

Опыт ведения пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе

Т.Ю. Пестрикова^{✉1}, О.Г. Щербакова², Е.А. Юрасова¹, Т.П. Князева¹

¹ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия;

²КГБУЗ «Родильный дом №1» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия

[✉]typ50@rambler.ru

Аннотация

Актуальность. Вопросы сохранения и реализации репродуктивного потенциала у женщин остаются одной из главных проблем современной гинекологии. Причины репродуктивных потерь являются многофакторными. Одним из таких факторов являются нарушения в системе гемостаза.

Цель. Проанализировать эффективность контроля и коррекции системы гемостаза при ведении беременности у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе.

Материалы и методы. Проспективное исследование проводилось с 2014 по 2019 г. В исследование были включены 99 беременных женщин с наличием репродуктивных потерь при предыдущих беременностях, а также с жалобами на бесплодие в браке.

Результаты. Исследование в репрезентативных по основным характеристикам группах показало, что у всех 99 беременных женщин было выявлено наличие маркеров тромбофилий и генетики метаболизма фолатного цикла. У 55 пациенток, получавших с профилактической целью низкомолекулярный гепарин курсами на протяжении всей беременности, гестационный период статически значимо завершился родами в срок ($p < 0,001$). У 44 женщин, которым не проводилось лечение низкомолекулярными гепаринами, беременность была неразвивающаяся или завершилась самопроизвольным выкидышем ($p < 0,001$).

Выводы. Наличие дефектов в системе гемостаза, даже не относящихся к категории факторов риска по развитию тромбозов, оказывает неблагоприятное воздействие на репродуктивный потенциал женщин.

Ключевые слова: система гемостаза, репродуктивные потери.

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Щербакова О.Г., Юрасова Е.А., Князева Т.П. Опыт ведения пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе. Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 30–37. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190534

Original Article

Experience of managing patients with reproductive losses in anamnesis

Tatyana Yu. Pestrikova^{✉1}, Olga G. Scherbakova², Elena A. Yurasova¹, Tatyana P. Knyazeva¹

¹Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia;

²Maternity Hospital №1, Khabarovsk, Russia

[✉]typ50@rambler.ru

Abstract

Relevance. The issues of preserving and realizing reproductive potential in women remain one of the main problems of modern gynecology. The causes of reproductive loss are multifactorial. One of these factors are disorders in the hemostatic system.

Aim. To analyze the effectiveness of control and correction of the hemostatic system in the management of pregnancy in patients with a history of reproductive losses.

Materials and methods. A prospective study was conducted from 2014 to 2019. The study included 99 pregnant women with reproductive losses during previous pregnancies, as well as complaints of infertility in marriage.

Results. A study of representative groups for the main characteristics showed that all 99 pregnant women had the presence of markers of thrombophilia and the genetics of folate cycle metabolism. In 55 patients who received, for prophylactic purposes, low molecular weight heparin courses throughout pregnancy, the gestational period was statically significantly completed by delivery in time. In 44 women who were not treated with low molecular weight heparins, the pregnancy was nondeveloping, or ended in a spontaneous miscarriage.

Conclusions. The presence of defects in the hemostatic system, even those that are not classified as risk factors for the development of thromboembolism, has an adverse effect on the reproductive potential of women.

Key words: hemostasis system, reproductive losses.

For citation: Pestrikova T.Yu., Scherbakova O.G., Yurasova E.A., Knyazeva T.P. Experience of managing patients with reproductive losses in anamnesis. Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 30–37. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190534

Вопросы сохранения и реализации репродуктивного потенциала у женщин остаются одной из главных проблем современной гинекологии. Причины репродуктивных потерь являются многофакторными. Одним из таких факторов являются нарушения в системе гемостаза.

Система гемостаза, по данным ряда авторов, является не только полифункциональной и многокомпонентной и ответственна за регуляцию агрегатного состояния крови (реологическая, антитромботическая, гемостатическая, фибринолитическая функции), но и обладающей протективной, ангиотрофической, репаративной функциями. Поэтому система гемостаза реагирует на воздействие любых экзогенных и/или эндогенных факторов и отражает любое неблагополучие организма [1–6]. В настоящее время взгляды исследователей на вопросы тромбофилии и ее вклада в акушерские осложнения и невынашивание беременности еще окончательно не сформированы. Всеми

признана лишь роль некоторых ее форм – так называемые «критериальные» тромбофилии. Однако на деле большое число пациенток с акушерскими осложнениями в анамнезе и синдромом потери плода имеют активацию системы свертывания при отсутствии «критериальной» тромбофилии [7].

Цель исследования – проанализировать эффективность контроля и коррекции системы гемостаза при ведении беременности у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе.

Материалы и методы

Проспективное обследование проводилось с 2014 по 2019 г. В исследование были включены 99 беременных женщин с наличием репродуктивных потерь при предыдущих беременностях, а также с жалобами на бесплодие в браке. Обследование беременных женщин осуществлялось

Таблица 1. Возрастная характеристика пациенток групп обследования и их половых партнеров
Table 1. Age characteristics of patients of the study groups and their intercourse partners

| Параметры | 1-я группа, n=55 (p±m%) | 2-я группа, n=44 (p±m%) |
|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| <i>Возраст пациенток, лет</i> | | |
| До 20 | 0 (0,0±6,78) | 0 (0,00±8,33) |
| 21–29 | 12 (21,82±5,57) | 17 (38,64±7,34) |
| 30–35 | 21 (38,18±6,55) | 19 (43,18±7,47) |
| 36–45 | 22 (40,0±6,61) | 8 (18,18±5,81) |
| <i>Возраст мужей, лет</i> | | |
| До 25 | 3 (5,45±3,06) | 3 (6,82±3,80) |
| 26–35 | 26 (47,27±6,73) | 22 (50,0±7,54) |
| 36–45 | 25 (45,45±6,71)* | 12 (27,27±6,71) |
| 46 и старше | 1 (1,82±1,80) | 7 (15,91±5,51)* |

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–4, 6–8: * p – статистически достоверная разница между 1 и 2-й группами; ** p_1 – статистически достоверная разница между параметрами 1-й группы; *** p_2 – статистически достоверная разница между параметрами 2-й группы.
 Note. Hereinafter in the table. 2–4, 6–8: * p – statistically significant difference between the 1st and 2nd groups; ** p_1 – statistically significant difference between parameters of the 1st group; *** p_2 – a statistically significant difference between parameters of the 2nd group.

Таблица 2. Данные акушерско-гинекологического и соматического анамнеза пациенток группы обследования
Table 2. Data of obstetric-gynecological and somatic history of patients of the examination group

| Параметры | 1-я группа, n=55 (p±m%) | 2-я группа, n=44 (p±m%) |
|--|-------------------------|-------------------------|
| <i>Реализация репродуктивного потенциала</i> | | |
| <i>Роды</i> | | |
| • per vias naturalis | 42 (76,36±5,73) | 29 (65,9±7,15) |
| • срочные | 38 (69,09±6,23) | 27 (61,36±7,34) |
| • неосложненные | 42 (76,36±5,73) | 29 (65,9±7,15) |
| • патологические | 8 (14,55±4,75) | 7 (15,9±5,51) |
| • преждевременные | 12 (21,82±5,57) | 7 (15,9±5,51) |
| • операция кесарева сечения | 7 (12,73±4,49) | 5 (11,36±4,78) |
| Артифициальный аборт | 23 (41,82±7,82) | 9 (20,45±7,15) |
| Самопроизвольный выкидыш | 9 (16,36±3,29) | 15 (34,09±7,15) |
| Внематочная беременность | 0 (0,0±6,78) | 0 (0,00±8,33) |
| Неразвивающаяся беременность | 23 (41,82±7,82) | 27 (61,36±7,34) |
| Участие в программе ВРТ | 10 (18,18±5,2) | 12 (27,27±6,71) |
| <i>Результаты ВРТ:</i> | | |
| • выкидыш | 10 (18,18±5,2) | 12 (27,27±6,71) |
| • преждевременные роды | 0 (0,0±6,78) | 0 (0,00±8,33) |
| • своевременные роды | 0 (0,0±6,78) | 0 (0,00±8,33) |
| <i>Гинекологические заболевания</i> | | |
| Хронический цервицит | 35 (63,63±6,49) | 29 (65,9±7,15) |
| Хронический эндометрит | 14 (25,45±5,87) | 10 (27,27±6,71) |
| Бесплодие первичное, вторичное | 11 (20,0±5,39) | 14 (31,82±7,02) |
| Миома матки | 5 (9,09± 3,88) | 3 (6,81±3,80) |
| Хронический сальпингоофорит | 5 (9,09±3,88) | 4 (9,09±4,33) |
| <i>Данные хирургического анамнеза</i> | | |
| Удаление яичников | 3 (5,45±3,06) | 3 (6,81±3,80) |
| Раздельное диагностическое выскабливание | 14 (25,45±5,87) | 10 (27,27±6,71) |
| Лапароскопия диагностическая | 11 (25,45±5,39) | 10 (27,27±6,71) |
| <i>Соматическая патология</i> | | |
| Хронический пиелонефрит | 6 (10,91±4,20) | 5 (11,36±4,78) |
| Заболевания органов дыхания | 19 (34,55±6,41) | 17 (38,6±7,34) |
| Острая респираторная вирусная инфекция (чаще 4 раз в год) | 14 (25,45±5,87) | 10 (27,27±6,71) |
| Хронический тонзиллит | 13 (23,64±5,73) | 10 (27,27± 6,71) |
| Диффузное увеличение щитовидной железы 1-й степени, эутиреоз | 14 (25,45±5,87) | 19 (43,18±7,47) |
| Гипотиреоз | 2 (3,64±2,53) | 5 (11,36±4,78) |
| Аутоиммунный тиреоидит | 3 (5,45±3,06) | 7 (15,09±5,51) |
| Хронический гастрит | 12 (21,82±5,57) | 10 (27,27±6,71) |
| Дисфункция желчевыводящих путей | 9 (16,36±3,29) | 7 (15,0±5,51) |
| Миопия средней степени | 15 (27,27±6,04) | 31 (70,45±6,88) |
| Ангиопатия сетчатки | 3 (5,45±3,06) | 5 (11,36±4,78) |

| Параметры | 1-я группа, n=55 (p±m%) | 2-я группа, n=44 (p±m%) |
|--|-------------------------|-------------------------|
| <i>Настоящая беременность по счету:</i> | | |
| 1 | 9 (16,36±3,29) | 5 (11,36±4,78) |
| 2 | 15 (27,27±6,04) | 15 (34,09±7,15) |
| 3 | 15 (27,27±6,04) | 10 (27,27±6,71) |
| 4 | 5 (9,09±3,88) | 9 (20,45±7,15) |
| 5 | 8 (14,54±4,75) | 2 (4,55±3,14) |
| 6–9 | 3 (5,45±3,06) | 3 (6,81±3,80) |
| Прегравидарная подготовка проводилась в течение: | 11 (20,0±5,39) | 22 (50,0±7,54) |
| • 3 мес | 5 (9,09±3,88) | 17 (38,63±7,34) |
| • 6 мес | 6 (10,91±4,20) | 5 (11,36±4,78) |
| Прегравидарная подготовка не проводилась | 44 (80,0±5,39) | 22 (50,0±7,54) |

| Параметры | 1-я группа, n=55 (p±m%) | 2-я группа, n=44 (p±m%) |
|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Обследование системы гемостаза | | |
| До беременности | 3 (5,45±3,06) | 35 (79,54±6,08) |
| • норма | 2 (3,64±2,53) | 25 (56,82±7,47) |
| • синдром гиперкоагуляции | 0 (0,0±6,78) | 7 (15,09±5,51) |
| • синдром гиперагрегации | 1 (1,82±1,80) | 3 (6,81±3,80) |
| <i>До 12 нед</i> | | |
| • норма | 5 (9,09±3,88) | 19 (43,18±7,47) |
| • синдром гиперкоагуляции | 35 (63,63±6,49) | 19 (43,18±7,47) |
| • синдром гиперагрегации | 15 (27,27±6,04) | 6 (13,64±5,17) |
| <i>13–16 нед</i> | | |
| • норма | 0 (0,0±6,78) | 31 (70,45±6,88) |
| • синдром гиперкоагуляции | 3 (5,45±3,06) | 10 (27,27±6,71) |
| • синдром гиперагрегации | 3 (5,45±3,06) | 3 (6,81±3,80) |
| <i>17–21 нед</i> | | |
| • норма | – | 22 (50,0±7,54)*** |
| • синдром гиперкоагуляции | 1 (1,82±1,80) | 19 (43,18±7,47) |
| • синдром гиперагрегации | – | 3 (6,81±3,80) |
| <i>22–28 нед</i> | | |
| • норма | – | 17 (38,6±7,34)*** |
| • синдром гиперкоагуляции | 1 (1,82±1,80) | 20 (45,45±7,51) |
| • синдром гиперагрегации | – | 7 (15,09±5,51) |
| <i>29–37 нед</i> | | |
| • норма | – | 14 (31,82±7,02)*** |
| • синдром гиперкоагуляции | – | 23 (52,27±7,5) |
| • синдром гиперагрегации | – | 7 (15,09±5,51) |

в соответствии с требованиями приказа Минздрава России №572н [8].

Критерии включения: репродуктивный возраст, наличие в анамнезе репродуктивных потерь, бесплодие в браке.

Критерии исключения: наличие ВИЧ, сифилиса, гепатита В, С, острых воспалительных заболеваний, относящихся как к гинекологической, так и экстрагенитальной патологии.

Все пациентки были распределены нами на две клинические группы в зависимости от тактики ведения гестационного периода.

В 1-ю группу были включены 55 беременных женщин, которым при постановке на диспансерный учет по беременности назначали препараты, содержащие фолиевую кислоту (400,0 мкг), Йодомарин (250 мкг), другие препараты (микронизированный прогестерон) назначались при осложнении гестационного периода.

Во 2-ю группу вошли 44 беременные женщины, которым в 50,0±7,54% случаев была проведена прегравидарная подготовка, включающая препараты фолиевой кислоты (400,0–5000,0 мкг в зависимости от наличия мутаций в генах фолатного цикла), Йодомарин (250 мкг) за 3–6 мес до

Таблица 5. Характеристика отдельных параметров гемостаза на фоне проводимой терапии НМГ (2-я группа) и без нее (1-я группа) в зависимости от срока гестации
 Table 5. Characteristics of individual parameters of hemostasis under therapy with LMWH (group 2) and without it (group 1), depending on the gestational age

| | 1-я группа (M±m) | 2-я группа (M±m) | 1-я группа (M±m) | 2-я группа (M±m) |
|--------------------------------|-------------------|------------------|----------------------|------------------|
| I триместр | | | | |
| Параметры гемостаза | До лечения | | После лечения | |
| ПТВ, с | 12,12±3,22 | 12,67±2,0 | – | 12,0±0,91 |
| МНО | 0,93±0,27 | 1,0±0,26 | – | 1,0±0,09 |
| Фибриноген, г/л | 4,5±1,9 | 4,85±1,87 | – | 4,19±0,81 |
| Агрескрин-тест, с | 14,5±1,1 | 14,1±0,89 | – | 16,3±1,0 |
| РФМК, мг/100 мл | 14,1±2,0 | 14,5±1,8 | – | 12,9±0,98 |
| АЧТВ, с | 21,9±3,6 | 21,7±3,1 | – | 31,48±2,9 |
| Тромбоциты, 10 ⁹ /л | 264,0±40,0 | 248,0±51,9 | – | 243,0±29,0 |
| АТ III, % | 96,5±4,0 | 98,7±3,9 | – | 102,2±7,0 |
| ТВ (14–21 с) | 18,8±4,0 | 18,8±5,4 | – | 18,7±2,5 |
| II триместр | | | | |
| Параметры гемостаза | До лечения | | После лечения | |
| ПТВ, с | 12,6±2,99 | 12,88±3,08 | – | 12,38±3,55 |
| МНО | 0,97±0,4 | 0,98±0,61 | – | 0,99±0,12 |
| Фибриноген, г/л | 4,2±0,9 | 3,3±1,0 | – | 3,77±0,98 |
| Агрескрин-тест, с | 14,5±1,0 | 14,9±0,99 | – | 14,65±1,09 |
| РФМК, мг/100 мл | 13,5±2,6 | 12,5±1,9 | – | 7,65±2,07 |
| АЧТВ, с | 21,9±3,1 | 28,9±4,7 | – | 30,2±1,5 |
| Тромбоциты, 10 ⁹ /л | 321,0±35,9 | 232,0±43,0 | – | 245,0±28,0 |
| АТ III, % | 83,8±4,0 | 94,7±5,3 | – | 110,8±10,5 |
| ТВ (14–21 с) | 18,9±5,9 | 18,05±6,0 | – | 19,1±3,5 |
| III триместр | | | | |
| Параметры гемостаза | До лечения | | После лечения | |
| ПТВ, с | – | 13,51±2,95 | – | 11,75±3,00 |
| МНО | – | 0,99±0,2 | – | 0,96±0,09 |
| Фибриноген, г/л | – | 3,9±1,93 | – | 4,87±1,22 |
| Агрескрин-тест, с | – | 15,3±1 | – | 14,17±1,77 |
| РФМК, мг/100 мл | – | 7,3±4,52 | – | 9,5±2,31 |
| АЧТВ, с | – | 31,7±2,2 | – | 30,01±1,9 |
| Тромбоциты, 10 ⁹ /л | – | 208,0±39,0 | – | 246,0±25,0 |
| АТ III, % | – | 105,0±10,9 | – | 103,0±15,5 |
| ТВ, с | – | 17,7,0±5,2 | – | 12,7±2,9 |

Примечание. ПТВ – протромбиновое время, МНО – международное нормализованное отношение, РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, АТ III – антитромбин III, ТВ – тромбиновое время.
 Note. PT – prothrombin time, INR – international normalized ratio; FMC – soluble fibrin-monomer complexes; APTT – activated partial thromboplastin time; AT III – antithrombin III; TT is thrombin time.

предполагаемой беременности, а также микронизированный прогестерон (400,0 мг) и низкомолекулярные гепарины (НМГ) в профилактической дозе (в зависимости от массы тела) в условно фертильном цикле. Остальным пациенткам 2-й группы НМГ были назначены в ранние сроки беременности с последующим использованием их в зависимости от показателей системы гемостаза. НМГ назначались в профилактических дозах курсами до 38 нед гестации. При выявлении дефектов фоллатного цикла доза фолиевой кислоты увеличивалась (5 мг).

Анализ системы гемостаза проводился на основании сертифицированных методик и включал определение параметров сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, коагуляционного гемостаза, физиологических антикоагулянтов, маркеров тромбофилий.

Результаты проведенных исследований были подвергнуты методу статистической обработки информации с вычислением средней арифметической величины (M), сред-

ней арифметической ошибки (m) и достоверного различия между показателями (p) с учетом достоверной вероятности по критерию Стьюдента–Фишера.

Результаты

Возрастной состав пациенток групп обследования и их половых партнеров представлен в табл. 1.

Как следует из данных табл. 1, в 1-й группе по сравнению со 2-й статистически значимо было больше пациенток старшего репродуктивного возраста ($p < 0,05$). Половых партнеров в возрасте 46 лет и старше было достоверно больше во 2-й группе ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ данных по реализации репродуктивного потенциала пациенток групп обследования показал наличие у них паритета по родам, включая преждевременные роды, операцию кесарева сечения (табл. 2). Частота самопроизвольных выкидышей была статистически выше во 2-й группе ($p < 0,05$), тогда как

| Параметры | 1-я группа (n=55) | | 2-я группа (n=44) | |
|---|---------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| | гетерозиготное состояние (p±m%) | гомозиготное состояние (p±m%) | гетерозиготное состояние (p±m%) | гомозиготное состояние (p±m%) |
| <i>Маркеры тромбофилий</i> | | | | |
| Протромбин FII | 0 (0,0±6,78) | 0 (0,0±6,78) | 0 (0,00±8,33) | 0 (0,00±8,33) |
| Ляйденская мутация FV | 2 (3,64±2,53) | 0 (0,0±6,78) | 3 (6,81±3,80) | 0 (0,00±8,33) |
| Проконвертин F7 | 18 (40,91±6,63) | 5 (9,09±3,88) | 12 (27,27±6,71) | 2 (4,55±3,14) |
| Фибриназа F13 | 15 (27,27±6,04) | 0 (0,0±6,78) | 19 (43,18±6,41) | 3 (6,81±3,80) |
| Фибриноген | 15 (27,27±6,04) | 11 (20,0±5,39) | 19 (43,18±6,41) | 2 (4,55±3,14) |
| Интегрин ITGA2 – тромбоцитарный рецептор к коллагену | 17 (30,90±6,23) | 5 (9,09±3,88) | 20 (45,45±7,5) | 7 (15,09±5,51) |
| Интегрин ITGB3 – тромбоцитарный рецептор фибриногена | 9 (16,36±3,29) | 2 (3,64±2,53) | 3 (6,81±3,80) | 2 (4,55±3,14) |
| Серпин-1 (PAI 1) | 25 (45,45±6,71) | 9 (16,36±3,29) | 25 (56,82±7,47) | 3 (6,81±3,80) |
| <i>Генетика метаболизма фолатного цикла</i> | | | | |
| MTHFR: 677 C>T | 5 (9,09±3,88%) | 0 (0,0±6,78) | 5 (11,36±4,78) | 0 (0,00±8,33) |
| MTHFR: 1298 A>C | 15 (27,27±6,04 %) | 2 (3,64±2,53%) | 10 (27,27±6,71) | 0 (0,00±8,33) |
| MTR: 2756 A>G | 11 (20,0±5,39%) | 0 (0,0±6,78) | 9 (20,45±7,15) | 0 (0,00±8,33) |
| MTRR: 66 A>G | 15 (27,27±6,04%) | 0 (0,0±6,78) | 14 (31,82±7,02) | 0 (0,00±8,33) |
| <i>Сочетание нескольких маркеров тромбофилии</i> | | | | |
| 2 | 21 (38,18±1,80) | | 12 (27,27±6,71) | |
| 3 | 14 (25,45±5,87) | | 14 (31,82±7,02) | |
| 4 | 14 (25,45±5,87) | | 12 (27,27±6,71) | |
| 5 | 3 (5,45±3,06) | | 2 (4,55±3,14) | |
| <i>Сочетание нескольких маркеров генетики фолатного цикла</i> | | | | |
| 2 | 13 (23,64±5,73) | | 12 (27,27±6,71) | |
| 3 | 5 (9,09±3,88) | | 3 (6,81±3,80) | |
| <i>Сроки выявления маркеров тромбофилии</i> | | | | |
| До беременности | 11 (20,0±5,39) | | 20 (45,45±7,51) | |
| I триместр | – | | 7 (15,09±5,51) | |
| II триместр | – | | 12 (27,27±6,71) | |
| III триместр | – | | 5 (11,36±4,78) | |
| После беременности | 46 (83,64±4,99) | | – | |

частота искусственных абортов ($p < 0,05$) была выше в 1-й группе.

Нами не было получено достоверной разницы в частоте гинекологической патологии и оперативного вмешательства на органах репродуктивной системы, а также соматической патологии между группами обследования (см. табл. 2).

Исходные данные о настоящей беременности женщин свидетельствуют о том, что существовал паритет по числу предыдущих беременностей в группах обследования (табл. 3).

Достоверно чаще прегравидарная подготовка проводилась пациенткам (50,0±7,54%) 2-й группы ($p < 0,01$). Продолжительность подготовки составляла 3 мес ($p < 0,01$); см. табл. 3.

Характеристика особенностей системы гемостаза оценивалась нами по следующим параметрам: вариант нормы, синдром гиперкоагуляции, синдром гиперагрегации тромбоцитов, при которых величина показателей не соответствовала референсным значениям.

Как следует из данных табл. 4, достоверно значимо обследование системы гемостаза до беременности было проведено у пациенток 2-й группы ($p < 0,001$), что позволило выявить у них в 27,27±6,71% случаев изменения в системе гемостаза с последующим проведением лечебных мероприятий. Дальнейшее проведение обследования в сроке геста-

ции до 12 нед показало, что вариант нормы достоверно чаще был зафиксирован у пациенток 2-й группы ($p < 0,001$), тогда как у пациенток 1-й группы статистически значимо выявлено наличие синдрома гиперкоагуляции ($p < 0,05$).

Поскольку осложнения гестационного периода у пациенток 1-й группы привели к прерыванию беременности (до 20 нед гестации), то дальнейшее обследование и контроль параметров гемостаза мы проводили только для пациенток 2-й группы. Анализ результатов в зависимости от сроков гестации показал, что наиболее высокий уровень частоты варианта нормы у пациенток 2-й группы был зафиксирован при сроках гестации 13–16 нед по сравнению с данными в сроке гестации 17–21 нед ($p_2 < 0,05$), 22–28 нед ($p_2 < 0,01$), 29–37 нед ($p_2 < 0,001$). Полученные данные свидетельствуют о том, что с 16 нед гестации происходит усиление процессов гиперкоагуляции и гиперагрегации тромбоцитов. Так, уровень процессов гиперкоагуляции в 29–37 нед был выше аналогичного показателя 13–16 нед в 1,92 раза, а гиперагрегации тромбоцитов – в 2,25 раза ($p_2 < 0,05$); см. табл. 4.

Характеристика отдельных параметров гемостаза свидетельствует о том, что достоверно значимых различий между среднестатистическими показателями ($M \pm m$) в 1 и 2-й группах в зависимости от срока гестации получено не было. Проведение на протяжении всей беременности про-

| Таблица 7. Характеристика осложнений гестационного периода у пациенток групп обследования Table 7. Characteristics of complications of the gestational period in patients of the examination groups | | |
|--|-------------------------|-------------------------|
| Осложнения гестационного периода | 1-я группа, n=55 (p±t%) | 2-я группа, n=44 (p±t%) |
| Угрожающий выкидыш (ранний) | 52 (94,55±3,06) | 12 (27,27±6,71) |
| Угрожающий выкидыш (поздний) | 2 (3,64±2,53) | 7 (15,09±5,51) |
| Истмико-цервикальная недостаточность | – | 15 (34,09±7,47) |
| Угрожающие преждевременные роды (22–27 нед) | 1 (1,82±1,80) | 14 (31,82±7,02) |
| Угрожающие преждевременные роды (28–31 нед) | – | 9 (20,45±7,15) |
| Плацентарная недостаточность (22–27 нед) | 1 (1,82±1,80) | 31 (70,45±6,88) |
| <i>Данные доплерометрии</i> | | |
| <i>Нарушение кровотока:</i> | | |
| 1А степени | – | 15 (34,09±7,47) |
| 1Б степени | – | 14 (31,82±7,02) |
| 2-й степени | 1 (1,82±1,80) | 2 (4,55±3,14) |
| Плацентарная недостаточность (28–31 нед) | – | 34 (77,27±6,32) |
| <i>Нарушение кровотока:</i> | | |
| 1А степени | – | 17 (38,63±7,34) |
| 1Б степени | – | 14 (31,82±7,02) |
| 2-й степени | – | 3 (6,81±3,80) |
| Низкая локализация плаценты | – | 25 (56,82±7,47) |
| Презкламсия средней степени | – | 5 (11,36±4,78) |
| Презкламсия тяжелой степени | – | 3 (6,81±3,80) |
| Синдром задержки развития плода 1-й степени | – | 12 (27,27±6,71) |
| 2-й степени | 1 (1,82±1,80) | 3 (6,81±3,80) |
| Хроническая внутриутробная гипоксия плода | – | 7 (15,09±5,51) |

филактических курсов с использованием НМГ (2-я группа), а при отклонении показателей гемостаза от референсных значений – применение лечебных доз НМГ позволяло восстанавливать данные показатели в пределах референсных значений (табл. 5).

Результаты обследования пациенток на наличие маркеров тромбофилий показало, что достоверной разницы по преобладанию данных факторов в гетерозиготном состоянии в группах выявлено не было, тогда как по гомозиготному состоянию статистически значимо было преобладание маркера фибриногена ($p < 0,01$) у пациенток 1-й группы. Сочетание нескольких маркеров тромбофилии было равнозначным в обеих группах (табл. 6).

По результатам изучения генетики метаболизма фолатного цикла и их сочетанию мы также не получили достоверной разницы между группами (см. табл. 6).

Как следует из данных табл. 6, в 83,64±4,99% случаях обследование пациенток 1-й группы проводилось после преждевременного завершения беременности.

Характеристика осложнений гестационного периода у пациенток групп обследования представлена в табл. 7. Как следует из полученных данных, частота угрожающего самопроизвольного выкидыша достоверно чаще имела место у пациенток 1-й группы ($p < 0,01$), включая выкидыши после вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

У пациенток 2-й группы лидирующие позиции из осложнений гестационного периода занимала плацентарная недостаточность ($p < 0,001$).

Анализ исходов беременности и родов у пациенток групп обследования (табл. 8) показал, что статически значимо гестационный период у них завершился родами, в том числе срочными родами ($p < 0,001$). Частота неразвивающихся беременностей достоверно чаще была зафиксирована в 1-й группе ($p < 0,001$). В 1-й группе также чаще ге-

стационарный период завершался самопроизвольными выкидышами ($p < 0,001$).

Обсуждение

Результаты, полученные нами в репрезентативных по основным характеристикам группах, показали, что у всех 99 беременных женщин было выявлено наличие маркеров тромбофилий и генетики метаболизма фолатного цикла.

Из ряда литературных источников следует, что если ранее роль тромбофилии в патогенезе осложнений беременности рассматривалась только с точки зрения процессов микротромбирования сосудов плацентарного ложа, то в настоящее время взгляды на патогенетическое влияние тромбофилии значительно расширились. Это связано с изучением роли системы гемостаза и нетромботических эффектов тромбофилии еще на этапах имплантации плодного яйца и инвазии трофобласта [1, 9, 10].

По нашим данным, у всех пациенток 1-й группы, не получавших лечение НМГ, беременность была неразвивающейся либо завершилась самопроизвольным выкидышем ($p < 0,001$), тогда как у пациенток 2-й группы гестационный период статистически значимо завершился родами в срок ($p < 0,001$). Полученные результаты можно объяснить разницей в тактике ведения пациенток групп наблюдения, а именно использованием профилактических курсов НМГ на протяжении всей беременности.

Целесообразность использования НМГ при наличии у беременных женщин синдрома гиперкоагуляции и гиперагрегации тромбоцитов отмечена в ряде исследований [11, 12].

Обнаружена взаимосвязь между гипофибринолизом и такими акушерскими осложнениями, как синдром потери плода, неудачи экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и др. [11, 12]. В условиях гипофибринолиза (в результате как полиморфизма PAI-1, так и других причин)

| Таблица 8. Исходы беременности и родов у пациенток групп обследования Table 8. Outcomes of pregnancy and childbirth in patients of examination groups | | |
|---|--------------------------------|--------------------------------|
| Параметры | 1-я группа, n=55 (p±m%) | 2-я группа, n=44 (p±m%) |
| Срочные | 0 (0,0±6,78) | 38 (86,36±5,17) |
| • нормальные роды | – | |
| <i>Масса при рождении, г</i> | | |
| 2500–3000 | – | 5 (11,36±4,78) |
| 3001–3499 | – | 22 (50,00±7,54) |
| 3500–3999 | – | 9 (20,45±7,15) |
| 4000 и выше | – | 2 (4,55±3,14) |
| Патологические роды | – | 15 (34,09±7,47) |
| Преждевременные роды | 1 (1,82±1,80) | 6 (13,64±5,17) |
| <i>Масса при рождении, г</i> | | |
| До 999 | – | 3 (6,81±3,80) |
| 1000–1999 | 1 (1,82±1,80) | 0 (0,00±8,33) |
| 2000–2550 | – | 3 (6,81±3,80) |
| Операция кесарева сечения | – | 20 (45,45±7,51) |
| Роды после ВРТ (ЭКО) | – | 7 (15,09±5,51) |
| <i>Самопроизвольный выкидыш</i> | | |
| • до 12 нед | 14 (25,45±5,87) | 0 (0,00±8,33) |
| • до 15–16 нед | 1 (1,82±1,80) | 0 (0,00±8,33) |
| <i>Неразвивающаяся беременность</i> | | |
| • до 12 нед | 37 (67,27±6,33) | 0 (0,00±8,33) |
| • до 15–16 нед | 2 (3,64±2,53) | 0 (0,00±8,33) |
| Выкидыши после ВРТ (ЭКО) | 10 (18,18±5,2) | 0 (0,00±8,33) |
| Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты | – | 2 (4,55±3,14) |
| Гематометра, субинволюция матки, послеродовый эндометрит | – | 2 (4,55±3,14) |
| Гипотоническое кровотечение в раннем послеродовом периоде | – | 3 (6,81±3,80) |
| Операция ручного обследования полости матки и выделения последа | – | 5 (11,36±4,78) |
| Аntenатальная смерть плода | 1 (1,82±1,80) | 1 (2,27±2,25) |
| Ранняя неонатальная смерть плода | – | 1 (2,27±2,25) |

происходит десинхронизация локальных процессов фибринолиза и фибринообразования при имплантации. В такой ситуации протеаз, синтезируемых blastocyst, становится относительно недостаточно, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину [1, 12–14].

Заключение

Приведенные литературные данные и полученные нами исследования убедительно свидетельствуют о влиянии дефектов в системе гемостаза, даже не относящихся к категории факторов риска по развитию тромбозов, на репродуктивные потери. Учитывая, что беременность с ранних сроков развивается в условиях гиперкоагуляции, которая прогрессирует за счет повышения коагуляционного потенциала крови, аддитивное влияние наследственных тромбофилий усугубляет течение гестационного процесса и вызывает разнообразные осложнения беременности, нередко приводящие к ее досрочному прерыванию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х. и др. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложненной беременности. Практическая медицина. 2012; 5 (60): 22–9. [Bitsadze V.O., Makatsaria A.D., Khizroeva D.Kh. et al. Trombophilia kak vazhnishee zveno patogeneza oslozhnenii beremennosti. Prakticheskaja meditsina. 2012; 5 (60): 22–9 (in Russian).]
2. Момот А.П., Фадеева Н.И., Цыпкина Л.П. Гемостатический баланс в разные сроки физиологически протекающей беременности и опасности его срыва. Бюл. медицинской науки. 2017; 1 (5): 54–60. [Momot A.P., Fadeeva N.I., Tsyvkina L.P. Gemostaticheskii balans v raznye sroki fiziologicheski protekajushej beremennosti i opasnosti ego sryva. Biul. meditsinskoj nauki. 2017; 1 (5): 54–60 (in Russian).]
3. Coulam CB. Multiple Thrombophilic Gene Mutations Rather than Specific Gene Mutations are Risk Factors for Recurrent Miscarriage. Am J Reprod Immunol 2006; p. 360–8.
4. Neerhof MG, Thaeete LG. The fetal response to chronic placental insufficiency. Semin Perinatol 2008; 32: 201–5.
5. Folkeringa N, Brouwer JL, Korteweg FJ et al. High risk of pregnancy-related venous thromboembolism in women with multiple thrombophilic defects. Br J Haematol 2007; 138: 110.
6. Зиганшина М.М., Кречетова Л.В., Ванько Л.В. и др. Про- и антиангиогенные факторы в патогенезе ранних потерь беременности. Часть I. Особенности содержания про- и антиангиогенных сывороточных факторов в ранние сроки беременности. Акушерство и гинекология. 2012; 3: 14–9. [Ziganshina M.M., Krechetova L.V., Van'ko L.V. et al. Pro- i antiangiogennye faktory v patogeneze rannikh poter' beremennosti. Chast' I. Osobennosti soderzhanija pro- i antiangiogennykh syvorotochnykh faktorov v rannije sroki beremennosti. Akusherstvo i ginekologija. 2012; 3: 14–9 (in Russian).]

7. Баймурадова С.М., Слуханчук Е.В. Невынашивание беременности и «критериальная» тромбофилия. Современный взгляд на проблему. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2018; 2: 94–102.
[Baimuradova S.M., Slukhanchuk E.V. Nevynashivanie beremennosti i "kriterial'naiia" trombofiliiia. Sovremennyy vzgliad na problemu. Sovremennyye problemy zdavookhraneniia i meditsinskoi statistiki. 2018; 2: 94–102 (in Russian).]
8. Приказ Минздрава России от 1 ноября 2012 г. №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)"» (с изменениями и дополнениями). [Prikaz Minzdrava Rossii ot 1 noiabria 2012 g. №572n "Ob utverzhdenii Poriadka okazaniia meditsinskoi pomoshchi po profilu "akusherstvo i ginekologiya (za isklucheniem ispol'zovaniia vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii)" (s izmeneniami i dopolneniami) (in Russian).]
9. Стрижаков А.Н., Волощук И.Н., Тимохина Е.В. и др. Клиническое значение тромбофилии в развитии апоптоза и пролиферации при плацентарной недостаточности. Вopr. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2010; 9 (4): 5–12.
[Strizhakov A.N., Voloshchuk I.N., Timokhina E.V. et al. Klinicheskoe znachenie trombofilii v razvitiu apoptoza i proliferatsii pri platsentarnoi nedostatochnosti. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2010; 9 (4): 5–12. (in Russian).]
10. Серов В.Н., Тютюнник В.Л., Михайлова О.И. Современные представления о лечении плацентарной недостаточности. Рус. мед. журн. 2011; 3: 3–5.
[Serov V.N., Tutiunnik V.L., Mikhailova O.I. Sovremennyye predstavleniia o lechenii platsentarnoi nedostatochnosti. Rus. med. zhurn. 2011; 3: 3–5 (in Russian).]
11. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тромбофилические осложнения во время беременности и низкомолекулярный гепарин. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2009; 1: 30–43.
[Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Akinshina S.V. Trombofilicheskie oslozhneniya vo vremya beremennosti i nizkomolekulyarnyy geparin. Effektivnaya farmakoterapiya. Akusherstvo i ginekologiya. 2009; 1: 30–43. (in Russian).]
12. Пестрикова Т.Ю., Порубова Я.П. Наследственные формы тромбофилии у пациенток с бесплодием, вступающих в программу ВРТ. Дальневосточный мед. журн. 2014; 1: 119–22.
[Pestrikova T.Iu., Porubova Ia.P. Nasledstvennyye formy trombofilii u patsientok s besplodiem, vstupaющих в программу VRT. Dal'nevostochnyy med. zhurn. 2014; 1: 119–22 (in Russian).]
13. Пестрикова Т.Ю., Ильиных О.Л., Юрасова Е.А. Особенности некоторых показателей системы гемостаза и маркеров тромбофилий у беременных с исходной артериальной гипертензией. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2012; 12 (6): 14–7.
[Pestrikova T.Iu., Il'nykh O.L., Iurasova E.A. Osobennosti nekotorykh pokazatelei sistemy gemostaza i markerov trombofilii u beremennykh s iskhodnoi arterial'noi gipertenziei. Ros. vestn. akushera-ginekologa. 2012; 12 (6): 14–7 (in Russian).]
14. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Ткаченко В.А. Коррекция гиперкоагуляционного синдрома у беременных группы риска. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2009; 9 (4): 59–62.
[Pestrikova T.Iu., Iurasova E.A., Tkachenko V.A. Korrektsiia giperkoagulyatsionnogo sindroma u beremennykh gruppy riska. Ros. vestn. akushera-ginekologa. 2009; 9 (4): 59–62 (in Russian).]
15. Benedetto C, Marozio L, Tavella AM et al. Coagulation disorders in pregnancy: acquired and inherited thrombophilias. Ann N Y Acad Sci 2010; 1205: 106–17.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: typ50@rambler.ru

ЩербакOVA Ольга Геннадьевна – канд. мед. наук, врач акушера-гинеколога ЖК №1 КГБУЗ РД №1. E-mail: krasnikova_olga@mail.ru

Юрасова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: urasovaea@yandex.ru

Князева Татьяна Петровна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: k_t_2002@mail.ru

Tatyana Yu. Pestrikova – D. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University. E-mail: typ50@rambler.ru

Olga G. Scherbakova – Cand. Sci. (Med.), Maternity Hospital №1. E-mail: krasnikova_olga@mail.ru

Elena A. Yurasova – D. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University. E-mail: urasovaea@yandex.ru

Tatyana P. Knyazeva – Cand. Sci. (Med.), Far Eastern State Medical University. E-mail: k_t_2002@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.06.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.08.2019