Патогенетически дифференцированное ведение беременности у пациенток с ретрохориальной гематомой

Х.Г. Султангаджиева, Д.Х. Хизроева

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);
Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

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

Резюме

Введение. Одной из причин ранних потерь беременности являются внутриматочные гематомы, которые часто обнаруживаются при плановом ультразвуковом исследовании. Чаще всего встречается ретрохориальная гематома, которая является следствием отслойки плодного яйца от стенки матки и может приводить к осложнениям гестационного процесса.

Цель исследования: разработка персонализированного подхода к диагностике, профилактике и ведению беременности на ранних сроках у пациенток с ретрохориальными гематомами.

Материалы и методы. Проведено проспективное открытое интервенционное несравнительное исследование с участием 70 пациенток с ретрохориальной гематомой в возрасте от 22 до 37 лет в сроке беременности от 5 до 12 нед. Анализировали циркуляцию волчаночного антикоагулянта, наличие антифосфолипидных антител, антител к кардиолипину, β_2 -гликопротеину I, к аннексину V и протромбину, фермент ADAMTS-13. Все женщины были обследованы на наличие генетических мутаций высокого тромбогенного риска и полиморфизмов низкого тромбогенного риска, а также на наличие инфекций урогенитального тракта.

Результаты. У 43 (61 %) женщин наблюдался отягощенный акушерский анамнез (неразвивающаяся беременность, самопроизвольный выкидыш на ранних сроках, антенатальная гибель плода), а у 13 (18,5 %) пациенток – отягощенный семейный тромботический анамнез (наличие инфаркта, инсульта и тромбоза до 55 лет у родственников первой линии). У 22 (31,4 %) пациенток выявлены генетические и приобретенные формы тромбофилии; у 6 (8,5 %) пациенток обнаружена циркуляция ингибитора ADAMTS-13; у 5 женщин диагностировали снижение активности факторов свертывания; у 38 (54,2 %) женщин установлено нарушение биоценоза влагалища.

Заключение. Персонализированный и патогенетически дифференцированный алгоритм диагностики и ведения беременных с отслойками хориона на ранних сроках позволяет снизить частоту ранних потерь беременности и повышает эффективность лечения.

Ключевые слова: ретрохориальная гематома, ретрохориальное кровоизлияние, ведение и исходы беременности при ретрохориальной гематоме, выкидыш, низкомолекулярные гепарины, антифибринолитики

Статья поступила: 18.02.2020; **в доработанном виде:** 02.03.2020; **принята к печати:** 19.03.2020.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Султангаджиева Х.Г., Хизроева Д.Х. Патогенетически дифференцированное ведение беременности у пациенток с ретрохориальной гематомой. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(1):15–24. DOI: 10.17749/2313-7347.2020.14.1.15-24.

Pathogenetically differentiated management of pregnancy in patients with retrochorial hematoma

Khadizhat G. Sultangadzhieva, Jamilya Kh. Khizroeva

Sechenov University; bild 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

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

Abstract

Introduction. Intrauterine hematomas commonly found in routine ultrasound examinations represent one of causes resulting in early pregnancy loss. The most common is retrochorial hematoma resulting from fetal egg detachment from the uterine wall. Retrochorial hematoma often leads to pregnancy complications and affects gestational process.

Aim: to develop a personalized approach to the diagnosis, prevention and management of pregnancy with retrochorial hematomas in the early stages.

Materials and methods. A prospective examination of 70 females, aged 22 to 37 years old, with retrochorial hematoma was performed at gestational age ranging from 5 to 12 weeks. Here, we examined serum level for lupus anticoagulant, antiphospholipid antibodies (AFA), antibodies to cardiolipin, β_2 -glycoprotein I, to annexin V and prothrombin, and ADAMTS-13. All women were examined for genetic mutations linked to high thrombogenic risk and low thrombogenic risk polymorphisms. Patients were also examined for urinary tract infections.

Results. It was found that 43 (61 %) females had aggravated obstetric anamnesis (non-developing pregnancy, spontaneous miscarriage in early stages, antenatal fetal death), whereas 13 (18.5 %) subjects had burdened familial thrombotic history (heart attack, stroke, and thrombosis occurred before the age of 55 years in first-line relatives). In addition, 22 (31.4 %) females were found to have genetic and acquired forms of thrombophilia; 6 (8.5 %) were detected to have circulatory ADAMTS-13 inhibitor; 5 females were confirmed to have decreased blood coagulation factor activity; and 38 (54.2 %) had vaginal dysbiosis.

Conclusion. Our work demonstrates that a personified and pathogenetically differentiated algorithm for diagnostics and management of pregnant women with chorionic detachments in early stages allows to lower frequency of early abortions and increases the therapeutic effectiveness.

Key words: retrochorial hematoma, retrochorial hemorrhage, management and outcomes of pregnancy with retrochorial hematoma, miscarriage, low molecular weight heparins, antifibrinolytics

Received: 18.02.2020; in the revised form: 02.03.2020; accepted: 19.03.2020.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests with respect to this manuscript.

Author's contribution

Authors contributed equally to this article.

For citation: Sultangadzhieva Kh.G., Khizroeva J.Kh. Pathogenetically differentiated management of pregnancy in patients with retrochorial hematoma. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(1):15–24. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2020.14.1.15-24.

Введение / Introduction

Изучение патогенеза и совершенствование патогенетической профилактики и терапии патологических состояний, приводящих к репродуктивным потерям, остаются актуальной проблемой современной перинатальной медицины. Не вызывает сомнений тот факт, что успешный исход беременности очень часто зависит от полноценной имплантации и плацентарного кровотока [1]. В настоящее время существует множество причин ранних потерь беременности, и одной из таких причин являются внутриматочные гематомы, которые часто обнаруживаются при плановом ультразвуковом исследовании (УЗИ). Выделяют следующие виды внутриматочных гематом: ретрохориальная,

субамниотическая и ретроплацентарная. По данным S.M. Norman с соавт. (2010), чаще всего (16–25 %) встречается ретрохориальная гематома, которая является следствием отслойки плодного яйца от стенки матки и приводит к скоплению крови между стенкой матки и хориальной мембраной [2]. Ретрохориальная гематома нередко ведет к потере плода на ранних сроках беременности и может приводить к осложнениям гестационного процесса (20–25 %) [3]. Причины возникновения ретрохориальной гематомы не до конца ясны и продолжают изучаться. Установлена патофизиологическая связь между возникновением отслойки хориона с аномальным васкулогенезом плаценты и нарушениями в системе гемостаза, кото-

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

- ▶ Одной из причин ранних потерь беременности являются внутриматочные гематомы (ретрохориальная, субамниотическая и ретроплацентарная).
- ▶ Ретрохориальная гематома – патологическое состояние, вызванное отслойкой хориона от стенки матки с последующим скоплением крови. Она нередко ведет к потере плода на ранних сроках беременности и может приводить к осложнениям гестационного процесса.

Что нового дает статья?

- ▶ Правильный алгоритм диагностики и ведения беременных с отслойками хориона на ранних сроках позволяет снизить частоту ранних потерь беременности и повышает эффективность лечения.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Комплексная патогенетическая терапия ретрохориальной гематомы снижает количество осложнений II–III триместров беременности: задержка развития и роста плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, хориоамнионит и т. д.

рые впоследствии способствуют неадекватному маточно-плацентарному кровотоку [4]. В патогенезе ретрохориальной гематомы велика роль генетической тромбофилии, антифосфолипидных антител (АФА) [5], васкулопатий, иммунологических и иммуногенетических причин. Также большое значение имеют хронический ДВС-синдром, травмы, артериальная гипертензия у матери, бактериально-вирусные инфекции и хронический эндометрит [6]. Циркуляция АФА и генетические формы тромбофилии могут быть ведущими причинами невынашивания беременности и диагностируются у 70–77 % пациенток с потерями плода в анамнезе. Гемостатические нарушения тромбофилического характера как локальные на уровне хориона, так и системные (в организме матери и/или плода) являются одним из патогенетических механизмов развития отслоек хориона [1]. Циркуляция антител является предрасполагающим фактором к акушерским осложнениям. К сожалению, до сих пор не разработаны клинические рекомендации по ведению беременных с ретрохориальными гематомами. Возможно, это связано с тем, что существующие литературные данные и исследования о ведении беременности с ретрохориальной гематомой весьма лимитированы. Наиболее распространенной тактикой ведения таких беременных является назначение препаратов транексамовой кислоты, прогестерона, охранительный режим и ультразвуковой контроль динамики процесса, что может быть недостаточным у некоторой категории пациентов. Госпитализации чаще всего подлежат женщины с симптомами угрозы прерывания беременности кровотечением. С нашей точки зрения, оптимальным является патогенетически обоснованный дифференцированный подход к ведению беременных

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

- ▶ Intrauterine hematomas (retrochorial, subamniotic and retroplacental) is one of causes resulting in pregnancy loss.
- ▶ Retrochorial hematoma is a pathological state caused by the detachment of the chorion from the uterine wall followed by blood accumulation. It often leads to fetal loss in early pregnancy and may result in complicated gestational process.

What are the new findings?

- ▶ Proper algorithm for diagnostics and management of pregnant women with chorionic detachments in early stages allows to lower early pregnancy loss and increases therapeutic efficacy.

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

- ▶ Complex pathogenetic therapy of retrochorial hematoma lowers amount of complications in II–III trimesters of pregnancy: fetal growth retardation, premature detachment of normally located placenta, chorioamnionitis, etc.

с ретрохориальными гематомами, что позволит предотвратить развитие последующих возможных осложнений беременности. Наш собственный опыт свидетельствует о высокой эффективности профилактического и лечебного использования низкомолекулярного гепарина (НМГ) в сочетании с антифибринолитиками и микронизированным прогестероном у пациенток с ретрохориальной гематомой и генетической/приобретенной тромбофилией, что значительно снижает частоту повторных репродуктивных потерь.

Цель исследования: разработка персонализированного подхода к диагностике, профилактике и ведению беременности с ретрохориальными гематомами на ранних сроках.

**Материалы и методы /
Materials and methods**

В проспективном открытом интервенционном несравнительном исследовании приняли участие 70 пациенток с ретрохориальной гематомой в возрасте от 22 до 37 лет.

**Критерии включения и исключения /
Inclusion and exclusion criteria**

Критерии включения: желанная беременность; срок беременности 5–12 нед; диагностированная ретрохориальная гематома по результатам УЗИ; наличие жизнеспособного эмбриона; наличие подписанного информированного согласия.

Критерии исключения: аномалии развития эмбриона; наличие экстрагенитальной патологии у матери, которая является противопоказанием для сохранения беременности; наличие противопоказаний к применяемой медикаментозной терапии.

Дизайн исследования / Study design

Всем находящимся под наблюдением женщинам было проведено клиническое и инструментальное обследование и назначена индивидуальная терапия. Наблюдение за пациентками с ретрохориальной гематомой осуществляли по схеме, включавшей 4 визита (табл. 1).

На визите 1 всем женщинам было проведено УЗИ, анализ крови на волчаночный антикоагулянт (ВА), АФА к кардиолипину и β_2 -гликопротеину I, некритериальные АФА к аннексину V и протромбину, анализ крови на наличие генетических мутаций высокого тромбогенного риска в генах фактора V Лейден и протромбина FII G20210A, а также обследование на наличие инфекций урогенитального тракта. При наличии клинической картины (кровотечения из половых путей) назначалась антифибринолитическая терапия.

На визите 2 через 1 неделю всем женщинам было проведено контрольное УЗИ, исследование (анализ крови) фермента ADAMTS-13 (концентрация, активность, ингибитор), исследование активности VII, VIII, IX, XI факторов свертывания крови и фактора Виллебранда, анализ крови на наличие генетических мутаций низкого тромбогенного риска.

Всем пациенткам была назначена патогенетическая терапия, которая включала антифибринолитики при наличии клинической картины (кровотечение из половых путей); микронизированный прогестерон и препараты магния; НМГ (эноксапарин натрия) с подбором индивидуальной дозы женщинам с АФА к кардиоли-

пину и β_2 -гликопротеину I, некритериальными АФА к аннексину V и протромбину, ВА, с генетическими мутациями высокого тромбогенного риска в генах фактора V Лейден и протромбина FII G20210A (при отсутствии кровотечения из половых путей и в стадии реорганизации гематомы). При нарушении биоценоза влагалища проводили антибактериальную терапию согласно обнаруженной микрофлоре, при активной форме инфекционного процесса назначали человеческий иммуноглобулин внутривенно.

На визите 3 после двух недель терапии всем пациенткам было проведено контрольное УЗИ с оценкой результатов терапии.

На визите 4 после трех недель терапии всем женщинам было проведено контрольное УЗИ с оценкой результатов терапии.

Этические аспекты / Ethical aspects

Дизайн исследования рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (протокол № 11 от 06.12.2017). Все пациентки, участвовавшие в исследовании, были информированы о характере исследования, включении результатов обследования в научное исследование и давали письменное информированное согласие.

Методы исследования / Study methods

Всем женщинам методом иммуноферментного анализа на приборе Anthos 2020 (Biohrom Ltd., Великобритания) проводили исследование на циркуляцию ВА и наличие АФА к кардиолипину и β_2 -гликопротеину I,

Таблица 1. Протокол обследования пациенток с ретрохориальной гематомой.

Table 1. Examination protocol for patients with retrochorial hematoma.

Методы обследования Tests and examinations	Визит 1 Visit 1	Визит 2 Visit 2	Визит 3 Visit 3	Визит 4 Visit 4
Продолжительность наблюдения	1-ая неделя	1 неделя	2 недели	3 недели
Ультразвуковое исследование	V			
Контрольное ультразвуковое исследование		V	V	V
Анализ крови на волчаночный антикоагулянт, антифосфолипидные антитела к кардиолипину и β_2 -гликопротеину I, некритериальные антифосфолипидные антитела к аннексину V и протромбину	V			
Анализ крови на наличие генетических мутаций высокого тромбогенного риска в генах фактора V Лейден и протромбина FII G20210A	V			
Исследование фермента ADAMTS-13 (концентрация, активность, ингибитор)		V		
Исследование активности VII, VIII, IX, XI факторов свертывания крови и фактора Виллебранда		V		
Анализ крови на наличие генетических мутаций низкого тромбогенного риска: полиморфизм 675 4G/5G гена ингибитора активатора плазминогена, полиморфизм 455G/A гена фибриногена FGB, полиморфизм I/D гена тканевого активатора плазминогена, полиморфизм 163 G/T гена фактора XIII, полиморфизм 807C/T гена гликопротеина GpIa, полиморфизм 1565T/C гена гликопротеина GpIIIa		V		
Обследование на наличие инфекций урогенитального тракта	V			
Назначение антифибринолитической терапии при наличии кровотечения	V	V	V	
Назначение индивидуальной терапии		V	V	
Оценка результатов терапии			V	V

в том числе определяли так называемые некритерийные АФА к аннексину V и протромбину. Проводили исследование на определение фермента ADAMTS-13 (концентрация, активность, ингибитор). Все женщины методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) были обследованы на наличие генетических мутаций высокого тромбогенного риска в генах фактора V Лейден и протромбина FII G20210A и полиморфизмов низкого тромбогенного риска: полиморфизм 675 4G/5G в гене ингибитора активатора плазминогена I (PAI-I), полиморфизм 455G/A в гене β -цепи фибриногена (FGB), полиморфизм I/D в гене тканевого активатора плазминогена (t-PA), полиморфизм 163 G/T в гене фактора XIII, полиморфизм 807C/T в гене гликопротеина GpIa и полиморфизм 1565T/C в гене гликопротеина GpIIIa. С помощью дефицитной по данному фактору плазмы на анализаторе Ceveron alpha (Technoclon GmbH, Австрия) определяли активности VII, VIII, IX, XI факторов свертывания крови и фактора Виллебранда.

Проводили комплексную оценку микрофлоры беременных. Методом ПЦР с амплификатором (Терцик, ДНК-Технология, Россия) пациентки были обследованы на наличие инфекций урогенитального тракта: уреаплазмоз, микоплазмоз, гарднереллез, хламидиоз, кандидоз, гонорея, герпесвирусные инфекции (цитомегаловирус, герпес 1, 2 типов). Брели бактериологический посев для выявления анаэробной и аэробной флоры.

Медикаментозная терапия / Drug therapy

С момента диагностирования ретрохориальной гематомы все пациентки получали:

- микронизированный прогестерон интравагинально по 200 мг 2 раза в день до 22 нед беременности;
- цитрат магния 100 мг + пиридоксина гидрохлорид 10 мг (1 таблетка) 3 раза в день до 22 нед беременности;
- НМГ (эноксапарин натрия 0,2 мл подкожно 1 раз в день, утром или вечером); продолжительность терапии была индивидуальной для каждой пациентки.

С момента диагностирования ретрохориальной гематомы при наличии кровянистых выделений из влагалища пациенткам назначали транексамовую кислоту по 250 мг 3 раза в день до прекращения кровянистых выделений.

С момента диагностирования бактериальной инфекции назначали терапию антибиотиками; препараты подбирали индивидуально после анализа на чувствительность к антибиотикам. Длительность терапии составляла 7–10 дней.

С момента диагностирования бактериального, вирусного и инфекционного процесса назначали терапию человеческим иммуноглобулином: 25 мл, разведенный с 200 мл 0,9 % раствора хлорида натрия, внутривенно капельно со скоростью 8–10 капель

в минуту, ежедневно в течение 3–5 дней в зависимости от тяжести заболевания.

Статистический анализ / Statistical analysis

Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью пакета программ Primer of Biostatistics 4,03 (McGraw-Hill, США), предназначенных для статистической обработки результатов медицинских и биологических исследований.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

У 43 (61 %) женщин наблюдался отягощенный акушерский анамнез (неразвивающаяся беременность, самопроизвольный выкидыш на ранних сроках, антенатальная гибель плода). Семейный тромбофилитический анамнез (наличие инфаркта, инсульта и тромбоза до 55 лет у родственников первой линии) отягощен у 13 (18,5 %) пациенток (**рис. 1**). При обследовании были выявлены генетические и приобретенные формы тромбофилии у 22 (31,4 %) пациенток (**рис. 2**); из них циркуляция антител к β_2 -гликопротеину I определена – у 12, к кардиолипину – у 4 (5,7 %), мутация фактора V Leiden (гетерозиготная форма) – у 6 (8,6 %) женщин.

Из полиморфизмов низкого тромбогенного риска преобладали нарушения в системе фибринолиза и тромбоцитарных рецепторов. Полиморфизм 675 4G/5G в гене PAI-I был выявлен у 32 (45,7 %) женщин, полиморфизм 455G/A в гене фибриногена FGB – у 14 (20 %) пациенток, полиморфизм I/D в гене t-PA – у 12 (17,1 %) пациенток, полиморфизм 163 G/T в гене фактора XIII – у 10 (14,2 %), полиморфизм 807C/T в гене гликопротеина GpIa – у 20 (28,6 %) и полиморфизм 1565T/C в гене гликопротеина GpIIIa – у 12 (17,1 %) пациенток (**рис. 3**). У 6 (8,5 %) пациенток была обнаружена циркуляция ингибитора ADAMTS-13.

У 5 женщин диагностировали снижение активности факторов свертывания. Из них у одной пациентки (1,4 %), в анамнезе которой были аномальные маточные кровотечения, установлено снижение активности XII, XIII факторов. У 2 (2,8 %) женщин выявлено снижение активности VII и XIII факторов свертывания, у 2 (2,8 %) пациенток – VIII фактора.

Нарушение биоценоза влагалища было диагностировано у 38 (54,2 %) женщин (**рис. 4**). Преобладала неспецифическая аэробная флора. У 14 (20 %) пациенток с ретрохориальными гематомами в посеве был выделен гемолитический стрептококк группы Б (*Streptococcus agalactiae*), высокие титры. *Enterococcus faecalis* обнаружен у 6 (8,5 %) женщин, *Enterobacter aerogenes* – у 4 (5,7 %), *Gardnerella vaginalis* – у 7 (10 %), *Candida albicans* – у 22 (31 %), *Ureaplasma spp.* – у 9 (12,8 %), герпес 2 типа – у 2 (2,9 %), цитомегаловирусная инфекция – у 2 (2,9 %).

Все пациентки получали микронизированный прогестерон интравагинально. Положительное влияние прогестагена связано с его иммуномодулиру-

Рисунок 1. Количество женщин с диагностированной ретрохориальной гематомой и с факторами, влияющими на гемостаз, что может привести к осложнениям беременности (микротромбоз хориона, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, задержка роста развития плода).

Figure 1. Quantity of females with verified retrochorial hematoma as well as factors affecting hemostasis that may result in pregnancy complications (chorionic microthrombosis, premature detachment of normally located placenta, fetal growth retardation).

щими свойствами. Он увеличивает продукцию прогестерон-индуцированного блокирующего фактора, который благоприятствует Т-хелперному ответу клеток 2 типа, способствует имплантации, ингибирует сокращение матки и расширение цервикального канала [7].

Однако, согласно многоцентровым исследованиям назначение только препаратов прогестерона при кровотечении и угрозе прерывания беременности в I триместре не всегда эффективно, особенно у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе: недавнее двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием женщин с кровотечением на ранних сроках беременности показало, что местное применение микронизированного прогестерона (Утрожестана) в течение I триместра беременности не привело к увеличению количества живорождений по сравнению с плацебо [8]. В связи с этим у беременных с отслойками хориона и кровотечением оправдано назначение гемостатической терапии. Мы применяли транексамовую кислоту (Транексам, Битранекс, Трансара и др.), которая обладает местным и системным гемостатическим действием при кровотечениях, связанных с повышением фибринолиза, а также противовоспалительным, противоаллергическим и противомикробным действием. Транексамовая кислота способна подавлять образование плазминогена, блокируя связывание плазмина с фибрином,

стимулирует синтез коллагена, что позволяет препарату оказывать гемостатическое действие без системного воздействия и выраженного влияния на гемостаз. Препарат транексамовой кислоты не повышает коагуляционный потенциал крови беременной, что очень важно при назначении гемостатической терапии у женщин с тромбофилией [9]. Транексамовая кислота обладает противовоспалительным, антигистаминным и противомикробным действием за счет ингибирования образования кининов и других пептидов, которые участвуют в аллергических и воспалительных реакциях [10].

Такой механизм действия транексамовой кислоты дает быстрый клинический эффект и пролонгирует беременность у данной категории женщин с тромбофилией и/или наличием инфекций урогенитального тракта.

Терапия препаратами магния – цитрат магния (618,43 мг, соответствует 100 мг магния) + пиридоксина гидрохлорид 10 мг (Магне В6 Форте, Магнелис В6 Форте) является целесообразной для пациенток с ретрохориальной гематомой. Магний активирует синтез простаглицина, подавляет тромбоксан A₂, стабилизирует фибринолиз, а также снижает экспрессию депонированного катехоламина; за счет этих механизмов наблюдается ее противотромботический эффект. Следствием описанных изменений является

Рисунок 2. Количество беременных с ретрохориальной гематомой с генетическими и приобретенными формами тромбозов.

Figure 2. Quantity of females with retrochorial hematoma bearing inherited and acquired thrombophilia.

Рисунок 3. Количество беременных с ретрохориальной гематомой с генетическими полиморфизмами, ассоциированными с риском развития тромбозов.

Figure 3. Quantity of females with retrochorial hematoma bearing genetic polymorphisms associated with risk of developing thrombophilia.

Рисунок 4. Количество беременных с ретрохориальной гематомой с изменениями биоценоза влагалища.

Figure 4. Quantity of females with retrochorial hematoma coupled to vaginal dysbiosis.

улучшение перфузии (метаболизма) тканей, а также ткани формирующейся плаценты [11].

При нарушении биоценоза влагалища проводили антибактериальную терапию согласно обнаруженной

микрофлоре, препараты подбирали индивидуально по чувствительности к антибиотикам. При активной форме герпесвирусной инфекции назначали человеческий иммуноглобулин внутривенно.

Женщины с генетической и приобретенной формой тромбофилии и отслойками хориона получали профилактические дозы НМГ. Мы в основном использовали эноксапарин натрия (Гемапаксан, Клексан, Эниксум и небрендируемые генерики), также могут применяться далтепарин натрия (Фрагмин, Дальтеп), надропарин кальция (Фраксипарин), бемипарин натрия (Цибор). Назначение НМГ у женщин с тромбофилией до сих пор вызывает споры и разногласия среди клиницистов. Наследственные и приобретенные формы тромбофилии приводят к изменению равновесия системы гемостаза, влияют на различные его уровни, активируют коагуляцию и тромбоцитарное звено, блокируют фибринолиз и антикоагулянтную систему, провоцируют эндотелиальную дисфункцию и активируют процессы воспаления [12].

В период подготовки к инвазии трофобласта под влиянием прогестерона в слизистой стенке матки увеличиваются концентрации PAI-1, тканевого фактора и уменьшается содержание активаторов плазминогена тканевого (t-PA) и урокиназного (u-PA) типов, металлопротеиназ матрикса и вазоконстриктора – эндотелина 1. Эти механизмы регуляции гемостаза, фибринолиза, экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого тонуса предотвращают образование геморрагий в процессе имплантации. Эмбрион обладает способностью экспрессировать t-PA и u-PA и протеазы, которые участвуют в разрушении экстрацеллюлярного матрикса в процессе инвазии трофобласта. Важным является тот факт, что фаза имплантации очень уязвима и такие факторы, как вирусы, патогенные бактерии, антифосфолипидные антитела и др. могут влиять на полноценность инвазии трофобласта. С точки зрения влияния тромбофилии наиболее ярким примером являются полиморфизмы и другие генетически обусловленные дефекты фибринолиза с повышением уровня PAI-1 и гиперфибриногенемией и АФА [13]. Возможно, это объясняет большую частоту выявления полиморфизмов генов системы фибринолиза и циркуляцию АФА у женщин с отслойками хориона. А наличие воспалительного процесса еще больше усугубляет эту тенденцию.

В нашем исследовании использование профилактических доз НМГ у беременных с отслойками хориона ассоциировалось с благоприятным течением и исходом беременности в большинстве случаев. Ни в одном случае не было отмечено прогрессирование гематомы или рецидивов отслоек хориона. Контроль антикоагулянтной терапии проводили на основании анти-Ха активности НМГ с поддержанием уровня анти-Ха в пределах 0,2–0,5 [14, 15].

По данным некоторых авторов, у пациенток с ретрохориальной гематомой наблюдается повышенный риск неблагоприятных исходов беременности. В мировой литературе продемонстрировано, что

персистирующая отслойка хориона является фактором риска преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и преждевременных родов [16, 17]. Риск возрастает с 0,6 до 3,6 % соответственно. По данным другого исследования, у 27 % женщин с персистирующей ретрохориальной гематомой был диагностирован хориоамнионит [18]. Хориоамнионит является редким, но тяжелым осложнением беременности, которое может приводить к развитию неонатального сепсиса. Это воспалительный процесс, возникающий в хориальной и амниотической оболочках, с последующим инфицированием околоплодных вод. В работах S. Nagy с соавт. (2003) и E. Ozkaya с соавт. (2011) ретрохориальная гематома была связана с высоким риском внутриутробной задержки роста плода и преэклампсии [16, 19]. В исследовании A. Palatnik и W. A. Grobman (2015) преждевременный разрыв плодных оболочек был значительно распространен у женщин с ретрохориальной гематомой по сравнению с женщинами без гематомы – 6,4 % против 4,0 % [17].

Эффективность патогенетической терапии и ее влияние на исходы беременности у женщин с ретрохориальной гематомой / Efficacy of pathogenetic therapy and its impact on pregnancy outcomes in females with retrochorial hematoma

На визите 2 всем женщинам с ретрохориальной гематомой была назначена патогенетическая терапия, которая включала: антифибринолитики при наличии клинической картины (кровотечение из половых путей); микронизированный прогестерон интравaginaльно, препараты магния; НМГ с подбором индивидуальной дозы женщинам с АФА к кардиолипину и β_2 -гликопротеину I, некритерияльными АФА к аннексину V и протромбину, ВА, с генетическими мутациями высокого тромбогенного риска в генах фактора V Лейден и протромбина FII G20210A (при отсутствии кровотечения из половых путей и в стадии реорганизации гематомы). При нарушении биоценоза влагалища проводили антибактериальную терапию согласно обнаруженной микрофлоре, при активной форме инфекционного процесса назначали человеческий иммуноглобулин внутривенно.

На визите 4 всем пациенткам было проведено контрольное УЗИ с оценкой результатов терапии.

На фоне терапии у 66 (94,2 %) пациенток наблюдалась реорганизация ретрохориальной гематомы до 12 нед беременности. Течение беременности у этих пациенток было неосложненным, все женщины были родоразрешены естественным путем. У 4 женщин беременность прервалась на сроке до 12 нед. Из них у 2 (2,8 %) пациенток была циркуляция ингибитора ADAMTS-13 и у 2 (2,8 %) – циркуляция АФА. Возможной причиной репродуктивных потерь у этих женщин мы предполагаем позднее начало терапии.

Заключение / Conclusion

Мы считаем, что включение препаратов низкомолекулярного гепарина наряду с микронизированным прогестероном и транексамовой кислотой в программу лечения женщин с отслойками хориона (на этапе организации ретрохориальной гематомы) с угрозой прерывания беременности (особенно при наличии циркуляции АФА и генетической тромбофилии) и отягощенным акушерским анамнезом позволяет

за короткое время остановить кровотечение, способствует реорганизации гематомы в полости матки и дает возможность пролонгировать беременность. Наше исследование демонстрирует, что персонифицированный и патогенетически дифференцированный алгоритм диагностики и ведения беременных с отслойками хориона на ранних сроках позволяет снизить частоту ранних потерь беременности и повышает эффективность лечения.

Политика раскрытия данных клинических исследований

План статистического анализа, принципы анализа и данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, после деидентификации (текст, таблицы, рисунки) будут доступны по запросу исследователей, которые предоставят методологически обоснованное предложение для метаанализа данных индивидуальных участников спустя 3 мес и до 9 лет после публикации статьи. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик sultangadzhiyeva90@mail.ru. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки.

Происхождение статьи и рецензирование

Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.

Clinical Trials Disclosure Policy

Statistical analysis plan, analytic code and individual participant data that underlie the results reported in this article, after deidentification (text, tables, figures) will be available with researchers who provide a methodologically sound proposal for individual participant data meta-analysis beginning 3 months and ending 9 years following article publication. Proposals should be directed to sultangadzhiyeva90@mail.ru. To gain access, data requestors will need to sign a data access agreement.

Funding

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding.

Provenance and peer review

Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М. и др. Антифосфолипидный синдром – иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии. Под ред. А.Д. Макацария. М.: Триада-Х, 2013. 485.
- Norman S.M., Odiibo A.O., Macones G.A. et al. Ultrasound-detected subchorionic hemorrhage and the obstetric implications. *Obstet Gynecol.* 2010;116(2 Pt 1):311–5. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181e90170.
- Goldstein S.R., Subramanyam B.R., Raghavendra B.N. et al. Subchorionic bleeding in threatened abortion: sonographic findings and significance. *AJR Am J Roentgenol.* 1983;141(5):975–8. DOI: 10.2214/ajr.141.5.975.
- Султангаджиева Х.Г. Патогенез возникновения отслойки хориона и внутриматочных гематом на ранних сроках беременности: обзор современных научных данных. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2019;13(4):354–68. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.4.354-368.
- Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А. и др. Антифосфолипидные антитела, их патогенетическое и диагностическое значение при акушерской патологии. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2014;8(2):39–60.
- Potdar N., Gelbaya T.A., Konje J.C., Nardo L.G. Adjunct low-molecular-weight heparin to improve live birth rate after recurrent implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2013;19(6):674–84. DOI: 10.1093/humupd/dmt032.
- Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(12):983–90. DOI: 10.3109/09513590.2012.702875.
- Coomarasamy A., Devall A.J., Cheed V. et al. A randomized trial of progesterone in women with bleeding in early pregnancy. *N Engl J Med.* 2019;380(19):1815–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1813730.
- Peitsidis P., Kadir R.A. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(4):503–16. DOI: 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. DOI: 10.1111/jth.14316.
- Ковалева В.Ю. Ретрохориальная гематома. Вопросы этиопатогенеза, диагностики и терапии. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2013;62(4):37–47.
- Бицадзе В.О., Макацария А.Д. Применение низкомолекулярных гепаринов в акушерской практике. *РМЖ.* 2000;8(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. DOI: 10.1097/MBC.0b013e318238358e92c.
- Rodger M.A., Gris J.C., de Vries J.I.P. et al; Low-Molecular-Weight Heparin for Placenta-Mediated Pregnancy Complications Study Group. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet.* 388(10060):2629–41. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31328-9.
- Nagy S., Bush M., Stone J. et al. Clinical significance of subchorionic and retroplacental hematomas detected in the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003;102(1):94–100. DOI: 10.1016/s0029-7844(03)00403-4.
- Palatnik A., Grobman W.A. The relationship between first-trimester subchorionic hematoma, cervical length, and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(3):403.e1–4. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.05.019.
- 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. DOI: 10.1016/s0020-7292(98)00153-2.
- Ozkaya E., Altay M., Gelisen O. Significance of subchorionic haemorrhage and pregnancy outcome in threatened miscarriage to predict miscarriage, pre-term labour and intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol.* 2011;31(3):210–2. DOI: 10.3109/01443615.2010.545899.

References:

1. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Baimuradova S.M. et al. Antiphospholipid syndrome – the immune thrombophilia in obstetrics and gynecology. Ed. A.D. Makatsariya. [Antifosfolipidnyy sindrom – immunnaya trombofiliya v akusherstve i ginekologii. Pod red. A.D. Makatsariya]. Moskva: Triada-X, 2013. 485 s. (In Russ.).
2. Norman S.M., Odibo A.O., Macones G.A. et al. Ultrasound-detected subchorionic hemorrhage and the obstetric implications. *Obstet Gynecol.* 2010;116(2 Pt 1):311–5. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181e90170.
3. Goldstein S.R., Subramanyam B.R., Raghavendra B.N. et al. Subchorionic bleeding in threatened abortion: sonographic findings and significance. *AJR Am J Roentgenol.* 1983;141(5):975–8. DOI: 10.2214/ajr.141.5.975.
4. Sultangadzhieva K.G. Pathogenesis of chorionic detachment and intra-uterine hematomas in early pregnancy: a literature review. [Patogenez vozniknoveniya otslojki horiona i vnutrimatochnykh gematom na rannih srokah beremennosti: obzor sovremennykh nauchnykh dannyyh]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcya.* 2019;13(4):354–68. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.4.354-368.
5. Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Makatsariya N.A. et al. Antiphospholipid antibodies, their pathogenetic and diagnostic issues in obstetric practice. [Antifosfolipidnye antitela, ih patogeneticheskoe i diagnosticheskoe znachenie pri akusherskoj patologii]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcya.* 2014;8(2):39–60. (In Russ.).
6. Potdar N., Gelbaya T.A., Konje J.C., Nardo L.G. Adjunct low-molecular-weight heparin to improve live birth rate after recurrent implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2013;19(6):674–84. DOI: 10.1093/humupd/dmt032.
7. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(12):983–90. DOI: 10.3109/09513590.2012.702875.
8. Coomarasamy A., Devall A.J., Cheed V. et al. A randomized trial of progesterone in women with bleeding in early pregnancy. *N Engl J Med.* 2019;380(19):1815–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1813730.
9. Peitsidis P., Kadir R.A. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(4):503–16. DOI: 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. DOI: 10.1111/jth.14316.
11. Kovalyova J.V. Subchorionic hematoma. Causes, pathogenesis, diagnostic and treatment management. [Retrohoriyal'naya gematoma. Voprosy etiopatogeneza, diagnostiki i terapii]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej.* 2013;62(4):37–47. (In Russ.).
12. Bitsadze V.O., Makatsariya A.D. Use of low molecular weight heparins in obstetric practice. [Primenenie nizkomolekulyarnykh geparinov v akusherskoj praktike]. *RMZh.* 2000;8(18):772–7. (In Russ.).
13. Khizroeva D.Kh. Antiphospholipid syndrome and failures of extracorporeal fertilization. [Antifosfolipidnyy sindrom i neudachi ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya]. *Prakticheskaya medicina.* 2013;(6):154–60. (In Russ.).
14. 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. DOI: 10.1097/MBC.0b013e31823858e92c.
15. Rodger M.A., Gris J.C., de Vries J.I.P. et al; Low-Molecular-Weight Heparin for Placenta-Mediated Pregnancy Complications Study Group. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet.* 388(10060):2629–41. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31328-9.
16. Nagy S., Bush M., Stone J. et al. Clinical significance of subchorionic and retroplacental hematomas detected in the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003;102(1):94–100. DOI: 10.1016/s0029-7844(03)00403-4.
17. Palatnik A., Grobman W.A. The relationship between first-trimester subchorionic hematoma, cervical length, and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(3):403.e1–4. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.05.019.
18. 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. DOI: 10.1016/s0020-7292(98)00153-2.
19. Ozkaya E., Altay M., Gelisen O. Significance of subchorionic haemorrhage and pregnancy outcome in threatened miscarriage to predict miscarriage, pre-term labour and intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol.* 2011;31(3):210–2. DOI: 10.3109/01443615.2010.545899.

Сведения об авторах:

Султангаджи́ева Хади́жат Гасановна – 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. E-mail: sultangadzhieva90@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6192-1936>.

Джами́ля Хизри́евна Хизро́ева – д.м.н., профессор, 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>.

About the authors:

Khadijzat G. Sultangadzhieva – Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: sultangadzhieva90@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6192-1936>.

Jamilya Kh. Khizroeva – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>.