

# РОЛЬ ОДНОВРЕМЕННОЙ ОЦЕНКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА И ДОППЛЕРОМЕТРИИ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА И СНИЖЕНИИ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОТЕРЬ

## THE ROLE OF SIMULTANEOUS ASSESSMENT OF HEMOSTASIS AND DOPPLER MEASUREMENTS IN THE EARLY DIAGNOSIS OF FETAL GROWTH RESTRICTION AND REDUCTION OF OBSTETRIC COMPLICATIONS AND PERINATAL LOSSES

**N. Kuneshko  
V. Kim  
A. Ershov**

*Summary. Objective:* To study changes in the hemostatic system at the stage of pregnancy planning, early pregnancy, with the additional use of Dopplerography in this category of patients, for early detection of hemodynamic disorders, with their subsequent correction in order to reduce the incidence of placental insufficiency and FGR, which will help reduce obstetric complications and perinatal losses.

*Materials and methods:* This study included 501 pregnant women with an average to high risk of developing fetal growth restriction. The first group included 195 pregnant women who were admitted for observation at 8–16 weeks of pregnancy, the second — 191 pregnant women who were admitted for observation at 16–24 weeks of pregnancy, the third — 87 pregnant women who gave birth to a child with fetal growth restriction and those who have undergone prenatal training. The control group included 28 patients with a singleton physiological pregnancy with a low risk of developing fetal growth restriction.

*Keywords:* placental insufficiency, fetal growth restriction (FGR), hypercoagulation, preconception preparation.

**Кунешко Нарт Фарук**

к.м.н. врач акушер-гинеколог, заведующий родильным домом, Одинцовская областная больница —  
Одинцовский родильный дом  
drnartfaruk@mail.ru

**Ким Виктор Валерьевич**

Аспирант, врач акушер-гинеколог,  
Российский университет медицины  
rikudo\_96@mail.ru

**Ершов Антон Валерьевич**

д.м.н. профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Salavatprof@mail.ru

*Аннотация. Цель:* Изучить изменения в системе гемостаза на этапе планирования беременности, ранних сроках беременности, с дополнительным использованием доплерографии у данной категории пациенток, для раннего выявления гемодинамических нарушений, с последующей их коррекцией с целью снижения частоты развития плацентарной недостаточности и ЗРП, что будет способствовать снижению акушерских осложнений и перинатальных потерь.

*Материалы и методы:* В данное исследование было включено 501 беременная женщина со средним, высоким риском развития ЗРП. В первую группу вошли 195 беременных женщин, поступивших под наблюдение на сроке беременности 8–16 недель, во вторую — 191 беременных женщин, поступивших под наблюдение на сроке 16–24 недель беременности, в третью — 87 беременных женщин, родивших в предыдущую беременность ребенка с ЗРП и прошедших прегравидарную подготовку. Контрольная группа включала 28 пациенток с одноплодной физиологически протекающей беременностью, с низким риском развития ЗРП.

*Ключевые слова:* плацентарная недостаточность, задержка роста плода (ЗРП), гиперкоагуляция, прегравидарная подготовка.

### Введение

З адержка роста плода — является одной из причин перинатальной заболеваемости и смертности. Известно, что чаще всего причиной развития такого осложнения беременности является плацентарная недостаточность в результате нарушения полноценной инвазии трофобласта [1], [2]. Комбинированный подход к данному осложнению беременности включающий в себя: прохождение полноценной прегравидарной подготовки, своевременное выявление факторов

риска, оценка гемостаза, доплерометрия системы «мать-плацента-плод» позволит снизить акушерские осложнения и перинатальные потери. Нарушение в системе гемостаза играет одну из ключевых ролей в развитии плацентарной недостаточности, ЗРП. Изменения в маточно-плацентарном кровообращении, могут являться на ранних сроках беременности предиктором таких явлений как плацентарная недостаточность, преэклампсия и ЗРП. К неадекватному кровообращению могут приводить аномалии плацентарной сосудистой системы и нарушения гемостаза. Маточные артерии об-

ладают спиралевидным ходом, проникая в миометрий матки они формируют аркуатные артерии, которые располагаются на границе наружного и среднего слоев мышечной оболочки матки. Средний слой мышечной оболочки кровоснабжают радиальные артерии. В субэндометриальном слое располагаются базальные артерии, кровотоки в которых определяется только в 25 % случаев и поэтому, как правило, не оценивается [2]. Изменения в маточных артериях до и во время беременности отражают постоянный рост и развитие маточно-плацентарного кровотока. При нормальной беременности плацентарные клетки трофобласта проникают во внутреннюю треть миометрия и мигрируют по всей длине материнских спиральных артерий. В случае невозможности проникновения трофобласта в мышечную стенку матки спиральные артерии сохраняют эластичное мышечное покрытие, что приводит к увеличению сосудистого сопротивления за счет поддержания полного сопротивления кровотоку. Патологическое увеличение сосудистого сопротивления плаценты может быть обнаружено при доплерометрических исследованиях маточных сосудов матери, а увеличение индекса резистентности маточных артерий связано с последующими акушерскими осложнениями в течение беременности.

### Результаты

Сумма диагностических коэффициентов, отражающая степень риска развития плацентарной недостаточности, ЗРП на начало исследования в группе I составила 21 (19; 24), в группе II — 22 (19; 24), в группе III — 20 (17; 22). Таким образом, наибольший риск отмечался в группе II, так как женщины поступили уже в II триместре беременности и факторы риска не были скорректированы, наименьший риск отмечался в группе III у женщин, прошедших прегравидарную подготовку. Однако, в связи с тем, что часть факторов риска является немодифицируемой, статистически значимых различий между группами не установлено.

У большинства беременных — беременность протекала с осложнениями разной степени выраженности. В I триместре наиболее часто отмечался токсикоз беременных, проявлявшийся изжогой, тошнотой, рвотой, обильным слюноотделением, слабостью, быстрой утомляемостью, нарушением сна, изменением вкусовых предпочтений, повышенной чувствительностью к запахам. Наиболее часто токсикоз беспокоил беременных группы II: в 2,1 раз по сравнению с контрольной группой. В группах I и III, где женщины своевременно получали медикаментозную помощь, частоту и выраженность проявлений токсикоза удалось снизить на 26 % и 22,7 % соответственно по сравнению с группой II.

Во втором триместре у 174 беременных (34,7 %) появлялись симптомы преэклампсии и у 153 (30,5 %) —

плацентарной недостаточности. Наибольшая их частота регистрировалась в группе II.

В третьем триместре у 190 беременных (37,9 %) отмечалась угроза преждевременных родов, требовавшая медикаментозной терапии. В группе II данной осложнение встречалось почти у половины беременных, в то время как в группах I и III статистически значимо не отличалось от показателя контрольной группы. Преэклампсия осложнила течение беременности у 113 (22,5 %) пациенток, плацентарная недостаточность — у 105 (20,9 %). В 142 (28,3 %) случаях на фоне этих осложнений появились признаки гипоксии и ЗРП, что, при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии, потребовало досрочного родоразрешения. Наиболее высокие показатели по частоте и степени выраженности данных осложнений регистрировались в группе II — у женщин, поступивших под наблюдение уже в конце II триместре и не получивших необходимой медицинской помощи ранее. Таким образом, прегравидарная подготовка и активное ведение беременных с высоким риском развития ЗРП позволили значительно снизить частоту осложнений беременности.

### Результаты сравнительного анализа данных лабораторных методов обследования

У всех пациенток с высоким риском развития ЗРП при поступлении особое внимание уделяли изучению параметров гемостаза. Установлено, что по данным обменных карт в I триместре статистически значимых различий в коагулограмме не выявлялось. Во втором триместре у беременных с высоким риском развития ЗРП отмечалась тенденция к гиперкоагуляции. Так, количество тромбоцитов в группе I было на 3,9 % выше по сравнению с группой III и на 7,1 % по сравнению с контрольной группой, в группе II — на 5,6 % и 8,8 % соответственно. Сумма активных форм тромбоцитов в группе I была на 8,8 % выше по сравнению с группой III и на 13,7 % — по сравнению с контрольной группой, в группе II — на 21,9 % и 27,5 % соответственно и 35,9 % соответственно. АЧТВ в группе I было на 1,9 % ниже по сравнению с группой III и на 5,4 % — по сравнению с контрольной группой, в группе II — на 8,5 % и 9,7 % соответственно. Фибринолитическая активность крови также была снижена: в группе I на 4,7 % по сравнению с группой IV и на 6,2 % — по сравнению с контрольной группой, в группе II — на 6,3 % и 7,7 % соответственно, в группе III — на 9,4 % и 10,8 % соответственно. При этом возрастала концентрация фибриногена и D-димера. Уровень фибриногена в группе I был на 3,8 % выше по сравнению с группой III и на 5,1 % — по сравнению с контрольной группой, в группе II — на 8,9 % и 10,3 % соответственно. Уровень D-димера в группе I был на 5,3 % выше по сравнению с группой III и на 6,1 % — по сравнению с контрольной группой, в группе II — на 8,7 % и 9,6 % соответственно.

В III триместре без соответствующей медикаментозной коррекции явления гиперкоагуляции усиливались. Продолжался значительный рост концентрации фибриногена и D-димера. Прирост содержания D-димера к III триместру по сравнению с I триместром составил в группе I 8,3 раз, в группе II — 9,6 раз, в группе III — 7,6 раз.

Таким образом, у пациенток I группы, поступивших на сроки от 8 до 16 недель беременности не было выраженной гиперкоагуляции, активность тромбоцитов находилась на верхней границе нормы, своевременное выявление и коррекция отклонений позволили предотвратить развитие вторичной тромбофилии у этих беременных.

У пациенток II группы, поступивших под наблюдение в период от 16 до 24 недель беременности, чаще выявлялись признаки гиперкоагуляции, активации тромбоцитов, начальные признаки ДВС-синдрома, что потребовало назначения низкомолекулярных гепаринов. В III группе пациенток, прошедших прегравидарную подготовку и состоявших под постоянным диспансерным наблюдением, удалось нивелировать развитие вторичной тромбофилии, показатели гемостаза на протяжении всей беременности статистически значимо не отличались от показателей контрольной группы. Для дополнительного исследования системы гемостаза всем пациенткам помимо основных общеклинических анализов было проведено исследование тромбоэластограммы (TEG). Дисперсионный анализ не выявил статистически значимых различий по показателям между группами. У большинства беременных в контрольной группе и группах I и III показатель времени свертывания был в пределах нормальных значений. У пациенток групп II выявлялась тенденция к нарушению времени свертывания: соответственно у 76 (39,8 %) женщин показатель был ниже нормы, что может свидетельствовать о повышении свертываемости крови.

Наименьшее время образования сгустка (K), характеризующее III фазу свертывания также отмечено в группе II: на 14,7 % ниже по сравнению с группой I, на 6,5 % по сравнению с группой II на 19,4 % ниже по сравнению с группой III и на 21,6 % по сравнению с контрольной группой. У большинства пациенток во всех группах время образования сгустка находилось в пределах нормы, однако у 1 беременной (3,6 %) контрольной группы, 4 беременных группы III (4,6 %), 29 беременных группы I (14,9 %), 33 беременных группы II (17,3 %) оно значительно отклонялось от нормы в сторону укорочения.

Наибольшая активность фибриногена отмечена в группе II: на 10,5 % выше по сравнению с группой I на 6,1 % — по сравнению с группой II на 17,3 % по сравнению с группой III и на 18,1 % — по сравнению с контрольной группой, кроме того, в контрольной группе

доля пациенток с нарушением активности фибриногена составляла 7,1 %, в группе III — 9,2 %, в группе I — 19 %, в группе II — 29,8 %. Наибольшая агрегация тромбоцитов (МА), характеризующая плотность сгустка и обусловленная уровнем тромбоцитов и фибриногена, также отмечалась у беременных группы II.

### Результаты сравнительного анализа данных доплерометрии

Известно, что маточный кровоток в том числе зависит от уровня прокоагуляционных факторов системы гемостаза. Для анализа взаимосвязи маточно-плацентарного кровообращения и наличия нарушений гемостаза было изучено с помощью ультразвуковой доплерометрии состояние кровотока в маточных артериях и артериях пуповины у 501 беременной пациентки совместно с исследованием системы гемостаза. Пациенткам I, II, III групп и группы контроля выполняли доплерометрию во II и III триместрах. Дисперсионный анализ результатов доплерометрии на 20–24 недели беременности выявил наличие статистически значимых различий между группами по систоло-диастолическому отношению в маточных артериях и индексу резистентности в артериях пуповины. Установлено, что наибольшие показатели, свидетельствующие о нарушении маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока, были характерны для группы II — у женщин, поступивших под наблюдение во II триместре: в левой маточной артерии систоло-диастолическое отношение было выше на 30,7 % по сравнению с показателем в контрольной группе, индекс резистентности — на 46 %, пульсационный индекс — на 25 %, в правой маточной артерии — на 30,4 %, 39,2 и 27,4 % соответственно; в артериях пуповины — на 8,2 %, 22,9 % и 12,6 % соответственно.

Нарушение кровотока в маточных артериях и артериях пуповины плода, характеризующееся повышением систоло-диастолического отношения и индекса резистентности, имеет прямую связь с формированием плацентарной недостаточности и может в последствие привести к ЗРП и другим осложнениям.

У пациенток I и II групп, поступивших на сроки 8–16 и 16–24 недели беременности, у которых по данным лабораторных методов не было выраженной гиперкоагуляции, активность тромбоцитов находилась на верхней границе нормы, выявлялись начальные признаки ДВС-синдрома, была выявлена лишь тенденция к повышению систоло-диастолического отношения и индекса резистентности в маточных артериях и артериях пуповины у половины пациенток. В III группе женщин, предыдущая беременность которых была осложнена синдромом задержки внутриутробного роста плода, но под наблюдение они поступили на этапе прегравидарной подготовки по данным лабораторных методов состояние системы

гемостаза было сходным с пациентками контрольной группы, то есть не было обнаружено выраженной гиперкоагуляции, активность тромбоцитов находилась в пределах нормы. В этой группе по данным доплерометрии показатели статистически значимо не отличались от контрольных, лишь у 20,7 % женщин выявлена тенденция к повышению систоло-диастолического отношения и индекса резистентности.

Необходимо отметить, что нарушения маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотоков выявлены у пациенток с патологией системы гемостаза, что подтверждается данными корреляционного анализа. Причины патологического кровотока в маточных артериях связаны с явлениями декомпенсации адаптивных функций организма женщины к развивающейся беременности, приводящими к расстройству системного кровообращения.

Всем пациенткам, у которых была выявлена патологическая активация системы гемостаза и нарушения кровотока по данным доплерометрии назначалась противотромботическая профилактика. Применение препаратов низкомолекулярного гепарина начиналось, как только были выявлены признаки чрезмерной активации системы гемостаза: у пациенток III группы на стадии прегравидарной подготовки, у пациенток I группы в I триместре, у пациенток II группы — во II триместре. На фоне применения антикоагулянтов отмечена положительная динамика снижения маркеров активации гемостаза и агрегационной активности тромбоцитов с использованием различных индукторов. В I группе пациенток, которые поступили под наблюдение в сроке 8–16 триместра на фоне антикоагулянтной терапии была достигнута выраженная положительная динамика, гемодинамические показатели по данным доплерометрии статистически значимо не отличались от показателей контрольной группы.

В группе II, где были пациентки с факторами риска развития ЗРП, поступившие под наше наблюдение на сроке 16–24 недель, после начала терапии антикоагулянтами показатели активации системы гемостаза не достигли нормальных значений вплоть до родов. Значимых различий в показателях кровотока после начала терапии так же обнаружено не было. В III группе пациенток, имеющих в анамнезе беременность, осложненную развитием ЗРП, и получивших профилактическое лечение на прегравидарном этапе, антикоагулянтная терапия в минимальной профилактической дозе во время беременности. Статистически значимых различий по показателям доплерометрии с контрольной группой выявлено не было. Таким образом, выявлена зависимость состояния маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотоков от состояния системы гемостаза у женщин со средним или высоким риском развития ЗРП.

С целью профилактики развития патологии плода в программу обследования беременных целесообразно включать определение состояния системы гемостаза с ранних сроков беременности и совместно с этим проводить доплерометрию сосудов матки и плода. Для снижения риска развития неблагоприятных перинатальных исходов у беременных необходима комплексная антикоагулянтная терапия и динамическое наблюдение. Допплеровский скрининг маточных артерий у женщин с осложненной беременностью (патология системы гемостаза) может помочь оценить риск неблагоприятных исходов беременности и в перспективе снизить количество акушерских осложнений и перинатальных потерь.

### Результаты сравнительного анализа состояния новорожденных детей

Все новорожденные под нашим наблюдением родились живыми. Случаев перинатальной и материнской случаев не наблюдалось. В обследуемых группах преждевременные роды произошли в 115 случаях (22,9 %), наибольшая их частота отмечалась в группе II — в 2,8 раз по сравнению с контрольной группой. В большинстве случаев роды прошли через естественные родовые пути, однако у 180 беременных (35,9 %) потребовалось оперативное родоразрешение путем кесарева сечения. Наиболее часто операции приходилось выполнять в группе II (в 7,1 раз по сравнению с контролем) в связи с нарастанием гемодинамических нарушений, появлением признаков гипоксии и задержки внутриутробного роста плода. Маловодие выявлено в 93 случаях (18,5 %), выход мекония в околоплодные воды — в 67 (13,5 %).

Наибольшие вес и рост новорожденных зафиксированы в контрольной группе, в группе I они были меньше на 18 % и 5,8 % соответственно, в группе II — на 24,9 % и 9,6, в группе III — на 6,9 % и 3,8 % соответственно. Признаки недоношенности выявлены у 80 (16,1 %) новорожденных, гипотрофии — у 146 (29,1 %), морфофункциональной незрелости — у 130 (25,9 %). ЗРП диагностирован у 139 новорожденных (27,7 %), причем в группе II в 2,5 раза чаще по сравнению с группой I, в 1,8 раз — по сравнению с группой II и в 3,5 раза чаще по сравнению с группой III.

Признаки ишемии центральной нервной системы выявлены у 441 новорожденного (88,1 %), что на 11,2 % чаще, чем в контрольной группе. Причем синдром угнетения диагностирован у 93 детей (18,7 %), что в 5,2 раз чаще по сравнению с контрольной группой. Более тяжелое состояние детей отмечалось в группе III, где по всем критериям выявлялись статистически значимые различия с контрольной группой.

## Выводы

Существуют различные методы прогнозирования и ранней диагностики ЗРП. Однако, на 100 % диагностировать ЗРП можно только после рождения ребенка на основании комплексных данных, учитывающих длину и массу тела новорожденного, соответствие морфологической зрелости, гестационному сроку. Нарушение кровотока в маточных артериях является свидетельством плацентарных причин развития ЗРП, в связи, с чем необходимо раннее выявление групп риска по развитию плацентарной недостаточности и ЗРП. Особое внимание следует уделять акушерскому анамнезу: рождение в предыдущие беременности детей с ЗРП является показанием для дополнительного обследования и полноценной прегравидарной подготовки пациенток, планирующих беременность с целью минимизировать влияние факторов риска. Включение в анализ одновременно большего количества показателей повышает достоверность при формировании групп риска по этой патологии и делает мероприятия по профилактике ЗРП более эффективными.

Изучение системы гемостаза, выявление отклонений и своевременная их коррекция низкомолекулярными гепаринами позволяет снизить частоту развития плацентарной недостаточности. Изменение доплеровских показателей кровотока со II триместра в артериях пуповины и грудном отделе аорты, позволяют своевременно выявить гипоксию плода, начать мероприятия по ее коррекции, профилактировать ишемию центральной нервной системы и неврологические нарушения новорожденных и пролонгировать беременность до ее успешного завершения. Таким образом, позднее выявление высоких рисков ЗРП, отсутствие профилактики и коррекции гемодинамических и гемостазиологических нарушений в первые два триместра беременности приводят к преждевременному рождению маловесных детей с признаками гипотрофии, недоношенности, ЗРП, морфо-функциональной незрелости, что снижает адаптационные возможности новорожденных, сопротивляемость организма, вызывает отклонения в физическом, соматическом и нервно-психическом развитии ребенка в постнатальном периоде.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Макаров И.О., Юдина Е.В., Боровкова Е.И. Задержка роста плода. Москва: МЕДпресс-информ 2012.
2. Доброхотова Ю.Э., Джохадзе Л.С., Кузнецов П.А., Козлов П.В. Плацентарная недостаточность: Современный взгляд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
3. Стрижаков А.Н., Мирющенко М.М., Игнатко И.В., Попова Н.Г., Флорова В.С., Кузнецов А.С. Прогнозирование синдрома задержки роста плода у беременных высокого риска Акушерство и гинекология. — № 7. — С. 34–44.
4. Астафьева О.В., Асриянц М.А. Особенности миометрального кровотока у беременных на сроке с 7-й по 10-ю неделю с тромбофилией сложного генеза // Кубанский научный медицинский вестник. 2015. №5 — С. 9–12.
5. Дегтярева Е.А., Захарова О.А., Куфа М.А., Кантемирова М.Г., Радзинский В.Е. Эффективность прогнозирования и ранней диагностики задержки роста плода. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(6): 37–45.
6. Deepak Sharma, Sweta Shastri, Nazanin Farahbakhsh, Pradeep Sharma. Intrauterine growth restriction — part 1 // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. — 2016. — №29. — P. 3977–3987.
7. Prerna Diksha, Permezel M., Pricard N. Why we miss fetal growth restriction: Identification of risk factors for severely growth-restricted fetuses remaining undelivered by 40 weeks gestation // ANZJOG. — 2018. — Vol 58, №6. — P. 674–680.
8. Kharrazi M., De Lorenze G.N., Kaufman F.L., et al. Environmental tobacco smoke and pregnancy outcome // Epidemiology Camb. — 2004. — №15. — P. 660–70.

© Кунешко Нарт Фарук (dnartfaruk@mail.ru); Ким Виктор Валерьевич (rikudo\_96@mail.ru); Ершов Антон Валерьевич (Salavatprof@mail.ru)  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»