DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.21-25

Биомикроскопия сосудов бульбарной конъюнктивы в диагностике гестационных осложнений, ассоциированных с развитием тромбофилии

К.В.Жмеренецкий^{✉1}, И.А.Блощинская¹, С.А.Блощинский²¹ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России. 68000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35;²НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1» ОАО «Российские железные дороги». 680022, Россия, Хабаровск, ул. Воронежская, д. 49

✉zhmerenetsky@list.ru

Микротромбообразование в системе микроциркуляции (МЦ) лежит в основе многих видов акушерской патологии.

Цель исследования – обосновать диагностическое значение изменений основных параметров МЦ в развитии гестационных осложнений, ассоциированных с проявлением тромбофилии.**Материалы и методы.** Использован метод биомикроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы, исследованы основные параметры системы гемостаза у 68 беременных с установленным диагнозом плацентарной недостаточности (ПН), у 24 из них – развитие ПН в связи с тромбофилией; 87 беременных высокого тромбогенного риска с неблагоприятным исходом беременности в анамнезе.**Результаты.** Установлены характерные изменения МЦ как на клинической стадии ПН, обусловленной тромбофилией, так и до клинических проявлений ПН: нарушения венозного оттока, агрегатное состояние форменных элементов крови.**Выводы.** Метод биомикроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы может быть использован как скрининговый с целью диагностики признаков ПН, связанной с развитием тромбофилии, для последующего назначения антикоагулянтной терапии.**Ключевые слова:** беременность, микроциркуляция, тромбофилия, плацентарная недостаточность.**Для цитирования:** Жмеренецкий К.В., Блощинская И.А., Блощинский С.А. Биомикроскопия сосудов бульбарной конъюнктивы в диагностике гестационных осложнений, ассоциированных с развитием тромбофилии. Гинекология. 2018; 20 (3): 21–25. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.21-25

Article

Biomicroscopy of vessels of bulbarian conjunctives in diagnostics of gestation complications associated with development of thrombophilia

K.V.Zhmerenetsky^{✉1}, I.A.Bloshchinskaya¹, S.A.Bloshchinskiy²¹Far Eastern State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 680000, Russian Federation, Khabarovsk, ul. Murav'eva-Amurskogo, d. 35;²Road Clinical Hospital at Khabarovsk-1 Station, Russian Railways. 680022, Russian Federation, Khabarovsk, ul. Voronezhskaya, d. 49

✉zhmerenetsky@list.ru

Microthrombogenesis in the microcirculation system underlies many types of obstetric pathology.

Objective. To substantiate the diagnostic significance of changes in the main parameters of microcirculation in the development of gestational complications associated with the manifestation of thrombophilia.**Subjects and methods.** The method of biomicroscopy of the vessels of the bulbar conjunctiva and the study of the main parameters of the hemostatic system in 68 pregnant women with the established diagnosis of placental insufficiency from 24 patients with placental insufficiency development in connection with thrombophilia and 87 pregnant women with high thrombogenic risk with an unfavorable pregnancy outcome in history.**Results.** Characteristic changes in the microcirculation have been established both at the clinical stage of placental insufficiency caused by thrombophilia and before clinical manifestations of placental insufficiency: disturbances of venous outflow; the aggregate state of the blood elements.**Conclusions.** The method of biomicroscopy of vessels of bulbar conjunctiva can be used as a screening one to diagnose signs of placental insufficiency associated with the development of thrombophilia for the subsequent appointment of anticoagulant therapy.**Key words:** pregnancy, microcirculation, thrombophilia, placental insufficiency.**For citation:** Zhmerenetsky K.V., Bloshchinskaya I.A., Bloshchinskiy S.A. Biomicroscopy of vessels of bulbarian conjunctives in diagnostics of gestation complications associated with development of thrombophilia. Gynecology. 2018; 20 (3): 21–25. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.3.21-25

Плацентарная недостаточность (ПН) является одной из важнейших проблем современного акушерства и перинатологии. Ключевым звеном в развитии ПН считается нарушение маточно-плацентарного и плодно-плацентарного кровообращения, в основе которого заложены патологические морфофункциональные изменения сосудистой системы и ее компонентов. В настоящее время большое внимание акушеров привлечено к проблеме тромбофилии, имеющей отношение к диагностике и лечению предтромботических состояний, среди которых микротромбообразование в системе микроциркуляции (МЦ) лежит в основе многих видов акушерской патологии [1].

Под тромбофилией понимают патологическое состояние организма, характеризующееся повышенной склонностью к внутрисосудистому тромбообразованию вследствие наследственных или приобретенных нарушений в

системе гемостаза. Выделяют генетические, приобретенные и ятрогенные формы тромбофилий. Женщины с приобретенной и наследственной тромбофилией составляют группу высокого риска тромбоцистических и гестационных осложнений, таких как: привычная потеря беременности раннего срока, синдром потери плода, преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, проявления внутриутробной гипоксии и синдрома задержки роста плода [2–5].

Беременность может способствовать проявлению генетического дефекта, так как в этот период развиваются следующие особенности: повышение коагуляционного потенциала крови, подавление фибринолиза, снижение содержания и активности естественных антикоагулянтов крови, увеличение функциональной активности тромбоцитов. Эти изменения, имея важное значение для предотвращения

кровотечения в родах, при наличии врожденной генетической предрасположенности к развитию тромбозов провоцируют возникновение сосудистой катастрофы в сосудах плаценты в связи с развитием микротромбообразования. Низкое сосудистое сопротивление в плаценте и медленный кровоток в сосудах являются ключевым моментом в обеспечении хорошего кровоснабжения хориона и плода, но при этом создаются условия высокого риска тромбообразования. Таким образом, беременность – уникальный тест на наличие скрытой тромбофилии, при которой она манифестирует в виде типичных акушерских осложнений. Наряду с микротромбообразованием установлено неблагоприятное влияние тромбофилии на процессы инвазии и дифференцировки трофобласта, что в дальнейшем приводит к развитию ПН [2, 3, 6].

При тромбофилии готовность к развитию тромботической ситуации охватывает все сосудистые зоны организма беременной, приводя подчас к развитию жизнеугрожающих состояний, таких как тромбоз магистральных сосудов и развитие HELLP-синдрома.

Диагностика ПН при тромбофилии во время беременности в основном строится на ее клинических проявлениях и зачастую становится запоздалой, неспособной предотвратить неблагоприятный исход беременности. Рутинное исследование генетических факторов риска тромбофилии и параметров системы гемостаза в период беременности признано нецелесообразным [2, 7, 8].

Биомикроскопия сосудов бульбарной конъюнктивы (БМСБК) представляет собой метод неинвазивной, но при этом точной оценки состояния МЦ, которая, в свою очередь, является отражением функции эндотелия сосудов, реологических свойств крови и ее коагулянтной активности [9–11]. Состояние МЦ при беременности, осложненной развитием синдрома патологической гиперкоагуляции, изучено в недостаточной степени.

Диагностика тромботической готовности у беременных, имеющих факторы высокого риска развития тромбофилии при условии использования антикоагулянтной терапии (АКТ), способна в значительной степени повлиять на исход беременности.

Цель исследования – обосновать диагностическое значение изменений основных параметров МЦ в развитии гестационных осложнений, ассоциированных с проявлением тромбофилии.

Материалы и методы

Исследование проведено в 2 этапа. На I этапе сплошным набором обследованы 68 женщин в сроках беременности 32–37 нед в условиях акушерского стационара с признаками ПН, диагноз установлен на основании данных ультразвукового исследования о маловодии и задержке роста плода, результатов доплерометрии о нарушении маточно-плацентарного и плодно-плацентарного кровотока, патологических характеристик при проведении кардиотокографии, меконияльного характера околоплодных вод при осуществлении амниоскопии. Средний возраст обследования беременных составил $25,2 \pm 4,7$ года. В качестве скринингового использован метод БМСБК с целью оценки состояния МЦ. В результате данного скрининга беременные с признаками ПН (основная группа – ОГ) разделены на 2 подгруппы: ОГ-1 – 24 женщины с нарушениями МЦ по данным БМСБК; ОГ-2 – 44 беременные с нормальными характеристиками МЦ. Дополнительно обследованы 20 беременных в аналогичные сроки беременности при ее неосложненном течении, они составили группу сравнения (ГС).

На II этапе исследования выделена подгруппа ОГ-3 из числа женщин, вставших на учет по поводу беременности с неблагоприятным исходом предыдущей беременности в анамнезе. Средний возраст пациенток ОГ-3 составил $27,3 \pm 4,7$ года. В качестве скринингового использован метод БМСБК. Учитывая неинвазивный характер метода, исследование проводили со срока беременности 5 нед с интервалом через 2 нед. На основании выявления признаков нарушения МЦ, идентичных выявленным в ОГ-1, выделена ОГ-3, составившая 87 беременных в сроках беременности до 22 нед без клинических проявлений ПН.

Все участницы ОГ-3 имели в анамнезе неблагоприятный исход предыдущих беременностей, не связанный с влиянием инфекционного фактора: преэклампсию тяжелой степени с прерыванием беременности в 27–32 нед – 17 (19,54%); 2 и более случая антенатальной гибели плода после 20 нед – 7 (8,05%); преждевременную отслойку плаценты – 4 (4,59%); тромбоз глубоких вен нижних конечностей после 32 нед – 4 (4,59%); от 2 до 8 случаев самопроизвольного прерывания беременности до 20 нед – 27 (31,03%); от 2 до 6 случаев неразвивающейся беременности раннего срока – 18 (20,69%); декомпенсированную фетоплацентарную недостаточность с неблагоприятным исходом для новорожденного – 10 (11,49%).

Степень тромбогенного риска беременных оценивалась на основании данных семейной и личного анамнеза, медико-генетического исследования и выявления приобретенных факторов тромбогенного риска. Степень тромбогенного риска, связанного с влиянием генетических факторов, расценивалась на основании заключения, которое выдано женщинам из ОГ и ГС лабораторией генной диагностики при Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Москва). У участниц ОГ-1 и ОГ-3 выявлены признаки высокого тромбогенного риска, у беременных ОГ-2 и ГС – умеренного и низкого риска.

К критериям тромбофилии были отнесены: наличие антифосфолипидного синдрома, мутации фактора V Лейдена, протромбина, гипергомоцистеинемии, их комбинации или комбинации с полиморфизмом генов; 3 гомозиготные формы полиморфизма генов или более; 5 гетерозиготных форм полиморфизма генов или более [2]. Диагностика приобретенных форм тромбофилии проводилась на основании определения количества антител: к кардиолипину, анексину, β_2 -гликопротеину-1, суммарным антителам к протромбину с использованием иммуноферментного анализа. Всем женщинам проведено исследование содержания гомоцистеина в плазме крови иммуноферментным методом. Антифосфолипидный синдром подтвержден у 1 беременной ОГ-1 и в 2 случаях ОГ-3. Уровень гомоцистеина более 8 мкмоль/л (от 8 до 20 мкмоль/л) диагностирован у 1 беременной ОГ-1 и 8 – ОГ-3, что в сочетании с патологическим генотипом является дополнительным фактором вероятности реализации тромботического риска [2, 3].

Исследование МЦ проводили методом видео-БМСБК на аппаратно-диагностическом комплексе, состоящем из щелевой лампы ЩЛ-2Б, обеспечивающей визуализацию микроциркуляторного русла конъюнктивы, и видеокамеры. Полученные данные обрабатывались с помощью системы анализа видеороликов «ЭПОС МЦ» с последующей автоматической обработкой параметров показателей МЦ [11]. При проведении БМСБК в условиях 96-кратного увеличения определяли следующие параметры МЦ: диаметры артериол (dA в мкм), венул (dV в мкм), артериовенозное отношение (A/V), количество капилляров на единицу площади конъюнктивы (кап/мм²), признаки агрегации в артериолах, венулах и капиллярах (в баллах), скорости кровотока в артериолах, венулах и капиллярах (мм/с). Неинвазивный характер метода позволял использовать его с интервалом в 2 нед с целью выявления признаков тромботической готовности, к которым относили нарушение венозного оттока в МЦ и признаки агрегатного состояния форменных элементов крови. Фиксация результатов исследования на видеоролик позволяла в режиме реального времени проводить сравнительный анализ при многократном исследовании у каждой беременной. Диагностика нарушения МЦ у пациенток из ОГ-1 и ОГ-3 предполагала одновременное исследование основных показателей системы гемостаза. Кроме того, у беременных ОГ-2 и ГС исследование показателей системы гемостаза проводили в сроках беременности 12–14 и 32–36 нед, осуществлялось оно на автоматическом коагулометре-анализаторе SYSMEX CA-560. Выполнялись клоттинговые тесты: протромбиновое время (с), протромбиновый показатель по Квику (%), фибриноген (г/л), активированное частичное тромбопластиновое время – АЧТВ (с), тромбиновое время (с), хромогенный тест на содержание антитромбина – АТ III (%) и иммунологический тест на содержание D-димера (мкг/л). Определение раство-

Таблица 1. Состояние микроциркуляции по данным биомикроскопии сосудов бульбарной конъюнктивы у беременных из ОГ и ГС

Показатель	ГС (n=20)	ОГ-1 (n=24)	ОГ-2 (n=44)	ОГ-3 (n=87)
dA, мкм	15,32±0,45	14,78±1,12	14,37±0,65	13,96±1,44
dV, мкм	45,78±1,35	78,65±2,21*	44,65±1,32†	80,47±1,61*
кап/мм ²	5,24±0,67	10,32±1,56**	5,65±0,34***	11,58±1,24*
A/V	0,32±0,11	0,17±0,04	0,30±0,12	0,16±0,26
Агрегация в артериолах, баллы	0,85±0,39	2,12±0,21**	0,87±0,24	2,15±0,27**
Агрегация в венах, баллы	0,28±0,37	2,12±0,21*	0,27±0,34†	2,16±0,39*
Агрегация в капиллярах, баллы	1,57±0,49	2,87±0,78	1,66±0,38	2,77±0,32
Скорость кровотока в артериолах, мм/с	1,82±0,42	0,82±0,23**	1,80±0,36***	0,88±0,42**
Скорость кровотока в венах, мм/с	1,67±0,14	0,76±0,23*	1,76±0,15†	0,74±0,14*
Скорость кровотока в капиллярах, мм/с	1,54±0,37	1,12±0,12	1,65±0,14	1,12±0,17

Различия достоверны между группами ГС и ОГ-1, ОГ-2, ОГ-3: * $p<0,001$, ** $p<0,05$; различия достоверны внутри группы ОГ: *** $p<0,05$; † $p<0,001$.

римых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) проводили ортофенантролиновым тестом (ООО «Технология-Стандарт», Барнаул). Спонтанную фибринолитическую активность (%) и подсчет количества тромбоцитов осуществляли мануальными методами. Состояние спонтанной и индуцированной аденозиндифосфатом и ристомидином агрегационной функции тромбоцитов оценивали на агрегометре «Биола» с использованием реагентов ООО «Технология-Стандарт»; тромботической готовности – на основании совокупности данных БМСБК и состояния главных показателей системы гемостаза. Признаки тромботической готовности у беременных ОГ были отправной точкой при назначении АКТ низкомолекулярными гепаринами (НМГ). В ОГ-3 в последующем терапии НМГ получали 60 женщин, отказались от ее использования по различным причинам 27 пациенток. АКТ осуществляли в непрерывном режиме, применяя НМГ в первой половине беременности в дозировке 0,3–0,4 (2850–3800 МЕ анти-Ха) подкожно, во второй половине – 0,3–0,4 подкожно 2 раза в день до срока беременности 38–39 нед. Помимо терапии НМГ все участницы ОГ и ГС получали витаминно-минеральный комплекс для беременных, в 75 (86,2%) случаях в ОГ и 9 (36%) в ГС получали до 16 нед беременности дидрогестерон в суточной дозировке 30 мг. Женщины, отказавшиеся от использования НМГ, применяли традиционную терапию коррекции плацентарных проблем – дипиридамом и пентоксифиллин.

Статистическую обработку данных производили с использованием статистического пакета программ Statistica 7 и MS Office Excel 2010. В сравниваемых группах вычисляли среднюю арифметическую (M), среднюю ошибку средней арифметической ($\pm m$). Для сравнения групп применяли метод Стьюдента–Фишера и степень вероятности (p). Различия между сравниваемыми величинами признавали статистически достоверными при уровне значимости $p<0,05$. Анализ взаимной зависимости признаков проводили с использованием коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

На I этапе исследования на основании оценки состояния МЦ по данным БМСБК беременные с клиническими проявлениями ПН были разделены на подгруппы ОГ-1 и ОГ-2. У участниц ОГ-1 в отличие от беременных ОГ-2 выявлены признаки изменения состояния МЦ, характеризующиеся нарушением венозного оттока в результате развития процесса агрегации форменных элементов крови, которые способствуют затруднению кровотока в системе МЦ. В ОГ-2 по сравнению с ОГ-1 при неизменном диаметре артериол (14,37±0,65 и 14,94±1,14 мкм соответственно; $p>0,05$) произошло значительное увеличение диаметра венул (44,65±1,32 и 78,65±2,21 мкм соответственно; $p<0,001$), площади функционирующей капиллярной сети (5,65±0,34 и 10,32±1,56 кап/мм² соответственно; $p<0,05$) с уменьшением артериовенозного отношения (0,30±0,12 и 0,17±0,04 соответственно; $p>0,05$). Изменение артериовенозного отношения сопровождалось замедлением скорости кровотока

в венах у беременных ОГ-1 в сравнении с ОГ-2 (1,76±0,15 и 0,76±0,22 мм/ч соответственно в ОГ-2 и ОГ-1; $p<0,001$) и артериолах (1,80±0,36 и 0,82±0,23 мм/ч соответственно в ОГ-2 и ОГ-1; $p<0,05$).

Нарушение МЦ у женщин ОГ-1 сопровождалось (в сравнении с женщинами из ОГ-2) признаками агрегации форменных элементов как в артериолах (0,87±0,24 и 2,12±0,21 балла соответственно в ОГ-2 и ОГ-1; $p<0,05$), так и в венах (0,27±0,34 и 2,12±0,65 балла соответственно в ОГ-2 и ОГ-1; $p<0,001$). Основные показатели состояния МЦ у беременных из ОГ-2 не отличались от данных БМСБК женщин из ГС, но при этом первые имели в сравнении с пациентками из ГС клинические признаки ПН. Данные о состоянии МЦ у беременных в ОГ-1 и ОГ-2 в сравнении с беременными ГС представлены в табл. 1. Поскольку беременные из ОГ-1 в отличие от беременных из ОГ-2 имели значимые изменения МЦ, характеризующиеся нарушением венозного оттока в сочетании с высокой агрегационной активностью форменных элементов крови, являющиеся одним из характерных признаков тромботической готовности [2], пациентки с клиническими проявлениями ПН (ОГ-1, ОГ-2) и ГС были обследованы на предмет состояния основных показателей системы гемостаза, результаты приведены в табл. 2. Данные, представленные в табл. 2, подтвердили развитие у беременных из ОГ-1 признаков высокого риска тромботической готовности, что характеризовалось укорочением АЧТВ ($p<0,05$), увеличением РФМК ($p<0,05$) и D-димера ($p<0,05$) при уменьшении уровня АТ III ($p<0,05$) и увеличении фибринолитической активности крови. Продлут деградации нерастворимого фибриногена представлен D-димером, который, как и РФМК, свидетельствует об активации фибринолиза, т.е. заключительного этапа гемокоагуляции, и может служить маркером тромботической готовности и развития хронического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [2, 12]. Активация фибринолиза является вторичной и связана с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови. АТ III считается основным физиологическим ингибитором коагуляционных факторов, способен блокировать протромбиназу как по внешнему, так и по внутреннему механизму. В то же время АТ III – ингибитор плазминогена. На долю АТ III приходится не менее 75% естественной антикоагулянтной активности крови. Выраженное снижение агрегационной активности у женщин из ОГ-1 в отличие от беременных из ОГ-2 и ГС связано с потреблением тромбоцитов в агрегаты, стимуляцией микротромбообразования продуктами паракоагуляции и другими факторами крови [2].

Из числа женщин с неблагоприятным исходом предыдущей беременности в анамнезе выделена группа высокого тромботического риска с характерными изменениями МЦ, зафиксированными в сроках беременности до 22 нед. Результаты исследования в сроке беременности 4–5 нед не выявили различий в состоянии МЦ между беременными группы высокого тромботического (ОГ-3) и низкого риска (ГС). Учитывая неинвазивный характер метода БМСБК, далее в обеих группах состояние МЦ оценивали с интерва-

Таблица 2. Основные показатели системы гемостаза в ОГ и ГС				
Показатель	ГС (n=20)	ОГ-1 (n=24)	ОГ-2 (n=44)	ОГ-3 (n=87)
Протромбиновое время, с	12,92±0,34	10,20±0,13	13,50±0,21	10,21±0,12
Протромбиновый показатель по Квику, %	92,63±3,26	84,95±4,46	88,45±3,21	84,95±4,46
Фибриноген, г/л	3,51±2,27	5,92±1,21	3,43±2,13	5,92±1,17
АЧТВ, с	34,51±1,13	23,43±1,07*	34,56±2,14**	23,41±1,07*
Тромбиновое время, с	15,27±0,83	10,03±0,21*	15,82±1,46**	10,01±0,27*
АТ III, %	108,46±1,86	80,21±2,46*	112,13±3,22**	77,21±2,56*
РФМК, г/л	7,38±1,09	24,36±1,05*	6,52±1,28**	24,36±2,17*
Фибринолитическая активность, %	13,06±0,28	22,41±0,09*	12,62±0,45**	26,47±0,25*
Количество тромбоцитов, ×10 ⁹ г/л	378,21±19,37	187,36±14,51*	368,34±10,45**	187,36±14,5*
D-димер, мкг/л	287,33±34,52	1560,71±42,82*	365,82±28,75**	1670,68±41,2*
Агрегация с аденозиндифосфатом, %	66,12±1,47	29,07±2,43* **	68,72±3,35	78,25±6,41
Агрегация с ристомидином, %	64,16±1,34	31,87±1,58* **	72,38±3,20	76,34±4,27

Различия достоверны между группами ГС и ОГ-1, ОГ-2, ОГ-3: * $p < 0,001$; различия достоверны внутри группы ОГ: ** $p < 0,001$.

лом в 2 нед до срока родов. В сроках беременности до 22 нед у всех женщин из ОГ-3 обнаружены изменения состояния МЦ, характеризующиеся появлением признаков агрегантного состояния форменных элементов крови: у 48 (55,17%) в сроках беременности до 16 нед; 39 (44,83%) – от 16 до 22 нед. Изменения МЦ по данным БМСБК в ОГ-3 в целом характеризовались признаками нарушения венозного оттока при явлениях агрегации форменных элементов крови, способствующих затруднению кровотока в системе МЦ (см. табл. 1).

В отличие от данных первичного осмотра в сроке беременности 5 нед при обследовании до 22 нед при неизменном диаметре артериол произошли значительное увеличение диаметра венул ($p < 0,001$), увеличение площади капиллярной сети ($p < 0,001$) с уменьшением артериовенозного отношения. Нарушения МЦ происходили при появлении признаков агрегации форменных элементов крови как в артериолах, так и в значительно большей степени в венулах ($p < 0,001$). Затруднение венозного оттока проявлялось значительным уменьшением скорости кровотока в венулах ($p < 0,001$); см. табл. 1. При выявлении признаков нарушения МЦ в течение 48–72 ч всем беременным ОГ-3 проводилось исследование основных параметров системы гемостаза. Данные о состоянии основных параметров системы гемостаза в ОГ-3 представлены в табл. 2.

Таким образом, у беременных из ОГ-3 в сроке беременности до 22 нед при патологическом изменении МЦ появились признаки тромботической готовности, что характеризовалось укорочением АЧТВ ($p < 0,001$), увеличением РФМК ($p < 0,001$) и D-димера ($p < 0,001$), уменьшением уровня АТ III ($p < 0,001$) при повышении фибринолитической активности крови ($p < 0,001$); см. табл. 2.

При проведении корреляционного анализа нами установлена сильная прямая положительная связь между показателями РФМК и признаками агрегации в артериолах ($r = +0,75$) и венулах ($r = +0,89$) у беременных из ОГ-3 на период высокого риска развития тромботической ситуации.

По причине того, что женщин в ОГ-3 отбирали на основе наличия факторов высокого риска развития тромбоза, выявление признаков нарушения венозного оттока и агрегантного состояния форменных элементов крови в системе МЦ, а также признаков развития хронического диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови расценивали как тромботическую готовность, способную привести к сосудистой катастрофе [2, 7, 12]. С момента обнаружения тромботической готовности у беременных из ОГ-3 использовали АКТ надропариниома кальция. Для коррекции дозировки также применяли в качестве скринингового метод БМСБК. При эффективной терапии нормализация основных показателей МЦ происходила в сроки 2–4 нед. Нормативные показатели в системе МЦ при контроле через 2 нед до срока родов явились основанием для проведения терапии надропариниома кальция в непрерывном режиме.

Поскольку в ОГ-3 терапию надропариниома кальция получили 60 беременных и не получали 27, важным стал анализ исхода беременности в обеих группах. Из числа женщин, применявших АКТ, в 56 (93,33%) случаях произошло завершение беременности родами в срок, при этом только в 3 (5%) случаях отмечены явления умеренной преэклампсии. Необходимо особо отметить, что не зафиксировано нарушений маточно-плацентарного кровотока, задержки роста плода и меконияльного окрашивания околоплодных вод. У 4 (6,67%) женщин произошло прерывание беременности в сроках до 12 нед. В 2 случаях подтверждены генетические и хромосомные аномалии при исследовании генетического материала плодного яйца. В группе пациенток, отказавшихся от проведения АКТ, отмечалась противоположная картина исхода беременности. У 6 (22,22%) беременных произошли роды в срок, во всех случаях сопровождались признаками ПН, у 4 (14,81%) потребовалось прерывание беременности в 34–37 нед в связи с развитием декомпенсированной формы ПН, у 3 (11,11%) – в связи с развитием тяжелой преэклампсии в сроки беременности до 32 нед. В I триместре у 14 (51,85%) женщин произошло самопроизвольное прерывание беременности, при этом хромосомные и генетические дефекты плодного яйца установлены в 3 случаях. При длительном использовании надропарина кальция (на протяжении всей беременности) нами не отмечено случаев побочных эффектов, аллергических реакций и патологической кровопотери в родах.

Выявленные у беременных из ОГ-3 изменения состояния МЦ и состояния основных параметров системы гемостаза в первой половине беременности с развитием клинических проявлений в виде признаков ПН (ОГ-2) в полной мере согласуются с определением тромбофилии, главными патологическими проявлениями которой являются тромботическая готовность, приводящая к развитию тромбоза и сосудистой катастрофы с последующими признаками органной дисфункции [13]. Понятие тромботической готовности, объединяя в себе лабораторно выявленную гиперкоагуляцию, высокий уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови, признаки нарушения венозного оттока и агрегантного состояния элементов крови, считается доклинической стадией, предшествует органным проявлениям, в данном случае признакам ПН и органной дисфункции (преэклампсия) [2, 6, 13].

В настоящее время расширяются возможности для жизненного неинвазивного изучения микроциркуляторного русла. Оценка его состояния по изображению бульбарной конъюнктивы является перспективным направлением в связи с неинвазивностью и оперативностью обследования. Это обуславливает важность проблемы создания методики автоматизированной оценки состояния микроциркуляторного русла, разработки алгоритмического и программного обеспечения для обработки телевизионного изображения бульбарной конъюнктивы и реализации на их основе автоматизированного комплекса для диагно-

стики нарушений МЦ [9]. Диагностика у беременных высокого риска развития тромбофилии состояния тромбоцитической готовности при условии своевременно использованной АКТ открывает большие возможности в улучшении исхода беременности у женщин группы высокого тромбогенного риска.

Выводы

1. Метод БМСБК может быть использован как скрининговый для диагностики признаков ПН, связанной с развитием тромбофилии при беременности, с целью назначения АКТ.
2. Применение метода БМСБК в сроках беременности 7–22 нед в условиях женской консультации позволит выделить группу беременных высокого тромбоцитического риска с целью их дополнительного обследования.
3. Признаки нарушения венозного оттока в сочетании с агрегатным состоянием форменных элементов крови характеризуют тромбоцитическую готовность в системе МЦ.
4. Характерные нарушения МЦ при увеличении продуктов паракоагуляции (РФМК, D-димер) соответствуют доклинической стадии ПН у беременных с тромбофилией.
5. Проведение АКТ с момента выявления тромбоцитической готовности у беременных высокого тромбогенного риска способствует благоприятному исходу беременности.

Литература/References

1. Макацария АД, Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. и др. Плацентарная недостаточность при осложненной беременности и возможности применения дитиридамол. *Акуш., гинекол. и репрод.* 2016; 10 (4): 72–82. / *Makacariya AD, Bicadze V.O., Hizroeva D.H. i dr. Placentarnaya nedostatochnost' pri oslozhennoj beremennosti i vozmozhnosti primeneniya dipiridamola. Akush., ginekol. i reprod.* 2016; 10 (4): 72–82. [in Russian]
2. Макацария АД, Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. и др. Тромботические микроангиопатии в акушерской практике. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. / *Makacariya AD, Bicadze V.O., Hizroeva D.H. i dr. Tromboticheskie mikroangiopatii v akusherskoj praktike. M.: GEOTAR-Media, 2017. [in Russian]*
3. Нестерова Э.А., Путилова Н.В. Роль родительно-плодовой тромбофилии в формировании тяжелых форм плацентарной недостаточности. *Акуш. и гинекол.* 2014; 12: 5–9. / *Nesterova EA, Putilova N.V. Rol' roditel'sko-plodovoj trombofilii v formirovanii tyazhelyh form placentalnoj nedostatochnosti. Akush. i ginekol.* 2014; 12: 5–9. [in Russian]
4. Хруслов М.В., Жабин С.Н., Боева М.И. и др. Изучение условий нормального течения беременности у женщин с наследственными тромбофилиями. *Акуш., гинекол. и репрод.* 2015; 9 (2): 6–11. /

- Hruslov M.V., Zhabin S.N., Boeva M.I. i dr. Izuchenie uslovij normal'nogo techeniya beremennosti u zhenщин s nasledstvennymi trombofilijami. Akush., ginekol. i reprod.* 2015; 9 (2): 6–11. [in Russian]
5. Larcioprete G, Rossi F, Deaibess T et al. Double inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: fashion or science? *J Obstet Gynaecol Res* 2010; 36 (5): 996–1002.
6. McNamee K, Dawood F, Farquharson R.G. Thrombophilia and early pregnancy loss. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012; 26 (1): 91–102.
7. Мельников А.П., Петрухин В.А., Половинкина И.А. Рациональная антикоагулянтная терапия при беременности. *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2010; 1: 23–8. / *Mel'nikov AP, Petrubin VA, Polovinkina IA. Racional'naya antikoagulyantnaya terapiya pri beremennosti. Ros. vestn. akushera-ginekologa.* 2010; 1: 23–8. [in Russian]
8. Bennett SA, Bagot CN, Arya R. Pregnancy loss and thrombophilia: the elusive link. *Br J Haematol* 2012; 157 (5): 529–42.
9. Воробьев Б.И., Воробьев В.В., Зибарев А.Л. и др. Эффективность модифицированной бульбарной микроскопии как достоверного современного метода оценки дебюта гемостазиологических катастроф. *Международ. журн. прикладных и фундаментальных исследований.* 2013; 5: 31–6. / *Vorob'ev B.I., Vorob'ev V.B., Zibarev A.L. i dr. Effektivnost' modifitsirovannoj bul'barnoj mikroskopii kak dostovernogo sovremenogo metoda ocenki debjuta gemostaziologicheskikh katastrof. Mezhdunar. zhurn. prikladnyh i fundamental'nyh issledovaniy.* 2013; 5: 31–6. [in Russian]
10. Муравьев А.В., Михайлов П.В., Тихомирова И.А. Микроциркуляция и гемореология: точки взаимодействия. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2017; 2: 90–100. / *Murav'ev AV, Mibajlov PV, Tibomirova IA. Mikrocirkulyaciya i gemoreologiya: toчки vzaimodejstviya. Regionarnoe krovoobraschchenie i mikrocirkulyaciya.* 2017; 2: 90–100. [in Russian]
11. Сиротин Б.З., Жмеренецкий К.В. Микроциркуляция: влияние лекарственных препаратов. *Хабаровск: Хабаровская краевая типография,* 2010. / *Sirotin B.Z., Zhmereneckij K.V. Mikrocirkulyaciya: vliyaniye lekarstvennyh preparatov. Habarovsk: Habarovskaya kraevaya tipografiya,* 2010. [in Russian]
12. Марченко А.И., Ярема В.И., Королюк Г.М. и др. Исследование физических свойств крови и изменение коагуляционного звена гемостаза, ДВС-синдром. *Хирург.* 2016; 6: 30–5. / *Marchenko AI, Yarema VI, Korolyuk G.M. i dr. Issledovanie fizicheskikh svoystv krovi i izmeneniye koagulyacionnogo звена gemostaza, DVS-sindrom. Hirurg.* 2016; 6: 30–5. [in Russian]
13. Баркаган З.С. Клинико-патогенетические варианты, номенклатура и основы диагностики гематогенных тромбофилий. *Проблемы гематологии и переливания крови.* 1996; 3: 5–15. / *Baragan Z.S. Kliniko-patogeneticheskie varianty, nomenklatura i osnovy diagnostiki gematogennyh trombofilij. Problemy gematologii i perelivaniya krovi.* 1996; 3: 5–15. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Жмеренецкий Константин Вячеславович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, ректор ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: zhmerenetsky@list.ru

Блощинская Ирина Анатольевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: yvandulin@gmail.com

Блощинский Степан Андреевич – зав. гинекологическим отд.-нием НУЗ «ДКБ на станции Хабаровск-1» ОАО «РЖД». E-mail: sblosstepan@gmail.com