

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2021 • том 15 • № 5



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2021 Vol. 15 No 5

www.gynecology.ru

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-51-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



Патогенетически обоснованная тактика ведения беременности при ретрохориальной гематоме

Х.Г. Султангаджиева¹, Н.Н. Бабаева², Е.С. Егорова²,
Д.Х. Хизроева², М.Г. Султангаджиев³

¹ООО «Медицинский женский центр»; Россия, 109004 Москва, ул. Земляной Вал, д. 62;

²ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);
Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4;

³ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»;
Россия, 109240 Москва, Устьинский проезд, д. 2/14

Для контактов: Хадижат Гасановна Султангаджиева, e-mail: sultangadzhiyeva90@mail.ru

Резюме

Введение. Одной из многих причин ранних потерь беременности является ретрохориальная гематома (РГ), которая часто выявляется при рутинном ультразвуковом исследовании. РГ является следствием отслойки хориальной пластинки от подлежащей децидуальной оболочки матки и может привести к осложненному течению беременности.

Цель исследования: разработать дифференцированный подход к диагностике и ведению беременности с РГ.

Материалы и методы. Проведено проспективное открытое интервенционное нерандомизированное исследование. Всего были обследованы 170 женщин. Основную группу составили 85 беременных с РГ, которые были разделены на 2 группы: группа I (n = 45) – пациентки с РГ и отягощенным акушерским анамнезом и группа II (n = 40) – беременные с РГ без акушерских осложнений в анамнезе. В контрольную группу вошли 85 женщин с неосложненной беременностью. Оценивали встречаемость наследственных тромбофилий – мутаций высокого тромбогенного риска в генах фактора (F) V Лейден и протромбина (FII) G20210A; определяли содержание в крови волчаночного антикоагулянта (ВА) и антител к кардиолипину (аКЛ), β_2 -гликопротеину 1 (β_2 -ГП1), аннексину V и протромбину, ADAMTS-13; изучали встречаемость полиморфизмов низкого тромбогенного риска, встречаемость и спектр бактериально-вирусной инфекции.

Результаты. Выявлено, что у женщин с РГ встречались генетические и приобретенные дефекты системы гемостаза и нарушение флорозеноза урогенитального тракта. Среди наследственных дефектов системы гемостаза преобладали дефекты в системе фибринолиза: 75,5 % в группе I, 32,2 % в группе II и 4,7 % в контрольной группе. Снижения активности естественных антикоагулянтов – антитромбина и протеина С не выявлено. Среди приобретенных тромбофилических состояний был большой процент циркуляции антифосфолипидных антител (АФА): 46,6 % в группе I, 27,5 % в группе II и 2,3 % в контрольной группе. Из нарушений флоры преобладали цервициты неспецифической этиологии: 53,3 % в группе I, 47,5 % в группе II и 11,7 % в контрольной группе.

Заключение. Формирование РГ – мультифакторный процесс, в патогенезе которого участвуют и генетические и приобретенные факторы. К таковым относятся АФА, особенно в сочетании с генетической тромбофилией (FV Лейден и FII G20210A), а также воспалительный или провоспалительный статус. Считаем показанным всем пациенткам с РГ и у которых РГ была в анамнезе проводить вышеуказанные исследования. В схему терапии целесообразно включать транексамовую кислоту, прогестерон, низкомолекулярные гепарины и антибиотики при наличии показаний.

Ключевые слова: ретрохориальная гематома, РГ, кровотечения на ранних сроках беременности, потери беременности, антифосфолипидные антитела, АФА, бактериально-вирусные инфекции при беременности, ингибитор активатора плазминогена, низкомолекулярный гепарин, НМГ, антифибринолитики

Для цитирования: Султангаджиева Х.Г., Бабаева Н.Н., Егорова Е.С., Хизроева Д.Х., Султангаджиев М.Г. Патогенетически обоснованная тактика ведения беременности при ретрохориальной гематоме. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(5):548–561. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.227>.

Pathogenetically justified tactics of management of pregnancy with retrochorial hematoma

Khadizhat G. Sultangadzhieva¹, Nigyar N. Babaeva², Elena S. Egorova²,
Jamilya Kh. Khizroeva², Magomed G. Sultangadzhiev³

¹Women's Medical Center; 62 Str. Zemlyanoi Val, Moscow 109004, Russia;

²Sechenov University; 2 bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow 119991, Russia;

³Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14 Ustinsky Passage, Moscow 109240, Russia

Corresponding author: Khadizhat G. Sultangadzhieva, e-mail: sultangadzhieva90@mail.ru

Abstract

Introduction. Retrochorial hematoma (RH) often detected during routine ultrasound examination represents one of the multiple causes resulting in early pregnancy loss. RH results from the detachment of the chorionic plate from the vertebrae of the uterine decidual membrane and may lead to complicated course of pregnancy.

Aim: to develop a differential approach to diagnose and manage pregnancy with RH.

Materials and Methods. A prospective open-ended interventional non-randomized study was conducted by enrolling 170 women. The main group consisted of 85 pregnant women with RH, which were divided into 2 groups: group I (n = 45) – patients with RH and burdened obstetric history; and group II (n = 40) – pregnant women with RH without a history of obstetric complications. The control group included 85 women with uncomplicated pregnancy. The incidence of hereditary thrombophilia was assessed by measuring rate of high thrombogenic risk mutations in the genes of factor (F) V Leiden and prothrombin (FII) G20210A; blood levels of lupus anticoagulant (LA) and anti-cardiolipin antibodies (aCL), β_2 -glycoprotein 1 (β_2 -GP1), annexin V and prothrombin; ADAMTS-13; rate of low thrombogenic risk polymorphisms, prevalence and spectrum of bacterial-viral infections.

Results. It was revealed that women with RH had occasional genetic and acquired hemostasis defects as well as impaired florocenosis of the urogenital tract. Defects in the fibrinolysis system prevailed among the hereditary hemostasis defects: 75.5 % in group I, 32.2 % in group II, and 4.7 % in the control group. No decrease in the activity of natural anticoagulants – antithrombin and protein C was found. Among the acquired thrombophilic conditions, a large proportion of circulating antiphospholipid antibodies (APA) was found: 46.6 % in group I, 27.5 % in group II, and 2.3 % in the control group. Cervicitis of nonspecific etiology prevailed among dysbiosis signs: 53.3 % in group I, 47.5 % in group II and 11.7 % in the control group.

Conclusion. RG formation is a multifactorial process, which pathogenesis involves both genetic and acquired factors such as APA, especially in combination with genetic thrombophilia (FV Leiden and FII G20210A), as well as inflammatory or pro-inflammatory status. We consider that all patients with RG as well as those with former RG are indicated to undergo the above-mentioned studies. It is advisable to include tranexamic acid, progesterone, low molecular weight heparins and antibiotics in the therapy regimen if indicated.

Keywords: retrochorial hematoma, RH, bleedings in early pregnancy, antiphospholipid antibodies, APA, bacterial viral infections during pregnancy, plasminogen activator inhibitor, miscarriage, low molecular weight heparin, LMWH, antifibrinolytics

For citation: Sultangadzhieva Kh.G., Babaeva N.N., Egorova E.S., Khizroeva J.Kh., Sultangadzhiev M.G. Pathogenetically justified tactics of management of pregnancy with retrochorial hematoma. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(5):548–561. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.227>.

Введение / Introduction

Термин «гематома» имеет греческое происхождение – αἷμα (кровь) + -ома (опухоль). Гематомой является состояние, при котором происходит скопление крови в ограниченном пространстве после травмы, повреждений (с ранением сосудов) органов и тканей. В акушерской практике чаще всего встречается ретрохориальная гематома (РГ). Ретрохориальная гематома – это осложнение, встречающееся на ранних сроках беременности вследствие неполной отслойки оболочки плодного яйца, а именно, хориона от внутреннего

слоя (эндометрия) стенки матки. Гематома проявляется в виде кровоизлияния и скопления крови (гематомы) в ретрохориальном пространстве (рис. 1) [1].

Распространенность РГ в акушерской популяции составляет от 1,3 до 3,1 %. Отслойка хориона с последующим образованием гематомы является одной из наиболее часто встречающихся находок при ультразвуковом исследовании (УЗИ) у пациенток с кровотечениями в I триместре беременности.

«Золотым стандартом» диагностики является УЗИ, при котором гематома выглядит как гипо- или анэхогенный участок, чаще всего в форме полумесяца, за

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Одной из причин самопроизвольного прерывания беременности на ранних сроках является отслойка хориона с образованием ретрохориальной гематомы (РГ).
- ▶ Основным методом диагностики РГ является ультразвуковое исследование.
- ▶ Известны некоторые причины развития РГ: травмы в области живота, физические нагрузки, нервное напряжение, гормональные нарушения, тяжелый токсикоз, инфекции мочевыводящих путей.

Что нового дает статья?

- ▶ В патогенезе отслойки хориона играют огромную роль циркуляция антифосфолипидных антител (антител к кардиолипину, β_2 -гликопротеину 1, аннексину V и протромбину) и мутации высокого тромбогенного риска в генах фактора (F) V Лейден и протромбина (FII) G20210A.
- ▶ У пациенток с РГ среди наследственных полиморфизмов системы гемостаза преобладают дефекты в системе фибринолиза: полиморфизм тканевого и плазменного активаторов плазминогена, фибриногена и FXII свертывания крови.
- ▶ Применение комплексной терапии (антифибринолитики + микронизированный прогестерон + низкомолекулярный гепарин) у пациенток с РГ способствует быстрой резорбции гематомы.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Понимание патогенеза РГ обеспечит ее правильное лечение, что будет способствовать снижению частоты прерывания беременности на ранних сроках.

Highlights**What is already known about this subject?**

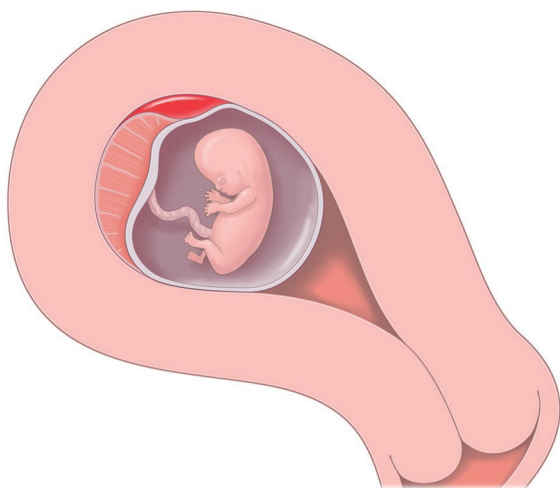
- ▶ One of the causes for spontaneous abortion in early pregnancy is chorionic detachment with formation of retrochorial hematoma (RH).
- ▶ Ultrasound examination is the main method for diagnosing RH.
- ▶ Some causes for developing RH are as follows: abdominal trauma, physical exertion, nervous tension, hormonal disorders, severe toxicosis, and urinary tract infections.

What are the new findings?

- ▶ Circulating antiphospholipid antibodies (antibodies to cardiolipin, β_2 -glycoprotein 1, annexin V and prothrombin), high thrombotic risk mutations in the genes encoding factor (F) V Leiden and prothrombin (FII) play a great role in the pathogenesis of chorionic detachment.
- ▶ The hereditary hemostasis polymorphisms, defects in the fibrinolysis system such as polymorphism of tissue and plasma activators of plasminogen, fibrinogen and blood coagulation FXII were found to prevail in patients with RH.
- ▶ Applying a combination therapy (antifibrinolytics + micronized progesterone + low molecular weight heparin) in patients with RH results in rapid hematoma resorption.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ In-depth study of RH pathogenesis could ensure its subsequent correct treatment that would contribute to lower risk of termination of early pregnancy.

**Рисунок 1.** Ретрохориальная гематома [1].**Figure 1.** Retrochorial hematoma [1].

плодными оболочками. Со временем экзогенность может меняться, особенно в зависимости от времени формирования гематомы. В таких случаях на помощь приходит цветная доплерография, которая позволяет

отличить сосудистую гематому от высокоvascularной плаценты. Гематомы являются бессосудистыми (аваскулярными) при цветном доплеровском сканировании (рис. 2).

С момента первого описания ретрохорионического кровоизлияния в 1981 г. клиническое его значение остается предметом дискуссий. Некоторые исследователи считают, что нет неблагоприятных исходов, связанных с субхорионическим кровотечением [2]. По их мнению, женщина с РГ должна регулярно наблюдаться с помощью УЗИ до тех пор, пока не произойдет резорбция гематомы, что при благоприятном течении происходит в течение 1–2 нед. Есть исследования, которые показали, что наличие РГ связано с неблагоприятными исходами беременности, включая выкидыши до 20 нед, гипертензивные расстройства, отслойку плаценты и преждевременные роды [3].

Но в большинстве случаев исследователи сходятся в одном – РГ увеличивает риск ранних потерь беременности в I триместре и в то же время не влияет на частоту преждевременных родов и способ родоразрешения, если все-таки удастся сохранить беременность после I триместра и особенно до 20 нед [2–8]. Вопрос,

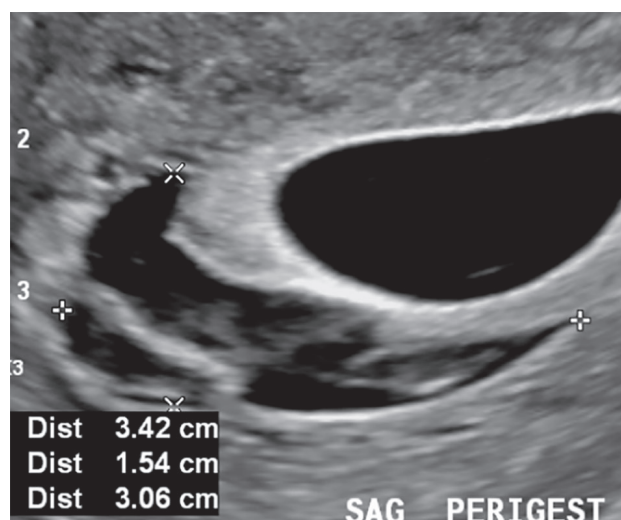


Рисунок 2. Ультразвуковые признаки ретрохориальной гематомы. Пациентка А., 28 лет, 11.11.2020 [собственные данные].

Figure 2. Ultrasound signs of retrochorial hematoma. Patient A., 28 years old, 11.11.2020 [personal data].

связано ли наличие РГ с исходами беременности, остается дискуссионным. Как можно видеть в **таблице 1**, в 6 исследованиях была подтверждена связь РГ с неудачами беременности, но в обзоре, включающем 14 работ, нет.

Несмотря на последствия, которые она может иметь, нет никаких конкретных клинических рекомендаций по ведению беременных с РГ. Вышеперечисленные аспекты явились побуждающим фактором к выполнению данного исследования, предопределив его цель и задачи.

Цель исследования: разработать дифференцированный подход к диагностике и введению беременности с РГ.

Материалы и методы / Materials and Methods

Были поставлены следующие задачи: изучить частоту наследственных тромбофилий – мутаций высокого тромбогенного риска в генах фактора (F) V Лейден и протромбина (FII) G20210A, частоту циркуляции волчаночного антикоагулянта (ВА) и частоту выявления антител к кардиолипину (аКЛ), β_2 -гликопротеину 1 (β_2 -ГП1), аннексину V и протромбину у пациенток с РГ; изучить содержание металлопротеиназы ADAMTS-13 (концентрация, активность, ингибитор), частоту полиморфизмов низкого тромбогенного риска, частоту и спектр бактериально-вирусной инфекции у пациенток с РГ; обосновать патогенетически дифференцированную терапию с применением ингибиторов фибринолиза, препаратов низкомолекулярного гепарина (НМГ), антибактериальной и противовирусной терапии.

Дизайн исследования / Study design

Проведено проспективное открытое интервенционное нерандомизированное исследование на базе ООО «Медицинский женский центр». Всего были обследованы 170 женщин. Основную группу составили 85 беременных, у которых при обращении к врачу была диагностирована РГ. Причиной обращения к врачу был отягощенный акушерский анамнез или кровянистые выделения из половых путей. В контрольную группу

Таблица 1. Хронология исследований ретрохориальной гематомы. Анализ избранных клинических исследований ретрохориальной гематомы.

Table 1. Timeline of studies on retrochorial hematoma. Analysis of select clinical studies on retrochorial hematoma.

Исследование Study	Выкидыш Miscarriage	Преждевременные роды Preterm delivery	Отслойка плаценты Placental abruption	Хориоамнионит Chorioamnionitis
Mantoni M. et al., 1981 [2]	–	Да, при размере гематомы > 50 мл Yes, for hematoma size > 50 ml	–	–
Jouppila P. (1985) [3] 33 случая / 33 cases	18,7 %	9,4 %	–	–
Pearlstone M. et al., 1993 [4] Обзор 14 исследований / Review of 14 studies	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No
Kurjak A. et al., 1996 [5] 135 случаев / 135 cases	17 %	нет	–	–
Seki H. et al., 1998 [6] 22 случая / 22 cases	13,6 %	77,3 %	3,6 %	77,3 %
Sharma G. et al., 2003 [7] 129 случаев / 129 cases	5,4 %	18,6 %	–	–
Şükür Y.E. et al., 2014 [8] 44 случая / 44 cases	29,5 %	Нет No	Нет No	Нет No

вошли 85 женщин с неосложненной беременностью. Дизайн исследования представлен на **рисунке 3**.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения в основную группу: беременность от 5 до 12 нед с диагностированной РГ по результатам УЗИ; присутствие сердцебиения эмбриона; подписанное информированное согласие.

Критерии включения в контрольную группу: неосложненная беременность от 5 до 12 нед, подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: пороки развития эмбриона; наличие тяжелых клинических проявлений у матери, являющихся противопоказанием для сохранения беременности; присутствие противопоказаний для применения представленной терапии; отказ от участия в исследовании.

Группы обследованных / Study groups

Беременные с РГ (n = 85) были разделены на 2 группы: группа I (n = 45) – пациентки с РГ и отягощенным

акушерским анамнезом (неразвивающаяся беременность, самопроизвольное прерывание беременности на ранних сроках беременности, антенатальная гибель плода, маловодие, многоводие, внутриутробная задержка развития плода, дородовое излитие околоплодных вод, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты); группа II (n = 40) – беременные без акушерских осложнений в анамнезе, у которых РГ была диагностирована в I триместре данной беременности.

Методы исследования / Study methods

У пациенток с отягощенным акушерским анамнезом проводили тщательный сбор анамнеза беременности и родов, уточняли значимые для исследования моменты в анамнезе, в том числе проводили сбор личного и семейного тромботического анамнеза.

Лабораторные методы исследования / Laboratory examination

Изучены параметры клинического и биохимического анализов крови, общего анализа мочи, коагу-

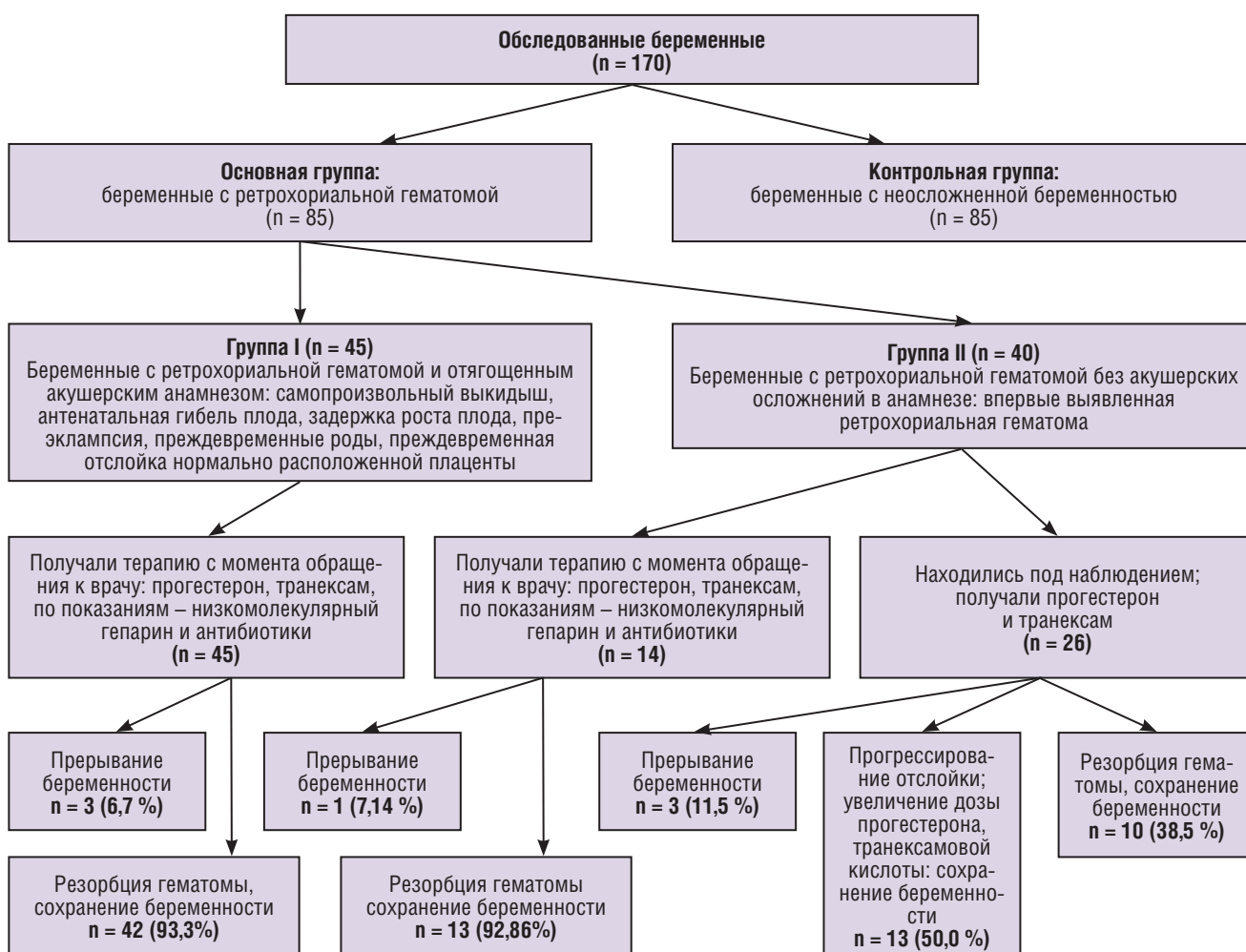


Рисунок 3. Дизайн исследования.

Figure 3. Study design.

логаммы и тромбоэластографии. Проведена оценка функции тромбоцитов на анализаторе PFA-100 (Dade-Behring, Deerfield, Ill, США) «прикроватным» методом. В основе данного метода лежит оценка времени окклюзии мембраны, содержащей адреналин или АДФ, цельной кровью. Оценку функции протеина С проводили с использованием хромогенного субстрата. Метод основан на активации протеина С активатором протак, далее определяется оптическая плотность пробы по причине образования паранитроанилина (прибор Ceveron alpha, Technoclone GmbH, Австрия). Определяли содержание Д-димера (латексное определение Д-димера на приборе Dimer test, Agent, Австралия). Определение растворимых фибрин-мономерных комплексов проводили методом добавления к плазме 2 % спиртового раствора В-нафтола с последующим центрифугированием (ООО Технология-Стандарт, Россия).

Исследование концентрации, активности, ингибитора фермента металлопротеиназы ADAMTS-13 (англ. a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13) проводили на приборе Anthos 2020 (Biochrom Ltd., Великобритания).

Для определения в крови активности VII, VIII, IX, XI факторов свертывания крови и фактора фон Виллебранда использовали метод исследования с помощью дефицитной по данному фактору плазмы на приборе Ceveron alpha (Technoclone GmbH, Австрия).

Проводили определение циркуляции ВА с использованием яда гадюки Рассела (Stago, Франция, Anthos 2020 Biochrom Ltd, Великобритания) и антифосфолипидных антител (АФА) к кардиолипину, β_2 -ГП1; также определяли некритериальные АФА к аннексину V, фосфатидилсерину и протромбину.

Исследование генетических полиморфизмов / Study of genetic polymorphisms

Проводили исследование на наличие наследственных тромбофилий – мутации высокого тромбогенного риска в генах FV Лейден и протромбина (FII) G20210A; изучали также и другие полиморфизмы системы гемостаза – полиморфизм 675 4G/5G в гене ингибитора активатора плазминогена 1 (англ. plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1), 455G/A полиморфизм в гене бета-цепи фибриногена, I/D полиморфизм в гене тканевого активатора плазминогена (англ. tissue plasminogen activator, t-PA). Молекулярный анализ генетических дефектов гемостаза выполняли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью наборов «TromboType» (Hain Diagnostica, Германия).

Исследование биоценоза / Biocenosis study

Выполнено бактериоскопическое исследование выделений из сводов влагалища и цервикального канала шейки матки на некоторые виды возбудителей: *Bacteria spp.* (снижение количества $< 10^3$), *Lactobacillus spp.* (снижение количества менее $< 10^3$), *Ureaplasma*

urealyticum и *Ureaplasma parvum* (повышение титров $> 10^7$), *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*, вирус папилломы человека высокого онкогенного риска.

Бактериологическое исследование содержимого влагалища позволило выделить условно-патогенную флору: *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterobacteriaceae*, *Klebsiella* и *Neisseria gonorrhoeae*. Проведено иммуноферментное определение титров специфических антител к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловирусу и вирусу Эпштейна-Барр.

Этические аспекты / Ethical aspects

Дизайн исследования рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), протокол № 11 от 06.12.2017. Все участницы исследования были проинформированы о методах и характере исследования, включении результатов обследования в научное исследование и подписали добровольное информированное согласие.

Методы статистического анализа / Statistical analysis

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

Показатели представлены с помощью методов описательной статистики. Количественные признаки при нормальном распределении представлены в виде среднего и стандартного квадратичного отклонения ($M \pm \sigma$); признаки, отличные от нормального распределения, представлены в виде медианы (Me), минимального (min) и максимального (max) значений. Качественные признаки представлены в виде абсолютного числа и процентов. Сравнительный анализ качественных переменных проводили с помощью критерия χ^2 и точного двустороннего критерия Фишера. Сравнение пропорций в исследованных группах проводили методом z-критерия. При описании и тестировании данных использовали двусторонние 95 % доверительные интервалы (95 % ДИ). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты / Results

У 64 (75,2 %) женщин РГ стала находкой при УЗИ, клинические проявления отсутствовали; у 9 (10,5 %) пациенток присутствовали боли внизу живота, а у 12 (14,1 %) – кровянистые выделения в сочетании с тянущими болями внизу живота.

Выявлено, что у женщин с РГ встречались генетические и приобретенные дефекты системы гемоста-

за и нарушение флороценоза урогенитального тракта. Среди наследственных дефектов системы гемостаза преобладали дефекты в системе фибринолиза: 75,5 % в группе I, 32,2 % в группе II и 4,7 % в контрольной группе. Снижения активности естественных антикоагулянтов – антитромбина и протеина С не выявлено. Среди приобретенных тромбофилических состояний был большой процент циркуляции антифосфолипидных антител (АФА): 46,6 % в группе I, 27,5 % в группе II и 2,3 % в контрольной группе. Из нарушений флоры преобладали цервициты неспецифической этиологии: 53,3 % в группе I, 47,5 % в группе II и 11,7 % в контрольной группе.

Суммарная циркуляция АФА – и критериальных и некритериальных была обнаружена у 46,6 % женщин в группе I и у 27,5 % в группе II (табл. 2). Среди них преобладали критериальные АФА – антитела к β_2 -ГП1 и АКЛ. Ни в одном случае мы не обнаружили циркуляцию ВА.

Помимо официально признанных или так называемых критериальных АФА, сегодня все большее внимание привлекают некритериальные АФА, к которым относят антитела к протромбину и аннексину V (табл. 3).

В структуре генетических полиморфизмов системы гемостаза у пациенток с РГ преобладали нарушения в системе фибринолиза, к которым относят дефекты в генах тканевого и плазменного активаторов плазминогена, фибриногена и FXII свертывания крови (табл. 4).

Концентрация и активность металлопротеиназы ADAMTS-13, которая в норме участвует в расщеплении мультимерных молекул фактора фон Виллебранда и тем самым способствует жидкому состоянию крови в сосудах микроциркуляции, не были повышены ни в одной группе обследованных женщин. В то же время и в группе I и в группе II обнаруживались антитела к ADAMTS-13 в низких титрах.

В обеих группах наблюдали незначительное снижение активности факторов свертывания: у 4 (8,8 %) женщин в группе I диагностировали снижение активности IX, XI факторов свертывания; у 2 (5,0 %) пациенток в группе II выявлено снижение активности VII и VIII факторов свертывания, снижение активности было незначительным. При этом следует отметить, что при более тщательном сборе анамнеза у одной женщины в группе I были выявлены ювенильные маточные кровотечения.

У женщин с РГ существенно чаще встречалось нарушение биоценоза влагалища с преобладанием неспецифической флоры, бессимптомное носительство которой в урогенитальном тракте встречается достаточно часто (табл. 5).

Ведение беременных / Pregnancy management

После постановки диагноза «ретрохориальная гематома» все беременные получали симптоматическую терапию препаратами прогестерона и гемостатическую терапию транексамовой кислотой [9, 10].

Таблица 2. Суммарные результаты исследования.

Table 2. Summarized study data.

Исследование Study	Группа I Group I (n = 45) n (%)	Группа II Group II (n = 40) n (%)	Контрольная группа Control group (n = 85) n (%)
Суммарное количество критериальных и некритериальных антифосфолипидных антител, IgG/IgM The total number of criteria and non-criteria antiphospholipid antibodies, IgG/IgM	21 (46,6)*#	11 (27,5)*	2 (2,3)
Циркуляция ингибитора к ADAMTS-13 Circulating ADAMTS-13 inhibitor	8 (17,7)*#	5 (12,5)*	0
Снижение активности VII, VIII, IX, XI факторов свертывания Lowered activity for blood clot factors VII, VIII, IX, XI	4 (8,8)*#	2 (5,0)*	0
Снижение активности естественных антикоагулянтов (антитромбин, протеин С) Decreased activity of natural anticoagulants (antithrombin, protein C)	0	0	0
Генетическая тромбофилия (мутации в генах FV Лейден, FII G20210A, сочетание FV + FII, дефицит антитромбина III, протеинов С, S) Genetic thrombophilia (mutations in the genes FV Leiden, FII G20210A, combination of FV + FII, deficiency of antithrombin III, proteins C, S)	16 (35,5)*#	8 (20,0)*	1 (1,2)
Полиморфизмы в системе фибринолиза Polymorphisms in the fibrinolysis system	34 (75,5)*#	13 (32,2)*	4 (4,7)
Нарушение флороценоза влагалища Disturbed vaginal microbiosis	24 (53,3)*#	19 (47,5)*	10 (11,7)
Вирусная инфекция (цитомегаловирус и Herpes Simplex virus 1/2 типов) Viral infection (cytomegalovirus and Herpes Simplex virus type1/2)	6 (13,3)*#	4 (10,0)*	0

Примечание: * $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой; # $p < 0,05$ – различия статистически значимы по сравнению с группой II.

Note: * $p < 0.05$ – the differences are significant compared to the control group; # $p < 0.05$ – the differences are significant compared to group II.

Таблица 3. Результаты исследования антифосфолипидных антител (АФА).**Table 3.** Examination of serum antiphospholipid antibody (APA) level.

Антифосфолипидные антитела Antiphospholipid antibodies	Группа I Group I (n = 45) n (%)	Группа II Group II (n = 40) n (%)	Контрольная группа Control group (n = 85) n (%)	p
Критериальные АФА, IgG/IgM Criteria APA, IgG/IgM	17 (37,7)	8 (17,7)	1 (1,2)	$p_{1,2} = 0,070$ $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$
Антитела к β_2 -гликопротеину 1, IgG/IgM Anti- β_2 -glycoprotein 1 antibodies, IgG/IgM	13 (28,8)	6 (15,0)	1 (1,2)	$p_{1,2} = 0,127$ $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,002$
Антитела к кардиолипину, IgG/IgM Anti-cardiolipin antibodies, IgG/IgM	4 (8,8)	2 (5,0)	0	$p_{1,2} = 0,494$ $p_{1,3} = 0,006$ $p_{2,3} = 0,038$
Волчаночный антикоагулянт Lupus anticoagulant	0	0	0	$p_{1,2} > 0,999$ $p_{1,3} > 0,999$ $p_{2,3} > 0,999$
Некритериальные АФА, IgG/IgM Non-criteria APA, IgG/IgM	5 (11,1)	3 (6,6)	1 (1,2)	$p_{1,2} = 0,067$ $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$
Антитела к аннексину V, IgG/IgM Anti-annexin V antibodies, IgG/IgM	3 (6,6)	2 (5,0)	1 (1,2)	$p_{1,2} = 0,754$ $p_{1,3} = 0,090$ $p_{2,3} = 0,197$
Антитела к протромбину, IgG/IgM Anti-prothrombin antibodies, IgG/IgM	2 (4,4)	1 (2,2)	0	$p_{1,2} = 0,575$ $p_{1,3} = 0,051$ $p_{2,3} = 0,170$
Тройная позитивность Triple positivity	0	0	0	
Двойная позитивность Double positivity	3 (6,6)	1 (2,2)	0	$p_{1,2} = 0,071$ $p_{1,3} = 0,116$ $p_{2,3} = 0,025$

Примечание: $p_{1,2}$ – статистическая значимость различий между группами I и II; $p_{1,3}$ – статистическая значимость различий между группой I и контрольной группой; $p_{2,3}$ – статистическая значимость различий между группой II и контрольной группой.

Note: $p_{1,2}$ – significant differences between group I and group II; $p_{1,3}$ – significant differences between group I and control group; $p_{2,3}$ – significant differences between group II and control group.

Таблица 4. Генетические полиморфизмы системы гемостаза.**Table 4.** Genetic polymorphisms in hemostasis system.

Полиморфизм генов системы фибринолиза Polymorphism in fibrinolysis system genes	Группа I Group I (n = 45) n (%)	Группа II Group II (n = 40) n (%)	Контрольная группа Control group (n = 85) n (%)	p
Ингибитор активатора плазминогена (PAI-1), гомозиготная форма Plasminogen activator inhibitor (PAI-1), homozygote	11 (24,4)	7 (17,5)	2 (2,3)	$p_{1,2} = 0,040$ $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,165$
Ингибитор активатора плазминогена (PAI-1), гетерозиготная форма Plasminogen activator inhibitor (PAI-1), heterozygote	10 (22,2)	5 (12,5)	5 (5,8)	$p_{1,2} = 0,242$ $p_{1,3} = 0,005$ $p_{2,3} = 0,196$
Фибриноген (FGB), гомозиготная форма Fibrinogen (FGB), homozygote	7 (15,5)	3 (7,5)	0	$p_{1,2} = 0,570$ $p_{1,3} = 0,002$ $p_{2,3} = 0,011$
Фибриноген (FGB), гетерозиготная форма Fibrinogen (FGB), heterozygote	5 (11,1)	2 (5,0)	1 (1,17)	$p_{1,2} = 0,116$ $p_{1,3} = 0,001$ $p_{2,3} = 0,192$
Тканевой активатор плазминогена (t-PA), гомозиготная форма Tissue plasminogen activator (t-PA), homozygote	5 (11,1)	1 (2,5)	0	$p_{1,2} = 0,371$ $p_{1,3} = 0,017$ $p_{2,3} = 0,143$
Тканевой активатор плазминогена (t-PA), гетерозиготная форма Tissue plasminogen activator (t-PA), heterozygote	3 (6,6)	3 (7,5)	2 (2,3)	$p_{1,2} = 0,570$ $p_{1,3} = 0,034$ $p_{2,3} = 0,165$

Примечание: $p_{1,2}$ – статистическая значимость различий между группами I и II; $p_{1,3}$ – статистическая значимость различий между группой I и контрольной группой; $p_{2,3}$ – статистическая значимость различий между группой II и контрольной группой.

Note: $p_{1,2}$ – significant differences between group I and group II; $p_{1,3}$ – significant differences between group I and control group; $p_{2,3}$ – significant differences between group II and control group.

Таблица 5. Нарушение биоценоза влагалища.

Table 5. Disturbed vaginal biocenosis.

Бактерии Bacteria	Группа I Group I (n = 45) n (%)	Группа II Group II (n = 40) n (%)	Контрольная группа Control group (n = 85) n (%)	p
<i>Lactobacillus spp.</i>	8 (17,7)	7 (17,5)	2 (2,3)	$p_{1,2} = 0,981$ $p_{1,3} = 0,002$ $p_{2,3} = 0,002$
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	11 (24,4)	6 (15,0)	3 (3,5)	$p_{1,2} = 0,279$ $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,020$
<i>Ureaplasma parvum</i>	6 (13,3)	2 (5,0)	4 (4,7)	$p_{1,2} = 0,191$ $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,942$
<i>Mycoplasma hominis</i>	9 (20,0)	3 (7,5)	3 (3,5)	$p_{1,2} = 0,099$ $p_{1,3} = 0,080$ $p_{2,3} = 0,328$
<i>Candida albicans</i>	22 (48,8)	19 (47,5)	10 (11,7)	$p_{1,2} = 0,905$ $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$
<i>Gardnerella vaginalis</i>	13 (28,8)	6 (15,0)	3 (3,5)	$p_{1,2} = 0,127$ $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,002$
<i>Staphylococcus spp.</i>	16 (35,5)	8 (20,0)	8 (9,4)	$p_{1,2} = 0,113$ $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,098$
<i>Streptococcus spp.</i>	12 (26,6)	5 (12,5)	4 (4,7)	$p_{1,2} = 0,105$ $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,115$
<i>Streptococcus agalactiae</i>	14 (31,1)	7 (17,5)	5 (5,8)	$p_{1,2} = 0,147$ $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,038$
<i>Enterobacter aerogenes</i>	6 (13,3)	2 (5,0)	0	$p_{1,2} = 0,191$ $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,038$
<i>Klebsiella spp.</i>	2 (4,4)	0	0	$p_{1,2} = 0,180$ $p_{1,3} = 0,051$ $p_{2,3} > 0,999$

Примечание: $p_{1,2}$ – статистическая значимость различий между группами I и II; $p_{1,3}$ – статистическая значимость различий между группой I и контрольной группой; $p_{2,3}$ – статистическая значимость различий между группой II и контрольной группой.

Note: $p_{1,2}$ – significant differences between group I and group II; $p_{1,3}$ – significant differences between group I and control group; $p_{2,3}$ – significant differences between group II and control group.

Далее подход был более дифференцированным. Женщины с отслойкой хориона и циркуляцией АФА, генетической тромбофилией высокого тромбогенного риска и наследственными полиморфизмами в системе фибринолиза получали антикоагулянтную терапию препаратами НМГ. На фоне НМГ отмечены быстрая резорбция гематомы, улучшение кровотока в межворсинчатом пространстве и быстрая организация отслойки. Женщинам со сниженной активностью факторов свертывания НМГ не назначали [11, 12]. Наличие урогенитальной инфекции требовало проведения рациональной антимикробной терапии с учетом типа возбудителя и срока беременности.

Таким образом, в группе I данную терапию, а именно, препарат прогестерона, транексамовую кислоту, НМГ у женщин с тромбофилией и антибактериальную терапию при наличии инфекции получали все бере-

менные за исключением 4 женщин со сниженной активностью факторов свертывания. Но несмотря на терапию, у 3 беременных группы I произошел самопроизвольный выкидыш до 12 нед.

В группе II после первичного обследования у 14 женщин мы обнаружили циркуляцию АФА и генетическую тромбофилию, что послужило причиной назначения антикоагулянтной терапии. При наличии инфекции проводилась антибактериальная терапия. У одной женщины из 14 пациенток группы II, которые получали патогенетически обоснованную терапию, беременность все равно прервалась на 8-й неделе.

У оставшихся 26 женщин группы II не было обнаружено циркуляции АФА, генетической тромбофилии высокого тромбогенного риска, нарушений флороценоза, и все женщины получали лишь симптоматическую терапию препаратами прогестерона и транекса-

мовой кислоты. У 3 женщин в отсутствие тромбофилии, дефицита факторов свертывания или инфекции произошло самопроизвольное прерывание беременности в сроке от 8 до 10 нед. У 13 женщин, которые находились под динамическим наблюдением, произошло прогрессирование отслойки. Доза прогестерона была увеличена. У всех 13 пациенток беременность была сохранена. У одной из этих 13 женщин наблюдалось снижение активности VII и у одной – VIII фактора свертывания крови, в связи с чем было рекомендовано увеличение дозы транексамовой кислоты. У 10 женщин из группы II, которым проводилась только терапия прогестероном и гемостатическая терапия, произошла постепенная резорбция гематомы в течение 2–3 нед.

Исходы / Outcomes

Таким образом, у 7 беременных с РГ произошло прерывание беременности до 12 нед. Анализ каждого конкретного случая показал, что у 4 женщин, у которых, несмотря на терапию, беременность прервалась (3 женщины из группы I и 1 пациентка из группы II), была выявлена циркуляция АФА. При этом наблюдалась одновременная циркуляция двух разных АФА – аКЛ и антител к β_2 -ГП1 (двойная позитивность, англ. double positivity). Как известно, терапией первой линии у женщин с акушерским антифосфолипидным синдромом (АФС) являются НМГ и ацетилсалициловая кислота в низких дозах. К сожалению, у женщин с double positivity данная тактика не всегда эффективна: в 20–30 % случаев, несмотря на правильную стратификацию риска и адекватно скорректированную дозу, сохранить беременность не удастся. Таким образом, наличие АФА оказалось самым неблагоприятным фактором риска развития акушерских осложнений и привело к прерыванию беременности у женщин с РГ.

Также беременность завершилась самопроизвольным выкидышем у 3 (11,5 %) из 26 женщин в группе II, которые получали только терапию прогестероном и транексамовой кислотой. В 2 случаях было проведено цитогенетическое исследование ткани абортуса, которое выявило хромосомные аномалии плода; в 1 случае – прерывание неясного генеза.

У 42 из 45 беременных (из группы I с РГ и отягощенным акушерским анамнезом) и у 13 из 14 беременных (из группы II с РГ без акушерских осложнений в анамнезе), которые получали терапию с момента обращения к врачу (прогестерон, транексам, по показаниям – НМГ и антибиотики), произошла резорбция РГ и сохранение беременности.

Обсуждение / Discussion

В зоне наибольшего риска тромбозов и акушерских осложнений находятся женщины, у которых наблюдается одновременная циркуляция ВА и присутствие аКЛ

и β_2 -ГП1 – тройная позитивность (англ. triple positivity). Triple positivity представляет собой наиболее высокий риск тромботических осложнений АФС и акушерских проблем по сравнению с присутствием лишь одного или двух видов АФА и значительно ухудшает прогноз развития беременности [13]. В нашем исследовании мы не обнаружили пациентов с тройной позитивностью. Однако было одновременное присутствие двух различных АФА – аКЛ и антитела к β_2 -ГП1 в низких титрах.

Почему же так опасны АФА?

Самым простым объяснением было бы образование тромбозов в спиральных артериях. Но тромбозы сами по себе не могут объяснить все механизмы акушерских осложнений, вызванных АФА. Наличие АФА у беременной сразу ставит её в группу высокого риска тромбозов и акушерских осложнений, таких как потеря беременности, внутриутробная задержка роста плода, преэклампсия и отслойка плаценты. Все больше исследователей считают, что акушерский АФС – это нетромбогенные эффекты АФА [9]. Связывание АФА с клетками трофобласта, децидуальной тканью, с эндотелиальными клетками вызывает дисфункцию этих клеток с выбросом огромного количества провоспалительных цитокинов, с активацией системы комплемента, нарушением ремоделирования спиральных артерий (рис. 4). Наличие одновременно и инфекционного фактора лишь усиливает этот ответ [14].

Результаты нашего исследования демонстрируют, что у женщин с РГ достоверно чаще, чем в контрольной группе, встречались дефекты фибринолитической системы. При этом у пациенток с осложненным акушерским анамнезом преобладали гомозиготные формы. Как видно, из всех дефектов наиболее распространенным был дефект PAI-1.

Роль фибринолитической системы в репродукции хорошо известна, особенно влияние ингибиторов активатора плазминогена на развитие плода. Клетки трофобласта продуцируют фибринолитические белки, которые способствуют нормальной имплантации. Плазмин, как ключевой игрок системы фибринолиза, вызывает деградацию экстрацеллюлярного матрикса, способствуя миграции трофобласта, в то время как ингибиторы активатора плазминогена PAI-1 и PAI-2, которые выделяются вневорсинчатым трофобластом, обладают прямо противоположным эффектом. Они ограничивают глубину инвазии, контролируя таким образом миграцию трофобласта. Кроме того, ингибитор активатора плазминогена PAI участвует в ремоделировании спиральных артерий, т. е. система фибринолиза регулирует кровоток к плоду и плаценте на протяжении всей беременности [16].

Нормальная беременность связана с гипофибринолитическим состоянием, которое обусловлено повышением активности PAI-1 и PAI-2. Однако при наличии генетических дефектов в генах PAI этот баланс нарушается. Происходит повышенная продукция белка PAI,

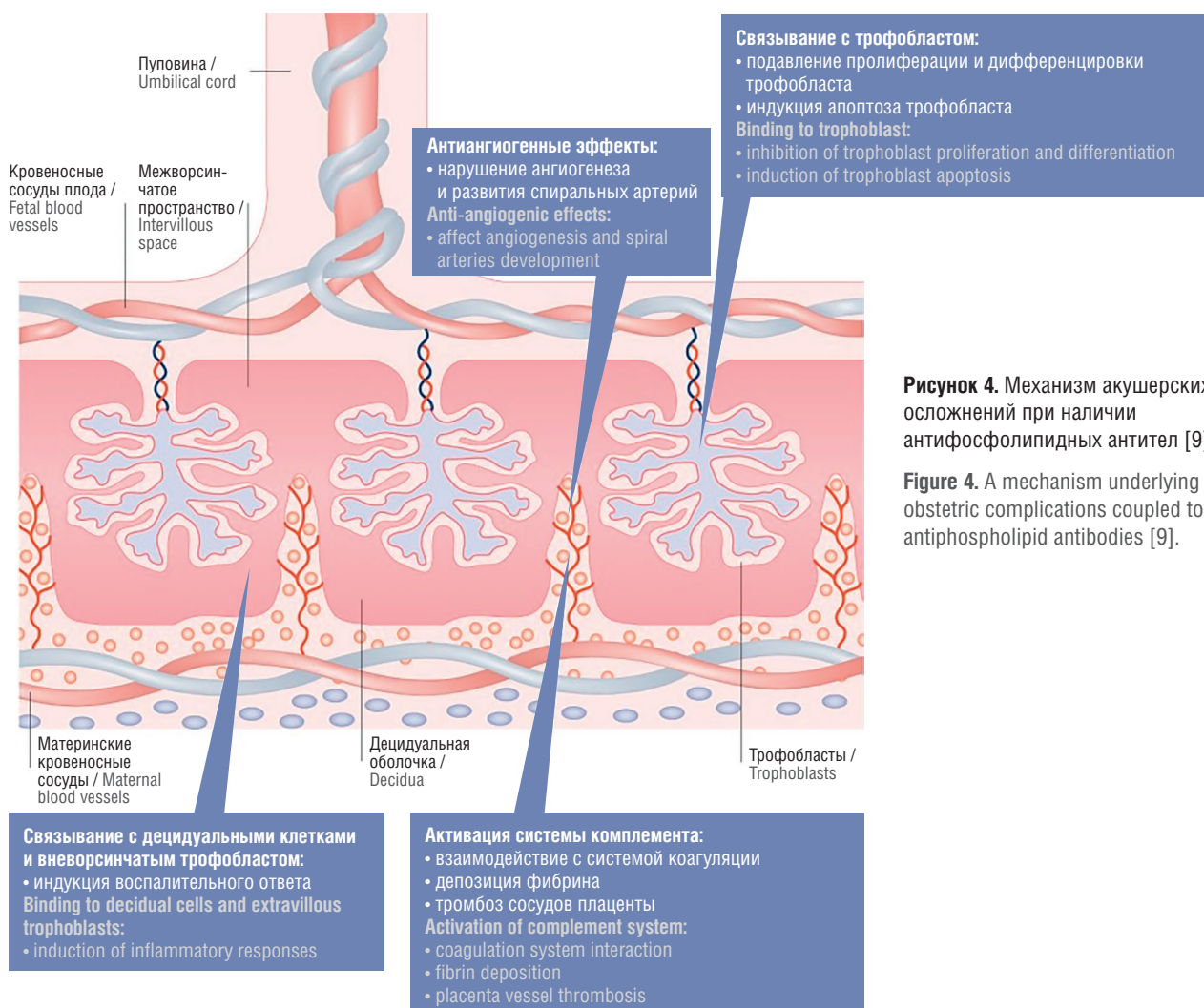


Рисунок 4. Механизм акушерских осложнений при наличии антифосфолипидных антител [9].

Figure 4. A mechanism underlying obstetric complications coupled to antiphospholipid antibodies [9].

что приводит к избыточному локальному депонированию фибрина, снижению внеклеточной деградации матрикса, требуемой для имплантации эмбриона, происходит неполноценная инвазия трофобласта и последующий неадекватный плацентарный ангиогенез. Такая гиперреакция свертывающей системы гемостаза при наличии дефектов фибринолиза, приводящая к тромбозу маточно-плацентарных сосудов, может быть причиной ранних потерь беременности, связанных с неадекватной имплантацией эмбриона [10]. И хотя полиморфизм PAI на сегодняшний день не относится к классическим формам генетической тромбофилии, наше исследование демонстрирует патогенетическую роль гомозиготных форм полиморфизмов PAI-1 и фибриногена в развитии ретрохориальных гематом в I триместре беременности (рис. 5) [16].

Хорошо известно, что генитальные инфекции являются основными факторами риска развития истмико-цервикальной недостаточности, преждевременного разрыва плодных оболочек, послеродовых эндометритов и инфекционных заболеваний у недоношенных

детей. Нет четких доказательств того, что отслойка хориона имеет инфекционное происхождение, но в то же время известно, что эти бактерии являются хорошо описанными условно-патогенными колонизаторами репродуктивного тракта, способными усиливать экспрессию провоспалительных цитокинов.

Относительно недавно был открыт потенциально новый механизм повреждения плодных оболочек инфекцией, в частности, изучалась *Ureaplasma parvum*. Оказалось, что уреоплазма индуцировала продукцию протромбина клетками плодных оболочек. Экспериментальным путем было подтверждено выделение протромбина в децидуальной ткани, хориальной и амниотической оболочках именно после воздействия уреоплазмой [17]. Последующая конверсия протромбина в тромбин вызывает избыточное отложение тромбина с последующим запуском каскада гиперкоагуляционных и провоспалительных реакций. Хорошо известно, что источником тромбина является кровь. Поэтому само по себе ретрохориальное кровоизлияние (или РГ) и есть тромбин. В добавление к этому

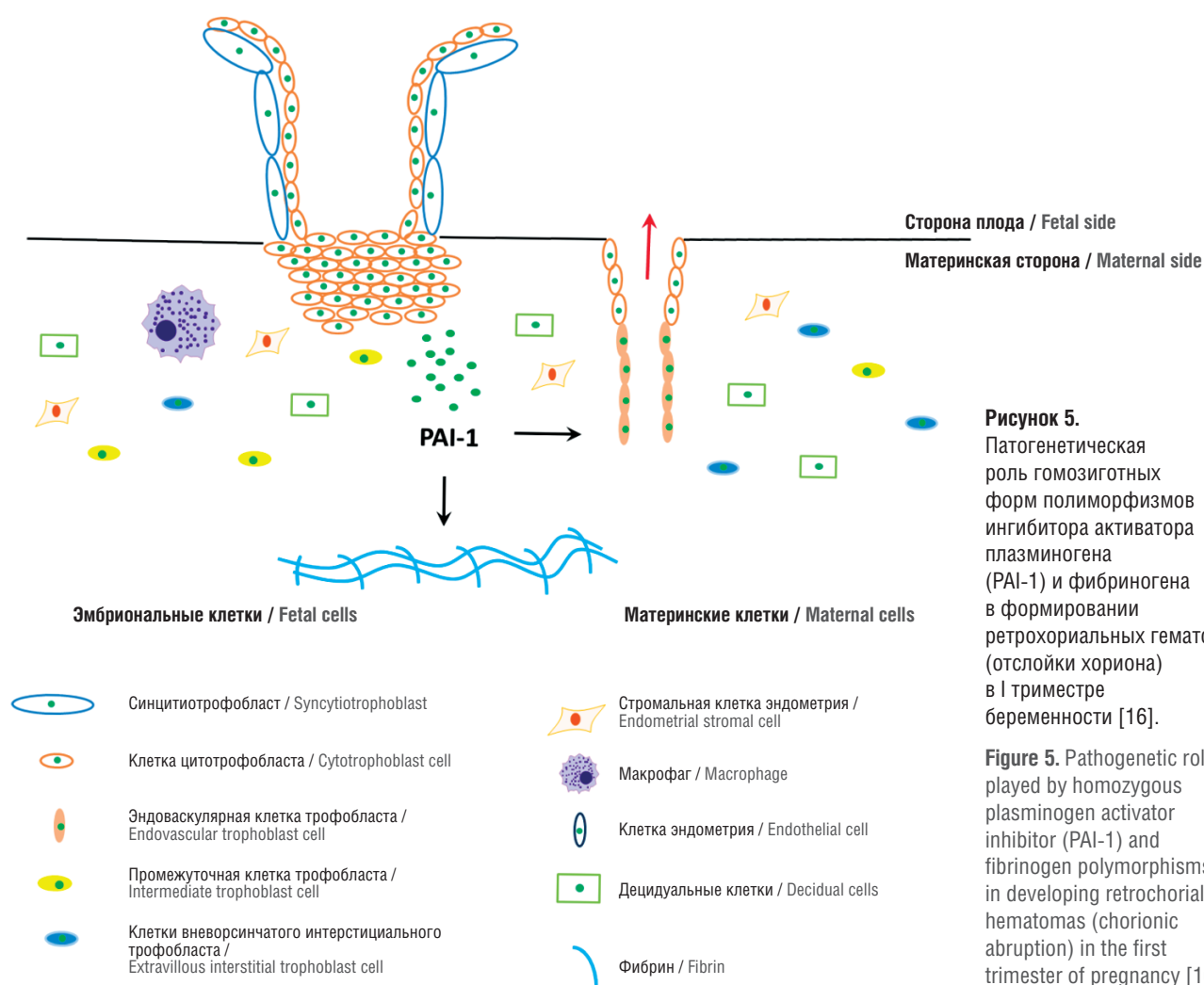


Рисунок 5. Патогенетическая роль гомозиготных форм полиморфизмов ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) и фибриногена в формировании ретрохориальных гематом (отслойки хориона) в I триместре беременности [16].

Figure 5. Pathogenetic role played by homozygous plasminogen activator inhibitor (PAI-1) and fibrinogen polymorphisms in developing retrochorial hematomas (chorionic abruption) in the first trimester of pregnancy [16].

источнику тромбина повышенная продукция протромбина, обусловленная инфекцией, лишь усиливает риск тромбозов и отслоек. В связи с этим крайне важна своевременная рациональная терапия инфекций урогенитального тракта у беременных.

Точные механизмы, как РГ вызывает осложнения беременности, неизвестны. Один из возможных механизмов – преждевременная перфузия межворсинчатого пространства, которое происходит при субхориальном кровоизлиянии до того, как завершится процесс плацентации и до того, как произойдет адаптация плаценты к оксидативному стрессу. Другим механизмом развития осложнений беременности у женщин с РГ может быть та самая причина, которая и вызвала формирование гематомы. В нашем случае – это и циркуляция АФА, и наследственные фибринолитические дефекты, и инфекционный фактор. Поэтому персонализированный патогенетически обоснованный алгоритм с ситуационной оценкой клинко-гемостазиологических показателей позволяет существенно снизить частоту и последующий риск потери беременности

и одновременно повышает эффективность профилактики потери плода. Выявление причины и патофизиологии отслойки хориона является основным аспектом для назначения патогенетического, а не симптоматического лечения, которое зачастую оказывается неэффективным.

Закключение / Conclusion

Формирование РГ – мультифакторный процесс, в патогенезе которого участвуют и генетические и приобретенные факторы. К таковым относятся АФА, особенно в сочетании с генетической тромбофилией (FV Лейден и FII G20210A), а также воспалительный или провоспалительный статус. Считаем показанным всем пациенткам с РГ и у которых РГ была в анамнезе проводить вышеуказанные исследования. У пациенток с РГ показано применение препаратов НМГ и антибактериальной терапии (при показаниях) наряду с транексамовой кислотой и прогестероном в качестве симптоматической терапии.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 13.04.2021. В доработанном виде: 23.08.2021.	Received: 13.04.2021. Revision received: 23.08.2021.
Принята к печати: 01.09.2021. Опубликовано: 30.10.2021.	Accepted: 01.09.2021. Published: 30.10.2021.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interest.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки.	The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Дизайн исследования рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, протокол № 11 от 06.12.2017.	Study design was reviewed and approved by the Local Ethics Committee of Sechenov University, protocol № 11 dated of 06.12.2017.
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
Данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, после деидентификации (текст, таблицы, рисунки и приложения), протокол исследования, план статистического анализа, принципы анализа будут доступны для метаанализа данных индивидуальных участников сразу после публикации. Данные будут доступны на неопределенный срок по адресу sultangadzhieva90@mail.ru.	Individual participant data that underlie the results reported in this article, after deidentification (text, tables, figures, and appendices), study protocol, statistical analysis plan, analytic code will be available for individual participant data meta-analysis immediately following publication. The data will be available indefinitely at sultangadzhieva90@mail.ru.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Elsasser D.A., Ananth C.V., Prasad V., Vintzileos A.M.; New Jersey-Placental Abruption Study Investigators. Diagnosis of placental abruption: relationship between clinical and histopathological findings. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;148(2):125–30. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.10.005>.
- Mantoni M., Pedersen J.F. Intrauterine hematoma: an ultrasonic study of threatened abortion. *BJOG.* 1981;88:47–51. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1981.tb00936.x>.
- Jouppila P. Clinical consequences after ultrasonic diagnosis of intrauterine hematoma in threatened abortion. *J Clin Ultrasound.* 1985;13(2):107–11. <https://doi.org/10.1002/jcu.1870130205>.
- Pearlstone M., Baxi L. Subchorionic hematoma: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 1993;48(2):65–8.
- Kurjak A., Schulman H., Zudenigo D. et al. Subchorionic hematomas in early pregnancy: clinical outcome and blood flow patterns. *J Matern Fetal Med.* 1996;5(1):41–4. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6661\(199601/02\)5:1<41::AID-MFM10>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6661(199601/02)5:1<41::AID-MFM10>3.0.CO;2-Q).
- Seki H., Kuromaki K., Takeda S., Kinoshita K. Persistent subchorionic hematoma with clinical symptoms until delivery. *Int J Gynaecol Obstet.* 1998;63(2):123–8. [https://doi.org/10.1016/s0020-7292\(98\)00153-2](https://doi.org/10.1016/s0020-7292(98)00153-2).
- Sharma G., Kalish R., Chasen S. Prognostic factors associated with antenatal subchorionic echolucencies. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(4):994–6. [https://doi.org/10.1067/s0002-9378\(03\)00823-8](https://doi.org/10.1067/s0002-9378(03)00823-8).
- Şükür Y.E., Göç G., Köse O. et al. The effects of subchorionic hematoma on pregnancy outcome in patients with threatened abortion. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2014;15(4):239–42.
- Peitsidis P., Kadir R.A. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(4):503–16. <https://doi.org/10.1517/14656566.2011.545818>.
- Wang D., Luo Z.Y., Yu Z.P. et al. The antifibrinolytic and anti-inflammatory effects of multiple doses of oral tranexamic acid in total knee arthroplasty patients: a randomized controlled trial. *J Thromb Haemost.* 2018;16(12):2442–53. <https://doi.org/10.1111/jth.14316>.
- Бицадзе В.О., Макацария А.Д. Применение низкомолекулярных гепаринов в акушерской практике. *РМЖ.* 2000;(18):772–7.
- Хизроева Д.Х. Антифосфолипидный синдром и неудачи экстракорпорального оплодотворения. *Практическая медицина.* 2013;(6):154–60.
- De Sancho M.T., Khalid S., Christos P.J. Outcomes in women receiving low-molecular-weight heparin during pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2012;23(8):751–55. <https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e328358e92c>.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Антифосфолипидный синдром, генетические тромбофилии в патогенезе основных форм акушерской патологии. *РМЖ.* 2006;(0):2–10.
- Макацария А.Д., Серов В.Н., Гри Ж.К. и др. Катастрофический антифосфолипидный синдром и тромбозы. *Акушерство и гинекология.* 2019;(9):5–14. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.9.5-14>.
- Ye Y., Vattai A., Zhang X. et al. Role of plasminogen activator inhibitor type 1 in pathologies of female reproductive diseases. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8):1651. <https://doi.org/10.3390/ijms18081651>.
- Feng L., Allen T.K., Marinello W.P., Murtha A.P. Infection-induced thrombin production: a potential novel mechanism for preterm premature rupture of membranes (PPROM). *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(1):101.e1–101.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.04.014>.

References:

- Elsasser D.A., Ananth C.V., Prasad V., Vintzileos A.M.; New Jersey-Placental Abruption Study Investigators. Diagnosis of placental abruption: relationship between clinical and histopathological findings. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;148(2):125–30. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.10.005>.
- Mantoni M., Pedersen J.F. Intrauterine hematoma: an ultrasonic study of

- threatened abortion. *BJOG*. 1981;88:47–51. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1981.tb00936.x>.
3. Jouppila P. Clinical consequences after ultrasonic diagnosis of intrauterine hematoma in threatened abortion. *J Clin Ultrasound*. 1985;13(2):107–11. <https://doi.org/10.1002/jcu.1870130205>.
 4. Pearlstone M., Baxi L. Subchorionic hematoma: a review. *Obstet Gynecol Surv*. 1993;48(2):65–8.
 5. Kurjak A., Schulman H., Zudenigo D. et al. Subchorionic hematomas in early pregnancy: clinical outcome and blood flow patterns. *J Matern Fetal Med*. 1996;5(1):41–4. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6661\(199601/02\)5:1<41::AID-MFM10>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6661(199601/02)5:1<41::AID-MFM10>3.0.CO;2-Q).
 6. Seki H., Kuromaki K., Takeda S., Kinoshita K. Persistent subchorionic hematoma with clinical symptoms until delivery. *Int J Gynaecol Obstet*. 1998;63(2):123–8. [https://doi.org/10.1016/s0002-7292\(98\)00153-2](https://doi.org/10.1016/s0002-7292(98)00153-2).
 7. Sharma G., Kalish R., Chasen S. Prognostic factors associated with antenatal subchorionic echolucencies. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(4):994–6. [https://doi.org/10.1067/s0002-9378\(03\)00823-8](https://doi.org/10.1067/s0002-9378(03)00823-8).
 8. Şükür Y.E., Göç G., Köse O. et al. The effects of subchorionic hematoma on pregnancy outcome in patients with threatened abortion. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2014;15(4):239–42.
 9. Peitsidis P., Kadir R.A. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(4):503–16. <https://doi.org/10.1517/14656566.2011.545818>.
 10. Wang D., Luo Z.Y., Yu Z.P. et al. The antifibrinolytic and anti-inflammatory effects of multiple doses of oral tranexamic acid in total knee arthroplasty patients: a randomized controlled trial. *J Thromb Haemost*. 2018;16(12):2442–53. <https://doi.org/10.1111/jth.14316>.
 11. Bitsadze V.O., Makatsariya A.D. The use of low molecular weight heparins in obstetric practice. [Primenenie nizkomolekulyarnykh geparinov v akusherskoj praktike]. *RMZh*, 2000;(18):772–7. (In Russ.).
 12. Khizroeva J.Kh. Antiphospholipid syndrome and failures of extracorporeal fertilization. [Antifosfolipidnyj sindrom i neudachi ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya]. *Prakticheskaya medicina*. 2013;(6):154–60. (In Russ.).
 13. De Sancho M.T., Khalid S., Christos P.J. Outcomes in women receiving low-molecular-weight heparin during pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012;23(8):751–55. <https://doi.org/10.1097/MBC.0b013e328358e92c>.
 14. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O. Antiphospholipid syndrome, genetic thrombophilia in the pathogenesis of the main forms of obstetric pathology. [Antifosfolipidnyj sindrom, geneticheskie trombofilii v patogeneze osnovnykh form akusherskoj patologii]. *RMZh*. 2006;(0):2–10. (In Russ.).
 15. Makatsariya A.D., Serov V.N., Gris J.-K. et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome and thromboses. [Katastroficheskiy antifosfolipidnyj sindrom i trombozy]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;(9):5–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.9.5-14>.
 16. Ye Y., Vattai A., Zhang X. et al. Role of plasminogen activator inhibitor type 1 in pathologies of female reproductive diseases. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8):1651. <https://doi.org/10.3390/ijms18081651>.
 17. Feng L., Allen T.K., Marinello W.P., Murtha A.P. Infection-induced thrombin production: a potential novel mechanism for preterm premature rupture of membranes (PPROM). *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(1):101.e1–101.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.04.014>.

Сведения об авторах:

Султангаджиева Хадизат Гасановна – к.м.н., врач акушер гинеколог, ООО «Медицинский женский центр», Москва, Россия. E-mail: sultangadzhiyeva90@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>.

Бабаева Нигяр Наби кызы – аспирант кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2965-4169>.

Егорова Елена Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4556-5449>.

Хизроева Джамиля Хизриевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.

Султангаджиев Магомед Гасанович – аспирант ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6628-0154>.

About the authors:

Khadizhat G. Sultangadzhiyeva – MD, PhD, Obstetrician Gynecologist, Women's Medical Center. E-mail: sultangadzhiyeva90@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>.

Nigyar N. Babaeva – MD, Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2965-4169>.

Elena S. Egorova – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4556-5449>.

Jamilya Kh. Khizroeva – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>. Scopus Author ID: 57194547147. Researcher ID: F-8384-2017.

Magomed G. Sultangadzhiyev – MD, Postgraduate Student, Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6628-0154>.