

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

СОЛИЕВА НОЗИМА КАРИМОВНА

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ДИАГНОСТИКИ
НЕВЫНАЩИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

МОНОГРАФИЯ

Бухара 2025

УЎК:618.36-008.64.612.017

Солиева Н.К. Современные аспекты профилактики и диагностики невынашивания беременности. монография /

Монография посвящена одной из наиболее актуальных проблем современной медицины - проблеме антифосфолипидного синдрома у женщин с нормальным невынашиванием беременности. В монографии представлены сведения о ранней диагностике и современных методах профилактики и лечения этого синдрома.

Подробно представлены доказательные данные по ранней диагностике факторов риска репродуктивных потерь, предгравидарной подготовке женщин с выявленными биохимическими маркерами, ведению беременности по усовершенствованному алгоритму, созданию оптимальных вариантов лабораторной диагностики, своевременному комплексному лечению и повышению эффективности лечения.

**Солиева
Нозима
Каримовна**

И.о. доцент, кафедры семейной
медицины акушерства и гинекологии
Бухарского государственного
медицинского института, PhD

Рецензенты:

**Ахмедов
Фарход
Қахрамонович**

доцент, кафедры семейной медицины
акушерства и гинекологии Бухарского
государственного медицинского
института, DsC

**Ахмаджоновна
Гулноз
Муродовна**

доцент, кафедры акушерства и
гинекологии Андижанского
государственного медицинского
института, DsC

Монография рассмотрена и одобрена Ученым советом Бухарского государственного
медицинского института (_____, копия протокола №).

Аннотация

Цель монографии - разработка критериев прогнозирования риска невынашивания беременности у беременных с антифосфолипидным синдромом и эффективных методов его профилактики и лечения. Монография является результатом многолетних наблюдений и исследований авторов, в ходе которых сформировались новые принципы прогнозирования риска нормального невынашивания беременности. Также дается подробная интерпретация и анализ научных работ других авторов по данному вопросу. Монография подготовлена в соответствии с планом научных исследований Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али ибн Сины. Монография предназначена для акушеров-гинекологов, врачей общей практики и всех аспирантов медицинских вузов. посвящен мастерам, прошедшим обучение по своим специальностям.

Аннотация

Монографияда антифосфолипид синдроми мавжуд хомиладор аёлларда хомила тушиш хавфини башорат қилиш мезонлари ва уларни олдини олиш, даволашнинг самарадор усулларини ишлаб чиқишга қаратилган. Монография муаллифларнинг кўп йиллик кузатишлари, тадқиқот ишлари натижаси бўлиб, унда одатий хомила тушиш хавфини башоратлашнинг янги тамойиллари шакллантирилган. Шунингдек, ушбу масала бўйича бошқа муаллифларнинг илмий ишларининг батафсил талқини ва таҳлили берилган. Монография Абу Али Ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ тайёрланган. Монография акушер-гинекологлар, умумий амалиёт шифокорлари ва барча тиббиёт олийгохи магистр талабалари учун мўлжалланган. мутахассисликлари бўйича тайёрланган магистрларга бағишланган.

Annotation

The purpose of the monograph is to develop criteria for predicting the risk of miscarriage in pregnant women with antiphospholipid syndrome and effective methods for its prevention and treatment. The monograph is the result of many years of observations and research by the authors, during which new principles for predicting the risk of normal miscarriage were formed. A detailed interpretation and analysis of the scientific works of other authors on this issue is also provided. The monograph was prepared in accordance with the scientific research plan of the Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina. The monograph is intended for obstetricians-gynecologists, general practitioners and all graduate students of medical universities. dedicated to masters who have undergone training in their specialties.

Содержание

ГЛАВА I. Современные представления о беременности у женщин с антифосфолипидным синдромом.

1.1. Развитие антифосфолипидного синдрома при невынашивании беременности.....15-17

1.2. Этиопатогенез антифосфолипидного синдрома: новый взгляд на проблему.-.....17-21

1.3. Особенности системы гемостаза при невынашивании беременности.....21-25

1.4. Значимость морфофункциональных нарушений плаценты в патогенезе недонашивания беременности.....25-27

1.5. Современные аспекты предгравидарной подготовки и ведения беременности при антифосфолипидном синдроме.....27-31

ГЛАВА II. Клинические симптомы при привычном невынашивании, значение антифосфолипидного синдрома и их связь с показателями гемостаза.....38-47

2.1. Клинические признаки и факторы риска привычного невынашивания.....47-58

2.2. Оценка эффективности лечения до беременности у женщин с привычным невынашиванием на основании АФС.....58-65

2.3. Оценка фетоплацентарной гемодинамики у беременных с привычным невынашиванием по данным АФС.....65-72

| | |
|---|---------|
| 2.4. Показатели системы гемостаза в динамике лечения, параметры АФА и маточно-плацентарного кровотока, оценка эффективности пренатальной терапии..... | 71 |
| ГЛАВА III. Маркеры системы гемостаза и местного и местного маточно-плацентарного кровотока у беременных с невиннациванием..... | 65 |
| 3.1. Анализ взаимосвязи показателей АФС и коагуляционного гемостаза у беременных с гемодинамическими нарушениями | 65-72 |
| Заключение..... | 75 |
| Вывод..... | 101 |
| Список литератур | 104-117 |

Список сокращений

АФС-антифосфолипидный синдром

АФА-антифосфолипидные антителла

ВА-волчаночный антикоагулянт

β 2 гликопротеин-бетта2 гликопротеин

АЧТВ-активированное частичное тромбопластиновое время

ААА-отягощенной акушерской анамнез

ЛФЕ-недостаточность лютеинова фаза

ЧХГ- человеческий хорион гонадотропион

ФПС-фетоплацентарная система

ПТИ-протромбин индекси

ПВ-протромбиное время

НМГ-низко молекулярный гепарин

СДО-систола диастолическое отношение

ИР-индекс рензистентности

СОЭ-скорость оседание эритроцитов

ПДФ- продуктов деградации фибрина

Фиб-фибриноген

СОРП- синдром отставание роста плода

ВВЕДЕНИЕ

Невынашивания беременности является одной из самых распространенных акушерских патологий среди женщин в мире, и в последние годы большое количество научных исследований посвящено профилактике этой патологии, выявлению групп высокого риска развития осложнений во время беременности и репродуктивных потерь.

Антифосфолипидный синдром и нарушения системы гемостаза у женщин, неспособных выносить беременность, совершенствование принципов прегравидарной подготовки с целью предотвращения репродуктивных потерь на основе исследований является одной из серьезных проблем, требующих решения сегодня.

В мировом масштабе проводится ряд научных исследований с целью достижения высокой эффективности в отношении причин бесплодия у женщин, его течения и результатов тактики лечения. В частности, оценить роль антифосфолипидных антител в развитии нарушений системы гемостаза с первого периода беременности и их влияние на местный кровоток, формирование функциональных нарушений плацентарной системы; определение роли антифосфолипидного синдрома и его маркеров в прогнозировании и ранней диагностике дисфункции фетоплацентарной системы; Разработка современных методов мероприятий по снижению инвалидизации и смертности беременных, осложненных нормальным невынашиванием беременности, остается приоритетом научных исследований.

ГЛАВА I. «СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ»

§ 1.1. Развитие антифосфолипидного синдрома при невынашивании беременности.

К числу актуальных задач современной науки и практики относится охрана здоровья матери и ее потомства. В современных условиях отмечается сокращение количества нормальных родов и невынашивание беременности встречается у 10-15% беременных, приводя в 5-10% к преждевременным родам. При этом на долю недоношенных детей приходится до 70-80% ранней неонатальной смертности и до 60-70% всех случаев детской летальности. Величина и динамика показателей перинатальной заболеваемости и смертности являются своеобразным индикатором здоровья и благополучия нации, объективным критерием оценки состояния системы здравоохранения Республики, качества медицинской в отрасли родовспоможения.

Антифосфолипидный синдром (АФС) – клиничко лабораторный симптома комплекс, клиническими проявлениями которого являются венозные и\или артериальные тромбозы, акушерская патология, тромбоцитопения и синтез антифосфолипидных аутоантител (АФА)[5;с.60-65,8;22-29,44;27-33, 74;102-107, 81;67-69].

Важнейшей проблемой практического акушерства до настоящего времени является невынашивание беременности, по мнению большинства зарубежных и отечественных исследователей часто обусловленной АФС, в патогенезе которого основную роль играют иммунные нарушения [29;с.97-102, 40;10-14,42;23, 62;4-5]. Акушерская патология встречается у 76-

80% женщин с АФС, при этом относительный риск плацентарной недостаточности составляет 50%, внутриутробной гибели плода-4,5%, синдром задержки развития плода- 46%, тромбозов - до 53,1%, угрожающего аборта-46%, преждевременных родов-42%, преэклампсии 46,2%, артериальной гипертензии - 15% [7;с.37-41,15;29-32,34;74-80]. У пациенток с невынашиванием беременности АФС выявляется в 30-40% случаев, вероятность вынашивания беременности составляет 30% после 3 выкидышей, 25% - после 4 выкидышей,5%- после 5 выкидышей. В то же время при адекватной патогенетической терапии вероятность благополучного исхода беременности составляет 70-85% [21;с.141-143,26;81-88].

Неблагоприятные исходы беременности у женщин, страдающих АФС, обусловлены многими факторами. Среди них нарушение плацентарной перфузии вследствие локальных тромбозов плаценты, которые возникают при нарушении антикоагулянтной активности тромбопластического аннексина V. Антифосфолипидные антитела напрямую взаимодействуют с синцитиотрофобластом и цитотрофобластом и ингибируют межклеточное слияние клеток трофобласта, ухудшают инвазию трофобласта и продукцию гормонов плацентой, приводят к дефектам имплантации, таким образом, провоцируя не только, самопроизвольные аборт на до эмбриональной и эмбриональной стадии, но также и поздние фетальные потери и фетоплацентарную недостаточность. АФА класса IgG, находящиеся в кровотоке матери после 15 недель беременности, способны так же свободно проникать в кровотоки плода и оказывать на него прямое повреждающее действие [1;с.23, 33;24-30,38;4-5,69;126-127].

Риск повторных самопроизвольных выкидышей на сроке 20 недель гестации при обнаружении в крови беременной женщины АФА составляет от 53 до 77%, а риск внезапной внутриутробной гибели плода во втором и третьем триместрах – от 22 до 46% [13;с.124-128, 32;14-20, 84;p.507-513]. Беременность на фоне АФС без терапии заканчивается живорождениями

только в 8-10 %, тогда как на фоне лечения препаратами антикоагулянтов и антиагрегантов частота живорождений составляет от 42 до 100% [76;с.47-52, 90.р.86, 92;23]. Накопленный опыт показал, что специалисту акушеру-гинекологу, который занимается предгравидарной подготовкой ведением беременности и родов у женщин с АФС, необходимо иметь полную информацию о состоянии системы гемостаза, а также о наличии клинических и акушерских проявлений АФС у пациентки. Излечить беременную женщину от АФС не представляется возможным. Только глубокие знания патогенеза и использование высокотехнологичных медикаментозных методов коррекции нарушений гемостаза и аутоиммунного процесса в динамике беременности позволяют благополучно выносить беременность и предупредить возможные осложнения у матери и плода.

§1.2. Этиопатогенез антифосфолипидного синдрома: новый взгляд на проблему.

Открытие антифосфолипидного (АФС) как основной причины приобретенной тромбофилии, существенно расширило представление о патогенезе множества заболеваний в общеклинической и акушерской практике. Известно, что АФС - это аутоиммунное заболевание, характеризующееся появлением в циркулирующей крови антифосфолипидных антител, включая антителла β -2 гликопротеин типа IgG и IgM. Наличие волчаночного антикоагулянта и удлинение времени свертывания крови парадоксальным образом сочетается с различными клиническими проявлениями артериального и венозного тромбоза разной локализации, привычным выкидышем или упорным, рецидивирующим невынашиванием беременности.

Некоторые механизмы патогенеза АФС более подробно изучены только в последние годы. Стало известно, что волчаночный антикоагулянт относится к семейству антител, которые реагируют с отрицательно

заряженными анионами фосфолипидов, включая кардиолипин. Установлено также, что эпитопы расположены не на самых фосфолипидах, а на плазменном белке- b2- гликопротеин (b2- ГП), который обладает определенным сродством (аффинностью) к указанным анионам фосфолипидов, образуя сложные белково-липидные комплексы. В составе молекулы b2-ГП1 имеется 322 аминокислоты. Выраженность аутоиммунного процесса и степень клинических проявлений заболевания зависят от характера и объема клона CD4 Т- клеток. Запущенный таким образом механизм аутоиммунных реакций легко поддерживается избытком в организме b2-ГП1 (около 200 мкг\мл, или 20 мг\л) и постепенным накоплением фосфолипидов в результате ускоренного апоптоза при этом заболевании. Возможно, данный механизм лежит в основе и ряда других аутоиммунных заболеваний, в том числе возникших на фоне латентного первичного иммунодефицита, при котором организм не способен полностью освободиться от антигенов через обычные иммунные механизмы [34;с.74-80,50;4-5, 71; 5-10, 88;р.809-816, 99;890-898].

Истинная распространенность АФС в популяции до сих пор не известна. Частота обнаружения различных АФЛ: антител к кардиолипину (АКЛ) и волчаночного антикоагулянта (ВА) – в крови здоровых людей варьирует от 0 до 14% (в среднем 1-5%; в высокой концентрации - менее чем у 0,2%) и увеличивается у лиц пожилого возраста, особенно с хроническими заболеваниями [6;с.55-57, 14;67-72,86;р.30-36,101;11-16]. Результаты анализа 1000 больных АФС, включенных в многоцентровое исследование «Еврофосфолипид-проект», показали, что у молодых заболевание развивается чаще, чем в пожилом возрасте, встречается оно у детей и даже у новорожденных. Как и другие аутоиммунные ревматические болезни, АФС чаще встречается у женщин, чем у мужчин (5:1), обычно развивается в среднем возрасте (около 35 лет). При вторичном АФС соотношение женщин и мужчин составляет 7,5:1, а при первичном – 3,5:1. Первичный и

вторичный АФС обнаруживают почти с одинаковой частотой [19;с.52-56, 58;5-6].

Первичный АФС рассматривается как самостоятельная патология, а вторичная развивается на фоне какого-либо заболевания. В отдельную форму выделяют катастрофический антифосфолипидный синдром (синдром Ашерсона), который может развиваться в рамках как первичного, так и вторичного АФС. Самым частым заболеванием, на фоне которого развивается вторичный АФС, является системная красная волчанка (СКВ). В развитии вторичного АФС могут сыграть роль также другие аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования, инфекционные заболевания. Нельзя исключать и того, что первичный АФС может стать первым симптомом СКВ или другой патологии, поэтому окончательный диагноз должен быть поставлен только после длительного наблюдения за пациентом [14;с.67-72,51;5-12, 98;p.1-16]. Достоверный АФС диагностируют при наличии хотя бы одного клинического и одного серологического критерия. Если персистенция АФА не сопровождается клиническими проявлениями АФС в течение 5 лет с момента их выявления, диагноз АФС не ставится, так как низкий уровень антител обнаруживается в крови здоровых людей [63;с.35-43, 79;29-32, 95;2624-32].

Результаты многочисленных клинических и морфологических исследований на сегодняшний день свидетельствуют о том, что основу АФС составляет своеобразная васкулопатия, связанная с тромботическими и/или окклюзивным поражением кровеносных сосудов, причем патологический процесс может затрагивать сосуды любой локализации и любого калибра. Выяснение этиопатогенетических факторов ангиопатий с рецидивирующими тромбогенными проявлениями показало возможность развития последних не только в результате генетических изменений или воздействия на организм ряда экзогенных факторов, но и в связи с иммунными реакциями. Инициаторами иммунопатологических реакций могут быть как чужеродные, так и собственные антигены, вызывающие

аутоиммунные процессы [85;с.41-66, 103;р.331-340]. Особое место среди иммунных форм тромбозов занимает тромбоз, связанный с циркуляцией антифосфолипидных антител при антифосфолипидном синдроме, с которым многие авторы связывают неблагоприятные исходы беременности, в частности привычного невынашивание беременности и тяжелые формы преэклампсии [47;с.25-28,73].

За последние сорока лет АФС вышел на первое место среди причин повторной потери беременности и акушерских осложнений. Без проведения лечения риск потерять последующую беременность у женщин с АФС достигает 80-90%, являясь, безусловно, независимой причиной потерь плода. В клинической практике АФС часто встречается в сочетании с другими нарушениями, осложняет их течение и может стать ведущим фактором, определяющим исход беременности [55;с.18-21,100;р.1916-22]. Процесс дифференцировки трофобласта и инвазии его в экстрацеллюлярный матрикс сопровождается длительным экспонированием на наружную мембрану клеток отрицательно заряженных фосфолипидов, а в частности фосфатидилсерина. Антитела к фосфолипидам, многосторонне влияя на процесс имплантации и ранние эмбрионические стадии, усиливают протромботические механизмы и десинхронизируют процессы фибринолиза и фибрин образования, что может привести к дефектам имплантации, нарушению формирования плаценты [96;р.154, 106;365-72].

В настоящее время в центре внимания акушеров – гинекологов находится состояние сосудистой тромбофилии, который приводит к повышению тромбогенного потенциала сосудистой стенки и повреждения эндотелия с последующим развитием ее дисфункции. Повреждение сосудов маточно - плацентарной области, является основной причиной дисфункции эндотелия сосудов плацентарного ложа, риска развития тромбозов в плацентарном бассейне и многие маркеры эндотелиальной дисфункции приводят тромб резистентности сосудов, к избыточному тромб образованию адгезии и агрегации тромбоцитов. АФС способствует активации

тромбоцитарного звена гемостаза, нарушению гемостатического потенциала, потенцированию повреждения эндотелия. Подобные изменения приводят к образованию инфарктных зон, локальной ишемии ворсинчатого хориона, нарушению маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотока, развитию гипоксии, гипотрофии плода, а также неблагоприятно сказываются на развитии ребенка.

Следствием этих нарушений является развитие структурно-функциональных изменений в плаценте. Чуткое исследование плаценты с помощью УЗИ позволяет выявить наличие инфарктов, кист, истончение, уменьшение плаценты, явления плацентита и другие структурные изменения, которые свидетельствуют о нарушении нормального функционирования плаценты. Вышеуказанные патологические процессы могут проявляться на ранних сроках гестации, начиная с момента зачатия: нарушаются процессы имплантации и раннего эмбриогенеза.

У беременных с АФС с I триместра беременности при физиологическом ее течении отмечается умеренная гиперкоагуляция в плазменном звене гемостаза. Во II триместра беременности отмечается изменения в плазменном звене гемостаза, и укорочение параметров АЧТВ и высоким фибринолитическим потенциалом крови. Эти изменения гемостаза могут сохраняться до родов и даже в послеродовом периоде. При отсутствии своевременной диагностики АФС и лечение этой тяжелой аутоиммунной патологии погибают практически 80% и более беременностей - 57% самопроизвольные выкидыши и 33% внутри утробной смерть плода и только 10% рождается живыми.

Исходя из выше изложенного можно сделать заключение, что важным аспектом является ранняя диагностика АФС основываясь на маркерах нарушения системы гемостаза, своевременное прогнозирование нарушений маточно-плацентарного кровотока в различных бассейнах фетоплацентарной системы. На основании полученных данных клинико-лабораторных и доплерометрических исследований своевременно выбрать

дифференцированную корригирующую терапию и оценить ее эффективность для адекватного выбора срока и способа родоразрешения.

§1.3. Особенности системы гемостаза при невынашивании беременности.

Для прогнозирования осложнений беременности и ее возможных исходов должно быть четкое представление о функционировании системы гемостаза при наличии АФА и сопоставление этих показателей системы гемостаза с морфо-функциональными нарушениями плаценты.

Изменения в системе гемостаза при беременности связано с появлением нового, маточно-плацентарного кровотока. В период гестации по мере ее развития во всех звеньях системы гемостаза происходят адаптационные изменения, направленные на поддержание нормальной деятельности фетоплацентарной системы и равновесия в системе гемостаза, остановку функционирование системы гемостаза обеспечивается тесным взаимодействием сосудисто-тромбоцитарного, прокоагулянтного, антикоагулянтного и фибринолитического звеньев этой системы [18;с.64-70, 56;43-47].

По мере увеличения срока беременности возрастает степень тромбинемии, обнаруживаемой по увеличению содержания растворимых фибрин - мономерных комплексов(РФМК), продуктов деградации фибрина (ПДФ) и фибрина (D- димер). Эти изменения связывают с интенсификацией процессов внутрисосудистого свертывания крови, в том числе в маточно-плацентарном кровотоке [68;с.21-26,91;р.24]. Выраженность сдвигов в сосудисто – тромбоцитарном, коагуляционном, фибрин литическом и антикоагулянтном звеньях гемостаза определяется особенностями течения беременности и исходным состоянием свертывающей системы. Для прогнозирования осложнений беременности и ее возможных исходов должно быть четкое представление о функционировании системы гемостаза при

наличии АФА разных классов в сопоставлении с морфофункциональными изменениями в плаценте и особенно нарушений инвазии трофобласта в ранних сроках гестации.

Результаты научного исследования Н.Г. Кошелева; Л.Б. Зубжицкой 2019г показали, что у небеременных женщин с наличием АФА наблюдались выраженные изменения в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза, особенно при ВА в виде гиперагрегации кровяных пластинок, приводящих к блокаде микроциркуляторного русла. С наступлением беременности активность тромбоцитарного компонента гемостаза значительно усиливается, достигая максимальных значений при циркуляции ВА и исходе настоящей беременности в неразвивающуюся. Указанные изменения в тромбоцитарном звене при циркуляции АФА по их данным были достоверными, что объяснялся активностью действия АФА на кровяные тельцы и прямого проагрегантного ее эффекта.

Повышение морфофункциональной активности тромбоцитов с ранних сроков беременности можно рассматривать как маркер возможных осложнений беременности и\или неблагоприятного ее исхода и соответственно требует их профилактики в предгестационном периоде. Параметры коагулометрических показателей у женщин показал отсутствие влияния антикардиолипидных антител (АКЛ) на плазменно коагуляционное звено гемостаза, тогда как циркуляция ВА приводит гиперкоагуляции. На основании выше указанных данных у небеременных женщин изменение показателей общих скрининговых тестов (ПТИ, индекс-АПТВ) у беременных при АКЛ следует рассматривать как следствие повышения гемостатической активности тромбоцитов гиперкоагуляция при ВА обусловлена не только прямым проагрегантным эффектом аутоантител, но и функциональным нарушением эндотелия сосудов [54;с.12,75;с.1032-1036].

Высокая частота обнаружения $\beta 2$ -ГП-1 с АКЛ на мембранах трофобласта и эндотелия сосудов плаценты у женщин с неблагоприятными исходами беременности в местах локализации иммунных комплексов при морфологическом исследовании свидетельствуют о роли этого белка в развитии патологических процессов в плацентарной ткани, способствующих развитию плацентарной недостаточности [24;с.75-77, 109;р.910-919].

Активация системы гемостаза, которая приводит к развитию тромбоза, сопровождается появлением в кровотоке специфических маркеров, отражающих степень повышения гемостатического потенциала крови [114;р. 1937-1947; 116;605-613].

В лабораторной деятельности имеются очень много маркеров активации тромбоцитов коагуляционного каскада. Однако на определение практически всех из них, за исключением D-димера, могут оказывать влияние техники взятия крови, примесь тромбоцитов, что может являться осложняющим фактором для получения адекватных и воспроизводимых результатов. Определение D-димера в этом отношении является более достоверным показателем – как продукт деградации фибрина. D-димер относится как к маркерам активации свертывания и фибринообразования, так и к маркерам активации фибринолиза.

Начиная с ранних сроков беременности, уровень D-димера постепенно повышается, при этом более высокие показатели его отмечаются у женщин с осложненным течением беременности и в том числе привычного невынашивания беременности. С помощью анализа D-димера в крови можно прогнозировать и доклинически диагностировать патологическое течение беременности в ранних ее сроках. Особенно процесс образования и распада фибрина - тромбообразования и фибринолиза. Так, при повышении концентрации – димера выше 500 нг\мл можно думать о высоком риске развития тромботических осложнений.

Таким образом, для прогнозирования осложнений беременности в ранних сроках и ее возможных исходов должно быть четкое представление

о функционировании системы гемостаза при наличии АФА и их корреляции с морфо-функциональными особенностями нарушений инвазии трофобластов и формирования фетоплацентарной системы являющейся основным рычагом благополучного исхода беременности для матери и плода.

§1.4. Значимость морфофункциональных нарушений плаценты в патогенезе недонашивания беременности.

Современные представления о генезе привычного невынашивания беременности основываются на мультифакториальной природе патологии, основное место в которой занимает морфо - функциональные нарушения плаценты тесно связанной с состоянием ее ложи [12;с. 5-9, 65;800, 120;р. 397-403].

Под плацентарной недостаточностью в настоящее время подразумевается синдром, «представляющий собой результат сложной поликаузальной реакции плода и плаценты, возникающей при различных патологических состояниях материнского организма». В 1999г. на собрании Европейской ассоциации акушеров – гинекологов был определен важный постулат современной перинатологии: отсутствие ожидаемого эффекта от антенатальных мероприятий по улучшению состояния плода вследствие из запаздывания (они проводятся, как правило, в III триместре беременности) и практической невозможности улучшения маточно-плацентарного кровотока. Это заключение совпало по времени с новыми, весьма убедительными данными о влиянии внутриутробного периода развития на всю последующую жизнь человека. Концепция морфо-функциональных нарушений плаценты имеет огромное значение в развитии перинатальной медицины и раскрыла основные аспекты различных дисфункций фетоплацентарной системы.

Плацентарная недостаточность, а особенно ее первичная дисфункция является одной из главных проблем современного акушерства и перинатологии. Первичная (ранняя) недостаточность (до 16 недель) возникает

при формировании плаценты в период имплантации, раннего эмбриогенеза и плацентации.

При морфологических исследованиях в плацентах женщин с АФС выявлено уменьшение выраженности компенсаторно-приспособительных процессов как в центральной, так и в периферической зоне плаценты. Часто определяются очаги фиброза, преимущественно в зоне инфарктов, гиповаскуляризация ворсин, преобладание функционально не активных синцитиальных узлов, массивное отложение солей кальция. Эти изменения возможно происходят за счет повреждающего действия АФА на тромбоцитарное звено гемостаза с развитием инфарктов и тромбозов в центральных отделах плаценты и являются основным фактором развития плацентарных дисфункций.

В последние годы некоторые авторы выделяют особую форму аутоиммунного состояния, обусловленного появлением аутоантител к хорионическому гонадотропину и протекающего в виде хронического ДВС-синдрома и плацентарной недостаточности. При этом определяется стадийность в действии аутоантител к хорионическому гонадотропину человека на плацентарную ткань. При этом в сроке 4-14 недель беременности возникают нарушения процессов имплантации и плацентации в виде патологии прикрепления и формы плаценты. Действие аутоантител в середине развития беременности к задержке созревания плаценты и нарушениям дифференцировки ворсин. При поражении плаценты в сроке 30-36 недель происходит снижение массы плаценты, ее истончение с развитием хронической ее дисфункции [35;с.44-47, 61; 31; 80;4-5].

Клинически она проявляется картиной прерывания беременности или самопроизвольного аборта в ранние сроки, или же переходит во вторичную плацентарную недостаточность [36; с.63-67; 82;87-90

Первый триместр беременности - один из самых ответственных периодов, в которой формируется фетоплацентарная система, и в тоже время

могут иметь место осложнения, также существует высокая вероятность репродуктивных потерь [89;p.2141-2148;105;53].

В данный период получить большой объем информации трансвагинальный метод ультразвукового исследования, при котором детально исследуется полость матки. Также необходимую информацию можно получить, используя доплерометрию, поскольку имеются данные о существенной роли снижения маточного кровотока в прерывании беременности [97;p.17].

Необходимо широко пользоваться методами доплерометрии для изучения скорости кровотока в маточных и спиральных артериях, параметры которых могут явиться ранними маркерами определяющие нарушений кровообращения в системе маточно-плацентарного кровотока, так как, интенсивность маточно- плацентарного кровообращения является одним из факторов, прогнозирующих нормального прогрессирования беременности. Терапевтические мероприятия по профилактике и лечению морфо-функциональных нарушений плаценты, традиционно проводимые после формирования вторичный плацентарных дисфункций , не всегда являются эффективными , в связи с этим повышается актуальность ранней доклинической диагностики и прогнозирования [10;c.16-21, 113;p.63-69].

Имеется большое количество работ, посвященных изучению гемодинамики в системе мать-плацента–плод при физиологическом и осложненном течении беременности, однако существующие подходы не всегда способствуют ранней диагностики и прогнозированию плацентарной дисфункции. Эти обстоятельства делают актуальным поиск новых маркеров гемодинамики, в этой системе способствующих прогнозировать патологическое течение гестации начиная с первого триместра беременности и выбрать адекватные меры профилактики и лечения.

§ 1.5. Современные аспекты предгравидарной подготовки и ведения беременности при антифосфолипидном синдроме.

Диагностика и предгравидарная подготовка и лечение заболевания в настоящее время является сложной мультидисциплинарной проблемой. Результаты 5-летнего исследования, проведенного в рамках Euro-Phospholipids Project 2002 г. показывает необходимость ранней диагностики АФС с целью снижения неблагоприятных исходов беременности репродуктивных потерь.

Учитывая сложный и полиэтиологичный генез привычной потери беременности, для успешной терапии необходима подготовка к беременности: квалифицированное обследование для выявления причин невынашивания, оценка состояния репродуктивной системы, патогенетически и этиологически обоснованная терапия выявленных нарушений до беременности; оценка эффективности лечебных мероприятий, контроль за течением беременности с ее ранних сроков, коррекция всех выявленных патологических состояний, для достижения благополучного исхода родов для матери и плода. По данным многих авторов, при реализации такого подхода к ведению пациенток, то в 93-95% наблюдений беременность может завершаться рождением жизнеспособного здорового ребенка. Без подготовки к беременности, несмотря на все попытки сохранения, тщательное наблюдение при беременности, успешное завершение беременности наблюдается у 60-70% женщин [11;с.67,123 ; p.1650-5].

Первым звеном лечебно-профилактических мероприятий должно быть создание охранительного психо-эмоционального режима и уверенности в необходимости консультации психологов и значимости проводимых мероприятий. Создание психологического комфорта во время подготовки к беременности и естественно во время ее является важнейшим условием проводимой корригирующей терапии и способствует повышения эффективности. Предгестационная терапия должно быть комплексным с учетом всех эти патогенетических проблем ПНБ [10;с.16-21; 118; p.598-609].

Антифосфолипидный синдром, как иммунная тромбофилия, является основной причиной привычного невынашивания или же сочетается с другими причинами нарушений гемостаза при беременности и может стать определяющим исход беременности основным фактором [49;с.4-5; 122;78].

В последние годы наряду с тромботическими проявлениями АФС стали изучаться нетромботические повреждающие эффекты антифосфолипидных антител. Такими эффектами АФА являются , повреждение трофобласта активированным комплементом, активация натуральных киллеров, усиление продукции про воспалительных цитокинов, подавление продукции ХГЧ и вторичная прогестероновая недостаточность [46;с.59,105;p.533].

Уточнение и знание роли гемостазиологических нарушений в привычном невынашивании, их сочетание с другими факторами риска спонтанного прерывания беременности, несомненно, позволит проводить более эффективное лечение привычного невынашивания как вне, так и во время беременности [66;с.85-90; 77; 236].

Для выбора адекватной терапии до и с момента наступления гестации необходимо проведение клинико-лабораторного обследования и на основе их выбрать своевременную адекватную терапии для устранения гемостазиологических нарушений. Запоздалое назначение лечения приводит к прерыванию беременности, возникновению гестационных, в том числе и тромбоэмболических осложнений. Нарушение имплантации и дисфункция эндотелия способствуют развитию угрозы прерывания беременности, лечение которой может быть неэффективным.

Обследование пациенток с АФС во время беременности должно обязательно включать:

- Определение уровня АФА (ВА, антитела к кардиолипину и \или антитела к В2- гликопротеину 1 классов IgG или IgM) один раз в 12 недель;

- Определение количества тромбоцитов в периферической крови каждые 2 недели;
- Агрегатометрию тромбоцитов и коагулограмму (АЧТВ, ПВ, МНО, Фибриноген, тромбиновое время) каждые 4 недели;
- D – димер и РФМК каждые 4 недели в первом триместре ;
- При НЛФ определение прогестерона в сыворотке крови в сроках 7-8, 16, 22 недели беременности;
- Ультразвуковое и доплерометрическое исследование с ранних сроков и ее скрининг.

Объем обследования расширяется при наличии у женщин сопутствующей экстрагенитальной патологии и гестационных осложнений.

Лечение беременных с АФС в период беременности представляет сложную проблему. Нельзя забывать о том что АФА класса IgG проникает через плаценту и оказывают на плод тот же эффект, что и на организм матери повышают тромб образование, активируют цитотоксические клетки, вызывая синдром системного воспалительного ответа. Антикоагулянтная терапия защищает от тромбоэмболии мать, но не плод, так как эти препараты практически не проникают через плаценту, а антиагреганты мало влияют на плазменный гемостаз. Антикоагулянтная терапия у беременных с АФС в основном проводится низкомолекулярным гепарином (НМГ), который имеет ряд преимуществ по сравнению с не фракционированным гепарином. Если пациентка в предгравидарный период не получала НМГ, то они назначаются с момента наступления беременности ежедневно в непрерывном режиме под контролем коагулограммы и уровней РФМК и D- димера. Вводят препараты данной группы подкожно с кратностью 1-2 раза в сутки в суточных дозах, приведенных ниже:

- Беременным с нормальным уровнем РФМК и Д – димера эноксапарин натрия 20 мг (2000 анти Ха Ме) – 0,2 мл п\к пациенткам с массой тела до 70 кг, пациенткам с массой тела более 70 кг - 40 мг – 0,4 мл п\к .
- Беременным с повышенными РФМК и Д- димера и \или тромбозами в анамнезе дозу необходимо увеличить до 60 мг-80мг – 0,6 или 0,8 мл подкожно.

Введение НМГ прекращают за 24 часа до оперативного родоразрешения или с началом родового акта и возобновляют через 8 -12 часов после родоразрешения. Необходимо отметить, что с увеличением срока гестации возникает потребность в увеличении дозы НМГ под чутким контролем показателей гемостаза. Основными противопоказаниями для назначения НМГ являются кровотечение любого генеза, падение количества тромбоцитов более чем на 5% от исходного уровня на 5- 10 день терапии (опасность развития гепарин - индуцированной тромбоцитопении), индивидуальная непереносимость.

Учитывая длительный период применения НМГ женщинам с АФС необходимо проводить профилактику остеопороза путем назначения препаратов в суточной дозе 1000-1500 мг и витамина Д3в суточной дозе 500 МЕ от 14 -21 день в критические сроки гестации.

Вторым важным звеном в лечении беременных с АФС является антиагрегантная терапия. Она назначается совместно с антикоагулянтной и проводится под контролем агрегатограммы.

Рекомендуемые препараты:

- Ацетилсалициловая кислота по 75-150 мг\сут. внутрь можно запивать с молоком или после еды один раз в сутки с 13 до 36 недель беременности включительно;
- Дипиридамол (курантил) по 25-50 мг 3 раза в сутки внутрь за час до еды, до 12 недель беременности;

Вышеуказанный комплексный лечение управляющий гемостазом в динамике и при родоразрешении у пациенток с АФС, включающий динамический контроль и медикаментозную коррекцию состояния гемостаза позволяет улучшить исход беременности, предотвращать репродуктивные потери. Препараты прогестерона применяют у женщин с АФС, имеющих сенсбилизацию к хорионическому гонадотропину, выраженную угрозу прерывания беременности на фоне дефицита прогестерона, эндокринные нарушения, которые являются причиной привычного невынашивания беременности. Назначается дюфастон по 20 мг в сутки внутрь до 16-20 недель, или утражестан по 200-400 мг в сутки внутрь или интравагинально до 16 недель. При наличии истмико-цервикальной недостаточности и угрозы прерывания беременности прием утражестана может быть продолжен на фоне хирургической коррекции до 28 недель гестации под контролем биохимического анализа крови. Доза препарата подбирается индивидуально с учетом клинических явлений и мониторинга уровня прогестерона сыворотки крови. При угрозе прерывания беременности с отслойкой хориона мероприятия должны быть направлены на организацию гематомы, снижение тонуса матки.

Глюкокортикоидная терапия во время беременности применяется у женщин с вторичным АФС, если она показано для лечения основного заболевания. Назначение глюкокортикоидов при первичном АФС в настоящее время считается неоправданным [27; с.61–64; 28; 4-5; 52; 26–33, 72; 3-8].

Профилактика и лечение плацентарной недостаточности является неотъемлемой частью комплексной терапии ПНБ. Терапия морфо-функциональных нарушений плаценты должно осуществляться под контролем мониторинга параметров УЗИ и доплерометрии маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотока и гемостазиограммы. Предгравидарную подготовку к беременности у женщин с АФС проводят на протяжении 1-2 менструальных циклов, когда планируется зачатие. Цель

медикаментозной подготовки - нормализация системы гемостаза до зачатия для того, чтобы предупредить образование микротромбов в эндометрии и тем самым обеспечить полноценную имплантацию и развитие ветвистого хориона будущей плаценты. Назначают медикаментозные препараты в зависимости от наличия или отсутствия АФА и ВА. При умеренном уровне АФА можно ограничиться назначением ацетилсалициловой кислоты по 75 мг\сут, которую необходимо отменить при установлении факта беременности в первом триместре ацетилсалициловую кислоту заменяют на курантил в дозе 50-75 мг\сут.

При высоком или умеренном АФА - ацетилсалициловая кислота 75 мг\сут+ НМГ подкожно 1 раз в сутки. Кроме этого применяется рыбий жир по 500-1000мг (1-2 капсулы) 3 раза в сутки внутрь; фолиевая кислота 0,4 мг\сут; лабораторный контроль: Д - димеры, АФА, тромбоциты крови, анализ мочи с целью своевременной выявления гематурии.

Таким образом, в заключении следует отметить, что проблема репродуктивных потерь остается до конца нерешенной, несмотря на внедрение современных методов ее диагностики и лечения.

В настоящее время до конца не определена роль нарушений системы местного гемостаза в сформирования морфо - функциональных нарушений плацентарной системы и кровотока в ее различных бассейнах. Не определены корреляционные особенности изменений кровотока маточно – плацентарного и нарушений системы гемостаза, остается дискуссионным их взаимосвязь с АФА как первичного основного фактора в развитии тромбофилических состояний приводящей ПНБ. Мало изученным остается значимость предгравидарной подготовки женщин имеющих анамнез ПНБ для достижения улучшения репродуктивной их функции и благополучного исхода беременности.

ГЛАВА II. КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ПРИ НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ЗНАЧЕНИЕ

АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА И ИХ СВЯЗЬ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ГЕМОСТАЗА

§ 2.1 Клинические признаки и факторы риска невынашивание беременности.

По современным оценкам, АФС широко используется при аутоиммунной тромбофилии, при высоких концентрациях в организме при более высоких концентрациях, чем фосфолипиды и гликопротеины с отрицательно заряженными фосфолипидами. Это приводит к уменьшению эндотелиальной тромбоцитопении и активации тромбоцитарного гемостаза, а также к дисбалансу в системе коагуляционного гемостаза. Это приводит к возникновению локальных макро - и микротромбозов в микроциркуляторном русле, нарушению васкуляризации плаценты и привычного невынашивание вследствие фетоплацентарной недостаточности. Поэтому, исходя из критериев, принятых в Сиднее в 2006 г., лабораторная диагностика АФС основана на определении 3-компонентной системы (волчаночный антикоагулянт (ВА) в сыворотке крови, IgM анти-ФЛ и IgG анти- β 2-ГП). Клинические критерии включают артериальные или венозные тромбозы в различных тканях и органах, а также осложнения беременности (привычного невынашивание, неразвивающаяся беременность). На основании этого нами были проведены исследования у 70 женщин, у которых был привычный невынашивание, и у 35 женщин, забеременевших физиологически с их согласия.

У всех женщин, перенесших привычный выкидыш на сроке 9–10 нед гестации, количество ВА было высоким, а статистически значимое число повторений гестационного возраста составило 3,76 ($P < 0,001$). Однако у беременных уровень IgM анти-ФЛ и IgG анти- β 2-GP повышался в 15 раз ($P < 0,001$) и в 11,8 раза ($P < 0,001$) по сравнению с контрольной группой.

Результаты показали, что у женщин, у которых был привычный невынашивание на 9-10 неделе беременности, был АФС.

Таблица 2.1

**Показатели к антифосфолипидному синдрому при привычный
невынашивание
M ± m**

| Показатели | Физиологическая беременность, 9-10 недель, n = 35 | Привычные невынашивание, 9-10 недель, n = 35 |
|----------------------|--|---|
| ВА, условная единица | 0,50±0,04 | 1,88±0,06*** |
| IgM анти-ФЛ, U/ml | 1,17±0,11 | 23,43±1,00*** |
| IgG анти- β 2-ГП | 1,33±0,14 | 15,74±1,01*** |

Примечание: * - различия между контрольной группой и больными с АФС достоверны (P<0,05), ** - P<0,01 и *** - P<0,001.

Следует отметить, что при интерпретации результатов показателя ВА необходимо обращать внимание на степень его увеличения, т.е.: если его величина составляет около 1,2-1,5 условных единиц - среднее изменение, если она составляет 1,5-2,0 условные единицы - образование тромбов в венах, если он выше 2,0, значит, опасность сильная. В нашем исследовании ВА составила 1,88 ± 0,06 ед., что обусловлено формированием макро - и микротромбоза в путях плода, нарушением фетоплацентарного кровообращения, отсутствием привычного невынашивание.

Из литературы известно, что антитела к АФЛ замедляют синтез простациклина в эндотелиальных клетках за счет ингибирования фосфоорилазы А2 и протеина S и способствуют образованию тромбов. Образующиеся антитела связываются с фосфолипидами клеточных мембран и приводят к конформационным и метаболическим изменениям мембран. Это

приводит к их дисфункции, замедлению и прекращению кровотока в капиллярах и венах, а также к тромбообразованию. Однако следует отметить, что антитела к АФЛ в той или иной мере присутствуют и в сыворотке крови здоровых людей, и это связано с обновлением клеток.

В нашем исследовании женщины, у которых был привычного невынашивание, были на 15 ($P < 0,001$) выше, чем в контрольной группе, что указывает на наличие АФС. Такое резкое повышение приводит к соединению тромбоцитов и эндотелия сосудов и, как следствие, к их разрушению, развитию тромбозов и тромбоэмболий. В то же время мы наблюдали 12-кратное ($P < 0,001$) увеличение IgG анти- $\beta 2$ -GP в сыворотке крови. Окисленная форма белка $\beta 2$ -GP связывается с дендритными клетками, активация которых может ускорить образование антител.

В свою очередь они приводят к нарушению системы комплемента, а также к активации системы гемостаза, сложному течению заболевания, резкому нарастанию тромбоза в фетоплацентарной системе микроциркуляции и гибели плода.

Как отмечалось выше, длительная циркуляция АФЛ-антител в плазме, свободных липидных везикул в плазме, а также в эндотелии, тромбоцитах и других клеточных соединениях фосфолипидов. Это, в свою очередь, снижает тромбоцитарную резистентность эндотелиальных клеток, активирует тромбоциты и приводит к дисбалансу в системе коагуляционного гемостаза. По этой причине нами выявлены некоторые показатели гемостаза у женщин с привычного невынашивание.

Тромбоциты участвуют в первичном гемостазе и в первой стадии застоя. На этой стадии тромбоциты становятся активными, а тромбоциты активируют тромбоциты за счет воздействия на них факторов плазмы, которые, в свою очередь, усиливают агрегацию тромбоцитов. На третьем этапе коагуляции на поверхности активных тромбоцитов образуется протромбиназный комплекс, который, в свою очередь, увеличивает продукцию тромбина. Тромбин участвует в превращении фибриногена в

фибрин. В то же время тромбоциты обеспечивают ретракцию тромбов и завершают процесс свертывания крови.

Для изучения сосудисто-тромбоцитарного этапа гемостаза подсчитывали количество тромбоцитов в общем анализе крови. Исследования показали, что количество гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов у женщин, перенесших ПНБ, имеет тенденцию к снижению по сравнению с группой женщин, физиологически беременных. В частности, количество гемоглобина в основной и контрольной группах составило $91,93 \pm 3,68$ и $108,11 \pm 1,04$ г/л, количество эритроцитов - $3,17 \pm 0,06$ и $3,57 \pm 0,08 \times 10^{12}/л$, лейкоцитов - $7,31 \pm 0,15$ и $6,48 \pm 0,34 \times 10^9/л$, количество тромбоцитов - $211,70 \pm 3,82$ и $234,23 \pm 4,40 \times 10^9/л$, ЭКГ - $18,23 \pm 0,69$ и $10,83 \pm 0,66$ мм/ч. Иными словами, в группе женщин, перенесших нормальный аборт, наблюдалось частичное снижение количества тромбоцитов и статистически значимое увеличение на СОЭ.

Коагуляционный гемостаз состоит из каскада реакций с участием плазменных факторов. Коагуляционный гемостаз изучали на всех трех этапах свертывания: по методу Моравица времени свертывания (МАК) и активного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) (1 этап свертывания); протромбиновое время (ПВ), протромбиновый индекс (ПТИ) и международный нормализационный коэффициент (МНО) (2 стадии свертывания крови); количество фибриногена (3 стадии свертывания крови).

В группе женщин, перенесших привычного невынашивание, наблюдалось достоверное сокращение времени кровотечения (см. табл. 3.2). В этой группе время начала свертывания крови составило $151,00 \pm 6,82$ секунды, а время окончания свертывания — $190,54 \pm 5,47$ секунды. В контрольной группе эти значения были следующими: начало кровотечения $148,69 \pm 3,73$ сек, окончание $205,75 \pm 4,48$ сек. То есть сокращение времени кровотечения в 1,5 раза ($P < 0,01$) в контрольной группе женщин, перенесших привычного невынашивание свидетельствовало о выраженной гиперкоагуляции в плазменном гемостазе.

Однако в группе женщин, перенесших привычного невынашивание, АЧТВ плазмы увеличилось до $42,8 \pm 1,26$ ($P < 0,001$) сек. В контрольной группе АЧТВ составил $28,26 \pm 0,15$ сек. Следует отметить, что повышение уровня АЧТВ в 1,7 ($P < 0,001$) свидетельствует о наличии ВА у женщин (Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М. : ГЭОТАР-МЕДИА, 2007). Фактически, наше исследование показало, что значение ВА было в 3,76 раза ($P < 0,005$) выше нормы, что указывает на наличие корреляции между ними.

Таблица 2.2

Оценка первого этапа координации свертывания крови при привычного невынашивание , $M \pm m$

| Показатели | Физиологическая беременность, 9-10 недель, n = 35 | Привычные невынашивание, 9-10 недель, n = 35 |
|----------------------------|--|---|
| Начало ВСК , сек | $148,69 \pm 3,73$ | $151,00 \pm 6,82$ |
| Завершение ВСК, сек | $205,75 \pm 4,48$ | $190,54 \pm 5,47$ |
| АЧТВ, сек | $28,26 \pm 0,15$ | $42,8 \pm 1,26^{***}$ |

Примечание: * - различия между показателями исследуемой контрольной группы и больных с АФС достоверны ($R < 0,05$), ** - $R < 0,01$ и *** - $R < 0,001$.

Показано, что значительные нарушения времени свертывания крови и частичного тромбопластинового времени связаны с гиперкоагуляцией на первом этапе коагуляционного гемостаза у привычным невынашиванием.

Для характеристики второй стадии плазменного гемостаза изучали протромбиновое время, протромбиновый индекс и МНО. Изучение протромбинового времени показало, что система гемостаза значительно смещена в сторону гиперкоагуляции у пациенток в группах женщин, у которых произошел ПНБ по отношению к контрольной группе. Так, если в

основной группе ПВ составил $16,49 \pm 0,20$ с (см. табл. 2.3), то в контрольной группе он составил $17,69 \pm 0,28$ с.

Таблица 2.3

**Оценка второй стадии свертывания крови привычным
невынашиванием, $M \pm m$**

| Показатели | Физиологическая беременность, 9-10 недель, n = 35 | Привычные невынашивание 9-10 недель, n = 35 |
|-------------------|--|--|
| ПВ, сек | $16,49 \pm 0,20$ | $17,69 \pm 0,28$ |
| ПТИ, % | $84,4 \pm 0,40$ | $96,23 \pm 1,48^*$ |
| ПО | $1,16 \pm 0,01$ | $1,20 \pm 0,01$ |
| МНО | $1,05 \pm 0,01$ | $1,25 \pm 0,05^*$ |

Примечание: * - различия между показателями исследуемой контрольной группы и больных с АФС достоверны ($R < 0,05$), ** - $R < 0,01$ и *** - $R < 0,001$.

Протромбиновый индекс рассчитывали по специальной формуле и составили $96,23 \pm 1,48\%$ в основной группе и $84,4 \pm 0,40\%$ в контрольной группе. Это указывало на наличие гиперкоагуляции у женщин с привычным невынашиванием (см. табл. 3.3).

Из таблицы видно, что международное нормализованное отношение составило $1,25 \pm 0,05$ у всех женщин, перенесших ПНБ, и $1,05 \pm 0,01$ в контрольной группе.

Изучение показателей второй стадии свертывания крови показало значительный сдвиг крови в сторону гиперкоагуляции у женщин основной группы.

Определяли уровень фибриногена, толерантность плазмы к гепарину, тромботест и тромбиновое время, характеризующие третью стадию свертывания крови. Значения фибриногена приведены в таблице 2.4.

Фибриноген является первым фактором свертывания крови, синтезируемым в печени. Исследование уровня фибриногена показало значительное повышение концентрации фибриногена, что свидетельствовало о сильном гиперкоагуляционном сдвиге (см. табл. 3.4). Содержание фибриногена в группе женщин с ПНБ составило $4334,2 \pm 148,7$ мг/мл ($R < 0,001$), в контрольной группе этот показатель составил $2677,14 \pm 28,91$ мг/л. Таким образом, исследование третьей стадии свертывания крови показало наличие выраженной гиперкоагуляции относительно контрольной группы у женщин с ПНБ.

Таблица 2.4

Количество фибриногена и Д-димера у женщин с привычным невынашиванием, $M \pm m$

| Показатели | Физиологическая беременность, 9-10 недель, n = 35 | Привычные невынашивание 9-10 недель, n = 35 |
|--------------------------|--|--|
| Фибриноген, мг/мл | 2677,14±28,91 | 4334,2±148,7*** |
| Д-димер, нг/мл | 45,09±2,94 | 577,74±44,5*** |

Примечание: * - различия между показателями исследуемой контрольной группы и больных с АФС достоверны ($R < 0,05$), ** - $R < 0,01$ и *** - $R < 0,001$.

В настоящее время одним из основных маркеров активации системы гемостаза является увеличение количества Д-димера в крови. Образование Д-димера фибрина является одним из факторов, указывающих как на его распад, так и на развитие тромбоза и имеет важное значение в диагностике ДВС-синдрома. Постепенное увеличение Д-димера в плазме крови

начинается на ранних сроках беременности и заканчивается в 3-4 раза выше нормы. Такие изменения особенно наблюдаются при преэклампсии.

Поэтому мы оценили количество Д-димера в плазме крови женщин с АФС, у которых наблюдался ПНБ. Исследование показало, что частота в этой группе женщин была в 12,81 ($R < 0,001$) раза выше, чем в контрольной группе, и составила $577,74 \pm 44,5$ нг/мл. В контрольной группе его содержание составило $45,09 \pm 2,94$ нг/мл.

Таким образом, на основании полученных результатов у женщин с ПНБ на 8-9 неделе беременности развивается гиперкоагуляционный синдром в крови вследствие наличия АФС. Это связано, на наш взгляд, с тем, что антитела образуются не только против фосфолипидов и белка b2-GP, но и против всех белков, связанных с отрицательно заряженными фосфолипидами. На сегодняшний день также было показано, что антитела к ФП присутствуют в протромбине, тромбине, протеине S, протеине C, тромбомодулине, аннексине II и аннексине V. Большинство из них обладают прокоагулянтным действием и обладают тромбогенным действием.

§2.2. Оценить эффективность прегравидарного лечения у женщин с привычным невынашиванием на основе АФС.

На следующем этапе эксперимента мы наблюдали, что женщины с АФС проходили лечение до беременности и имели последующие беременности. Для этого мы разделили женщин на 2 группы: сравнительная оценка у женщин, перенесших прегравидарные процедуры ($n = 35$) и у тех, кто не проходил (контрольная группа) ($n = 35$). При этом мы проводили обследования на двух сроках беременности: в 1-м и 3-м триместрах.

В контрольной группе женщин с синдромом АФС и привычным невынашиванием в 1-м триместре следующей беременности мы наблюдали статистически значимое $3,76$ ($R < 0,001$) повышение уровня сывороточных антикоагулянтов в сыворотке крови (см. табл. 2.5). Однако уровни IgM анти-ФЛ и IgG анти-b2-GP в сыворотке крови женщин также резко возрастали на

20 ($R < 0,001$) и 12,8 ($R < 0,001$). Полученные результаты приводят к повреждению эндотелия вследствие АФС у беременных, повышению его адгезивных свойств, развитию гиперкоагуляции, образованию тромбов в сосудах. В таких случаях возможно образование микротромбов в фетоплацентарной системе кровообращения, что повышает риск развития фетоплацентарной недостаточности и невынашивания беременности

Известно, что такие беременные находятся под постоянным медицинским наблюдением и проходят курс лечения. АФС в третьем триместре беременности у женщин, переживших плод: количество аутоАТ в сыворотке крови по отношению к антикоагулянту, фосфолипидам и b2-гликопротеинам составило 1,77 ($R < 0,01$); Наблюдалось снижение на 2,33 ($R < 0,001$) и 2,07 ($R < 0,001$). Однако, несмотря на такие положительные результаты, количество аутоАТ в вулканических антикоагулянтах, фосфолипидах и b2-гликопротеинах составило 2,12 ($R < 0,001$) в сыворотке по сравнению с физиологической беременностью; 8,61 ($R < 0,001$) и 6,19 ($R < 0,001$) сохранились. Это свидетельствует о возникновении микротромбоза в фетоплацентарной системе и высоком риске осложнений беременности.

Таблица 2.5

Влияние прегравидарного лечения на показатели антифосфолипидного синдрома у женщин с АФС, $M \pm m$

| Группы | ВА, условная единица | IgM анти-ФЛ, U/ml | IgG анти-β2-ГП |
|--|--------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Физиологическая беременность | 0,50+0,04 | 1,17+0,11 | 1,33+0,14 |
| Группа женщин, родивших без прегравидарной подготовки, срок гестации | | | |
| 1-й триместр | 1,88+0,06 ^а | 23,43+0,99 ^а | 17,00+0,75 ^а |
| 3-й триместр | 1,06+0,07 ^{а,б} | 10,07+0,68 ^{а,б} | 8,23+1,13 ^{а,б} |

| Группа женщин, родивших с прегравидарной подготовкой, срок гестации | | | |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 1-й триместр | 1,37+0,06 ^{а,в} | 14,49+0,80 ^{а,в} | 13,27+0,97 ^{а,в} |
| 3-й триместр | 0,87+0,04 ^{а,б,в} | 6,99+0,39 ^{а,б,в} | 5,23+0,78 ^{а,б,в} |

Примечание: а - различия между показателями физиологической беременности и беременностей с АФС достоверны ($R < 0,05$), б - различия между показателями 1-го и 3-го триместров достоверны ($R < 0,05$) $< 0,05$

Наблюдение за женщинами с синдромом АФС и ПНБ и предоставление им необходимого лечения привело к плавному переходу к последующим беременностям. В частности, в этой группе в 1-м триместре следующей беременности нами установлено, что количество аутоАТ в сыворотке крови антикоагулянта, фосфолипидов и β 2-гликопротеинов в сыворотке статистически значимо в контрольной группе беременных (1,3); Мы наблюдали снижение в 1,62 ($P < 0,05$) и 1,28 ($P < 0,05$) раза (см. Таблицу 3.5). При этом частота те показатели которая беременность протекает физиологический 2,74 ($P < 0,001$), 12,38 ($P < 0,001$) и 9,98 ($P < 0,001$) остались на прежнем уровне. Результаты показали уменьшение числа критериев АФС и уменьшение фактора риска у женщин, проходящих предварительное лечение.

Показатели АФС в этой группе женщин к 3 триместру беременности: количество аутоАТ в сыворотке крови относительно волчаночных антикоагулянтов, фосфолипидов и β 2-гликопротеинов достоверно по сравнению с предыдущим сроком 1,57 ($R < 0,01$); Наблюдалось снижение на 2,07 ($R < 0,001$) и 2,54 ($R < 0,001$). Эти значения составили 1,22 ($R < 0,05$) по отношению к контрольной группе; 1,44 ($R < 0,05$) и 1,57 ($R < 0,05$). Однако количество аутоАТ в волчаночных антикоагулянтах, фосфолипидах и β 2-гликопротеинах было 1,74 ($R < 0,01$) в сыворотке по сравнению с физиологической беременностью; 5,97 ($R < 0,001$) и 3,93 ($R < 0,001$) сохранились. Это указывает на определенный риск развития микротромбоза в фетоплацентарной системе.

Таким образом, было показано, что прегравидарное лечение у женщин с АФС снижает количество аутоАТ в сыворотке по сравнению с волчаночными антикоагулянтами, фосфолипидами и b2-гликопротеинами, тем самым предотвращая риск тромбоза. Доказательством этого является то, что в этих случаях беременность закончилась естественными родами.

Как отмечалось выше, коагуляционный гемостаз изучен на всех трех стадиях свертывания крови. 1 стадия свертывания крови: время свертывания крови и активное частичное тромбопластиновое время; 2 стадия свертывания крови: протромбиновое время, протромбиновый индекс и международное нормализованное отношение; 3 стадия свертывания крови: количество фибриногена.

Исследования показали, что у женщин, не проходивших лечение до беременности, время начала ВСК в 1 триместре беременности не отличалось от нормы, но время его окончания было статистически значимо ниже, чем у женщин с физиологической беременностью, и составило $190,71 \pm 5,49$ с ($204,31 \pm$ при физиологической беременности) $3,44$ с) (см. табл. 2.6). Следует отметить, что время, затрачиваемое на свертывание крови, у беременных этой группы было в 1,5 ($R < 0,05$) короче, что свидетельствует о более высоком риске тромбообразования у женщин.

Таблица 2.6

Оценка первой стадии свертывания крови при привычном невынашивании, $M \pm m$

| Группы | Начало ВСК, сек | Завершение ВСК, сек | АЧТВ, сек |
|--|------------------------|----------------------------|-------------------------|
| Физиологическая беременность | 148,51+3,69 | 204,31+3,44 | 28,26+0,15 |
| Группа женщин, родивших без прегравидарной подготовки, срок гестации | | | |
| 1-й триместр | 153,00+6,75 | 190,71+5,49 | 42,80+1,26 ^a |

| | | | |
|---|----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| 3-й триместр | 144,97+4,31 | 194,60+3,88 | 28,94+0,56 ^б |
| Группа женщин, родивших с прегравидарной подготовкой, срок гестации | | | |
| 1-й триместр | 124,23+3,28 ^{а,в} | 177,86+3,77 ^{а,в} | 33,17+1,10 ^{а,в} |
| 3-й триместр | 151,57+4,11 ^б | 202,06+4,04 ^б | 28,08+0,23 ^б |

Примечание: а - различия между показателями физиологической беременности и беременностей с АФС достоверны ($R < 0,05$), б - различия между показателями 1-го и 3-го триместров достоверны ($R < 0,05$).

В этой группе женщин время свертывания крови несколько улучшилось к 3 триместру беременности по сравнению с предыдущим триместром. Это, на наш взгляд, может быть связано с лечебными процедурами, проводимыми беременным женщинам. Однако общее время свертывания крови сохранялось в 1,13 ($R < 0,05$) короче. Доказательством этого является изменение индикатора АЧТВ. В частности, этот показатель статистически увеличился в 1,51 ($R < 0,01$) раза в 1-м триместре по сравнению с нормой, снизился в 1,48 ($R < 0,01$) в 3-м триместре беременности и не отличался от группы физиологической беременности. Полученные результаты свидетельствуют об активации первого этапа коагуляционного гемостаза у данной группы женщин в I триместре беременности и высоком риске развития гиперкоагуляции. Из литературы известно, что при АФС наблюдается пролонгация интервала АЧТВ, в то время как в нашем исследовании наблюдалось резкое увеличение ВА и других показателей АФС.

Проведение прегравидарного лечения у женщин, перенесших выкидыш на фоне АФС, приводило к нормализации времени свертывания крови, причем особенно положительные результаты наблюдались в 3 триместре беременности. Время свертывания крови в 1-м триместре было статистически значимо больше, чем у женщин, не проходивших подготовку перед беременностью, и достоверно не отличалось от таковых в контрольной группе. Однако следует отметить, что показатель АЧТВ статистически значимо снизился в 1,29 ($R < 0,05$) раза по сравнению с нелеченой группой за

счет предшествующего лечения в этой группе женщин, но оставался в 1,17 ($R < 0,05$) раза выше нормы и 33.17 ± 1.10 сек. К 3 триместру беременности показатели ВСК и АЧТВ не различались между двумя группами и были близки к норме.

Анализ показателей второго этапа плазменного гемостаза при исследовании протромбинового времени резких изменений во всех группах и периодах не выявлено (см. табл. 3.7). Частичное увеличение протромбинового индекса и МНО наблюдалось также в 1-м триместре беременности в группе без прегравидарного лечения. Это показало склонность женщин к гиперкоагуляции. В 3-м триместре беременности эти показатели несколько снижаются и приближаются к показателям физиологической группы беременности.

Таблица 2.7

**Оценка второй стадии свертывания крови при привычном
невынашивание, $M \pm m$**

| Показатели | ПВ, сек | ПТИ, % | ПО | МНО |
|---|----------------|-------------------------|--------------------------|------------------------|
| Физиологическая беременность | 16,49±0,20 | 84,40±0,40 | 1,13±0,01 | 1,06±0,01 |
| Группа женщин, родивших без прегравидарной подготовки, срок гестации | | | | |
| 1-й триместр | 17,69±0,28 | 96,23±1,49 ^а | 1,20±0,02 | 1,25±0,05 ^а |
| 3-й триместр | 17,34±0,22 | 87,30±0,85 | 1,62±0,48 ^{а,б} | 1,16±0,03 |
| Группа женщин, родивших с прегравидарной подготовкой, срок гестации | | | | |
| 1-й триместр | 17,86±0,17 | 92,31±1,36 | 1,18±0,01 | 1,15±0,03 |
| 3-й триместр | 16,71±0,24 | 86,62±0,35 | 1,60±0,48 ^{а,б} | 1,11±0,03 |

Примечание: а - различия между показателями физиологической беременности и беременностей с АФС достоверны ($R < 0,05$), б - различия между показателями 1-го и 3-го триместров достоверны ($R < 0,05$).

Однако мы также определяли количество фибриногена, что представляет собой 3-ю стадию коагуляционного гемостаза. Увеличение в 1,62 ($R < 0,01$) наблюдалось в I сроке беременности у женщин, не получавших прегравидарное лечение, что свидетельствует об активации коагуляционного гемостаза (см. табл. 3.8). В 3-м триместре беременности его количество статистически значимо уменьшилось в 1,3 раза ($R < 0,05$) по сравнению с предыдущим периодом, но все же оставалось в 1,25 ($R < 0,05$) выше, чем в группе физиологической беременности. По нашему мнению, такие изменения могут быть связаны с лечением, проводимым во время беременности.

В группе женщин, получавших лечение до беременности, частота физиологической беременности была статистически на 1,43 ($R < 0,01$) выше, чем в группе физиологической беременности в 1-м триместре, но была статистически на 1,13 ($R < 0,05$) ниже, чем в предродовой период. -группа беременных. В этой группе женщин к 3 триместру беременности этот показатель был еще на 1,2 ($R < 0,05$) ниже, чем в предыдущем периоде, но оставался на 1,2 ($R < 0,05$) выше нормы. Полученные результаты соответствовали диагностическим критериям АФС. Это означает, что риск гиперкоагуляционного синдрома у женщин сохраняется за счет АФС.

Таблица 2.8

Количество фибриногена и Д-димера у женщин с привычным невынашиванием $M \pm m$

| Показатели | Фибриноген, мг/мл | Д-димер, нг/мл |
|--|------------------------------|-----------------------------|
| Физиологическая беременность | 2677,14+28,90 | 41,94+1,81 |
| Группа женщин, родивших без прегравидарной подготовки, срок гестации | | |
| 1-й триместр | 4334,17+148,70 ^а | 642,86+38,98 ^а |
| 3-й триместр | 3344,97+68,07 ^{а,б} | 176,78+18,51 ^{а,б} |

| Группа женщин, родивших с прегравидарной подготовкой, срок гестации | | |
|---|----------------------------|-------------------------------|
| 1-й триместр | 3834,11+84,99 ^a | 171,81+15,14 ^{a,b} |
| 3-й триместр | 3204,57+61,54 ^a | 264,86+26,52 ^{a,b,b} |

Примечание: а - различия между показателями физиологической беременности и беременностей с АФС достоверны ($R < 0,05$), б - различия между показателями 1-го и 3-го триместров достоверны ($R < 0,05$).

Из литературы известно, что Д-димеры образуются при распаде фибриновых волокон. Увеличение их количества в крови свидетельствует об ускорении фибринолиза. По мнению ученых, увеличение его количества свидетельствует об активации системы гемостаза, так как этот показатель свидетельствует не только об образовании фибрина, но и о его распаде. Имея это в виду, мы определили его количество у женщин, у которых был бы ПНБ из-за АФС.

В исследовании наблюдалось увеличение уровня D-димера на 15,33 ($R < 0,001$) в 1-м триместре беременности у женщин, не получавших лечения до беременности (см. Таблицу 2.8). К 3 триместру его уровень снизился в 3,64 ($R < 0,001$) раза по сравнению с предыдущим периодом, но оставался в 4,21 ($R < 0,001$) раза выше нормы. Это указывает на то, что риск гиперкоагуляции сохраняется у женщин.

У женщин с АФС количество D-димеров в I триместре беременности было на 2,43 ($R < 0,001$) ниже, чем в группе без прегравидарной подготовки. Был на 6,31 ($R < 0,001$) выше, чем в группе физиологической беременности. К 3 триместру беременности количество D-димеров уменьшилось и уменьшилось в 1,54 ($R < 0,01$) раза по сравнению с предыдущим периодом, что не отличалось от показателей женщин, родивших без предбеременной подготовки. Это было на 4,1 ($R < 0,001$) выше, чем в группе физиологической беременности.

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать следующий вывод. Для снижения риска обычного невынашивания беременности, развившегося на почве АФС, целесообразно проведение

прегравидарных лечебных процедур у женщин. Прегравидарная подготовка таких женщин, по-видимому, снижает количество критериев АФС (количество аутоАТ на фоне волчаночных антикоагулянтов, фосфолипидов и b2-гликопротеинов) в сыворотке крови и предотвращает риск тромбообразования. В то же время коагуляция предотвращает гиперкоагуляцию на всех этапах гемостаза, уменьшает развитие тромбоза в фетоплацентарной системе. Однако полностью эти фигуры не восстановлены. Это требует от таких женщин постоянного наблюдения, динамического контроля критериев АФС и коагуляционного гемостаза, проведения лечебных мероприятий. Доказательством этого является то, что в этих случаях беременность заканчивается естественными родами.

§2.3 .Оценка фетоплацентарной гемодинамики у беременных с первичным невынашиванием по данным АФС

Физиологическое течение беременности требует выявления факторов, угрожающих развитию плода, их устранения и при необходимости лечения. Известно, что АФС приводит к нормальному невынашиванию беременности у женщин. Поэтому прегравидарная подготовка у таких женщин может иметь положительный результат. Ультразвуковая доплерометрия важна в мониторинге осложнений беременности. Эти тесты дают информацию о гемодинамике в маточной и плацентарно-плодовой системах, а также позволяют прогнозировать риск развития осложнений. Из литературы известно, что доплерометрия необходима на определенных сроках беременности. В частности, ведение беременности в 11-13,6 недель свидетельствует о риске ее течения и развития осложнений. Эти недели в основном показывают состояние гемодинамики правой и левой артерий матки. Допплерометрия, выполненная в 20-24 недели беременности, показывает состояние маточно-плацентарного и плацентарно-плодового регионарного кровотока. В этот период риски и

осложнения могут быть выявлены у матери и плода. Однако можно следить за уровнем структурно-функциональных изменений в плаценте и за развитием плода. Допплерометрия на 30-34 неделе беременности может дать информацию о том, чем закончится беременность, например, преждевременными родами или рождением плохо развитого плода.

На основании вышеизложенного нами была проведена УЗ-доплерометрия в эти 3 периода. Анализ доплерометрических показателей маточных артерий в 11-13,6 нед гестации показал, что изменения гемодинамики наблюдались преимущественно в правой маточной артерии (см. табл. 3.9). В частности, систоло-диастолический отношение статистически значимый $6,51 \pm 0,08$ ($R < 0,05$) в правой маточной артерии у нелеченых женщин приводил к повышению индекса резистентности до $0,92 \pm 0,01$ ($R < 0,01$). Такие изменения, наблюдаемые в маточных артериях, свидетельствуют о наличии нарушений маточно-плацентарной гемодинамики беременных. Это, на наш взгляд, свидетельствует о наличии изменений внутреннего слоя сосудов маточно-плацентарного бассейна и дисфункциональных изменениях эндотелия, риске развития тромбозов в плацентарных сосудах.

Таблица 2.9

Допплерометрические показатели маточных артерий в 11-14 недель гестации, $M \pm m$

| Группы | Правая маточная артерия | | Левая маточная артерия | |
|------------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|-----------------|
| | СДО | ИР | СДО | ИР |
| Физиологическая беременность | $5,12 \pm 0,11$ | $0,72 \pm 0,01$ | $5,15 \pm 0,11$ | $0,71 \pm 0,01$ |
| Прегравидарная подготовка | $5,51 \pm 0,09^{a,b}$ | $0,78 \pm 0,001^{a,b}$ | $5,13 \pm 0,06$ | $0,68 \pm 0,01$ |

| | | | | |
|-------------------------------------|------------------------|------------------------|-----------|-----------|
| Без прегравидарной подготовки | 6,51+0,08 ^a | 0,92+0,01 ^a | 5,15+0,01 | 0,71+0,06 |
|-------------------------------------|------------------------|------------------------|-----------|-----------|

Примечание: а - различия между показателями физиологической беременности и беременностей с АФС достоверны ($R < 0,05$), б - различия между показателями 1-го и 3-го триместров достоверны ($R < 0,05$) $< 0,05$).

Следует отметить, что комплексное лечение проводилось беременным с повышением СДО и ИР в маточных артериях. Из гормональных препаратов им назначали дюфастон, антикоагулянты железа, из микроэлементов магний В6 форте, из желчевыводящих средств хофитол, из антикоагулянтов - клексан 0,4 мг перорально, и назначали такое лечение в течение 10-14 дней. Несмотря на проводимое лечение, гемодинамические сдвиги в этой группе беременных нарастали, в сроке 12-13 недель у 6 женщин наблюдался аборт, у 4 женщин выявлен замерший плод. Полученные результаты показали, что данные критерии АФС сохраняли высокие значения критериев и показатели гемостаза были высокими. По нашему мнению, персистенция таких факторов риска может привести к фетоплацентарной недостаточности и привычному невынашиванию и замиранию плода.

УЗ-доплерометрия в сроке 11-13,6 нед гестации в группе женщин, получавших лечение до беременности, показала статистически значимое 1,2 ($R < 0,05$) и 1,18 ($R < 0,05$) СДО и ИР в правой маточной артерии, уменьшилось до 5,51. + 0,09 и 0,78 + 0,001 соответственно. Эти значения были несколько выше нормы (5,12+0,11 и 0,72+0,01 при физиологической беременности).

Следует отметить, что вышеуказанные процедуры проводились женщинам с гемодинамическими нарушениями. Несмотря на проводимое лечение гемодинамические сдвиги у этой группы

беременных нарастают в 12-13 недель 6 у женщины наблюдался аборт, 4 у женщины определялся замерший плод. С профилактической целью женщинам с нормальными гемодинамическими и гемостатическими показателями рекомендован прием витаминно-Е-микронутриентного комплекса «Элевит пренатал» и аспирин по 75 мг 1 раз в сутки.

Мы также сделали скрининговые тесты УТ на этих неделях. В частности, мы исследовали традиционный плод, сопоставляя его показатели с гестационным возрастом, размерами и расположением желтого тела, расположением и толщиной хориона, размерами, состоянием миометрия. На их основе выражали состояние развития плода.

Известно, что по мере развития плода совершенствуется и маточно-кровеносная система. На 20-24 неделе беременности также можно проверить кровоток органов плода. Динамические исследования маточно-плацентарной и плацентарно-плодовой системы кровообращения позволяют прогнозировать наблюдаемые изменения у плода и его развитие.

С учетом этого нами было проведено доплерометрическое исследование кровотока в маточных, пупочных и плодных артериях среднего мозга (см. табл. 2.10). Исследования показали увеличение SDO и IR в артериях матки, пуповины и плода среднего мозга на 20-24 неделе гестации у женщин, беременных без прегравидарной подготовки.

Это было более выражено в маточных артериях и, на наш взгляд, может быть связано с последствиями АФС. Такие изменения могут привести к образованию микротромбов в сосудах, нарушающих кровоток. Действительно, у этой группы женщин была предрасположенность к гиперкоагуляции в системе гемостаза. Это приводит к тому, что плод не получает достаточного количества

кислорода и питательных веществ, оставляя всех позади в своем развитии.

СДО и ИР в артериях матки, пуповины и среднего мозга плода на сроке 20–24 нед гестации у женщин, получавших прегравидарную терапию, были несколько ниже, чем в нелеченой группе, и ближе к норме. Это может быть связано со снижением АФС в сыворотке крови женщин и нормализацией гемостаза.

Таблица 2.10

Показатели регионарного маточного и плацентарно-плодового регионарного кровотока на разных сроках беременности, $M \pm m$

| артерии | прегравидарная подготовка | | без прегравидарной подготовки | |
|--------------|---------------------------|------------|-------------------------------|------------------------|
| | СДО | ИР | СДО | ИР |
| 20-24 недели | | | | |
| Матка | 2,57+0,03 | 0,49+0,02 | 2,63+0,02 | 0,54+0,01 |
| Пуповина | 2,36+0,02 | 0,57+0,02 | 2,44+0,01 | 0,58+0,01 |
| Средний мозг | 2,30+0,02 | 0,40+0,01 | 2,38+0,02 | 0,44+0,01 |
| 28-32 недели | | | | |
| Матка | 2,59+0,01 | 0,49+0,01 | 2,65+0,03 | 0,65+0,01 ^a |
| Пуповина | 2,35+0,02 | 0,57+0,001 | 2,48+0,01 ^a | 0,63+0,01 ^a |
| Средний мозг | 2,32+0,04 | 0,42+0,001 | 2,39+0,01 | 0,43+0,01 |

Примечание: а - различия между показателями физиологической беременности и беременностей с АФС достоверны ($R < 0,05$), б - различия между показателями 1-го и 3-го триместров достоверны ($R < 0,05$) < 0,05).

Последующие исследования подтвердили эту точку зрения. Действительно, в 28–32 нед гестации в нетренированной группе наблюдалось увеличение СДО и ИР в маточных, пупочных и плодных

артериях среднего мозга, особенно в маточных и пупочных артериях. В этих артериях наблюдалось увеличение индекса резистентности.

В частности, в маточной артерии СДО и ИР увеличились на 3,1 и 10,2% ($R < 0,05$), в артерии пуповины — на 3,9 и 7,0% ($R < 0,05$), в средней мозговой артерии — на 3,9 и 7%, в средней мозговой артерии — на 4,7. % ($R < 0,05$). Следует отметить, что у женщин с фетоплацентарной дисфункцией впервые выявлено статистически значимое увеличение индекса резистентности в маточной артерии, тогда как в пупочной и средней артериях выявлена только тенденция к увеличению. Это, на наш взгляд, свидетельствует о том, что в фетоплацентарной системе происходят изменения структурно-функциональной системы и существует риск преждевременных родов. Фактически преждевременные роды наблюдались у ...% женщин этой группы.

У женщин с АФС и традиционным невынашиванием беременности СДО и ИР в маточных, пупочных и среднем мозговых артериях статистически значимо снижались, как и в группе нетренированных женщин, и не отличались от нормы. Все показатели показали тенденцию к увеличению по сравнению с предыдущим периодом. Результаты соответствовали изменениям биохимических и гемостазиологических показателей, а также свидетельствовали о положительном эффекте лечения. Фактически риска преждевременных родов в этой группе беременных женщин не наблюдалось.

В 16-18 нед гестации проводили плацентометрию и фетометрию методом УЗТ для наблюдения за плацентарным статусом и развитием плода. Полученные результаты представлены в таблице 2.11. Полученные результаты свидетельствовали об уменьшении толщины плаценты у беременных, не проходивших дородовую подготовку. Это указывает на риск развития фетоплацентарной недостаточности. Толщина плаценты не отличалась от физиологических показателей у

беременных, прошедших прегравидарную подготовку. Это означает, что прегравидарное лечение женщин с АФС и плановым абортom может предотвратить развитие фетоплацентарной недостаточности.

Мы также проанализировали фетометрические параметры (см. табл. 3.11). В результате исследования установлено, что бипариетальный размер головки плода в 16–18 нед гестации у женщин без предбеременной подготовки был статистически на 1,14 ($R < 0,05$) ниже, чем в группе с физиологической беременностью. При этом рост плода был меньше на 1,24 ($R < 0,01$), а окружность живота — на 1,05 ($R < 0,05$). Такие изменения были особенно выражены у женщин с выраженным АФС и коагуляционным гемостазом и соответствовали снижению плацентометрии. Результаты показывают, что рост и развитие плода отстают из-за фетоплацентарной недостаточности.

Таблица 2.11

Показатели фетометрии и плацентометрии в 16-18 недель беременности

Примечание: а - различия между показателями физиологической беременности и

| Показатели | Физиологическая беременность, n=35 | Прегравидарная подготовка, n=35 | Без прегравидарной подготовки, n=25 |
|-----------------------------|------------------------------------|---------------------------------|---|
| Головка плода БПР, мм | 42 (36-43) | 40 (36-41) ^б | 37 (33-40) ^а |
| Рост плода, см | 14,2 | 13,8 ^б | 11,5 ^а |
| Окружность живота плода, мм | 124 (104-144) | 122 (103-141) | 118 ^а (99-132) ^а |
| Толщина плаценты, мм | 20,12 (23,68-27,15) | 20,06 (22,70-26,88) | 19,01 ^а (20,66-24,78) |

беременностей с АФС достоверны ($R < 0,05$), б - различия между показателями групп с прегравидарной подготовкой и без нее достоверны ($R < 0,05$).

Прегравидарное лечение женщин с АФС и ПНБ оказало положительное влияние на фетоплацентарную функцию. В частности, оборот головы плода увеличился в 1,08 ($R < 0,05$) раза по сравнению с группой без лечения и приблизился к норме. Однако рост плода был в 1,2 ($R < 0,05$) раза больше, а окружность живота — в 1,4 ($R < 0,05$). Все показатели были близки к показателям группы физиологически поздних сроков беременности.

Исходя из полученных результатов, плацентометрические и фетометрические данные, полученные на основании УЗ-обследований, являются основными критериями прогнозирования задержки роста плода. На их основании можно рекомендовать лечение беременным. Степень изменения фетометрических показателей напрямую связана с результатами плацентометрии.

Морфологическое исследование плаценты 15 неподготовленных беременных с риском условного невынашивания беременности, развившейся на почве АФС, показало замедление компенсаторно-приспособительных процессов в центральных и периферических отделах плаценты. В плаценте наблюдали зоны инфаркта и их фиброз, в них выявляли гиповаскуляризацию ворсин и кальцинаты. Такие изменения в плаценте, по нашему мнению, приводят к ее раннему повреждению из-за высокого количества антител к фосфолипидам и б-гликопротеинам и высокого количества вулканического антикоагулянта. Активация коагуляционного гемостаза приводит к образованию тромбов в маточно-плацентарных и плацентарно-плодовых сосудах микроциркуляторного русла. Все это приводит к тканевой гипоксии и задержке развития плода.

Предгравидарная подготовка таких женщин имеет положительный эффект и препятствует вышеуказанным изменениям.

Фактически, свидетельством этого была обнаружена задержка развития плода у 8 из группы беременных, не получавших прегравидарную подготовку, а у 3 из женщин, получавших прегравидарное лечение, синдром наблюдался.

Такие женщины поступали в отделение патологии беременности Бухарского областного перинатального центра, где им проводилось комплексное лечение. Лечение направлено на преодоление: -коррекции гемодинамических изменений, -улучшения реологических свойств крови, -лечения фетоплацентарной недостаточности, -лечения анемии. Лечение: антикоагулянты длительного действия - клексан 0,4 подкожно 1 раз, магний В6-форте по 1 таблетке 3 раза, кальций-Д3 никомед по 1 таблетке 3 раза, гафитол по 1 капсуле 3 раза в день, а также препараты железа и выше. указанными методами, и оценивалась его эффективность.

Увеличение доплерометрических показателей наблюдалось в 3 из 8 беременностей без предродовой подготовки. Особенно в пупочной и средней артериях индекс резистентности увеличился на 25-30% по сравнению с исходными значениями. Такие изменения усугубляли клинические признаки аборта, а также гипоксию плода, в связи с чем женщин переводили в родильное отделение. У остальных 5 беременных, не получавших прегравидарное лечение, и 3, получавших прегравидарное лечение, наблюдалось улучшение кровотока в плодоплацентарных артериях, нормализовались показатели гемостаза. Плацентометрические и фетометрические показатели увеличивались в зависимости от гестационного возраста.

При УЗ-обследовании беременных в сроке гестации 32-34 нед выявлены нарушения кровообращения в фетоплацентарной системе в 6 нелеченых и 2 леченых группах. В основном это характеризовалось снижением показателя SDO. Мы наблюдали увеличение кровотока в средней артерии плода, но не резкое изменение кровотока в маточно-

плацентарных и плацентарно-плодовых сосудах. По нашему мнению, усиление мозгового кровообращения плода является компенсаторной реакцией, свидетельствующей об ухудшении состояния плода. То есть изменения маточно-плацентарного кровообращения имеют существенное значение при нарушениях кровообращения в плацентарно-плодовом бассейне.

Нарушение кровотока в вышеперечисленных бассейнах привело к структурно-морфологическим изменениям плаценты. В частности, методом плацентометрии определяли ее уменьшение в массе и объеме. Хотя выявлено множество искривлений в плаценте, перекрут плодных оболочек, очаги различного вида на поверхности, изменения фетометрических показателей не выявлено. Все это указывает на то, что спутник является зрелым уровнем 2. Такие изменения были выявлены у 7 женщин, принимавших прегравидар. Для профилактики рекомендовали антиагреганты, правильное питание, 2-х часовые прогулки на свежем воздухе. В остальных беременностях выявлена отслойка плаценты в соответствии со сроком гестации.

У 5 беременных, не получавших прегравидарное лечение, выявлено 3-я стадия созревания плаценты в 32-33 недели гестации, хотя такое созревание наблюдается в 38-39 недель. Истончение бляшки, в которой выявлены многочисленные инфаркты и очаги обызвествления, признаки хронической плацентарной недостаточности. Такие изменения приводили к гипоксии плода и гипотрофии. Это свидетельствовало о клинических признаках преждевременных родов у женщин, которые были срочно госпитализированы в родильное отделение перинатального центра и которым была проведена операция по сохранению плода. Такие изменения привели к преждевременным родам у них.

Таким образом, полученные результаты показывают, что резкое увеличение количества аутоантител у женщин с синдромом АФС

приводит к возникновению специфического аутоиммунного состояния во время гестации. Развивающаяся при этом состоянии тромбофилия постепенно поражает плаценту, приводя к плацентарной недостаточности.

У женщин с АФС побочные эффекты аутоантител на 4-14 неделе беременности приводят к имплантации и отслойке плаценты. Эти процессы напрямую связаны с плацентарным кровотоком. При АФС воздействие аутоантител на сроке 20–24 недели беременности замедляет созревание плаценты, что, в свою очередь, задерживает рост и развитие плода. В 32-34 недели беременности истончение плаценты и ее похудание приводят к ее быстрому старению за счет структурно-функциональных изменений в ней, что еще более усугубляет фетоплацентарную недостаточность, задерживает рост и развитие плода.

Следует отметить, что нарушение кровотока в маточных артериях не всегда приводит к нарушению пупочной гемодинамики, поскольку материнские и плацентарные кровеносные сосуды анатомически разделены. Сохранение нормального сопротивления кровотоку в артериях пуповины при наличии гемодинамических нарушений в маточных артериях не свидетельствует об отсутствии структурно-функциональных ранних изменений в плаценте и задержке развития плода. Именно спазм сосудов приводит к изменению гемодинамики. Развитие гиперкоагуляции у женщин с АФС приводит к изменению кровотока во всех сосудах сосудистой системы.

Комплексные клинико-лабораторные исследования у женщин с АФС позволяют определить основу гемодинамических изменений в маточных артериях и установить критерии их ранней диагностики, а также раннего начала этиопатогенетического лечения. Полученные результаты свидетельствуют о том, что изменения, обусловленные гиперкоагуляцией, обусловлены развитием плацентарной

недостаточности. Сильные структурно-функциональные нарушения в сосудистой системе мать-плод непосредственно приводят к преждевременным родам с ПНБ

Поэтому комплексное исследование процессов свертывания крови с показателями сосудистой системы матери и плода позволяет прогнозировать течение беременности. На наш взгляд, регулярный контроль показателей коагуляционного гемостаза и доплерометрические исследования у женщин с АФС с ранних сроков гестации важны для оценки эффективности предбеременной подготовки, прогнозирования беременности, а также своевременного лечения и профилактики.

§2.4. Показатели системы гемостаза, АФА и параметров регионарного МП кровотока в динамике лечения, оценка эффективности догестационной терапии.

Для прогнозирования осложнений беременности и ее возможных исходов должно быть четкое представление о функционировании системы гемостаза при наличии АФА в сопоставлении с морфофункциональными изменениями в плаценте и особенно нарушений инвазии трофобласта в ранних сроках гестации.

Несмотря на разнообразие факторов, являющихся причиной первичной плацентарной недостаточности, в основе этих нарушений лежит изменения системе гемостаза и маточно-плацентарного кровотока. Контроль показателей Д- димера в крови имел прогностическую ценность у женщин с ОАА по не вынашиванию, так как по ее параметрам имеется возможность определять процесс образования и распада фибрин образования и фибринолиза. Повышение концентрации – димера выше 500 нг\мл может предсказать о высоком риске развития тромботических осложнений и желательно ее определять вне беременности для выбора тактики догестационной подготовки пациенток с ОАА.

Терапевтические мероприятия начатие по профилактике и лечению морфофункциональных нарушений плаценты после ее формирования, не всегда бывает эффективным, диагностика и предгравидарная подготовка и лечение АФС в настоящее время является сложной мультидисциплинарной проблемой для снижения неблагоприятных исходов беременности – репродуктивных потерь.

По данным наших исследований в основной I- группе 35-женщинам была проведена предгравидарная подготовка до наступления гестации, которые состояли на диспансерном учете по поводу привычного невынашивания. У женщин с АФС на протяжении 2-3 менструальных циклов медикаментозное лечение проводили с целью нормализации системы гемостаза до зачатия для того, чтобы предупредить образование микротромбозов в эндометрии и тем самым обеспечить полноценную инвазию трофобластов. Назначали медикаментозные препараты в зависимости от наличия или отсутствия АФА и ВА. При умеренном уровне АФА (-16,32±0,8) 17 пациенткам мы ограничивались назначением ацетилсалициловой кислоты по 75 мг\сут, который был отменен после установления факта беременности путем проведения теста на беременность и УЗИ. В последующем ацетилсалициловую кислоту заменяли на курантил в дозе 50-75 мг\сут. У 20 -пациенток был выявлен высокий АФА (27,44±1,0) ацетилсалициловая кислота была применена по 75мг\сут и дополнительно было назначено клексан 0,4 мг подкожно 1 раз в сутки. Кроме того в комплексную терапию были включены фолиевая кислота 0,4 мг\сут, хофитол по 1 кап 3 раза в день и витамин Е 400 мг \сут. Эффективность лечения оценивалась лабораторным контролем показателей : Д-димера, АФА, тромбоциты крови, анализ мочи с целью своевременной выявления гематурии.

Лечение беременных с АФС в период беременности представляла нам некоторые сложные проблемы, так как антикоагулянты практически не проникают через плаценту, а антиагреганты мало влияют на плазменный

гемостаз. В связи с чем, антикоагулянтную терапию мы проводили у беременных с АФС в основном низкомолекулярным гепарином- клексан . 35- беременным которые проходили предгестационную подготовку мы продолжили начатую терапию с отменой аспирина и заменой ее курантилом. Курантил уменьшает периферическое сопротивление сосудов, расширяя артериол и капилляры, улучшает микроциркуляцию, предупреждает артериальный тромбоз и нормализует венозный отток. Мы ее назначали на фоне применения клексана по 25 мг 3 раза в сутки курсами по 3-4 недели. Вышеуказанная схема лечения в период гестации была нами начата и у 35- беременных, которым не была проведена догестационная терапия. Низкомолекулярный гепарин была назначена с момента наступления беременности ежедневно в непрерывном режиме под контролем АЧТВ, фибриногена, ПТИ и Д- димера.

- Беременным с нормальным уровнем изучаемых нами показателей клексан назначали по 0,2 мл п\к с массой тела до 70 кг, пациенткам с массой тела более 70 кг – 0,4 мл п\к.
- * Беременным с повышенными показателями фибриногена и Д- димера и \ или тромбозами в анамнезе дозу увеличивали до 0,6 или 0,8 мл п\к.

Учитывая длительность применения НМГ, пациенткам с АФС проводили профилактику остеопороза путем назначения препаратов СА в суточной дозе 1000-1500 и витамина Д3 по 500 МЕ от 14-21 день в критические сроки гестации.

Препараты прогестерона применяли при выраженных признаках угрозы прерывания беременности на фоне дефицита прогестерона . нами был применен дюфастон по 20 мг в сутки или утражестон по 200-400 мг в сутки внутрь или интравагинально. Указанную терапию проводили под контролем мониторинга показателей, доплерометрии маточной и плацентарного кровотока, АФА и гемостазиограммы.

После каждого курса лечения наблюдали значительное улучшение в состоянии ФПК в виде снижения патологических изменений в плаценте и нормализации развития плода, что было подтверждено данными УЗИ, доплерометрического исследования.

Так, во втором триместре после курса терапии отмечалось уменьшение частоты встречаемости нарушений кровотока ФПС на 30%, а в третьем триместре – на 25 %, состояние плода улучшалось в 2,7 раз.

Как было изложено выше, тактика ведения женщин с ПН основывалась на порядке оказания акушерско-гинекологической помощи, предусмотренном действующими приказами МЗ РУЗ и стандартами, принятыми медицинскими учреждениями.

Оценивая характер течения настоящей беременности в сравнительном аспекте, следует отметить, что начало ее осложнилось развитием раннего токсикоза у 20,5% пациенток, а у женщин которые приступили к беременности без догестационной подготовки данная патология выявлено у - 24,5 %. У всех женщин основной группы он протекал в легкой форме и не требовал госпитализации.

В 1-й группе женщин, принимавших участие в исследовании, анемия составила 42,8%, а во 2-й группе - 57,2%. В физиологически развитой группе женщин беременность наступила у 22,8%. Также 5 (14%) и 6 (16%) женщин 1-й группы были госпитализированы с риском преждевременных родов.

А во II группе женщин, которые не проходили предгестационную подготовку эти патологии встречали значительно чаще, так как анемия нарастала и были зафиксированы ее более тяжелые формы у 3,4 %, преэклампсия было диагностировано 2,7% , а 2% женщин были госпитализированы по поводу досрочного развития родовой деятельности, 3% развилась ПОНРП в связи с чем, они нуждались срочной госпитализации и экстренному родоразрешению оперативным путем по абсолютным показаниям.

Одним из основных позиций в третьем триместре гестации оказались плацентарные нарушения, характеризующиеся преждевременным старением плаценты и нарушением ее кровотока, определяемые ультразвуковыми методами- они были зарегистрированы у -32 % пациенток второй- группы и – 8,6% у беременных относящихся впервой группы.

Одной из основных патологий в третьем триместре беременности являются нарушения плацентарного кровообращения и преждевременное старение плаценты, которые можно выявить при УЗИ. Преждевременное старение плаценты отмечено у 32% пациенток второй группы и у 8,6% беременных первой группы.

Сводные сравнительные данные об осложнениях гестации у пациенток исследуемых групп в соответствии с МКБ-10 приведены в нижеследующей таблице.

Таблица №.

Сравнительные показатели осложнения беременности в зависимости от срока гестации в исследуемых основных группах п =70

| Нозология | Контрольная группа (n=35) | | I группа (n=35) | | II-группа (n=35) | |
|-------------------------|---------------------------|------------|-----------------|--------------|------------------|--------------|
| | абс | % | абс | % | абс | % |
| Ранний токсикоз | 3 | 8,57 | 7 | 20,5% | 9 | 24,5% |
| Анемия | 8 | 22,8 | 15 | 42,8% | 20 | 57,2% |
| ПОНРП | - | - | 1 | 2,8 % | 2 | 3% |
| Тяжелая преэклампсия | - | - | 1 | 2,7% | 2 | 3,4% |
| Хроническая гипертензия | - | - | 5 | 15,3% | 5 | 13,8% |
| Преждевременн | 1 | 2,8 | 5 | 14,0% | 6 | 16,0% |

| | | | | | | |
|-----------------------------------|---|--|----------|-------------|-----------|------------|
| ые роды | | | | | | |
| Преждевременные старение плаценты | - | | 4 | 8,6% | 11 | 32% |

Отметим, что, несмотря на большое число осложнений и во второй группе их коррекция проводилась достаточно успешно.

Нами было проанализировано возникновение угрозы прерывания беременности по группам.

Таблица

Сравнительный анализ риска невынашивания беременности по срокам беременности

| Угроза прерывания беременности | Контрольная группа n=35 | | I-группа n=35 | | II-группа n=25 | |
|--------------------------------|-------------------------|---|---------------|------|----------------|----|
| | абс | % | абс | % | абс | % |
| До 12 недель | 0 | | 20 | 57,1 | 15 | 60 |
| От 12-22 недель | 0 | | 6 | 17,1 | 4 | 16 |
| От 22-28 недель | 0 | | 9 | 25,7 | 5 | 20 |
| От 28 до 36 недель | 0 | | 1 | 2,8 | 1 | 4 |

Репродуктивные потери у беременных I группы до 12 недель составили 20 (57,1)%, самопроизвольное невынашивание беременности в сроке с 12 до 22 недель - 17,1%, преждевременные роды до 22-28 недель при диагностике УЗИ в ранние сроки. риск составил 9 (25,7%).

Во II-основной группе потери до 12 нед составили -15 (60%), самопроизвольный выкидыш произошел у 4 (16%) пациенток к 12-22 нед, риск преждевременных родов к 22-28 нед составил 5 (20 %).

Наиболее частым осложнением гестационного процесса для беременных сравниваемых групп во втором – третьем триместрах тоже явилась угроза

прерывания беременности. У женщин, перенесших угрозу прерывания беременности, впоследствии формировалась первичная плацентарная недостаточность, что в дальнейшем проявлялась осложненным течением беременности как и была у изложена выше.

Таким образом, наиболее опасным в плане прерывания беременности можно назвать именно первый триместр беременности, когда идет закладка фето - плацентарного комплекса, соответственно основная часть мероприятий, направленных на сохранение беременности, должна быть реализовано именно в этот период у пациенток с ПН обусловленной АФС. В конечном этапе нами были проанализированы исходы гестации у всех исследуемых групп пациенток также в сравнительном аспекте.

На заключительном этапе был проведен сравнительный анализ исходов родов во всех исследуемых группах пациенток.

Таблица

| Исходы родов | I группа n=35 | | II-группа n=25 | |
|-------------------------------------|------------------|-------------|-------------------|-----------|
| | абс | % | абс | % |
| Неудовлетворительный прогресс родов | 5 | 14,2 | 3 | 12 |
| Тазоголовная диспропорция | 5 | 14,2 | 2 | 8 |
| Слабость родовых сил | 6 | 17,1 | 5 | 20 |
| Роды естественным путем | 17 | 48,6 | 10 | 40 |
| Кесерово сечение | 2 | 5,7 | 5 | 20 |

Высокая частота плановых абдоминальных родоразрешений 20% по сравнению с первой основной группой 5,7% % у пациенток с привычным

невынашиванием была обусловлена сочетанными показаниями при беременности: крайне отягощенный акушерско – гинекологический анамнез, возраст старше 30 лет, тазовое предлежание плода, дистресс синдром внутриутробного плода, СОПР срене- тяжелой степени). Среди показаний к экстренному абдоминальному родоразрешению среди пациенток группы сравнения II достоверно чаще встречались отсутствие биологической готовности к родам, неудовлетворительный прогресс родов, обструктивные роды и прогрессирующая дистресс плода в родах как клинические проявления структурно - функциональной нарушений плаценты.

Оценка новорожденных по шкале Апгар и сравнительная оценка тяжести асфиксии у новорожденных и ее описание заключались в следующем.

Большинство новорожденных в сравниваемых группах родились без асфиксии в относительно неудовлетворительном состоянии, но оценка по шкале Апгар у детей матерей контрольной группы была выше, чем в основных группах. Количество детей, рожденных без асфиксии, в первой основной группе было достоверно выше, чем во второй основной группе, не получавших прегравидарную подготовку.

В контрольной группе чаще рождались здоровые дети, но легкие степени перинатального поражения ЦНС были обнаружены во всех основных группах. В контрольной группе патологии по Апгар не отмечено, 5,4% в 1-й основной группе, 14,2% во 2-й группе и прирост на 2,2% соответственно. 8 детей из 2-й группы и 5 детей из 1-й группы были переведены на 2-й этап ранней неонатальной адаптации, а дети были оставлены в родильном отделении в связи с физиологическим течением адаптационного периода в контрольной группе.

Так, женщины, не получавшие патогенетическую терапию и перенесшие привычные невынашивание беременности, родились с большим количеством признаков гипотрофии, при этом средняя масса новорожденных в первой группе составила 3000 г, а во 2-й группе - 2800 г.

У женщин с привычным невынашиванием в 2,5 раза выше риск репродуктивных потерь при своевременном выявлении и коррекции гормональных нарушений и нарушений свертывающей системы до и во время беременности, перинатального поражения ЦНС у новорожденных в 2,2 раза, синдрома задержки роста плода в значительно снижает 3,0 раз.

Глава I. Корреляционные особенности маркеров системы гемостаза и параметров регионарного маточно - плацентарного кровотока у беременных с ОАА по невынашиванию

§3.1. Анализ взаимосвязей параметров АФС и коагуляционного гемостаза у беременных с нарушением гемодинамики.

Известно, что в биосфере между живыми существами имеется различная связь. Впервые эту взаимосвязь описал в 1806 году Cove J., он ввел в науку термин «корреляция» (correlatio - взаимосвязь). Корреляция указывает на взаимосвязь и изменчивость двух и более признаков, которая широко используется в статистическом анализе полученных данных в клинической практике.

Были выбраны следующие показатели сыворотки крови: волчаночный антикоагулянт (ВА), антифосфолипидные антитела (АФА), бетта 2 гликопротеин (b2-ГП) а также следующие параметры коагуляционного гемостаза: АЧТВ, ПВ, ПТИ, фибриноген (Фиб), Д-димер.

| Контрольный группа I триместр | |
|---|---------------------------------|
| Показатели доплерометрии в правой и левой маточных | Показатель коагулограмма |

| артериях | | | | | | | |
|-------------------------------|-----|--------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|--------|--------------------|-------------|
| СД О | | Протромб ин индекси % | Протро мбин вакти | Протромб ин муносабат и (II) | МНО | Фибрино ген г/л | АЧТВ сек |
| ИР | | | | | | | |
| Правый Маточны й артеии | СДО | -0,13 | 0,079 | 0,15 | 0,032 | -0,19 | -0,11 |
| | ИР | -0,049 | 0,020 | 0,0050 | 0,069 | 0,0076 | 0,23 |
| Левый маточный артерии | СДО | -0,18 | 0,17 | 0,25 | 0,038 | -0,02 | -0,051 |
| | ИР | -0,26 | 0,24 | 0,16 | -0,12 | -0,19 | -0,10 |
| 2-группа I триместр | | | | | | | |
| Правый Маточны й артеии | СДО | 0,13 | -0,19 | 0,064858 | -0,005 | 0,055 | 0,13 |
| | ИР | -0,13 | 0,45 | -0,12 | 0,044 | 0,19 | -0,13 |
| Левый маточный артерии | СДО | -0,24 | -0,53 | 0,119 | 0,11 | 0,112 | -0,247 |
| | ИР | -0,27 | -0,16 | -0,019 | 0,065 | 0,048 | -0,27 |
| 3-группа I триместр | | | | | | | |
| Правый Маточны й артеии | СДО | 0,043 | - | -0,22 | 0,064 | -0,10 | 0,0002 |
| | ИР | -0,32 | 0,23134 | 0,369 | 0,22 | -0,010 | -0,12 |
| Левый маточный артерии | СДО | -0,22 | 0,18 | 0,12 | -0,07 | 0,008 | -0,08 |
| | ИР | 0,109 | 0,22 | -0,049 | -0,035 | 0,0039 | -0,06 |

Контрольный группа I триместр

| Показатели доплерометрии в правой и левой маточных артериях | | Показатель | | | |
|---|-----|------------------------|---------|-------|--------------------|
| | | Волчанка антикоагулянт | Д-димер | АФС | Бета2-гликопротеин |
| СДО | | | | | |
| ИР | | | | | |
| Правый Маточный артеии | СДО | 0,03 | -0,02 | 0,17 | 0,023 |
| | ИР | -0,18 | -0,03 | -0,15 | -0,002 |
| Левый маточный артерии | СДО | 0,14 | -0,079 | 0,18 | 0,089 |
| | ИР | 0,20 | -0,009 | 0,020 | -0,10 |
| 2-группа I триместр | | | | | |
| Правый Маточный артеии | СДО | 0,077 | -0,02 | -0,16 | -0,088 |
| | ИР | 0,26 | -0,21 | 0,31 | 0,24 |
| Левый маточный артерии | СДО | 0,21 | 0,14 | -0,23 | 0,033 |
| | ИР | 0,005 | 0,028 | -0,13 | 0,23 |
| 3-группа I триместр | | | | | |
| Правый Маточный артеии | СДО | -0,11 | 0,033 | -0,17 | -0,16 |
| | ИР | 0,077 | -0,079 | -0,29 | -0,071 |
| Левый маточный артерии | СДО | -0,025 | -0,27 | -0,29 | -0,34 |
| | ИР | -0,05 | 0,15 | -0,04 | -0,07 |

Из данных, представленных в таблице, видно, что сильная корреляция между доплерометрическими показателями и коагулограммой отмечена среди следующих показателей: индекс сопротивления маточных артерий

(РИ) и систолодиастолическое отношение/протромбин (СДН/ПВ = 0,17; РИ/ПВ = 0,24), РТ/SDN=0,25, РТ/РИ=0,16, фибриноген/РИ=0,19, AQTV/РИ=0,23.

Сильная корреляция между данными показателями доплерометрических показателей и коагулограммой составила следующие проценты ПВ-100, ПМ-75%, фибриноген-25%, АЧВ-25%.

SDN/PM=0,12, SDN/XNO=0,11 между левой маточной артерией и показателями коагуляции у беременных 2-й группы; RI/фибриноген = 0,19, SDN/AQTV = 0,13 между правой маточной артерией и показателями коагуляции, корреляция между беременными 1 группы, SDN/PM = 0,22 между правой маточной артерией и показателями коагуляции, правой маточной артерией и PM/RI = 0,37, RI / XNO = 0,22 между показателями коагулограммы.

Мы провели корреляционный анализ сывороточных D-димера, VA, АФА и b2-GP и доплерометрию у с привычном невынашиванием беременных, у которых после предложенного лечения.

Таблица№

Результаты корреляционного анализа между показателями ВА, АФА b-ГП сыворотки крови и коагуляционного гемостаза у беременных с привычным невынашиванием после предложенного лечения в обследуемых основных группах n=70

овании, были отмечены следующие исследования корреляции между маточными артериями и D-димером, ВА, АФА и b2-GP у женщин контрольной группы. VA/SDN=0,14 между правой маточной артерией,

VA/RI=0,20, SDN/AFA=0,17 между маточной артерией и SDN/AFA=0,18 между левой маточной артерией.

Соотношение между женщинами 2-й группы было следующим: правая маточная артерия SDN/VA = 0,26, левая маточная артерия SDN/D-димер = 0,14, правая маточная артерия IR/AFA = 0,31, правая маточная артерия SDN/b2-GP = 0,24, ИР левой маточной артерии/b2-ГП = 0,23.

У женщин 1-й группы корреляция между Д-димером и левой маточной артерией оказалась равной 0,15, что составило 25%.

Таким образом, результаты корреляционного анализа показали, что у беременных с привычным невынашиванием после предложенного лечения увеличиваются количество сильных связей до 43,8%, соответственно снижаются количество слабых связей до 14,6%. У беременных не прошедших прегестационную терапию эти параметры составили соответственно 8% и 50%. Корреляционный анализ доказал, что наиболее заметные изменения в показателях сыворотки крови и коагуляционного гемостаза наступили после предложенного нами лечения. Наиболее заметные связи были между Фиб, Д, АЧТВ, а также ВА, АФА и b2г-ГП.

Проведенный анализ результатов лабораторных исследований и наличие корреляционных связей после лечения у сравниваемых основных групп, показали наличия нескольких факторов риска, которые нужно учитывать при прогнозировании угрозы прерывания беременности, оценки эффективности проводимого лечения и выбора акушерской тактики:

-повышение ВА > 2, АФА > 10 и b2-ГП > 12 раза содействует на коагуляционный гемостаз и способствует развитию гиперкоагуляции

- укорочение ВСК и удлинение АЧТВ I- стадии системы гемостаза означает наличия ВА

- увеличение параметров ВА имеет прямую корреляцию с увеличением показателей ПТИ и ПТ с II- стадией системы гемостаза и является ранним маркером развития гиперкоагуляции
- увеличение показателей ВА, АФА и бета 2 –гликопротеина имеют прямую корреляцию с увеличением параметров фибриногена и Д-димера и являются прогнозирующими факторами микротомбообразования в плаценте приводящей первичной плацентарной недостаточности.
- снижение СДО и повышение ИР в правой маточной артерии является прогнозирующим маркером нарушения кровотока в плацентарной системе с ранних сроков гестации
- снижение размеров БПР, ОЖ и толщины плаценты не соответствующие сроку гестации являются ранними маркерами для своевременной диагностики синдрома отставания роста плода, который требует решения вопроса коррегирующей терапии, выбора адекватной акушерской тактики для благополучного исхода беременности и снижения перинатальных потерь и заболеваемости.

Заключение.

Синдром привычной потери беременности (СППБ) продолжает оставаться одной из значимых проблем акушерства и гинекологии(). Удельный вес с СППБ в структуре пациенток с невынашиванием беременности продолжает оставаться достаточно высоким и составляет, по данным литературы, около 20% (). Согласно исследованиям, проведенным В.М.Сидельниковой (2013) после двух самопроизвольных выкидышей частота прерывания последующей беременности может достигать 25%, после трех – 45%.

Несмотря на широкие фармакологические и диагностические возможности выявления и коррекция причин невынашивания беременности

происходящих на фоне АФС остается не достаточно освещенным ряд вопросов, касающихся догестационной подготовки и ее эффективности для последующего течения беременности.

При отсутствии своевременной диагностики АФС потеря беременности доходить до 80% и только 10-20% рождаются живыми. Однако, в настоящее время до конца не определена роль нарушений системы местного гемостаза в нарушениях плодово- плацентарного кровотока в различных бассейнах фетоплацентарной системы. Остается дискуссионным их взаимосвязь с АФА как основного фактора в развитие тромбофилических состояний в период беременности, родов и послеродового периода.

Таким образом, необходимо отметить, что до настоящего времени не решен вопрос с индивидуальным подходом прогнозированием риска невынашивания беременности на различных сроках гестации. Недостаточно внимания уделяется профилактике самопроизвольных абортов с учетом определяемых факторов риска. Кроме того, требуют уточнения схемы предгравидарной подготовки женщин, планирующих беременность, а также ведения беременных с различной степенью риска самопроизвольного аборта. Для прогнозирования осложнений беременности в ранних сроках и ее возможных исходов должно быть четкое представление о функционировании системы гемостаза при наличии АФА и их корреляции с морфо-функциональными особенностями нарушений инвазии трофобластов и формирования фетоплацентарной системы являющейся основным рычагом благополучного исхода беременности для матери и плода.

В связи с вышеизложенным нами в период 2020-2022 гг. для проведения научных исследований были привлечены 105 женщин с отягощенным акушерским анамнезом по привычному невынашиванию беременности, начиная с ранних сроков гестации проводилась углубленное исследование. Наблюдение за женщинами велось в течение всей беременности, начиная ее с ранних сроков. Формирование клинических групп проводилось в

зависимости от наличия на момент включения в исследование признаков угрозы прерывания беременности и исходов гестации. К признакам угрожающего выкидыша относили : боли внизу живота, кровянистые выделения из половых путей, признаки отслойки плаценты по данным УЗИ.

Первую группу составили 35 беременные с физиологическим течением беременности, вторую группу составили 35 пациенток не прошедшие предгестационную подготовку, и 35 беременных третьей группы которым была проведена профилактическая терапия до наступления беременности направленная по коррекции нарушений системы гемостаза.

Критерии включения: возраст от 18-45 лет; признаки угрозы прерывания беременности на ранних сроках у женщин с привычным невынашиванием беременности; неразвивающаяся беременность одноплодная беременность.

Критерии исключения: аномалии развития матки, многоплодная беременность, острые и обострение хронических инфекционно-воспалительных заболеваний и экстрагенитальная патология в стадии декомпенсации.

До этого все сведения вносились в специально разработанную анкету, в дальнейшем осуществлялась математическая обработка полученных данных. Они были разделены на следующие возрастные категории: 19-25 лет – 21 женщин (20%), 26-35 лет – 68 женщин (64,7%), 36-49 лет – 16 женщин (15,2%). Основная часть обследовавшихся (72 из них n=69%) постоянно проживали в городе (в основном в городе Бухаре), а остальная часть (33, n=31%) были сельскими жителями.

Анализ места работы показал, что большая часть женщин временно не работали (18,9%, n=20) или были домохозяйками (21,6%, n=23). Остальная часть обследованных были работницами физического и умственного труда - 25,5 %, n=27 и 25,0 %, n= 25 (рис. 2.1).

Среди пациенток лица с высшим образованием составили 1/6 часть всех обследованных (15,4%, n=16), остальные были среднего образования (9,6%, n=10). В результате обследования женщин выделенных групп нами было установлено, что характер менструальной функции в обеих группах не имел существенных различий. Средний возраст менархе в основной группе составил $13,5 \pm 0,4$ года в контрольной группе – $13,8 \pm 0,2$ года ($p \leq 0,05$). Длительность десквамационной фазы менструального цикла также не имела достоверных различий в группах - 3 дня и 2,8 дня соответственно ($p \leq 0,05$). Менструальная кровопотеря у всех женщин была расценена как средняя. Полученные нами сведения согласуются с результатами исследований, в которых используются анамнестические данные женщин с привычным невынашиванием беременности(Айламазян Э.К.2014, Озерова 2010, R.Romero2018)/

У пациенток основной группы достоверно чаще, чем в сравниваемой группе, встречались воспалительные заболевания органов репродуктивной системы. При этом хронический эндометрит и истинико-цервикальная недостаточность по 3,6%, фолликулярная киста 0,02%, эндометриодная киста 0,7%, нарушение менструально-овариального цикла 1%, ТОРЧ инфекция 1,5%, хронический цистит 2% больше чем в сравниваемой группе.

Воспалительные заболевания генитального тракта имеют существенное значение в формировании невынашивания беременности, поскольку в процесс патологии не только страдает рецепторный аппарат эндометрия, но и нарушается гормонопродуцирующая функция гранулезных клеток ооцитов (Ю.Э.Доброхотова, Р.И. Озерова, Л.С.Рора, 2008, И.В.Кузнецов, Т.Н. Рашидов, М.А.Коваленко, 2015 и др.)

Что касается перенесенной соматической патологии, то наиболее часто женщины в обеих группах указывали на заболевание пищеварения 6,4%, ожирение 18,2% , варикозную болезнь 3,4% и анемию разной степени

тяжести 35,7%, диффузный зуб 24,3%, сахарный диабет 3,4%, хроническая артериальная гипертензия 8,6%.

Из соматической патологии в период обследования наиболее часто в обеих группах определялось анемия, ожирение и диффузный зуб.

При изучении применения методов контрацепции во всех группах женщины использовали больше ВМС, календарный метод, реже пользовались ОК, барьерным методом и ИК.

Прогнозирование, ранняя диагностика и профилактика невынашивания беременности, является важной задачей при ведении физиологической и осложненной беременности.

Для решения этой задачи значимую роль играет, изучение состояния сосудистой тромбофилии приводящей к повреждению эндотелия и последующим повреждением сосудистой стенки, особенно в области маточно - плацентарного бассейна. Чрезвычайно важно при ведении пациенток с АФС достижения благополучного исхода беременности для матери и плода. При отсутствии своевременного прогнозирования и ранней диагностики АФС и ее адекватного лечения резко возрастает риск потеря беременности и тромбоэмболических осложнений у матери ().

В связи с этим в данной главе диссертационной работы мы сочли целесообразным представить в сравнительном аспекте материалы по изучению, анализу и оценки параметров системы гемостаза, АФА и регионарного (маточно -плацентарного) кровотока у беременных начиная с ранних сроков гестации.

По современным оценкам, АФС широко используется при аутоиммунной тромбофилии, при высоких концентрациях в организме при более высоких концентрациях, чем фосфолипиды и гликопротеины с отрицательно заряженными фосфолипидами. Это приводит к уменьшению эндотелиальной тромбоцитопении и

активации тромбоцитарного гемостаза, а также к дисбалансу в системе коагуляционного гемостаза. Это приводит к возникновению локальных макро- и микротромбозов в микроциркуляторном русле, нарушению васкуляризации плаценты и привычного невынашивания вследствие фетоплацентарной недостаточности. Поэтому, исходя из критериев, принятых в Сиднее в 2006 г., лабораторная диагностика АФС основана на определении 3-компонентной системы (волчаночный антикоагулянт (ВА) в сыворотке крови, IgM анти-ФЛ и IgG анти- β 2-ГП). Клинические критерии включают артериальные или венозные тромбозы в различных тканях и органах, а также осложнения беременности (привычного невынашивания, неразвивающаяся беременность). На основании этого нами были проведены исследования у 35 женщин, у которых был нормальный аборт, и у 35 женщин, забеременевших физиологически с их согласия.

У всех женщин, перенесших привычный выкидыш на сроке 9–10 нед гестации, количество ВА было высоким, а статистически значимое число повторений гестационного возраста составило 3,76 ($P < 0,001$). Однако у беременных уровень IgM анти-ФЛ и IgG анти- β 2-ГП повышался в 15 раз ($P < 0,001$) и в 11,8 раза ($P < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. Результаты показали, что у женщин, у которых был привычный невынашивание на 9-10 неделе беременности, был АФС. Следует отметить, что при интерпретации результатов показателя ВА необходимо обращать внимание на степень его увеличения, т.е.: если его величина составляет около 1,2-1,5 условных единиц - среднее изменение, если она составляет 1,5-2,0 условные единицы - образование тромбов в венах, если он выше 2,0, значит, опасность сильная. В нашем исследовании ВА составила $1,88 \pm 0,06$ ед., что обусловлено формированием макро- и микротромбоза в путях плода, нарушением фетоплацентарного кровообращения, отсутствием привычного невынашивания.

Из литературы известно, что антитела к АФЛ замедляют синтез простаглицлина в эндотелиальных клетках за счет ингибирования фосфорилазы А2 и протеина S и способствуют образованию тромбов. Образующиеся антитела связываются с фосфолипидами клеточных мембран и приводят к конформационным и метаболическим изменениям мембран. Это приводит к их дисфункции, замедлению и прекращению кровотока в капиллярах и венах, а также к тромбообразованию. Однако следует отметить, что антитела к АФЛ в той или иной мере присутствуют и в сыворотке крови здоровых людей, и это связано с обновлением клеток.

В нашем исследовании женщины, у которых был привычного невынашивание, были на 15 ($P < 0,001$) выше, чем в контрольной группе, что указывает на наличие АФС. Такое резкое повышение приводит к соединению тромбоцитов и эндотелия сосудов и, как следствие, к их разрушению, развитию тромбозов и тромбоэмболий. В то же время мы наблюдали 12-кратное ($P < 0,001$) увеличение IgG анти- $\beta 2$ -GP в сыворотке крови. Окисленная форма белка $\beta 2$ -GP связывается с дендритными клетками, активация которых может ускорить образование антител.

В свою очередь они приводят к нарушению системы комплемента, а также к активации системы гемостаза, сложному течению заболевания, резкому нарастанию тромбоза в фетоплацентарной системе микроциркуляции и гибели плода.

Как отмечалось выше, длительная циркуляция АФЛ-антител в плазме, свободных липидных везикул в плазме, а также в эндотелии, тромбоцитах и других клеточных соединениях фосфолипидов. Это, в свою очередь, снижает тромбоцитарную резистентность эндотелиальных клеток, активизирует тромбоциты и приводит к дисбалансу в системе коагуляционного гемостаза. По этой причине нами выявлены некоторые показатели гемостаза у женщин с привычного невынашивание.

Тромбоциты участвуют в первичном гемостазе и в первой стадии застоя. На этой стадии тромбоциты становятся активными, а тромбоциты активируют тромбоциты за счет воздействия на них факторов плазмы, которые, в свою очередь, усиливают агрегацию тромбоцитов. На третьем этапе коагуляции на поверхности активных тромбоцитов образуется протромбиназный комплекс, который, в свою очередь, увеличивает продукцию тромбина. Тромбин участвует в превращении фибриногена в фибрин. В то же время тромбоциты обеспечивают ретракцию тромбов и завершают процесс свертывания крови.

Для изучения сосудисто-тромбоцитарного этапа гемостаза подсчитывали количество тромбоцитов в общем анализе крови. Исследования показали, что количество гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов у женщин, перенесших ПНБ, имеет тенденцию к снижению по сравнению с группой женщин, физиологически беременных. В частности, количество гемоглобина в основной и контрольной группах составило $91,93 \pm 3,68$ и $108,11 \pm 1,04$ г/л, количество эритроцитов - $3,17 \pm 0,06$ и $3,57 \pm 0,08 \times 10^{12}$ /л, лейкоцитов - $7,31 \pm 0,15$ и $6,48 \pm 0,34 \times 10^9$ /л, количество тромбоцитов - $211,70 \pm 3,82$ и $234,23 \pm 4,40 \times 10^9$ /л, ЭКГ - $18,23 \pm 0,69$ и $10,83 \pm 0,66$ мм/ч. Иными словами, в группе женщин, перенесших нормальный аборт, наблюдалось частичное снижение количества тромбоцитов и статистически значимое увеличение на СОЭ.

Коагуляционный гемостаз состоит из каскада реакций с участием плазменных факторов. Коагуляционный гемостаз изучали на всех трех этапах свертывания: по методу Моравица времени свертывания (МАК) и активного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) (1 этап свертывания); протромбиновое время (ПВ), протромбиновый индекс (ПТИ) и международный нормализационный коэффициент (МНО) (2 стадии свертывания крови); количество фибриногена (3 стадии свертывания крови).

В группе женщин, перенесших привычного невынашивание, наблюдалось достоверное сокращение времени кровотечения (см. табл. 3.2). В этой группе время начала свертывания крови составило $151,00 \pm 6,82$ секунды, а время окончания свертывания — $190,54 \pm 5,47$ секунды. В контрольной группе эти значения были следующими: начало кровотечения $148,69 \pm 3,73$ сек, окончание $205,75 \pm 4,48$ сек. То есть сокращение времени кровотечения в 1,5 раза ($P < 0,01$) в контрольной группе женщин, перенесших привычного невынашивание свидетельствовало о выраженной гиперкоагуляции в плазменном гемостазе.

Однако в группе женщин, перенесших привычного невынашивание, АЧТВ плазмы увеличилось до $42,8 \pm 1,26$ ($P < 0,001$) сек. В контрольной группе АЧТВ составил $28,26 \pm 0,15$ сек. Следует отметить, что повышение уровня АЧТВ в 1,7 ($P < 0,001$) свидетельствует о наличии ВА у женщин (Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М. : ГЭОТАР-МЕДИА, 2007). Фактически, наше исследование показало, что значение ВА было в 3,76 раза ($P < 0,005$) выше нормы, что указывает на наличие корреляции между ними.

Показано, что значительные нарушения времени свертывания крови и частичного тромбопластинового времени связаны с гиперкоагуляцией на первом этапе коагуляционного гемостаза у привычным невынашиванием.

Для характеристики второй стадии плазменного гемостаза изучали протромбиновое время, протромбиновый индекс и МНО. Изучение протромбинового времени показало, что система гемостаза значительно смещена в сторону гиперкоагуляции у пациенток в группах женщин, у которых произошел ПНБ по отношению к контрольной группе. Так, если в основной группе ПВ составил $16,49 \pm 0,20$ с (см. табл. 3.3), то в контрольной группе он составил $17,69 \pm 0,28$ с.

Протромбиновый индекс рассчитывали по специальной формуле и составили $96,23 \pm 1,48\%$ в основной группе и $84,4 \pm 0,40\%$ в контрольной группе. Это указывало на наличие гиперкоагуляции у женщин с привычным невынашиванием (см. табл. 3.3).

Из таблицы видно, что международное нормализованное отношение составило $1,25 \pm 0,05$ у всех женщин, перенесших ПНБ, и $1,05 \pm 0,01$ в контрольной группе.

Изучение показателей второй стадии свертывания крови показало значительный сдвиг крови в сторону гиперкоагуляции у женщин основной группы.

Определяли уровень фибриногена, толерантность плазмы к гепарину, тромботест и тромбиновое время, характеризующие третью стадию свертывания крови. Значения фибриногена, тромбинового времени, толерантности плазмы к гепарину, тромботеста приведены в таблице 3.5.

Фибриноген является первым фактором свертывания крови, синтезируемым в печени. Исследование уровня фибриногена показало значительное повышение концентрации фибриногена, что свидетельствовало о сильном гиперкоагуляционном сдвиге (см. табл. 3.4). Содержание фибриногена в группе женщин с ПНБ составило $4334,2 \pm 148,7$ мг/мл ($R < 0,001$), в контрольной группе этот показатель составил $2677,14 \pm 28,91$ мг/л. Таким образом, исследование третьей стадии свертывания крови показало наличие выраженной гиперкоагуляции относительно контрольной группы у женщин с ПНБ.

В настоящее время одним из основных маркеров активации системы гемостаза является увеличение количества D-димера в крови. Образование D-димера фибрина является одним из факторов, указывающих как на его распад, так и на развитие тромбоза и имеет важное значение в диагностике ДВС-синдрома. Постепенное увеличение D-димера в плазме крови начинается на

ранних сроках беременности и заканчивается в 3-4 раза выше нормы. Такие изменения особенно наблюдаются при преэклампсии.

Поэтому мы оценили количество Д-димера в плазме крови женщин с АФС, у которых наблюдался ПНБ. Исследование показало, что частота в этой группе женщин была в 12,81 ($R < 0,001$) раза выше, чем в контрольной группе, и составила $577,74 \pm 44,5$ нг/мл. В контрольной группе его содержание составило $45,09 \pm 2,94$ нг/мл.

Таким образом, на основании полученных результатов у женщин с ПНБ на 8-9 неделе беременности развивается гиперкоагуляционный синдром в крови вследствие наличия АФС. Это связано, на наш взгляд, с тем, что антитела образуются не только против фосфолипидов и белка b2-GP, но и против всех белков, связанных с отрицательно заряженными фосфолипидами. На сегодняшний день также было показано, что антитела к ФП присутствуют в протромбине, тромбине, протеине S, протеине C, тромбомодулине, аннексине II и аннексине V. Большинство из них обладают прокоагулянтным действием и обладают тромбогенным действием.

На следующем этапе эксперимента мы наблюдали, что женщины с АФС проходили лечение до беременности и имели последующие беременности. Для этого мы разделили женщин на 2 группы: сравнительная оценка у женщин, перенесших прегравидарные процедуры ($n = 35$) и у тех, кто не проходил (контрольная группа) ($n = 35$). При этом мы проводили обследования на двух сроках беременности: в 1-м и 3-м триместрах.

В контрольной группе женщин с синдромом АФС и привычным невынашиванием в 1-м триместре следующей беременности мы наблюдали статистически значимое $3,76$ ($R < 0,001$) повышение уровня сывороточных антикоагулянтов в сыворотке крови (см. табл. 3.5). Однако уровни IgM анти-ФЛ

и IgG анти-b2-GP в сыворотке крови женщин также резко возрастали на 20 ($R < 0,001$) и 12,8 ($R < 0,001$). Полученные результаты приводят к повреждению эндотелия вследствие АФС у беременных, повышению его адгезивных свойств, развитию гиперкоагуляции, образованию тромбов в сосудах. В таких случаях возможно образование микротромбов в фетоплацентарной системе кровообращения, что повышает риск развития фетоплацентарной недостаточности и невынашивания беременности.

Известно, что такие беременные находятся под постоянным медицинским наблюдением и проходят курс лечения. АФС в третьем триместре беременности у женщин, переживших плод: количество аутоАТ в сыворотке крови по отношению к антикоагулянту, фосфолипидам и b2-гликопротеинам составило 1,77 ($R < 0,01$); Наблюдалось снижение на 2,33 ($R < 0,001$) и 2,07 ($R < 0,001$). Однако, несмотря на такие положительные результаты, количество аутоАТ в вулканических антикоагулянтах, фосфолипидах и b2-гликопротеинах составило 2,12 ($R < 0,001$) в сыворотке по сравнению с физиологической беременностью; 8,61 ($R < 0,001$) и 6,19 ($R < 0,001$) сохранились. Это свидетельствует о возникновении микротромбоза в фетоплацентарной системе и высоком риске осложнений беременности. Наблюдение за женщинами с синдромом АФС и ПНБ и предоставление им необходимого лечения привело к плавному переходу к последующим беременностям. В частности, в этой группе в 1-м триместре следующей беременности нами установлено, что количество аутоАТ в сыворотке крови антикоагулянта, фосфолипидов и β 2-гликопротеинов в сыворотке статистически значимо в контрольной группе беременных (1,3); Мы наблюдали снижение в 1,62 ($P < 0,05$) и 1,28 ($P < 0,05$) раза (см. Таблицу 3.5). При этом частота те показатели которая беременность протекает физиологический 2,74 ($P < 0,001$), 12,38 ($P < 0,001$) и 9,98 ($P < 0,001$) остались на

прежнем уровне. Результаты показали уменьшение числа критериев АФС и уменьшение фактора риска у женщин, проходящих предварительное лечение.

Показатели АФС в этой группе женщин к 3 триместру беременности: количество аутоАТ в сыворотке крови относительно волчаночных антикоагулянтов, фосфолипидов и b2-гликопротеинов достоверно по сравнению с предыдущим сроком 1,57 ($R < 0,01$); Наблюдалось снижение на 2,07 ($R < 0,001$) и 2,54 ($R < 0,001$). Эти значения составили 1,22 ($R < 0,05$) по отношению к контрольной группе; 1,44 ($R < 0,05$) и 1,57 ($R < 0,05$). Однако количество аутоАТ в волчаночных антикоагулянтах, фосфолипидах и b2-гликопротеинах было 1,74 ($R < 0,01$) в сыворотке по сравнению с физиологической беременностью; 5,97 ($R < 0,001$) и 3,93 ($R < 0,001$) сохранились. Это указывает на определенный риск развития микротромбоза в фетоплацентарной системе.

Таким образом, было показано, что прегравидарное лечение у женщин с АФС снижает количество аутоАТ в сыворотке по сравнению с волчаночными антикоагулянтами, фосфолипидами и b2-гликопротеинами, тем самым предотвращая риск тромбоза. Доказательством этого является то, что в этих случаях беременность закончилась естественными родами.

Как отмечалось выше, коагуляционный гемостаз изучен на всех трех стадиях свертывания крови. 1 стадия свертывания крови: время свертывания крови и активное частичное тромбопластиновое время; 2 стадия свертывания крови: протромбиновое время, протромбиновый индекс и международное нормализованное отношение; 3 стадия свертывания крови: количество фибриногена.

Исследования показали, что у женщин, не проходивших лечение до беременности, время начала ВСК в 1 триместре беременности не отличалось от нормы, но время его окончания было статистически значимо ниже, чем у женщин с физиологической беременностью, и составило $190,71 \pm 5,49$ с ($204,31 \pm$ при физиологической

беременности) 3,44 с) (см. табл. 3.6). Следует отметить, что время, затрачиваемое на свертывание крови, у беременных этой группы было в 1,5 ($R < 0,05$) короче, что свидетельствует о более высоком риске тромбообразования у женщин.

В этой группе женщин время свертывания крови несколько улучшилось к 3 триместру беременности по сравнению с предыдущим триместром. Это, на наш взгляд, может быть связано с лечебными процедурами, проводимыми беременным женщинам. Однако общее время свертывания крови сохранялось в 1,13 ($R < 0,05$) короче. Доказательством этого является изменение индикатора АЧТВ. В частности, этот показатель статистически увеличился в 1,51 ($R < 0,01$) раза в 1-м триместре по сравнению с нормой, снизился в 1,48 ($R < 0,01$) в 3-м триместре беременности и не отличался от группы физиологической беременности. Полученные результаты свидетельствуют об активации первого этапа коагуляционного гемостаза у данной группы женщин в I триместре беременности и высоком риске развития гиперкоагуляции. Из литературы известно, что при АФС наблюдается пролонгация интервала АЧТВ, в то время как в нашем исследовании наблюдалось резкое увеличение ВА и других показателей АФС.

Проведение прегравидарного лечения у женщин, перенесших выкидыш на фоне АФС, приводило к нормализации времени свертывания крови, причем особенно положительные результаты наблюдались в 3 триместре беременности. Время свертывания крови в 1-м триместре было статистически значимо больше, чем у женщин, не проходивших подготовку перед беременностью, и достоверно не отличалось от таковых в контрольной группе. Однако следует отметить, что показатель АЧТВ статистически значимо снизился в 1,29 ($R < 0,05$) раза по сравнению с нелеченой группой за счет предшествующего лечения в этой группе женщин,

но оставался в 1,17 ($R < 0,05$) раза выше нормы и 33.17 ± 1.10 сек. К 3 триместру беременности показатели ВСК и АЧТВ не различались между двумя группами и были близки к норме.

Анализ показателей второго этапа плазменного гемостаза при исследовании протромбинового времени резких изменений во всех группах и периодах не выявлено (см. табл. 3.7). Частичное увеличение протромбинового индекса и МНО наблюдалось также в 1-м триместре беременности в группе без прегравидарного лечения. Это показало склонность женщин к гиперкоагуляции. В 3-м триместре беременности эти показатели несколько снижаются и приближаются к показателям физиологической группы беременности. Однако мы также определяли количество фибриногена, что представляет собой 3-ю стадию коагуляционного гемостаза. Увеличение в 1,62 ($R < 0,01$) наблюдалось в I сроке беременности у женщин, не получавших прегравидарное лечение, что свидетельствует об активации коагуляционного гемостаза (см. табл. 3.8). В 3-м триместре беременности его количество статистически значимо уменьшилось в 1,3 раза ($R < 0,05$) по сравнению с предыдущим периодом, но все же оставалось в 1,25 ($R < 0,05$) выше, чем в группе физиологической беременности. По нашему мнению, такие изменения могут быть связаны с лечением, проводимым во время беременности.

В группе женщин, получавших лечение до беременности, частота физиологической беременности была статистически на 1,43 ($R < 0,01$) выше, чем в группе физиологической беременности в 1-м триместре, но была статистически на 1,13 ($R < 0,05$) ниже, чем в предродовой период. -группа беременных. В этой группе женщин к 3 триместру беременности этот показатель был еще на 1,2 ($R < 0,05$) ниже, чем в предыдущем периоде, но оставался на 1,2 ($R < 0,05$) выше нормы. Полученные результаты соответствовали диагностическим критериям АФС. Это означает, что риск гиперкоагуляционного синдрома у женщин сохраняется за счет АФС.

Из литературы известно, что Д-димеры образуются при распаде фибриновых волокон. Увеличение их количества в крови свидетельствует об ускорении фибринолиза. По мнению ученых, увеличение его количества свидетельствует об активации системы гемостаза, так как этот показатель свидетельствует не только об образовании фибрина, но и о его распаде. Имея это в виду, мы определили его количество у женщин, у которых был бы ПНБ из-за АФС.

В исследовании наблюдалось увеличение уровня Д-димера на 15,33 ($R < 0,001$) в 1-м триместре беременности у женщин, не получавших лечения до беременности (см. Таблицу 3.8). К 3 триместру его уровень снизился в 3,64 ($R < 0,001$) раза по сравнению с предыдущим периодом, но оставался в 4,21 ($R < 0,001$) раза выше нормы. Это указывает на то, что риск гиперкоагуляции сохраняется у женщин.

У женщин с АФС количество Д-димеров в I триместре беременности было на 2,43 ($R < 0,001$) ниже, чем в группе без прегравидарной подготовки. Был на 6,31 ($R < 0,001$) выше, чем в группе физиологической беременности. К 3 триместру беременности количество Д-димеров уменьшилось и уменьшилось в 1,54 ($R < 0,01$) раза по сравнению с предыдущим периодом, что не отличалось от показателей женщин, родивших без предбеременной подготовки. Это было на 4,1 ($R < 0,001$) выше, чем в группе физиологической беременности.

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать следующий вывод. Для снижения риска обычного невынашивания беременности, развившегося на почве АФС, целесообразно проведение прегравидарных лечебных процедур у женщин. Прегравидарная подготовка таких женщин, по-видимому, снижает количество критериев АФС (количество аутоАТ на фоне волчаночных антикоагулянтов, фосфолипидов и b2-гликопротеинов) в сыворотке крови и предотвращает риск

тромбообразования. В то же время коагуляция предотвращает гиперкоагуляцию на всех этапах гемостаза, уменьшает развитие тромбоза в фетоплацентарной системе. Однако полностью эти фигуры не восстановлены. Это требует от таких женщин постоянного наблюдения, динамического контроля критериев АФС и коагуляционного гемостаза, проведения лечебных мероприятий. Доказательством этого является то, что в этих случаях беременность заканчивается естественными родами.

Физиологическое течение беременности требует выявления факторов, угрожающих развитию плода, их устранения и при необходимости лечения. Известно, что АФС приводит к нормальному невынашиванию беременности у женщин. Поэтому прегравидарная подготовка у таких женщин может иметь положительный результат. Ультразвуковая доплерометрия важна в мониторинге осложнений беременности. Эти тесты дают информацию о гемодинамике в маточной и плацентарно-плодовой системах, а также позволяют прогнозировать риск развития осложнений. Из литературы известно, что доплерометрия необходима на определенных сроках беременности. В частности, ведение беременности в 11-13,6 недель свидетельствует о риске ее течения и развития осложнений. Эти недели в основном показывают состояние гемодинамики правой и левой артерий матки. Допплерометрия, выполненная в 20-24 недели беременности, показывает состояние маточно-плацентарного и плацентарно-плодового регионарного кровотока. В этот период риски и осложнения могут быть выявлены у матери и плода. Однако можно следить за уровнем структурно-функциональных изменений в плаценте и за развитием плода. Допплерометрия на 30-34 неделе беременности может дать информацию о том, чем закончится беременность, например, преждевременными родами или рождением плохо развитого плода.

На основании вышеизложенного нами была проведена УЗ-доплерометрия в эти 3 периода. Анализ доплерометрических показателей маточных артерий в 11-13,6 нед гестации показал, что изменения гемодинамики наблюдались преимущественно в правой маточной артерии (см. табл. 3.9). В частности, систоло-диастолический отношение статистически значимый $6,51+0,08$ ($R<0,05$) в правой маточной артерии у нелеченых женщин приводил к повышению индекса резистентности до $0,92+0,01$ ($R<0,01$). Такие изменения, наблюдаемые в маточных артериях, свидетельствуют о наличии нарушений маточно-плацентарной гемодинамики беременных. Это, на наш взгляд, свидетельствует о наличии изменений внутреннего слоя сосудов маточно-плацентарного бассейна и дисфункциональных изменениях эндотелия, риске развития тромбозов в плацентарных сосудах.

Следует отметить, что комплексное лечение проводилось беременным с повышением СДО и ИР в маточных артериях. Из гормональных препаратов им назначали дюфастон, антикоагулянты железа, из микроэлементов магний В6 форте, из желчевыводящих средств хофитол, из антикоагулянтов - клексан 0,4 мг перорально, и назначали такое лечение в течение 10-14 дней. Несмотря на проводимое лечение, гемодинамические сдвиги в этой группе беременных нарастали, в сроке 12-13 недель у 6 женщин наблюдался аборт, у 4 женщин выявлен замерший плод. Полученные результаты показали, что данные критерии АФС сохраняли высокие значения критериев и показатели гемостаза были высокими. По нашему мнению, персистенция таких факторов риска может привести к фетоплацентарной недостаточности и привычному невынашиванию и замиранию плода.

УЗ-доплерометрия в сроке 11-13,6 нед гестации в группе женщин, получавших лечение до беременности, показала

статистически значимое 1,2 ($R < 0,05$) и 1,18 ($R < 0,05$) СДО и ИР в правой маточной артерии, уменьшилось до 5,51. + 0,09 и 0,78 + 0,001 соответственно. Эти значения были несколько выше нормы (5,12+0,11 и 0,72+0,01 при физиологической беременности).

Следует отметить, что вышеуказанные процедуры проводились женщинам с гемодинамическими нарушениями. Несмотря на проводимое лечение гемодинамические сдвиги у этой группы беременных нарастали в 12-13 недель 6 у женщины наблюдался аборт, 4 у женщины определялся замерший плод. С профилактической целью женщинам с нормальными гемодинамическими и гемостатическими показателями рекомендован прием витаминно-Е-микронутриентного комплекса «Элевит пренатал» и аспирин по 75 мг 1 раз в сутки.

Мы также сделали скрининговые тесты УТ на этих неделях. В частности, мы исследовали традиционный плод, сопоставляя его показатели с гестационным возрастом, размерами и расположением желтого тела, расположением и толщиной хориона, размерами, состоянием миометрия. На их основе выражали состояние развития плода.

Известно, что по мере развития плода совершенствуется и маточно-кровеносная система. На 20-24 неделе беременности также можно проверить кровоток органов плода. Динамические исследования маточно-плацентарной и плацентарно-плодовой системы кровообращения позволяют прогнозировать наблюдаемые изменения у плода и его развитие.

С учетом этого нами было проведено доплерометрическое исследование кровотока в маточных, пупочных и плодных артериях среднего мозга (см. табл. 3.10). Исследования показали увеличение SDO и IR в артериях матки, пуповины и плода среднего мозга на 20-24 неделе гестации у женщин, беременных без прегравидарной подготовки.

Это было более выражено в маточных артериях и, на наш взгляд, может быть связано с последствиями АФС. Такие изменения могут привести к образованию микротромбов в сосудах, нарушающих кровоток. Действительно, у этой группы женщин была предрасположенность к гиперкоагуляции в системе гемостаза. Это приводит к тому, что плод не получает достаточного количества кислорода и питательных веществ, оставляя всех позади в своем развитии.

СДО и ИР в артериях матки, пуповины и среднего мозга плода на сроке 20–24 нед гестации у женщин, получавших прегравидарную терапию, были несколько ниже, чем в нелеченой группе, и ближе к норме. Это может быть связано со снижением АФС в сыворотке крови женщин и нормализацией гемостаза.

Последующие исследования подтвердили эту точку зрения. Действительно, в 28–32 нед гестации в нетренированной группе наблюдалось увеличение СДО и ИР в маточных, пупочных и плодных артериях среднего мозга, особенно в маточных и пупочных артериях. В этих артериях наблюдалось увеличение индекса резистентности.

В частности, в маточной артерии СДО и ИР увеличились на 3,1 и 10,2% ($R < 0,05$), в артерии пуповины — на 3,9 и 7,0% ($R < 0,05$), в средней мозговой артерии — на 3,9 и 7%, в средней мозговой артерии — на 4,7. % ($R < 0,05$). Следует отметить, что у женщин с фетоплацентарной дисфункцией

впервые выявлено статистически значимое увеличение индекса резистентности в маточной артерии, тогда как в пупочной и средней артериях выявлена только тенденция к увеличению. Это, на наш взгляд, свидетельствует о том, что в фетоплацентарной системе происходят изменения структурно-функциональной системы и существует риск преждевременных родов. Фактически преждевременные роды наблюдались у ...% женщин этой группы.

У женщин с АФС и традиционным невынашиванием беременности СДО и ИР в маточных, пупочных и среднем мозговых артериях статистически значимо снижались, как и в группе нетренированных женщин, и не отличались от нормы. Все показатели показали тенденцию к увеличению по сравнению с предыдущим периодом. Результаты соответствовали изменениям биохимических и гемостазиологических показателей, а также свидетельствовали о положительном эффекте лечения. Фактически риска преждевременных родов в этой группе беременных женщин не наблюдалось.

В 16-18 нед гестации проводили плацентометрию и фетометрию методом УЗТ для наблюдения за плацентарным статусом и развитием плода. Полученные результаты представлены в таблице 3.11. Полученные результаты свидетельствовали об уменьшении толщины плаценты у беременных, не проходивших дородовую подготовку. Это указывает на риск развития фетоплацентарной недостаточности. Толщина плаценты не отличалась от физиологических показателей у беременных, прошедших прегравидарную подготовку. Это означает, что прегравидарное лечение женщин с АФС и плановым абортom может предотвратить развитие фетоплацентарной недостаточности.

Мы также проанализировали фетометрические параметры (см. табл. 2.11). В результате исследования установлено, что

бипариетальный размер головки плода в 16–18 нед гестации у женщин без предбеременной подготовки был статистически на 1,14 ($R < 0,05$) ниже, чем в группе с физиологической беременностью. При этом рост плода был меньше на 1,24 ($R < 0,01$), а окружность живота — на 1,05 ($R < 0,05$). Такие изменения были особенно выражены у женщин с выраженным АФС и коагуляционным гемостазом и соответствовали снижению плацентометрии. Результаты показывают, что рост и развитие плода отстают из-за фетоплацентарной недостаточности.

Прегравидарное лечение женщин с АФС и ПНБ оказало положительное влияние на фетоплацентарную функцию. В частности, оборот головы плода увеличился в 1,08 ($R < 0,05$) раза по сравнению с группой без лечения и приблизился к норме. Однако рост плода был в 1,2 ($R < 0,05$) раза больше, а окружность живота — в 1,4 ($R < 0,05$). Все показатели были близки к показателям группы физиологически поздних сроков беременности.

Исходя из полученных результатов, плацентометрические и фетометрические данные, полученные на основании УЗИ-обследований, являются основными критериями прогнозирования задержки роста плода. На их основании можно рекомендовать лечение беременным. Степень изменения фетометрических показателей напрямую связана с результатами плацентометрии.

Морфологическое исследование плаценты 15 неподготовленных беременных с риском условного невынашивания беременности, развившейся на почве АФС, показало замедление компенсаторно-приспособительных процессов в центральных и периферических отделах плаценты. В плаценте наблюдали зоны инфаркта и их фиброз, в них выявляли гиповаскуляризацию ворсин и кальцинаты. Такие изменения в плаценте, по нашему мнению, приводят к

ее раннему повреждению из-за высокого количества антител к фосфолипидам и в-гликопротеинам и высокого количества вулканического антикоагулянта. Активация коагуляционного гемостаза приводит к образованию тромбов в маточно-плацентарных и плацентарно-плодовых сосудах микроциркуляторного русла. Все это приводит к тканевой гипоксии и задержке развития плода.

Предградивидарная подготовка таких женщин имеет положительный эффект и препятствует вышеуказанным изменениям. Фактически, свидетельством этого была обнаружена задержка развития плода у 8 из группы беременных, не получавших прегравидарную подготовку, а у 3 из женщин, получавших прегравидарное лечение, синдром наблюдался.

Такие женщины поступали в отделение патологии беременности Бухарского областного перинатального центра, где им проводилось комплексное лечение. Лечение направлено на преодоление: -коррекции гемодинамических изменений, -улучшения реологических свойств крови, -лечения фетоплацентарной недостаточности, -лечения анемии. Лечение: антикоагулянты длительного действия - клексан 0,4 подкожно 1 раз, магний В6-форте по 1 таблетке 3 раза, кальций-Д3 никомед по 1 таблетке 3 раза, гафитол по 1 капсуле 3 раза в день, а также препараты железа и выше. указанными методами, и оценивалась его эффективность.

Увеличение доплерометрических показателей наблюдалось в 3 из 8 беременностей без предродовой подготовки. Особенно в пупочной и средней артериях индекс резистентности увеличился на 25-30% по сравнению с исходными значениями. Такие изменения усугубляли клинические признаки аборта, а также гипоксию плода, в связи с чем женщин переводили в родильное отделение. У остальных 5 беременных, не получавших прегравидарное лечение, и 3, получавших прегравидарное лечение, наблюдалось

улучшение кровотока в плодоплацентарных артериях, нормализовались показатели гемостаза. Плацентометрические и фетометрические показатели увеличивались в зависимости от гестационного возраста.

При УЗ-обследовании беременных в сроке гестации 32-34 нед выявлены нарушения кровообращения в фетоплацентарной системе в 6 нелеченых и 2 леченых группах. В основном это характеризовалось снижением показателя SDO. Мы наблюдали увеличение кровотока в средней артерии плода, но не резкое изменение кровотока в маточно-плацентарных и плацентарно-плодовых сосудах. По нашему мнению, усиление мозгового кровообращения плода является компенсаторной реакцией, свидетельствующей об ухудшении состояния плода. То есть изменения маточно-плацентарного кровообращения имеют существенное значение при нарушениях кровообращения в плацентарно-плодовом бассейне.

Нарушение кровотока в вышеперечисленных бассейнах привело к структурно-морфологическим изменениям плаценты. В частности, методом плацентометрии определяли ее уменьшение в массе и объеме. Хотя выявлено множество искривлений в плаценте, перекрут плодных оболочек, очаги различного вида на поверхности, изменения фетометрических показателей не выявлено. Все это указывает на то, что спутник является зрелым уровнем 2. Такие изменения были выявлены у 7 женщин, принимавших прегравидар. Для профилактики рекомендовали антиагреганты, правильное питание, 2-х часовые прогулки на свежем воздухе. В остальных беременностях выявлена отслойка плаценты в соответствии со сроком гестации.

У 5 беременных, не получавших прегравидарное лечение, выявлено 3-я стадия созревания плаценты в 32-33 недели гестации, хотя такое созревание наблюдается в 38-39 недель. Истончение бляшки, в которой выявлены многочисленные

инфаркты и очаги обызвествления, признаки хронической плацентарной недостаточности. Такие изменения приводили к гипоксии плода и гипотрофии. Это свидетельствовало о клинических признаках преждевременных родов у женщин, которые были срочно госпитализированы в родильное отделение перинатального центра и которым была проведена операция по сохранению плода. Такие изменения привели к преждевременным родам у них.

Таким образом, полученные результаты показывают, что резкое увеличение количества аутоантител у женщин с синдромом АФС приводит к возникновению специфического аутоиммунного состояния во время гестации. Развивающаяся при этом состоянии тромбофилия постепенно поражает плаценту, приводя к плацентарной недостаточности.

У женщин с АФС побочные эффекты аутоантител на 4-14 неделе беременности приводят к имплантации и отслойке плаценты. Эти процессы напрямую связаны с плацентарным кровотоком. При АФС воздействие аутоантител на сроке 20–24 недели беременности замедляет созревание плаценты, что, в свою очередь, задерживает рост и развитие плода. В 32-34 недели беременности истончение плаценты и ее похудание приводят к ее быстрому старению за счет структурно-функциональных изменений в ней, что еще более усугубляет фетоплацентарную недостаточность, задерживает рост и развитие плода.

Следует отметить, что нарушение кровотока в маточных артериях не всегда приводит к нарушению пупочной гемодинамики, поскольку материнские и плацентарные кровеносные сосуды анатомически разделены. Сохранение нормального сопротивления кровотоку в артериях пуповины при наличии гемодинамических нарушений в маточных артериях не свидетельствует об отсутствии структурно-функциональных ранних изменений в плаценте и задержке развития плода. Именно спазм сосудов приводит к изменению

гемодинамики. Развитие гиперкоагуляции у женщин с АФС приводит к изменению кровотока во всех сосудах сосудистой системы.

Комплексные клиничко-лабораторные исследования у женщин с АФС позволяют определить основу гемодинамических изменений в маточных артериях и установить критерии их ранней диагностики, а также раннего начала этиопатогенетического лечения. Полученные результаты свидетельствуют о том, что изменения, обусловленные гиперкоагуляцией, обусловлены развитием плацентарной недостаточности. Сильные структурно-функциональные нарушения в сосудистой системе мать-плод непосредственно приводят к преждевременным родам с ПНБ

Поэтому комплексное исследование процессов свертывания крови с показателями сосудистой системы матери и плода позволяет прогнозировать течение беременности. На наш взгляд, регулярный контроль показателей коагуляционного гемостаза и доплерометрические исследования у женщин с АФС с ранних сроков гестации важны для оценки эффективности предбеременной подготовки, прогнозирования беременности, а также своевременного лечения и профилактики.

Несмотря на разнообразие факторов, являющихся причиной первичной плацентарной недостаточности, в основе этих нарушений лежит изменения системе гемостаза и маточно-плацентарного кровотока Контроль показателей Д - димера в крови имел прогностическую ценность у женщин с ОАА по не вынашиванию , так как по ее параметрам имеется возможность определять процесс образования и распада фибрин образования и фибринолиза. Повышение концентрации – димера выше 500 нг\мл может предсказать о высоком риске развития тромботических осложнений и желательно ее

определять вне беременности для выбора тактики догестационной подготовки пациенток с ОАА.

Терапевтические мероприятия начатые по профилактике и лечению морфофункциональных нарушений плаценты после ее сформирования, не всегда бывает эффективным, в связи с этим оправданно повышается актуальность ранней доклинической диагностики и лечения. Диагностика и предгравидарная подготовка и лечение АФС в настоящее время является сложной мультидисциплинарной проблемой для снижения неблагоприятных исходов беременности – репродуктивных потерь.

По данным наших исследований в основной I- группе 35-женщинам была проведена предгравидарная подготовка до наступления гестации, которые состояли на диспансерном учете по поводу привычного не вынашивания. У женщин с АФС на протяжении 2-3 менструальных циклов медикаментозное лечение проводили с целью нормализации системы гемостаза до зачатия для того, чтобы предупредить образование микротромбозов в эндометрии и тем самым обеспечить полноценную инвазию трофобластов. Назначали медикаментозные препараты в зависимости от наличия или отсутствия АФА и ВА. При умеренном уровне АФА ($-16,32 \pm 0,8$) 17 пациенткам мы ограничивались назначением ацетилсалициловой кислоты по 75 мг\сут, который был отменен после установления факта беременности путем проведения теста на беременность и УЗИ. В последующем ацетилсалициловую кислоту заменяли на курантил в дозе 50-75 мг\сут. У 20 -пациенток был выявлен высокий АФА ($27,44 \pm 1,0$) ацетилсалициловая кислота была применена по 75 мг\сут и дополнительно было назначено клексан 0,4 мг подкожно 1 раз в сутки. Кроме того в комплексную терапию были включены фолиевая кислота 0,4 мг\сут, хофитол по 1 кап 3 раза в день и витамин Е 400 мг \сут. Эффективность лечения оценивалась лабораторным контролем показателей : Д-димера, АФА, тромбоциты крови, анализ мочи с целью своевременной выявления гематурии.

35- беременным которые проходили предгестационную подготовку мы продолжили начатую терапию с отменой аспирина и заменой ее курантилом. Курантил уменьшает периферическое сопротивление сосудов, расширяя артериол и капилляры, улучшает микроциркуляцию, предупреждает артериальный тромбоз и нормализует венозный отток. По последним данным, учитывая роль сосудистых нарушений в патогенезе не вынашивания, Курантил рекомендуется применять на ранних сроках беременности, начиная с первого триместра, так как он способствует индукции ангиогенеза сосудов плаценты. Мы ее назначали на фоне применения клексана по 25 мг 3 раза в сутки курсами по 3-4 недели. Вышеуказанная схема лечения в период гестации была нами начата и у 35- беременных, которым не была проведена догестационная терапия.

Учитывая длительность применения НМГ, пациенткам с АФС проводили профилактику остеопороза путем назначения препаратов Са в суточной дозе 1000-1500 и витамина Д3 по 500 МЕ от 14-21 день в критические сроки гестации.

Препараты прогестерона применяли при выраженных признаках угрозы прерывания беременности на фоне дефицита прогестерона . нами был применен дюфастон по 20 мг в сутки или утражестон по 200-400 мг в сутки внутрь или интравагинально. Указанную терапию проводили под контролем мониторинга показателей , доплерометрии маточной и плацентарного кровотока , АФА и гемостазиограммы.

После каждого курса лечения наблюдали значительное улучшение в состоянии ФПК в виде снижения патологических изменений в плаценте и нормализации развития плода, что было подтверждено данными УЗИ, доплерометрического исследования.

Так, во втором триместре после курса терапии отмечалось уменьшение частоты встречаемости нарушений кровотока ФПС на 30%, а в третьем триместре – на 25 %, состояние плода улучшалось в 2,7 раз.

Одним из основных позиций в третьем триместре гестации оказались плацентарные нарушения, характеризующиеся преждевременным старением плаценты и нарушением ее кровотока, определяемые ультразвуковыми методами- они были зарегистрированы у 32 % пациенток второй- группы и – 8,6% у беременных относящихся впервой группы.

Нами было анализировано возникновение угрозы прерывания беременности по группам.

Репродуктивные потери до 12 недель у беременных основной 1- группе составила %, самопроизвольный выкидыш в сроке до 10 недель произошел у ---- - ----%, у ---- % с прерывавшейся беременностью в ранние сроки при контрольном УЗИ была диагностировано замершая беременность.

В группе сравнения (II- группа) потери до 12 недель составила ---- %: самопроизвольный выкидыш произошел у ---- (%) пациенток, неразвивающаяся беременность диагностирована при контрольном УЗИ у ---- (%) женщин.

Наиболее частым осложнением гестационного процесса для беременных сравниваемых групп во втором – третьем триместрах тоже явилась угроза прерывания беременности. У женщин , перенесших угрозу прерывания беременности, впоследствии формировалась первичная плацентарная недостаточность, что в дальнейшем проявлялась осложненным течением беременности как и была у изложена выше.

Таким образом, наиболее опасным в плане прерывания беременности можно назвать именно первый триместр беременности, когда идет закладка фето - плацентарного комплекса, соответственно основная часть мероприятий, направленных на сохранение беременности, должна быть реализовано именно в этот период у пациенток с ПН обусловленной АФС.

В конечном этапе нами были проанализированы исходы гестации у всех исследуемых групп пациенток также в сравнительном аспекте.

Высокая частота плановых абдоминальных родоразрешений -----% по сравнению с контрольной группой----% у пациенток с привычным невынашиванием была обусловлена сочетанными показаниями при беременности: крайне отягощенный акушерско – гинекологический анамнез, возраст старше 30 лет, тазовое предлежание плода, дистресс синдром внутриутробного плода, СОРП (средне - тяжелой степени). Среди показаний к экстренному абдоминальному родоразрешению среди пациенток группы сравнения II достоверно чаще встречались отсутствие биологической готовности к родам, неудовлетворительный прогресс родов, обструктивные роды и прогрессирующая дистресс плода в родах как клинические проявления структурно - функциональной нарушений плаценты.

Оценка новорожденных по шкале Апгар и степень выраженности асфиксии новорожденных в сравнительном аспекте и ее описание

Большая часть новорожденных в сравниваемых группах родилась в относительно удовлетворительном состоянии без асфиксии, но при этом оценка по Апгару у детей от матерей контрольной группы выше, чем от матерей групп сравнения. Количества детей, родившихся без асфиксии в первой исследуемой группе было достоверно выше, чем в группе пациенток не получавших предгестационную подготовку (II-группа).

Здоровые дети более часто рождались в контрольной группе, но во всех группах была выявлена высокая частота перинатального поражения ЦНС,

преимущественно , легкой степени. Если в контрольной группе данная патология была выявлена в ----%, то в 1 –ой основной группе ----, а во 2-ой грппе ---- % , что и превышала при сравнительном аспекте на ----% соответственно. Были переведены на второй этап выхаживания в связи с наличием синдромов дезадаптации раннего неонатального периода новорожденные из 2-ой основной группы -----% случаев, а из 1-ой группы сравнения в --- %, из контрольной группы из-за физиологического течения адаптационного периода переводов не было.

Корреляционный анализ полученных данных позволяет более эффективно проводить интерпретацию полученных результатов, по диагностике, и по определению эффективности проведенного лечения. Исходя из этого, нами были анализированы наиболее значимые показзтели сыворотки крови диагностические критерии АФС и коагуляционного гемостаза у обследованного контингента беременных.

Были выбраны следующие показатели сыворотки крови: волчаночный антикоагулянт (ВА), антифосфолипидные антитела (АФА), бетта 2 - гликопротеин (b2-ГП) а также следующие параметры коагуляционного гемостаза: АЧТВ, ПВ, ПТИ, фибриноген (Фиб), Д-димер .

Были анализированы результаты сравнительного изучения наличия корреляционных связей между показателями ВА, АФАи b2 –ГП в сыворотке крови и коагуляционного гомеостаза у беременных с привычным невынашиванием после предложенного нами лечения (основная группа).

Установлено, у этих беременных количество положительных взаимосвязанных вариантов было больше, чем отрицательных (----против----).

После предложенного лечения количество слабых связей уменьшились у пациенток I I–группы до 7(14,6%), а посл у I – группы было 24 (50%), улучшение на лицо. Соответственно, увеличились и сильные связи до 21

(43,8%), а средние связи составили 20 (41,7%). До лечения и после у пациенток II- группы этот параметр был заметно низким соответственно 14 (29,2%) и 8 (16,7%).

Наиболее часто сильные связи появились у Д (6 из 8), у Фиб (5 из 8) и АЧТВ (5 из 8). и ПТИ сильные связи ($p > 0,7$) отсутствовали.

Полученные результаты доказывают высокую эффективность предложенного лечения для беременных с ОАА по невынашиванию прошедших прегестационную подготовку, так как после лечения исчезают слабые связи и появляются связи с средней силы и сильные связи.

Таким образом, результаты корреляционного анализа показали, что у беременных с привычным невынашиванием после предложенного лечения увеличиваются количество сильных связей до 43,8%, соответственно снижаются количество слабых связей до 14,6%. У беременных не прошедших прегестационную терапию эти параметры составили соответственно 8% и 50%. Корреляционный анализ доказал, что наиболее заметные изменения в показателях сыворотки крови и коагуляционного гемостаза наступили после предложенного нами лечения. Наиболее заметные связи были между Фиб, Д, АЧТВ, а также ВА, АФА и b2-ГП.

Проведенный анализ результатов лабораторных исследований и наличие корреляционных связей после лечения у сравниваемых основных групп, показали наличия нескольких факторов риска, которые нужно учитывать при прогнозировании угрозы прерывания беременности, оценки эффективности проводимого лечения и выбора акушерской тактики:

-повышение ВА > 2, АФА > 10 и b2-ГП > 12 раза содействует на коагуляционный гемостаз и способствует развитию гиперкоагуляции

- укорочение ВСК и удлинение АЧТВ I- стадии системы гемостаза означает наличия ВА

- увеличение параметров ВА имеет прямую корреляцию с увеличением показателей ПТИ и ПТ с II- стадией системы гемостаза и является ранним маркером развития гиперкоагуляции

- увеличение показателей ВА, АФА и бета 2 –гликопротеина имеют прямую корреляцию с увеличением параметров фибриногена и Д-димера и являются прогнозирующими факторами микротомбообразования в плаценте приводящей первичной плацентарной недостаточности.

- снижение СДО и повышение ИР в правой маточной артерии является прогнозирующим маркером нарушения кровотока в плацентарной системе с ранних сроков гестации

- снижение размеров БПР, ОЖ, рост плода и толщины плаценты не соответствующие сроку гестации являются ранними маркерами для своевременной диагностики синдрома отставания роста плода, который требует решения вопроса коррегирующей терапии и выбора акушерской тактики и с показателями кровотока маточной и фето - плацентарной системы позволяют своевременно диагностировать угрозы прерывания беременности

, выбрать адекватную тактику ведения беременности и позволять достичь благополучного ее исхода.

Выводы.

1. У женщин с невынашиванием беременности на 8-9-й неделе беременности высокие уровни антикоагулянтов, продукция антител против фосфолипидов и $\beta 2$ -ГП приводят к резкой активации коагуляционного гемостаза за счет прокоагулянтного эффекта и повышают риск тромбообразования. Это ранний признак развития имплантационных и плацентарных нарушений.
2. На сроке 11-13,6 недель беременности гемодинамические изменения наблюдаются преимущественно в маточной артерии, а с увеличением срока беременности - также в маточной, пупочной и средней мозговой артериях. Увеличение индекса резистентности маточных артерий на 10,2% и систоло-диастолического соотношения на 3,1% является отрицательным прогностическим критерием развития структурных и функциональных нарушений плаценты. Прегравидарное лечение женщин с АФС и привычным невынашиванием беременности позволяет предотвратить гемодинамические нарушения в сосудистой системе матки-плаценты-плода.
3. Проведение предбеременной терапии у женщин с АФС, включающей антикоагулянтное, антиагрегантное комплексное лечение до беременности, обеспечивает успешную последующую беременность и улучшает акушерские исходы в 87%. Антикоагулянт с волчанкой снижает количество аутоАТ в сыворотке крови по отношению к фосфолипидам и $\beta 2$ -гликопротеинам, предупреждает гиперкоагуляцию на всех этапах коагуляционного гемостаза, но эти показатели полностью не восстанавливаются.
4. Регулярное наблюдение за показателями коагуляционного гемостаза и доплерометрических тестов у женщин с АФС в прегравидарном периоде, начиная с ранних сроков гестации, позволило разработать алгоритм ранней

Список литератур.

1. Абаева И.Ш. Клиническое значение контроля за маркерами воспаления у беременных с синдромом потери плода и тромбофилией: автореф. дис. канд. мед. наук. М. 2011; С.23 .
2. Акиньшина С. В., Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Андреева М. Д. Клиника, диагностика и профилактика венозных тромбоэмболических осложнений во время беременности // Акушерство, гинекология и репродукция. 2014. №4. С.96-102.
3. Алиева С.А., Одаманова М.А, Аллахкулиева С. З. Значение циркуляции антифосфолипидных антител у женщин с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и синдромом потери плода в анамнезе // Акушерство, гинекология и репродукция. 2015. №1.С.-142-149.
4. Алтухов И. А., Любарский М.С., Нимаев В.В. Антифосфолипидный синдром в практике хирурга // МвК. 2014. №1.С. 74-79.
5. Аполихина И.А., Шнейдерман М.П, Тетерина Т.А., Горбунова Е.А. Причины невынашивания беременности. // Гинекология, 2013. 15(5): С.60-65.
6. Ахмаджонова Г. М. Изучение системы гемостаза беременных с антифосфолипидным синдромом в зависимости от метода лечения // Молодой ученый. — 2017. — № 24 (158). С.55-57.
7. Батрак Н.В., Малышкина А.И. Факторы риска привычного невынашивания беременности// Вестник Ивановской медицинской академии. 2016; 21(4): С.37-41.
8. Бицадзе В.О, Макацария А.Д., Хизроева Д.Х. и др. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности// Практическая медицина. 2012; 5: С.22-29.

9. Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Идрисова Л.Э., Абрамян Р.Р., Андреева М.Д., Макацария А.Д. Катастрофический антифосфолипидный синдром. Вопросы патогенеза // Акушерство, гинекология и репродукция. 2015. №2.С.23-26
10. Блинецкая С.Л. Основные наследственные тромбофилии и их роль при привычном невынашивании беременности // АГ-инфо. 2013. №1. С.16-21.
11. Богданова Г.С., Зайдиева З.С., Магометханова Д.М., Заякин В.А., Назарова Е.А. Невынашивание беременности: общий взгляд на проблему // Медицинский совет. 2012. №1. С. 67.
12. Булатова Ю.С., Тетруашвили Н.К., Высоких М.Ю. Провоспалительные факторы митохондриального происхождения в патогенезе привычных выкидышей и ранних преждевременных родов// Акушерство и гинекология. 2017; №8: С.5-9.
13. Вереина Наталья Константиновна, Сеницын С. П., Чулков В. С. Частота выявления антифосфолипидных антител и антифосфолипидного синдрома у женщин с тромбозами и/или акушерскими осложнениями в анамнезе // Экология человека. 2011. №11. С .124-128.
14. Вереина Наталья Константиновна, Сеницын С. П., Чулков В. С. Частота выявления антифосфолипидных антител и антифосфолипидного синдрома у женщин с тромбозами и/или акушерскими осложнениями в анамнезе // Экология человека. 2011. №11. С.67-72
15. Волкова Е.В., Копылова Ю.В. Роль сосудистых факторов роста в патогенезе плацентарной недостаточности// Ж. Акушерство гинекология репродукция.2013 7 (2) С.29-32.
16. Гайская О.В. Клинико-диагностическое значение специфических маркеров при угрожающем выкидыше у беременных в первом триместре// автореф. дисс... к.м.н. – Воронеж, 2012. С.4-5 .

17. Гениевская М.Г., Макацария А.Д. Длительная терапия с применением фраксипарина у беременных с антифосфолипидным синдромом // Акуш. и гинек. 2002. №1. С. 24-27.
18. Головач И.Ю., Егудина Е.Д., Рекалов Д.Г. Поражение почек на фоне антифосфолипидного синдрома // Почки. 2019. №3.С.64-70.
19. Гончарова А.А., Кравченко Е.Н., Кривчик Г.В., Вотрина И.Р., Чебакова В.Ю. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике // Мать и дитя в Кузбассе. 2018. № 1 (72). С. 52–56.
20. Гончарова А.А., Кравченко Е. Н., Кривчик Г.В. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике // МиД. 2018. №1. С. 132-136.
21. Даниленко, О. А. Современные подходы к диагностике и лечению антифосфолипидного синдрома при беременности / О. А. Даниленко, Д. И. Белохвостик, А. Э. Ракович, Я. С. Татусь // Молодой ученый. 2018. №15 С.141-143.
22. Джабиева А.А. Исходы беременности и родов у женщин с угрожающим невынашиванием в ранние сроки //автореф. дисс... к.м.н. – Москва, 2012. С.4-5.
23. Дубоссарская М., Юка Д. М. Место тромбофилии в структуре синдрома потери плода // Таврический медико-биологический вестник. 2011. том 14. № 3. С.75–77.
24. Дубоссарская З.М., Дука Ю.М. Место тромбофилии в структуре синдрома потери плода. Таврический медико-биологический вестник. 2011; №14 (3; 1): С.75-77.
25. Дыкан И. Н., Волик Н. К. Внутриплацентарная гемодинамика при осложненном течении беременности // Журнал НАМН України. -2013, -т. 19, -№ 4. С.502–507.

26. Жабченко И. А., Цыпкун А. Г., Жицкий А. М., Скрипченко Н. Я. Современные подходы к диагностике и лечению плацентарной дисфункции // Таврический медико-биологический вестник. -2011. -Т.14. -№ 3. –ч.1(55). С.81–88.
27. Запорожан В.И., Линников В.И., Евдокимова В.В. Катастрофический антифосфолипидный синдром в акушерской практике // ScienceRise. – 2015. Т. 5. № 4.С. 61–64.
28. Капанадзе Д.В. Акушерские и перинатальные исходы у беременных мультигенными и приобретенными формами тромбофилии и синдромом потери плода в анамнезе// автореф. дисс... к.м.н. – Москва, 2015. С.– 4-5 .
29. Кирсанова Т.В., Тетруашвили Н.К., Дьяконова А.А. и др. Катастрофический антифосфолипидный синдром у беременной с системной красной волчанкой// Акуш. и гин. 2012. №5.С. 97-102.
30. Колесникова Е.А. Фетоплацентарная дисфункция и способ ее коррекции при угрожающем прерывании беременности у женщин с плодом мужского пола // автореф. дисс... д.м.н. – Волгоград , 2019. С.5-6 .
31. Кометова В.В., Козырева Е.В., Давидян Л.Ю., Маланина Е.Н. и др. Особенности содержания плацентарного, тромбоцитарного и сосудистого эндотелиального факторов роста в сыворотке крови у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности, ассоциированными с хроническим эндометритом//. Акушерство и гинекология. 2017; 4: С.74-80.
32. Кометова В.В., Козырева Е.В., Давидян Л.Ю., Маланина Е.Н., невынашивания беременности: обзор данных метаанализов// Акушерство и гинекология. 2017; №4: С.14-20.
33. Корнюшина Е.А., Чепанов С.В., Сельков С.А., и др. Профилактика потери беременности у женщин с циркуляцией аутоантител, не входящих в

критерии антифосфолипидного синдрома // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. Т. 67. № 6. С.24–30.

34. Корнюшина Е.А., Чудотворов К.Н., Седихин В.Ю. и др. Особенности содержания плацентарного, тромбоцитарного и сосудистого эндотелиального факторов роста в сыворотке крови у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности, ассоциированными с хроническим эндометритом. //Акушерство и гинекология. 2017. №4.С.74-80.

35. Корнюшина Екатерина Амировна. Современные подходы к терапии антифосфолипидного синдрома при беременности (клинический случай) // Ж. акуш. и жен. болезн.. 2018. №6. С.44-47.

36. Корнюшина Екатерина Амировна . Современные подходы к терапии антифосфолипидного синдрома при беременности (клинический случай) // Ж. акуш. и жен. болезн.. 2018. №6. С.63-67.

37. Кравченко Е.Н., Гончарова А.А., Куклина Л.В. Особенности анамнеза и исходы беременности у женщин с антифосфолипидным синдромом в зависимости от методов его коррекции // Журнал акушерства и женских болезней. 2020. Т. 69. №2. С. 23-32.

38. Кречетова Л.В. Формирование толерантности к аллоантигенам плода на ранних сроках беременности в норме и при привычном выкидыше// автореф. дисс... к.м.н. – Москва, 2018. С.4-5.

39. Ланцакова П.Е. Новые подходы к диагностике, лечению и реабилитации женщин с неразвивающейся беременностью. автореф. дисс... к.м.н. – Москва, 2019. С.4-5.

40. Левкович М.А., Линде В.А., Андреева В.О. и др. Иммуногормональные взаимодействия в генезе невынашивания беременности ранних сроков// Акуш. и гин. 2012. 8(1): С.10-14.

41. Линде В. А., Романова О. А., Боташева Т. Л., Железнякова Е. В. Оптимизация комплексного лечения угрожающих преждевременных родов на основе стереофункциональных особенностей системы «мать-плацента-плод» // Таврический медико-биологический вестник. -2013, том 16, №2, ч. 1 (62). С. 130–133.
42. Линников В. И. Иммунная терапия в комплексном лечении антифосфолипидного синдрома // Репродуктивная эндокринология. 2013. № 2. Том 10. С. 23.
43. Лукьянова Е.В., Волощук И.Н., Липман А.Д. и др. Роль нарушений формирования ворсинчатого дерева в патогенезе плацентарной недостаточности. Акушерство и гинекология. 2011; 2: С. -15.
44. Макаренко Е.В. Антифосфолипидный синдром // Проблемы здоровья и экологии. 2017. №4 (54) С.27-33.
45. Макаров О.В., Керчелаева С.Б., Бурденко М.В., Тамразян А.А. Клинические и гемостазиологические особенности течения беременности у женщин с различным генезом угрозы ее прерывания // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. Т. 12. № 4. С. 4–7.
46. Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Акиньшина С. В. Вопросы патогенеза и профилактики катастрофического антифосфолипидного синдрома в акушерской практике // ПМ. 2009. №34, С.59.
47. Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Хизроева Д. Х. Тромбопрофилактика у беременных с тромбофилией и тромбозами в анамнезе // Сибирский научный медицинский журнал. 2013. №6. С. 25-28
48. Малышкина А.И., Батрак Н.В. Факторы риска самопроизвольного прерывания беременности у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе.//Медицинский Совет. 2015;(XX).С.46-49.

49. Маниезова Г.М. Профилактика и лечение перинатальных осложнений у женщин с антифосфолипидным синдромом и репродуктивными потерями в анамнезе// автореф. дисс... к.м.н. – Андижан, 2017. С.4-5.
50. Менжинская И.В. Антитела к гормонам, фосфолипидам и фосфолипид-связывающим протеинам у женщин с привычным невынашиванием беременности //автореф. дисс... д.м.н. – Москва, 2019. С.4-5.
51. Менжинская И.В., Ванько Л.В. Антифосфолипидные антитела как диагностические маркеры акушерского антифосфолипидного синдрома// Акушерство и гинекология. 2019. №2. С.5-12.
52. Мирашвили М.И., Зайнулина М.С., Сельков С.А., Гзгзян А.М. Дискуссионные вопросы ведения женщин с антифосфолипидными антителами при применении ВРТ // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. Т. 62. № 3. С. 26–33.
54. Михалевич С.И., Гришкевич А.Н., Марковская Т.В., Гракович Л.Г. Привычное невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения // Медицинские новости. 2012. №2. С.12.
55. Мордык А.В., Новицкая Е.Л., Пузырева Л.В., Савельева И.В., Иванова О.Г. Основные причины синдрома потери плода // Уральский медицинский журнал 2(135) 2016. С.18-21.
56. Мочалов А.А., Соколов Е.И., Манухин И.Б. Нарушения в системе гемостаза и его коррекция у беременных с метаболическим синдромом. Лечащий врач. 2011.№3.С.43-47.
57. Мусиенко Е.В. Клинико-патогенетическое обоснование исследования ангиогенных факторов при привычном невынашивании беременности// автореф. дисс... к.м.н. – Москва, 2011. С.4-5 .

58. Мшак-Манукян Г.Н. Оптимизация прегравидарного обследования супружеской пары при невынашивании беременности// автореф. дисс... к.м.н. – Челябинск, 2018. С.5-6.
59. Мясоутова А.И. Сравнительная терапия дидрогестероном и микронизированным прогестероном у пациенток с привычным невынашиванием// Материалы XIV Международной (XXIII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых. С.19
60. Негматшаева, Х. Н. Клинико-лабораторное обследование вне беременности пациенток с антифосфолипидным синдромом // Медицина и здравоохранение : материалы V Междунар. науч. конф.— Казань : Бук, 2017.С. 63-65.
61. Овчинникова В.В., Меньшикова Н.С., Аршакян А.К., Ушакова С.В. Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом// Учебное пособие. СПб.; 2014. С.31.
62. Питиримова Л.Н. Иммунологические и генетические предикторы привычного невынашивания беременности// автореф. дисс... к.м.н. – Санкт-Петербург, 2014. С.4-5.
63. Полушкина Е.С., Шмаков Р.Г. Роль дидрогестерона в привычном невынашивании беременности// Медицинский Совет. 2020;(3):С.74-77.
64. Пшеничникова Т.Б., Передеряева Е.Б., Дониная Е.В., Гадаева З.К. Место тромбофилии в структуре синдрома потери плода у женщин с метаболическим синдромом// Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2013;7(4):С.35-43.
65. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., ред. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации// М.: Редакция журнала Status Praesens; 2018. С.800.

66. Решетняк Татьяна Магомедалиевна Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция) // Научно-практическая ревматология. 2014. №1. С.85-90.
67. Сафиуллина С. И., Бомбина Л. К., Кливленд Г. О. Современное представление о тактике ведения беременности у пациенток с антифосфолипидным синдромом // ПМ. 2013. №1-2 (69).С.153-159.
68. Середавкина Н. В., Буренчев Д. В., Решетняк Т. М. Актовегин в комплексной терапии сосудистых нарушений при антифосфолипидном синдроме // Современная ревматология. 2010. №2. С.21-26.
69. Сидельникова В. М. спорные вопросы диагностики и терапии привычных выкидышей, обусловленных иммунологическими нарушениями // Материалы II Международного конгресса по репродуктивной медицине. — М., 2008.С.126–127.
70. Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А. Дидрогестерон в лечении угрожающего и привычного выкидыша// Медицинский совет. 2018;(13): С.68-72.
71. Тетруашвили Н.К., Бурменская О.В., Агаджанова А.А., Трофимов Д.Ю. Роль антигенов главного комплекса гистосовместимости в реализации привычного выкидыша// Акушерство и гинекология. 2016; 3: 5-10.
72. Ткаченко Л.В., Костенко Т.И., Углова Н.Д., Шкляр А.Л. Невынашивание беременности// Вестник ВолгГМУ 1(53) С.3-8.
73. Ткаченко О.Ю., Лапин С.В., Шмонин А.А. Анализ спектра антифосфолипидных антител у пациентов с тромбозами и привычным невынашиванием беременности // Медицинская иммунология. 2018. № 20 (5). С. 753–762.

74. Трофимов Е.А. Антифосфолипидный синдром: особенности течения у беременных и принципы лечения // Вестник НовГУ. 2016. №6 (97) 102-107.
75. Трофимов Е.А., Трофимова А.С. Антифосфолипидный синдром: особенности течения у беременных и варианты терапии // РМЖ. 2016. Т. 24. № 15. С.1032–1036.
76. Фёдорова Т. А. Бемипарин в профилактике тромботических осложнений при привычном невынашивании беременности, обусловленном антифосфолипидным синдромом // МС. 2012. №7. С.47-52.
77. Чайка В.К., Демина Т.Н. Антифосфолипидный синдром. — Донецк: Норд-Пресс, 2004. С.236.
79. Чепанов С.В., Шляхтенко Т.Н., Зайнулина М.С., Мирашвили М.И. Антитела к аннексину V у женщин с привычным невынашиванием беременности // Акушерство и гинекология. 2014. № 7. С.29–32.
80. Чугунова А.А. Клинико-иммунологическая характеристика беременных с невынашиванием и антифосфолипидным синдромом// автореф. дисс... к.м.н. – Санкт-Петербург, 2012. С.4-5.
81. Шляхтенко Т.Н., Алябьева Е.А., Аржанова О.Н., и др. Антифосфолипидный синдром при невынашивании беременности // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. Т. 64. № 5. С. 69–76.
82. Шляхтенко Т. Н., Алябьева Е. А., Аржанова О. Н. Антифосфолипидный синдром при невынашивании беременности // Ж. акуш. и жен. болезн.. 2015. №5. С.87-90.
83. Bailey S, Bailey C, Boivin J, Cheong Y, Reading I, Macklon N. A feasibility study for a randomised controlled trial of the Positive Reappraisal Coping Intervention, a novel supportive technique for recurrent miscarriage// BMJ Open. 2015 Apr 15;5(4):e 00732.2.

84. Boots C. C. Stephenson M.D. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review // *Boots, Semin. Reprod. Med.* 2011. 29(6). P.507-513.
85. Bruno V, Svensson-Arvelund J, Rubér M, Berg G, Piccione E, Jenmalm MC, Ernerudh J. Effects of low molecular weight heparin on the polarization and cytokine profile of macrophages and T helper cells in vitro// *Sci Rep.* 2018 Mar 8;8(1).P.41-66.
86. Camarena Cabrera DM, Rodriguez-Jaimes C, Acevedo-Gallegos S, Gallardo-Gaona JM, Velazquez-Torres B, Ramírez-Calvo JA. Controversies concerning the antiphospholipid syndrome in obstetrics// *Reumatol Clin.* 2017 Jan-Feb;13(1):P.30-36.
87. Carl A. Laskin et al. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss // *The New England Journal of Medicine.* Downloaded from nejm.org on January 29, 2015.P.148–153.
88. Christiansen O.B., Pedersen B., Rosgaard A., Husth M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage: evidence for a therapeutic effect in women with secondary recurrent miscarriage // *Hum. Reprod.* 2002. Vol. 17. P.809–816.
89. Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, Seed PT et all. Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages// *N Engl J Med.* 2015 Nov P.26-29.
90. De Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia// *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jul 4;2014(7)P.86-88.
91. Diejomaoh MF. Recurrent spontaneous miscarriage is still a challenging diagnostic and therapeutic quagmire// *Med Princ Pract.* 2015.P.24-26.

92. Elmahashi MO, Elbareg AM, Essadi FM, Ashur BM, Adam I. Low dose aspirin and low-molecular-weight heparin in the treatment of pregnant Libyan women with recurrent miscarriage// BMC Res Notes. 2014 Jan 9;7:P.23-25.
93. Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, Ciucciarelli L, Cameli AM, Denas G, D'Elios MM, Pengo V, Emmi L, Prisco D. An approach to differential diagnosis of antiphospholipid antibody syndrome and related conditions //Scientific World Journal. 2014;2014:P.341-342.
94. Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, Entrican G, Howie SE, Horne AW. The role of infection in miscarriage// Hum Reprod Update. 2016 Jan-Feb;22(1):P.116-123.
95. Gris J.C., Bouvier S., Molinari N., Galanaud J.P., Cochery-Nouvellon E., Mercier E. et al. Comparative incidence of a first thrombotic event in purely obstetric antiphospholipid syndrome with pregnancy loss: the NOH-APS observational study. Blood. 2012; 119(11): P.2624-2632.
96. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Recurrent pregnancy loss// .P.154.
97. Haas D.M., Ramsey P.S. Progestogen for preventing miscarriage// Cochrane Database Syst Rev. 2013;(10) P.17.
98. Howard JA. Carp. Recurrent pregnancy Loss: causes, controversies and treatment// Second edition. New York: CRC Press; 2015: 1-16.
99. Hoxha A., Mattia E., Tonello M., Grava C., Pengo V., Ruffatti A. Antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies as biomarkers to identify severe primary antiphospholipid syndrome. Clin. Chem. Lab. Med. 2017; 55(6): P.890-892.

100. Jaslow CR, Kutteh WH. Effect of prior birth and miscarriage on the prevalence of acquired and congenital uterine anomalies in women with recurrent miscarriage: A cross-sectional study// *Fertil Steril*, 2013, 99: P.1916-22.
101. Kerchelaeva S.B. The value of antibodies to phospholipids and phospholipid-binding proteins in non-developing pregnancy // *Russian Bulletin of obstetrician-gynecologist*. 2013. Volume 3, No. 4. P.11-16.
102. Kim C, Barnard S, Neilson JP, Hickey M, Vazquez JC, Dou L. Medical treatments for incomplete miscarriage// *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 31; Kutteh WH, Hinote CD. Antiphospholipid antibody syndrome// *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014 Mar;41(1):113-32. P.1(1)