случаев тромбофилические мутации у новорожденных были представлены гетерозиготными формами, что объяснимо с учетом основных законов наследования аутосомно-рецессивного признака. Гомозиготные формы мутаций возможны лишь в случае получения рецессивных аллелей данного признака и от отца, и от матери, что случается не часто. Но такие случаи возможны. Именно они определяют возможное влияние фетальной тромбофилии на течение беременности и развитие осложнений. В таких случаях фетальная тромбофилия может быть причиной нарушения плодово-плацентарного кровотока и, следовательно, нарушения внутриутробного развития



и роста плода вплоть до антенатальной его гибели. Мутация протромбина G20210A присутствовала только у 1 (0,7%) ребенка в гетерозиготной форме, беременность у матери которого осложнилась тяжелой преэклампсией.

Во всех остальных случаях определение фетальной тромбофилии, на наш взгляд, позволяет прогнозировать повышенный риск тромботических осложнений и осложненного течения беременности в последующей взрослой жизни рожденных детей.

Заключение: Наличие репродуктивных потерь в анамнезе следует рассматривать как показание к обследованию на генетические формы тромбофилии, антифосфолипидный синдром и гипергомоцистеинемию. С целью профилактики повторных репродуктивных потерь и акушерских осложнений у пациенток с генетическими и/или приобретенными формами тромбофилии показана подготовка к беременности не менее чем за 2 месяца до планируемой беременности с использованием антикоагулянтной терапии низкомолекулярным гепарином, антиагрегантной, антиоксидантной и терапии витаминами группы В и фолиевой кислоты.

АНАЛИЗ ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТЕЙ С ИСТИННЫМ ВРАЩЕНИЕМ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ПОЛНОМ ПРЕДЛЕЖАНИИ

*Арутюнян Т.Г., Эльжорукаева Ж.А., Смолянинов Г.В.,
Саргсян О.Д.*

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России

Введение: По данным ВОЗ в мире ежегодно регистрируется 14000000 послеродовых кровотечений, из которых 120000-140000 со смертельными исходами (50% в первые 24 ч) и 20000000 заканчиваются материнской заболеваемостью (Баев О.Р. 2011г). Основной вклад в формирование данной патологии в популяции составляет возрастание частоты кесарева сечения (КС), что является основной причиной полного предлежания плаценты, вставания плаценты, в том числе и в область послеоперационного рубца на матке.

Родоразрешение данной категории пациенток требует дополнительных методов гемостаза и/или реинфузии компонентов крови с целью снижения кровопотери, поскольку объем кровотечения из зоны вставания может достигать двух-трех объемов циркулирующей крови, что зачастую требует расширения объема операции до гистерэктомии ввиду неефективности эмболизации маточных сосудов.

Согласно статистическим данным, на сегодняшний день вставание плаценты является ведущей в мире причиной акушерских гистерэктомий, что определило необходимость проведения анализа причин и объема кровотечения, сроков родоразрешения пациенток с

полным предлежанием плаценты и истинным вращением в зону послеоперационного рубца на матке.

Цель работы: Анализ причин и объема кровопотери, сроков родоразрешения, исхода родов у пациенток с вставанием плаценты при полном предлежании, родоразрешенных в ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» МЗ РФ за период с 2015-2016гг.

Материалы и методы: За период 2015-2016гг. в Ростовском научно-исследовательском институте акушерства и педиатрии было родоразрешено 30 пациенток с данной патологией. Критерием включения в исследование явилось наличие рубца на матке (после 2х КС и более), полное предлежание плаценты с истинным ее вращением, подтвержденное инструментальными исследованиями (трансвагинальная эхография, доплерометрия, магнитно-резонансная томография), интраоперационными данными и результатами гистологического исследования макропрепаратов.

Критерием исключения явилось полное предлежание плаценты без рубца на матке и без признаков вращения плаценты. Пациентки были разделены на две клинические группы. I -ю клиническую группу составили 23 беременные, родоразрешенные в экстренном порядке, досрочно, в сроках 30-36 нед (76%). II-я клиническая группа — это 7 пациенток, с КС в плановом порядке в сроке доношенной беременности (более 37 нед), что составило 23% всех больных.

Результаты: Необходимо отметить, что длительность пребывания на койке пациенток I клинической группы составила 3-5 суток, а у пациенток II клинической группы - 10-14 дней.

На этапе предоперационной подготовки осуществлялась заготовка компонентов крови (свежезамороженная плазма) от больной и её введение во время операции, средний объем которой составил 601,3±77,6 мл. Производилась инфузионная терапия кристаллоидами объемом в среднем 3150,4±810,6 мл, коллоидами 705,3±244,9 мл. Величина средней интраоперационной кровопотери в I группе – 2811,1±787,7 мл (от 1500 до 4100 мл), во II группе — до 956,5±582,7 (до 1500мл). Использовалась аппаратная реинфузия отмытых эритроцитов аппаратом Cell Saver 5+ в объеме 780,5±223,8 мл. Необходимость введения препаратов крови в виде свежезамороженной плазмы в среднем объеме 899,6±201,1 мл, донорской эритроцитарной взвеси 679±80 мл возникла в 14 случаях у пациенток первой клинической группы.

В связи с экстренностью родоразрешения, в I клинической группе операции производились с вовлечением сосудистых хирургов и перевязкой магистральных сосудов без эмболизации маточных сосудов, при этом частота гистерэктомий составила 90%.

У всех пациенток производилось донное кесарево сечение, однако, во II клинической группе удалось произвести органосохраняющие операции ввиду предварительной перевязки магистральных сосудов (что



существенно снизило интраоперационную кровопотерю), с последующим иссечением маточной грыжи и проведением метропластики нижнематочного сегмента.

Заключение: Для снижения частоты полного предлежания и истинного вращения плаценты необходимо пересмотреть критерии показаний для кесарева сечения. В ранние сроки беременности при постановке диагноза истинного вращения плаценты при полном предлежании необходима концентрация данной категории больных в учреждениях IIIб уровня для снижения материнских и перинатальных потерь.

Сроки госпитализации пациенток с данным осложнением беременности должны быть смещены к 33-34 нед гестации, так как самый большой процент осложнений и органоуносящих операций мы отметили у пациенток, родоразрешенных до 36 нед беременности.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ NEAR MISS ПАЦИЕНТКИ С ИСТИННЫМ ВРАЩЕНИЕМ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ПОЛНОМ ПРЕДЛЕЖАНИИ

*Арутюнян Т.Г., Эльжорукаева Ж.А., Смолянинов Г.В.,
Смолянинова В.В.*

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава РФ

Введение: Акушерское кровотечение, как причина материнской заболеваемости и смертности, в течение длительного периода занимает одно из ведущих мест во всем мире. По оценкам большинства экспертов, эта патология входит в пятерку основных причин материнской смертности, ежегодно унося более ста тысяч жизней.

Цель работы: Демонстрация исходов беременности и родов при наличии рубца на матке после 4 кесаревых сечений с истинным вращением плаценты при полном ее предлежании у больной А., 30 лет.

Материалы и методы. Анализ случая near miss пациентки А., 30 лет, поступившей в ФГБУ «РНИИАП» МЗ РФ в сроке 33-34 нед. в 2016г.

Результаты: Пациентка А., 30 лет поступила в акушерское отделение патологии беременных ФГБУ «РНИИАП» МЗ РФ с Ds: Беременность 33-34 недели. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Рубец на матке (после 4-х операций кесарева сечения в 2008г, 2010г, 2013г, 2015г). Полное предлежание плаценты. Placenta increta? Хроническая плацентарная недостаточность, компенсация. Маловодие. Гестационный сахарный диабет, инсулинзависимая форма. Бессимптомная бактериурия.

Из анамнеза обращает на себя внимание наступление данной беременности через 9 мес после кесарева сечения, произведенного в 2015г. В отделении проведено полное клинико-лабораторное и инструментальное

обследование (трансвагинальная эхография, доплерометрия, магнитно-резонансная томография) согласно Приказа №572н. По результатам исследования было установлено вращение плаценты в область рубца на матке с прорастанием стенки мочевого пузыря. По данным гликемии натощак и дальнейшего контроля уровня глюкозы крови диагностирован гестационный сахарный диабет, назначена инсулинотерапия в объеме 25 ед в сутки. Ввиду отсутствия признаков зрелости плода на фоне гестационного сахарного диабета (по данным перинатального контроля), а также отсутствия кровотечения, было принято решение о родоразрешении пациентки в плановом порядке в сроке 37 нед беременности, что соответствовало критериям ведения беременных с полным предлежанием плаценты согласно Приказу №572н.

Перед операцией проведена заготовка компонентов крови (свежезамороженная плазма) пациентки в объеме 350 мл. В сроке 37 нед проведено оперативное родоразрешение больной. Выполнена нижнесрединная лапаротомия. При ревизии органов малого таза выявлено, что область рубца на матке истончена до 0,2 см. По передней стенке матки визуализируется маточная грыжа в диаметре до 10 см. В процесс вовлечен мочевой пузырь, определяется выраженная сосудистая сеть в области дна и тела. Передняя стенка матки вскрыта корпоральным разрезом до 10 см ближе к дну матки. Извлечен живой ребенок мужского пола массой 3500 гр, длиной 51 см, оценка по шкале Апгар на 1 минуте баллов 7, через 5 минут 8 баллов. Учитывая истинное вращение плаценты по всей площади нижнего сегмента матки, невозможность проведения метропластики, решено расширить операцию до экстирпации матки без придатков. Интраоперационно производится забор крови аппаратом Cell Saver. В момент удаления матки были технические трудности ввиду спаечного процесса органов малого таза, обнаружено ранение мочевого пузыря в области дна. Бригадой урологов рана ушита 3х рядными викриловыми швами. Интраоперационно, до ушивания передней брюшной стенки, произведена экскреторная урография. Величина кровопотери составила 2100 мл, в связи с чем интраоперационно произведена гемо-, плазмо-, аутогемотрансфузия. Длительность операции составила 2ч 30мин. Несмотря на объем операции, послеоперационный период протекал без осложнений, с применением НМГ (Эноксапарина натрия 0,4 п/к ежедневно). Пациентка в удовлетворительном состоянии выписана на 7-е сутки. **Заключение:** Адекватная подготовка пациентки на дооперационном этапе, обеспечение необходимых мер для ликвидации угрожающих жизни возможных интраоперационных осложнений, способствовали благоприятному исходу операции, снижению периода реабилитации и минимальным экономическим затратам.



МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОСОБЕННОСТЕЙ СОСУДИСТО- ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ ОСЛОЖНЕННОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

Белова Н.Г.

ФГБНУ НИИ АГП Томский НИМЦ РАН, Томск, Россия

Введение: Исследованию системы гемостаза придается большое значение при ведении беременности предупреждению осложнений. Недооценка степени тяжести осложнений беременности в третьем триместре, а следовательно, неадекватное лечение и запоздалое родоразрешение являются ведущими причинами материнской и перинатальной смертности, а также инвалидизации новорожденных. Это связано с частыми несовпадением имеющихся клинико-лабораторных и инструментальных данных с истинной тяжестью патологических изменений в системе мать-плацента-плод, что и диктует необходимость уточнения механизмов патогенеза преэклампсии и эклампсии, где ключевая и определяющая роль принадлежит изменениям в системе гемостаза и прежде всего сосудисто-тромбоцитарного звена. Информационными характеристиками сосудисто-тромбоцитарного взаимодействия является агрегационная активность тромбоцитов и маркеров эндотелиальной дисфункции: оксид азота, эндотелин_{1,2}, фактор Виллебранда.

Целью работы явилось изучение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, установление роли дисфункции эндотелия в механизмах нарушения коагуляционного потенциала крови, ее реологических свойств и микроциркуляции при гестозе различной степени тяжести.

Материалы и методы: для решения поставленных задач было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 198 беременных женщин с гестозом легкой и средней степени тяжести (первая группа). Группу контроля (вторая группа) составили 40 здоровых беременных женщин с аналогичным сроком гестации (26-28 недель). Средний возраст женщин в обеих группах составил $21 \pm 3,7$ лет. Беременные с артериальной гипертензией и сахарным диабетом были исключены из обследованного контингента в связи с наличием дисфункции эндотелия при указанной соматической патологии. У всех пациенток было проведено исследование сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. Функциональную активность тромбоцитов и количественное содержание фактора Виллебранда исследовали с помощью двухканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов «Биола ЛА 230-2». Уровень оксида азота и эндотелина-1,2 в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Статистический анализ данных был произведен с помощью непараметрического критерия Вилкоксона для зависимых групп и непараметри-

ческого критерия Манн-Уитни для независимых групп. Результаты: формирование дисфункции эндотелия у беременных с осложнением беременности в третьем триместре, сопровождалось развитием каскада стереотипных патологических реакций в виде активации тромбоцитарного звена системы гемостаза: в первой группе беременных женщин наблюдается умеренное физиологическое увеличение количества тромбоцитов в 1,41 раза, увеличение спонтанной и стимулированной (АДФ, адреналином, коллагеном) агрегационной способности тромбоцитов до $39,6 \pm 1,6\%$, увеличение содержания фактора Виллебранда в 1,61 раза, отмечалось заметное снижение содержания в 1,41 раза оксида азота и увеличение эндотелина-1,2 в 1,39 раза в сравнении с аналогичными показателями во второй группе. Заключение: для оценки тяжести патологического процесса при эклампсии и прогноза течения родов необходимо исследовать параметры системы гемостаза и показатели эндотелиальной функции сосудов. Тяжелое течение эклампсии характеризуется, с одной стороны, увеличением агрегационной способности тромбоцитов, а с другой стороны, прогрессирующей дисфункцией эндотелия, недостаточностью продукции оксида азота, что безусловно, является одним из важнейших факторов патогенеза гипертензивного синдрома при осложнении беременности в третьем триместре.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ ФАКТОРОВ КОАГУЛЯЦИИ – ПРИЧИНА ПЕРИНАТАЛЬНОГО НЕБЛАГОПОЛУЧИЯ

*Буштырев В.А., Чернавский В.В., Гугуева А.В.,
Бордаева О.Ю., Симонова Н.Л.*

Россия, г. Ростов-на-Дону,
ГБУ РО «Перинатальный центр»
ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский
университет Минздрава России

Введение: Среди причин осложнений беременности в настоящее время особое место занимают генетические дефекты свертывающей системы крови, сопровождающиеся различными нарушениями системы гемостаза. В связи с этим возрастает актуальность данной проблемы не только в акушерской практике, но и в перинатальной медицине. Проведено множество исследований, показывающих влияние генетических полиморфизмов на течение беременности, но единичными являются работы, отражающие взаимосвязь полиморфных генов и нарушения гемостаза матери и новорожденного. В связи с этим остается актуальным вопрос изучения влияния взаимосвязи генетических полиморфизмов матери и плода на течение беременности и раннего неонатального периода, что и послужило целью данного исследования.

Материалы и методы: На базе Ростовского областно-



го перинатального центра проведен анализ 59 историй преждевременных родов. Всем женщинам и их недоношенным новорожденным проведено молекулярно-генетическое исследование 8-ми полиморфизмов факторов свертывающей системы крови, с последующим изучением плазменного и коагуляционного звена гемостаза. Материалом для анализа служила периферическая кровь. Методом деревьев решений проанализированы и выявлены наиболее значимые полиморфизмы свертывающей системы крови – F7 (проконвертин, КФ VII) G10976A, F 13 (Фибриназа, КФ XIII) G103T, обладающие предиктивной значимостью в отношении вероятности развития осложнений беременности и раннего неонатального периода. Сформированы 2 клинические группы: группу контроля (I) составили 30 детей без носительства полиморфизмов генов, в основную группу (II) вошли дети (n=29) с носительством полиморфизмов указанных генов. Из исследования исключались случаи манифестированной внутриутробной инфекции и изосенсибилизации, врожденных пороков развития плода.

Результаты: Группы не имели статистически значимых различий по основным анализируемым показателям ($p > 0,05$): гендерному признаку, сроку гестации (от 29 до 34 недель), росто-весовым параметрам детей при рождении, способу родоразрешения.

Нами были изучены показатели гемостазиограммы матерей и их новорожденных. Статистически значимые различия были найдены в показателях ПТ и МНО у матерей новорожденных II клинической группы накануне родоразрешения. Отмечались более низкие значения протромбинового индекса (I группа – 92,5 [75; 99]; II группа – 79,3 [69; 96]; $p = 0,046$) и более высокие значения МНО (I группа – 0,96 [0,92; 1,14]; II группа – 1,15 [0,95; 1,2]; $p = 0,007$), что указывает на склонность к гипокоагуляции (см. табл. 1).

Таблица 1. Показатели гемостазиограммы у обследуемых женщин

Показатель	Группа I	Группа II	p-value (Mann-Whitney)
ПТ, %	92,5 [75; 99]	79,3 [69; 96]	0,046
Международное нормализованное отношение (МНО), %	0,96 [0,92; 1,14]	1,15 [0,95; 1,2]	0,007
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), с	30,7 [26,9; 33,6]	30,8 [28,1; 33,9]	0,5
Тромбиновое время (ТВ), с	17,9 [17,1; 19,4]	18,3 [17,4; 20,1]	0,5
Фибриноген, г/л	4,2 [3,4; 4,9]	3,85 [3,4; 4,49]	0,3
Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), мг %	6,0 [5,0; 7,0]	6,75 [5,0; 7,0]	0,9
Д-димер, нг/мл	1608 [1001; 2622]		0,2

В свою очередь у новорожденных были отмечены более высокие показатели Д-димера во II клинической группе (I группа – 1334 [915; 2514]; II группа – 3215 [1696; 3448]; $p = 0,04$).

Известно, что концентрация Д-димера является информативным критерием оценки фибринолиза. Результаты нашего исследования указывают на активацию процесса фибринолиза у новорожденных II группы, что может служить началом развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Так при дальнейшем изучении течения раннего неонатального периода было выявлено, что у 5-ти (17%) новорожденных II клинической группы в первые дни жизни развился геморрагический синдром, который проявился внутрижелудочковыми кровоизлияниями. Также у 2-х новорожденных (7%) развился кожно-геморрагический синдром в виде петехиальной сыпи, у 1-го (4%) – отмечено легочное кровотечение ($p = 0,02$).

Проведенный нами анализ показал, что наличие полиморфизмов G10976A гена F7 и G103T гена F13 могут выступать фактором риска развития осложнений гестационного процесса. Факторы крови F7 и F13 относятся к плазменному коагуляционному звену гемостаза. При активации системы свертывания крови белок F13 выступает в качестве «катализатора» для образования фибринового сгустка. В результате носительства полиморфизма G103T гена F13 преобразуются биохимические свойства белка F13, а именно его способность «сшивать» фибриновые мономеры, вследствие чего фибриновые сгустки получаются более тонкими и повышается риск возникновения кровотечений. Таким образом, изменения в структуре фибрина, вносимые наличием мутантной аллели будут иметь антифибринолитический эффект. В литературе остается дискуссионным вопрос о влиянии полиморфизма G103T гена F13 на состояние свертывающей системы крови и течение беременности.

Учитывая механизмы влияния фактора F7 (проконвертин), а именно его участие во внешнем механизме свертывания крови, при снижении его уровня замедляется образование тромбина, катализирующего превращение фибриногена в фибрин с последующим образованием сгустка и остановкой кровотечения. При носительстве полиморфизма G10976A гена F7 нивелируются эффекты проконвертина и кровоточивость приобретает системный характер.

Заключение: Результаты нашего исследования показали, что полиморфизмы генов F7 (проконвертин, КФ VII) G10976A и F13 (Фибриназа, КФ XIII) G103T у матери и плода могут обладать предиктивной значимостью в отношении развития осложнений перинатального периода при невынашивании беременности.



РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ ЖЕНЩИН ПОСЛЕ УРГЕНТНЫХ ОПЕРАЦИЙ НА ЯИЧНИКАХ ПО ПОВОДУ ОСЛОЖНЕНИЙ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ОПУХОЛЕПОДОБНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ

Гасимова Д.М., Рухляда Н.Н.

Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи
им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург Россия.

Введение: В структуре ургентной патологии на долю доброкачественных и опухолеподобных образований яичников приходится от 8,5 до 27,3%. Такие осложнения, ДОЯ и ООЯ, как разрыв и перекрут (ножки кист) могут стать причиной развития синдрома «острого живота», который непосредственно влечет за собой хирургическое лечение. Известно, что любая операция на яичниках приводит к снижению их функциональной активности. Нужно отметить, что вопрос о состоянии яичников после лигатурного гемостаза или разных типов высоких энергий окончательно не изучен, также остается не до конца изученной проблема оценки репродуктивной функции после экстренных оперативных вмешательств, особенно у женщин с единственным яичником.

Цель работы: Оценить влияние методов гемостаза на репродуктивную функцию женщин после ургентных операций на яичниках.

Материалы и методы: Обследованы 83 пациентки репродуктивного возраста, поступившие в стационар с клинической картиной «острого живота». Было сформировано 3 группы: I группа – 30 пациенток, которым было выполнено эндоскопическое хирургическое вмешательство (односторонняя резекция яичника) с применением синтетического рассасывающегося шовного материала. II группа – 25 пациенток, прооперированных лапароскопическим методом в том же объеме с применением моно- и биполярной коагуляции. III группа – 28 пациенток, которым была проведена операция на яичнике в том же объеме, что и в I, II группах, но имеющих в анамнезе одностороннюю овариэктомию. Пациентки III группы были распределены на подгруппы в зависимости от вида гемостаза: подгруппа А (n=16), где применялся гемостатический шов и подгруппа В (n=12), где использовалась электрокоагуляция. Данные показатели оценивались 18 месяцев после операции. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corp., США) и Statistica 7.0 for Windows (Stat Soft Inc., США).

Результаты: Ретроспективный анализ показал, что у пациенток I группы, которым после резекции яичника в целях гемостаза использовался шов, беременность наступила спонтанно 1,5 раза чаще по сравнению с пациентками II группы, из которых срочными родами закончились в 69,2% случаев. Стоит отметить, при сравнении внутри групп преждевременные роды и неразвиваю-

щейся беременности встречались чаще у пациенток I группы. В то же время самопроизвольные выкидыши на ранних сроках беременности наблюдались только у пациенток II группы. Несмотря на проведение полного стандартного клинико-лабораторного обследования, прегравидарной подготовки и консультации смежных специалистов беременность не наступила у 4 пациенток I группы, 7 пациенток II группы.

В III группе у пациенток с одним яичником, которые в зависимости от вида гемостаза были распределены на подгруппы: А – с применением гемостатического шва и подгруппу В – с использованием электрокоагуляции в течение наблюдаемого периода беременность наступила у 3 (18,8%) пациенток подгруппы А, которая в 2 случаях закончилась срочными родами в сроке 38-40 недель, у 1 пациентки диагностирована неразвивающаяся беременность раннего срока. У пациенток подгруппы В в 100% случаях беременность не наступила.

Установлено, что у 14 (56,0%) пациенток II группы частота угрожающего выкидыша в первом триместре была в 2 раза выше аналогичного показателя в I группе – 6 (23,1%), ($p < 0,05$). В III группе исследования угроза прерывания беременности наблюдалась, как в первом, так и во втором триместре беременности в обоих случаях.

Заключение: Таким образом, нами было выявлено, что электрокоагуляция как метод гемостаза в дальнейшем оказывает более негативное влияние на репродуктивную функцию. Наиболее высокий процент инфертильных женщин после оперативного лечения доброкачественных кист и опухолевидных образований яичников отмечается в III группе, что связано с низким овариальным резервом. Независимо от количества наступивших спонтанных беременностей, закончившиеся срочными родами, все пациентки после оперативного лечения ДОЯ и ООЯ, не зависимо от вида гемостаза, относятся к группе высокого риска по репродуктивным потерям и патологии беременности.

При отсутствии спонтанной беременности у пациенток, перенесших оперативное вмешательство на яичниках, и проведенного комплексного клинико-лабораторного исследования, прегравидарной подготовки в течение 6 месяцев и более для реализации репродуктивной функции показано использование методов ВРТ.



КЛИНИКО-ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ У БЕРЕМЕННЫХ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ТЯЖЕЛЫХ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Девятова Е.А.*; Кирющенко П.А.**; Вартанян Э.В.**;
Дочкина А.И.**; Ковалев М.В.***

*Клиника вспомогательных репродуктивных технологий «Дети из пробирки», Москва

**Российский университет дружбы народов, Москва

***Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова

Департамента здравоохранения г.Москвы

Введение: у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе процессы имплантации и плацентации могут происходить неадекватно в силу различных патофизиологических причин. Одной из наиболее частых причин невынашивания служит наличие циркулирующих антифосфолипидных антител (АФА), волчаночного антикоагулянта (ВА), что может препятствовать нормальной плацентации и приводить к в развитию тяжелых акушерских осложнений (преэклампсия (ПЭ), задержка роста плода (ЗРП) и антенатальная гибель плода). При физиологической беременности начиная с 7 недель происходит интенсивная дифференцировка ворсинчатого дерева плаценты и последовательный прирост объема маточно-плацентарной перфузии, а к 9-10 неделе гестации первая волна инвазии трофобласта завершается (Радзинский В.Е., Милованов А.П., 2004). Косвенно оценить параметры васкуляризации матки в этот период позволяет сонография с применением цветового доплеровского кодирования. В последние годы исследователи (Giordano R. et al., 2010; Velauthar L. et al., 2014) активно изучают особенности перфузии на уровне маточных артерий (МА) у беременных группы высокого риска. Установлено, что повышение показателей периферического сосудистого сопротивления на уровне МА в сроке 11-13 недель (Таууар А. et al., 2015) ассоциировано с высоким риском акушерских осложнений. В связи с особенностями морфогенеза плацентарного ложа в 7-9 недель гестации для оценки адекватности плацентации и прогнозирования степени риска ее неполноценности перспективным направлением является применение сонографии у пациенток группы риска по развитию тяжелых акушерских осложнений.

Цель работы: с помощью сонографии оценить особенности структуры хориона и показатели гемодинамики на уровне МА у пациенток с высоким риском акушерских осложнений.

Материалы и методы: в пилотное проспективное исследование отобраны 44 повторнобеременные. Критерии включения: возраст моложе 35 лет, потери предыдущей беременности в сроках 6 недель и более, тяжелая ПЭ, ЗРП, антенатальная гибель плода в анамнезе, наличие ВА, АФА, антител к хорионическому гонадотропину человека (ХГЧ) и их сочетаний, наличие

живого эмбриона по данным трансвагинального ультразвукового исследования (ТВУЗИ) при сроке гестации 6 недель и более. Критерии исключения: возраст 35 лет и старше, потери беременности в анамнезе при сроке менее 6 недель, верифицированные хромосомные аномалии эмбриона при предыдущей беременности, неустановленные причины невынашивания.

Для оценки эмбриональных и экстраэмбриональных структур применяли ТВУЗИ; для оценки показателей периферического сосудистого сопротивления на уровне МА применяли трансвагинальную ультразвуковую доплерографию (ТВУЗДГ), используя сканер Esaote MyLab 70 (Esaote, Италия), кавитальный датчик 6-10 МГц в акушерском режиме с помощью серошкальной эхографии (2D), цветового доплеровского кодирования и импульсно-волнового доплера. Оценку толщины и структуры хориона проводили по стандартизированной методике (Медведев М.В., 2016). Для оценки углозависимого показателя (индекса резистентности - RI) на уровне маточных артерий в режиме импульсно-волнового доплера получали огибающую доплеровского спектра при частоте повторения импульсов 1,3 кГц, фильтр устанавливали на уровне 150 Гц, максимальная скорость потока составляла 60 см/с (RI определяли в автоматическом режиме), мощность прибора устанавливали на уровне 50%. ТВУЗИ и ТВУЗДГ выполняли в сроке гестации 7-9 недель.

Результаты: средний возраст беременных составил $31,6 \pm 3,2$ лет, средний срок гестации – $8,1 \pm 0,8$ нед. Среднее число потерь в анамнезе на одну пациентку составило 1,5, а средний срок на момент потери предыдущей беременности $7,3 \pm 1,2$ нед. Тяжелые осложнения гестации в анамнезе зарегистрированы у 9 (20,5%) беременных. Антифосфолипидный синдром диагностирован у 1 (2,3%) пациентки, наличие ВА у 2 (4,5%), высокие титры АФА у 28 (63,6%), антитела к ХГЧ – у 19 (43,2%), сочетание АФА и антител к ХГЧ – у 12 (27,3%), хронический синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания выявлен у 23 (52,3%) беременных. По данным сонографии средняя толщина хориона составила $8,3 \pm 1,2$ мм. В большинстве случаев (86,4%) обнаружено изменение сонографической структуры хориальной пластины: у 29 (65,9%) беременных отмечено повышение эхогенности базальной пластины, гиповаскуляризация – у 9 (20,5%), расширение субхориальных пространств – у 7 (15,9%), различные сочетания данных признаков – у 7 (15,9%) беременных. Ретрохориальная гематома, сопровождавшаяся клиническими проявлениями, выявлена у 13 (29,5%) беременных. Средний объем гематомы составил $3,6 \pm 1,4$ мл. Показатель RI на уровне МА составил $0,86 \pm 1,5$, причем $RI > 0,83$ отмечался у 30 (68,2%) беременных. Нормативные показатели RI для срока менее 11 недель гестации в литературе отсутствуют. Однако в единичных работах (Da Costa A.G. et al., 2010), представлены значения RI на уровне МА 0,71-0,83 при физиологической беременности в сроке 8 недель гестации. Можно предположить,



что повышение RI более 0,83 – параметр, косвенно указывающий на неадекватность инвазии трофобласта и недостаточный прирост маточно-плацентарной перфузии.

Заключение: наличие ряда эхографических признаков (изменение структуры хориальной пластины, повышение RI на уровне МА) вероятно связано с наличием иммунологических и гемостазиологических нарушений на локальном и системном уровнях.

Возможно, дальнейшие исследования в данном направлении будут полезны для выделения этих пациенток в отдельную группу и проведения им в составе прегравидарной подготовки первичной профилактики, направленной на улучшение перфузии матки и создания благоприятных условий для дальнейшей адекватной имплантации и полноценной инвазии трофобласта.

ПЛАЦЕНТАРНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ТРОМБОФИЛИИ. ПЕРСПЕКТИВЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

Джобава Э.М., Вуймо Т.А.**, Ордынский В.Ф.****

* МСМ-клиника, г. Москва

** Детский центр гематологии, онкологии и иммунологии, г. Москва

*** Городская клиническая больница №1 им. Н.И.Пирогова, г. Москва

Введение: По данным различных исследований отмечается неуклонный рост частоты дисфункции плаценты или плацентарных нарушений в структуре поздних акушерских и перинатальных осложнений. При этом идут активные дискуссии о значимости и необходимости скрининга на генетические тромбофилии, относящие к группам среднего и низкого тромбогенного риска. Обсуждаются вопросы переоценки или недооценки их как факторов риска в развитии осложнений беременности. Так же спорным и актуальным вопросом остаются методы мониторинга состояния гемостаза во время беременности, поскольку глобальные тесты во время беременности не являются информативными, а маркеры распада фибрина являются высокочувствительными, но низкоспецифичными для оценки состояния гемостаза во время беременности. При этом продолжается активное изучение методов максимально раннего скрининга и прогнозирования плацентарных нарушений. Этому вопросу и посвящено данное исследование.

Цель работы: улучшить исходы беременности и родов у пациенток с дисфункцией плаценты и генетическими тромбофилиями среднего и низкого тромбогенного риска, путем прогнозирования, ранней диагностики и ранней профилактики и терапии нарушений в системе мать-плацента-плод.

Материалы и методы: материалом исследования яви-

лись 65 пациенток, обследованных с этапа предгравидарной подготовки. После получения результатов генетического скрининга на тромбофилии, мы исключили из данного анализа пациенток с мутациями Лейдена и протромбина - как случаи высокого тромбогенного, акушерского и перинатального риска, а так же случаи изолированных мутаций в генах фолатного цикла – как случаи низкого тромбогенного риска. Группа контроля (3) была сформирована из 15 клинически здоровых пациенток, не имевших генетических тромбофилий. Мы намеренно не выделяли исходно группы риска по плацентарным нарушениям, поскольку дисфункция плаценты является весьма многофакторным осложнением течения беременности. Мы рассматривали разнородную выборку. Однако, в последующем, все пациентки были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 27 клинически здоровых женщин, имевших лишьотягощенный семейный анамнез. Во вторую группу распределось 23 пациенток, имевшихотягощенный личный, в том числе репродуктивный анамнез. Мы не исключали пациенток планирующих вспомогательные репродуктивные технологии, а так же пациенток с синдромом потери плода. Методами исследования, помимо тщательного сбора анамнеза и стандартного общеклинического обследования, согласно существующим приказам и рекомендациям, явились: скрининг на генетические тромбофилии на предгравидарном этапе. На этапе подготовки и динамически во время последующей беременности проводилось исследование глобальных тестов гемостаза и исследование тромбодинамики. Для оценки и прогнозирования функции системы мать-плацента-плод мы использовали оценку темпа роста хорионического гонадотропина до 6 недель беременности, данные первого стандартного скрининга, с дополнительным анализом плацентарного фактора роста, плацентарного лактогена и доплерометрии сосудов системы мать-плацента-плод в 11-12, 17-18 и 21-22 недели беременности. Так же, на предгравидарном этапе проводилось исследование биофизического профиля матки на 19-25 день овуляторного цикла.

Результаты: в результате проведенного исследования было выявлены следующие закономерности, имевшие достоверный характер. Во время беременности прогностически высокий риск плацентарной недостаточности по данным темпа роста ХГЧ до 6 недель гестации или данным первого скрининга (скорректированное значение МоМ) был выявлен у 44,4% (12), 47,8% (11) и 6,7% (1) беременных 1, 2 и 3 группы соответственно. В 1 и 2 группе у всех пациенток на этапе распределения в группы были выявлены генетические формы тромбофилии умеренного тромбогенного риска (полиморфизм генов интегринов А и В, и гена ингибитора активатора плазминогена). Далее мы проводили дополнительный контроль показателей гормонпродуцирующей функции плаценты. Основываясь на данных литературы, мы исследовали плацентарный лактоген, эстриол и плацентарный фактор роста. В итоге, наибо-



лее сильные корреляционные связи были выявлены с показателями эстриола (снижение), и плацентарного лактогена (снижение от среднереференсных значений на 50% и более). Так же мы провели анализ доплерометрических показателей. Нами было выявлено, что на этапе предгравидарной подготовки наиболее показательны прогностически сосуды эндометрия, а во время беременности маточные артерии. При анализе параметров системы гемостаза отклонений от нормы глобальных тестов гемостаза выявлено не было. Наиболее чувствительным методом явилась оценка параметров тромбодинамики – как быстрореагирующего теста. При этом мы так же оценивали и функцию тромбоцитов, концентрацию естественных антикоагулянтов и концентрацию Д-димера. Необходимо отметить, что во всех случаях данные тромбодинамики подтверждались проявлениями спонтанной или/и индуцированной гиперагрегации тромбоцитов. А Д-димер в очередной раз доказал свою высокую чувствительность, но низкую специфичность. Важно, что гиперкоагуляция и гиперагрегация у беременных 1 и 2 групп имела крайне незначительные отклонения от норм, в том числе и гестационных, что в целом не требовало проведения специфической терапии. Однако, учитывая группу риска по плацентарным нарушениям, данные доплерометрии и наличие генетических тромбофилий, отличающихся влиянием именно на инвазию трофобласта и формирование плаценты мы проводили терапию низкими дозами низкомолекулярного гепарина (эноксапарин 20-40 мг) и дипиридамолом (при гиперфункции тромбоцитов) с целью коррекции локального кровотока и улучшения процессов 1 и 2 волны инвазии трофобласта. Так же, с предгравидарного этапа всем пациенткам групп исследования назначалась нутриентная поддержка (фемибийон, витамин Д, магний). В результате было отмечено достоверное улучшение данных доплерометрии в динамике 1 и 2 триместра беременности, в нескольких случаях положительная динамика роста плацентарных гормонов. Как правило, терапия проводилась до 22-24 недель беременности курсом не менее 4 недель под контролем показателей тромбодинамики. В последующем течение беременности не отличалось от физиологического, что, вероятно, связано с ранней диагностикой, профилактикой и терапией плацентарной дисфункции. Случаев тяжелой преэклампсии, преждевременных родов, синдрома задержки роста плода 2 или 3 степени, тяжелой гипоксии плода выявлено не было. Однако, по данным гистологического исследования плацент, те или иные признаки плацентарных нарушений были подтверждены во всех случаях.

Заключение: на основании проведенного анализа можно говорить о том, что генетические тромбофилии умеренного тромбогенного риска являются серьезным фактором дисфункции плаценты и нарушения процессов инвазии трофобласта. Это позволяет рекомендовать их к исследованию у значительной категории

пациенток. Так же, можно утверждать, что глобальные тесты гемостаза не являются информативным показателем во время беременности. И для выбора терапии следует либо руководствоваться группами риска, либо пользоваться более чувствительными и быстрореагирующими методами (тромбодинамика). Так же, можно говорить о возможности применения низких доз эноксапарина в качестве метода ранней профилактики дисфункции плаценты. Поскольку в подобных дозах нет существенного слияния ни системный гемостаз, при этом очевидным является улучшение процессов инвазии трофобласта.

ОПЫТ ИССЛЕДОВАНИЯ АНТИХА- АКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ ПРИНИМАЮЩИХ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕПАРИНЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Дзюба С.В., Буланов А.Ю., Мисюрина Е.Н.

ГКБ №52 Москва

Введение: Согласно международным и российским клиническим рекомендациям при беременности, сопряженной с высоким риском венозных тромбоэмболических осложнений, назначают лечебные или профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Общепринятым считается, что профилактические дозы НМГ не требуют лабораторного контроля. В то же время даже профилактические дозы НМГ должны оказывать гипокоагуляционный эффект на систему гемостаза. Этот эффект может и должен быть зафиксирован соответствующими лабораторными тестами. Несмотря на хорошо прогнозируемый доза-зависимый эффект НМГ, обусловленный высокой (более 90%) биодоступностью и незначительной связью с белками плазмы, существует индивидуальные особенности больного (вес, клиренс креатинина, уровень антитромбина III), требующие учета при подборе профилактической дозы.

Цель работы: Определить эффективность стандартной профилактической дозы НМГ (2000, 2850, 4000МЕ) для достижения необходимого гипокоагуляционного эффекта?

Материалы и методы: В исследование включена 31 пациентка на разных сроках беременности: 9 пациенток получали надропарин кальция 2850 Ед в сутки, 22 пациентки получали эноксапарин натрия 4000 Ед в сутки (16 пациенток) и 2000 Ед (6 пациенток). Анти Ха активность НМГ (эноксапарин натрия, надропарин кальция) определяли на автоматическом коагулометре хромогенным методом на пике активности (через 4 часа после п/к введения) при введении стандартной профилактической дозы 4000, 2000 и 2850 МЕ, соответственно. По результатам лабораторного теста анти



Ха активности проводилась корректировка дозы до достижения целевых значений 0,3-0,5 МЕ/мл.

Результаты: В 54,8% случаев через 4 часа после инъекции НМГ анти Ха активность соответствовала ожидаемой 0,3-0,5 МЕ/мл. У 3,2% пациенток активность была выше, что диктовало необходимость уменьшения дозы НМГ в 2 раза до достижения значения анти Ха активности, равной 0,3 МЕ/мл. У 38,7% пациенток уровень анти Ха активности составил менее 0,3 МЕ/мл, что потребовало повышение дозы НМГ до достижения профилактического диапазона.

Заключение:

1. Эффект профилактических доз НМГ может быть зафиксирован лабораторным тестом анти Ха, который в настоящее время широко доступен.
2. Наши данные показали, что у 42% пациенток наблюдались неожиданные (слишком высокие, слишком низкие) значения показателя анти Ха при назначении стандартной профилактической дозы НМГ.
3. При назначении НМГ даже в профилактических дозах целесообразно определять анти Ха с целью удостовериться, что препарат оказывает должный антикоагулянтный эффект, как минимум однократно после его назначения, через 4 часа после инъекции.
4. При получении неожиданных результатов теста анти Ха возможно проведение корректировки дозы НМГ под контролем анти Ха активности до достижения ее целевых значений.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПРЕССИОННЫХ ШВОВ НА МАТКУ В ЛЕЧЕНИИ МАССИВНЫХ АКУШЕРСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

*Евсеева М.П., Иванян А.Н., Густоварова Т.А.,
Киракосян Л.С.*

Смоленский государственный медицинский университет

Введение: Послеродовые кровотечения, по оценкам ВОЗ, осложняют 10,5% всех родов в мире, от которых ежегодно умирают более 132000 женщин. Согласно клиническому протоколу по лечению послеродовых кровотечений, включающий консервативные методы, а при отсутствии эффекта и нарастании объема кровопотери необходим немедленный переход к хирургическому этапу. К нему относятся консервативные (компрессионные швы, перевязка маточных сосудов или внутренних подвздошных артерий, эмболизация маточных сосудов) и радикальные (гистерэктомия) способы остановки кровотечения. На сегодняшний день приоритет отдается органосохраняющим операциям, в частности наложению компрессионных швов на матку. Данные методы не только снижают объем кровопотери, но и дают возможность избежать органуносящих способов остановки кровотечения, что позволяет со-

хранить репродуктивное здоровье женщины.

Цель работы: Оценить эффективность компрессионных швов на матку в лечении массивных акушерских кровотечений.

Материалы и методы: В исследование были включены 55 пациенток, родоразрешенных путем операции кесарева сечения в родильном отделении ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска с 2013 по 2015. В основную группу вошли 25 пациенток, которым для остановки акушерского кровотечения были наложены компрессионные швы на матку, в контрольную группу – 30 родильниц без гипотонического кровотечения. Начальным звеном в хирургическом лечении обычно является наложение компрессионных швов на матку. Это могут быть компрессионные швы по В-Lynch (при гипотонии во время кесарева сечения) или другой модификации (Рембеза, горизонтальные, вертикальные компрессионные швы, квадратные компрессионные швы. Мы использовали для остановки гипотонического кровотечения горизонтальные и/ или квадратные компрессионные швы.

С целью контроля полости матки проводили гистероскопические исследования пациенткам основной группы гистероскопом фирмы «Крыло НПФ» (Россия) с видеосистемой жидкостным способом на 5 – 7 суток. Жидкая среда создавалась изотоническим раствором натрия хлорида, поступающим в полость матки под давлением, не превышающим 200 мл. рт.ст.

Полученные данные были обработаны с помощью стандартных статистических методов. Использовался следующий уровень значимости различий: $p < 0,05$.

Результаты: Сравнительный анализ соматического и акушерско-гинекологического анамнеза показал сопоставимость сформированных групп. Нами не выявлено статистически значимых различий в показателях оценки менструальной функции.

При изучении особенностей генеративной функции установлено, что в основной группе преобладали повторнородящие (54,2±9,9%), а в контрольной группе – первородящие (70,1±8,4%) ($p < 0,05$).

Все пациентки были родоразрешены путем операции кесарева сечения, при этом число плановых операций в контрольной группе составило 80,0±7,3%, в основной – 33,0±9,4% ($p < 0,05$). Основными показаниями для планового абдоминального родоразрешения являлись рубец на матке и тазовое предлежание плода. Так, по поводу рубца на матке кесарево сечение в 2,5 раза чаще производилось пациенткам основной группы (56,0±9,9%), нежели пациенткам контрольной группы – 22,4±7,6% ($p < 0,05$). С тазовым предложением плода было прооперировано в 1,8 раза больше пациенток контрольной (28,2±8,2%) в сравнении с пациентками основной группы (15,0±7,1%) ($p < 0,05$).

По экстренным показаниям было прооперировано соответственно 67,0±9,4% пациенток основной группы, 20,0±7,3% – контрольной ($p < 0,05$). Следует отметить, что в основной группе основными показаниями к опе-



рации явились аномалии родовой деятельности и клинически узкий таз. Аномалии родовой деятельности у женщин основной группы наблюдались в 2,2 раза чаще ($16,1 \pm 7,4\%$), чем в контрольной группе ($7,4 \pm 4,8\%$) ($p < 0,05$).

Согласно клиническому протоколу, пациенткам с гипотоническим кровотечением лечение начинали с введения утеротоников. При отсутствии эффекта от консервативных мероприятий и нарастании объема кровопотери переходили к хирургическим методам остановки.

Первым этапом хирургического гемостаза являлось наложение горизонтальных и /или квадратных компрессионных швов на матку по общепринятой методике. Данный способ обеспечивает эффективную тампонаду путем прижатия друг к другу передней и задней стенок матки, и его преимуществом является простота выполнения и быстрота наступления эффекта в сравнении с гистерэктомией.

В послеоперационном периоде матка сокращается до физиологического размера небеременной матки. Наложённые швы «провисают», нивелируя тем самым компрессию матки, и происходит восстановление физиологического интрамурального кровотока. Впоследствии лигатуры рассасываются согласно срокам биодеградации полимера.

Эффективность применения наложения компрессионного шва составила $76,0 \pm 8,5\%$. 6 (24%) родильницам потребовалась перевязка маточных сосудов на трех уровнях. Двум (8%) из-за отсутствия эффекта от двух предыдущих методов хирургического гемостаза выполнен третий – экстирпация матки.

Послеродовый период протекал без осложнений. Инволюция матки во всех группах имела сходную, однонаправленную динамику, но в абсолютных числах высота стояния дна матки имела различные значения в пределах физиологической нормы.

Десяти пациенткам основной группы, родоразрешенным путем кесарева сечения после наложения компрессионных швов на матку, операционная жидкостная гистероскопия проводилась в среднем на 5 – 7 сутки после оперативного родоразрешения. Во время гистероскопии эндометрий бледно-розовый с различным сосудистым рисунком. У 2 (20%) женщин были обнаружены провисающие лигатуры между передней и задней стенками матки в стадии рассасывания, которые удалялись инструментально. Это свидетельствует о безопасности метода, поскольку риск возникновения спаечных процессов в полости матки минимален. Полученные данные подтверждаются результатами исследования Poujade O. et al., где частота развития синехий после компрессионных швов на матку составила 26,7%. Сроки пребывания в родильном стационаре пациенток основной группы и пациенток контрольной группы были сравнимы. Так, пациентки контрольной группы были выписаны на $6,4 \pm 1,1$ день, что статистически значимо не отличалось от сроков выписки основной груп-

пы ($6,9 \pm 2,2$) ($p > 0,05$).

Заключение: Таким образом, проведенное нами исследование показало, что компрессионные швы на матку позволяют достичь гемостаз в $76,0 \pm 8,5\%$ случаев, а в совокупности с перевязкой маточных сосудов на трех уровнях – $92,0 \pm 5,4\%$.

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА И ЛЕЧЕНИЯ ПРОЯВЛЕНИЙ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ, ДЕТЕРМИНИРОВАННОЙ НАСЛЕДОВАННОЙ ЛЕЙДЕНСКОЙ МУТАЦИЕЙ V ФАКТОРА

Каргин В.Д., Капустин С.И., Папаян Л.П., Смирнова О.А., Комиссаров К.А., Солдатенков В.Е.

ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии» ФМБА

Материалы и методы: 5 пациентов, у 2 пациентов из них - семейная детерминация с невынашиванием беременности, попытки ЭКО; у 2 пациентов течение заболевания на фоне низкого уровня АТ-III, повздошно-подколенного тромбоза и благополучным родоразрешением.

Результаты: у 2 сестер в возрасте 36 и 42 лет имел место ТЭЛА мелких ветвей ЛА без выраженной легочной гипертензии. Лечение осуществлялось применением низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Профилактика варфарином была невозможной в связи с трудностью тестирования адекватной дозы препарата и угрозы кровотечения (метроррагии, носовые кровотечения). В анамнезе 2 выкидыша. По гемограмме патологических изменений не выявлялось, по коагулограмме системной нарушений не наблюдалось. Младшей сестре удалась благополучная беременность с применением ЭКО, хотя при вторичной тромбопрофилактике НМГ наблюдались периодические геморрагические осложнения. Переход на прием ривороксобана (Ксарелто) также был затруднен вследствие возникающих метроррагий. У старшей сестры профилактика риска рецидива ТЭЛА требовала высоких доз эноксапарина натрия (клексана) (2 раза в сутки) из-за трудностей коррекции нарушений гемостаза по данным теста генерации тромбина (результаты стандартных коагулологических исследований были противоречивы). Пациентка настойчиво стремилась выполнить ЭКО ввиду угрозы выкидышей в ходе физиологической беременности. По организационным и технологическим причинам репродукция не удалась. Особенность второго семейного дуэта больных, отца 52 лет и дочери 27 лет состоит в том, что у обоих наблюдалось сочетание носительства Лейденской мутации G1691A (Arg506Gln) в гене фактора V и дефицит АТ-III (38 -45%). У отца наблюдалась ТЭЛА мелких ветвей ЛА левого легкого, проведено успешное лечение НМГ с компенсированной легочной гипертензией по



данным эхокардиографии и профилактикой клопидрогелем (плавикс) по 75 мг в течение 10 лет наблюдения. У дочери в 27-летнем возрасте развился илео-фemorальный тромбоз на фоне 2-месячной беременности, который успешно пролечен надропарином кальция (фраксипарином) в дозе 0.6 мл 2-кратно в сутки в течение 1 месяца с последующим однократным применением до родов под контролем теста генерации тромбина. Роды без осложнений. У 5-ой пациентки с Лейденской мутацией в возрасте 22 лет развился правосторонний ишемический инсульт, который успешно пролечен ривороксобаном с последующей профилактикой тем же препаратом в дозе 15 мг в сутки под контролем теста генерации тромбина (масса тела больной 50 кг).

Заключение: Семейный вариант носительства женщинами мутации фактора V-Лейден отличается агрессивным течением в виде ранней детерминации венозного тромбоза, чаще ТЭЛА, с высоким риском рецидива, поражением глубоких вен таза и нижних конечностей. При беременности для лечения и вторичной профилактики безальтернативно применение препаратов низкомолекулярных гепаринов. В качестве дифференцированной диагностики эффективности лечения и выбора препарата рационально использовать тест генерации тромбина.

ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗОВ И КРОВОТЕЧЕНИЙ В АКУШЕРСТВЕ

Кацадзе Ю.Л., Сумская Г.Ф., Корзо Т.М.

ФГБУ «НИИ гематологии и трансфузиологии» ФМБА
России Санкт-Петербург
ФГБУ «Родильный дом №6 г Санкт-Петербург

Введение: Для решения важнейшей научно-практической проблемы профилактики и лечения тромбогеморрагических осложнений в акушерско-гинекологической практике с 1981г, вот уже более 35 лет в Санкт Петербурге на базе Родильного дома № 6 имени профессора В.Ф.Снегирева, успешно работает Городской гематологический акушерский центр, созданный по инициативе выдающихся деятелей отечественной медицины профессором Маргаритой Александровной Репиной (Государственный институт усовершенствования врачей (ГИДУВ), и Зоей Дмитриевной Федоровой (Ленинградский НИИ переливания крови).

Непосредственным руководителем и организатором успешной работы центра все эти годы была Галина Алексеевна Красовская врач лаборант и гематолог высшей категории кандидат медицинских наук. В тесном сотрудничестве с руководством и медицинским персоналом роддома и женской консультации в ГГАЦ внедрялись новые достижения в диагностике и лечении нарушений гемостаза в акушерской практике

и проводились научно-практические исследования. В рамках обязательного медицинского страхования (ОМС) ежегодно оказывается помощь от 8 до 12 тыс. пациенток. По данным отчета в 2014г обследовано и проконсультировано 9 259 женщин с отягощенным анамнезом, в период гестации и в процессе родовспоможения, а также при планировании беременности с учетом данных проведенного в центре лабораторного тестирования системы гемостаза, биохимических и генетических признаков тромбофилии.

В основу деятельности центра были положены предшествующие в 60 – 70-ые годы научно-практические исследования Ленинградского НИИ переливания крови (ЛИПК, ныне ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии» ФМБА России), с 1963г возглавляемые руководителем организованной в то время лаборатории свертывания крови Зоей Дмитриевной Федоровой.

С 1963г лаборатория свертывания крови ЛИПК явилась базой, решающей организационные и методические проблемы по внедрению научных достижений в лечебно-профилактическую работу ЛПУ города. Для этого в 1967г в составе городской станции скорой помощи была создана, реанимационная специализированная гематологическая бригада, выезжавшая в стационары и родильные дома для лечения профузных, угрожающих жизни кровотечений, работавшая под непосредственным руководством З.Д.Федоровой и с участием всех сотрудников лаборатории. Позднее, были созданы Республиканский центр по лечению гемофилии (РЦЛГ) и Городской гематологический акушерский центр (ГГАЦ). Его организация явилась внедрением выводов докторской диссертации З.Д.Федоровой 1969 «Диагностика и лечение острых кровотечений, обусловленных нарушением свертывающей системы крови», включающей анализ работы реанимационной бригады и работы врача гинеколога И.А.Озерца.

Галина Алексеевна Красовская явилась хорошим организатором научно-практической работы ГГАЦ, которая проводилась в тесном сотрудничестве, а в первые годы в рамках НИР лаборатории свертывания крови (Ю.Л.Кацадзе). Были определены колебания показателей коагулограммы по триместрам нормально протекающей беременности, особенности нарушений гемостаза при токсикозах беременности, при анемиях и в родах, осложненных, оперативными вмешательствами. Впервые в нашей стране в 80-е годы внедрены методы оценки состояния компенсаторных возможностей организма: уровня физиологических эндогенных антикоагулянтов и патологических циркулирующих ингибиторов волчаночного типа. Таким образом была обоснована и внедрена в повседневную практику диагностика и патогенетическая коррекция тромбофилии, применение низкомолекулярных гепаринов в послеродовом и послеоперационном периоде, дезагрегантной и противоанемической терапии, что было отражено в защищенных сотрудниками 4-х кандидатских диссер-



тациях (Г.Ф.Сумская, Н.К.Николаева, Н.А.Мазепова, Т. М. Корзо), публикациях, методических рекомендациях и докладах на всесоюзных и зарубежных конференциях. В этих работах наряду с клоттинговыми тестами использовался иммуноферментный анализ (ЭЛИЗА тесты) для определения фрагментов протромбина (F1+2) и уровень тромбин-антитромбинового комплекса (ТАТ), признанных маркеров активации тромбиногенеза и соответственно диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Применялись новые методы диагностики и, тромбоцитопатий и коагулопатий, болезни Виллебранда и патологических циркулирующих ингибиторов: волчаночного антикоагулянта (ВА) и ингибитора внешнего пути тромбиногенеза, ответственных за повторные самопроизвольные аборты. С конца 90-х годов стали доступны генетические исследования для выявления различных вариантов наследственной тромбофилии.

По положению, утвержденном в 1981г в состав центра входят лаборатория и кабинет амбулаторного приема. Штаты: зав. отд. (врач-лаборант) - 1, врачи лаборанты-1,5, акушер-гинеколог -1, гематолог-1,5. фельдшер-лаборант -6, санитарка 2.

В качестве примера объема работы представляем отчет за 2014 год: в кабинете врача-гематолога было выполнено 9843 консультаций, с учетом динамического наблюдения и повторных обращений женщин, направленных из родильных домов и женских консультаций города и Ленинградской области. Впервые выявлены отклонения в анализах крови у 5563 человек. Под наблюдением гематолога взято на учет 4286 человек. Повторные визиты потребовались 2193 беременным и 246 родильницам. В течение года под наблюдением было 2439 женщин с отклонениями в гематологических анализах (фактически всем было рекомендовано лечение).

В структуре заболеваемости наибольшие группы составляют анемии различной степени тяжести (3367 – это 43% от всех наблюдений), у 35% пациенток гестоз (2311 женщин), а также варикозная болезнь у 2159 пациенток (34%). Кроме того, тромбоз вен голени у 63-х (4,1%), ТЭЛА –у 9-ти (1,1%), ОНМК в анамнезе у 26-ти пациенток (1,8%). Признаки латентного ДВС синдрома определялись в виде: тромбоцитопении; у 1352 женщин (16%), из них менее 100*10⁹/л; у 78-ми пациенток, тромбоцитопатии у 173 женщин (8,3%). Кроме того, аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура у 49 (из которых у 8–ми в сочетании со спленомегалией), болезнь Виллебранда у23 пациенток (1,7%), геморрагический васкулит у 19, лейкомоидная реакция у 14 женщин, лимфогранулематоз у 8 пациенток.

При лабораторном генетическом исследовании 6-ти генов, ассоциированных с наследственной тромбофилией обнаружены мутации плазменных факторов ф.V Leiden у 134 женщин (5,5%) и ф.II-протромбина, у 89 женщин (4,7%), полиморфизм тромбоцитарных гликопротеинов, гена фибриногена, ингибитора активатора

плазминогена, ферментов фолатного цикла, ответственных за гипергомоцистеинемию.

Детальное обследование беременных дает возможность профилактировать осложнения путем своевременной направленной коррекции выявленных нарушений и таким образом улучшить родовспоможение. Эта работа осуществляется постоянно врачами центра в роддоме и женских консультациях города. Продолжается тесный контакт центра с лабораторией свертывания крови института, руководимой профессором д.м.н. Людмилой Петровной Папаян. С внедрением новых технологий в акушерстве и гинекологии и средств, способных влиять на систему гемостаза особенно актуальным является совместное участие клиницистов и лабораторной службы, помогающей контролировать коррекцию гемостаза, индивидуализировать терапию и предотвращать угрожающие жизни женщины и ребенка осложнения.

ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРЕМЕЖАЮЩЕЙСЯ ПНЕВМОКОМПРЕССИИ КАК СПОСОБА СНИЖЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ У БЕРЕМЕННЫХ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

*Кирющенков П.А. *, **, Ковалев М.В. ****; Вартамян Э.В. *, **; Цатурова К.А. *; Девятова Е.А. **

*Клиника вспомогательных репродуктивных технологий «Дети из пробирки», Москва

**Факультет повышения квалификации медицинских работников

Российского университета дружбы народов, Москва

***Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины

Российского университета дружбы народов, Москва

****Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова

Департамента здравоохранения г. Москвы

Введение: индивидуальная тромбопрофилактика, основанная на прогнозировании состояния тромботической готовности и выявлении персональных факторов риска у беременных, традиционно базируется на применении фармакологических препаратов. Появление новых антикоагулянтов косвенно подтверждает сложность решения данной проблемы. Наиболее распространенным является использование низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Однако данный метод не лишен ряда недостатков, среди которых высокая стоимость, парентеральный путь введения, аллергические реакции, а также возникновение гепаринорезистентности.

Современные немедикаментозные средства тромбопрофилактики сводятся к применению компрессионного трикотажа, эффективность которого известна. Как резервный способ тромбопрофилактики представляет



интерес применение перемежающейся пневмокомпрессии (ППК). В основе метода – усиление фибринолитических реакций и высвобождение эндотелиальных субстанций препятствующих тромбообразованию.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности ППК у беременных с тромбофилическими состояниями.

Материалы и методы: проведено ретроспективное когортное исследование у 32 беременных. Средний возраст оставлял $34,0 \pm 4,8$ лет. В половине случаев имелись привычные потери беременности в сроке $7,5 \pm 1,4$ недель. Тромбоэмболические осложнения в анамнезе отмечались у 13% пациенток. У 28% беременных имелось сочетание полиморфизмов генов II, V факторов, PAI-1 и антифосфолипидных антител. У 26 % пациенток имели место генетические полиморфизмы (II, V факторов, PAI-1). В 28% случаев отмечен высокий титр антифосфолипидных антител. В 28% случаев отмечалась врожденная и приобретенная патология системы гемостаза. В 18% случаев патогенез активации внутрисосудистого свертывания идентифицировать не удалось.

ППК проводилась с помощью аппарата UNIX Air Relax 1012 (Южная Корея) в режимах легкой (100 мм рт. ст.) и средней (150 мм рт. ст.) компрессии соответственно. Перед ППК проводилась ультразвуковая доплерография сосудов нижних конечностей для исключения наличия «свежих» тромбов. Средние сроки выявления хронического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания составили $16,5 \pm 3,8$ недель. Наряду с ППК 55 % беременных получали профилактические дозы НМГ, терапевтические дозы – 28% пациенток. От использования НМГ было решено воздержаться в 14% случаев, проводилась только ППК. На фоне совместного использования ППК и НМГ нормализация показателей гемостаза отмечалась в сроке $28,6 \pm 6,8$ недель. Средняя продолжительность проведения курсов (1-2 процедуры в неделю) составила $13,1 \pm 2,5$ процедур, после чего была возможна отмена НМГ. Общая продолжительность курсов ППК составила $17,1 \pm 3,6$ процедур. Родоразрешение всех обследованных женщин состоялось на сроках $39,1 \pm 1,0$ неделя, из них 18% родоразрешены путем операции кесарева сечения. Средняя интраоперационная кровопотеря составила $608 \pm 11,2$ мл, при самопроизвольных родах 241 ± 39 мл. Состояние всех новорожденных было удовлетворительным. Средняя масса составила $3215 \pm 284,9$ грамм. В послеродовом периоде НМГ применялись в 59% случаев длительностью 11,6-20,8 дней (10-42 дней). Тромбопрофилактика не проводилась в 41% случаев.

Заключение: ППК является эффективным вспомогательным методом тромбопрофилактики у беременных с высоким риском тромботических осложнений. После проведения 7-18 процедур ППК совместно с НМГ у обследованных беременных наступала устойчивая нормализация показателей системы гемостаза, что позволило в дальнейшем отказаться от медикаментозной противотромботической терапии.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ F2, F5, F7, F13, FGB, ITGA2, ITGB3, PAI-1, MTHFR, MTR, MTRR И РИСК РЕПРОДУКТИВНЫХ НЕУДАЧ У ЖЕНЩИН

Киселева А.Н., Бутина Е.В., Зайцева Г.А., Игнатьев С.В., Ярыгин Д.Н.

ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России

Введение: Проблема репродуктивных неудач является одной из ведущих как в современном акушерстве и гинекологии, так и в социальной политике любого государства. Причины фертильных расстройств крайне разнообразны, но особое место среди них занимают фолатный цикл и тромбофилия, как наследственная, так и приобретенная. Во время беременности большинство генетических форм тромбофилии клинически проявляется в виде тромбозов и типичных акушерских осложнений.

Цель работы: Оценить характер распределения полиморфных генов, ассоциированных с тромбофилией и нарушениями фолатного цикла (F2, F5, F7, F13, FGB, ITGA2, ITGB3, PAI-1, MTHFR, MTR, MTRR), у женщин с репродуктивными неудачами и у женщин без нарушений фертильности.

Материалы и методы: Исследование выполняли на детектирующем амплификаторе ДТ-96 с комплектами реагентов для определения генетических полиморфизмов генов, ассоциированных с тромбофилией и протромботическими состояниями, методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ООО «НПО ДНК Технология», Россия). Для статистической обработки данных применялся критерий χ^2 .

Характер распределения аллелей тромбофилии и фолатного обмена был проанализирован у 888 женщин, не имеющих гормональных, анатомических и инфекционных факторов, препятствующих нормальному течению беременности.

- 1 группа – женщины с первичным бесплодием (115/35)*;
- 2 группа – женщины со вторичным бесплодием (183/102);
- 3 группа – женщины с осложненными родами (рождение детей до 37 недель, отслойка плаценты, умеренная преэклампсия) (72/35);
- 4 группа – женщины с 2 замершими беременностями (99/44);
- 5 группа – женщины с 3 и более неразвивающимися беременностями (69/20).

Группа сравнения - женщины с несколькими срочными родами без отягощенного акушерского анамнеза и наследственных тромбозов (114/72).

**В скобках представлено количество женщин, обследованных на наличие полиморфизмов генов, предрасполагающих к тромбофилии и / нарушениям фолатного цикла.*

Результаты: Частота встречаемости генотипов генов, ассоциированных с тромбофилией и нарушениями фолатного цикла, представлена в таблице.

Данные нашего исследования показали, что гетерозиготная форма гена ITGB3 встречалась чаще у женщин с



первичным бесплодием и осложненными родами, чем у женщин из группы сравнения ($p < 0,05$).

Генотип C/C полиморфизма MTHFR:1298 достоверно чаще выявлялся у женщин с осложненным течением беременности ($p < 0,05$).

Гетерозиготная форма полиморфизма MTR:2756 регистрировалась достоверно чаще у женщин с первичным бесплодием, вторичным бесплодием, с 2 неразвивающимися беременностями ($p < 0,05$).

Различия в распределении других полиморфизмов генов, ассоциированных с тромбофилией и протромботическими состояниями, у женщин с отягощенным акушерским анамнезом по сравнению с контрольной группой не выявлены ($p > 0,05$).

Заключение: В проведенном исследовании установлено влияние генотипов ITGB3 T/C, MTHFR:1298 C/C, MTR A/G на наступление и течение беременности.

ВЛИЯНИЕ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ ВОЛЧАНОЧНОГО ТИПА НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОК С ДИАГНОЗОМ «ПРИВЫЧНОЕ НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ» (СИНДРОМ ПОТЕРИ ПЛОДА)

Кобилианская В.А., Морозова Т.В.

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург

Введение: При изучении патогенеза привычного невынашивания беременности, особое значение приобретает вопрос о влиянии антифосфолипидных антител, в том числе волчаночного антикоагулянта (ВА), на состояние гемостаза у беременных, течение беременности и исход родов.

Цель работы: Изучить влияние АФА волчаночного типа на систему гемостаза при невынашивании беременности.

Материалы и методы: обследовано 240 женщин репродуктивного возраста, обратившихся в лабораторию свертывания по поводу исследования системы гемостаза с установленным диагнозом «невынашивание беременности» (средний возраст $30,6 \pm 0,5$). Критериями исключения являлись наличие у пациенток хронических и скрытых инфекций (как вирусных, так и бактериальных), печеночной недостаточности, а также прием препаратов, сопровождающихся транзиторным повышением АФА (фенотиазин, гидралазин, хинидин, и др.). Комплексное лабораторное исследование пациенток проводилось спустя 2-3 месяца после последнего эпизода невынашивания и оценивалось по следующим параметрам: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновый тест по Квику (ПТ), тромбиновое время (ТВ), концентрация фибриногена (Фг), активность фактора VIII, активность и антиген

фактора Виллебранда (VWF), активность антитромбина (АТ), время Хагеман – зависимого эуглобулинового лизиса. Определение D-димера проводилось методом латексной агглютинации. Морфофункциональное состояние тромбоцитов изучалось путем определения внутрисосудистой активации с помощью фазово-контрастного микроскопа (А.С.Шитикова, 1991г.). Выявление АФА волчаночного типа проводилось согласно рекомендациям Международного Комитета по тромбозу с использованием трехэтапной системы тестирования. Нормальные показатели системы гемостаза были определены при обследовании 40 практически здоровых женщин аналогичного возраста. Оценку полученных результатов и комплексный системный анализ данных проводили на персональном компьютере с использованием специализированных пакетов прикладных программ Microsoft Excel, Statistica 6,0 в среде Windows. Для оценки показателей коагулограммы использовали медиану (Me), 95%-ный доверительный интервал (ДИ): 2,5-ый и 97,5-ый процентиля и t-критерий для независимых выборок. Результаты статистического анализа: достоверные ($< 0,05$), достоверные с высокой степенью ($< 0,001$).

Результаты: Из 240 обследованных пациенток у 24 был выявлен волчаночный антикоагулянт, что составило 10%. Анализ показателей системы гемостаза у пациенток с установленным ВА выявил следующие достоверные изменения (табл.). Индекс АПТВ был увеличен, что является закономерным признаком фосфолипид-зависимых тестов при наличии ВА. Повышение активности фактора VIII была достоверно выше как нормы, так и значений в подгруппе без ВА ($p < 0,05$). Можно предположить, что значительное повышение активности фактора VIII в подгруппе с ВА по сравнению с нормой и подгруппой без ВА, является следствием более медленного протеолитического расщепления его активированным протеином С, в результате угнетения под влиянием АФА механизма активации антикоагулянтной системы.

Отмеченное достоверное повышение антигена фактора Виллебранда, по-видимому, происходит, под действием АФА на эндотелиальные клетки ($p < 0,05$). Активность антитромбина в подгруппе с ВА была в пределах нормальных значений. Ингибция фибринолиза у пациенток II подгруппы может быть связана с наличием ВА, и это сказалось на достоверном увеличении времени Хагеман-зависимого лизиса эуглобулиновой фракции ($p < 0,001$). Выявлено повышение уровня D-димера, который составил 2000 нг/мл (в норме этот показатель должен быть менее 500 нг/мл).

У пациенток с ВА отмечалась также значительная активация кровяных пластинок. Число активных форм тромбоцитов составило 30,2% против 21,8% и 21,2%, соответственно, ($p < 0,05$). Достоверно повышенным по сравнению с нормой было и число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты (9,1% против 6,7%, $p < 0,001$)

Заключение: Комплекс перечисленных изменений в



Таблица – Полиморфизм аллелей, предрасполагающих к тромбофилии и нарушениям фолатного обмена, у женщин с различным акушерско-гинекологическим анамнезом

Полиморфизмы	Генотипы	Частота выявления генотипа у обследуемых лиц, %					
		1 группа (n=115/35)	2 группа (n=183/102)	3 группа (n=72/35)	4 группа (n=99/44)	5 группа (n=69/20)	группа сравнения (n=114/72)
F2: 20210 G/A	G/G	95,7	97,8	95,8	98,0	98,6	97,4
	G/A	4,3	2,2	4,2	2,0	1,4	2,6
	A/A	0	0	0	0	0	0
F5: 1691 G/A	G/G	96,5	95,6	95,8	93,9	98,6	94,7
	G/A	3,5	4,4	4,2	6,1	1,4	4,4
	A/A	0	0	0	0	0	0,9
F7: 10976 G>A	G/G	71,3	77,5	79,2	81,8	82,4	78,9
	G/A	25,2	21,4	19,4	18,2	17,6	19,3
	A/A	3,5	1,1	1,4	0	0	1,8
F13: G>T	G/G	44,7	50,3	56,3	49,5	43,5	45,6
	G/T	45,6	41,5	35,2	40,4	52,2	46,5
	T/T	9,6	8,2	8,5	10,1	4,3	7,9
FGB: -455 G>A	G/G	50,4	53,6	48,6	58,6	68,2	51,8
	G/A	46,1	39,9	48,6	34,3	27,5	42,1
	A/A	3,5	6,6	2,8	7,1	4,3	6,1
ITGA2: 807 C/T	C/C	35,2	41,1	40,6	39,6	37,3	40,5
	C/T	53,7	41,7	47,9	52,1	46,3	48,6
	T/T	11,1	17,1	12,7	8,3	16,4	10,8
ITGB3: 1565 T/C	T/T	65,2	69,8	62,5	69,4	69,6	77,2
	T/C	34,8*	27,5	36,1*	26,5	29,0	19,3
	C/C	0,0	2,7	1,4	4,1	1,4	3,5
PAI-1: -675 5G/4G	5G/5G	13,9	13,7	15,5	18,2	13,0	16,7
	5G/4G	54,8	49,2	47,9	53,5	55,1	53,5
	4G/4G	31,3	37,2	36,6	28,3	31,9	29,8
MTHFR: 677 C>T	C/C	54,3	54,9	60,0	36,4	25,0	52,8
	C/T	34,3	40,2	37,1	56,8	55,0	38,9
	T/T	11,4	4,9	2,9	6,8	20,0	8,3
MTHFR: 1298 A>C	A/A	51,4	49,0	42,9	45,5	40,0	57,1
	A/C	45,7	43,1	37,1	47,7	55,0	37,1
	C/C	2,9	7,8	20,0*	6,8	5,0	5,7
MTR: 2756 A>G	A/A	54,3	45,1	48,6	54,5	75,0	70,0
	A/G	42,9*	51,0*	37,1	45,5*	25,0	21,4
	G/G	2,9	2,9	14,3	0	0	8,6
MTRR: 66 A>G	A/A	25,7	17,6	22,9	6,8	30,0	11,4
	A/G	45,7	50,0	51,4	50,0	50,0	44,3
	G/G	28,6	32,4	25,7	43,2	20,0	44,3

Примечание: * p<0,05, достоверные различия с группой сравнения



системе гемостаза при невынашивании беременности у пациенток с АФА волчаночного типа свидетельствует о наличии у них выраженной гиперкоагуляции, что обосновывает необходимость назначения пациенткам данной группы антитромботических препаратов, с целью нормализации фетоплацентарного кровотока.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ТРОМБОФИЛИИ: ТИПИЧНЫЕ ОШИБКИ И ЗАБЛУЖДЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ВРАЧЕЙ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

Ковалев В.В., Кудрявцева Е.В.

Кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ПП и педиатрического факультета;
Уральский государственный медицинский университет

Введение: Генетическое тестирование в настоящее время считается одним из наиболее перспективных направлений развития медицины. В акушерской практике наибольшее распространение получили исследования на так называемые «гены тромбофилии». Причем, согласно современным представлениям, при беременности система гемостаза приобретает особое звучание, являясь фактором инициирующим формирования большинства типичных осложнений в ее течении.

Цель работы: С целью выявления наиболее распространенных ошибок в клинической практике, касающихся генетической тромбофилии, было проведено анонимное анкетирование 50 врачей акушеров-гинекологов из г. Екатеринбурга и Свердловской области, включающее в себя вопросы, касающиеся показаний для тестирования на «генетическую тромбофилию», интерпретации полученных данных и последующих за результатами анализа назначений.

Было установлено, что несмотря на активное использование исследований на полиморфизмы в генах тромбофилии, значительная часть акушеров-гинекологов затрудняется с интерпретацией полученных данных и плохо представляет, какие рекомендации следует дать

по результатам генетического тестирования.

По результатам опроса были выявлены типичные ошибки, которые совершаются врачами при интерпретации результатов молекулярно-генетического тестирования на наличие полиморфизмов в генах тромбофилии и принятия тактических решений на основании данных результатов.

88% опрошенных считают, что диагноз «Генетическая тромбофилия» можно поставить при наличии любых полиморфизмов в генах плазменных факторов свертывания, генах рецепторов тромбоцитов или генах фолатного цикла. Согласно международным рекомендациям к генетическим тромбофилиям относятся: врожденный дефицит естественных антикоагулянтов (протеина С, протеина S или антитромбина), мутация фактора V (Лейден), мутация фактора II (протромбина), гомозиготная мутация MTHFR C677T (метилентетрагидрафолатредуктазы), повышение активности или количества VIII фактора свертывания, а также редкие причины (дисфибриногенемия, дефицит факторов XI, XII, кофактора гепарина II, плазминогена). Национальное руководство по акушерству 2015 года к наследственным тромбофилиям относит дефицит протеина С, дефицит протеина S, врожденный дефицит антитромбина III, мутация фактора V (лейденовская мутация), мутация g20210a в гене протромбина (FII), полиморфизм 4g/4g в гене ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI 1). Непонимание, какие полиморфизмы являются значимыми и позволяют поставить диагноз «Генетическая тромбофилия», а какие широко распространены и не имеют существенного значения, приводит к гипердиагностике данного состояния и ошибкам при назначении терапии.

40% респондентов считают, что любые полиморфизмы в генах тромбофилии являются показанием для назначения тромбопрофилактики при беременности. При этом 32% полагают, что наиболее эффективной тромбопрофилактикой при беременности являются низкие дозы аспирина. В «Российских клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике ВТО» среди показаний для проведения фармакологической

Таблица. Некоторые показатели системы гемостаза у пациенток с невынашиванием беременности (Me, 95% ДИ)

Показатели	Норма	Пациентки без ВА подгруппа 1 n=216	Пациентки с ВА подгруппа 2 n=24
АПТВ, индекс	1,01 (0,86-1,12)	0,99 (0,85-1,04)	1,3 (1,11-1,56) *,**
Ф. VIII, %	109 (99,4-120,5)	117 (99,3-130,5)	179*, ** (87,4-203,2)
Ф. Виллебранда, %	99,6 (53-154)	108,2 (53-164)	115,3(84-190)
Антиген ф.Виллебранда, %	96,0 (66-161)	104,3 (84,4-156,3)	136,3*, ** (78,1-245,4)
АТ, %	89,0 (88-110)	103,0 (87-118)	90,0 (78-115)
Хагеман-зависимый лизис эуглобулиновой фракции, сек	335,0 (180,2-720,1)	348,0 (178,2-786,3)	399,0*, ** (334,3-1054,2)

Примечание: * - результат статистически достоверно отличается от нормы
** - результат статистически достоверно отличается от значений подгруппы 1



тромбопрофилактики при беременности указаны дефицит антитромбина III, гомозиготная мутация FV (Лейден), гомозиготная мутация FII G20210A и комбинация гетерозиготных мутаций FV и FII. При наличии других полиморфизмов вопрос решается индивидуально в зависимости от данных анамнеза, сопутствующих факторов риска и лабораторных показателей. Методом выбора для проведения фармакологической тромбопрофилактики при беременности являются низкомолекулярные гепарины.

36% считают, что гомозиготная мутация Лейден является сублетальной, и что носители данной мутации умирают в раннем детском возрасте вследствие тромботических осложнений. Данное утверждение неверно. Риск тромбоза при гомозиготной мутации Лейден действительно значительно превышает общепопуляционный. Однако на сегодняшний день известно, что данный генотип совместим с нормальной жизнью в постнатальном периоде, и в некоторых случаях носитель может даже не иметь тромботического анамнеза и мутация выявляется случайно (особенно, если отсутствуют дополнительные факторы риска).

32% акушеров-гинекологов предполагают, что необходимо проводить анализ на «генетическую тромбофилию» перед назначением комбинированной гормональной контрацепции или заместительной гормональной терапии. Согласно международным и российским рекомендациям рутинный скрининг на генетическую тромбофилию при подборе контрацепции не целесообразен вследствие редкой встречаемости значимых тромбогенных мутаций и высокой стоимости исследования.

68% опрошенных утверждают, что наличие полиморфизма MTHFR является показанием для назначения повышенных доз фолиевой кислоты. Однако, во-первых, само по себе носительство полиморфизма не является показанием для назначения терапии, а требует контроля уровня гомоцистеина и концентрации фолатов в плазме крови. Во-вторых, при наличии полиморфизма MTHFR C677T повышение доз фолиевой кислоты патогенетически не обосновано. Исходя из знаний о процессах метаболизма фолиевой кислоты, более оправдано при дефиците МТГФР назначение активных форм фолиевой кислоты – метафолин.

Заключение: Таким образом, на сегодняшний день несмотря на активное использование практикующими врачами исследования на полиморфизмы в генах тромбофилии, значительная часть врачей акушеров-гинекологов не знает показаний к молекулярно-генетическим исследованиям, затрудняется с интерпретацией полученных данных и плохо представляет, какие рекомендации следует дать по результатам генетического тестирования.

ВЛИЯНИЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ НА РИСК АКУШЕРСКИХ И ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ

Корзо Т.М., Лодягина Н.С., Сумская Г.Ф., Бобров С.А.

Городской акушерский гематологический центр,
родильный дом №6, Санкт-Петербург
Кафедра репродуктивного здоровья женщин СЗГМУ
им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Введение: Известно, что наследственная тромбофилия повышает риск тромбоэмболических осложнений у беременных и родильниц. Частота ВТЭО резко возрастает в случае мультифакторной тромбофилии, а также при наличии дополнительных факторов риска.

Показания, сроки и методы тромбопрофилактики у беременных с наследственной и приобретенной формами тромбофилии подробно рассмотрены в отечественных и зарубежных рекомендациях. В то же время вопрос об использовании антикоагулянтов и дезагрегантов с целью профилактики акушерских осложнений до сих пор дискутируется.

Цель работы: профилактика акушерских и тромботических осложнений у беременных с наследственной тромбофилией.

Материалы и методы: В городском акушерском гематологическом центре (АГЦ, родильный дом №6 им. проф. В.Ф. Снегирева) в 2015-2016гг. под наблюдением находились 114 женщин с наследственной тромбофилией: гетерозиготная форма мутации FV Leiden выявлена у 70 чел. (61,4%), гетерозиготы по аллелю 20210A гена протромбина – 40 чел. (35%), в одном случае имело место гомозиготное носительство мутации в гене протромбина (0,88%) и в 3 случаях – сочетание гетерозиготной формы мутаций FV Leiden и протромбина (2,6%).

Тромбоэмболические осложнения до настоящей беременности имели место лишь в 15,7% случаев. Из них у 7 чел. – тромбозы глубоких вен нижних конечностей, у 4 чел. – рецидивирующие тромбозы поверхностных вен нижних конечностей, две пациентки перенесли ТЭЛА на фоне приема оральных контрацептивов, у 2 женщин в анамнезе ОНМК. В то же время акушерский анамнез был отягощен у большинства женщин (83,6%). Лидировал синдром потери плода: в 55% случаев – привычное невынашивание в I триместре, в 11,3% случаев – во II триместре, в 5% случаев – антенатальная гибель плода в III триместре. Кроме того анамнез обследуемых включал преждевременные роды, тяжелый гестоз, задержку внутриутробного развития плода, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, неудачи ВРТ.

Сроки первичного обращения женщин во время настоящей беременности варьировали от 5 до 36 недель. В АГЦ пациенткам выполняли развернутую коагулограмму, определяли концентрацию D-димеров, раствори-



мые фибринмономерные комплексы, функциональную активность тромбоцитов.

Результаты: С целью профилактики или лечения ВТЭО с учетом факторов риска согласно шкале RCOG Green-top Guidelines №37a (2015) назначали низкомолекулярные гепарины (НМГ) в профилактических или лечебных дозах. Вопрос о сроках начала, длительности курса лечения и дозах НМГ с целью профилактики акушерских осложнений в каждом конкретном случае решался индивидуально с учетом всех клинических, анамнестических и лабораторных данных. Длительность терапии НМГ варьировала от 7 дней до родов, с продолжением в послеродовом периоде. В наблюдаемой нами группе в 92% (n=105) беременность закончилась срочными родами, в 5% (n=6) роды наступили преждевременно в сроках 31-36 недель (все дети живы). В трех случаях (2,6%) беременность сохранить не удалось: два несостоявшихся аборта на сроке 6 и 14 недель, один самопроизвольный аборт в 18 недель; НМГ в течение 10 дней получала только одна из этих женщин. В послеродовом периоде (со 2 суток) продолжали профилактику тромботических осложнений с применением НМГ и дезагрегантов.

Заключение:

1. Наследственная тромбофилия является серьезным фактором риска акушерских осложнений.
2. Женщинам с отягощенным акушерским и тромботическим анамнезом обследование на генетические маркеры тромбофилии и антифосфолипидный синдром рекомендовано на этапе планирования беременности.
3. У женщин с наследственной тромбофилией профилактику акушерских осложнений необходимо проводить с применением НМГ.

ПРИМЕНЕНИЕ ВНУТРИВЕННОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА У ЖЕНЩИН С НАЛИЧИЕМ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭКО (ЭКО/ICSI)

*Кривонос М.И., Зайнулина М.С., Сельков С.А.,
Чепанов С.В., Соколов Д.И.*

Введение: Антифосфолипидные антитела могут являться причиной тромбозов, осложнений беременности, невынашивания беременности, антенатальной гибели плода и акушерских осложнений (преэклампсии и плацентарной недостаточности). Влияние АФА на развитие ранних репродуктивных потерь является дискуссионным. В литературе имеются данные о влиянии АФА на развитие многократных неудачных попыток ЭКО, доклинических потерь беременности (биохимические беременности до регистрации плодного яйца по УЗИ), а так же в генезе бесплодия неясного генеза.

Цель работы: Целью исследования было изучение эффективности добавления ВВИГ к терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ) и низкими дозами аце-

тилсалициловой кислоты (АСК) у женщин с наличием АФА или АФС, выполняющих протокол ЭКО.

Материалы и методы: в исследовании приняли участие 191 женщина с бесплодием. Все женщины были сопоставимы по возрасту, акушерско-гинекологическому и соматическому анамнезу, всем выполнялся протокол с антагонистами ГТРГ. 128 женщин были АФА-положительны и поделены на 2 группы: 1 группа (77 женщин) в дополнение к терапии профилактическими дозами НМГ и низкими дозами АСК пациентки получили курс внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) в курсовой дозе 300 мл. (15 г). 2 группа (51 женщина) получили терапию профилактическими дозами НМГ и низкими дозами АСК. 3 группа (63) АФА-отрицательных женщин, получавших только терапию препаратами, необходимыми для проведения протокола ЭКО.

Результаты: Положительный тест на βХГЧ (на перенос эмбриона) было зарегистрировано у 47,06% (32/68), 32,65% (16/49) и 36% (18/50) в 1, 2 и 3 группе, соответственно ($p>0,05$). Плодное яйцо (на перенос эмбриона), по данным УЗИ, обнаружено у 93,75% (30/32), 62,5% (10/16) и 94,44% (17/18) соответственно ($P=0,016$). Беременность закончилась родами (на перенос эмбриона) у 71,88% (23/32), 50% (8/16) и 77,78% (14/18) соответственно ($p>0,05$). После исключения из анализа женщин с эмбрионами плохого качества положительный тест на βХГЧ (на перенос эмбриона) был зарегистрирован у 51,92% (27/52), 31,43% (11/35) и 38,46% (15/39) соответственно ($p>0,05$). Плодное яйцо (на перенос эмбриона), по данным УЗИ, обнаружено у 96,30% (26/27), 72,72% (8/11) и 100% (15/15) соответственно ($p=0,018$). Беременность закончилась родами (на перенос эмбриона) у 81,48% (22/27), 63,64% (7/11) и 80% (12/15) соответственно ($p>0,05$).

Заключение: У АФА-положительных женщин не было выявлено различий в отношении частоты имплантации, по сравнению с АФА-отрицательными женщинам, но было выявлено достоверное увеличение доклинических постимплантационных потерь. Применение иммунотерапии внутривенными иммуноглобулинами значимо не влияет на частоту имплантации, но увеличивает процент клинической беременности в 2 раза, по сравнению с АФА-положительными женщинами, не получавшими ВВИГ, увеличивая данный показатель до уровня контрольной группы АФА-отрицательных женщин. Необходимы дальнейшие исследования для изучения влияния АФА на развитие ранних репродуктивных потерь и возможности их профилактики с применением внутривенного иммуноглобулина.



СОСТОЯНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМИ АНТИТЕЛАМИ, ПЛАНИРУЮЩИХ ПРИМЕНЕНИЕ ВРТ

Кривонос М.И., Зайнулина М.С., Чепанов С.В., Селютин А.В., Соколов Д.И., Сельков С.А.

Введение: Ведение пациенток с циркулирующей антифосфолипидных антител без полного клинического критерия является одним из самых спорных вопросов в акушерстве. АФА-положительные женщины с отсутствием акушерского анамнеза ввиду бесплодия являются крайне трудными для прогнозирования и терапии при планировании применения вспомогательных репродуктивных технологий. С одной стороны, опасна недооценка рисков развития репродуктивных потерь и тромбоемболических осложнений, с другой стороны, полипрагмазия, которая может быть нецелесообразной и негативно отразиться на состоянии пациентки. В литературе имеются данные о влиянии АФА на развитие многократных неудачных попыток ЭКО, доклинических потерь беременности (биохимические беременности до регистрации плодного яйца по УЗИ), а так же в генезе бесплодия неясного генеза. Но мнение экспертов крайне противоречиво.

Цель работы: Целью исследования было изучение состояния иммунного статуса у АФА-положительных женщин с бесплодием.

Материалы и методы: в исследовании приняли участие 128 АФА-положительных женщин с бесплодием, планирующих применение ВРТ и 24 здоровых женщины, имеющих 1 или 2 детей, рожденных после спонтанных неосложненных беременностей и физиологических родов. Всем женщинам выполнялось исследование субпопуляционного состава лимфоцитов в периферической крови.

Результаты: У АФА-положительных женщин достоверно ниже показатели абсолютного ($0,008 (0,006;0,013)$ и $0,014(0,01;0,025)$, $U=2936$, $p<0,001$) и относительного ($4,83\pm 1,63$ и $5,89\pm 1,46$, $t=-2,78$, $p=0,007$) содержания Т-регуляторных лимфоцитов, значимо ниже отношение абсолютного содержания Т-регуляторных клеток к НК-клеткам ($0,05\pm 0,02$ и $0,06\pm 0,01$, $t=-2,78$, $p=0,007$), ниже абсолютное содержание CD3+ лимфоцитов ($1,29\pm 0,46$ и $1,59\pm 0,49$, $t=-2,66$, $p=0,010$), Т-хэлперов CD4+ ($0,79\pm 0,29$ и $0,95\pm 0,33$, $t=-2,21$, $p=0,030$), содержания цитотоксических лимфоцитов CD8+ ($0,46\pm 0,19$ и $0,55\pm 0,18$, $t=-2,06$, $p=0,043$), а так же относительное содержание НК-клеток CD3-CD16/56 ($0,2\pm 0,08$ и $0,34\pm 0,28$, $t=-3,26$, $p=0,002$), по отношению к группе здоровых женщин.

В группе АФА-положительных женщин достоверно больше относительное содержание В-лимфоцитов CD19+ ($11,6 (9,7;13,78)$ и $9,85 (8,43;11,78)$, $U=449,5$, $p=0,029$), по отношению к группе здоровых женщин-доноров. При проведении корреляционного анализа наибольшее число корреляционных взаимосвязей наблюдалось между уровнем Т-регуляторных лимфоцитов

и различными видами антифосфолипидных антител. Выявлена прямая слабая статистическая взаимосвязь между относительным содержанием Т-регуляторных лимфоцитов и титром аутоантител к кардиолипину ($r=0,35$), к фосфатидинозитулу ($r=0,33$), к фосфатидиловой кислоте ($r=0,36$), к фосфатидилсерину ($r=0,29$), и самая сильная взаимосвязь с титром аутоантител к $\beta 2$ -ликопротеину-1 ($r=0,46$).

Абсолютное число НК-клеток (CD3-CD16/56) обратно коррелировало с уровнем аутоантител к $\beta 2$ гликопротеину-1 ($r=-0,39$) и аннексину V ($r=-0,31$).

Индексные показатели соотношения Т-регуляторных клеток к НК-клеткам в относительных и абсолютных значениях так же имеют прямую слабую корреляционную связь с титрами АФА: а аутоантителами к кардиолипину ($r=0,37$ и $r=0,32$), к фосфатидилсерину ($r=0,29$), к фосфатидинозитулу ($r=0,3$ и $r=0,33$), к фосфатидиловой кислоте ($r=0,3$ и $r=0,36$), и самая сильная взаимосвязь с титром аутоантител $\beta 2$ гликопротеину-1 ($r=0,47$ и $r=0,46$).

Относительное содержание лимфоцитов (CD3+) имеет обратную слабую корреляционную взаимосвязь с титром аутоантител к аннексину V ($r=-0,35$). Абсолютное содержание лимфоцитов (CD3+) прямо коррелирует с титром аутоантител к кардиолипину и $\beta 2$ гликопротеину-1 ($r=0,3$ и $r=0,32$).

В лимфоциты (CD19+) как в относительном, так и в абсолютном содержании имеют прямую слабую корреляционную взаимосвязь с уровнем волчаночного антикоагулянта ($r=0,4$ и $r=0,47$), соответственно.

Заключение: Несмотря на отсутствие у большинства обследованных АФА-положительных женщин с бесплодием диагноза АФС, при сравнения их иммунного статуса с группой здоровых женщин, выявлены значимые различия, характерные для аутоиммунной патологии. Корреляционный анализ взаимосвязи между уровнем АФА и показателями субпопуляционного состава лимфоцитов показал, что большинство показателей (6 из 9) имеют корреляционную взаимосвязь с различными видами АФА. Наибольшее число корреляционных взаимосвязей установлено с уровнем Т-регуляторных лимфоцитов (с 5 видами АФА).

ФОЛАЦИН В ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКЕ ПАЦИЕНТОК С ТРОМБОФИЛИЕЙ

Логутова Л.С., Мельников А.П., Будыкина Т.С.,
Таривердиева Е.А.

Московский Областной НИИ Акушерства
и Гинекологии

Введение: Пациентки с тромбофилиями характеризуются повышенной частотой тромботических осложнений во время беременности и в послеродовом периоде, а также самопроизвольным прерыванием же-



ланной беременности, при последующем обследовании выявляют тромбофилию.

Очевидным фактом является необходимость прегравидарной подготовки таких пациенток для создания оптимальных условий для течения последующей беременности и успешного её завершения. С другой стороны, известно, что большинство населения

Земли, включая женщин детородного возраста, имеют недостаточное количество

фолиевой кислоты в плазме крови и клетках организма, это обстоятельство послужило поводом к внедрению в практику обогащения продуктов питания фолатами. В Российской Федерации эта методика не применяется. Недостаток фолатов у беременных сопровождается такими гестационными осложнениями как отслойка плаценты, преэклампсия, самопроизвольный выкидыш, врожденные пороки развития плода, мертворождение, преждевременные роды, низкая масса тела плода.

Порог для минимизации риска развития пороков нервной трубки плода по содержанию фолатов в организме беременной составляет для клеток 906 нмоль/л [1]. Определение содержания фолатов в организме пациенток, планирующих беременность в Московской области, показывает, что только у 15% из них уровень фолатов в клетках соответствует оптимальному их содержанию.

Цель работы: Проверка эффективности фолацина в цикле прегравидарной подготовки пациенток с тромбофилиями и акушерскими потерями в анамнезе.

Материалы и методы: Проводилось определение содержания фолатов в клетках организма (эритроцитах) у пациенток с тромбофилией и акушерскими потерями в анамнезе до назначения фолацина и через месяц после проведения курса лечения. Всего обследовано 40 пациенток: у пяти из них выявлено содержание фолатов в эритроцитах, превышающее 906 нмоль/л; остальным 35 проводили лечение фолацином по 1 таблетке (5 мг) дважды в день в течение 30 дней с последующим контролем содержания фолатов в эритроцитах. Выявлены следующие тромбофилии: FV Лейден гетерозиготное носительство G/A, FII G20210A гетерозиготное носительство G/A, PAI-1 гомо- и гетерозиготное носительство 4G/4G и 4G/5G соответственно, метилентетрагидрофолатредуктаза MTHFR C677T гомо- и гетерозиготное носительство T/T и C/T соответственно, метионинсинтаза редуктаза MTRR гомо- и гетерозиготное носительство G/G и A/G соответственно, гипергомоцистеинемия. Простая тромбофилия диагностирована у 14 женщин (35%), сочетание нескольких мутаций и/или гипергомоцистеинемия у 26 пациенток (65%). Исследование содержания фолиевой кислоты проводилось методом ИФА на анализаторе Immilite2000 XPi, реактив «Фолиевая кислота» - набор фирмы «Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd.», США.

Результаты: Уровень фолатов в эритроцитах, превышающий 906 нмоль/л, у пациенток с тромбофилией и акушерскими потерями в анамнезе был во всех

наблюдениях после приема 10 мг фолиевой кислоты в течение 30 дней. Содержание фолиевой кислоты в эритроцитах у 35 пациенток до применения фолацина составило $692,5 \pm 82,1$ нмоль/л, а после лечения фолацином достоверно увеличилось до $1482,3 \pm 230,32$ нмоль/л. Содержание гомоцистеина у пациенток с гипергомоцистеинемией нормализовалось после месячного применения 10 мг фолиевой кислоты. Таким образом, прием двух таблеток фолацина в течение месяца у пациенток с тромбофилией и акушерскими потерями в анамнезе устраняет дефицит фолатов и делает возможным планирование беременности в благоприятных условиях. К моменту опубликования работы у семи пациенток наступила беременность, которая успешно прогрессирует; превышая сроки гестации, когда имело место прерывание беременности.

Заключение:

1. Всех пациенток, имеющих акушерские потери в анамнезе, необходимо обследовать на тромбофилию и содержание фолатов в эритроцитах.
2. Назначение фолацина на прегравидарном этапе гарантирует достижение оптимального уровня фолатов в клетках крови для пациенток с акушерскими потерями в анамнезе и создает оптимальные условия для течения планируемой беременности.

ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА ПЛОДА

Макогон А.В., Пикалов И.В.

ЗАО Медицинский центр «АВИЦЕННА»

ГК «Мать и Дитя» г. Новосибирск

ФГБОУ ВО НГМУ МЗ России. г. Новосибирск

Введение: Значимость пренатальной диагностики трудно переоценить. В настоящее время сформированы системы периконцепционной профилактики, пренатальной диагностики и понятие «плод как пациент». Интенсивно развивается фетальная медицина. Распространены инвазивные внутриматочные внутрисосудистые лечебно-диагностические вмешательства. Сосудистый доступ расширяет возможности в изучении гемодинамики фетоплацентарного комплекса, предоставляя возможность исследования системы гемостаза плода. Онтогенез системы гемостаза плода изучен достаточно подробно. Интенсивные исследования в этой области начались с момента внедрения в практику кордоцентеза, который выполнялся с целью пренатальной диагностики, а также лечения некоторых состояний плода. Много исследований посвящено изучению факторов свертывания крови плода, наследственных нарушений системы гемостаза. Не связанные с наследственным фактором изменения параметров свертывающей и противосвертывающей систем плода при различных нарушениях его развития изучены не достаточно. Для диагностики и определения роли из-



менений системы гемостаза в патогенезе нарушения внутриутробного развития плода необходимо определить норму для плода.

Цель настоящего исследования состоит в изучении гемостазиологического статуса плода при нормально протекающей беременности.

Материалы и методы: Исследована кровь 12 плодов (группа 1). Срок гестации 24 – 28 недель, средний срок 25 недель 5 дней. Беременным проводилась пренатальная диагностика с целью пренатального кариотипирования. Во всех случаях получен нормальный кариотип, беременности протекали без осложнений и завершились самопроизвольными срочными родами. Течение неонатального периода у детей было физиологическим. Кровь плода получена путем кордоцентеза. После пункции вены пуповины из иглы 22G извлекался мандрен, кровь плода набиралась в шприц (1,5мл), затем (0,9мл) смешивалась с 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 9:1 (кровь/цитрат). Для исследования тромбоцитарного фактора 4 и β -тромбоглобулина использовались STAD-пробирки. Кровь центрифугировалась в течение 15 минут при 3000 об./мин (2000 g), Обедненная тромбоцитами плазма замораживалась при -18°C и исследовалась в течение 3 – 5 дней. Группы сравнения представлены недоношенными новорожденными (группа 2, $n=15$), доношенными новорожденными (группа 3, $n=18$), здоровыми донорами крови (группа 3, $n=20$). Средняя масса недоношенных новорожденных составила 1990 ± 150 г. Неонатальный период у недоношенных новорожденных протекал без тромбгеморрагических осложнений, а у доношенных был физиологическим.

Определены следующие показатели системы гемостаза: 1. «Клоттинговые» тесты - активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ); протромбиновое время (ПВ), (ISI-1,5); фибриноген (ФГ). 2. Фотометрические тесты – активность антитромбина III (АТ III); активность протеина С (ПС-ак); активность плазминогена (ПГ). 3. Иммуноферментные тесты - тромбоцитарный фактор 4 (пФ 4); β -тромбоглобулин (β -ТГ); фактор Виллебранда (ФВ).

Во всех случаях было получено информированное согласие пациентов. Математическая обработка полученных результатов проводилась методами описательной, параметрической и непараметрической статистики на персональном компьютере с использованием программы «STATISTICA 6.0».

Результаты и обсуждение: Сравнительная оценка гемостазиологического статуса плодов, недоношенных, доношенных новорожденных и здоровых доноров крови выявила отличия как количественных так и функциональных параметров системы гемостаза плода на 24 – 28 неделях гестации (таблица 1). Такие показатели как АПТВ, пФ-4, β -ТГ, ФВ, ТАТ, Д-д в первой группе (плоды) достоверно отличались от соответствующий показателей других групп ($p < 0,01$, $p < 0,05$). В то время как уровни ПВ, АТ-3, ПС-аг, ПС-ак и ПГ у плодов (группа 1) и недо-

ношенных новорожденных (группа 2) достоверно не отличались. Однако полученные данные в этих двух группах с высоким уровнем достоверности ($p < 0,01$) были отличны от данных групп сравнения 3 (доношенные новорожденные) и 4 (здоровые доноры). Интересно, что фибриноген в течение изучаемого периода онтогенеза остается стабильным и не изменяется у человека, начиная с 24 недель гестации. Гемостазиограмма плода 24 – 28 недель гестации по сравнению с показателями групп сравнения характеризуется более высокими показателями АПТВ и не отличается по уровню фибриногена. Все остальные изучаемые параметры имеют более низкие уровни по сравнению с доношенными новорожденными и здоровыми донорами, что отражает особое физиологическое состояние свертывающей, противосвертывающей систем и системы фибринолиза в изучаемый период внутриутробного развития плода. Результаты исследования позволяют сделать вывод о более низком коагуляционном и антикоагуляционном потенциале у плода, что соответствует данным, полученным другими авторами. В отличие от других авторов в нашем исследовании отмечен стабильный, на уровне взрослых доноров, показатель фибриногена у плода. Кроме того, нами обнаружены более низкие показатели Д-д и ТАТ у плода по сравнению с доношенными и недоношенными новорожденными, что свидетельствует о меньшей степени тромбинемии и внутрисосудистого свертывания крови.

Заключение: 1) Система гемостаза плода на 24 – 28 неделях гестации характеризуется особой физиологической нормой, для которой характерно более низкие показатели как свертывающей так и противосвертывающей систем. 2) Уровень физиологической тромбинемии у плода ниже, чем у доношенных и недоношенных новорожденных.

ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ЖЕНЩИН С УГРОЖАЮЩИМИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ

Малышкина А.И.,**; Назарова А.О.**; Фетисова И.Н.*,**;
Жолобов Ю.Н.*; Назаров С.Б.**

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н.

Город-Ткова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иваново

**Федеральное Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иваново

Введение: Проблема преждевременных родов является одной из наиболее актуальных в современном аку-



шерстве. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что в 40-75% случаев тромбофилия матери предрасполагает к развитию патогенетических механизмов осложнений беременности. При тромбофилии создаются условия для нарушения процессов имплантации, плацентации, роста плода, развивается системная эндотелиальная дисфункция, активируется провоспалительный ответ и формируется прокоагуляционный потенциал свертывающей системы крови. Определенную роль в возникновении угрозы прерывания беременности могут играть полиморфизмы генов факторов и компонентов системы гемостаза, приводящие к их аномальному синтезу или нарушению функциональной активности.

Цель работы: изучение особенностей полиморфизма генов системы гемостаза у женщин с физиологическим течением беременности и угрожающими преждевременными родами в популяции Ивановской области.

Материалы и методы: Проведено обследование 176 беременным женщинам в сроках гестации 22-36 недель. Из них 73 женщины с физиологически протекающей беременностью и своевременными родами, наблюдавшихся с ранних сроков гестации в женских консультациях г. Иваново (контрольная группа), и 103 женщины с клиническими признаками угрожающих преждевременных родов (ПР), госпитализированных в акушерский стационар ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» МЗ РФ (основная группа). Женщины с угрожающими ПР были разделены на 2 подгруппы: 1 подгруппу составили 53 женщины, родившие своевременно; 2 подгруппу – 50 женщин, у которых произошли самопроизвольные роды до 37 недель гестации.

Выделение тотальной геномной ДНК из 100 мкл цель-

ной венозной крови проводили сорбентным методом с использованием набора «Проба-ГС-Генетика» («ДНК-технология», Россия). Однонуклеотидные полиморфизмы (F2 G20210A, F5 G1691A, F7 G10976A, F13A1 G/T, FGB G -455A, PAI-1 -675 5G/4G, ITGA2 C807T, ITGB3 T1565C) определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием прибора iCycler iQS (Bio-Rad) и наборов «Кардиогенетика. Тромбофилия» («ДНК-технология», Россия).

Математические методы обработки полученных данных включали статистический анализ с использованием программы Statistica 10.0, методы клинической эпидемиологии (расчет отношения шансов с использованием системы OpenEpi). Различия относительных показателей определяли с использованием критериев Стьюдента, Фишера, χ^2 и считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты: Полученные нами данные подтверждают факт низкой распространенности полиморфных локусов генов II и V плазменных факторов свертывающей системы крови – F2 и F5 в человеческой популяции. Мутация в гене протромбина была отмечена в сходном проценте случаев у женщин обследованных групп, которые являлись гетерозиготными носительницами аллеля FII 20210A. Лейденовская мутация была выявлена только у женщин контрольной группы в гетерозиготной форме. Максимальная частота полиморфного варианта F7 10976A была отмечена у пациенток 1-ой подгруппы. Гетеро- и гомозиготное носительство аллеля F7 10976A у женщин контрольной и основной групп имело место в сходном проценте случаев. О повышенном риске развития кровотечений у пациенток с угрожающими ПР по сравнению с женщинами с физиологическим течением беременности свидетель-

Таблица 1. Показатели системы гемостаза в группах сравнения.

Показатели	Плоды (n=12)	Новорожденные		Доноры (n=20)	Pu
		недоношенные (n=15)	доношенные (n=18)		
	1	2	3	4	
АПТВ (сек)	96,25 ± 1,27	86,5 ± 1,21	57,2 ± 1,35	32,6 ± 1,09	P1-2,3,4<0,05
ПВ (сек)	39,38 ± 1,94	34,2 ± 1,65	21,9 ± 1,27	12,7 ± 0,91	P1-3,4<0,01
ФГ (г/л)	2,82 ± 0,1	2,7 ± 0,14	2,74 ± 0,09	2,82 ± 0,12	
пФ-4 (Ед/мл)	6,57 ± 0,11	9,7 ± 0,54	12,8 ± 0,3	7,1 ± 0,16	P1-2,3,4<0,05
β-ТГ (нг/мл)	32,66 ± 0,3	55,8 ± 0,76	74,6 ± 0,81	37,5 ± 0,35	P1-2,3,4<0,01
ФВ-аг (%)	87,64 ± 1,2	126,2 ± 2,31	152,8 ± 2,42	101,8 ± 1,98	P1-2,3,4<0,01
ТАТ (нг/мл)	1,26 ± 0,04	1,87 ± 0,1	2,47 ± 0,13	1,54 ± 0,08	P1-2,3,4<0,01
Д-д (нг/мл)	218,73±11,52	309 ± 18,64	689 ± 17,09	350 ± 14,57	P1-2,3,4<0,01
АТ-III (%)	24,49 ± 0,72	25,6 ± 0,83	51,2 ± 1,22	100,4 ± 2,74	P1-3,4<0,01
ПС-аг (%)	30,62 ± 0,55	31,2 ± 0,62	49,3 ± 0,83	98,5 ± 1,82	P1-3,4<0,01
ПС-ак (%)	17,52 ± 0,49	17,5 ± 0,67	48,9 ± 1,01	97,8 ± 1,13	P1-3,4<0,01
ПГ (%)	25,85 ± 0,47	26,5 ± 0,41	49,4 ± 0,79	98,6 ± 1,51	P1-3,4<0,01

Pu - достоверность различий показателей в группах (U – непараметрический критерий Вилкоксона-Манна-Уитни).



ствуют результаты анализа распределения генных и генотипических частот по локусу F13A1 G103T. Частота встречаемости мутантного аллеля F13A1 T в контрольной группе была достоверно выше, чем у пациенток с угрожающими ПР (38,36 и 25,24% соответственно, $p=0,015$; $OR=0,54$ [0,34-0,86]) и у пациенток с реализовавшимися ПР (38,36 и 23,00% соответственно, $p=0,015$, $OR=0,48$ [0,27-0,85]). Гомозиготное носительство аллеля F13A1 T у женщин контроля практически в четыре раза превышало аналогичный показатель у пациенток с угрожающими ПР. Частота гетерозиготного носительства неблагоприятного аллеля гена фибриногена у женщин с досрочным прерыванием беременности в 1,5 раза превышает таковую в контрольной группе. Следует отметить, что частота встречаемости аллеля FGB -455A, ассоциированного с повышенной концентрацией в плазме крови белка фибриногена и склонностью к тромбообразованию, в Ивановской популяции превышает таковую в других европейских популяциях (около 20%). Анализ генных и генотипических частот по гену серпина (ингибитор активатора плазминогена-1, PAI-1 -675 5G/4G) показал, что частота встречаемости негативного аллеля 4G у женщин с угрожающими ПР выше, чем у женщин контрольной группы. Однако, частота генотипа PAI-1 -675 5G/5G, не ассоциированного с нарушением фибринолитической системы крови и повышением риска тромбозов, у женщин с физиологическим течением беременности достоверно выше, чем у пациенток с угрозой ПР (28,57 и 14,85% соответственно, $p=0,032$, $OR=0,44$ (0,21-0,93)). Частота гомозиготного генотипа по аллелю «дикого» типа ITGA2 807C/C у женщин с физиологическим течением беременности и пациенток, у которых беременность осложнилась угрозой прерывания, но роды были своевременными, была сходной. Однако, доля гомозиготных носительниц по условно «здоровому» аллелю ITGA2 807C среди пациенток с досрочным прерыванием беременности была достоверно выше аналогичного показателя как в контрольной группе, так и в группе женщин с угрозой прерывания, родивших своевременно. Статистически значимой разницы гомозиготного носительства аллеля C в гене тромбоцитарного рецептора фибриногена (ITGB3) у женщин основной и контрольной групп не наблюдалось.

Заключение: Таким образом, показано, что имеет место накопление в генотипе пациенток с угрожающими ПР полиморфных вариантов генов системы гемостаза, вероятно, причастных к нарушению маточно-плацентарного кровообращения вследствие изменения фибринолитической активности крови и формирования предрасположенности к кровотечению.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ БЕЛКОВ ФОЛАТНОГО ОБМЕНА КАК ПРЕДИКТОР ТРОМБОЗОВ У БОЛЬНЫХ ПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Марковский А.В., Страмбовская Н.Н., Емельянов А.С.,
Пушкарёв Б.С., Номоконова В.Б.*

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита

Введение: Тромбозы являются актуальной проблемой современной медицины, особенно у онкологических больных, где частота развития фатальных венозных тромбозов (ВТ) намного выше, чем у пациентов с другими заболеваниями. У 50% больных ВТ выявляются генетические факторы, в том числе мутации ферментных систем метаболизма фолатов, которые приводят к накоплению гомоцистеина (ГЦ) в клетках и повышению его общего уровня в сыворотке. Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) является независимым и существенным фактором риска в развитии артериальных и венозных тромбозов и что, особенно важно, сопровождается ряд онкозаболеваний, которые ассоциируются с высоким риском ВТ, например, рак молочной железы (РМЖ). Но, на настоящий момент, недостаточно данных о частоте генетических форм тромбофилии, ассоциированных с ГГЦ, а также их прогностической значимости у онкологических больных, что делает изучение полиморфизмов белков фолатного цикла чрезвычайно интересным.

Цель работы: Сравнить частоту аллелей и генотипов полиморфизма генов белков фолатного цикла и уровень гомоцистеина в сыворотке крови у больных пролиферативными заболеваниями и раком молочной железы.

Материалы и методы: В исследование вошли 35 больных пролиферативными заболеваниями молочной железы (ПЗМЖ) - фиброаденомой, фиброзно-кистозной мастопатией и 77 пациенток с раком молочной железы в возрасте $56\pm 10,0$ лет. Диагноз подтвержден гистологически. Контрольную группу составили 144 здоровых женщины Забайкальского края в возрасте $40,2\pm 9,5$ лет, не имевших на момент исследования онкологической патологии. Определение в сыворотке крови гомоцистеина осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Генотипирование для выявления полиморфизма MTHFR(C677T), MTHFR(A1298C), MTR(A2756G), MTRR(A66G) проводилось методом полимеразной цепной реакции с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени. Статистический анализ данных проведен с помощью Ms Excel 10.0 и Statistica 6.0. Для оценки соответствия распределений наблюдаемых генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди-Вайнберга и для сравнения распределений частот генотипов и аллелей между исследуемыми группами использовали критерий χ^2 . При проведении описательной статистике



вычисляли медиану и процентилю (25-й и 75-й). Статистическую значимость различий определяли по критерию Манна-Уитни. Показатели считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты: В результате исследования полиморфизма генов белков фолатного цикла обнаружены все искомые мутации в гомо- и гетерозиготном состоянии с частотным подчинением закону Харди-Вайнберга. Частоты генотипов и аллелей генов MTHFR(C677T), MTHFR(A1298C), MTR(A2756G), MTRR(A66G) не отличались в группах сравнения (в двух клинических и контрольной группе). Уровень ГЦ у больных РМЖ — 9,13 [8,4-9,9] мкмоль/л ($p < 0,000005$) и у пациенток с ПЗМЖ — 8,0 [7,6-8,8] мкмоль/л ($p < 0,000005$) был выше, чем в контрольной группе — 7,9 [7,1-8,7] мкмоль/л. При оценке ассоциации концентрации ГЦ в сыворотке крови как больных, так и здоровых с носительством отдельных полиморфных вариантов генов фолатного обмена связи не выявлено. Однако, наибольшее повышение уровня гомоцистеина среди исследуемых групп, наблюдалось у носителей в геноме аллельных комплексов MTHFR677T x MTHFR1298C x MTR2756A x MTRR66A и MTHFR677T x MTHFR1298A x MTR2756G x MTRR66A - 9,6 [8,2-11,1] мкмоль/л. При этом важно отметить, что в контрольной группе такие аллельные комбинации не выявлены.

Таким образом, аддитивный эффект полиморфизма генов MTHFR, MTR и MTRR может быть серьезным фактором, провоцирующим тромботические осложнения, оценка которого представляет практический интерес в каждом конкретном случае онкозаболевания. Однако ГЦ может быть одним из проявлений неопластического процесса, вследствие наличия большого числа делящихся клеток в организме, которые расходуют громадное количество метильных групп, и происходит нарушение метаболизма гомоцистеина, а тромботические осложнения могут служить маркером скрытого рака, что требует дальнейшего изучения данного вопроса.

Заключение: Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии явной ассоциации отдельных генотипов и аллелей полиморфизма основных белков фолатного цикла с изменением уровня ГЦ. Однако определенные комбинации генотипов, представленные в виде следующих четырехлокусных аллельных моделей, — MTHFR677T x MTHFR1298C x MTR2756A x MTRR66A и MTHFR677T x MTHFR1298A x MTR2756G x MTRR66A, могут быть связаны со значительным повышением концентрации гомоцистеина в сыворотке крови и являться фактором риска нарушений системы гемостаза у больных пролиферативными заболеваниями и раком молочной железы.

СИНДРОМ ПОТЕРИ ПЛОДА КАК СЛЕДСТВИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН С ЛАТЕНТНОЙ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Михнина Е.А. , Давыдова Н.И.** , Бычкова Н.В.** ,
Добротворцева О.А.* , Филиппова Ю.Н.***

*ФГБНУ “НИИ АГиР им.Д.О.Отта”,
**ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М.Никифорова МЧС России

Введение: Изучая патогенез неспецифического хронического эндометрита (ХЭ) в 2009 году, мы показали роль аутоиммунного воспаления и дисрегуляции в иммунной системе у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности. Воспалительный процесс в эндометрии, обусловленный возбудителем (хламидии, вирусы), может приобрести латентный характер. Более 95% людей являются носителями герпес вирусов (простого герпеса 1/2 типов (ВГ1/2), цитомегало- (CMV), Эпштейн-Барра (ВЭБ), VI типов (ВГVI)). Вирусоносительство сочетается с активацией клонов лимфоцитов. При стимуляции нескольких клонов В-лимфоцитов, в том числе аутореактивных, синтезируются антитела разных специфичностей.

Цель работы: изучить взаимосвязь показателей местного и системного иммунитета, характеризующих как клеточный, так и гуморальный иммунный ответ с уровнями антител у женщин с синдромом потери плода при ХЭ в сроки «окна имплантации» при латентной инфекции и определить принципы этиопатогенетической терапии.

Материалы и методы: Обследовано 82 женщины, средний возраст 35 лет (от 25 до 46 лет). Пациентки имели 123 самопроизвольных выкидыша на ранних сроках беременности, 102 неудачных попыток ЭКО и 18 беременностей, закончившихся ранними преждевременными родами, в 61,1% случаев с потерей плодов. В группе было 16 срочных родов с рождением мертворожденных в 18,8% и с гипотрофией плодов – в 18,8%. Критерии исключения: пороки развития матки, миома, размеры которой превышали 35 мм, вирусные гепатиты, обострение хронических экстрагенитальных заболеваний, наличие мутаций F2 и F5 в генах, кодирующих факторы свертывания. Всем женщинам проводилось общеклиническое, гормональное, гематологическое, бактериологическое, гистологическое и иммунологическое обследования. Кроме соматических хронических заболеваний (тонзиллит, гастрит, пиелонефрит, холецистит) у каждой четвертой (24,6%) был установлен аутоиммунный тиреоидит, у каждой пятой (22%) - наружный генитальный эндометриоз. В анамнезе у каждой десятой пациентки (9,8%) была хламидийная, у 17% женщин – микоплазменная инфекции, сифилис – у 3,7%. Частое обострение хронической герпетической инфекции отмечали 17% женщин. При бактериологическом обследовании секрета цервикального канала наиболее часто (17%) выявлялась микоплазменная



(уреаплазма и микоплазма гоминис) инфекция, в 8,5% случаев установлена инфицированность CMV, ВЭБ и ВГVI типа. Персистирующая вирусная инфекция по результатам ПЦР слюны установлена у каждой пятой (22%) женщины, наиболее часто встречался ВГVI типа (у 17%), ВЭБ (у 9,8%), CMV и ВГ $\frac{1}{2}$ типов выявлялись по 3,7% случаев. При обследовании уровня антител к TORCH – инфекциям и к ВЭБ у 66,7% женщин установлены «положительные в высоких титрах» уровни антител IgG (бустер-эффект [to boost]) одновременно к нескольким возбудителям, у 47% обследованных выявлены диагностические титры антител к Chlamydia trachomatis (IgG, IgGMOMP/pgp3, IgGHSP60, IgA). У каждой четвертой (27,6%) женщины были выявлены высокие титры антител к b-2 гликопротеину, к аннексину V результаты исследования превышали референтные значения у 8,3%, к протромбину - у 8,3%, к АФА - у 7,4%. Уровень волчаночного антикоагулянта превышал нормативные значения у 26% обследованных. Также у 16,7% женщин с ХЭ был выявлен высокий уровень антител к ХГТ. При морфологическом обследовании в 54% случаев эндометрий не соответствовал дню исследуемого цикла. По результатам гистологического исследования эндометрия были выделены две группы: 1 - группа с преобладанием мононуклеарной инфильтрации стромы эндометрия – 26 человек (31,7%); 2 - группа с преобладанием фиброза стромы – 56 женщин (68,3%). Инфицированность эндометрия (метод ПЦР) в 1 группе была у 77% женщин, во 2й группе – у 53,6% (p=0,026, коэффициент Fisher). Популяция лимфоцитов инфильтрата эндометрия женщин 1 группы характеризовалась достоверно превышающими в сравнении со 2 группой значениями следующих субпопуляций: количеством TNK - лимфоцитов CD3+(CD56+CD16)+, «дубль» позитивных Т-лимфоцитов CD4+CD8+, NK –клеток CD3-(CD16+CD56)+, среди которых доминировали NK –клетки CD56+, а также активированных NK -клеток CD3-CD8+, Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркер активации HLADR - CD3+HLA+. Содержание в эндометрии Т-лимфоцитов CD3+ и Т-хелперов CD3+CD4+ было достоверно ниже, чем у пациенток 2 группы. В эндометрии женщин 1 группы содержание аутоВ-клеток CD19+5+ было достоверно выше, чем во 2 группе. В эндометрии 1 группы было снижено содержание гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF). Содержание в крови Т-лимфоцитов, Т-хелперов, TNK-клеток в обеих группах было сопоставимо, однако среднее количество Т-хелперов в обеих группах превышало верхнюю границу нормы. Количество цитотоксических Т-лимфоцитов в 1 группе характеризовалось тенденцией к снижению. Количество NK-клеток в обеих группах не выходило за границы нормы, однако количество в крови субпопуляций NK –клеток, как CD56+, так и CD16+ значимо превышало верхнюю границу нормы в обеих группах, и было достоверно выше в 1й группе. Количество NK –клеток, экспрессирующих HLA DR, в обеих группах было повышено, в 1 группе достоверно

выше, чем во 2. Цитотоксическая активность TNK – лимфоцитов как спонтанная, так и индуцированная в 1 группе была достоверно выше, чем во 2. Количество аутоВ - клеток CD19+5+ в обеих группах превышало верхнюю границу, достоверных различий между группами не выявлено. Содержание низкомолекулярных ЦИК в крови пациенток 1 группы значимо превышало значение этого показателя во 2 группе. В 1 группе значимая корреляционная связь выявлена между количеством «дубль» позитивных Т-лимфоцитов в эндометрии и уровнем антител IgA к Ch.trachomatis (0,7), между количеством «дубль» позитивных Т-лимфоцитов и уровнем антител к ВГ $\frac{1}{2}$ (0,8), содержанием в эндометрии В-клеток и уровнем антител к протромбину (0,7), между количеством аутоВ – клеток и активированных NK –клеток (0,8). Во второй группе прямая корреляционная связь выявлена между содержанием в эндометрии количества NK - клеток, экспрессирующих маркер активации HLADR, и количеством В-клеток, аутоВ - клеток (0,4 и 0,5 соответственно), между количеством активированных NK –клеток и содержанием в крови антител IgG к Ch.trachomatis (0,7), между количеством TNK – лимфоцитов в эндометрии и уровнем IgG к CMV(0,5). В 1 группе прямая корреляционная связь выявлена между антителами к Ch.trachomatis IgG MOMP и количеством активированных NK –клеток (0,77) и NK –клеток (0,88) в крови, между уровнем антител к Ch.trachomatis IgG MOMP и количеством в крови В-клеток, аутоВ - клеток (0,85; 0,96 соответственно). Прямая корреляционная связь выявлена между антителами к фосфолипидам и количеством NK –клеток в крови, между количеством в крови TNK – лимфоцитов и «дубль» позитивных Т-лимфоцитов (0,7), между количеством в крови NK – клеток и уровнем антител к фосфолипидам (0,84), между количеством в крови NK – клеток и количеством В-клеток, аутоВ-клеток (0,66 и 0,64 соответственно). Во 2 группе прямая корреляционная связь выявлена между антителами к аннексину и абсолютным количеством «дубль» позитивных Т-лимфоцитов в крови, между количеством в крови Т-хелперов и уровнем антител IgA к Ch.trachomatis (0,7), между количеством NK – клеток и уровнем антител к β -2 гликопротеину (0,9), между абсолютным количеством аутоВ-клеток и уровнями антител к ТПО (0,9) и между абсолютным количеством аутоВ -клеток и уровнем антител к β -2 гликопротеину (0,9). Латентная внутриклеточная инфекция обуславливает поликлональную активацию В- лимфоцитов, сопровождающуюся повышенным синтезом антител как к инфекционному агенту (хламидии, вирусы), так и собственным белкам (β -2 гликопротеин, аннексин V, протромбин, отрицательно заряженные фосфолипиды, тиреопероксидаза) и антигенам клеток эндометрия [Михнина Е.А., 2005, 2009], что приводит в эндометрии к изменению чувствительности ткани к гормональной стимуляции (нарушение экспрессии рецепторов половых стероидов [Михнина Е.А., 2009]), несоответствию морфологического строения эндометрия исследуемой



фазе цикла, отсутствию GM-CSF в эндометрии. Активация NK- клеток CD56+, экспрессирующих CD62L, приводит к эндотелиальной дисфункции, способствующей тромбозу сосудов эндометрия и отслойке хориона/плаценты.

Заключение: при выявлении латентной внутриклеточной инфекции (хламидии, вирусы), а при иммунологическом исследовании - активного иммунного ответа, как местного, так и системного, аутоиммунного характера воспалительного процесса, женщинам при планировании беременности необходимо проводить комплексную этиопатогенетическую терапию: 1. антибактериальную, противовирусную; 2. иммуносупрессивную (иммуноглобулины, плазмофорез); 3. гормональную; 4. симптоматическую (антикоагулянтную, физиолечение т.д.).

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА АППАРАТНОЙ РЕИНФУЗИИ КРОВИ В ТЕРАПИИ МАССИВНЫХ АКУШЕРСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Морозова Ю.В., Лебедева Н.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Введение: Массивные акушерские кровотечения (МАК) входят в «большую пятерку» причин материнской смертности, что обуславливает постоянный интерес к вопросам их лечения и профилактики. Ежегодно в России около 20% женщин погибают в результате кровотечений, вызванных беременностью и родами. Одним из возможных путей снижения этого показателя является внедрение органосохраняющих методик в практику врача.

Аппаратная реинфузия крови, наряду с хирургическими методами остановки кровотечения, помогает сохранить репродуктивную функцию молодым женщинам.

Цель работы: изучение эффективности метода аппаратной реинфузии крови в комплексной терапии МАК. Материалы и методы: В исследование были включены 40 пациенток с МАК, развившейся во время проведения операции кесарева сечения в родильном доме ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №40». Критериями патологической акушерской кровопотери была одномоментная кровопотеря более 30% ОЦК. Средний возраст пациенток, включенных в исследование, составил 33 года (от 26 до 37 лет). 30% из числа всех родов были преждевременными, 70% - своевременными. Всем пациенткам проводилось лабораторное обследование, включающее клинические и биохимические анализы, а также коагулограмму (с исследованием уровня тромбоцитов, фибриногена, антитромбина III, активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), тромбинового времени (ТВ)). Иссле-

дование выполняли во время кровотечения и через 24 часа с момента окончания операции. Для проведения аппаратной реинфузии крови был использован аппарат «CATS» фирмы Fresenius.

Результаты: На первом месте по частоте встречаемости (40%) наблюдалась такая тяжелая акушерская патология, как предлежание плаценты, при этом у двух женщин она сопровождалась вращением плаценты в рубец. На втором и третьем месте, как причина массивных кровотечений, расположились гипотония матки и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Замыкали лидирующую позицию тяжелая преэклампсия и HELLP синдром. Средний объем кровопотери в исследуемой группе составил 1600 мл, а уровень гемоглобина во время кровотечения 83,6 г/л. Наблюдалась высокая скорость кровопотери в начале операции сразу после извлечения плода - более 100 мл/мин. Изменения в системе гемостаза характеризовались: снижением фибриногена до 1,4 г/л, удлинением АПТВ до 47 с, ТВ до 19 с, увеличением Д-димеров до 3800 нг/мл, уровнем тромбоцитов 150×10^9 /л. Данные нарушения подтверждали развитие коагулопатии, обусловленной дефицитом факторов свертывания крови. С целью коррекции нарушений гемостаза использовались препараты факторов свертывания крови. Объем реинфузии аутоэритроцитов колебался от 200 до 600 мл и в среднем составил 400 мл. Гемотрансфузия не проводилась. Гистерэктомия была выполнена 2 роженицам в связи с вращением плаценты в рубец на матке, наложение компрессионных швов на матку по методике В-Lynch потребовалось 30% пациенток. По лабораторным данным через 1 сутки после проведенной операции уровень гемоглобина составил 87,4 г/л, гематокрит 25,6%, тромбоциты $168,3 \times 10^9$ /л. В послеоперационном периоде у 20 % женщин сохранялись признаки гипокоагуляции. Все пациентки были выписаны из роддома на 8-10 сутки после проведенной операции. Заключение: метод аппаратной реинфузии аутоэритроцитов эффективен и безопасен в терапии массивных акушерских кровотечений, он позволяет снизить потребность в гемотрансфузии и улучшает течение послеоперационного периода.

ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С ИСКУССТВЕННЫМИ КЛАПАНАМИ СЕРДЦА (В СВЕТЕ СОВРЕМЕННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ)

*Мравян С.Р., Петрухин В.А., Мареева М Ю,
Будыкина Т.С.*

ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии

Введение: Ведение беременности и родов у женщин с протезированными клапанами сердца является одной из наиболее сложных задач для практикующих карди-



ологов, учитывая, с одной стороны, эмбриотоксический эффект принимаемых непрямых антикоагулянтов (НА), с другой – увеличение частоты тромбозов до 5% и выше на фоне заместительной терапии прямыми антикоагулянтами. Эти и другие дискуссионные вопросы ведения беременных с механическими и биологическими искусственными клапанами сердца (МИК и БИК) отражены в рекомендациях, опубликованных American Heart Association и American College Cardiology (АНА/АСС) в 2014г.

Цель работы: на основании анализа собственных данных ведения беременных с искусственными клапанами сердца провести оценку рекомендованных подходов к антикоагулянтной терапии.

Материалы и методы: нами наблюдалось 15 пациенток с протезированными клапанами сердца, из них у 11 был имплантирован МИК, у остальных – биологический.

У 3 пациенток имплантирован поворотный-дисковый МИК в митральную позицию, у 8 – в аортальную (у 6 – поворотный-дисковый дисковый МИК, у 2 – двустворчатый). Причинами оперативного вмешательства у 2 пациенток был перенесенный инфекционный эндокардит, у 2 – порок сердца ревматической этиологии, у остальных – врожденный аортальный порок сердца. Причиной имплантации у 4 пациенток БИК (у 2 – в митральную позицию, у 2 – в трикуспидальную) служили перенесенный инфекционный эндокардит (1 пациентка), ревматический порок сердца (1 беременная), аномалия Эбштейна (2 пациентки).

Средний возраст пациенток составил $24,3 \pm 5,4$ года. Со времени проведения операции прошло $5,44 \pm 4,3$ года. Результат операции у всех пациенток оценивался как хороший (отсутствовали эпизоды мерцательной аритмии, случаи тромбоэмболии после клапанного протезирования, выраженные признаки сердечной недостаточности). Оценка тромботического статуса в каждом триместре проводилась методами коагулографии, тромбодинамики и тромбэластографии.

Результаты: ведение беременных осуществлялось с позиции «варфаринового окна». Трое пациенток продолжали принимать НО в течение первых 12 недель беременности. Дозировка варфарина в этот период у них была от 5 до $7,5$ мг/сутки. Одна беременная продолжала получать клексан с 6 до 22 недели гестации. С целью достижения целевых цифр международного нормализованного отношения (МНО) дозировка варфарина для МИК в митральной позиции в первом триместре составила в среднем $6,5 \pm 1,5$ мг и в третьем триместре – $8,5 \pm 1,2$ мг, для МИК в аортальной позиции – $5,5 \pm 1,3$ мг и $13,5 \pm 6,0$ мг соответственно. Назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) до 12-ой и с 35-ой недель гестации контролировалось показателем анти-Ха-активности у 6 пациенток, который составил $1,1 \pm 0,1$ МЕ/мл. Инъекции НМГ прекращались за 12 часов до самопроизвольных родов, еще у одной – за 3 часа до родов. Через 4-6 часов после родов совместно назначались НМГ и НА под контролем МНО. Низкомо-

лекулярный гепарин отменялся при МНО более 2,2-2,4 Ед. Случаев варфариновой эмбриопатии и тромбоэмболических осложнений не было. Одна пациентка продолжала получать фенилин 45 мг/сутки до 37 недели гестации. При поступлении МНО составило 4 Ед. Родоразрешена операцией кесарева сечения через сутки после отмены препарата и предоперационной подготовки. Самостоятельные роды проведены у 12 пациенток (80%), родоразрешены кесаревом сечением по акушерским показаниям – 2; одна пациентка с МИК в митральной позиции, имплантированного по поводу перенесенного инфекционного эндокардита, в связи с развитием отека легких в родах родоразрешена с использованием акушерских щипцов. Отек легких купирован в соответствии со стандартами оказания неотложной помощи.

Заключение: с целью обеспечения юридической защищенности отечественных врачей (в случае развития варфариновой эмбриопатии) пациенткам с МИК показан перевод на прием НМГ или нефракционированного гепарина (НФГ) в первом триместре беременности. Прием НМГ, по нашим данным, под контролем анти-Ха-активности является эффективным средством профилактики тромбозов у пациенток с МИК и хорошим результатом оперативного лечения. Продолжение приема НА в любой дозировке в первом триместре возможен лишь у пациенток с МИК и случаями тромбоза/тромбоэмболий в анамнезе, выраженными признаками сердечной недостаточности, мерцательной аритмией и протезами старых конструкций (шариковыми).

Для достижения целевых цифр МНО во втором триместре беременности у пациенток с МИК эффективным средством является контролируемое в 5-7 дней увеличение дозировки НО, о чем пациентки должны быть настойчиво предупреждены. Рекомендованное АНА/АСС комбинация НА и аспирина, действие которого лабораторно непредсказуемо, в дозировке 75-100 мг/сутки нецелесообразно в связи со значительным (61,5% и 20,6%, $P=0,002$) увеличением по данным Европейского регистра (2015) числа кровотечений. Следует признать целесообразным рекомендованное АНА/АСС проведение замены антикоагулянтов в условиях стационара, а также, по-видимому, назначение аспирина в низких дозировках пациенткам с БИК.

Проведение самопроизвольных родов у подавляющего большинства пациенток также позволяет снизить вероятность тромботических осложнений. Оперативное родоразрешение у пациенток с МИК осуществляется только по акушерским показаниям, а в случаях хорошего результата оперативного лечения – только при невозможности отмены НА и развития родовой деятельности.



КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РЕТРОХОРИАЛЬНОЙ ГЕМАТОМЫ, КАК ФАКТОРА РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Николаева А.Е. **, Папаян Л.П. ***; Кутушева Г.Ф. **;
Кутуева Ф.Р.*

*Санкт-Петербург, СПб ГУЗ «женская консультация № 22»

**Санкт-Петербург, ФГУ «Российский НИИ гематологии
и трансфузиологии» ФМБА России

***Санкт-Петербург, Санкт-Петербургский

Государственный Педиатрический Медицинский
университет Минздрава России

Введение: Знания закономерностей формирования эмбриофетальной системы являются приоритетным направлением в современной репродуктологии. Именно в ранние сроки беременности закладываются основы плацентарной недостаточности, которая является первоисточником неблагополучия во II и III триместре беременности. Отслойка хориона и связанной с ней образование ретрохориальной гематомы, признано одним из осложнений раннего периода беременности. В связи с этим, выявление факторов риска развития ретрохориальной гематомы является залогом адекватной, а главное, своевременной профилактики репродуктивных потерь. Исследование, проведенное на базе СПб ГБУЗ Женская консультация №22» с целью выявления факторов риска образования ретрохориальной гематомы, показало, что среди 105 беременных, имеющих в анамнезе синдром потери плода (СПП) или факторы риска его возникновения, у 36 (34,3%) женщин от общего числа наблюдаемых пациенток была диагностирована ретрохориальная гематома. Диагностика проводилась на основании УЗИ малого таза. При оценке пренатальных факторов риска по шкале О.Г. Фроловой, беременные с ретрохориальной гематомой имели высокий балл – 28,9, соответствующий высокому риску. Средний возраст составил 32,7 года. Как правило, это были женщины, имеющие в анамнезе предшествующие внутриматочные вмешательства, эндокринные нарушения, аномалии развития матки, а также наличие наследственной тромбофилии, обусловленной мутацией фактор V Лейден и гомозиготным носительством полиморфизма С 677 – Т в гене MTHFR. Течение беременности у женщин с ретрохориальной гематомой характеризовалось высоким процентом ранней и поздней угрозы аборта, развитием преэклампсии и преждевременных родов. был проведен индивидуальный Анализ параметров гемостаза у женщин с ретрохориальной гематомой позволил установить у них признаки гиперкоагуляции. Статистически достоверно был снижен индекс АПТВ и повышена активность фактора Виллебранда. Выявилась также определенная тенденция и к усилению внутрисосудистой активации тромбоцитов (ВАТ), что выражалось в некотором увеличении суммы активных форм кровяных пластинок и

числа тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты в I триместре беременности. Во II триместре изменение в сторону гиперкоагуляции сохранилось только по показателям АПТВ. При этом обращала на себя внимание более высокая активность антитромбина у женщин с гематомой по сравнению с контролем. Для женщин с изначально выявленными признаками гиперкоагуляции была характерна наибольшая частота встречаемости повышенного уровня D-димера. Статистическая оценка степени тесноты и значимости парных связей между показателями методами технологии системных реконструкций выявила, что среди женщин, имеющих признаки гиперкоагуляции, были беременные старшей возрастной группы, носители мутации фактор FV Leiden ($r=0,124$ при $p<0,05$), страдающие ВРВНК (надо писать полностью!) ($r=0,04$ при $p<0,05$). Как правило, гиперкоагуляция коррелировала с гипертонической болезнью (ГБ) ($r=0,1$ при $p<0,05$). ГБ, как правило, сочеталась с наличием полиморфизма не менее 2 генов ($r=0,214$ при $p<0,05$). Отмечена также корреляционная зависимость между заболеванием почек у беременных и повышением показателей уровня D-димера во II и III триместре беременности. Перечисленные осложнения в сочетании с гиперкоагуляцией расценивались как показания к назначению гепаринотерапии.

Заключение: Таким образом, возникновению ретрохориальной гематомы способствуют предшествующие внутриматочные вмешательства, эндокринные нарушения, аномалии развития матки, а также наличие наследственной тромбофилии, обусловленной мутацией фактор V Лейден и гомозиготным носительством полиморфизма С 677 – Т в гене MTHFR. Оптимизация тактики ведения беременных с ретрохориальной гематомой заключается в динамическом наблюдении за состоянием системы гемостаза. Наличие признаков гиперкоагуляции в совокупности с наследственной тромбофилией и обострением соматической патологии является показанием к назначению НМГ. Появление ретрохориальной гематомы является поводом для углубленного обследования системы гемостаза с включением генодиагностики и проведения комплексной терапии, что является залогом своевременной профилактики репродуктивных потерь.



ГЕНОТИПИРОВАНИЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА В ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКЕ И ВЕДЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Пономарева Н.Ю., Митьковский В.Г., Ямпольская Е.Н.,
Кочетков А.В., Пузырькова И.А.

ФГБУЗ Центральная клиническая больница восстановительного лечения ФМБА России,
ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М.П. Кончаловского Департамента здравоохранения города Москвы» Женская консультация, Москва, Россия.

Введение: Персонализированный подход - ведение пациентов и семей высокого риска репродуктивных нарушений и фетоинфантильных потерь, основанный на определении полиморфных вариантов генов, ассоциированных с бесплодием, невынашиванием, осложненным течением беременности и родов, позволяет эффективно использовать полученную генетическую информацию в акушерско-гинекологической практике. Наиболее востребованными для выбора индивидуальной тактики прегравидарной подготовки при планировании деторождения и профилактики неблагоприятного исхода беременности являются панели генов тромбориска, нарушений фолатного цикла, генов, регулирующих тонус сосудов и фармакогенетические особенности ответа на лекарственные препараты, назначаемые для коррекции выявленных изменений гемостаза и гемореологии.

Цель работы: определение особенностей генотипа пациента - исследование полиморфизмов генов, участвующих в процессах свертывания крови и фармакокинетики антикоагулянтов и антиагрегантов для предупреждения репродуктивных потерь и осложнений гестации, обусловленных наследственной предрасположенностью к патологии коагуляции и нежелательным лекарственным реакциям.

Материалы и методы: прегравидарное акушерско-гинекологическое обследование согласно клиническому протоколу, утвержденному Междисциплинарной ассоциацией специалистов репродуктивной медицины №4П-2016 г., отбор пациентов и направление к врачу-генетику; медико-генетическое консультирование; молекулярно-генетическое исследование биоматериала пациентов с применением полимеразной цепной реакции. Трактовка выявленных полиморфизмов генов на основе использования опубликованных доказательных данных мета-анализов и данных полногеномного поиска ассоциаций (GWAS - Genome-Wide Association Studies) по ассоциациям генотипов с клиническими проявлениями.

Результаты: По направлению акушера-гинеколога врачом-генетиком отделения персонифицированной медицины осуществлялось консультирование, основанное на алгоритмах диагностических, лечебно-реабилитационных и профилактических программ, раз-

работанных в системе ФМБА России. Выбор спектра исследуемых генов обусловлен: анамнезом (с учетом семейной отягощенности, осложненного акушерского анамнеза, наличия сочетанной патологии), данными обследования пациента (в том числе - коагулограмма, биохимические маркеры, УЗ-исследования) и потребностью в оценке индивидуального ответа на назначаемую терапию. Анализ генотипирования (наборов детектируемых генов) системы гемостаза (риска тромбозов, нарушений обмена фолатного цикла), метаболизма антикоагулянтов и антиагрегантов; замедленной биотрансформации лекарственных препаратов и эндотоксинов - показан практически всем пациентам акушерско-гинекологического профиля. Комплексное ведение пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе с учетом выявленных особенностей генотипа врачом акушером-гинекологом и врачом генетиком позволило получить положительные результаты в профилактике тромботических осложнений, донашивании беременности и рождении здоровых детей.

Заключение: Генотип пациента позволяет врачу: оценивать риск развития патологических состояний на основе унаследованных особенностей системы свертывания крови; выбирать биомаркеры для мониторинга гемостаза и рассчитывать дозировку препаратов; использовать полученную информацию для индивидуализированной профилактики осложнений и восстановительного лечения.

РЕФЕРЕНСНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПРОТЕКАЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ

Потылицина В.В.* , Лобанова С.М.* ,
Ольховский И.А.** ,***

*КГБУЗ Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства, Красноярск;

**Красноярский филиал ФГБУ Гематологического научного центра Минздрава России, Красноярск;

***ФГБУН Красноярский научный Центр Сибирского отделения Российской академии наук

Введение: Физиологически протекающая беременность сопряжена с развитием целого комплекса изменений в организме матери, направленного на поддержание роста и развития плода на всем протяжении гестационного периода. Этим изменениям, помимо прочих органов и систем, подвержена система гемостаза беременной, играющая важную роль в поддержании нормальной деятельности фето-плацентарной системы.

Появление фето-плацентарного кровообращения, растущие потребности развивающегося плода, а также предстоящая кровопотеря диктуют необходимость пе-



рестройки системы гемостаза, требуют от нее соответствия вновь сложившимся условиям, влекут за собой изменения физиологии системы свертывания крови.

Адекватная работа системы гемостаза основана на взаимодействии всех её компонентов-звеньев: сосудисто-тромбоцитарного, прокоагулянтного, фибринолитического и звена ингибиторов свертывания, и все они, в свою очередь, подвергаются закономерным изменениям в ходе физиологически текущей беременности.

Для правильной интерпретации лабораторных показателей системы гемостаза у беременных женщин клиницист должен иметь референсные интервалы показателей для различных сроков гестации, для реагентов различных производителей.

Цель работы: определить референсные интервалы показателей системы гемостаза при физиологической беременности

Материалы и методы: В исследование было включено 228 беременных женщин в возрасте 18-43 года, которые дали свое письменное согласие на проведение тестов. Из исследования были исключены случаи с наличием сопутствующей соматической патологии, влияющей на систему гемостаза, наличие осложнений текущей беременности, а также вспомогательные репродуктивные технологии, использованные для данной беременности. Были выбраны следующие периоды гестации и проанализировано следующее количество образцов по каждому из периодов: 1-12 неделя гестации (n=36), 13-21неделя гестации (n=48), 22-28 неделя гестации (n=68), 29-34 неделя гестации (n=53), и 35-42 неделя гестации (n=37). Для каждого образца были выполнены следующие тесты: ПВ, АЧТВ, Фибриноген, ТВ, Антитромбин, Д-Димер, фактор Виллебранда, протеин С, плазминоген, свободный протеин S. Все показатели были выполнены на автоматическом анализаторе гемостаза ACL TOP Instrumentation Laboratory (США).

Результаты: Беременность ассоциируется со значительным укорочением ПВ и АЧТВ. Значительные изменения претерпевают и специальные тесты. Значения фибриногена, Д-Димера, фактора Виллебранда, свободного протеина S определенно коррелируют со сроком гестации.

Заключение: Использование референсных интервалов в зависимости от срока гестации необходимо для корректной интерпретации показателей плазменного гемостаза в течении беременности.

ЭТИОЛОГИЯ ФЕТАЛЬНОЙ АРИТМИИ: ИНФЕКЦИЯ

Родионова А.М., Игнатко И.В., Стрижаков А.Н.

Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета, Москва.

Введение: Значение фетальных аритмий, наблюдающихся в 5 % и приводящих к тяжелым нео- и постнатальным осложнениям (включая фатальные) в клинической медицине трудно переоценить. В структуре смертности новорожденных, составляющей 58-60% летальности у детей до 14 лет, значительную роль играют нарушения сердечного ритма плода (НСРП). Вообще же фатальные исходы ФА достигают 85%, а треть из них обозначается авторами, как синдром внезапной гибели плода. В настоящее время остаются до конца не изучены этиология и патогенез НСРП.

Цель работы: Определить роль инфекционного фактора в развитии нарушений сердечного ритма у плода.

Материалы и методы: Обследованы 40 пациенток с НСРП, возникшим на разных сроках гестации. Проанализированы данные акушерско-гинекологического анамнеза и особенности течения настоящей беременности. Проведено стандартное клиническое обследование, а также исследование сыворотки пациенток методом РИФ.

Результаты: В анамнезе у 40 % пациенток выявлены хронические воспалительные заболевания (пиелонефрит, тонзиллит). Настоящая беременность у трети пациенток протекала на фоне ОРВИ, у 17% - остро пиелонефрита, у 78% - кольпита, инфекций, передающихся половым путем и TORCH-комплекса (уреаплазмоз, микоплазмоз, хламидиоз, цитомегаловирусная и герпесвирусная инфекции). Необходимо отметить, что дебют фетальной аритмии зачастую возникал вскоре после перенесенной вирусной инфекции.

Заключение: Полученные нами данные позволили сделать вывод о значимой роли инфекционного фактора в развитии дизритмии плода. Дальнейшее исследование проблемы ФА должно быть направлено на детальное изучение этиопатогенеза «функциональных» НСРП с использованием современных методов исследования. Это позволит выработать при функциональных аритмиях оптимальную акушерскую тактику и уменьшить тем самым перинатальные потери.



КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ РЕИНФУЗИИ АУТОЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

Рудакова И.С., Гуменюк Е.Г.

Кафедра акушерства и гинекологии, дерматовенерологии медицинского института ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет»;
ГБУЗ «Республиканский перинатальный центр», Республика Карелия, Петрозаводск, Россия.

Введение: Акушерские кровотечения включены в большую пятерку основных причин материнской смертности (WHO: Maternal Morbidity and Mortality, 2007). Согласно данным систематического анализа ВОЗ, в 2003-2009 годах от акушерского кровотечения в мире погибли 661000 женщин, что составило 27,1% в структуре материнской смертности (Say L., Chou D., Gemmill A. et al., 2014). Массивная кровопотеря возникает в 0,1%-0,4% всех родов (National Committee into Confidential Enquiries into Maternal Deaths, 2006; Helman S., Drukker L., Fruchtmann H. et al., 2015). Эффективность проводимых мероприятий при оказании экстренной помощи зависит от правильной и слаженной работы целой группы специалистов, при этом одним из важнейших принципов современного акушерства является сбережение собственной крови пациентки для уменьшения риска посттрансфузионных осложнений (Guasch E., Gilsanz F., 2016). Одним из наиболее эффективных методов лечения массивной кровопотери в плане восполнения недостатка эритроцитов является интраоперационная реинфузия аутоэритроцитов (ИРА) (Саблин И. Д., Дорофеев Е. Е., Гришина Н. В., Мамаева Н.В., 2013; Федорова Т.А., Рогачевский О. В., Виноградова М. А. et al., 2013).

Цель работы: оценить эффективность ИРА как метода кровесбережения у женщин с высоким риском акушерского кровотечения при выполнении кесарева сечения.

Материалы и методы: В 2013-2016 г.г. в условиях Республиканского перинатального центра выполнено 60 реинфузий аутологичных эритроцитов аппаратом Electa производство Dideco (Sorin Group).

Результаты: Основные показания к ИРА представлены в таблице 1.

Согласно российским клиническим рекомендациям по кровесберегающим технологиям в акушерской практике (Сухих Г.Т., Серов В.Н., Адамян Л.В. и др., 2014), показаниями к интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов при абдоминальном родоразрешении являются предлежание и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; врожденные и приобретенные дефекты системы гемостаза; многоплодная беременность; спаечный процесс в брюшной полости; варикозное расширение вен матки; гемангиомы органов малого таза; миома, аномалии развития матки; разрыв матки; расширение объема оперативного вмешательства.

Как видно из таблицы 1, основными показаниями к ИРА в ходе операции кесарева сечения были кровотечения, связанные именно с патологией плаценты (46 случаев – 76,7%). Кровотечение, связанное с предлежанием плаценты, отмечалось у 29 (63,1%), преждевременной отслойкой плаценты – у 10 (21,7%), вращением плаценты – у 7 (15,2%) пациенток. Что касается среднего объема кровопотери, то он был максимальным при вращении ($3421,43 \pm 1074,4$ мл), несколько меньше при отслойке ($1423,8 \pm 373,5$ мл) и предлежании плаценты ($886,86$ мл $\pm 243,79$ мл).

Остальные показания к ИРА в ходе операции встречались в единичных ситуациях, но массивная кровопотеря была в случае разрыва матки (2200 мл), релапаротомии (1650 ± 550 мл), расширении объема операции при узловатой миоме матки (1600 мл).

На первом этапе применения методики мы нередко отмечали «пустые сборки» аппарата, когда несмотря на высокий риск массивного кровотечения, прогнозы не были реализованы, и кровопотеря не превышала физиологические пределы. Кроме того, отмечались ситуации, связанные с несовершенным сбором крови из области операционного поля, когда значительный объем потерянной крови (до двух третей) накапливался в операционном материале. Эта ситуация требовала переливания компонентов донорской крови. В настоящее время проводится предоперационная тампонада влагалища с минимальным использованием салфеток во время операции, что позволяет оптимизировать процесс забора аутокрови.

Следует отметить, что при проведении методики ИРА у нас не отмечено случаев нежелательных реакций или осложнений.

По мере накопления опыта использования реинфузии аутологичных эритроцитов в Республиканском перинатальном центре снизилось число женщин, которым требовалось переливание компонентов крови как в ходе операции, так и после нее. Так, в 2015 году пяти женщинам был перелито 4160 мл, а в 2016 году двум женщинам – 1530 мл донорских эритроцитосодержащих компонентов крови. При этом показания к гемотрансфузии были сформулированы на основании имеющихся клинически значимых циркуляторных нарушений у женщины, а не только уровня гемоглобина. До внедрения методики реинфузии аутоэритроцитов годовой объем переливаемых эритроцитосодержащих компонентов крови в нашем центре составлял более 10 литров.

Заключение: Таким образом, применение ИРА в ходе оперативного родоразрешения у женщин группы риска по развитию массивной кровопотери является одной из наиболее эффективных и безопасных кровесберегающих методик, позволяющей существенно снизить трансфузии донорских эритроцитов и предупредить нежелательные реакции. Это подтверждается данными других отечественных и зарубежных исследователей (Торчинов А.Р., 2015; Хасанов А.А., Галимова И.Р., Яковлев Н.В. и др., 2016; Wise A., Clark V., 2010; Banks A., Norris A., 2017).



Таблица 1. Показатели системы гемостаза в группах сравнения.

Показания к ИРА	2013	2014	2015	2016
Предлежание плаценты	7	7	5	10
Преждевременная отслойка плаценты	3	2	2	3
Врастание плаценты	-	3	2	2
Разрыв матки	-	-	1	
Релапаратомия (гистерэктомия)	1	-	-	1
Миома матки с надвлагалищной ампутацией матки после кесарева сечения				1
HELLP-синдром	2	2	-	
Тяжелая анемия (β -талассемия)	-	1	-	
Болезнь Виллебранда				1
Варикозное расширение вен нижнего сегмента матки	1	-	-	-
Тройня	1	-	-	-
Отягощенный трансфузионный. анамнез	1	-	-	-
Гигантский плод	1	-	-	-

**ТРАНСАБДОМИНАЛЬНЫЙ ВАКУУМНЫЙ
МЕТРОГЕМОСТАЗ - ЭФФЕКТИВНЫЙ СПОСОБ
КРОВЕСБЕРЕЖЕНИЯ ПРИ КЕСАРЕВОМ СЕЧЕНИИ**

*Серова О.Ф., Жуковский Я.Г., Седая Л.В.,
Еременко Е.Е., Чаплыгина О.В.*

Московский Областной Перинатальный центр
Институт последипломного профессионального
образования
ФГБУ «ГНЦ РФ-ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА
России

Введение: Акушерские кровотечения остаются весомой проблемой человечества и ответственны за 127 000 смертей ежегодно. Наиболее распространённым типом акушерского кровотечения является послеродовое кровотечение, которое составляет большую часть регистрируемых 14 миллионов случаев в год.

Кровотечение во время и после кесарева сечения занимает особое место в классификации послеродовых кровотечений.

Несмотря на то, что основные факторы риска по развитию этого тяжелого осложнения хорошо диагностируются до операции (предлежание плаценты, двойня, многоводие и др.), предотвратить массивную кровопотерю при абдоминальном родоразрешении не всегда удается.

Актуальность разработки эффективного интраоперационного способа ограничения кровопотери при кесаревом сечении очевидна.

Цель работы: Разработать и апробировать простой, быстрый, доступный, действенный, консервативный способ лечения и профилактики кровотечения во время и после кесарева сечения.

Материалы и методы: В основу способа был положен известный механизм остановки гипотонического кро-

вотечения - создание отрицательного давления в полости послеродовой матки – вакуумный метрогемостаз (Пирумов Н.Х., 1963г.). Для интраоперационного создания внутриматочного вакуума нами был использован катетер шеечный - аппликатор баллонный Жуковского. Катетер вводят в полость матки через ещё неушитый гистеротомический разрез с помощью проводника сразу после рождения плода и последа. Герметизация полости зашитой матки на уровне внутреннего зева достигается заполненным баллоном катетера. Это позволяет равномерно распределить вакуум в полости матки и полноценно эвакуировать её содержимое (кровь и сгустки).

Данный способ был применен нами при плановом кесаревом сечении у 49 пациенток группы высокого риска по развитию кровотечения в период с 01.06.2015 по 01.06.2016 года. У 7-ми из них (14,2%) способ использовали в связи с активным продолжающимся интраоперационным кровотечением, несмотря на введение утеротоников. Средний возраст наблюдаемых составил 32,2 года, старше 40 лет было 5 женщин, что составило 10,2%. Срок беременности менее 38 недель на момент родов - 22 случая, что составило 44,9%.

Среди множества различных факторов риска в исследуемой группе пациенток следует отметить наличие предлежания плаценты у 11 (22,4%), двоен – у 15 (30,6%), рубцов на матке – у 5 (10,2%), в 1-м случае – 3е и 1-м случае – 4е кесарево сечение, в 2-х случаях – placenta accreta.

Кровопотерю при операции мы разделили на 2 части: 1-я фракция - кровопотеря до ушивания разреза на матке (вакуум в матке создать пока невозможно) и 2-я фракция – кровопотеря после восстановления анатомической целостности матки (вакуум в полости матки создан, способ метрогемостаза активирован).

Между тем, наш способ предусматривает раннее включение вакуумного отсоса, уже в процессе ушивания



матки до герметизации её полости. При «закупоренной» баллоном шейке матки, уже на этом этапе начинается сбор всей изливающейся в полость матки крови в резервуар насоса. Работа насоса на разрежении 300 – 400 мбар хорошо «сушит» операционное поле и облегчает работу хирурга. Но главное, позволяет точно измерить кровопотерю и, при необходимости, осуществить реинфузию собранной крови пациентке.

После зашивания раны на матке постепенно увеличивают величину отрицательно давления в полости матки до 820 мбар. Удержание вакуума на верхнем показателе обычно ограничивают 3-4 минутами. Затем, при отсутствии кровотечения, производят медленное, ступенчатое в течение 15 – 20 мин снижение вакуума в системе «матка-насос» вплоть до 0 мбар. После окончания операции опорожняют внутриматочный баллон и трансвагинально извлекают катетер.

Результаты: Эффективность всех консервативных методов контроля послеродового кровотечения оценивают по необходимости перехода к хирургическому этапу лечения после их применения. Среди 49 пациенток нашей группы не было ни одного случая применения компрессионных швов на матку, лигирования маточных или внутренних подвздошных артерий, релапаротомии, гистерэктомии и поздней выписки.

Существенных вариаций по величине кровопотери во 2-й фракции – этап прямого действия способа вакуумного метрогемостаза – не было. Эти цифры составляли 50 – 200 мл крови и, по сути, являлись остатками содержимого полости матки. Гемостаз достигался в течение 2-3 минут после создания стабильного 820 мбар вакуума в полости матки. При этом матка заметно уменьшалась в размерах, её поверхность мозаично бледнела и при пальпации отмечалась её выраженная плотность. На наш взгляд, можно говорить о стимуляции тетанического мышечного сокращения или активации механизма ретракции миометрия. Ни одного случая последующего расслабления матки и возобновления кровотечения в послеоперационном периоде у пациенток нашей группы не было.

Заметно отличается кровопотеря в 1-й фракции. Это тот этап операции, когда условий для вакуумного гемостаза ещё нет, и только утеротоники контролируют кровопотерю. В этой фракции был 1 случай кровопотери 950 мл. В 3-х случаях кровопотеря была в диапазоне 650 -850 мл. В первом случае была произведена аутоотрансфузия через Cell Saver крови, собранной в резервуар отсоса.

Заключение: Отрицательное давление в полости послеродовой матки в течение нескольких минут создает состояние длительной высокой контрактильной активности миометрия с преобладанием тонического сокращения.

Высокая эффективность, простота, рекордная скорость достижения гемостаза позволяют предположить, что данный способ может стать приоритетным в борьбе с послеродовым кровотечением

Герметизация полости матки на уровне внутреннего зева шейки матки позволяет равномерно распределить вакуум по полости матки и предотвратить адгезию стенок матки к рабочим отверстиям катетера.

С момента установления баллонного катетера в полости матки появляется возможность полного сбора кровопотери из матки, точной её оценки и аутоотрансфузии собранной крови.

Следует подчеркнуть, высокую экономическую оправданность способа вакуумного метрогемостаза и доступность его учреждению любого уровня в условиях ограниченного финансирования - нужен недорогой одноразовый катетер и вакуумный насос.

СОВРЕМЕННЫЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ГЕМОСТАЗА В АКУШЕРСТВЕ

Силина Н.Н., Смирнова О.А.*, Николаева А.Е.**,
Матвиенко О.Ю.*, Головина О.Г.**

**ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России», **СПбГБУЗ Женская консультация №22, Санкт-Петербург*

Введение: При нормально протекающей беременности происходит повышение свертывающего потенциала крови. Гиперкоагуляция постепенно нарастает в процессе беременности, что наиболее выражено в третьем триместре и в первый день послеродового периода. Чрезмерное проявление данного состояния говорит о неблагоприятном течении беременности и требует назначения патогенетической терапии. Тест генерации тромбина (ТГТ) является интегральным показателем баланса про- и антикоагулянтных механизмов и служит современным, наиболее информативным, методом глобальной оценки состояния гемостаза в целом.

Целью нашего исследования явилось определение нормальных показателей ТГТ при физиологической беременности.

Материалы и методы: Были обследованы 74 здоровые беременные женщины в возрасте от 19 до 40 лет (в I триместре беременности было 18, во II триместре – 36 и в III триместре – 18 женщин) и 20 здоровых небеременных женщин, сопоставимых по возрасту. Постановка и анализ результатов ТГТ выполнялись согласно методике, предложенной Hemker H. в 2003 году. Исследования проводились в бедной тромбоцитами плазме с 5 пМоль тканевого фактора и 4 мМоль отрицательно-заряженных прокоагулянтных фосфолипидов с добавлением в реакционную смесь тромбомодулина (ТМ) и без такового (ТМ +/-). Рассчитывались такие показатели как ЕТР (эндогенный тромбиновый потенциал, нМоль*мин) и Peak thrombin (пиковое количество тромбина в образце, Peak, нМоль). Для оценки показателей использовали такие статистические параметры как медиана



и 90%ый доверительный интервал (Ме; ДИ). Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Использовался пакет STATISTIKA 6.

Результаты исследования представлены в таблице. ETP и Peak, как с ТМ, так и без него, были значимо повышены при нормально протекающей беременности. Данные результаты могут свидетельствовать о наличии гиперкоагуляционного состояния у здоровых беременных женщин.

Заключение: Тест генерации тромбина как при добавлении тромбомодулина так и без такового позволяет эффективно оценить состояние гиперкоагуляции, что является важным для клинической практики. Значительное повышение показателей ТГТ может свидетельствовать о наличии осложнений нормальной беременности и родов.

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ТЕРАПИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ (ПО МАТЕРИАЛАМ КОНСЕНСУСА PROG-2015)

Стуров В.Г.

Института медицины и психологии, Новосибирский
Национальный Исследовательский Государственный
университет

Введение: Частота венозных тромбозов в общей популяции беременных женщин составляет – 0,42%, в послеродовом периоде – 3,5%. Представлена дифференцированная стратегия антитромботической профилактики (АТП) при беременности по материалам консенсуса “PROG-2015”, согласно персонифицированной шкале оценки тромботического риска. В зависимости от степени риска проведение АТП и терапии предпочтительно не позднее 28 недели гестации вплоть до родов и минимум 10-14 дней после родов, а при высоком риске – до 6 недель в профилактических дозах. Препаратами выбора для АТП при беременности являются низкомолекулярные гепарины (НМГ).

Summary: The frequency of venous thrombosis in the basis population of pregnant women is at 0.42%, in the postpartum period is 3.5%. The differentiated strategy of antithrombotic prophylaxis (ATP) in pregnancy according to the materials of the “consensus PROG-2015”, according to the personified scale assessment of thrombotic risk, are presented. Depending on the degree of risk the holding of the ATP/ therapy and preferably no later than 28 weeks of gestation until delivery and for at least 10-14 days after childbirth, and at high risk to 6 weeks in prophylaxis doses. The drugs of choice for ATP in pregnancy are low molecular weight heparins (LMWH).

Проблема венозного тромбоэмболизма (ВТЭ) при беременности является весьма актуальной и глобальной проблемой современного мирового акушерства. Риск тромбозов и тромбоэмболий при беременности в 5

раз выше, чем вне беременности. Частота венозных тромбозов в общей популяции беременных женщин составляет – 0,42%, в послеродовом периоде – 3,5%. Частота ВТЭ составляет 0,09 – 0,7 на 1000 рожденных детей. Особенно высокий риск после родов и кесарева сечения. Возрастание риска тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбогенного риска на фоне эстроген-гестагенной терапии оральными контрацептивами (содержащими эстрогены и диеногест). К сожалению, ВТЭ остаются одной из основных причин материнской смертности в экономически развитых странах (Англия – 1,56-2,35\100000 родильниц, NICE,2015). Коварство гравидарного тромбоэмболизма состоит в высокой частоте бессимптомных и субклинических форм ТГВ (50-80%). До сих пор легочная тромбоэмболия (ТЭЛА) является причиной смерти 20 % погибших рожениц.

Последним Европейским регламентирующим протоколом по профилактике ВТЭ при беременности является консенсус PROG-2015: «Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium (Голландского королевского колледжа и Royal college of obstetricians & Gynaecologists, принятый на конгрессе в Брисбен (Австралия)).

Согласно этому документу выделяется шкала персонифицированного тромботического риска с определением стратегии антитромботической профилактики и терапии при беременности и послеродовый период:

Низкий риск (1 балл): Отсутствие факторов риска; Паритет < 3 факторов риска: - возраст > 35 лет, ожирение: ИМТ > 30 кг\м² или масса тела > 80кг), варикоз, артериальная гипертензия; - акушерские факторы: ВРТ технологии, плановое кесарево сечение, > 4 родов; преэклампсия и ПР в прошлую беременность, длительный постельный режим, авиаперелет, послеродовое кровотечение, короткий период иммобилизации и дегидратация, многоплодная беременность; - сопутствующие заболевания (нефротический синдром, хроническое воспалительное заболевание кишечника, интеллектуррентные системные инфекции, курение и др.); Умеренный риск (2 балла): ВТЭ в анамнезе (личном\ семейном) с наличием тромбофилии помимо тех, которое отнесены к факторам высокого риска; Наличие асимптомной тромбофилии (FII, FGG, FV-L, персист. АФА), выявленной случайно при изучении семейного анамнеза, ВТЭ у кровных родственников; Экстренное \ осложненное кесарево сечение; Ожирение (ИМТ более 35 кг\м²); Наличие трех и более дополнительных факторов риска (паритет ≥ 3): курение, возраст > 35 лет, более 3 предшеств. родов, интеркуррентные заболевания (включ. экстрагенитальную патологию), Поверхностный тромбофлебит на фоне приема эстрогенов (искл.).

Высокий риск (3 балла): ВТЭ в анамнезе без выявления причин ее возникновения; ВТЭ во время предыдущей беременности или при приеме эстрогенов; ВТЭ в анамнезе с наличием выявленной тромбофилии (дефицит АТ-3, протеина C/S, антифосфолипидный синдром);



изолированная гомозиготная мутация FII и/или мутация FV Лейдена; ирургические операции при беременности (аппендектомия, фетальная хирургия и др.).

Чрезмерно высокий риск (4 балла): Множественные предшествующие эпизоды ВТЭ в анамнезе (в т.ч. в большой хирургии); Синдром гиперстимуляции яичников (OHSS) только 1 триместр; длительный прием антикоагулянтов (ОАК) до беременности для профилактики связанных с тромбофилией эпизодов ВТЭ.

Градации стратегии антитромботической профилактики и терапии в период беременности и после родов: 4 и более баллов - Требуется профилактика НМГ с 1 триместра и в течение всей беременности, после родов не менее 6 недель; 3 -4 балла: тромботическая профилактика НМГ с 28 недель до родов, После родов : НМГ не менее 10 дней, При персистенции или >3 факторов – продленная тромботическая профилактика 3-4 недели. 1-2 балла – ранняя активизация пациентки, периодическая пневмомассаж и предотвращение дегидратации. Возможна лишь немедикаментозная антитромботическая профилактика.

Основные постулаты тромботической профилактики при беременности: НМГ – основные препараты для тромботической профилактики; Пентасакхариды (Фондапаринукс) и Данапарин могут применяться в качестве альтернативы НМГ (при риске тромбоцитопении и/или аллергии на НМГ) или у женщин с нечувствительностью к гепаринам по согласованию с гематологом; Аспирин не рекомендуется для рутинной тромботической профилактики у акушерских пациентов (искл. АФС-синдром в дозе 75-81 мг/сутки совместно с НМГ); Применение Дипиридамола и гепариноидов (Сулодексид) у беременных – НЕ доказательно и не оправдано! Варфарин и другие ОАК (АВК) не рекомендованы при беременности и в период лактации ввиду эмбриотоксичности (искл. Механические протезы клапанов сердца с 20 недель) Женщины с асимптомной врожденной тромбофилией (FV-Leiden, prothrombinG20210A, дефицит протеинов C/S) нуждаются в рутинной тромботической профилактике при наличии только дополнительных факторов риска, включая отягощенный семейный тромботический анамнез; Новые оральные антикоагулянты в настоящее время беременными лактирующим женщинам не рекомендуются

лактирующим женщинам (клинические исследования не завершены)! Декстраны в ante- и интранатальном периодах вызывают анафилаксию.

Дозировки НМГ зависят от веса беременной и степени тромботического риска. Средняя суточная дозировка НМГ (при массе тела 50–90 kg) составляет: 5700 МЕ надропарин Ca /40 мг эноксапарин Na / 5000 ЕД дальтепарин Ca/ 2500 МЕ бемипарина Na.

Как ни странно, курящая пациентка старше 35 лет с избыточной массой тела, чья беременность осложнена чрезмерной рвотой или преэклампсией тяжелой степени, должна получать пролонгированную антикоагулянтную терапию уже в I триместре и далее при сохранении факторов тромбориска.

Стоит отметить, что препараты группы НМГ в профилактических дозах не требуют рутинного лабораторного контроля и не оказывают эмбриотоксического эффекта.

Именно стратегия персонализированной антитромботической интра- и постгравидарной профилактики позволяет надежно профилактировать развитие тяжелых акушерских осложнений, максимально уменьшая риск младенческой и материнской смертности сохраняя репродуктивный потенциал пациенток.

ТРОМБОФИЛИЯ И ПРИВЫЧНОЕ НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ. ДА ИЛИ НЕТ?

Суханов В.А., Петрова О.Ю.

ГБУЗ СО «СОКБ № 1»

Введение: В клинической практике часто возникает вопрос о целесообразности терапии антикоагулянтами у женщин с наследственной тромбофилией (НТ) и отягощенным акушерским анамнезом (ОАА), связанным с фетоплацентарной недостаточностью. По данным одних исследований применение антикоагулянтов, в частности низкомолекулярных гепаринов (НМГ), дает существенный эффект. По данным других этот эффект полностью отсутствует. Единственное большое между-

Таблица 1. Показатели системы гемостаза в группах сравнения.

Триместр беременности	ETP, nM*min		Peak, nM	
	TM-	TM+	TM-	TM+
I триместр (n=18)	2354,60* 1883,60-2850,10	1838,05* 1377,70-2253,10	368,00* 284,20-447,30	327,20* 252,10-402,50
II триместр (n=36)	2110,45* 1656,50-3118,50	1660,45* 1244,00-2682,00	383,80* 257,60-579,70	329,35* 222,20-546,30
III триместр (n=18)	2257,10* 1697,50-2805,50	1676,35* 1498,00-2346,00	350,35* 251,70-536,60	329,10* 247,40-498,00
Контрольная группа (n=20)	1577,75 1344,53-1871,10	714,58 480,95-947,80	285,61 241,98-336,68	159,16 107,25-199,60

* - p<0.05 по сравнению с контрольной группой



народное исследование (TIPPS) показало, что следует отказаться от назначения НМГ беременным с ОАА и НТ ввиду отсутствия какого-либо положительного эффекта. В этом исследовании при отборе пациенток для назначения антикоагулянтной терапии руководствовались наличием у женщины ОАА и НТ. Состояние системы гемостаза при этом не учитывалось.

Целью работы явилось определить значимость оценки системы гемостаза для назначения и коррекции дозы НМГ пациенткам с ОАА и НТ.

В лаборатории клинической гемостазиологии СОКБ №1 и в МЦ «Антикоагулянт» за период 2012-2017гг было обследовано 192 пациентки (средний возраст=29±7 лет) с ОАА и наиболее часто встречающимися НТ (F5, F2, FGB, PAI-1, фолатный цикл). В анамнезе у всех больных было не менее 2 случаев невынашивания беременности. 54 женщины были исследованы до беременности. Изучали следующие параметры тромбоэластографии (ТЭГ) (TEG 5000, США): R – время начала реакции (в модификации, патент РФ № 2015515), фибринолиз (в модификации, патент РФ № 2358657). По совокупности этих показателей оценивали степень (низкий/умеренный/высокий) риска тромбоза или кровотечения. В зависимости от степени выраженности изменений в системе гемостаза выставляли показания/противопоказания к назначению НМГ (дальтепарин натрия). В случае назначения НМГ проводили индивидуальную коррекцию дозы и режима введения антикоагулянта.

Распределение по типу НТ среди обследованных пациенток было следующим: F5–6%, F2–5%, FGB–43%, PAI-1–89 %, фолатный цикл (ф/ц) – 69%. Большинство обследованных пациенток имели сочетанную форму тромбофилии: PAI-1+ф/ц (33%), PAI-1+ф/ц+FGβ (30%). Таким образом, по приведенным данным наиболее частым отклонением в системе гемостаза должно было быть угнетение фибринолиза. Исследование показало, что до беременности (n=54), несмотря на наличие НТ, лишь у 22% пациенток имел место низкий/умеренный риск тромбоза, не требующий медикаментозной коррекции. В остальных случаях показатели системы гемостаза были в пределах нормы (17%) или имел место низкий/умеренный риск кровотечения (61%) в большей степени за счёт активации фибринолиза (несмотря на то, что при этом могла присутствовать мутация PAI-1). Ни одной из пациенток этой группы показаний к назначению антикоагулянтов не было. На малом сроке беременности (n=33) соотношение между риском кровотечения и риском тромбоза изменилось, но незначительно, в сторону тромбоопасности. В основе этих нарушений продолжали лежать изменения в системе фибринолиза в сторону его угнетения. Рутинное назначение антикоагулянтов на данном сроке было не показано. Лишь 1 пациентке с умеренным риском тромбоза был назначен НМГ в стандартной профилактической дозе (2500 МЕ в сутки). На сроке беременности 5-12 недель (n=40) 38% пациенток с умеренным/выраженным риском тромбоза (главным образом, за счет угнетения

фибринолиза) был назначен НМГ в дозе 2500 МЕ в сутки. В результате назначения антикоагулянтов показатели системы гемостаза нормализовались без повышения риска кровотечения. На сроке беременности 12-24 недели (n=45) имел место дальнейший рост риска тромбоза за счет угнетения фибринолиза. Одной пациентке был впервые назначен НМГ (2500 МЕ в сутки). В группе пациенток, получавших НМГ, в 33% случаев дозу последнего увеличили до 2500 МЕ x 2 раза в сутки, в 8% - дозу НМГ оставили прежней. На сроке беременности 24-36 недель (n=42) количество пациенток с риском тромбоза не изменилось. 45% пациенток не получали антикоагулянты, 23% - получали терапию НМГ в дозе 2500 МЕ в сутки, 27% - в дозе 2500 МЕ x 2 раза в сутки, 5% - в дозе 2500 МЕ x 3 раза в сутки.

Таким образом, исследуемые пациентки разделились на 2 группы. В 1-й группе (n=58) на протяжении всего периода гестации изменения в системе гемостаза были незначительными и не требовали медикаментозной тромбопрофилактики. У большинства этих пациенток беременность закончилась срочными родами. В 1-м случае был выкидыш в малом сроке (кровотечение) на фоне активации фибринолиза. Во 2-й группе (n=87) изменения в системе гемостаза, требующие медикаментозной коррекции, начинались с 16-18 недели гестации. В процессе наблюдения дозу НМГ у некоторых беременных увеличивали в 2-3 раза. Однако, имела место категория пациенток, у которых дозу НМГ не меняли. Это подчеркивает важное значение индивидуального подхода к назначению антикоагулянтов у пациенток с ОАА и НТ. Осложнения: у 5 беременных имело место невынашивание: у 2 – на 16-17 неделе беременности, у 3 – на 22-26 неделях. 47 пациенток продолжают наблюдаться на различных сроках гестации: 42% - без НМГ, 58% - с НМГ).

Заключение: Следовательно, у женщин с ОАА и НТ в течение всей беременности может не быть изменений в системе гемостаза, которые требовали бы медикаментозной коррекции (~40%). Это касается, практически, всех женщин до беременности и в малом сроке. Тем не менее, среди пациенток с ОАА и НТ существует категория (~60% случаев), которым по показателям системы гемостаза требуется антитромботическая профилактика, начиная со 2-й половины 1-го триместра. Решение о необходимости проведения медикаментозной тромбопрофилактики, выбор дозы и режима введения антикоагулянта при этом должен проводиться индивидуально с учетом состояния системы гемостаза. Учитывая выше изложенное, рутинное назначение НМГ всем пациенткам, как минимум, не эффективно и несет в себе потенциальную угрозу геморрагических осложнений (особенно до беременности и на ранних ее сроках).



НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Фетисов Н.С.*; Панова И.А.*; Зинченко Р.А.**; Фетисова
И.Н.**; Рокотьянская Е.А.*

*ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства
им. В.Н. Городкова» МЗ России, Иваново, Россия

**ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»,
Москва, Россия

Введение: Гипертензивные осложнения беременности являются одной из основных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Данная патология обусловлена совместным действием многих факторов: сочетанием неблагоприятного генетического фона пациента и негативным провоцирующим действием факторов внешней среды. Генная сеть заболевания широка и включает, в частности, гены метаболизма, главного комплекса гистосовместимости, липидного обмена, цитокинов и ростовых факторов, системы гемостаза, регуляции функции эндотелия, сосудистой системы и другие (HuGENet.org). Результаты поиска по данным разных авторов неоднозначны, что может быть связано с различной методикой формирования групп наблюдения, расовой и национальной принадлежностью обследованных, совокупностью проанализированных полиморфизмов.

Целью настоящего исследования явилось изучение полиморфизма генов, ассоциированных с риском развития артериальной гипертензии и тромбофилии, у пациенток с хронической артериальной гипертензией и гипертензивными расстройствами при беременности.

Материалы и методы: В условиях акушерской клиники Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации обследовано 104 беременные женщины в сроке от 20 до 36 недели гестации, которые были разделены на две группы: основную и контрольную. Основную группу составили 49 пациенток, у которых артериальная гипертензия была зафиксирована до наступления беременности или до 20 недели гестации, не сопровождалась наличием протеинурии и отеков (ХАГ). Контрольную группу составили 55 женщин с неосложненным течением беременности. Группа характеризовалась отсутствием гипертензивных расстройств и протеинурии на всех этапах гестации. Все обследованные являлись жительницами Ивановской области и были русскими по национальной принадлежности.

Выделение тотальной геномной ДНК из 100 мкл цельной венозной крови проводили сорбентным методом с использованием набора «Проба-ГС-Генетика» («ДНК-технология», Россия). Определение полиморфизмов ADD1 G1378T, AGT T704C, AGT C521T, AGTR1

A1166C, AGTR2 G1675A, CYP11B2 -344T/C, GNB3 C825T, NOS3 -786T/C, NOS3 G894T осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием набора «Кардиогенетика. Гипертония» («ДНК-технология», Россия); полиморфизмов F2 G20210A, F5 G1691F, F7 G10976A, F13A1 G/T, FGB -455G/A, PAI-1 -455 5G/4G, ITGA2 C807T, ITGB3 T1565C - с использованием набора «Кардиогенетика. Тромбофилия» («ДНК-технология», Россия).

Статистический анализ проводили с помощью программы StatSoft STATISTICA 6.0. Для сравнения показателей использовали критерий χ^2 . Рассчитывали показатель отношения шансов (OR), приводя 95 % доверительный интервал (95 % CI). Под значимой принимали достоверность $p < 0,05$.

Результаты: Выявлено достоверное увеличение частоты гетерозиготного носительства низкофункционального варианта 1675A гена рецептора 2-ого типа для ангиотензина II у женщин с ХАГ и гипертензивными расстройствами при беременности по сравнению с женщинами контрольной группы (50,0 и 18,9% соответственно, $p=0,021$, $OR=0,246$ (0,075-0,81)). Взаимодействие ангиотензина II с рецепторами 2-ого типа обуславливает снижение артериального давления. Увеличение количества рецепторов ангиотензина II 2-го типа на поверхности клетки определяется аллелем AGTR2 1675G, поскольку он ассоциирован с активацией транскрипции гена. При нуклеотидной замене G1675A в регуляторной области гена негативно меняется характер регуляции экспрессии гена. В результате у носителей данного низкофункционального полиморфизма наблюдается снижение количества рецепторов 2-го типа и частичная потеря ими функции (участие в продукции NO, дилатация сосудов), что и способствует увеличению риска развития артериальной гипертензии.

Было установлено достоверное увеличение частоты встречаемости гетерозиготного носительства Лейденской мутации у пациенток с ХАГ и гипертензивными расстройствами при беременности по сравнению с женщинами с неосложненным течением беременности. Так, среди женщин основной группы генотип F5 1691 G/A наблюдался в 8,2% случаев при отсутствии такового у женщин контрольной группы ($p=0,031$, $OR=0,091$ (0,01-0,8)). Присутствие в генотипе аллеля F5 1691A повышает устойчивость фактора V свертывания крови к действию активированного протеина C (APC), являющегося одним из главных физиологических антикоагулянтов. Формирование подобной резистентности F5 к разрушающему действию APC способствует повышению риска тромбообразования в плаценте, нарушению маточно-плацентарного кровообращения, и, как следствие, развитию осложненного течения беременности. У женщин с хронической артериальной гипертензией присутствие в генотипе неблагоприятного полиморфизма может стать дополнительным фактором тромбогенного риска, особо значимо проявляющегося на фоне гестационного процесса, который сам по себе



способствует избыточному тромбообразованию.

Достоверно значимых отличий в генных и генотипических частотах по другим изученным полиморфизмам между пациентками основной и контрольной групп в настоящем исследовании выявлено не было.

Заключение: Таким образом, установленные в настоящем исследовании ассоциации могут быть использованы в качестве генетических маркеров предрасположенности к формированию хронической артериальной гипертензии и осложненного течения беременности, что позволит своевременно сформировать группу риска и скорректировать лечебно-профилактические мероприятия.

РИСК ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЭМБОЛИЗМА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН НА ФОНЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ

*Чечулова А.В.*1, Капустин С.И.**1, Карпич С.А.**1,
Шмелева В.М.**1, Солдатенков В.Е.**1, Сорока В.В.*1,
Папаян Л.П.**1, Чечулов П.В.*1*

*ГБУ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»,
Санкт-Петербург, Россия

**ФГБУ «Российский научный исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России», Санкт-Петербург, Россия

Введение: Состояние гиперкоагуляции является естественным защитным механизмом от жизнеугрожающего кровотечения во время родов. Наследственная предрасположенность к тромбообразованию, или тромбофилия, может инициировать механизм венозного тромбоза (ВТЭ) при беременности. Однако данный вопрос изучен недостаточно.

Цель работы: Выявить наиболее распространенные наследственные факторы риска ВТЭ у беременных женщин.

Материалы и методы: Был проведен анализ 133 молодых женщин (до 45 лет) с инструментально подтвержденным эпизодом тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоза легочной артерии (ТЭЛА), прошедших молекулярно-генетическое исследование полиморфизма ДНК девяти генов: FI-A Thr312Ala, FI-B -455 G/A, FII 20210 G/A, FV 1691 G/A, FXII 46 C/T, FXIII-A Val34Leu, PAI-1 -675 4G/5G, TPA 311 п.н. I/D, EPCR Ser219Gly. Средний возраст пациенток составил 37,4 года (от 16 до 45 лет). Изолированный ТГВ был выявлен в 58,6 % случаев (n=78); ТГВ, осложненный ТЭЛА, диагностировали у 27,8 % пациенток (n=37); изолированную ТЭЛА – в 13,5 % случаев (n=18). Сравнительный анализ распределения генотипов исследуемых генов проводили между группами пациенток с ВТЭ при беременности (n=23, группа I), с идиопатическим ВТЭ (n=44, группа II), а также пациенток, имеющих другие внешние факторы ри-

ска (n=66, группа III). У двух пациенток было несколько факторов риска. Частоты встречаемости (ЧВ) генотипов определяли прямым подсчетом. Межгрупповые различия в распределении генотипов оценивались с помощью точного метода Фишера. Для расчета коэффициента «отношения шансов» (OR) с 95% доверительным интервалом (CI) и р-значения применялся статистический пакет SPSS (SPSS version 17, San Diego, USA).

Результаты: Другими приобретенными факторами риска ВТЭ среди пациенток были прием эстрогенов (22,6%), варикозная болезнь (22,6%), операция (20,3%), ожирение (11,3%), травма (10,5%), длительные перелеты (1,5%). Личный и семейный анамнез по заболеванию отмечали 9,0% и 33,8% пациенток, соответственно. В 44 (33,1%) случаях ВТЭ был идиопатическим. Сравнительный анализ распределения полиморфизма изучаемых генов между тремя группами выявил некоторые различия. Так, частота встречаемости гетерозигот по FII 20210 G/A в группе беременных пациенток была в 2,4 раза выше, чем в группе с идиопатическим ВТЭ (21,7% против 9,1%; OR=2,7; 95% CI:0,7–11,5; p=0,15) и в 4,8 раза выше, чем в группе пациенток с приобретенными факторами риска (21,7% против 4,5%; OR=5,7; 95% CI:1,2–26,7; p=0,02). Гетерозиготы по FV 1691 G/A (Лейденская мутация) практически одинаково часто встречались в трех сравниваемых группах: 17,4% против 20,5% против 15,2 %. ЧВ гетерозигот по FXIII Val34Leu в группе I встречалась реже, чем в группе II (39,1 % vs. 47,7 %; OR=0,8; 95% CI:0,2–1,8; p=0,37) и практически соответствовала таковой в группе III (39,1% против 34,8%, OR=1,1; p=0,4). Однако гомозиготный вариант FXIII 34 Leu/Leu почти в 4 раза чаще встречался при беременности, чем при наличии приобретенных факторов риска (17,4% против 4,5%; OR=5,3; 95% CI:1,0–27,8; p=0,05) и немного реже, чем в группе с идиопатическим ВТЭ (17,4% против 20,5%). Распространенность генотипа FI-A 312 Thr/Ala в группе I почти в 1,5 раза превышала таковую в двух других группах (56,5% против 38,6%; OR=1,3; 95% CI:0,9–1,9; p=0,2 и 56,5% против 39,4%; OR= 1,2; 95% CI:0,9–1,6; p=0,1), а гомозиготное носительство варианта 312Ala было выявлено практически с одинаковой частотой во всех группах (13,0 %, 13,6 % и 13,6 % соответственно). Напротив, гетерозиготы по FI-B -455 G/A встречались в 2 раза реже среди беременных, чем в двух других группах (26,1% против 45,5%; OR=0,4; 95% CI:0,5–1,1; p=0,07 и 26,1% против 42,4%; OR=0,5; 95% CI:0,2–1,8; p=0,21), а гомозиготы по аллелю FI-B -455A в группе I обнаружены не были. Изучение распределения полиморфизма других генов не выявило выраженных различий между изученными группами.

Заключение: Мутация FII 20210 G/A и генотип FXIII 34 Leu/Leu ассоциированы с увеличением риска ВТЭ у молодых женщин на фоне беременности. Диагностика этих генетических вариантов, а также Лейденской мутации, может быть рекомендована для скрининга наследственной тромбофилии при планировании беременности.



ПОЛИМОРФИЗМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА У ЖЕНЩИН С ОТЯГОЩЕННЫМ АНАМНЕЗОМ ПО НЕВЫНАШИВАНИЮ И ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ ЦНС ПЛОДА

Чигвинцева П.Е.*, **, Абдрахманова Л.Р.*, **,
Мусина Д.М.*

*Республиканская клиническая больница МЗРТ,
**ФГБУ Казанский Государственный медицинский университет

Введение: Как известно, частота невынашивания беременности у супружеских пар составляет от 10 до 25%. Отмечают, что у женщин с 2 и более выкидышами наблюдается увеличение частот сочетанных «функционально неблагоприятных» генотипов генов фолатного цикла MTHFR(T/T) и MTRR(G/-) (Баранов В.С., Айламазян Э.К., 2009г.). Носители генотипов MTHFR 677TT, 1298AC имеют повышенный риск самопроизвольного аборта: относительный риск (ОР) для 677TT по сравнению с CC/TT – 5,0, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,2–20,9; ОР для 1298AC по сравнению с AA – 5,5, 95% ДИ 1,1–26,6 (Rodríguez-Guillén RM, Torres-Sánchez L, Chen J и др., 2009г.). У женщин с осложненной беременностью значительно чаще встречаются гомозиготные и гетерозиготные генотипы MTHFR. Среди негативных последствий дефицита и нарушений обмена фолатов особого внимания заслуживают врожденные пороки развития – ДНТ (анэнцефалия, мозговая грыжа, spina bifida) (Кузнецова И.В., Коновалов В.А., 2014). Врожденные пороки ЦНС плода при беременности являются одной из самых частых патологий, которая требует прерывания беременности. По нашим данным, в республике Татарстан в 2016г. случаи прерывания беременности после перинатального консилиума позднее 22 недель включали: пороки ЦНС плода (24,3%), хромосомную патологию плода (18,8%), пороки мочеполовой системы (14,8%), врожденные пороки сердца (12,3%), множественные пороки развития (6,7%), пороки опорно-двигательного аппарата (1,3%), поздномодифицированные пороки (микроцефалии, неиммунные водянки плода, опухоли – 18,9%).

Цель работы: Провести исследование генотипов метаболизма, ассоциированных с нарушением фолатного цикла: метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR: 677C>T, MTHFR: 1298 A>C, метионин-синтазы MTR: 2756 A>G и метионин-синтазы-редуктазы MTRR:66 A>G, - у женщин с отягощенным акушерским (невынашиванием ранних сроков и семейным анамнезом (ВПР ЦНС плода), и сравнить частоту встречаемости патологических генотипов в этих группах.

Материалы и методы: В лаборатории ДНК – диагностики МГК РКБ проведено исследование 25 женщин с привычным невынашиванием и ВПР ЦНС плода в анамнезе для выявления генетических полиморфизмов,

ассоциированных с нарушением фолатного цикла. Материалом для исследования была периферическая венозная кровь женщин. Метод диагностики – полимеразная цепная реакция с детекцией результатов в режиме реального времени, проводился анализ кривых плавления (качественный анализ).

Возраст женщин составил от 19 до 42 лет. По акушерскому и семейному анамнезу женщины были разделены на 2 группы:

1 группа. Женщины, прервавшие беременность на различных сроках беременности ввиду грубых аномалий центральной нервной системы (акrania, анэнцефалия, энцефалоцеле, менингоцеле, spina bifida различных отделов спинного мозга плода с формированием синдрома Арнольда-Киари) и имевшие отягощенный семейный анамнез - 12 женщин.

2 группа. Женщины с отягощенным акушерским анамнезом – с привычным невынашиванием беременности на ранних сроках и прерыванием беременности по поводу хромосомной патологии плода - 13 женщин.

Как в первой, так и второй группе процент возрастных беременных имел место, было по 3 и 4 женщины соответственно. Как известно, что у беременных более 35 лет возрастает риск хромосомных патологий у плода и риск неразвивающихся беременностей раннего срока. Только у 1 беременной 18 лет, состоящей в близкородственном браке (двоюродные сибсы) и имеющей 3 неразвивающиеся беременности ранних сроков, не выявлено полиморфизмов генов фолатного цикла (нормальная гомозигота по всем 4 полиморфизмам). Причину невынашивания в этом случае можно объяснить повышенной вероятностью аутосомно-рецессивной патологии плода.

Как в 1 группе, так и во 2 группе беременных выявлено носительство полиморфизмов MTHFR : -677C>T и MTHFR:1298 A>C, MTR: 2756 A>G, MTRR:66 A>G как в гетерозиготном, так и гомозиготном состоянии (см. табл.) Исходя из полученных данных, мы можем говорить о повышенной встречаемости гомозигот патологического генотипа MTHFR: 677C>T, MTRR:66A>G и гетерозигот MTHFR: 1298A>C у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе. В группе женщин с ВПР ЦНС плода чаще встречались комбинации трех полиморфизмов, что вносит определенный вклад в дефекты внутриутробного развития плода, в частности дефекта развития нервной трубки плода. Тогда как у женщин с невынашиванием беременности чаще наблюдались 1-2 полиморфизма.

Заключение: По результатам нашего исследования можно предположить, что у женщин повышенный вклад в формирование пороков ЦНС плода вносит носительство комбинации 2 и более полиморфизмов генов фолатного цикла. При наличии у женщин генотипа 677TT на фоне дефицита фолатов может развиваться гипергомоцистеинемия, что существенно повышает риск невынашивания беременности. Следовательно, это требует соответствующей дополнительной диагностики в



данной группе риска женщин: уровня гомоцистеина в крови, сывороточного уровня витамина В12 и фолатного статуса, коррекционного лечения до и во время беременности лекарственными препаратами фолиевой кислоты с витаминами группы В и метафолином. Необходимо проводить более тщательный сбор анамнеза в этой группе беременных и с осторожностью рекомендовать использование гормональных контрацептивов и других лекарственных средств, акцентировать внимание на факторах риска влияющих на метаболизм фолатов при периконцепционной подготовке к следующей беременности.

ОСОБЕННОСТИ ТКАНЕВОЙ ПЕРФУЗИИ У ЖЕНЩИН С РАННИМИ РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ

Чхаидзе И.З.

Санкт-петербургский государственный университет, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии

Введение: известно, что около 80% репродуктивных потерь приходится на первый триместр беременности. Для успешной реализации процессов имплантации, роста и развития эмбриона необходимо создание в эндометрии матери оптимальных условий, что в значительной степени зависит от адекватности внутриоргана кровотока. Ведущее место в этом процессе принадлежит функциональному состоянию эндотелия сосудов, являющемуся одним из главных факторов регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, ремоделирования сосудов, состояния микроциркуляции. Несмотря на большое число научных исследований, посвященных изучению кровообращения матки и яичников, методы оценки тканевой перфузии в рамках прегравидарной подготовки у женщин с ранними репродуктивными потерями беременности в доступной литературе отсутствуют.

Цель работы: исследование микроциркуляции матки у женщин репродуктивного возраста с ранними репродуктивными потерями в анамнезе.

Материалы и методы: обследованы 40 женщин в возрасте от 24 до 45 лет (средний возраст 32,6 года) без соматических и сердечно-сосудистых заболеваний. Из них группу условно здоровых женщин составили 20 человек, с невынашиванием беременности – 20. Критерии включения в основную группу: наличие ранних репродуктивных потерь в анамнезе; отсутствие гинекологических и экстрагенитальных заболеваний в острой и подострой стадиях. Пациентки с антифосфолипидным синдромом были исключены из исследования.

Исследование тканевого кровотока в микроциркуляторном русле матки проводилось методом ультразвуковой высокочастотной доплерографии (прибор «Минимакс-Допплер-К», СПб, Россия), датчиком с частотой излучения 20 МГц, позволяющим определить крово-

ток в ткани до глубины 5 мм. Определяли показатели Qas – максимальная систолическая объемная скорость кровотока по кривой средней скорости (мл/мин), Vas – максимальная систолическая скорость кровотока по кривой средней скорости (см/сек), индекс периферического сопротивления RI, индекс пульсации PI.

Для оценки эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) использовали пробу с 0,3% раствором ацетилхолина хлорида, вводимым в шейку матки методом аппликации. Объемную (Qas) и систолическую (Vas) скорости кровотока определяли в зоне введения вазоактивного вещества до и после завершения аппликации ежеминутно до возвращения значений показателей перфузии к исходному уровню. Оценивали время начала и амплитуду реакции, скорость возвращения к начальным значениям показателей.

Для получения точности измерений соблюдены стандартные условия регистрации доплерограмм. Исследования проводились в первой половине дня при температуре воздуха 22-24 °С. Пациенты находились в спокойном состоянии, в положении лежа с приподнятой вверх головой. В течение часа перед исследованием испытуемые не принимали пищи, напитки, не курили. Перед мониторингом измерялось артериальное давление для исключения искажения получаемых результатов, связанного с гипер- или гипотонией. Статистическая обработка материала выполнялась с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0).

Результаты: в группе контроля значение линейной скорости кровотока Vas составило $0,861 \pm 0,1$ см/с, объемной скорости кровотока Qas – $0,044 \pm 0,005$ мл/мин. Количественный анализ доплерограмм включал расчет индекса периферического сопротивления RI ($0,6 \pm 0,04$), а также индекса пульсации PI – индекса Гослинга, отражающего упругоэластические свойства сосудистой стенки ($1,07 \pm 0,004$).

Анализ гемодинамических показателей выявил достоверное снижение значений линейной и объемных скоростей кровотока у 15 женщин с ранними репродуктивными потерями в анамнезе: Vas были достоверно снижены на 18,23%, Qas – на 12,08%. Индекс пульсации имел значение выше нормы на 16,25%, индекс периферического сопротивления – на 11,6%.

При проведении пробы с ацетилхолином в контрольной группе отмечено отчетливое увеличение скорости кровотока в зоне аппликации вазоактивного вещества начиная с первой минуты. Максимальный прирост кровотока зарегистрирован на второй минуте (148,8% от исходного) ($P < 0,05$), а возвращение к фоновым значениям объемной скорости кровотока отмечено на седьмой минуте пробы ($P < 0,05$).

У женщин с невынашиванием беременности кинетика реакций была иной, чем у здоровых лиц: ЭЗВД была значительно снижена по сравнению с контрольной группой у 17 из них, составив 118,6% от исходного



Таблица: Полиморфизмы генов фолатного цикла у женщин, имеющих в анамнезе ВПР ЦНС плода и невынашивание.

Генотипы	ВПР ЦНС плода				Невынашивание беременности				Всего
	гетеро-зигота	%	гомо-зигота	%	гетеро-зигота	%	гомо-зигота	%	
MTHFR:677C>T	С/Т 2	17%	Т/Т 3	25%	С/Т 2	17%	Т/Т 5	42%	12 (50%)
MTHFR:1298A>C	А/С 6	50%	С/С 0	0%	А/С 3	25%	С/С 1	8%	10 (41,6%)
MTR: 2756A>G	А/Г 3	25%	Г/Г 2	17%	А/Г 5	42%	Г/Г 1	8%	11 (45,8%)
MTRR: 66A>G	А/Г 5	42%	Г/Г 5	42%	А/Г 3	25%	Г/Г 5	42%	18 (75%)
ВСЕГО	16	33%	10	21%	13	27%	12	25%	51
Комбинации		Кол-во		%	Кол-во			%	
1 полиморфизм		0		0%	5			42%	
2 полиморфизма		4		33%	6			50%	
3 полиморфизма		7		58%	2			17%	
4 полиморфизма		0		0%	0			0%	

($P < 0,05$). При этом увеличение скорости кровотока отмечено начиная с третьей минуты исследования, максимальный прирост кровотока зарегистрирован на четвертой минуте, а возвращение к фоновым значениям объемной скорости кровотока отмечено на шестой минуте пробы ($P < 0,05$).

Заключение: исследование микроциркуляции матки методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии позволило установить, что линейная и объемные скорости тканевого кровотока у пациенток с невынашиванием беременности имели довольно низкие значения. При оценке эндотелийзависимой вазодилатации в пробе с ацетилхолином отмечено изменение кинетики реакции по сравнению с группой контроля, что можно трактовать как проявление эндотелиальной дисфункции. Таким образом, исследование тканевого кровотока в микроциркуляторном русле матки с применением функциональных проб можно использовать для анализа функции эндотелия у пациенток групп высокого риска ранних репродуктивных потерь для прогнозирования вероятности осложненного течения первого триместра беременности.

ОСОБЕННОСТИ ПЛАНИРОВАНИЯ И ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ТРОМБОЦИТЕМИЕЙ

Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Бурнашева Е.В., Шатохина О.Н., Сагамонова К.Ю.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ
 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ
 Центр репродукции человека и ЭКО
 Ростов-на-Дону

Введение: Эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ) - кло-

нальное миелопролиферативное заболевание, которое ежегодно встречается с частотой 1,5 – 2,5 случая на 100 000 населения, характеризуется высоким уровнем тромбоцитов в периферической крови, клинически – эпизодами тромбозов и/или кровотечений. При длительном течении ЭТ может трансформироваться во вторичный посттромбоцитемический миелофиброз у 3-10% больных в течение первых 10 лет заболевания и у 6-30% пациентов при продолжительности заболевания свыше 10 лет. Прогрессирование заболевания в фазу бластной трансформации наблюдается у 1-2,5% в течение первых 10 лет болезни и у 5-8% больных при длительности заболевания более 10 лет. Учитывая то, что среди пациентов с эссенциальной тромбоцитемией встречаются молодые женщины детородного возраста, которые планируют беременность, достаточно актуальными являются вопросы циторедуктивной, антитромботической терапии в период беременности и профилактика кровотечений при родоразрешении.

Цель работы: Выбор наиболее эффективной и безопасной терапии ЭТ во время беременности для предупреждения возможных осложнений

Материалы и методы: Нами проанализирован опыт лечения 6 пациенток с эссенциальной тромбоцитемией в период беременности. Возраст пациенток колебался от 24 до 39 лет. Во всех случаях беременность была планируемой и выявлялась на 3-4 неделе. Всем женщинам в качестве базисной терапии использовались α -интерфероны (по 3 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю – 5 больных, 1 пациентка – пегинтерферон- α -2а 180 мкг подкожно 1 раз в 1-2 недели). При верификации беременности уровень тромбоцитов в периферической крови составил в среднем $356 \pm 103 \times 10^9 / л$.

Всем женщинам до планирования беременности было выполнено молекулярно-генетическое исследование крови на экспрессию генов врожденной тромбофилии. При этом исследовании значимой гомозиготной врожденной предрасположенности к тромбозам не было выявлено. Тем не менее, нами все пациентки



рассматривались как лица с наличием тромбофилии за счет миелопролиферативного заболевания.

До планирования беременности у всех обследуемых была произведена оценка агрегационной функции тромбоцитов (спонтанная, индуцированная АДФ и ристоцетином). В 3 случаях агрегация тромбоцитов была нормальной, в одном – снижена и двух – повышена.

Согласно федеральным рекомендациям по лечению эссенциальной тромбоцитемии (2016 год), в качестве профилактики тромботических осложнений целесообразно использовать препараты ацетилсалициловой кислоты. Однако, применение этого лекарственного препарата в первом триместре беременности невозможно. Нами в качестве профилактики тромбозов и микроциркуляторных нарушений использовался эноксапарин натрия. При уровне тромбоцитов в крови менее $400 \times 10^9/\text{л}$ суточная доза составила 0,4 мл подкожно, если тромбоциты превышали указанный уровень – 0,6 мл. Все наблюдаемые получали терапию эноксапарином натрия на протяжении первых трех месяцев беременности параллельно лечению интерферонами.

Результаты: На 4-й неделе беременности у пяти пациенток уровень тромбоцитов снизился и составил в среднем $225 \pm 45 \times 10^9/\text{л}$, что позволило отменить препараты интерферона. До родов уровень тромбоцитов в периферической крови у этих женщин без циторедуктивной терапии не превышал нормальные значения, что позволило прекратить лечение и эноксапарином натрия.

Одна пациентка сохраняла умеренный гипертромбоцитоз в крови на протяжении всей беременности ($420 \pm 46 \times 10^9/\text{л}$), в связи с чем терапия эноксапарином натрия в суточной дозе 0,4 мл и препаратами α -интерферона проводилась ей на протяжении всей беременности.

У всех пациенток родоразрешение было осуществлено путем кесарева сечения. Дети родились здоровыми, значимых геморрагических и тромботических осложнений в родах и послеродовом периоде не было зафиксировано.

У пяти пациенток, которым была прервана терапия α -интерферонами, гипертромбоцитоз в крови был зарегистрирован через $4,5 \pm 1,5$ месяца после родов. Всем было возобновлено лечение препаратами интерферона.

Заключение:

1. При наличии у женщин ЭТ беременность должна быть планируемой, включающей использование в качестве циторедуктивной терапии препараты α -интерферона и предварительное обследование на наличие врожденной предрасположенности к тромбофилии (молекулярно-генетическое исследование крови на экспрессию генов тромбофилии), оценку агрегационной функции тромбоцитов.

2. В первом триместре беременности в качестве профилактики тромбозов и микроциркуляторных нарушений целесообразно использовать низкомолекулярные

гепарины.

3. Во втором триместре беременности у пациенток с ЭТ может наблюдаться нормализация уровня тромбоцитов в периферической крови без циторедуктивной терапии, что позволяет отменить лечение α -интерферонами и низкомолекулярными гепаринами.

4. Назначение лечения α -интерферонами и низкомолекулярными гепаринами в период беременности у больных ЭТ должно определяться уровнем тромбоцитов в периферической крови.

5. Лечение α -интерферонами не определяет неблагоприятные особенности течения беременности.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ТРОМБОГЕННЫХ АЛЛЕЛЬНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ У ЖИТЕЛЬНИЦ КАЛИНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

*Шостак Д.П.,**; Пашов А.И.,**; Бахалова Г.Е.*;
Горбунов А.П.,**; Стуров В.Г.****

*Балтийский федеральный университет им. И.Канта,
Калининград, Россия,

**ГАУ КО «Региональный перинатальный центр», Калининград, Россия,

***Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

Введение: Тромбофилические состояния являются одной из самых распространенных причин акушерских патологий, таких как синдром привычной потери плода, внутриутробная задержка развития плода, плацентарная недостаточность. Отдельную группу тромбофилий вызывают наследственно обусловленные состояния, связанные с мутациями генов.

Целью работы явилось проведения анализа результатов тестирования полиморфизмов генов системы гемостаза у жительниц Калининградской области в 2015-2016 гг. с целью оптимизации и персонализации профилактики тромбоэмболических осложнений.

Нами обследовано 115 женщин, планирующих беременность, а также пациентки перед назначением гормональной контрацепции и менопаузальной гормонотерапии. Исследованию подверглись гены свертывания крови, гены системы фибринолиза, гены фолатного обмена, гены гликопротеинов тромбоцитарных рецепторов. Клинические методы – детекция генетических полиморфизмов методом пиросеквенирования с применением системы генетического анализа PyroMark.

Наиболее часто репродуктивные потери, ассоциированные с патологией гемостаза, обусловлены, снижением активности фолатного обмена и полиморфизмом генов - ингибитора активатора плазминогена (PAI -1) и тканевого активатора плазминогена – PLAT. Первое предполагалось при выявлении носительства мультигенных гомозиготных полиморфизмов или при сочетании гетерозиготных мутаций в генах фолатного статуса (MTHFR, MTRR, MTHFD, MTR). Данные варианты поли-



морфизмов, предрасполагающих к развитию гипергомоцистеинемии, в исследуемых группах выявлены 32% пациенток. Так, по нашим данным, полиморфизм PAI-1 в 4 раза повышает риск возникновения осложнений беременности. Полиморфизм гена протромбина G20210A в гетерозиготном состоянии встречается редко (менее 2% в европейской популяции), но сочетание с гомо/гетерозиготной мутацией FV-Leiden G1691A неблагоприятно в плане риска развития венозных тромбозов, ассоциированных с приемом пероральных эстрогенов, что является противопоказанием для назначения комбинированной оральной контрацепции и менопаузальной гормонотерапии, так как риск возникновения тромбоза возрастает почти в 80 раз.

Заключение: Таким образом, генетическое обследование показано всем женщинам, имеющим в анамнезе повторные перинатальные потери, синдром привычной (периодической) потери плода (более 3 ранних выкидышей, замерших беременностей, 2 и более случаев поздних репродуктивных потерь), тромботические и тромбоэмболические осложнения у себя или близких родственников 1 линии родства (до 45 лет), а также перед назначением комбинированной оральной контрацепции (КОК) или менопаузальной гормонотерапии (МГТ) женщинам высокой группы риска, такими как: многочисленные репродуктивные потери в анамнезе, отягощенный семейный тромботический анамнез, наличие предшествующих эпизодов тромбоэмболических осложнений.