

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2018 • Том 12 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2018 Vol. 12 No 1

www.gynecology.su

II Международная конференция «Гемостаз, тромбоз и репродукция: междисциплинарный подход» – ключевые сессии и решения

26-28 марта 2018 года в Санкт-Петербурге во второй раз прошла конференция «Гемостаз, тромбоз и репродукция: междисциплинарный подход», которая в этом году приобрела международный статус. Конференция была приурочена к предстоящему 250-летию одного из старейших родовспомогательных учреждений России – СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева» и 120-летию кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Организаторами конференции являлись: Российская академия наук, Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга, ФГБОУ ВО «ПСПб ГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ, СПб ГБУЗ «РД № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева», РОО «Врачи Санкт-Петербурга», Профессиональная Региональная Общественная Организация Медицинских Работников Санкт-Петербурга, Национальная Ассоциация по тромбозу и гемостазу. Журнал «Акушерство, гинекология и репродукция» выступил в качестве информационного партнера конференции.

Председателем конференции была вице-губернатор Санкт-Петербурга А.В. Митянина, сопредседателями – ректор ФГБОУ ВО «ПСПб ГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ, академик РАН, д.м.н., проф. С.Ф. Багненко; председатель Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, академик РАН, д.м.н., проф. М.В. Дубина; заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, руководитель лаборатории патологии гемостаза медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет), член-корр. РАН, д.м.н., проф. А.Д. Макацария; заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии, руководитель клиники акушерства и гинекологии

ФГБОУ ВО «ПСПб ГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ, д.м.н., проф. В.Ф. Беженарь; главный врач СПб ГБУЗ «РД № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева», профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «ПСПб ГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ, д.м.н., проф. М.С. Зайнулина; профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет), д.м.н., проф. В.О. Бицадзе.

Зарубежными сопредседателями организационного комитета и участниками пленарных сессий были: профессор гематологии, директор Института гематологии, заведующий кафедрой исследований лейкемии медицинского факультета Брюса Раппапорта Израильского технологического института Техниона Бенджамин Бренер (Хайфа, Израиль); профессор медицины, клиники McMaster больницы общего профиля ННС Сэм Шульман (Гамильтон, Канада); профессор медицинского центра Каплан и школы медицины Хадасса-Иврит Исаак Бликштейн (Иерусалим, Израиль); профессор медицинской школы университета в Афинах Арис Антсаклис (Афины, Греция); профессор, заведующий кафедрой и лабораторией гематологиче-



ского центра университетской больницы группы Сагетеау Жан-Кристоф Гри (Монпелье, Франция); доктор наук, гематолог, старший консультант отделения гематологии-гемостаза Больницы Папагеоргиу Эммануил Пападакис (Салоники, Греция).

В рамках конференции прошла международная школа гемостаза, мастер-классы. Участники школы и мастер-классов имели возможность получить баллы непрерывного медицинского образования (НМО). При поддержке Профессиональной Региональной Общественной Организации Медицинских Работников Санкт-Петербурга состоялась сессия «Стратегия и тактика акушерского дела: от классического акушерства к современным технологиям». Основными научными направлениями конференции являлись следующие:

- Критические состояния: тромбозы и кровотечения в акушерстве – мультидисциплинарное взаимодействие.
- Нарушение углеводного обмена и патология гемостаза.
- Спорные вопросы антифосфолипидного синдрома в акушерской практике.
- Ранние преждевременные роды и дисфункция плаценты: от патогенеза к перинатальным исходам.
- Тромбофилия и тромбоз: персонифицированные риски.
- Тромботические осложнения гормональной терапии.
- Нарушение системы гемостаза и акушерские осложнения.
- Мультифакториальные подходы к профилактике ранних репродуктивных потерь.
- Алгоритмы иммунопрофилактики резус-иммунизации.
- Комплексный мониторинг функционального состояния плода при тромбофилии.
- Применение интегральных тестов для ранней диагностики нарушений гемостаза.

В качестве слушателей в конференции приняли участие акушеры-гинекологи, гематологи, специалисты лабораторной диагностики, неонатологи, эндокринологи, анестезиологи-реаниматологи, хирурги, врачи других специальностей, имеющие интересы в сфере тромбоза и гемостаза, а также представители среднего медицинского персонала.

По информации оргкомитета, за время работы конференции зарегистрировано 622 участника, из них 89 зарубежных, представляющих Канаду, Грецию, Францию, Израиль, Украину, Молдову, Грузию, Беларусь, Казахстан, Латвию, Киргизию, Азербайджан, и 533 отечественных – из Северо-Западного региона и таких городов Российской

Федерации, как Москва, Санкт-Петербург, Барнаул, Калининград, Томск, Челябинск, Владивосток, Якутск, Чита, Челябинск, Ханты-Мансийск, Ухта, Уфа, Ульяновск, Улан-Удэ, Тюмень, Тула, Томск, Тольятти, Тверь, Сыктывкар, Сургут, Ставрополь, Смоленск, Самара, Ростов-на-Дону, Псков, Петрозаводск, Орел, Новосибирск, Нижний Новгород, Нижневартовск, Назрань, Москва, Минск, Махачкала, Лермонтов, Красноярск, Краснодар, Кострома, Кемерово, Каменск-Уральский, Калуга, Казань, Иваново, Гусь-Хрустальный, Грозный, Истра, Ессентуки, Вырица, Воронеж, Волгоград, Владимир, Владивосток, Видное, Великие Луки, Брянск, Благовещенск, Балаково, из Автономной Республики Крым.

На церемонии открытия конференции выступили проректор по научной работе ФГБОУ ВО «ПСПб ГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ, академик РАН, профессор Ю.С. Полушин; заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, член-корр. РАН, д.м.н., профессор А.Д. Макацария; сопредседатели конференции – заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «ПСПб ГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ, д.м.н., профессор В.Ф. Беженарь и д.м.н., профессор М.С. Зайнулина, а также представители Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга и РОО «Врачи Санкт-Петербурга». С приветственной речью от лица вице-губернатора Санкт-Петербурга А.В. Митяниной выступила советник вице-губернатора по медицине А.Н. Тер-Минасова.

Спонсорами конференции были ведущие производители лекарственных средств и диагностического оборудования, в их числе – производитель оригинальных низкомолекулярных гепаринов и антикоагулянтов компания «Берлин-Хеми / А. Менарини». Большой научный и практический интерес вызвала сессия «Нарушение углеводного обмена и патология гемостаза: как выйти из порочного круга?», проходившая



под председательством И. Бликштейна, Е.В. Мозговой, А.В. Тиселько, Т.М. Первунинной. В рамках сессии свой доклад на тему «Клиническое значение показателей системы гемостаза у беременных с сахарным диабетом» представила ведущий научный сотрудник ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии», д.м.н. В.М. Гурьева.

Сообщение В.М. Гурьевой было посвящено клиническим анализам у женщин с сахарным диабетом. «Когда я готовилась к этому докладу, мне захотелось ответить на вопрос: для чего мы с вами смотрим рутинные клинические анализы, когда ведем пациента на лабораторном приеме, на осмотре, в стационаре; что мы из этого выносим? Какое они имеют значение?», – отметила В.М. Гурьева. – «Мы попробовали посмотреть, какие рутинные лабораторные показатели, которые нам доступны, имеют диагностическую ценность для женщин с различным перинатальным исходом и для женщин, у которых течение беременности осложнилось преэклампсией. У нас была группа больных всеми формами сахарного диабета и 30 женщин с неосложненной беременностью в качестве группы сравнения (рис. 1). Были использованы непараметрические методы статистики, потому что, конечно, распределение в группах было неправильное, и только непараметрическую статистику мы могли использовать», – сообщила докладчик об ограничениях данного исследования.

В основу деления на группы по перинатальному исходу авторы исследования положили течение раннего неонатального периода. Оно могло быть без осложнений – дети были выписаны домой; средне-тяжелая группа – осложненное течение раннего неонатального периода, дети были переведены на второй этап выхаживания; и тяжелые дети, которые находились в реанимационном отделении для реанимационного выхаживания. Две трети – дети с неосложненным течением, одна треть (вторая и третья группы) – дети более тяжелые (рис. 2).

Докладчик отметила, что были проанализированы банальные клинические анализы, которые регулярно применяются в рутинной практике: некоторые показатели коагулограммы, которые наиболее доступны и делаются в каждой поликлинике (протромбиновое время, протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение – МНО, активированное частичное тромбопластиновое время – АЧТВ, фибриноген), клинический и биохимический анализы крови. «Когда мы это все проанализировали, мы увидели массу интересных вещей, достаточно неожиданных для нас», – сообщила В.М. Гурьева, переходя к изложению результатов исследования.



Оказалось, что из показателей коагулограммы диагностическое значение имеет фибриноген. В то же время никакие протромбиновые показатели не работают: ни протромбиновое время, ни протромбиновый индекс, ни МНО. Докладчик объяснила, что это закономерно, поскольку протромбиновый индекс зависит от условий его оценки в лаборатории, ну а МНО меняется только при каком-либо терминальном состоянии (массивные кровопотери), либо если женщина получает непрямые коагулянты (таких в числе участников исследования не было). Между тем концентрация

фибриногена менее 4,2 г/л встречалась достоверно чаще при неосложненном течении раннего неонатального периода ($p = 0,001$), а концентрация более 5,29 г/л после 31 недели была характерна для групп (2-я и 3-я) с осложненным течением раннего неонатального периода ($p = 0,001$). «Согласитесь, что очень полезно знать уже и в 31 неделю беременности, что с ребенком не все очень хорошо», – призвала слушателей докладчик.

Значение АЧТВ менее 26,9 секунд характерно для беременных с тяжелым течением раннего неонатального периода (3-я группа) ($p = 0,02$). Если АЧТВ снижается ниже 27 секунд, это может расцениваться как тяжелое течение раннего неонатального периода.

«С клиническим анализом крови все еще более интересно», – сообщила В.М. Гурьева. – «Мы всегда считаем, что плохо для беременных? Анемия. Анемию надо обязательно лечить и относиться к этому внимательно. Но тем не менее посмотрите, какие показатели характерны для женщин, родивших ребенка в тяжелом состоянии. Причем женщинам клинический анализ крови выполнялся в динамике на протяжении II и III триместров. Увеличение концентрации гемоглобина является маркером тяжелого течения раннего неонатального периода» (рис. 3).

В.М. Гурьева отметила, что аналогичные данные получили коллеги из Казани. Не так давно, в 2015-2016 гг. они опубликовали две работы, выполненные на когорте женщин без сахарного диабета. У них совершенно четко коррелировали значения гемоглобина: чем выше гемоглобин, тем хуже ситуация с плодом, плацентарная недостаточность, тяжелое течение раннего неонатального периода. «Конечно, это требует дальнейшего исследования, но это вот нас очень заинтересовало», – поделилась впечатлением В.М. Гурьева.

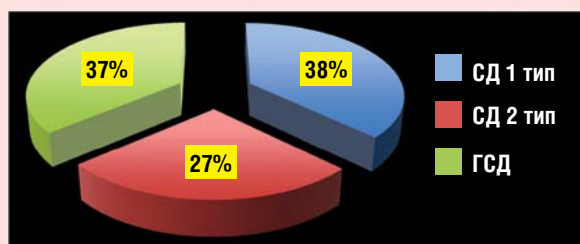
В отношении биохимического анализа крови для женщин с тяжелым течением раннего неонатального периода характерно повышение концентрации мочевины, причем она совершенно нормально укладывается в пределы референсных значений, но тем не менее с хорошей достоверностью такое повышение содержания мочевины коррелирует с тяжестью состояния новорожденного. Это соответствует данным литературы: есть зарубежные публикации, в которых показано, что такой уровень мочевины коррелирует с тяжелым состоянием новорожденного и у женщин без сахарного диабета. Похожая картина в отношении лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и холестерина, т.е. высокий холестерин, даже умеренно повышенный – это уже не очень хорошо для плода (рис. 4).

В отношении результатов тромбодинамики: у женщин со всеми типами сахарного диабета отмечается менее выраженная гиперкоагуляция, чем у здоровых беременных.

Тромбодинамика, по словам В.М. Гурьевой, метод более чувствительный, чем обычная коагулограмма; особенно хорошо он позволяет оценивать эффективность фармакотерапии прямыми антикоагулянтами (достаточно дозы или нет).

Материалы и методы

Основная группа 102 беременные с сахарным диабетом



Группа сравнения 30 беременных без СД, АГ и преэклампсии

Использованы методы непараметрической статистики (критерий Крускала-Уоллеса, многомерный симптомный анализ)

Рисунок 1. Исследование показателей лабораторной диагностики у беременных с сахарным диабетом: материалы и методы.

Figure 1. Study of laboratory diagnostic parameters in pregnant women with diabetes mellitus: materials and methods.

Перинатальный исход

В основу деления на группы было положено течение раннего неонатального периода



Рисунок 2. Деление на группы по перинатальному исходу.

Figure 2. Division into groups according to perinatal outcome.

Показатели, значимые для перинатального исхода. Клинический анализ крови.

для беременных с тяжелым течением раннего неонатального периода (3-я группа) характерно

Показатель	Значение	Достоверность
Гемоглобин	более 118 г/л	$p=0,008$
Эритроциты	более 4,11 млн/мкл	$p=0,008$
Тромбоциты	более 340 тыс/мкл	$p=0,04$
Лейкоциты	более 11,5 тыс/мкл	$p=0,003$

Другими авторами также установлена подобная взаимосвязь между показателями периферической крови и перинатальным исходом

Т.П. Зезфирова, И.Х. Сабилов, Р.С. Замалева, М.Е. Железнова. Физиологическая гемодилюция во втором триместре беременности и ее роль в перинатальных исходах. Практическая медицина. 15. 2016.
Т.П. Зезфирова, И.Х. Сабилов, М.Е. Железнова. Влияние нарушений реологических свойств крови матери на внутриутробное развитие плода. URL: https://www.umedp.ru/articles/vliyaniye_narusheniy_reologicheskikh_svoystv_krovi_materi_na_vnutriutrobnoe_razvitiye_ploda.html

Рисунок 3. Клинический анализ крови: показатели, значимые для перинатального исхода.

Figure 3. Clinical blood analysis: parameters that are significant for perinatal outcome.

Показателен уровень креатинина больше 68 мкмоль/л: референсные значения для нашей лаборатории – 98 мкмоль/л, т.е. 68 мкмоль/л можно расценить как норму. Мы смотрим на этот показатель, видим норму и успокаиваемся, не обращаем на него внимания, между тем как концентрация креатинина свыше 78 мкмоль/л – это предвестник будущей преэклампсии. И уровень калия сыворотки больше 4,8 ммоль/л – это тоже в пределах референсных значений, хотя немного ближе к верхней границе. Но повышение тоже, видимо, говорит об определенном снижении скорости клубочковой фильтрации, и, по-видимому, является маркером повреждения эндотелия.

«Собственно, как это все можно объяснить – такие показатели и результаты?», – продолжила В.М. Гурьева.

В настоящее время известно, что преэклампсия и фетоплацентарная недостаточность (ФПН) в своей основе имеют один и тот же механизм. Это так называемая тромботическая ангиопатия – обратимое поражение эндотелия на уровне микроциркуляторного русла, которое развивается как бы исподволь и, собственно, бессимптомно, со временем приводя к развитию полиорганной недостаточности. И вот когда полиорганная недостаточность уже развилась, мы начинаем видеть клиническую симптоматику в виде протеинурии, повышении артериального давления, отставания ребенка в размерах, т.е. такие клинические маркеры акушерских осложнений.

Вы прекрасно знаете, что эффективной терапии этих тяжелых форм осложнений нет (рис. 5). Нужно ставить вопрос о прерывании беременности. Тяжелые формы преэклампсии и ФПН также резистентны к терапии и требуют срочного прерывания беременности.

Наши прогностические возможности преэклампсии очень ограничены: многие методы довольно эффективны, но они либо дороги, либо малодоступны, и хочется иметь маркер из тех анализов, которые мы с вами регулярно получаем, регулярно делаем и рутинно смотрим. Мы считаем, что те показатели, о которых я сегодня сказала, являются ранними маркерами присоединения или прогрессирования тромботической микроангиопатии. И если мы эти признаки увидели, то мы можем заподозрить на доклинической стадии либо преэклампсию, либо фетоплацентарную недостаточность и начать необходимую коррекцию.

В чем состоит коррекция? Коррекция состоит в защите эндотелия от прогрессирования тромботической микроангиопатии, что позволит нам избежать полиорганной недостаточности у матери и тяжелых ситуаций с плодом – критического состояния и его антенатальной гибели. В этой ситуации представляется логичным назначение антиагрегантов, поскольку это препараты, которые эффективно осуществляют защиту эндотелия. Выбор антиагрегантов у нас невелик. «Из того, что мы используем в практике, целесообразно отдать предпочтение препарату, который реально снижает агрегацию тромбоцитов, увеличивает выработку проангиогенных факторов и простацкли-

Показатели, значимые для перинатального исхода. Биохимический анализ крови.

для беременных с тяжелым течением раннего
неонатального периода (3-я группа) характерно

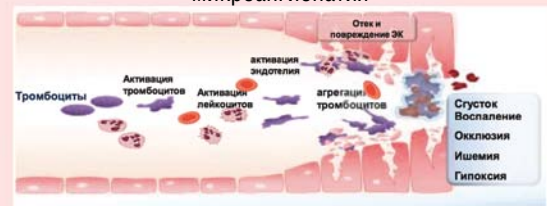
Показатель	Значение	Достоверность
Мочевина	более 4,8 ммоль/л	p=0,02
Мочевая кислота	более 200 мкмоль/л	p=0,008
ЛДГ	более 163 Ед/л	p=0,04
Холестерин	более 4,7 ммоль/л	p=0,006

Рисунок 4. Биохимический анализ крови: показатели, значимые для перинатального исхода.

Figure 4. Biochemical blood test: parameters that are significant for perinatal outcome.

Фетоплацентарная недостаточность и преэклампсия

Одним из ведущих патогенетических механизмов этих акушерских осложнений является тромботическая микроангиопатия



- Тромботическая микроангиопатия – генерализованное поражение сосудов микроциркуляторного русла жизненно важных органов
- Исходом тромботической микроангиопатии является полиорганная недостаточность

Эффективной терапии преэклампсии и ФПН не существует, тяжелые формы требуют прерывания беременности, в том числе и при таких сроках гестации, когда шансы новорожденного на выживание минимальны.

Рисунок 5. Фетоплацентарная недостаточность и преэклампсия.

Figure 5. Fetoplacental insufficiency and preeclampsia.

нов, а также не оказывает негативного влияния на плод», – отметила В.М. Гурьева. – «Этот препарат вы хорошо знаете – это дипиридабол (Курантил)». В.М. Гурьева порекомендовала использовать Курантил у женщин с риском прогрессирования тромботической микроангиопатии не курсовыми приемами, а в постоянном режиме (рис. 6).

В завершение выступления В.М. Гурьева показала на одном слайде в качестве резюме все рутинные лабораторные анализы у беременных с сахарным диабетом, которые можно использовать для прогноза неблагоприятных перинатальных исходов и преэклампсии (рис. 7).

Участники Конференции с большим интересом отнеслись к информации, изложенной В.М. Гурьевой в рамках выступления.

Выбор антиагреганта



- Контролируемое влияние на агрегацию тромбоцитов
- Увеличение выработки ангиогенных факторов
- Увеличение выработки простаглицина
- Отсутствие негативного влияния на плод

Прием в постоянном режиме

Рисунок 6. Курантил соответствует всем четырем требованиям к идеальному антиагреганту.

Figure 6. Curantil satisfies all four requirements for an ideal antiaggregant.

Прогноз плохого перинатального исхода:

фибриноген > 5,29, АЧТВ < 26,9, гемоглобин > 118, эритроциты > 4,11, тромбоциты > 340, лейкоциты > 11,5, мочевина > 4,8, мочевая кислота > 200, ЛДГ > 163, холестерин > 4,7

Прогноз преэклампсии:

креатинин > 78, калий > 4,8



Данные рутинных лабораторных анализов у беременных с сахарным диабетом можно использовать для прогноза плохих перинатальных исходов и преэклампсии.

Рисунок 7. Рутинные лабораторные анализы у беременных с сахарным диабетом, которые можно использовать для прогноза неблагоприятных перинатальных исходов и преэклампсии.

Figure 7. Routine laboratory tests in pregnant women with diabetes mellitus that can be used to predict adverse perinatal outcomes and preeclampsia.

По итогам выступлений участниками конференции был принят ряд решений:

1. Отметить значительные достижения в отрасли, такие как:

– снижение материнской, перинатальной и младенческой смертности (учитывая возрастающую с каждым годом роль нарушений в системе гемостаза в структуре материнской смертности);

– нарастающую эффективность маршрутизации (в ряде регионов страны более 90% преждевременных родов на сроке гестации менее 28 недель происходит в родовспомогательных учреждениях III уровня).

2. Рекомендовать четко выполнять скрининг по своевременной диагностике гестационного сахарного диабета; на первом этапе при сроке 12-14 недель

определять уровень глюкозы в венозной плазме; на втором этапе – выполнять глюкозотолерантный тест в 24-26 недель беременности.

3. Рекомендовать перейти на новый международный протокол УЗИ (Dolphi, 2016) выявления критериев раннего и позднего синдрома задержки роста плода.

4. Рекомендовать внедрение в практику интегральных тестов для ранней диагностики нарушений гемостаза.

5. Рекомендовать в группе беременных высокого риска с этапа прегравидарной подготовки с целью обеспечения полноценной инвазии трофобласта предусмотреть использование оригинального микронизированного прогестерона (вагинально и перорально).

6. Рекомендовать выделять в диспансерную группу высокого риска невынашивания беременности женщин с преждевременными родами в анамнезе и/или укорочением шейки матки (при трансвагинальной цервикометрии) для своевременного назначения оригинального микронизированного прогестерона в дозе 200 мкг/сутки вагинально с момента выявления до 34 недель включительно.

7. Рекомендовать своевременно выявлять группы беременных высокого риска по развитию тромботических и/или гестационных осложнений для ранней предикции и превенции осложнений со стороны матери и/или плода.

8. Рекомендовать учитывать в практической деятельности наличие тромботической микроангиопатии (атипичный гемолитико-уремический синдром, катастрофический антифосфолипидный синдром) как возможного имитатора преэклампсии, проводить своевременную диагностику и таргетную терапию.

9. Рекомендовать у пациенток с антифосфолипидным синдромом в циклах ЭКО проводить умеренную контролируемую стимуляцию овуляции с отсроченным проведением селективного переноса одного эмбриона в естественном цикле или с добавлением натуральных эстрогенов.

10. Рекомендовать проведение мониторинга системы гемостаза с учетом динамики гемостатических и фибринолитических реакций в разные сроки беременности.

11. Оптимизировать меры по профилактике массивной акушерской кровопотери за счет комплексной работы акушеров-гинекологов и анестезиологов-реаниматологов, использовать современные методы хирургического гемостаза и новых рекомбинантных прокоагулянтных факторов.

12. Рекомендовать ранний скрининг на преэклампсию (в I триместре беременности) согласно международным критериям.

13. При предполагаемом вращении плаценты широко применять органосберегающие методики.

14. Оценивать состояние рубца на матке на прегравидарном этапе, при выявлении несостоятельности – предлагать хирургическую коррекцию.