

Особенности трофобластического кровотока у беременных на сроке с 7-й по 10-ю неделю с тромбофилией сложного генеза

Астафьева О.В., Асриянц М.А.

ГБОУ ВПО "Кубанский государственный медицинский университет" Минздрава России, Краснодар, Россия

Features of Trophoblastic Blood Flow in Pregnant Women in the Period from 7th to 10th Week of Thrombophilia Complex Origin

Astafieva O.V., Asriyants M.A.

Kuban State Medical University of the Ministry of Health Care of the Russian Federation, Krasnodar, Russia

Цель исследования: выявить особенности трофобластического кровотока у беременных с тромбофилией в I триместре беременности по данным доплерометрии.

Материал и методы. Проведено ультразвуковое исследование с применением метода доплерометрии и определением показателей кровотока в сосудах трофобласта у 80 беременных женщин в возрасте от 18 до 40 лет на сроке беременности с 7-й по 10-ю неделю. По данным ЦДК выделено 4 типа трофобластического кровотока у беременных на этом сроке. По данным импульсно-волновой доплерометрии выделено 2 типа трофобластического кровотока.

Результаты. У беременных с показателями высокорезистентного типа кровотока, а также с отсутствием локусов трофобластического кровотока отмечали высокую корреляцию показателей индекса резистентности в сосудах трофобласта с показателями анализа крови системы гемостаза. Проанализировано течение беременностей до конца I триместра. Было определено, что высокорезистентный тип, а также отсутствие локусов трофобластического кровотока являются прогностически неблагоприятным УЗ-признаком, а низкорезистентный кровоток – прогностически благоприятный УЗ-признак, процент благополучно протекающих бере-

менностей у беременных с низкорезистентным трофобластическим кровотоком в 2 раза выше, чем в группе с высокорезистентным типом и отсутствием локусов трофобластического кровотока. Показана высокая специфичность и чувствительность доплерометрического исследования трофобластического кровотока.

Выводы. Использование предложенного метода позволяет выявить группу риска для прогнозирования самопроизвольного выкидыша и замершей беременности в I триместре и своевременно назначить антикоагулянтную терапию.

Ключевые слова: трофобласт, невынашивание, тромбофилия, доплерометрия.

Objective. To identify the features of trophoblastic blood flow in pregnant women with thrombophilia in the first trimester of pregnancy, according to doppler velocimetry.

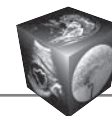
Materials and methods. It was made ultrasound doppler velocimetry and the determination of parameters of blood flow in the vessels of the trophoblast in 80 pregnant women aged between 18 and 40 years on the stage of pregnancy from 7th to 10th weeks of gestation. According to the doppler velocimetry it was allocated 4 types of trophoblastic blood flow in pregnant women in this period. According to

Для корреспонденции: Астафьева Ольга Викторовна – 350063 г. Краснодар, ул. Седина, д. 4. Кафедра лучевой диагностики ГБОУ ВПО "Кубанский государственный медицинский университет" МЗ РФ. Тел.: +7-918-285-88-36. E-mail: olga-astafeva2@rambler.ru

Астафьева Ольга Викторовна – доктор мед. наук, профессор кафедры лучевой диагностики ГБОУ ВПО "Кубанский государственный медицинский университет" МЗ РФ, Краснодар; **Асриянц Мария Александровна** – аспирант кафедры лучевой диагностики ГБОУ ВПО "Кубанский государственный медицинский университет" МЗ РФ, Краснодар.

Contact: Astafieva Olga Victorovna – 350063, Krasnodar, Sedina str., 4. The Department of Radiology of Kuban State Medical University of the Ministry of Health Care of the Russian Federation. Phone: +7-918-285-88-36. E-mail: olga-astafeva2@rambler.ru

Astafieva Olga Victorovna – doct. of med. sci., professor at the Department of Radiology of Kuban State Medical University, Krasnodar; **Asriyanc Mariya Aleksandrovna** – graduate student at the Department of Radiology of Kuban State Medical University, Krasnodar.



the pulse – wave doppler highlighted type 2 trophoblastic blood flow.

Results. In pregnant women with indicators of highly resistant type of blood flow, as well as a lack of locus trophoblastic blood flow there is a high correlation between the resistance index in the vessels of the trophoblast with indicators of blood hemostasis analysis system. The course of pregnancy until the end of the first trimester. It was determined that: highly resistant type, as well as the absence of loci trophoblastic blood flow is poor prognostic ultrasound feature and low resistant blood flow – prognostically favorable US-sign percentage safely occurring pregnancies in women with low resistant trophoblastic blood flow in the two times higher than in the group with highly resistant type loci and absence trophoblastic circulation. It was show the high specificity and sensitivity of the doppler velocimetry study trophoblastic blood flow.

Conclusions. Using the proposed method allows to reveal risk to predict spontaneous abortion and missed abortion in the first trimester and assign anticoagulant therapy in a timely manner.

Key words: trophoblast, miscarriage, thrombophilia, doppler velocimetry.

Введение

Число самопроизвольных выкидышей и неразвивающихся беременностей за последнее десятилетие увеличилось в 2,5 раза в I триместре у беременных с тромбофилией сложного генеза. Одной из главных причин невынашивания беременности и фетоплацентарной недостаточности в 40–80% являются тромбофилические состояния (мутации генов MTHFR, гипергомоцистеинемия, антифосфолипидный синдром) [1]. Для выявления нарушений кровотока в сосудах трофобласта используется доплерометрический метод исследования. Основным преимуществом метода доплерометрии является его безопасность, неинвазивность и высокая информативность, что сделало его одним из ведущих диагностических методов в акушерстве и перинатологии [2]. Отсутствие классификаций и нормативных значений показателей кровотока в сосудах трофобласта послужило основанием для выполнения работы.

Цель исследования

Выявить особенности трофобластического кровотока у беременных с тромбофилией в I триместре беременности по данным доплерометрии.

Материал и методы

В исследование было включено 80 беременных женщин в возрасте от 18 до 40 лет на сроке беременности с 7-й по 10-ю неделю, находившихся в отделении невынашивания беременности.

Пациентки были разделены на 2 клинические группы:

I – беременные на сроке с 7-й по 10-ю неделю, с установленным диагнозом тромбофилии сложного генеза (n = 60; 75,0%);

II – контрольная группа, беременные на сроке с 7-й по 10-ю недели без диагноза тромбофилии (n = 20; 25,0%).

В I клинической группе у 12 (15,0%) женщин беременность была первая, а у 48 (60,0%) беременных – повторная.

Во II клинической группе у 14 (17,5%) женщин беременность была первая, а у 6 (7,5%) беременных – повторная.

Исходы предыдущих беременностей представлены в табл. 1.

Всем беременным было выполнено трансабдоминальное и трансвагинальное ультразвуковое исследование в В-режиме и в режиме дуплексного сканирования, оценено состояние эмбриона и экстраэмбриональных структур, проведено доплерометрическое исследование в обеих маточных артериях, аркуатных, а также в сосудах трофобласта. Идентификацию трофобластических сосудов выполняли с применением цветового доплеровского картирования (ЦДК). В зоне расположения трофобласта на серошкальном изображении располагали цветовое окно, максимально адаптированное для конкретного среза размерами и формой. В соответствии с принципами Алара провели корректировку для оптимального сигнала ЦДК. Контрольный объем в режиме импульсно-волнового доплеровского сканирования размещали в проекции сосудов трофобласта и размер контрольного объема был 1,0–1,5 мм. Получили 5 равноамплитудных циклов. Правильность расположения точки измерения контролировали получением характерной доплеровской кривой сосудов трофобласта. Контурирование трех последовательных типичных профилей кривой

Таблица 1. Исходы предыдущих беременностей в клинических группах

Исходы	I клиническая группа		II клиническая группа	
	абс.	%	абс.	%
Неразвивающаяся беременность или самопроизвольный выкидыш	34	42,5	1	1,25
Преждевременные роды	8	10,0	2	2,5
Роды срочные в срок	6	7,5	3	3,75
Всего	48	60,0	6	7,5



скоростей кровотока проводили вручную с автоматическим расчетом индекса резистентности (IR) (количественный показатель в данной кривой доплеровского спектра). Измерения выполняли трижды, при этом фиксировали как среднее значение измерений, так и единственное выбранное измерение. Критерием единственного выбранного измерения являлось получение качественного изображения кровотока [3–5].

При проведении доплерометрического исследования у беременных выделили типы трофобластического кровотока:

- 1 – адекватный (локусы по всей площади базальной поверхности трофобласта) (рис. 1);
- 2 – прерывистый (локусы неравномерно расположены только в центральной части базальной поверхности трофобласта) (рис. 2);
- 3 – одиночные локусы (рис. 3);
- 4 – отсутствие кровотока (рис. 4).

Распределение по количеству беременных с разными типами трофобластического кровотока в клинических группах представлено в табл. 2.

По данным импульсноволновой доплерометрии сосудов трофобласта при адекватном, прерывистом типах и одиночных локусах кровотока проспективно выделены 2 подгруппы:

1-я подгруппа – беременные с низкорезистентными показателями трофобластического кровотока (рис. 5): IR в сосудах трофобласта $0,4 \pm 0,04$.

В I клинической группе – 19 (31,7%) беременных с низкорезистентными показателями трофобластического кровотока, во II клинической группе – 14 (70,0%) беременных с низкорезистентными показателями трофобластического кровотока.

2-я подгруппа – беременные с высокорезистентными показателями трофобластического кровотока (рис. 6): IR в сосудах трофобласта $0,6 \pm 0,03$.

В I клинической группе – 29 (48,3%) беременных с высокорезистентными показателями трофобластического кровотока, во II клинической группе – 5 (25,0%) беременных с высокорезистентными показателями трофобластического кровотока.

Результаты и их обсуждение

В I клинической группе у 19 (31,7%) из 60 беременных выявлен низкорезистентный показатель

трофобластического кровотока ($IR 0,4 \pm 0,04$) и у 14 (70,0%) из 20 беременных во II клинической группе. В I клинической группе у 29 (48,3%) из 60 беременных выявлен высокорезистентный показатель трофобластического кровотока ($IR 0,6 \pm 0,03$) и у 5 из 20 (25,0%) беременных во II клинической группе. Отсутствие кровотока в сосудах трофобласта в I клинической группе у 12 (20,0%) из 60 беременных, во II – у 1 (5,0%) из 20 беременных.

Всем беременным с показателями высокорезистентного типа трофобластического кровотока, а также с отсутствием локусов трофобластического кровотока было проведено дополнительное исследование системы гемостаза, в результате которого отмечалась высокая корреляция ($r = 0,7$) показателей IR в сосудах трофобласта с показателями анализа крови системы гемостаза (высокие значения фибриногена и Д-димера).

Проанализированы особенности течения беременности в I триместре. Исходы настоящей беременности представлены в табл. 3.

Беременность является состоянием физиологической гиперкоагуляции. Тенденция к стазу крови в сочетании с гиперкоагуляцией необходима для предотвращения коагулопатических кровотечений [6, 8]. При наследственных и приобретенных формах тромбофилии состояние гиперкоагуляции значительно усугубляется, что и было отмечено в результате исследования, и проявлялось повышением резистентности кровотока в сосудах трофобласта или ранней плаценты со значением $IR > 0,50$. Число беременных с высокорезистентным типом и отсутствием локусов трофобластического кровотока в группе пациенток с тромбофилией составило 51,3%, а без диагноза тромбофилии – 7,5%. Поддержание уникальных адаптационных реакций гемостаза при беременности осуществляется многокомпонентной системой будущей плаценты [7, 8]. Ее важная роль в функционировании биологической системы мать–плацента–плод, участие в интеграции обменных процессов, обеспечения гомеостаза обуславливает интерес к изучению этого органа при нормально протекающей беременности и при патологии. При активации процессов гиперкоагуляции, которые

Таблица 2. Количество беременных с разными типами трофобластического кровотока в клинических группах

Типы кровотока	I клиническая группа		II клиническая группа	
	абс.	%	абс.	%
Адекватный	26	32,5	11	13,8
Прерывистый	13	16,3	6	7,5
Одиночные локусы	9	11,3	2	2,5
Отсутствие локусов	12	15,0	1	1,3

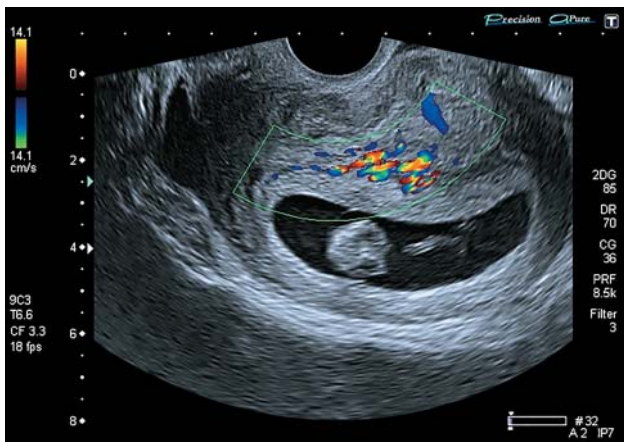
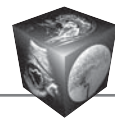


Рис. 1. УЗ-изображение кровотока в сосудах трофобласта, В- и flow-режимы: адекватный тип трофобластического кровотока.

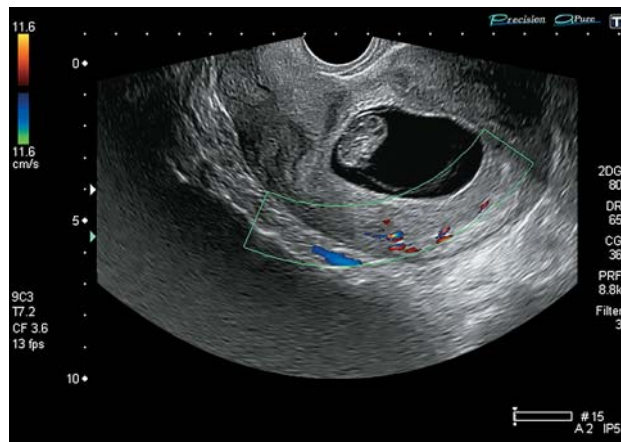


Рис. 2. УЗ-изображение кровотока в сосудах трофобласта, В- и flow-режимы: прерывистый тип трофобластического кровотока.

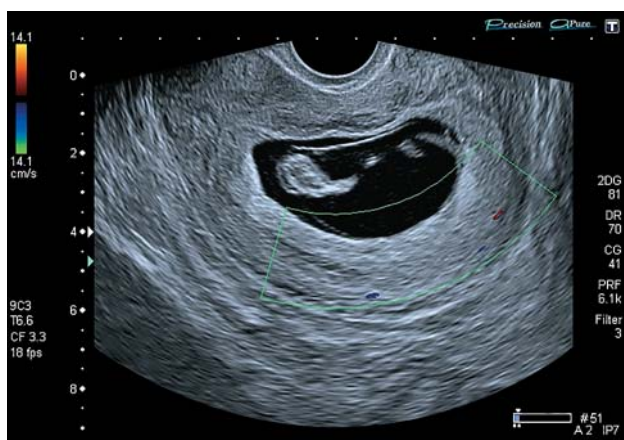


Рис. 3. УЗ-изображение кровотока в сосудах трофобласта, В- и flow-режимы: одиночные локусы трофобластического кровотока.

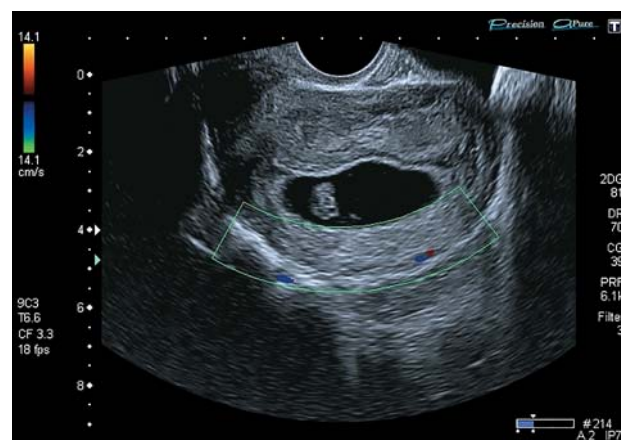


Рис. 4. УЗ-изображение кровотока в сосудах трофобласта, В- и flow-режимы: отсутствие локусов трофобластического кровотока.

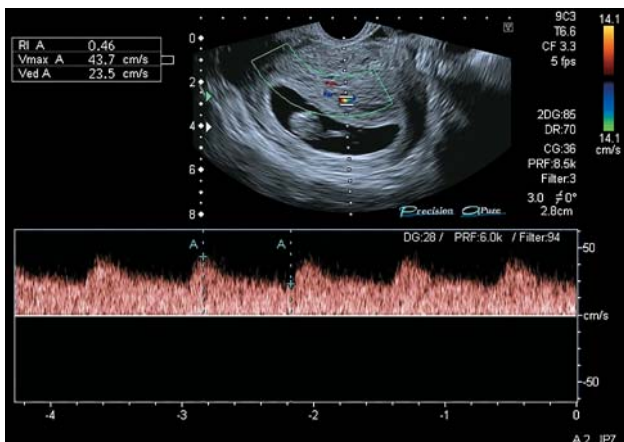


Рис. 5. УЗ-изображение кровотока в сосудах трофобласта, В- и flow-PW-режимы: IR в трофобластическом кровотоке низкорезистентный (IR = 0,46).

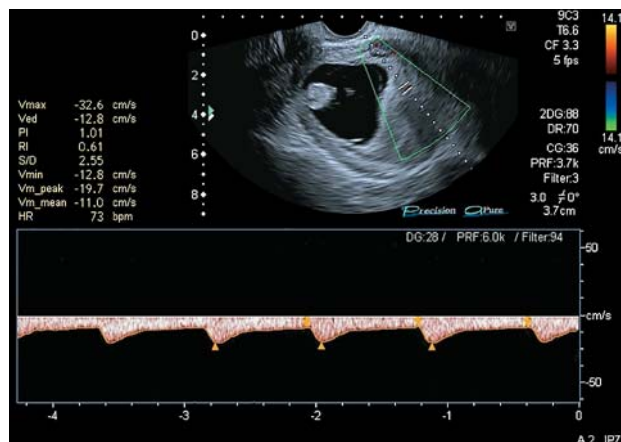
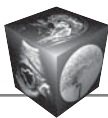


Рис. 6. УЗ-изображение кровотока в сосудах трофобласта, В- и flow-PW-режимы: IR в трофобластическом кровотоке высокорезистентный (IR = 0,86).

**Таблица 3.** Исходы настоящей беременности по клиническим группам

Исход	I клиническая группа n = 60			II клиническая группа n = 20		
	низко- резистентный кровоток n = 19	высоко- резистентный кровоток n = 29	отсутствие кровотока n = 12	низко- резистентный кровоток n = 14	высоко- резистентный кровоток n = 5	отсутствие кровотока n = 1
Самопроизвольный выкидыш	2 (2,5%)	9 (11,3%)	5 (6,3%)	2 (2,5%)	2 (2,5%)	1 (1,3%)
Неразвивающаяся беременность	2 (2,5%)	12 (15,0%)	6 (7,5%)	2 (2,5%)	1 (1,3%)	0 (0%)
Нормально прогрессирующая беременность	15 (18,7%)	8 (10,0%)	1 (1,3%)	10 (12,5%)	2 (2,5%)	0 (0%)

Таблица 4. Чувствительность, специфичность и точность доплерометрического метода исследования в I триместре кровотока в сосудах трофобласта для определения риска развития фетоплацентарной недостаточности, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов

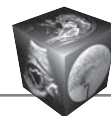
Критерий	Низкорезистентный кровоток	Высокорезистентный тип и отсутствие локусов кровотока
Чувствительность, %	69,4	81,8
Специфичность, %	81,8	69,4
Точность, %	72,5	76,3
Прогностическая ценность положительного результата, %	69,4	81,8
Прогностическая ценность отрицательного результата, %	81,8	69,4

наблюдаются у 51,3% беременных в I группе, отмечено резкое уменьшение числа сосудистых локусов в трофобласте или их полное исчезновение при ЦДК. Это связано с дефектом имплантации плодного яйца, недостаточной глубиной инвазии трофобласта. В дальнейшем происходит снижение перфузии плаценты, что приводит к формированию первичной плацентарной недостаточности и увеличению процента самопроизвольных выкидышей и неразвивающихся беременностей, и таким беременным необходима антикоагулянтная терапия [9]. Ряд авторов считают нецелесообразным проведение доплерометрии в I триместре беременности, указывая на ее возможные неблагоприятные последствия, другие приводят убедительные аргументы в пользу оценки кровотока в ранние сроки [7–9]. У беременных с диагнозом тромбофилии при отсутствии локусов и наличием высокорезистентного типа трофобластического кровотока количество самопроизвольных выкидышей и неразвивающейся беременности составило 40,0%, а количество беременностей, закончившихся родами в срок, в данной группе с высокорезистентным типом и отсутствием локусов кровотока составило всего 11,3%. Данный благоприятный результат был достигнут благодаря своевременному назначению антикоагулянтной терапии

после проведения доплерометрии трофобластического кровотока. В группе беременных с тромбофилией и низкорезистентным кровотоком число благополучных исходов беременностей составило 18,7%. Исходя из выполненных при проведенном исследовании расчетов, высокорезистентный тип, а также отсутствие локусов трофобластического кровотока является прогностически неблагоприятным УЗ-признаком, а низкорезистентный кровоток – прогностически благоприятный УЗ-признак, процент благополучно протекающих беременностей у беременных с низкорезистентным трофобластическим кровотоком в 2 раза выше, чем в группе с высокорезистентным типом и отсутствием локусов трофобластического кровотока.

Для применения в клинической практике доплерометрического исследования трофобластического кровотока в сроке с 7-й по 10-ю неделю беременности с целью определения риска развития самопроизвольного выкидыша и неразвивающейся беременности необходимо определить чувствительность, специфичность и точность данного метода (данные расчеты представлены в табл. 4).

Отмечается высокая чувствительность, специфичность и точность метода доплерометрии трофобластического кровотока. Тромбирование сосудов микроциркуляторного русла в условиях



тромбофилии (как генетической, так и приобретенной) создает неблагоприятный фон для процесса инвазии и кровоснабжения трофобласта, что препятствует дальнейшему нормальному процессу ангиогенеза [7, 10]. Учитывая высокие показатели статистических данных, при своевременно назначенном лечении беременным с отсутствием трофобластического кровотока и высокорезистентным его значением происходит нормализация вышеописанного процесса ангиогенеза в будущей системе мать–плацента–плод, что приводит к снижению числа неблагоприятных беременностей и увеличения рождаемости.

Заключение

При помощи доплерометрического исследования трофобластического кровотока в I триместре можно определить риск развития самопроизвольного выкидыша и неразвивающейся беременности и своевременно начать медикаментозную антикоагулянтную терапию.

Список литературы

1. Озолина Л.А., Лапина И.А., Нестерова А.О. Тромбофилия в акушерстве и гинекологии (обзор литературы). Вестник российского государственного медицинского университета. 2014; 4: 80–85.
2. Simón E., Gómez-Arriaga P.I., Batllori E. et al. Increased uterine artery resistance at second trimester scan: can we make an individualised approach? *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2014; 44: 97–98.
3. Буланов М.Н. Ультразвуковая гинекология: курс лекций: в двух частях. Ч. II. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Видар-М, 2014. 164 с.
4. Озерская И.А. Эхография в гинекологии. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Видар-М, 2013. 564 с.
5. Lefebvre J., Demers S., Bujold E. et al. Comparison of two different sites of measurement for transabdominal uterine artery Doppler velocimetry at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2012; 4: 288–292.
6. Zhang Q., Lu X., Zhou Z. et al. Cul1 promotes trophoblast cell invasion at the maternal-fetal interface. *Cell death and disease.* 2013; 4–2: 1–15.
7. Pfeffer P.L., Pearton D.J. Trophoblast development. *Reproduction (Cambridge, England).* 2012; 143–3: 231–246.
8. Soares M.J., Chakraborty D., Renaud S.J. et al. Regulatory pathways controlling the endovascular invasive trophoblast cell lineage. *J. Reprod. Develop.* 2012; 58-3: 283–287.
9. Носенко Е.Н., Саенко А.И., Постолук И.Г. Рецепторный статус эндометрия у бесплодных женщин с неудачными попытками вспомогательных репродуктивных технологий в анамнезе. *Таврический медико-биологический вестник.* 2013; 2–2 (62): 80–82.
10. Cui Y., Wang W., Lou J. et al. Role of corin in trophoblast invasion and uterine spiral artery remodelling in pregnancy. *Nature.* 2012; 484–7393: 246–250.

References

1. Ozolinja L.A., Lapin I.A., Nesterova S.A. Thrombophilia in obstetrics and gynecology (review). *Vestnik rossiyskogo gosudarstvrnnogo Meditsinskogo Universiteta.* 2014; 4: 80–85. (In Russian)
2. Simón E., Gómez-Arriaga P.I., Batllori E. et al. Increased uterine artery resistance at second trimester scan: can we make an individualised approach? *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2014; 44: 97–98.
3. Bulanov M.N. Ultrasonic gynecology: a course of lectures: in two parts. Part II: Moscow: Vidar-M, 2014. 164 p. (In Russian)
4. Ozerskaya I.A. Sonography in gynecology. Moscow: Vidar-M, 2013. 564 p. (In Russian)
5. Lefebvre J., Demers S., Bujold E. et al. Comparison of two different sites of measurement for transabdominal uterine artery Doppler velocimetry at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2012; 4: 288–292.
6. Zhang Q., Lu X., Zhou Z. et al. Cul1 promotes trophoblast cell invasion at the maternal-fetal interface. *Cell death and disease.* 2013; 4–2: 1–15.
7. Pfeffer P.L., Pearton D.J. Trophoblast development. *Reproduction (Cambridge, England).* 2012; 143–3: 231–246.
8. Soares M.J., Chakraborty D., Renaud S.J. et al. Regulatory pathways controlling the endovascular invasive trophoblast cell lineage. *J. Reprod. Develop.* 2012; 58-3: 283–287.
9. Nosenko E.N., Saenko A.I., Postolyuk I.G. The receptor status of endometrium in infertile women with failed attempts of assisted reproductive technology in history. *Tavrisheskiy Mediko-biologicheskii vestnik.* 2013; 2–2 (62): 80–82. (In Russian)
10. Cui Y., Wang W., Lou J. et al. Role of corin in trophoblast invasion and uterine spiral artery remodelling in pregnancy. *Nature.* 2012; 484–7393: 246–250.