

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства
и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

на правах рукописи

Шуплецова Юлия Сергеевна

**ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРИНАТАЛЬНЫХ
ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОК С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ
НА ОСНОВЕ ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННОЙ
ПАТОЛОГИИ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация
На соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор, Заслуженный врач РФ
Надежда Васильевна Башмакова

Екатеринбург
2016

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
Глава 1. Особенности течения беременности, осложненной сахарным диабетом. Этиопатогенетические и диабет-ассоциированные гемостазиологические маркеры (Обзор литературных данных)	11
1.1. Сахарный диабет и репродукция	11
1.2. Венозные тромбозы и беременность	16
1.3. Генетические формы тромбофилии.....	21
Глава 2. Материал и методы исследования	32
2.1. Дизайн исследования	32
2.2. Клиническая характеристика анализируемых групп больных.....	34
2.3. Методы исследования.....	39
2.3.1. Биохимическое исследование крови.....	39
2.3.2. Молекулярно-генетические методы исследования	40
2.3.3. Исследование системы гемостаза.....	41
2.3.4. Методы оценки состояния фетоплацентарного комплекса.....	42
2.3.5. Оценка состояния новорожденного.....	43
2.3.6. Морфологическое исследование плацент.....	43
2.3.7. Методы статистической обработки данных.....	44
Глава 3. Этиопатогенетические механизмы формирования хронической перинатальной ишемии новорожденных у пациенток с сахарным диабетом	46
3.1. Особенности течения беременности у пациенток с различными типами сахарного диабета.....	46
3.2. Особенности перинатальных исходов у пациенток с различными типами сахарного диабета.....	48

3.3. Особенности течения беременности у пациенток с различными типами сахарного диабета в группах с перинатальной ишемией новорожденных и без неё	50
3.4. Анализ способов родоразрешения и перинатальных исходов у пациенток исследуемых групп	55
3.5. Особенности системы гемостаза у пациенток с различными типами сахарного диабета	60
3.6. Особенности молекулярно-генетических механизмов регуляции системы гемостаза у пациенток с сахарным диабетом.....	67
3.7. Выявление гемостазиологических предикторов формирования церебральной ишемии новорожденных у матерей с ГСД.....	74
3.8. Анализ морфоструктуры плацент у пациенток с СД в зависимости от наличия церебральной ишемии новорожденных.....	77
3.8.1. Характеристика выявленных патоморфологических изменений в I (основной) группе.....	77
3.8.2. Характеристика выявленных патоморфологических изменений во II группе – группе сравнения.....	79
3.9. Правило прогноза риска развития церебральной ишемии новорожденных у матерей, страдающих сахарным диабетом.....	81
Заключение.....	84
Выводы	95
Практические рекомендации	97
Список сокращений.....	98
Список литературы.....	100

ВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Частота беременностей, протекающих физиологически и заканчивающихся рождением здорового ребенка, составляет, в настоящее время 2-8% [30, 39, 56, 73, 94, 96, 98].

В этих условиях особую значимость приобретает проблема доклинической диагностики и профилактики соматической и репродуктивной патологии. Возникает необходимость раннего выявления, превентивной терапии и коррекции нарушений в состоянии здоровья беременной.

В структуре соматической патологии, осложняющей течение беременности, определенное место отводится эндокринным заболеваниям, в частности, сахарному диабету (СД).

Распространенность СД во всем мире крайне высока. В настоящее время отмечается рост данной патологии среди женщин репродуктивного возраста, что делает актуальной проблему ведения беременности у данного контингента больных [4, 13, 14, 26, 95, 106, 108].

Сахарный диабет при беременности отличается лабильностью течения, склонностью к кетоацидозу и гипогликемическим состояниям, возможностью быстрого прогрессирования сосудистых поражений, что связано с началом функционирования единой системы «мать-плацента-плод», воздействием контринсулярных гормонов и усугублением метаболических расстройств [4, 21, 22, 30, 31, 111, 133, 137].

Отдельную группу нарушений толерантности к углеводам различной степени тяжести, которая возникает или впервые выявляется во время беременности, составляет гестационный сахарный диабет (ГСД).

Согласно последним данным, ГСД развивается у 14% всех беременных [12, 14, 15, 111, 124].

Беременные с сахарным диабетом 1 типа (СД 1 типа) имеют повышенный риск развития преэклампсии, преждевременных родов, макросомии, пороков развития плода и перинатальной смертности [4, 9, 21, 22, 30, 62, 106, 137].

К возникновению преэклампсии предрасполагает диабетическая микроангиопатия с поражением сосудов малого таза, матки, плаценты, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) [4, 17, 22, 26, 30, 62, 92, 131, 133, 135].

В патогенезе многоводия играет роль полиурия плода, реакция плодных оболочек в ответ на повышенное содержание глюкозы в околоплодных водах. Снижается гормонпродуцирующая функция плаценты, уменьшается маточно-плацентарное кровоснабжение [4, 7, 9, 30, 106, 137].

У женщин с ГСД увеличивается риск перинатальной смертности и фетопатии так же, как и при установленном диагнозе СД. Наличие ГСД в анамнезе указывает на возможность развития в ближайшие 6-8 лет клинического диабета у 40% женщин [4, 12, 14, 23, 25, 27, 30, 34, 44, 111, 124, 127].

У 30% детей, рожденных от матерей с СД, имеется повышенная масса тела: в возрасте 5-9 лет – у 30-40%, свыше 10 лет – у 60-70%; около 40% имеют повышенный риск развития сахарного диабета в подростковом возрасте [27, 30, 137].

Главным клиническим проявлением СД, вне зависимости от провоцирующих его механизмов, является стойкая гипергликемия - основной симптом, против которого направлено лечение.

Однако, независимо от типа СД, прогноз длительности и качества жизни у этих больных во многом определяется развитием и прогрессированием поздних сосудистых осложнений данного заболевания.

Степень разработанности темы

Установлено, что у матерей, имеющих тяжелые диабетические ангиопатии, риск формирования неблагоприятного перинатального исхода

выше, чем у беременных с неосложненным течением СД [4, 12, 15, 21, 22, 30, 31, 44, 131].

Такая тенденция в прогнозе перинатальных осложнений может быть связана с наличием тяжелых форм хронической плацентарной недостаточности (ПН) на фоне распространенных диабетических макро – и микроангиопатий у беременных с осложненным течением СД, с формированием в дальнейшем тяжелой хронической внутриутробной гипоксии плода.

Установлено, что причины развития сосудистых осложнений СД связаны с плохой компенсацией углеводных нарушений, т. е. с длительным существованием гипергликемии. Однако не всегда сроки развития сосудистых осложнений СД коррелируют с длительностью заболевания и качеством компенсации углеводных нарушений [26, 92, 93, 95, 111].

Интересно, что более чем у 20% больных СД ангиопатии не обнаруживаются даже при чрезвычайно плохой компенсации метаболических нарушений [92, 93, 95, 106, 111, 121, 122, 124, 131, 133, 135]. Эти больные по каким-то причинам невосприимчивы к токсическому воздействию гипергликемии.

В то же время, приблизительно у 5% больных диабетические ангиопатии развиваются даже при непродолжительном воздействии умеренной гипергликемии [92, 95, 106, 111, 121, 131, 133, 135].

В настоящее время не совсем ясно, как повышенный уровень глюкозы в крови может приводить к развитию диабетических ангиопатий.

Учитывая вышеизложенное, вполне обоснованными представляются поиски различных генетических факторов, обеспечивающих большую или меньшую восприимчивость микрососудистого русла органов-мишеней к воздействию метаболических и/или гемодинамических факторов при СД.

Цель исследования

Прогнозирование неблагоприятных перинатальных исходов у пациенток с сахарным диабетом на основе генетически детерминированной патологии гемокоагуляции.

Задачи исследования

1. Изучить особенности течения беременности и перинатальных исходов у пациенток с различными типами сахарного диабета.
2. Определить диагностически значимые критерии дезадаптации системы гемокоагуляции у беременных с сахарным диабетом, являющиеся предикторами гипоксических осложнений у их новорожденных.
3. Оценить роль полиморфизма генов тромбофилии и фолатного обмена в развитии патологии системы гемостаза у беременных с сахарным диабетом.
4. Разработать способ прогнозирования тяжелых форм церебральной ишемии новорожденных у матерей с сахарным диабетом.

Научная новизна

Впервые определена взаимосвязь изменения параметров системы гемостаза: ФА, К, МА, СИ с повышенным риском развития церебральной ишемии новорожденных у матерей с сахарным диабетом.

Доказана взаимосвязь гиперкоагуляционных нарушений с полиморфизмом генов тромбофилии и фолатного обмена у данной категории больных.

На основании выявленной гиперкоагуляционной коагулопатии у беременных с сахарным диабетом разработан способ прогнозирования церебральной ишемии у их новорожденных и предложен алгоритм ведения беременности у данного контингента больных.

Теоретическая и практическая значимость работы

Определены гестационные осложнения у беременных с сахарным диабетом, являющиеся предикторами гипоксических осложнений неонатального периода у их новорожденных.

Выявлены параметры системы гемостаза у беременных с сахарным диабетом, изменение которых является прогностически неблагоприятным в формировании выраженных степеней церебральной ишемии у их новорожденных.

Выявлены генетические дефекты, ассоциированные с риском развития патологии системы гемостаза у беременных с сахарным диабетом.

В результате проведенных исследований предложен алгоритм ведения беременности у пациенток с сахарным диабетом, направленный на улучшение их перинатальных исходов.

Методология и методы исследования

Для решения поставленных задач выполнено продольное когортное проспективное сравнительное исследование с участием 111 пациенток, страдающих различными типами сахарного диабета в III триместре беременности, и их новорожденных.

Выбор использованных в работе методов исследования определялся в соответствии с отраслевыми стандартами объемов обследования в акушерстве, рекомендациями по лабораторной диагностике системы гемостаза, молекулярно-генетическими и статистическими исследованиями.

Положения, выносимые на защиту

1. Хроническая гипоксия плода с исходом в церебральную ишемию новорожденных являются основными осложнениями перинатального периода у пациенток с сахарным диабетом, вне зависимости от его типа и степени компенсации углеводных нарушений.

2. Генетически детерминированная патология гемокоагуляции является одним из основных этиопатогенетических механизмов формирования гипоксических осложнений неонатального периода у матерей с сахарным диабетом.

3. Разработанный в результате исследования способ прогнозирования церебральной ишемии новорожденных у матерей с сахарным диабетом позволяет сформулировать алгоритм ведения беременности у данного

контингента больных, направленный на улучшение их перинатальных исходов.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Обоснованность выводов и достоверность диссертационного исследования подтверждена достаточным объемом выборок клинических исследований, корректным анализом и интерпретацией полученных результатов, статистической обработкой данных, соблюдением принципов доказательной медицины.

Материалы диссертационной работы доложены на I Конгрессе Акушеров-Гинекологов Урала (г. Екатеринбург, 2010 год), V Всероссийском Диабетологическом Конгрессе (г. Москва, 2010 г.), II Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России» Уральские чтения (г. Екатеринбург, 2015 год).

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные результаты исследования внедрены в работу ФГБУ «НИИ ОММ» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Екатеринбург), Областного перинатального центра ГБУЗ «Областная детская больница» (г. Екатеринбург), медицинского центра «Гармония» (г. Екатеринбург), ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (г. Тюмень).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 4 тезисов, 1 монография, 5 статей, из них 3 в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Личный вклад автора

Автором были выполнены следующие этапы работы: формирование рабочей гипотезы, определение темы исследования, разработка программы обследования и плана его проведения, оптимизация алгоритма ведения пациентов по результатам исследования, формирование базы данных пациентов, анализ данных отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, сбор анамнеза, клиническое обследование пациентов,

обработка материала, статистический анализ и оценка результатов работы, написание текста диссертации и публикаций в соавторстве.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 117 страницах печатного текста, иллюстрирована 6 рисунками и 17 таблицами. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 138 источников, из которых 93 отечественных и 45 зарубежных.

ГЛАВА 1

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ. ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ДИАБЕТ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ)

1.1 Сахарный диабет и репродукция

Заболеваемость сахарным диабетом (СД) во всем мире увеличивается с каждым годом. Практика показывает, что СД и беременность оказывают отрицательное влияние друг на друга [4, 21, 30, 62, 79, 95, 106, 124, 127, 137].

Особенно неблагоприятно влияние СД матери на внутриутробное развитие плода, нередко приводящее к его гибели, формированию пороков развития или рождению больных детей. Это позволяет отнести беременных, больных СД, и их детей в группу высокого риска [4, 13, 14, 22, 25, 27, 30, 34, 44, 108, 111, 128].

Таким образом, проблема «сахарный диабет и беременность» является весьма актуальной не только в медицинском, но и в социальном аспекте.

Необходимость оказания медицинской помощи все возрастающему числу беременных с СД и их новорожденным легла в основу возникновения отдельной отрасли медицины – «акушерской диабетологии».

Несмотря на достигнутый в последние годы прогресс в прогнозировании благоприятных перинатальных исходов у пациенток с СД, основная задача «акушерской диабетологии» – снижение материнской и младенческой заболеваемости и смертности – решена неполностью, так как

патогенез повреждающего влияния СД матери на внутриутробное развитие плода еще не выяснен окончательно, что диктует необходимость дальнейшего поиска этиологических механизмов формирования патологии перинатального периода у данного контингента больных.

Течение СД во время беременности имеет существенные особенности, поскольку на текущий процесс основного заболевания накладывается глубокая гормональная и метаболическая перестройка, связанная с началом функционирования системы мать-плацента-плод.

СД при беременности отличается лабильностью течения, склонностью к кетоацидозу, возникновению и/или прогрессированию поздних сосудистых осложнений данного заболевания [4, 21, 22, 30, 31, 111, 133, 137].

По данным ряда авторов, у 75-80 % беременных, страдающих СД, течение гестационного процесса сопровождается осложнениями [4, 22, 30, 34, 62, 131, 137].

Клиническим признаком неблагоприятного влияния СД матери на плод является формирование у последнего симптомокомплекса так называемой диабетической фетопатии (ДФ), сущность которой состоит в сочетании усиленного роста массы тела и некоторых других органов плода с замедленным развитием функциональных систем.

Новорожденные от матерей с СД имеют характерный кушингоидный тип и диспропорцию телосложения. Наряду с внешними признаками, имеются изменения со стороны внутренних органов, главным образом, увеличение размеров сердца и печени [4, 13, 14, 21, 22, 27, 30, 31, 44, 62, 83, 106, 121, 127].

Однако не у всех новорожденных от матерей с СД признаки ДФ выражены в равной степени. Было выявлено, что у новорожденных от матерей с СД, у которых течение основного заболевания осложнилось тяжелыми ангиопатиями, макросомия нередко отсутствует. Масса тела таких новорожденных может соответствовать гестационному возрасту или даже

отставать от него. Следует отметить, что другие признаки ДФ при этом могут сохраняться [30, 62, 83, 121, 122, 127, 131].

По данным ряда исследований, в спиральных артериях эндометрия и маточных артериях были обнаружены изменения, характерные для диабетической облитерационной ангиопатии: артерии были с узким просветом и фибриноидной трансформацией мышечной оболочки, то есть отражали изменения в сосудах, характерные для диабетических [30, 62, 70, 81, 91, 131, 133].

Следовательно, возможно предположить, что имплантация бластоцисты и дальнейшее развитие зародыша в таких случаях будут происходить в заведомо неблагоприятных условиях.

В связи с этим, рождение детей с низкой массой тела от матерей, больных СД, будет, по всей видимости, обусловлено влиянием хронической гипоксии, вызванной нарушениями микроциркуляции.

Таким образом, вероятность рождения детей с определенной массой тела у матерей с СД тесно связана с влиянием не одного, а целого комплекса взаимодействующих между собой факторов, что определяется двумя основными вариантами [30, 62, 106, 111, 121, 122, 131, 133, 135]:

1. При неосложненном СД, с минимальными проявлениями диабетических ангиопатий у матери, основным ведущим патоморфологическим синдромом, определяющим состояние внутриутробного плода, будет гипергликемия. Высокая гипергликемия в данном случае провоцирует повышенную секреторную активность инсулярного аппарата плода, которая не уравнивается адекватной секрецией контринсулярных гормонов (состояние гиперинсулинизма). В этом случае преобладает анаболическое действие инсулина и развивается макросомия плода.

2. При преобладании у беременных диабетической микроангиопатии, в системе мать-плацента-плод возникают сосудистые изменения, которые приводят к нарушению микроциркуляции и развитию хронической тканевой

гипоксии. На этом фоне наблюдается снижение гормональных влияний на плод. В результате этого снижается активность процессов липосинтеза и дети рождаются с типичными проявлениями ДФ, но с меньшей массой тела.

Таким образом, при формировании ДФ на фоне различных сочетаний клинических форм чаще всего удается выявить ведущее значение функциональной дезорганизации гормональных систем плода с преобладанием активности инсулярного аппарата.

Наряду с гормональными изменениями большую роль играет тканевая гипоксия. От того, какое из этих явлений преобладает, зависит степень выраженности диабетической макросомии [30, 111, 121, 122, 131, 133, 135].

Гестационный сахарный диабет – это нарушение толерантности к углеводам различной степени тяжести с началом, или первичным выявлением во время беременности. Развивается ГСД, по данным различных авторов, у 14 % беременных [12, 14, 15, 24, 111, 124]. Проявления и патогенез ГСД гетерогенны.

Беременность предъявляет повышенные требования к организму женщины для обеспечения развития плода и является «диабетогенным фактором». По литературным данным, у 50 % женщин репродуктивного возраста СД был впервые диагностирован во время беременности [4, 21, 22, 30, 31, 62, 106, 108, 124].

Как известно, физиологическая беременность характеризуется возрастанием потребности в инсулине и повышением активности β -клеток, а также инсулинорезистентностью. Гомеостаз глюкозы у беременных обеспечивается определенным соотношением между повышенной секрецией инсулина и сниженной чувствительностью к нему [4, 21, 22, 30, 31, 108, 137].

Снижение чувствительности к инсулину во время беременности объясняется различными причинами: снижением кровотока, уменьшением трансэндотелиального транспорта инсулина между капиллярами, пострецепторными нарушениями, влиянием плаценты. Как показали многочисленные исследования, у всех беременных в незначительной степени

снижена толерантность к глюкозе и только у некоторых из них развивается ГСД [4, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 44, 62, 95, 106, 124].

В настоящее время, диагноз ГСД ставится при повышении уровня гликемии натощак более чем 5,1 ммоль/л ($\geq 5,1$ ммоль/л), но менее 7,0 ммоль/л [12, 24, 25].

Усовершенствование критериев диагностики ГСД, достигнутое в последние годы, позволяет более точно верифицировать диагноз ГСД в отличие от манифестного СД, впервые возникшего во время беременности [12, 24, 25, 124].

Факторами риска возникновения ГСД считается: избыточный вес, СД 2 типа у близких родственников, ГСД в анамнезе, нарушенную толерантность к глюкозе, глюкозурию во время предшествующей или данной беременности, гидрамнион и крупный плод в анамнезе, повышенную прибавку массы тела при беременности [12, 24, 124].

Современными исследованиями последних лет показано, что некоторые «предиабетические» изменения в органах и тканях могут возникать за несколько лет до манифестации у больного СД. К таким явлениям относят изменения микроциркуляции, затрагивающие сосудистый гомеостаз β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Подобная микрососудистая перестройка, по данным ученых, способна приводить к ишемии β -клетки с последующим риском нарушения ее функции, то есть снижению продукции инсулина [121, 131, 133, 135].

Перечисленные «предиабетические» изменения имеют много общего с возникающими на макроскопическом уровне диабетическими ангиопатиями [133, 135].

Учитывая вышеизложенное, некоторые ученые рассматривают диабетические ангиопатии не как осложнение СД, а проявление болезни. В этой связи возникает вопрос относительно причинно-следственной связи между нарушением углеводного обмена и диабетической ангиопатией: по мнению ряда авторов, иницирующая роль в развитии заболевания может

принадлежать диабетическим повреждениям сосудов, а затем уже вторично, вследствие ишемии β -клетки приводить к развитию инсулиновой недостаточности [26, 92, 131, 133, 135]

По данным исследований последних лет не исключена генетическая природа диабетических ангиопатий [92, 133, 135].

Интересно, что более чем у 20% больных СД ангиопатии не обнаруживаются даже при чрезвычайно плохой компенсации метаболических нарушений. Эти больные по каким-то причинам невосприимчивы к токсическому воздействию гипергликемии.

В то же время, приблизительно у 5% больных диабетические ангиопатии развиваются даже при непродолжительном воздействии умеренной гипергликемии [92, 95, 106, 111, 121, 131, 133, 135].

Ведение беременности у пациенток с ГСД заслуживает особого внимания, поскольку, учитывая индивидуальные особенности беременной женщины, степень углеводных нарушений и/или диабетических осложнений при данном виде СД может быть различной.

1.2 Венозные тромбозмболические осложнения и беременность

Артериальные и венозные тромбозмболии являются одними из наиболее опасных для жизни осложнений различных заболеваний. Они продолжают оставаться в настоящее время и важнейшей причиной материнской заболеваемости смертности [5, 10, 11, 40, 42, 43, 109, 113, 114].

В экономически развитых странах, где за последние 30 лет удалось снизить материнскую смертность от геморрагии, эклампсии и сепсиса, тромбозмболия легочной артерии (ТЭЛА) стала одной из ведущих причин материнской смертности. ТЭЛА развивается в 0,1 случаях на 1000 беременных в возрасте до 35 лет и 0,4 на 1000 беременных старше 35 лет,

тромбоз глубоких вен (ТГВ) – в 0,304 и 0,72 случаях на 1000 соответственно [2, 3, 10, 17, 29, 40, 41, 42, 43, 51, 52, 98, 100].

По обобщенным данным мировой литературы, частота тромбоэмболических осложнений во время беременности колеблется в пределах 2-5 на 1000 родов. Суммарно риск развития ТГВ при беременности составляет от 0,05 до 1,8%. Даже физиологически протекающая беременность является состоянием, в 5-6 раз увеличивающим риск венозных тромбозов [8, 10, 17, 18, 28, 38, 40, 49, 50, 52, 54, 61, 66, 96, 98, 107].

Фактически, для беременности характерны все признаки триады Вирхова: гиперкоагуляция в результате повышения уровня факторов свертывания крови и подавления антикоагулянтных механизмов, венозный стаз вследствие гормональных и механических причин и повреждение сосудистой стенки [102, 107, 118, 125].

В течение беременности наблюдается перестройка системы гемостаза с развитием прокоагулянтного состояния, что является одной из причин повышенной склонности к тромбозам. С одной стороны, эволюционное значение этих изменений состоит в предотвращении чрезмерной кровопотери в родах, а с другой стороны может способствовать развитию тромботических осложнений [8, 10, 28, 38, 54, 66, 98, 102, 107, 125, 130].

Коагулопатические состояния, характеризующиеся наклонностью к развитию рецидивирующих тромбозов кровеносных сосудов различной локализации вследствие нарушений состава и свойств крови, получили название тромбофилии [10, 11, 19, 40, 41, 48, 59, 74, 103, 104, 105, 119, 120, 126].

Впервые термин «тромбофилия» был введен Egeberg в 1965 году для описания тенденции к венозным тромбозам, обусловленным дефицитом АТ III. Позже этот термин широко внедрился и стал объединять множество расстройств, сопровождающихся повышенной предрасположенностью к тромбозам, включая как наследственные, так и приобретенные.

За последнее время взгляды на патогенез тромбофилических состояний претерпели значительные изменения. Это связано с открытием новых форм генетически обусловленных и приобретенных дефектов гемостаза, предрасполагающих к тромбозам. Благодаря этим открытиям выяснилась роль тромбофилии не только в структуре тромбозов и тромбоэмболических осложнений, но и в патогенезе ряда заболеваний и патологических состояний, среди которых одно из первых мест занимают акушерские осложнения: привычная потеря плода, гестозы, плацентарная недостаточность (ПН), HELLP-синдром и др.

Различают две основные группы тромбофилии [1, 6, 11, 35, 41, 48, 50, 58, 61, 74, 75, 80, 82, 90, 96, 98, 99, 101, 115, 129]:

1. связанная преимущественно с изменениями реологических свойств и клеточного состава крови;
2. обусловленная первичными нарушениями в системе гемостаза.

В первой группе выделяют формы, связанные с избытком клеток крови и ее сгущением (полицитемия, эритроцитозы, тромбоцитемии и др.), с нарушениями формы и деформабельности эритроцитов (например, множественные тромбозы и инфаркты при серповидноклеточной анемии), с повышением вязкости плазмы (миеломная болезнь, болезнь Вальденстрема, криоглобулинемия и др.). Эта группа является предметом изучения гематологов.

Во второй группе выделяют формы:

а) связанные с повышением адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов (в том числе вследствие нарушения равновесия между стимуляторами и ингибиторами агрегации в плазме крови);

б) связанные с гиперпродукцией и гиперактивностью фактора Виллебранда;

в) связанные с дефицитом или аномалиями основных физиологических антикоагулянтов (антитромбина III, белков C и S), факторов свертывания крови, компонентов фибринолитической и калликреинкининовой системы

(нарушение образования протромбиназы, дефицит фактора XII, плазменного прекалликреина, высокомолекулярного кининогена, активатора плазминогена, ряд молекулярных аномалий фибриногена и др.);

г) связанные с образованием патологических антител, взаимодействующих с плазматической мембраной циркулирующих клеток крови и эндотелиоцитов и перестраивающих систему гемостаза в прокоагулянтную сторону.

Все эти нарушения могут быть как наследственными, т. е. генетически обусловленными, так и приобретенными (симптоматическими).

Активность тромбофилии, частота и тяжесть тромботических эпизодов зависят от степени нарушений в системе гемостаза, а также сопутствующих (фоновых) состояний и триггерных воздействий [2, 3, 16, 51, 53, 60, 63, 64, 65, 102, 104, 109, 116, 117, 136].

По данным мировой литературы, беременность, являясь фактором риска тромбозов, увеличивает опасность тромбоэмболических осложнений в 10 раз по сравнению с той же возрастной группой вне беременности [10, 17, 18, 28, 38, 40, 49, 50, 52, 61, 66, 96, 98, 107].

В течение беременности наблюдается постоянное увеличение прокоагулянтных факторов: фактора фон Виллебранда (vWF), факторов VIII, VII, V, X, XII. Прогрессивно увеличивается содержание фибриногена. Одновременно с увеличением уровня прокоагулянтов наблюдается снижение активности антикоагулянтной системы: развивается резистентность к антипротеину С (APC), на 40% снижается уровень протеина S.

Кроме того, при беременности происходит угнетение фибринолитической системы, что связано с постоянной продукцией PAI-2 и увеличением экспрессии PAI-1 на клетках эндотелия. Состояние гипофибринолиза усугубляется повышением уровня антиплазмина и тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза (ТАФИ). В течение беременности выявляется прогрессивное увеличение уровня продуктов

деградации фибрина, в частности D-димеров [9, 10, 17, 32, 36, 39, 42, 49, 50, 52, 54, 58, 64, 65, 68, 71, 72, 76, 77, 78, 86, 94, 99, 101, 107, 110, 113, 116, 118].

Тромбоцитарный гемостаз при физиологической беременности также претерпевает ряд изменений: количество тромбоцитов за время беременности в среднем уменьшается на 10% по сравнению с исходным. Кроме того, у 7% беременных отмечается тромбоцитопения менее $150 \times 10^9/\text{л}$ в сочетании с увеличением объема тромбоцитов, свидетельствующим об их ускоренном разрушении [9, 17, 40, 52, 54, 115].

Сопутствующая экстрагенитальная патология повышает риск возникновения тромбогенных осложнений во много раз [3, 8, 9, 11, 17, 62, 66, 72, 100, 105, 114, 123, 128, 132].

Так, по данным ряда исследований, для беременности, ассоциированной с СД, характерны изменения сосудистой стенки и концентрации ряда веществ в плазме крови, увеличивающие риск тромбообразования [9, 31, 66, 133].

В результате воздействия гипергликемии, окислительного стресса, гемодинамических, генетических факторов нарушается структура эндотелия. Возникающая в ответ на это эндотелиальная дисфункция является иницирующей в формировании протромботического состояния [66, 131, 133, 135].

У беременных с СД наблюдается снижение фибринолитической активности плазмы крови за счет нарушения равновесия между факторами активации и ингибирования фибринолиза; отмечаются изменения со стороны первичного звена системы гемостаза в виде повышения адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов за счет нарушения соотношения простагландин/тромбоксан [9, 31, 66, 133, 135].

Активация внутреннего каскада коагуляции у пациентов с СД, по данным ряда авторов, заключается в увеличении количества прокоагулянтов (фибриногена, фактора VIII, фактора VII, тромбина) и снижении концентрации антикоагулянтов (протеин С, антитромбин III) [133, 135].

Таким образом, на текущий процесс физиологической гиперкоагуляции беременных накладывается патологическая гиперкоагуляция, обусловленная эндокринопатией.

Компенсации гемостазиологических нарушений у беременных с СД отводится особое место в уменьшении частоты таких осложнений гестации как ПНБ, хроническая ПН с синдромом задержки роста плода и преэклампсия, что, в свою очередь, является основополагающим в уменьшении материнской и младенческой заболеваемости и смертности.

1.3 Генетические формы тромбофилии

Огромный прогресс в понимании причин и патогенетических механизмов возникновения тромботических осложнений был сделан благодаря открытию и изучению генетических форм тромбофилии.

История с расшифровкой молекулярно-генетических причин тромбофилии начинается с 1965 года, когда у 1-2% больных венозными тромбозами впервые были выявлены дефекты в гене АТ-III. После того, как в 70-80 гг. был расшифрован механизм участия протеинов С и S в регуляции процессов коагуляции, генетические исследования позволили обнаружить повреждения генов этих белков у 5-10% больных с семейными тромбозами [1, 10, 11, 18, 29, 33, 35, 37, 40, 41, 43, 45, 46, 47, 55, 96, 97, 105, 137].

Однако настоящий бум в исследовании молекулярных основ наследственной тромбофилии начался в 1993 году, когда при исследовании нескольких семей с тромбозами был выявлен генетически детерминированный феномен устойчивости к активированному протеину С, а в 1994 году был установлен и генетический дефект, приводящий к развитию резистентности к активированному протеину С (АПС) - точечная

мутация в гене FV. Мутантный вариант этого гена получил название «Лейден» [33, 35, 37, 40, 41, 45, 105].

Затем последовало выявление еще целого ряда мутаций, следствием которых являются нарушения свертывающей и противосвертывающей систем, приводящих к тромбофилии.

Современные исследования дают основания полагать, что наследственные формы тромбофилии могут приводить к таким серьезным осложнениям беременности, как привычное невынашивание с потерей плода на разных сроках, тяжелой преэклампсии, плацентарной недостаточности, внутриутробной задержке развития плода, отслойке или инфаркту плаценты [1, 5, 6, 18, 32, 35, 36, 67, 69, 72, 85, 89, 94, 96, 100, 102, 109, 113, 114, 125].

Резистентность к активированному протеину С (мутация в гене фактора V Лейден) встречается с частотой 2-5% в общей популяции и характеризуется замещением аминокислоты глутамина аргинином на 506 позиции фактора V [29, 40, 105, 109, 134]. Эта патология приводит к потере ингибирования формирования сгустков и повышению тромботического потенциала свертывающего каскада.

Даже при адекватном количестве и качестве протеина С, протеина S и АТ-III, антитромботический регуляторный комплекс становится неэффективным. Относительный риск тромбоза в присутствии фактора V Лейден меняется дозозависимо [40, 109, 134].

Гетерозиготные носители фактора V Лейден имеют десятикратное увеличение риска венозного тромбоза. Гомозиготное носительство увеличивает риск тромбоза в 91 раз [10, 11, 37, 40, 55, 134].

Второй по частоте встречаемости мутации, ассоциированной с тромбозами, в Европейской популяции является мутация G20210A в гене протромбина, которая локализована в 3'-концевой некодирующей части гена и не вызывает изменения фермента, но приводит к повышению его уровня в плазме крови. Полагают, что это обусловлено повышением стабильности его мРНК [37, 55, 87, 88, 97, 109, 134].

Мутация гена протромбина характеризуется заменой нуклеотида гуанина на нуклеотид аденин в позиции 20210. Уровень протромбина у носителей данной мутации может быть в полтора-два раза выше, чем в норме. Гетерозиготными носителями гена являются 2-3% представителей европейской расы. Риск возникновения венозных тромбозов и тромбоэмболий у носителей мутации G20210A в 2-4 раза выше, чем у лиц без мутации [87, 88, 90, 97, 105, 134].

Следующим характерным признаком большинства тромботических осложнений является снижение активности фибринолитической системы (ФА). В связи с этим, определение генетических детерминант фибринолитического потенциала является важным шагом при установлении молекулярных основ наследуемой тромбофилии.

Наиболее серьезным наследственным дефектом фибринолитической системы является дефект плазминогена, приводящий к снижению либо отсутствию способности образования активной формы – плазмина. Однако, дисплазминогемия встречается редко и ее скрининг с помощью молекулярных методов не является оправданным [1, 19, 29, 40, 41, 55, 105].

Наиболее же частой причиной уменьшения фибринолитического потенциала является недостаточно эффективная конвертация плазминогена в плазмин, обусловленная снижением активности тканевого (ТАП) или/и урокиназного (УАП) активаторов плазминогена. Последнее может быть связано как с наследственными факторами, так и с различными приобретенными состояниями, а чаще всего, обусловлено взаимодействием этих двух составляющих [29, 33, 35, 41, 47, 55, 109].

В последнее время большое внимание уделяется роли ингибитора активатора плазминогена I типа (РАI-1) в снижении фибринолитического потенциала у больных тромбозами. В плазме основная часть этого ингибитора находится в активной форме, которая имеет высокое сродство и к ТАП, и к УАП. Показано, что повышение уровня РАI-1 не только является

частым наблюдением при тромбозах, но также имеет в ряде случаев прогностическое значение [29, 37, 41, 47, 55, 64, 119].

В настоящее время варианты полиморфизма гена PAI-1, а точнее специфические аллели, связывают с повышением концентрации PAI-1 в плазме [37, 40, 41, 47, 55, 64, 119].

К специфическим аллелям относится, в том числе, и единичная нуклеотидная замена или делеция (полиморфизм 4G/5G) в промоторном участке гена. При гомозиготном носительстве 4G аллеля отмечается более высокая активность PAI-1, чем при гетерозиготном [37, 40, 41, 46, 55, 64, 119].

Другим важным фактором повышенного риска тромбоза являются фибринопатии, или наследственные дисфибриногенемии – генетические нарушения строения молекулы фибриногена, наследуемые в основном по аутосомно-доминантному механизму. Гиперфибриногенемия является доказанным фактором риска венозного тромбоза (ВТЭ). Риск ВТЭ возрастает в 4,3 раза при наличии уровня фибриногена более 5 г/л [37, 47, 55, 90, 105]. Генетические факторы обуславливают колебание уровня фибриногена в плазме на 50% [37, 41, 48, 55, 74, 96].

Последовательности трех полипептидных цепей фибриногена (α , β и γ) закодированы в трех различных генах, расположенных на длинном плече хромосомы 14. Обнаружены несколько вариантов полиморфизма гена, которые в сумме ответственны за колебания уровня фибриногена в пределах 34% [48, 55, 56, 72].

Одним из наиболее изученных вариантов полиморфизма гена фибриногена является G(-455)A, расположенный в области промотора β -цепи. Полиморфизм G(-455)A ассоциируется с повышением уровня фибриногена и увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний, особенно при наличии дополнительных факторов риска [37, 41, 47, 48, 55].

Важной составляющей в понимании патогенетических механизмов формирования патологии системы гемостаза является изучение генетически обусловленных дефектов тромбоцитарного звена.

Синдром липких тромбоцитов представляет собой дисфункцию тромбоцитов, сопровождающуюся артериальными и венозными тромбозами и наследуемую по аутосомно-доминантному типу.

Этот синдром был открыт E. F. Mammen в 1982 году у 24-летней женщины с острым инфарктом миокарда, возникшим на 28 неделе беременности [56]. При выяснении семейного анамнеза, было установлено, что мать пациентки также перенесла инфаркт миокарда во время беременности, а брат пациентки страдал стенокардией в отсутствие атеросклеротического повреждения коронарных артерий.

В последние годы, в связи с успехами в понимании роли тромбоцитарных рецепторов в процессах тромбообразования, были изучены генетические формы полиморфизма тромбоцитарных гликопротеинов в качестве причины повышенной склонности к тромбозам..

Гликопротеин IIb/IIIa (интегрин α IIb β 2, CD41/CD61) – наиболее обильно «покрывающий» поверхность тромбоцита рецептор. Связывание фибриногена и vWF с конформационно активным гликопротеином IIb/IIIa необходимо для стабильной адгезии тромбоцитов к субэндотелию сосуда в условиях кровотока, а также для когезии связанных с субэндотелием тромбоцитов с другими тромбоцитами и для роста тромба [11, 19, 48, 50, 90, 99, 115]. Важная роль рецептора IIb/IIIa в патогенезе артериальных тромбозов была подтверждена эффектами антитромбоцитарных препаратов – антагонистов рецепторов IIb/IIIa. Применение данных препаратов демонстрировало снижение заболеваемости и смертности у пациентов с острым коронарным синдромом [45, 74, 75, 123, 128, 130].

Каждая из субъединиц IIb/IIIa содержит тот или иной диморфизм аминокислот. Субъединица IIIa может содержать две изоформы: PLA1 (HPA-1a) и PLA2 (HPA-1b). Диморфизм PLA1/ PLA2 ведет к замене нуклеотида Т

на С в позиции 1565 в экзоне 2, что, в свою очередь, приводит к замене аминокислоты Leu33 на Pro33. Частота аллеля Pro33 составляет около 15 % [29, 33, 37].

Гликопротеин Ia/IIa ($\alpha 2\beta 1$ -интегрин, VLA-2, CD49b/CD29) опосредует бивалентную катион-зависимую адгезию тромбоцитов к коллагену и участвует в активации и стабильной адгезии тромбоцитов к экспонированному субэндотелию сосудов. Описано несколько единичных нуклеотидных полиморфизмов GPIa-субъединицы ($\alpha 2$ -интегрин): С807Т полиморфизм (кодон для Phe 224) без замены аминокислотной последовательности, который часто ассоциируется с другим полиморфизмом – G873A (кодон для Trp246), а также с рядом других полиморфизмов. Частота встречаемости аллеля 807 Т в некоторых странах достигает 35 %. Наличие в генотипе аллеля 807Т может ассоциироваться с повышением риска артериальных тромботических заболеваний в молодом возрасте и является генетическим маркером предрасположенности к ним, а также и к микрососудистым осложнениям у больных СД [29, 33, 37, 96, 97].

Следует отметить, что хотя концентрация рецепторов GPIa/GPIIa на поверхности тромбоцита невелика, но она может сильно варьировать у здоровых людей, достигая разницы в 5-10 раз [33, 37].

Современные исследования дают основания полагать, что наследственные формы тромбофилии могут приводить к таким серьезным осложнениям беременности, как привычное невынашивание с потерей плода на разных сроках, тяжелым гестозам, плацентарной недостаточности, внутриутробной задержке развития плода, отслойке или инфаркту плаценты.

Среди женщин с привычным невынашиванием, фактор V Лейден имеет вклад в неблагоприятные исходы беременности прежде всего в группе пациенток, имеющих выкидыши во втором триместре. У носителей имеющих 2 и более выкидыша, фактор V Лейден встречается в 2,5 раза чаще, чем в контроле [1, 3, 10, 18, 29, 32, 33, 35, 109, 113, 114].

Фолатный цикл представляет собой сложный каскадный процесс, контролируемый ферментами, которые в качестве коферментов используют производные фолиевой кислоты.

После всасывания богатой фолатами пищи (фолат-моноголутамат), образуется соединение тетрагидрофолат (ТНФ), обладающее биологической активностью. Далее происходит метилирование фолатов, после чего они поступают в кровь в виде 5-метилтетрагидрофолата (5-СН₃-ТНФ). Внутри клетки 5-метилтетрагидрофолат служит донором метильных групп и основным источником тетрагидрофолата. Последний выступает в качестве акцептора большого количества моноуглеродных фрагментов, превращаясь в различные виды фолатов (например, в 5,10-метилентетрагидрофолат и др.), служащих коферментами в огромном количестве внутриклеточных реакций, в частности, в процессах синтеза пуринов и тимина [8, 10, 20, 29, 55, 57, 97, 112].

Одной из реакций, требующих присутствия 5,10-метилентетрагидрофолата и 5-метилтетрагидрофолата, является синтез метионина из гомоцистеина (путь реметилирования в обмене гомоцистеина).

Реметилирование гомоцистеина в метионин катализирует цитоплазматический фермент метионин-синтаза (MTR). Для работы фермента необходим метилкобаламин – производное витамина В₁₂. Метионин-синтаза обеспечивает преобразование гомоцистеина в метионин посредством реакции, в которой метилкобаламин выступает в качестве промежуточного переносчика метильной группы. При этом происходит окисление кобаламина и фермент MTR переходит в неактивное состояние. Восстановление фермента возможно в ходе реакции метилирования при участии фермента метионин-синтазы-редуктазы (MTRR). Донором метильной группы является активированная форма метионина – S-аденозилметионин [20, 55, 84, 112].

Ключевую роль в синтезе метионина из гомоцистеина играет фермент 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR), который восстанавливает

5,10-метилентетрагидрофолат до 5-метилтетрагидрофолата, являющегося источником метильной группы, необходимой для реметилирования гомоцистеина. Гомоцистеин обладает выраженным токсическим действием, механизм которого связан с нарушением эндотелиальной функции. Повышение уровня гомоцистеина в крови (гипергомоцистеинемия) имеет выраженный атерогенный и тромбофилический эффект. Данные соединения способствуют повреждению эндотелиальных клеток, что приводит к активации внутрисосудистого свертывания крови и атерогенезу. Таким образом, основным из эффектов воздействия на организм повышенной концентрации гомоцистеина является возникновение хронической эндотелиальной дисфункции. Частота гипергомоцистеинемии в популяции составляет около 5 % [20, 33, 37, 55, 57, 84, 112].

В структуре причин возникновения гипергомоцистеинемии определенная роль отводится алиментарным механизмам – недостаток поступления в организм фолатов с пищей. Однако, учитывая данные последних мировых исследований, на сегодняшний день, одной из важнейших причин гипергомоцистеинемии является генетически обусловленная ферментопатия ключевых белков фолатного обмена [57, 84, 112].

Ключевым ферментом фолатного цикла является МТНFR. Ген МТНFR локализуется на коротком плече хромосомы 1 (1.p36.3) и состоит из 11 экзонов. Существует ряд аллельных вариантов этого гена, вызывающих тяжелую недостаточность фермента. Практическое значение имеют два полиморфизма: С677Т в экзоне 4 и А1298С в экзоне 7. Миссенс-мутация (С677Т) связана с замещением цитозина на тимин в положении 677, что приводит к замене аланина на валин (pAla222Val) в каталитическом домене белка-фермента. У гомозигот по полиморфному аллелю активность фермента *in vitro* снижена на 70%, у гетерозигот – на 35% [10, 20, 55, 57, 84, 87, 105, 112].

Вторым распространенным полиморфизмом в этом гене является транзигция A1298C, приводящая к замене глутаминовой кислоты на аланин в регуляторном домене фермента (p.Glu429Ala). Аллель 1298C также снижает активность фермента, хотя и не в столь значительной степени как аллель 677T. У индивидуумов, являющихся компаунд-гетерозиготами по аллелям 677T и 1298C (генотип 677CT/1298AC), по данным ряда авторов, выявлено снижение активности фермента на 40-50%, вследствие чего биохимический профиль у таких больных соответствует биохимическому профилю гомозиготных носителей аллеля 677T [20, 55, 84, 105, 112].

Фермент MTRR участвует в восстановлении активности MTR. Ген MTRR картирован в 5 хромосоме в локусе 5p15.3-p.15.2. Полиморфизм A66G гена MTRR в 4 раза снижает активность фермента [47, 50, 51, 53]. Данный полиморфизм очень распространен в популяции: частота гетерозиготных носителей аллеля 66G составляет около 45-50%, а гомозиготных – около 25% [20, 105, 112].

Полиморфные варианты генов фолатного обмена, обуславливая различную функциональную значимость кодируемых белков-ферментов, влияют на широкий спектр биохимических преобразований в ходе фолатного цикла, и могут рассматриваться как фактор риска различных заболеваний.

Так, описана взаимосвязь полиморфизма C677T с артериальными и венозными тромбозами, риск которых особенно возрастает у гомозигот по мутантному аллелю. Было выявлено, что генотип MTHFR 677 T/T в сочетании с низким потреблением фолатов с пищей, может выступать как потенциальный фактор риска развития неопластических процессов [1, 10, 20, 29, 33, 37, 55, 57, 84, 97, 105, 112].

Интересно, что генотип MTHFR 1298 C/C влияет на процессы метилирования вне зависимости от сопутствующего снижения фолата.

Особое место занимает выявление взаимосвязи низкофункциональных аллелей генов фолатного обмена с формированием акушерско-гинекологических осложнений: бесплодием, привычным невынашиванием

беременности (ПНБ), формированию преэклампсии и фетоплацентарной недостаточности, формированию врожденных пороков развития у плода.

Эндотелиальная дисфункция, возникающая при гипергомоцистеинемии, сопровождаемая развитием атероза сосудов, десинхронизацией процессов фибринолиза, фибринообразования и вазоконстрикцией, может способствовать нарушению nidации плодного яйца, инвазии трофобласта, что ведет к возникновению акушерской патологии.

По данным авторов, не исключена роль полиморфизмов C677T и MTRR A66G в развитии ПНБ [1, 18, 20, 29, 33, 67, 72, 105, 109, 114, 125].

В литературе высказывается предположение, что наличие низкофункциональных аллелей генов фолатного обмена, в следствие изменения профиля метилирования ДНК в клетке, может приводить к нарушению расхождения хромосом в процессе формирования гамет и возникновению поли- и анеуплоидии у плода. Дефицит метильных групп в быстроделющихся клетках эмбриона приводит к повышенному включению уридилового нуклеотида вместо тимидилового в синтезируемую цепь ДНК. В результате образуется аномально легко фрагментируемая ДНК, синтез которой резко замедляется, что ведет к нарушению клеточного цикла быстро делющихся клеток плода и, как следствие, к запуску механизма апоптоза [18, 67, 69, 73, 76, 77, 114, 125].

В работах, выполненных на абортивном материале, было показано значительное повышение риска- ПНБ (в 14 раз) при наличии у эмбриона аллелей гена MTHFR 677T и/или 1298C в гомо- или гетерозиготном состоянии [18, 67, 69, 76, 77, 109, 114, 125].

Т. С. Бескорвайной (2005 г.) определены частоты аллелей генов фолатного обмена в супружеских парах с ПНБ в Московской популяции. Показано влияние полиморфных вариантов MTHFR 677T и MTRR 66G на развитие самопроизвольного прерывания беременности, причем, по мнению

автора, наибольший негативный эффект дает сочетание низкофункциональных аллелей в нескольких генах фолатного обмена.

Установлено, что множественные наследуемые тромбофилии часто взаимодействуют на месте материнско-плодового соприкосновения [1, 3, 6, 20, 29, 33, 35, 46, 56, 109, 114, 125].

В соответствии с Менделевским типом наследования, плод унаследует один из материнских аллелей каждого гена белков свертывающего каскада.

Хронологически, артериальное снабжение плода устанавливается, когда спиральные артерии матери проникают в интервиллезные пространства, с образованием материнского и плодового кровоснабжения плаценты на 3-4 неделе после зачатия [18, 32, 67, 73, 77].

Гистологически, данные об ишемии плаценты могут быть найдены как на материнской, так и на плодовой стороне. Неизвестно, является ли риск патологии плаценты более высоким в присутствии материнской или плодовой тромбофилии, по отдельности или в сочетании. Начальные исследования фактора V Лейден при самопроизвольных выкидышах, предполагают некоторый сдвиг в сторону повышенного наследования у плода материнского полиморфизма, что говорит о роли плода в общем риске тромбоза.

Таким образом, перспективы поиска различных влияний генетических полиморфизмов на патологию репродукции многогранны и требуют дальнейшего изучения и уточнения.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Категория:

В исследование были включены 111 пациенток в III триместре беременности, страдающие различными типами СД, их новорожденные и 50 последов.

Исходно все пациентки были разделены на 2 группы, в зависимости от типа СД (рисунок 2.1):

Группа 1 (n=41), пациентки с СД 1 типа

Группа 2 (n=70), пациентки с ГСД.

В последующем, в ходе исследования, деление на группы производилось в зависимости от перинатальных исходов:

Основная группа (n=71) - пациентки, страдающие ГСД (n=31) и СД 1 типа (n=40), у новорожденных которых были диагностированы тяжелые и среднетяжелые формы церебральной ишемии в раннем неонатальном периоде.

Группа сравнения (n=40) – пациентки, страдающие СД 1 типа (n=1) и ГСД (n=39) с благоприятными перинатальными исходами: отсутствие церебральной ишемии у их новорожденных.

Критерии включения пациенток в исследование:

- ГСД и СД 1 типа в III триместре беременности.

Критерии исключения:

- СД 2 типа (ввиду малой численности пациенток репродуктивного возраста, страдающих этим типом СД)

- тяжелая экстрагенитальная патология в стадии декомпенсации
- многоплодная беременность
- пренатально диагностированные пороки развития плода
- родовой травматизм
- отказ от обследования и лечения

Методология исследования: продольное когортное проспективное сравнительное исследование.



Рисунок 2.1 - Дизайн исследования

2.2 Клиническая характеристика анализируемых групп больных

При анализе соматического статуса пациенток исследуемых групп статистически значимых различий в частоте встречаемости хронических форм заболеваний внутренних органов у беременных с различными типами СД выявлено не было ($p>0,05$), (таблица 2.1).

Таблица 2.1 - Структура возрастной патологии и соматический статус у пациенток с различными типами СД

Особенности анамнеза	Группа 1 (СД 1 типа) n=41	Группа 2 (ГСД) n=70
Средний возраст, лет	25,9±1,42*	31,8±1,32
Заболевания ЖКТ, %	26,8	24,3
Заболевания почек, %	24,4	27,1
Заболевания ССС, %	17,1	12,9
Неспецифические заболевания легких, %	7,3	4,3
Сопутствующая эндокринная патология, %	29,3	30

Примечание:

* различия статистически значимы, $p<0,05$

Заболевания ЖКТ у пациенток с СД 1 типа встречались в 26,8% случаев, против 24,3% у пациенток с ГСД ($p>0,05$).

Хронические заболевания почек у пациенток с СД 1 типа встречались в 24,4% случаев, против 27,1% у пациенток с ГСД ($p>0,05$).

Заболевания ССС были выявлены у 17,1% пациенток с СД 1 типа и 12,9% пациенток с ГСД ($p>0,05$).

Хронические неспецифические заболевания легких были выявлены у 7,3% пациенток с СД 1 типа и 4,3% пациенток с ГСД ($p>0,05$).

Сопутствующая эндокринная патология в виде гипотиреоза, диффузного токсического зоба или АИТа была диагностирована у 29,3% пациенток с СД 1 типа и 30% пациенток с ГСД ($p>0,05$).

Статистически значимые различия были выявлены в средних возрастных показателях пациенток с различными типами СД: средний возраст беременных с СД 1 типа составлял $25,9\pm 1,42$ лет против $31,8\pm 1,32$ лет беременных с ГСД ($p<0,05$).

При анализе паритета у пациенток с различными типами СД статистически значимые различия были обнаружены в структуре первородящих и повторнородящих женщин: так, пациентки с СД 1 типа в 61% случаев были первородящими против 17,1% пациенток с ГСД ($p<0,05$); повторнородящие женщины составили 39% случаев пациенток с СД 1 типа и 82,9% пациенток с ГСД ($p<0,05$) (таблица 2.2)

Таблица 2.2 - Структура акушерского анамнеза у пациенток с различными типами СД

Особенности анамнеза	Группа 1 (СД 1) n=41	Группа 2 (ГСД) n=70
Первородящие,%	61*	17,1
Повторнородящие,%	39*	82,9
Привычное невынашивание, %	9,8	11,4
Несостоявшийся выкидыш, %	7,3	10
Самопроизвольный выкидыш,%	12,2	14,3
Аntenатальная гибель плода,%	2,4	2,9
Преждевременные роды, %	9,8	11,4

Примечание:

* различия статистически значимы, $p<0,05$

По остальным параметрам акушерского анамнеза пациентки исследуемых групп были сравнимы.

Частота встречаемости привычного невынашивания составила 9,8% в группе пациенток с СД 1 типа и 11,4% в группе пациенток с ГСД ($p>0,05$).

Несостоявшийся выкидыш был в анамнезе у 7,3% пациенток с СД 1 типа и 10% пациенток с ГСД ($p>0,05$).

Самопроизвольный выкидыш в анамнезе наблюдался у 12,2% пациенток с СД 1 типа против 14,3% пациенток с ГСД ($p>0,05$).

Аntenатальная гибель плода в анамнезе зафиксирована у 2,4% пациенток с СД 1 типа и у 2,9% пациенток с ГСД ($p>0,05$).

Преждевременные роды в анамнезе были зарегистрированы у 9,8% пациенток с СД 1 типа и 11,4% пациенток с ГСД ($p>0,05$).

Таким образом, анализ соматического и акушерского анамнеза у пациенток с различными типами СД показал, что статистически значимые различия были выявлены лишь в возрастных характеристиках пациенток исследуемых групп – средний возраст пациенток с СД 1 типа был меньше ($25,9\pm 1,42$ лет), чем пациенток с ГСД ($31,8\pm 1,32$ лет). При исследовании паритета беременных было выявлено, что пациентки с СД 1 типа в 60,1% случаев были первородящими против 17,1% пациенток с ГСД ($p<0,05$).

По остальным характеристикам группы были сравнимы.

При исследовании соматического статуса в группах пациенток в зависимости от развития перинатальной ишемии новорожденных (Основная группа и Группа сравнения) было выявлено, что средний возраст беременных по группам сопоставим, и составляет $28 \pm 1,4$ лет и $30,0 \pm 2,5$ лет соответственно ($p>0,05$) (таблица 2.3).

Анализ соматического анамнеза обследуемого контингента показал, что хронические заболевания внутренних органов у пациенток обеих исследуемых групп встречались с одинаковой частотой, за исключением СД 1 типа, частота встречаемости которого в основной группе составляла 54,9% против 2,5% в группе сравнения ($p<0,05$).

Заболевания ЖКТ были зафиксированы у 21,1% пациенток Основной группы против 27,5% Группы сравнения ($p>0,05$).

Сопутствующая эндокринная патология, в виде диффузного эндемического зоба, аутоиммунного тиреоидита или гипотиреоза была зафиксирована у 28,2% пациенток Основной группы и 27,5% пациенток Группы сравнения ($p>0,05$).

Таблица 2.3 - Возрастная категория и структура сопутствующей соматической патологии у пациенток исследуемых групп

Особенности анамнеза	Основная группа (n=71)	Группа сравнения (n=40)
Средний возраст (лет)	27,6 ± 1,8	26,4 ± 2,3
Заболевания ЖКТ	21,1%	27,5%
Сопутствующая эндокринная патология	28,2%	27,5%
Заболевания мочевыводящей системы	14,1%	15%
Неспецифические заболевания легких	7,04%	2,5%
СД 1 типа	54,9%*	2,5%

Примечание:

* различия статистически значимы, $p<0,05$

Заболевания мочевыводящей системы встречались с одинаковой частотой у пациенток Основной группы и Группы сравнения: 14,1% и 15% соответственно ($p>0,05$).

Неспецифическая патология органов дыхания была выявлена у 7,04% пациенток Основной группы против 2,5% пациенток Группы сравнения ($p>0,05$).

Достоверные различия по группам были зафиксированы в частоте встречаемости СД 1 типа: у пациенток Основной группы СД 1 типа встречался в 54,9% случаев, против 2,5% пациенток Группы сравнения ($p<0,05$).

При анализе акушерского анамнеза в исследуемых группах значимые различия были выявлены в количестве первородящих и повторнородящих женщин: в Основной группе чаще встречались первородящие пациентки – 57,7% против 37,5% Группы сравнения; количество повторнородящих пациенток в Основной группе составляло 42,3% и 62,5% в Группе сравнения ($p>0,05$), (таблица 2.4).

Статистически значимых различий в количестве пациенток с привычным невынашиванием в анамнезе в исследуемых группах найдено не было – 11,3% случаев в основной группе и 12,5% в группе сравнения ($p>0,05$).

Несостоявшийся выкидыш в анамнезе с одинаковой частотой встречался в обеих исследуемых группах, что составляло 9,9% и 10% соответственно ($p>0,05$).

Самопроизвольный выкидыш в анамнезе был зафиксирован у 21,1% пациенток Основной группы, и 20% пациенток Группы сравнения ($p>0,05$).

Таблица 2.4 - Характеристика акушерского анамнеза у обследованного контингента по группам

Особенности анамнеза	Основная группа (n=71)	Группа сравнения (n=40)
Первородящие	57,7%	37,5%
Повторнородящие	42,3%	62,5%
Привычное невынашивание	11,3%	12,5%
Регрессирующая беременность	9,9%	10%
Самопроизвольный выкидыш	21,1%	20%
Аntenатальная гибель плода	4,2%	2,5%
Преждевременные роды	12,7%	15%

Аntenатальная гибель плода в анамнезе наблюдалась у 4,2% пациенток Основной группы и 2,5% пациенток Группы сравнения ($p>0,05$).

Преждевременные роды в анамнезе были зафиксированы у 12,7% пациенток Основной группы против 15% - Группы сравнения ($p>0,05$).

Таким образом, при анализе данных акушерского и соматического анамнеза у пациенток в группах с перинатальной ишемией и без нее статистически значимые различия наблюдались лишь в количестве пациенток с СД 1 типа, которые чаще встречались в основной группе (54,9%), против 2,5% пациенток группы сравнения ($p < 0,05$). В основной группе большинство пациенток (57,7) были первородящими, а в группе сравнения – повторнородящими (62,5%).

По остальным характеристикам группы были сравнимы.

2.3 Методы исследования

Выбор использованных в работе методов исследования определялся в соответствии с отраслевыми стандартами объемов обследования в акушерстве, рекомендациями по лабораторной диагностике системы гемостаза, молекулярно-генетическими и статистическими исследованиями.

2.3.1 Биохимическое исследование крови

Биохимическое исследование сыворотки венозной крови проводилось на биохимическом автоматическом анализаторе «Sapphire 400» (Япония) с помощью унифицированных тест-систем производства Cormay (Польша), Axis (Великобритания).

Биохимические методы исследования включали оценку состояния углеводного обмена – уровень гликемии натощак $\geq 5,1$ ммоль/л или проведение перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ): уровень

гликемии через 1 час в ходе ПГТТ $>10,0$ ммоль/л или через 2 часа $\geq 8,5$ ммоль/л.

2.3.2 Молекулярно-генетические методы исследования

Исследование полиморфизма генов, ассоциированных с риском развития тромбофилии, проводилось методом полимеразноцепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием детектирующего амплификатора ДТ-96 с автоматическим программным обеспечением (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия, регистрационное удостоверение № ФСР 2007/01250).

Образцы ДНК получали из буккального эпителия, используя наборы реагентов и протоколы для выделения ДНК «Проба РАПИД-ГЕНЕТИКА» или «Проба ГС-ГЕНЕТИКА» (ООО «НПО ДНК-технология», Россия). Для оценки количества выделенной ДНК использовался набор реагентов для контроля забора материала методом ПЦР (ООО «НПО ДНК-технология», Россия).

На полученных образцах проводили полимеразноцепную реакцию в режиме «реального времени» с использованием комплектов реагентов и протокола для определения генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбофилии.

Регистрация и учет результатов проводился автоматическим программным обеспечением для детектирующего амплификатора ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-технология», Россия).

Генотипирование проводилось по следующим факторам:

1. Система факторов свертывания крови:

F5 (фактор V) – полиморфизм 1691G>A (R506Q –Leiden).

F2 (протромбин, фактор II) - полиморфизм 20210G>A.

FGB (фибриноген, фактор I) - полиморфизм 455 G>A.

2. Система фибринолиза:

PAI-I (ингибитор активатора тканевого плазминогена 1 типа) – полиморфизм 5G>4G.

3. Система гликопротеинов тромбоцитарных рецепторов:

ITGA2 - (тромбоцитарный рецептор к колагену – α -2 интегрин) - полиморфизм 807 C>T;

ITGB3 (GPIIIa) (рецептор тромбоцитарного гликопротеина IIIa) – полиморфизм A1/A2 (1565T>C).

4. Система метаболизма фолиевой кислоты:

MTR (2756 A>G) ген метионин-синтазы,

MTRR (66 A>G) ген метионин синтазы-редуктазы,

MTHFR (677C>T) ген метилентетрагидрофолатредуктазы,

MTHFR (1298 A>C) ген метилентетрагидрофолатредуктазы.

2.3.3 Исследование системы гемостаза

Лабораторная диагностика системы гемостаза осуществлялась на коагулографе серии Helena, модель Helena AC-4 (HELENA BioSciences Europe, Великобритания) использовались реагенты и расходные материалы к коагулографу серии Helena (HELENA BioSciences Europe, Великобритания) и тромбоэластографу TEG, рег. номер ФС№2006/2518, США, расходные материалы для TEG ФС№2006/2519, США.

Для оценки состояния плазменного звена гемостаза определялось активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), фибринолитическая активность по скорости лизиса эуглобулинов плазмы (ФА), уровень фибриногена (ФГ), международное нормализованное отношение (МНО), признаки тромбинемии – растворимые комплексы фибрин-мономеров (РФМК).

Для более детальной оценки состояния системы гемостаза применялась тромбоэластография.

При тромбоэластографии определялись: время реакции (**R**); время образования сгустка (**K**); максимальная амплитуда (**МА**), определяющая плотность сгустка; угол **α** , отображающий скорость роста фибриновой сети и её структурообразование; максимальная эластичность сгустка **E**, рассчитываемая по формуле: $100 \times \text{МА} / 100 - \text{МА}$, коагуляционный индекс **СI**, являющийся интегральным показателем коагуляции и **LY30**, характеризующий процесс растворения (лизиса) сгустка.

2.3.4 Методы оценки состояния фетоплацентарного комплекса

Биофизический профиль внутриутробного плода и состояние кровообращения в системе мать-плацента-плод оценивались при помощи ультразвукового исследования (УЗИ) с доплерометрией на аппарате ультразвуковом медицинском диагностическом «ACUSON Antares premium edition» с принадлежностями (SIEMENS Medical Solutions USA, Inc., США, ФС № 2005/1704).

Оценка состояния сердечной деятельности плода (кардиотокография) проводилась на аппарате Sonicaid Team Care/Trend. Оценивались: частота базального ритма, наличие акцелераций или эпизода LTV (вариабельность более 10 перцентиля нормативных значений для данного срока беременности), отсутствие децелераций более 20 уд/мин, stv более 5 м/сек, количество шевелений плода более 20 в час, что соответствовало критериям Доуза-Редмана.

2.3.5 Оценка состояния новорожденного

Характеристика состояния новорожденного включала оценку по шкале Апгар на момент рождения, определение весо-ростовых параметров, комплексное клинико-лабораторное обследование с проведением нейросонографии на 3-5 сутки на УЗ-аппарате Philips HD-15, датчики L 5-10 и C 3-6.

2.3.6 Морфологическое исследование плацент

Морфологическое исследование и описание плацент имело в основе «Медико-технологический стандарт морфологического исследования последа в родовспомогательном учреждении V уровня – перинатальный центр», разработанный и применяемый в Отделении патоморфологии и цитодиагностики ФГУ УНИИОММ.

При макроскопическом исследовании последов осуществлялась органомерия и давалось описание последа как в целом, так и его компонентов: материнской поверхности, оболочек, пуповины, учитывая ее место отхождения. Характеризовалось состояние тканей на параллельных разрезах.

После гистологической проводки производилось микроскопическое исследование взятых образцов тканей. Оценивалось соответствие структурных компонентов плаценты сроку гестации, уточнялись морфологические признаки, характеризующие как наличие плацентарной недостаточности, так и степень ее выраженности. Устанавливались особенности компенсаторно-приспособительных реакций со стороны материнского и плодового русла кровообращения.

2.3.7 Методы статистической обработки данных

Данные об общем количестве выполненных исследований приведены в таблице (таблица 2.5).

В процессе исследований были использованы статистические методы для оценки средних значений и стандартных ошибок.

Таблица 2.5 - Общее количество выполненных исследований

Вид исследования	Количество исследований
Общеклинические (ОАК, ОАМ, анализы мазка)	999
Биохимические	333
Пероральный глюкозотолерантный тест	70
Исследование плазменного звена гемостаза (клоттинговые тесты)	333
Тромбоэластографическое исследование	333
Генетические полиморфизмы, ассоциированные с риском развития тромбофилии	1110
УЗИ с доплерометрией	333
Кардиотокография	111
НСГ новорожденных	111
Морфологическое исследование плацент	50
Всего исследований	3783

Использовался t- критерий Стьюдента для сравнения групп и определения числовых признаков (параметров), значимо ($p < 0,05$) отличающихся в сравниваемых группах, непараметрический критерий Манна-Уитни для оценки уровня отличий в сравниваемых группах числовых данных с распределением, отличным от нормального, критерий хи-квадрат для дихотомических признаков (типа «да-нет»).

Использовались методы корреляционного анализа, дискриминантного анализа (распознавания образов) для получения обобщенных (по совокупности признаков) параметров состояния здоровья.

Дискриминантный анализ использовался для принятия решения о том, по каким переменным (признакам, показателям) можно различить (дискриминировать) две или более возникающие совокупности (группы) [62]. В процессе дискриминантного анализа определялись коэффициенты решающего правила классификации (или прогноза состояния), сравнительная информативность каждого признака и вероятность правильной классификации (правильного прогноза) по совокупности признаков.

Для получения оценок использовался пакет прикладных программ Statistica.6.0.

ГЛАВА 3

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ НОВОРОЖДЕННЫХ У ПАЦИЕНТОК С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Настоящая глава посвящена изучению особенностей течения беременности и перинатальных исходов у пациенток с различными типами СД и поиску этиопатогенетических аспектов формирования патологии перинатального периода у данного контингента больных.

3.1 Особенности течения беременности у пациенток с различными типами сахарного диабета

При анализе течения беременности у пациенток исследуемых групп статистически значимые различия были выявлены в средних значениях гликемии натощак: $5,82 \pm 0,6$ ммоль/л у пациенток с СД 1 типа (Группа 1), против $4,66 \pm 0,28$ ммоль/л у пациенток с ГСД (Группа 2) – ($p < 0,05$) (таблица 3.1).

Компенсированное состояние углеводного обмена достоверно реже наблюдалось у пациенток с СД 1 типа (34,1%) по сравнению с пациентками с ГСД (78,6%), $p < 0,05$.

Декомпенсированное состояние углеводного обмена у пациенток обеих исследуемых групп встречалось редко, достоверно не различалось и составляло 7,3 % и 4,3% соответственно ($p > 0,05$).

Диабетические ангиопатии у беременных с СД 1 типа наблюдались в 90,2% случаев, что значительно превышало частоту этого осложнения у пациенток с ГСД (2,9%), $p < 0,001$. Частота встречаемости умеренной преэклампсии у пациенток исследуемых групп статистически не различалась и составляла 17,1% и 21,4% соответственно ($p > 0,05$).

Частота многоводия была значительно выше у беременных с СД 1 типа, составляла 51,2%, против 17,1% у беременных с ГСД ($p < 0,05$).

Обращает на себя внимание тот факт, что, несмотря на более выраженные нарушения углеводного обмена у пациенток с СД 1 типа, по сравнению с пациентками с ГСД, субкомпенсированные формы хронической ПН в виде ЗРП и/или НМПК I-II степени в Группе 1 (СД 1 типа) встречались значительно реже, чем у пациенток Группы 2 (ГСД) – 12,2% случаев против 25,7 % случаев соответственно ($p < 0,05$).

Таблица 3.1 - Течение беременности у пациенток с различными типами СД

Исследуемый параметр	Группа 1(СД 1 типа) n=41	Группа 2 (ГСД) n=70
Средние значения гликемии, моль/л	5,82±0,6*	4,66±0,28
Компенсация СД, %	34,1*	78,6
Субкомпенсация СД, %	58,6*	17,1
Декомпенсация СД, %	7,3	4,3
Ангиопатии, %	90,2**	2,9
Преэклампсия умеренная, %	17,1	21,4
Многоводие, %	51,2*	17,1
Хроническая ПН, компенсированная, %	63,4	78,6
Хроническая ПН, субкомпенсированная, %	12,2*	25,7
ДФ, %	80,5*	35,7

Примечание:

* различия статистически значимы, $p < 0,05$

** различия статистически значимы при $p < 0,001$

Высокая степень достоверности различий по группам была получена также и в частоте встречаемости ультразвуковых критериев ДФ. Однако по этому параметру наблюдалась противоположная тенденция: у беременных с СД 1 типа ДФ была выявлена чаще, в 80,5% случаев, тогда как у беременных с ГСД лишь в 35,7% ($p < 0,05$).

Таким образом, особенности течения беременности у пациенток с СД 1 типа во многом определялись характером и тяжестью основного заболевания, что выражалось в отсутствии компенсации углеводных нарушений и, как следствие, формировании диабетической фетопатии у плода.

Однако, несмотря на высокий удельный вес осложненного течения СД с формированием диабетических ангиопатий у пациенток Группы 1 (90,2%), субкомпенсированные формы хронической ПН в этой группе встречались значительно реже, чем у пациенток с ГСД, что является основанием для поиска дополнительных критериев риска формирования гестационных осложнений, помимо метаболических расстройств, у этой категории больных.

3.2 Особенности перинатальных исходов у пациенток с различными типами сахарного диабета

С целью углубленного анализа исходов беременности в зависимости от типа СД матери, были изучены способы родоразрешения и перинатальные исходы у пациенток исследуемых групп (таблица 3.2)

На основании проведенного исследования установлено, что структура способов родоразрешения и состояние новорожденных в периоде адаптации имели существенные особенности в зависимости от типа СД.

Так, у подавляющего большинства беременных с СД 1 типа родоразрешение было преждевременным (85,4%) и абдоминальным (85,4%).

У 80,5% новорожденных от матерей с СД 1 типа имели место признаки ДФ, в 9,7% случаев масса тела новорожденного соответствовала гестационному возрасту и в 9,8% даже отставала от него.

Практически у всех новорожденных в этой группе (СД 1 типа) была диагностирована церебральная ишемия 2 или 3 степени - 97,6%. Такой высокий удельный вес церебральной ишемии в данной группе может быть обусловлен длительным хроническим течением основного заболевания у матери с развитием диабетического повреждения сосудов внутренних органов, в том числе матки, что являлось предиктором формирования у этих пациенток различных форм хронической ПН с исходом в гипоксию плода.

Таблица 3.2 - Структура способов родоразрешения и перинатальные исходы у пациенток с различными типами СД

Изучаемый параметр	Группа 1 (СД 1 типа) n=41	Группа 2 (ГСД) n=70
Роды срочные, %	14,6*	92,3
Роды преждевременные (34-36 нед.), %	85,4*	7,7
Роды per vias naturales, %	14,6*	52,9
КС, %	85,4	47,1
КС плановое, %	71,4	60,6
КС экстренное, %	28,6	39,4
Ребенок доношенный, %	14,6*	92,3
Ребенок недоношенный, %	85,4*	7,7
ДФ, %	80,5*	30
Гипотрофия, %	9,8*	25,7
Нормальная масса тела, %	9,7*	44,3
Церебральная ишемия 2-3 ст, %	97,6*	44,3

Примечание:

* различия статистически значимы, $p < 0,05$

Кроме того, подавляющее большинство новорожденных от матерей с СД 1 типа были недоношенными - 85,4%, рожденными в сроке гестации 34–36 недель.

Структура способов родоразрешения и перинатальных исходов у пациенток с ГСД были неоднозначными. В данной группе беременных в 92,3% случаев роды были срочными и в 52,9% происходили через естественные родовые пути. Однако удельный вес абдоминального родоразрешения в этой группе достоверно не отличался от группы пациенток с СД 1 типа и составил 47,1% ($p>0,05$).

Признаки ДФ были зафиксированы лишь у 30% новорожденных от матерей с ГСД, что может быть объяснено удовлетворительной компенсацией углеводных нарушений у данной категории больных (78,6%) и отсутствием диабетического повреждения сосудов (2,9%). Однако в 25,7% случаев у пациенток этой группы диагностирована гипотрофия новорожденных, что достоверно выше, чем у пациенток с СД 1 типа (9,8%), $p<0,05$. Кроме того, обращает на себя внимание высокий удельный вес церебральной ишемии 2-3 степени у новорожденных от матерей с ГСД – 44,3%, несмотря на компенсированный характер углеводных нарушений и отсутствие сосудистых осложнений диабета.

Для оценки этиопатогенетических механизмов формирования перинатальной гипоксии у пациенток с СД, были проанализированы особенности течения беременности и структура способов родоразрешения у пациенток с различными типами СД в группах с церебральной ишемией новорожденных и без нее.

3.3 Особенности течения беременности у пациенток с различными типами сахарного диабета в группах с перинатальной ишемией новорожденных и без неё

С целью изучения особенностей течения беременности в зависимости от перинатальных исходов у пациенток с СД, были сформированы 2 группы:

- **Основная** (n=71), в которую вошли пациентки, с диагностированной церебральной ишемией новорожденных тяжелой и среднетяжелой степени (II – III)

- **Группа сравнения** (n=40), пациентки с отсутствием ЦИ новорожденных.

Проводилось продольное когортное проспективное сравнительное исследование. В ходе исследования было выявлено, что количество пациенток с СД 1 типа в группе сравнения было крайне низким – 2,5% (в абсолютных числах - 1 пациентка). Поэтому из дальнейших исследований пациенток с СД 1 типа из группы сравнения решено было исключить и **Группу сравнения** составили 39 пациенток с ГСД.

В результате исследования установлено, что самые высокие средние значения гликемии натощак регистрировались у беременных с СД 1 типа Основной группы - $5,63 \pm 0,6$ ммоль/л. У пациенток с ГСД как Основной группы, так и Группы сравнения, средняя величина гликемии натощак статистически не отличалась, составляя $4,88 \pm 0,4$ ммоль/л и $4,21 \pm 0,3$ ммоль/л соответственно и была значительно ниже, чем у беременных с СД 1 типа Основной группы, при $p < 0,05$ (таблица 3.3).

Компенсация углеводного обмена достоверно реже регистрировалась у беременных с СД 1 типа Основной группы (32,5%) в сравнении с пациентками с ГСД, как Основной группы (80,6%), $p < 0,05$; OR 0,19 [0,06; 0,64,], так и Группы сравнения (76,9%), $p < 0,05$; OR 5,25 [1,57; 17,51]. Статистически значимых же различий в частоте встречаемости компенсированных форм диабета у пациенток с ГСД обеих групп получено не было: 80,6% в Основной группе и 76,9% в Группе сравнения ($p > 0,05$).

Субкомпенсация по основному заболеванию у пациенток с ГСД Группы сравнения встречалась достоверно чаще, чем у пациенток с ГСД Основной группы и составляла 23,1% и 9,7% соответственно, $p < 0,05$; OR 0,11 [0,02; 0,5].

Однако частота декомпенсированных форм углеводных нарушений в Основной группе достоверно чаще отмечалась у пациенток с ГСД - 9,7%, чем у

пациенток с СД 1 типа – 7,5% ($p < 0,05$). У беременных с ГСД Группы сравнения случаи декомпенсации углеводных нарушений отсутствовали совсем, $p < 0,05$; OR 1,33 [1,21; 8,55].

Таблица 3.3 - Особенности течения беременности у пациенток исследуемых групп

Исследуемый параметр	Основная группа n=71		Группа сравнения n=39
	СД 1 типа (n=40)	ГСД (n=31)	ГСД(n=39)
Средние значения гликемии натощак, ммоль/л	5,63±0,6*	4,88±0,4	4,21±0,3**
Компенсация СД, %	32,5*	80,6	76,9**
Субкомпенсация СД, %	60*	9,7***	23,1**
Декомпенсация СД, %	7,5**	9,7***	0
Ангиопатии, %	90*	6,5***	0**
Преэклампсия умеренная, %	15*	48,4***	0**
УЗИ			
Многоводие, %	52,5*	22,6	12,8**
Хроническая ПН компенсированная, %	65	90,3	69,2
Хроническая ПН субкомпенсированная, %	12,5*	25,8***	10,3**
ДФ, %	82,5*	38,7	33,3**
Нормальная масса тела у плода, %	12,5*	35,5	56,4**
КТГ			
Нормальная КТГ плода, %	48,7	40***	89,7
Гипоксия по КТГ (stv менее 5.0 м/сек), %	51,3	60***	10,3**

Примечание:

* различия статистически значимы между СД 1 типа и ГСД основной группы, $p < 0,05$

** различия статистически значимы между СД 1 типа и ГСД группы сравнения, $p < 0,05$

*** различия статистически значимы между ГСД основной группы и ГСД группы сравнения, $p < 0,05$

Сосудистые осложнения в виде диабетических ангиопатий встречались только у пациенток Основной группы, и их удельный вес был достоверно выше при СД 1 типа – 90%, по сравнению с ГСД – 6,5% ($p < 0,05$; OR 10,62 [2,26; 49,90]).

Умеренная преэклампсия также выявлялась только у пациенток Основной группы и, обращает на себя внимание, что частота формирования этого осложнения у пациенток с ГСД значительно выше, чем у пациенток с СД 1 типа: 48,4% и 15% соответственно, при $p < 0,05$; OR 8,21 [4,06; 68,32].

Многоводие достоверно чаще было зарегистрировано у пациенток с СД 1 типа Основной группы - 52,5%, по сравнению с ГСД как Основной группы - 22,6% ($p < 0,05$; OR 4,75 [1,62; 13,96]), так и группы сравнения - 12,8% ($p < 0,05$; OR 0,08 [1,54; 99,38]). Статистически значимых различий в структуре многоводия у пациенток с ГСД по группам выявлено не было ($p > 0,05$).

Также не было выявлено статистически значимых различий в частоте формирования компенсированных форм хронической ПН у пациенток с различными типами СД по группам и внутри Основной группы, однако, наиболее часто данное осложнение беременности встречалось у пациенток с ГСД Основной группы – 90,3%.

Субкомпенсированные формы хронической ПН в виде ЗРП различной степени выраженности и/или НМПК I-II степени достоверно чаще встречалась у пациенток с ГСД Основной группы – 25,8%, против 12,5% беременных с СД 1 типа Основной группы ($p < 0,05$; OR 2,52 [1,50; 12,59]) и 10,3% пациенток Группы сравнения ($p < 0,05$; OR 4,58 [1,62; 24,56]).

Ультразвуковые признаки диабетической фетопатии достоверно чаще были выявлены у беременных с СД 1 типа Основной группы - 82,5%, против пациенток с ГСД Основной группы - 38,7%, ($p < 0,05$; OR 4,75 [1,62; 13,96]) и пациенток с ГСД Группы сравнения - 33,3%, ($p < 0,05$; OR 0,21 [0,07; 0,62]). Следует отметить, что частота встречаемости ДФ у пациенток с ГСД Основной группы и Группы сравнения достоверно не различалась - 38,7% и 33,3%, ($p > 0,05$).

Предполагаемая масса тела плода по УЗИ наиболее часто соответствовала гестационному возрасту у беременных с ГСД Группы сравнения - 56,4%, $p < 0,05$. У пациенток с СД 1 типа предполагаемая масса тела плода по УЗИ соответствовала сроку лишь в 12,5% случаев, что было достоверно меньше, чем у пациенток с ГСД как Основной группы - 35,5%, ($p < 0,05$), так и группы сравнения - 56,4%, ($p < 0,05$). При ГСД как в Основной группе, так и в Группе сравнения статистически значимых различий по данному показателю выявлено не было ($p > 0,05$).

Признаки хронической гипоксии плода по данным КТГ (stv менее 5.0 м/сек) были зарегистрированы у 60% пациенток с ГСД Основной группы, что значительно превышало удельный вес данного осложнения у пациенток с ГСД Группы сравнения - 10,3%, $p < 0,05$; OR 12,34[2,62; 87,62]. Частота выявления гипоксии плода по КТГ у беременных с СД 1 типа Основной группы также была высокой - 51,3%, но не превышала таковую у пациенток с ГСД Основной группы - 60%, ($p > 0,05$).

Таким образом, по результатам проведенного исследования, наиболее благоприятными состояниями матери (компенсация углеводных нарушений, отсутствие ангиопатий, низкий удельный вес преэклампсии, многоводия) и плода (низкий удельный вес ДФ, хронических форм ПН, хронической гипоксии по данным КТГ) были у пациенток с ГСД Группы сравнения.

У беременных с СД 1 типа структура осложнений гестации и состояние плода во многом определялись характером и тяжестью фоновой патологии, что выражалось в наличии большого количества факторов риска перинатальных осложнений.

У пациенток с ГСД Основной группы, несмотря на удовлетворительную компенсацию углеводных нарушений (80,6%), обеспечивающую отсутствие высокого удельного веса таких осложнений гестации как ДФ (38,7%) и многоводие (22,6), остается высокой частота встречаемости умеренной преэклампсии (48,4%), и хронической ПН, как компенсированной (90,3%), так и

субкомпенсированной (25,8%) и, как следствие, хронической гипоксии плода (60%).

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что нарушение углеводного обмена у пациенток с СД является не единственным фактором, определяющим формирование гестационных осложнений. Необходим поиск других этиопатогенетических аспектов, определяющих развитие патологии фетоплацентарного комплекса у этой категории больных, с исходом в хроническую гипоксию плода, реализующуюся в дальнейшем в ЦИ новорожденных.

3.4 Анализ способов родоразрешения и перинатальных исходов у пациенток исследуемых групп

Для детального анализа влияния СД матери на состояние плода и новорожденного, были проанализированы перинатальные исходы у пациенток исследуемых групп (таблица 3.4).

При изучении особенностей течения родов было выявлено, что частота родоразрешения в доношенном сроке беременности у пациенток с СД 1 типа в Основной группе была значительно ниже (12,5%), чем у беременных с ГСД как Основной группы (83,9%, $p < 0,05$), так и Группы сравнения (100%, $p < 0,05$).

Статистически значимых различий в частоте встречаемости срочного родоразрешения у беременных с ГСД Основной группы (83,9%) и Группы сравнения (100%) выявлено не было ($p > 0,05$). Следует отметить, что все пациентки с ГСД Группы сравнения были родоразрешены в срок.

У подавляющего большинства беременных с СД 1 типа Основной группы роды были преждевременными - 87,5%, в то время как у беременных с ГСД Основной группы частота преждевременных родов была умеренной и составляла 16,1% ($p < 0,05$).

Таблица 3.4 - Структура способов родоразрешения и перинатальных исходов у пациенток исследуемых групп

Изучаемый параметр	Основная группа n=71		Группа сравнения n=39
	СД 1 типа (n=40)	ГСД (n=31)	ГСД (n=39)
Роды срочные, %	12,5*	83,9	100**
Роды преждевременные, %	87,5*	16,1***	0**
Роды per vias naturales, %	12,5*	48,4	56,4**
КС, %	87,5*	51,6	43,6**
КС плановое, % из них:	71,4*	37,5	52,9
Нестабильная гликемия	60*	0	0**
Прогрессирующая ДФ по УЗИ	40*	16,7***	0**
Рубец на матке	0*	83,3	100**
КС экстренное, % из них:	28,6*	62,5	47,1
Отрицательная динамика по КТГ (КТГ <6 баллов, stv<5.0мс), %	100*	0	0**
Аномалии родовой деятельности, %	0*	40***	100**
Интранатальная гипоксия плода, %	0*	60	0**
Ребенок доношенный, %	12,5*	83,9	100**
Ребенок недоношенный, %	87,5*	16,1***	0**
ДФ, %	80*	29	30,8**
Гипотрофия, %	10*	25,8***	10,3**
Нормальная масса тела, %	10*	45,2	59**
Апгар 7/8 баллов	10*	29***	74,4**
Апгар 6/7 баллов	32,5	32,3	25,6
Апгар 5/6 баллов	35**	32,3***	0
Апгар 3/4 балла	22,5*	6,4***	0**

Примечание:

* различия статистически значимы между СД 1 типа и ГСД основной группы, $p < 0,05$

** различия статистически значимы между СД 1 типа и ГСД группы сравнения, $p < 0,05$

*** различия статистически значимы между ГСД основной группы и ГСД группы сравнения, $p < 0,05$

У пациенток в ГСД в Группе сравнения случаев досрочного родоразрешения зарегистрировано не было.

Частота встречаемости родов через естественные родовые пути у пациенток с СД 1 типа Основной группы была крайне низкой - 12,5%, по сравнению с беременными с ГСД как Основной группы - 48,4%, ($p < 0,05$), так и Группы сравнения - 56,4%, ($p < 0,05$).

Напротив, кесарево сечение было произведено 87,5% пациенткам с СД 1 типа Основной группы, против 51,6% с ГСД Основной группы ($p < 0,05$) и 43,6% Группы сравнения ($p < 0,05$).

Большинству беременных с СД 1 типа КС было произведено в плановом порядке (71,4%) и основным показанием к операции явилась нестабильность гликемии (60%). На втором месте в структуре показаний к плановому абдоминальному родоразрешению у беременных с СД 1 типа находилось прогрессирующее ДФ по УЗИ (40%).

У пациенток с ГСД Основной группы и Группы сравнения статистически значимых различий в частоте выполнения планового абдоминального родоразрешения выявлено не было - 37,5% и 52,9% соответственно ($p > 0,05$). Среди показаний к плановой операции у беременных с ГСД обеих групп ведущее место занимало наличие рубца на матке - 83,3% и 100% по группам ($p > 0,05$).

Экстренное абдоминальное родоразрешение достоверно чаще было выполнено пациенткам с ГСД Основной группы - 62,5%, в противовес беременным с СД 1 типа этой же группы - 28,6% ($p < 0,05$). Основным показанием к экстренному абдоминальному родоразрешению у беременных с СД 1 типа явилось наличие прогрессирующей гипоксии плода по данным фетомониторинга (КТГ менее 6 баллов, stv менее 5,0 м/сек).

Ведущую роль в структуре показаний к экстренному кесареву сечению у пациенток с ГСД в Группе сравнения занимали аномалии родовой деятельности (100%). В Основной группе ведущим показанием к кесареву сечению у пациенток с ГСД явилось наличие прогрессирующей интранатальной гипоксии плода - 60%; данное показание отсутствовало у пациенток других групп ($p < 0,05$).

У подавляющего большинства беременных с СД 1 типа (Основная группа) ребенок был недоношенным - 87,5%, ($p < 0,05$), а у беременных с ГСД как Основной группы, так и Группы сравнения – доношенным - 83,9% и 100% соответственно, ($p > 0,05$).

ДФ была диагностирована у 80% новорожденных от матерей с СД 1 типа Основной группы, что имело существенные различия от новорожденных от матерей с ГСД обеих групп, $p < 0,05$; OR 10,19[3,01; 34,48]. У новорожденных от матерей с ГСД как Основной группы, так и Группы сравнения частота ДФ была невысока, достоверно не различалась и составляла 29% и 30,8%, соответственно ($p > 0,05$).

Гипотрофия новорожденных была выявлена у 10% детей, рожденных от матерей с СД 1 типа Основной группы, тогда как у новорожденных от матерей с ГСД этой же группы был зарегистрирован наибольший удельный вес гипотрофии – 25,8% ($p < 0,05$). У новорожденных от матерей с ГСД в Группе сравнения признаки гипотрофии встречались в 10,3% случаев.

Подавляющее большинство новорожденных от матерей с ГСД в Группе сравнения имели нормальную, соответствующую гестационному возрасту массу тела при рождении - 59%.

При оценке состояния новорожденных по шкале Апгар выявлены следующие особенности:

- удовлетворительное состояние (7/8 баллов по Апгар) определялось у большинства новорожденных от матерей с ГСД Группы сравнения (74,4%) и лишь у 29% новорожденных от матерей с ГСД Основной группы ($p < 0,05$) и 10% новорожденных от матерей с СД 1 типа той же группы ($p < 0,05$);

- умеренная гипоксия (6/7 баллов по Апгар) была диагностирована у одной трети новорожденных в каждой из исследуемых групп: Основная группа СД 1 – 32,5%, ГСД – 32,3%; Группа сравнения ГСД – 25,6%, без достоверной разницы различий ($p > 0,05$);

- признаки гипоксии средней степени тяжести (5/6 баллов по шкале Апгар) отсутствовали у новорожденных от матерей с ГСД в Группе

сравнения ($p < 0,05$) и были выявлены у новорожденных от матерей с СД 1 типа и ГСД в Основной группе практически в равных долях: 35% и 32,3% соответственно ($p > 0,05$).

- критическое состояние новорожденных, потребовавшее проведения реанимационных мероприятий (3/4 балла по Апгар), было зафиксировано у 22,5% детей от матерей с СД 1 типа и 6,4% детей от матерей с ГСД в Основной группе исследования ($p < 0,05$), отсутствовало у новорожденных от матерей с ГСД в Группе сравнения, что является статистически значимым по группам ($p < 0,05$).

Таким образом, по результатам проведенных исследований, основными патологическими синдромами, определяющими состояние плода и новорожденного у матерей с СД 1 типа были ДФ и хроническая гипоксия, что подтверждалось результатами кардиофетомониторинга и более низкими оценками состояния новорожденных по шкале Апгар.

Состояние новорожденных от матерей с ГСД в Группе сравнения было наиболее благоприятным, что выражалось в оптимальных показателях кардиофетомониторинга и высоких оценках по шкале Апгар.

Среди факторов, определяющих состояние новорожденных от матерей с ГСД в Основной группе уровень нарушений углеводного обмена не был главенствующим, что выражалось в небольшом, сопоставимом с Группой сравнения, удельном весе ДФ у данного контингента больных. Однако у большинства пациенток этой группы определялись признаки хронической гипоксии плода, что подтверждалось данными фетомониторинга (КТГ – 6 баллов и ниже) и более низкими оценками состояния новорожденных по шкале Апгар.

Таким образом, у этой категории пациенток фактором, определяющим состояние плода и новорожденного являлась хроническая гипоксия, выраженность которой не коррелировала с состоянием углеводного обмена.

Для оценки генеза формирования хронической гипоксии плода и церебральной ишемии новорожденных у матерей с СД, было проанализировано состояние системы гемостаза у данного контингента больных.

3.5 Особенности системы гемокоагуляции у пациенток с различными типами сахарного диабета

С целью выявления характерных коагулопатических изменений, обусловленных наличием СД, всем пациенткам проводилось углубленное исследование плазменного звена системы гемостаза с определением основных стандартизованных параметров, отражающих состояние гемокоагуляции и наличие внутрисосудистого свертывания крови (таблица 3.5).

Анализируя результаты исследования, отмечена достоверная активация ФА крови у пациенток Основной группы ($24,84 \pm 1,5$ мин) против пациенток Группы сравнения ($34,31 \pm 3,83$ мин, $p < 0,05$).

Таблица 3.5 - Сравнительная характеристика плазменного звена гемостаза у беременных с СД по группам исследования ($M \pm m$)

Параметр системы гемостаза, ед. изм.	Основная группа (n=71)	Группа сравнения (n = 39)
Тромбоциты, 1×10^9 /л	$298,8 \pm 5,6$	$234,6 \pm 4,8$
Фибриноген, г/л	$5,68 \pm 0,12$	$5,77 \pm 0,19$
РФМК, мг/%	$16,35 \pm 1,04$	$16,53 \pm 1,19$
ФА, мин/	$24,84 \pm 1,5^*$	$34,31 \pm 3,83$
ТВ, сек/	$15,60 \pm 0,17$	$15,54 \pm 0,19$
АЧТВ, сек/	$30,03 \pm 0,38$	$29,91 \pm 0,48$
МНО, %	$0,99 \pm 0,01$	$0,99 \pm 0,01$

Примечание:

*различия статистически значимы, $p < 0,05$

Статистически значимых различий в состоянии внутреннего звена гемостаза и маркеров внутрисосудистого свертывания крови по результатам скрининговых клоттинговых тестов выявлено не было ($p > 0,05$).

Известно, что отражая изменения в отдельных звеньях системы гемокоагуляции, предлагаемые тесты не характеризуют общий свертывающий потенциал крови и не могут являться предикторами тромбозов, играющих важную роль в развитии тяжелых акушерских осложнений.

Наиболее совершенным методом комплексной оценки состояния системы гемостаза является тромбоэластография (ТЭГ), которая до настоящего времени остается единственным методом, позволяющим качественно и количественно охарактеризовать процесс образования сгустка, его механические характеристики, плотность, стабильность и процесс фибринолиза.

В связи с этим, параллельно с изучением плазменного звена гемостаза клоттинговыми тестами, мы провели оценку системы гемокоагуляции у обследуемых пациенток методом ТЭГ (таблица 3.6).

На основании проведенных исследований было отмечено выраженное повышение общего свертывающего потенциала крови у пациенток Основной группы, что характеризовалось значительным укорочением интервала **R**, свидетельствующего об активации I и II фазы свертывания крови ($7,33 \pm 0,21$ мин., против $7,75 \pm 0,23$ мин. в Группе сравнения) и достоверным укорочением времени образования сгустка **K** ($1,60 \pm 0,06$ мин., против $1,82 \pm 0,11$ мин. у пациенток Группы сравнения), $p < 0,05$.

Выявлена также достоверная активация хронометрических и структурных характеристик образования сгустка у беременных Основной группы в виде увеличения скорости образования сгустка (угол **α**) - $67,82 \pm 0,71$ град., против $64,87 \pm 1,23$ град. в Группе сравнения ($p < 0,05$), его плотности (**MA**) - $69,64 \pm 0,94$ мм, против $66,17 \pm 1,08$ мм в Группе сравнения, ($p < 0,05$) и максимальной эластичности (**E**) - $242,58 \pm 9,60$, против $201,77 \pm 10,85$ в Группе сравнения ($p < 0,05$).

Полученные изменения параметров ТЭГ кумулировались в достоверном повышении коагуляционного индекса (СІ) в Основной группе до $3,04 \pm 0,20$, против $2,53 \pm 0,21$ в Группе сравнения ($p < 0,05$) и компенсаторной активацией фибринолиза (LY30) - $0,45 \pm 0,04$ %, против $0,93 \pm 0,3$ % в Группе сравнения.

Таблица 3.6 - Сравнительная характеристика показателей ТЭГ у беременных с СД по группам исследования

Параметр ТЭГ, ед. изм.	Основная группа (n=71)	Группа сравнения (n = 39)
R, мин.	$7,33 \pm 0,21$	$7,75 \pm 0,23$
K, мин.	$1,60 \pm 0,06^*$	$1,82 \pm 0,11$
угол α , град.	$67,82 \pm 0,71^*$	$64,87 \pm 1,23$
МА, мм	$69,64 \pm 0,94^*$	$66,17 \pm 1,08$
E	$242,58 \pm 9,60^*$	$201,77 \pm 10,85$
СІ	$3,04 \pm 0,20^*$	$2,53 \pm 0,21$
LY30, %	$0,45 \pm 0,04^*$	$0,93 \pm 0,3$

Примечание:

* различия статистически значимы, $p < 0,05$

Таким образом, по результатам проведенных клоттинговых тестов и ТЭГ у беременных Основной группы отмечена активация системы гемостаза по сравнению с пациентками Группы сравнения.

Наиболее информативными параметрами, отличающими состояние системы гемостаза у пациенток Основной группы были ФА, параметры К, МА, угол α , E, СІ по данным ТЭГ (таблица 3.7).

Далее, для уточнения характера коагуляционных нарушений при различных типах СД, произведено изучение состояния системы гемостаза в исследуемых группах пациенток с учетом типа СД.

В исследовании использовались как клоттинговые тесты, определяющие состояние внутреннего звена гемостаза, так и ТЭГ (таблица 3.8 и 3.9)

Таблица 3.7 - Информативность параметров гемостаза, определяющих наличие хронической перинатальной ишемии у пациенток с СД

Параметр	Степень информативности
ФА	0,9
К (ТЭГ)	0,7
МА (ТЭГ)	0,8
угол α (ТЭГ)	0,5
LY30 (ТЭГ)	0,6
СІ	0,7

По результатам скрининговых клоттинговых тестов отмечена значимая активация фибринолиза (ФА) как у беременных с СД 1 типа - $24,36 \pm 1,3$ мин., так и у беременных с ГСД Основной группы - $25,2 \pm 1,72$ мин., что имело достоверные отличия от пациенток с ГСД Группы сравнения - $34,31 \pm 3,83$ мин. ($p < 0,05$). Внутри Основной группы статистически значимых различий в состоянии ФА плазмы крови у пациенток с СД 1 типа и ГСД выявлено не было - $24,36 \pm 1,3$ и $25,2 \pm 1,72$ соответственно ($p > 0,05$).

Кроме того, у беременных с ГСД Основной группы отмечена активация свертывания крови по внутреннему пути: значение АЧТВ у этой категории больных было самым коротким - $28,6 \pm 0,51$ сек., как по сравнению с пациентками с СД 1 той же группы - $31,16 \pm 0,4$ сек., так и с пациентками с ГСД Группы сравнения $31,04 \pm 0,48$ сек. Однако статистически значимых различий по этому параметру не получено ($p > 0,05$), вероятно, в связи с недостаточным количеством клинического материала.

По результатам ТЭГ отмечено достоверное укорочение времени образования сгустка (**К**) у пациенток с ГСД Основной группы - $1,54 \pm 0,1$ мин., по сравнению с беременными с ГСД Группы сравнения - $1,82 \pm 0,11$ мин. ($p < 0,05$); времени реакции (**Р**) - $7,17 \pm 0,3$ мин., против $7,70 \pm 0,2$ мин. у пациенток с СД 1 типа Основной группы и $7,75 \pm 0,23$ мин. у пациенток с ГСД Группы сравнения ($p < 0,05$). Значимых различий в значениях **Р** и **К** у

беременных с СД 1 типа Основной группы и пациенток с ГСД Группы сравнения выявлено не было.

Таблица 3.8 - Сравнительная характеристика плазменного звена гемостаза у беременных с различными типами СД (M±m)

Параметр системы гемостаза, ед. изм.	Основная группа (n=71)		Группа сравнения (n=39)
	СД 1 типа (n=40)	ГСД (n=31)	ГСД (n=39)
Тромбоциты, 1×10^9 /л	222±5,4	238,4±6,1	234,6±4,8
Фибриноген, г/л	5,59±0,2	5,73±0,12	5,77±0,19
РФМК, мг/%	15,45±1,2	17,12±1,24	16,53±1,19
ФА, мин.	24,36±1,3**	25,2±1,72***	34,31±3,83
ТВ, сек.	15,55±0,18	15,75±0,16	15,54±0,19
АЧТВ, сек.	31,16±0,4	28,6±0,51	31,04±0,48
МНО, %	0,98±0,01	0,99±0,01	0,99±0,01

Примечание:

* различия статистически значимы между СД 1 типа и ГСД основной группы, $p < 0,05$

** различия статистически значимы между СД 1 типа и ГСД группы сравнения, $p < 0,05$

*** различия статистически значимы между ГСД основной группы и ГСД группы сравнения, $p < 0,05$

Максимальная прочность сгустка (МА) была наибольшей также в группе беременных с ГСД Основной группы ($69,93 \pm 1,1$ мм), достоверно отличалась от таковой у беременных с ГСД Группы сравнения ($66,17 \pm 1,08$ мм, $p < 0,05$) и не имела статистически значимых различий со значением МА у беременных с СД 1 типа в Основной группе ($68,82 \pm 2,0$ мм, $p > 0,05$). Статистически значимых различий в значении МА у беременных с СД 1 типа ($68,82 \pm 2,0$ мм) и пациенток с ГСД Группы сравнения ($66,17 \pm 1,08$ мм) также выявлено не было ($p > 0,05$).

Величина угла α (Angle) была наибольшей у беременных с ГСД Основной группы ($68,34 \pm 1,0$ град) и достоверно отличалась от таковой у пациенток с ГСД Группы сравнения ($64,87 \pm 1,23$ град, $p < 0,05$) и также была

больше, чем у беременных с СД 1 типа Основной группы ($66,82 \pm 1,38$ град). Следует отметить, что статистически значимых различий в величине данного показателя у пациенток с СД 1 типа и пациенток с ГСД группы сравнения выявлено не было ($p > 0,05$).

Максимальная эластичность сгустка **E** была наибольшей у пациенток с ГСД Основной группы ($239,96 \pm 8,8$), достоверно отличалась от таковой у пациенток с ГСД Группы сравнения ($201,77 \pm 10,85$, $p < 0,05$). Максимальная эластичность **E** у беременных с СД 1 типа Основной группы ($230,55 \pm 9,21$) была достоверно больше, чем у пациенток с ГСД Группы сравнения ($201,77 \pm 10,85$, $p < 0,05$). Статистически значимых различий в значении **E** у беременных с СД 1 типа ($230,55 \pm 9,21$) и ГСД Основной группы ($239,96 \pm 8,8$) выявлено не было ($p > 0,05$).

Отмечалось достоверное повышение коагуляционного индекса крови **CI** у пациенток с ГСД Основной группы ($3,17 \pm 0,17$) по сравнению с пациентками с ГСД Группы сравнения ($2,53 \pm 0,21$). Статистически значимых различий в значении **CI** у беременных с СД 1 типа ($2,73 \pm 0,3$) и пациенток с ГСД как в Основной группе ($3,17 \pm 0,17$), так и в Группе сравнения ($2,53 \pm 0,21$) выявлено не было ($p > 0,05$).

Процесс литического растворения сгустка (показатель **LY30**) также имел достоверные различия у пациенток с СД 1 и ГСД Основной группы - $0,44 \pm 0,02$ и $0,46 \pm 0,05$ соответственно, по сравнению с пациентками с ГСД Группы сравнения - $0,93 \pm 0,3$ ($p < 0,05$).

Таким образом, наиболее значимая дезадаптация системы гемокоагуляции была выявлена у беременных с ГСД Основной группы, что заключалось в достоверном изменении структурных и хронометрических показателей образования сгустка (значение **K**, **MA**, угла **α** , **E**) по данным ТЭГ), а также активацией внутрисосудистого свертывания крови по результатам анализа плазменного звена системы гемостаза (уровень **АЧТВ**). Полученные изменения гемокоагуляции сопровождались компенсаторной

активацией фибринолиза у беременных с ГСД Основной группы против пациенток Группы сравнения.

Таблица 3.9 - Сравнительная характеристика показателей ТЭГ у беременных с различными типами СД

Параметр ТЭГ, ед. изм.	Основная группа (n=71)		Группа сравнения (n=39)
	СД 1 типа (n=40)	ГСД (n=31)	ГСД (n=39)
R, мин.	7,70±0,2	7,17±0,3	7,75±0,23
K, мин.	1,73±0,2	1,54±0,1***	1,82±0,11
угол α , град.	66,82±1,38	68,34±1,0***	64,87±1,23
МА, мм	68,82±2,0	69,93±1,1***	66,17±1,08
E	230,55±9,21**	239,96±8,8***	201,77±10,85
CI	2,73±0,3	3,17±0,17***	2,53±0,21
LY30, %	0,44±0,02**	0,46±0,05***	0,93±0,3

Примечание:

* различия статистически значимы между СД 1 типа и ГСД основной группы, $p < 0,05$

** различия статистически значимы между СД 1 типа и ГСД группы сравнения, $p < 0,05$

*** различия статистически значимы между ГСД основной группы и ГСД группы сравнения, $p < 0,05$

Повышение общего свертывающего потенциала крови у пациенток с ГСД Основной группы кумулировалось в достоверном увеличении коагуляционного индекса (CI) у данного контингента больных.

Для оценки генеза формирования патологии гемокоагуляции у пациенток с различными типами СД, были проанализированы молекулярно-генетические механизмы регулирования системы гемостаза у данного контингента больных.

3.6 Особенности молекулярно-генетических механизмов регуляции системы гемостаза у пациенток с сахарным диабетом

С целью поиска молекулярно-генетических предикторов формирования патологии гемостаза у пациенток с СД, была проанализирована частота встречаемости генотипов, содержащих редкий аллель по полиморфным локусам генов, кодирующих состояние белков коагуляционного каскада: F5:1691G>A, F2: 20210G>A, FGB: 455 G>A, PAI-1: 5G>4G, ITGA2: 807C>T, ITGB3 1565T>C, MTR 2756A>G, MTRR 66A>G, MTHFR 677C>T и MTHFR 1298A>C. Распределение частот генотипов исследуемых генов соответствовало распределению Харди –Вайнберга ($p>0,05$).

На основании проведенного исследования, наличие генетической предрасположенности к тромбозам было отмечено у всех пациенток (таблица 3.10).

Так, мутация гена протромбина (F2: 20210G>A) у пациенток Основной группы встречалась в 4,2% и отсутствовала в Группе сравнения ($p<0,05$). По данным литературы, эта мутация достаточно редко встречается в популяции (1-4%) и ассоциирована с невынашиванием беременности, плацентарной недостаточностью, задержкой развития плода, преждевременной отслойкой плаценты [17, 18].

Напротив, Лейденская мутация (F5: 1691G>A) у пациенток Основной группы встречалась реже, чем у пациенток Группы сравнения (2,8% и 5,1% соответственно, при $p>0,05$). Полученные данные не противоречат результатам мировых исследований. Распространенность Лейденской мутации среди здоровых лиц в Европе и США колеблется от 3 до 7%, а в некоторых популяциях может достигать 15% [17].

Таблица 3.10 - Полиморфизм генов агрегантного состояния крови и фолатного обмена в исследуемых группах пациенток

Ген/полиморфизм	Частота генотипов, содержащих редкий аллель	
	Основная группа n= 71	Группа сравнения n=39
Полиморфизмы генов агрегантного состояния крови		
FBG:-455G>A	33,8%	30,8%
F2:20210G>A	4,2%*	0%
F5: 1691G>A	2,8%	5,1%
PAI-I:675 5G>4G	80,3%	89,7%
ITGA2:807C>T	60,6%	59%
ITGB3:1565T>C	28,2%	30,8%
Генетические полиморфизмы, ассоциированные с нарушением обмена фолатов		
MTR:2756 A>G	47,9 %	38,5%
MTRR:66 A>G	83,1%	89,7%
MTHFR:677 C>T	28,2%	48,7%
MTHFR:1298 A>C	52,1%	35,9%
Сочетание в генотипе аллеля 2756G гена MTR и аллеля 1298C гена MTHFR	28,2%*	5,1%

Примечание:

* различия статистически значимы, $p < 0,05$

Статистически значимых различий в частоте встречаемости генотипов, содержащих аллель «риска», по полиморфным локусам генов фибриногена (FBG), ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1), гликопротеинов тромбоцитарных рецепторов (ITGA2 и ITGB3) в исследуемых группах выявлено не было ($p > 0,05$).

При изучении полиморфизма генов, ассоциированных с нарушением обмена фолатов, получены следующие результаты: частота генотипа, содержащего аллель «риска» по полиморфному локусу 2756A>G гена MTR фермента метионин-синтазы, катализирующей реметиляцию гомоцистеина в метионин в присутствии метилкобаламина, была выше (47,9%) у пациенток Основной группы против пациенток Группы сравнения

(38,5%), $p > 0,05$.

Частота встречаемости генотипа, содержащего аллель 66G по полиморфному локусу 66 A>G гена MTRR была высокой в обеих исследуемых группах, составляя 83,1% и 89,7% соответственно ($p > 0,05$). Такую высокую частоту встречаемости данного генотипа можно объяснить большой распространенностью его в популяции.

Аллель T гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) в положении 677 у пациенток Основной группы встречался в 28,2% случаев, а у пациенток Группы сравнения - в 48,7% ($p > 0,05$). Также было выявлено, что полиморфный аллель 677T у пациенток в группе сравнения в 90% случаев находился в состоянии гетерозиготы, что, как известно, приводит к менее выраженному снижению активности фермента. У пациенток Основной группы мутантный аллель 677T в 30% случаев находился в гомозиготном состоянии, что значительно выше, чем в различных регионах Российской Федерации в пределах (4,6 – 13%). Частота встречаемости генотипа, содержащего аллель 1298C по полиморфному локусу 1298A>C гена MTHFR была выше у пациенток Основной группы – 52,1%, против пациенток Группы сравнения - 35,9% ($p > 0,05$).

Таким образом, у пациенток Основной группы более высокой была частота генотипов, содержащих аллель «риска» по полиморфным локусам генов MTR, MTRR, и MTHFR, то есть всех исследуемых генов, кодирующих состояние ключевых ферментов фолатного каскада. У пациенток Группы сравнения высокой была частота встречаемости генотипов, содержащих «мутантный» аллель в двух из изучаемых генов – MTRR:A66G и MTHFR:C677T.

Известно, что при наличии полиморфных вариантов по нескольким генам одной функциональной сети возможен аддитивный эффект, когда многочисленные незначительные изменения в итоге обуславливают качественно новое проявление фенотипа. Поэтому мы провели сочетанный анализ носительства полиморфных вариантов генов фолатного обмена в

исследуемых группах пациенток. Достоверные различия были получены по сочетанию полиморфизма MTHFR:A1298C с наличием полиморфизма MTR:A2756G. Частота встречаемости такого генотипа составила 28,2% у беременных Основной группы против 5,1% у пациенток Группы сравнения ($p < 0,05$).

Проведенный анализ позволяет предположить, что у женщин, имеющих в генотипе полиморфные варианты обоих указанных генов, возможно развитие ситуации, при которой снижена функциональная активность двух ферментов: метилентетрагидрофолатредуктазы, катализирующей превращение 5, 10-метилентетрагидрофолата в 5-метилентетрагидрофолат при участии фолиевой кислоты, как ко-фактора, и метионин-синтазы, осуществляющей реметилирование гомоцистеина в присутствии ко-фактора метилкобаламина (производного витамина B₁₂). В результате возможно развитие гипергомоцистеинемии на фоне дефицита фолатов и/или кобаламина с последующим риском развития тромбообразования.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что генетическая предрасположенность к формированию тромбозов была выше у беременных Основной группы, ввиду большего количества маркеров тромбофилии у данного контингента больных.

Для более детального изучения генотипа у пациенток в группах исследования, решено проанализировать частоту встречаемости указанных генетических маркеров при различных типах СД (таблица 3.11).

При анализе частоты встречаемости генотипов, содержащих аллель «риска» по полиморфным локусам генов, кодирующих состояние белков коагуляционного каскада у пациенток с различными типами СД было выявлено, что частота встречаемости генотипа, содержащего аллель 455A по полиморфному локусу -455G>A гена FBG была выше у пациенток с ГСД Основной группы – 42% против 27,5% у беременных с СД 1 типа и 30,8% у беременных с ГСД Группы сравнения ($p > 0,05$).

Таблица 3.11 - Полиморфизмы генов агрегантного состояния крови и фолатного обмена у пациенток с различными типами СД

Наименование полиморфизма	Частота генотипов, содержащих редкий аллель		
	Основная группа (n=71)		Группа сравнения (n=39)
	СД 1 типа (n=40)	ГСД (n=31)	ГСД (n=39)
Полиморфизмы генов агрегантного состояния крови			
FBG:-455G>A	27,5%	42%	30,8%
F2:20210G>A	7,5%*	0%	0%**
F5: 1691G>A	0%*	6,5%	5,1%**
PAI-I:675 5G>4G	85%	74,2%	89,7%
ITGA2:807C>T	47,5%	77,4%	59%
ITGB3:1565T>C	17,5%*	42%	30,8%**
Генетические полиморфизмы, ассоциированные с нарушением обмена фолатов			
MTR:2756 A>G	62,5%	54,8%	38,5%
MTRR:66 A>G	82,5%	83,9%	89,7%
MTHFR:677 C>T	30%	25,8%	48,7%
MTHFR:1298 A>C	35%*	74,2%***	35,9%

Примечание:

* различия статистически значимы между СД 1 типа и ГСД основной группы, $p < 0,05$

** различия статистически значимы между СД 1 типа и ГСД группы сравнения, $p < 0,05$

*** различия статистически значимы между ГСД основной группы и ГСД группы сравнения, $p < 0,05$

Частота встречаемости мутации гена протромбина (F2:20210G>A) была достоверно выше у беременных с СД 1 типа и составляла 7,5% и отсутствовала у пациенток с ГСД как Основной группы, так и Группы сравнения ($p < 0,05$).

Мутация Лейдена (F5: 1691G>A) наиболее часто встречалась у пациенток с ГСД как Основной группы (6,5%), так и Группы сравнения (5,1%) и отсутствовала в группе пациенток с СД 1 типа ($p < 0,05$).

Частота встречаемости генотипа, содержащего аллель «риска» по

полиморфному локусу 675 5G>4G гена PAI-I у беременных с СД 1 типа Основной группы составляла 85% и не отличалась от таковой у беременных с ГСД Группы сравнения (89,7%, $p>0,05$). Самой низкой частота встречаемости указанного генотипа была у беременных с ГСД Основной группы и составляла 74,2% ($p>0,05$).

Частота встречаемости генотипа, содержащего аллель 807T по полиморфному локусу 807C>T гена гликопротеина тромбоцитарных рецепторов ITGA2 была значительно выше у беременных с ГСД Основной группы – 77,4%, против 59% у беременных с ГСД Группы сравнения ($p>0,05$) и 47,5% у пациенток с СД 1 типа ($p>0,05$).

Частота встречаемости аллеля С гена ITGB3 в положении 1565 у пациенток с СД 1 типа Основной группы была достоверно ниже (17,5%), чем у беременных с ГСД Основной группы (42%, $p<0,05$) и беременных с ГСД Группы сравнения (30,8%, $p<0,05$). У беременных с ГСД Основной группы и Группы сравнения достоверных различий в частоте встречаемости данного аллеля выявлено не было ($p>0,05$).

Частота встречаемости генотипов, содержащих аллель «риска» по полиморфному локусу генов, кодирующих состояние ферментов фолатного каскада у пациенток с различными типами СД была следующей:

- аллель G гена MTR в положении 2756 наиболее часто встречался у беременных с СД 1 типа Основной группы (62,5%) против беременных с ГСД Основной группы (54,8%, $p>0,05$), и беременных с ГСД Группы сравнения (38,5%, $p>0,05$). Таким образом, частота встречаемости данного аллеля у беременных с ГСД Группы сравнения была самой низкой.

- частота встречаемости генотипа, содержащего аллель 66G по полиморфному локусу 66 A>G гена MTRR не имела достоверных различий в исследуемых группах пациентов и составляла 82,5%, 83,9% и 89,7% соответственно ($p>0,05$).

- частота встречаемости генотипа, содержащего аллель T по полиморфному локусу 677C>T гена MTHFR наибольшей была у беременных

с ГСД Группы сравнения – 48,7%; кроме того, 90% пациенток с указанным генотипом были гетерозиготными по «мутантному» аллелю (генотип 677ТТ); частота встречаемости мутантного аллеля Т по полиморфному локусу 677 С>Т гена МТНFR у беременных с СД 1 типа составляла 30% ($p>0,05$), а у беременных с ГСД Основной группы – 25,8% ($p>0,05$). Однако оказалось, что 75 % пациенток с ГСД Основной группы, носителей аллеля Т гена МТНFR в положении 677, были компаунд-гетерозиготами по носительству аллеля С гена МТНFR в положении 1298, то есть имели генотип 677СТ/1298АС. Известно, что индивидуумы с генотипом 677СТ/1298АС имеют биохимический профиль, схожий с биохимическим профилем гомозиготных носителей аллеля Т гена МТНFR в позиции 677.

- частота встречаемости генотипа, содержащего аллель «риска» 1298С по полиморфному локусу 1298А>С гена МТНFR была достоверно выше у беременных с ГСД Основной группы – 74,2%, по сравнению с пациентками других групп (у беременных с СД 1 типа – 35%, $p<0,05$, у беременных с ГСД Группы сравнения – 35,9%, $p<0,05$).

Таким образом, по результатам проведенного исследования, несмотря на наличие генетической предрасположенности к тромбозам у всех обследуемых пациенток, прогностически менее благоприятными были генотипы у пациенток с ГСД Основной группы: так, в данной группе общее количество маркеров тромбофилии было выше, чем у беременных других групп (FBG:-455G>А, F5: 1691G>А, ITGA2:807C>Т, ITGB3:1565T>С, МТНFR:1298 А>С). Кроме того, отмечено достоверное повышение частоты встречаемости генотипов, содержащих редкий аллель в полиморфных локусах следующих генов: F5: 1691G>А (6,5%, $p<0,05$) против пациенток с СД 1 типа, ITGB3:1565T>С (42% против 17,5% у беременных с СД 1 типа, $p<0,05$), МТНFR:1298 А>С (74,2% против 35% у беременных с СД 1 типа, $p<0,05$ и 35,9% у беременных с ГСД группы сравнения, $p<0,05$).

Таким образом, у пациенток с ГСД Основной группы, по результатам нашего исследования, была выявлена генетическая тромбофилия с реализацией

на систему гемостаза, что, возможно, явилось предиктором возникновения таких осложнений гестации как хроническая ПН и, как следствие, хроническая гипоксия плода с исходом в церебральную ишемию новорожденных.

3.7 Выявление гемокоагуляционных предикторов формирования церебральной ишемии новорожденных у матерей с ГСД

Согласно полученным результатам, несмотря на удовлетворительную компенсацию углеводных нарушений, у 44,3% новорожденных от матерей с ГСД была выявлена церебральная ишемия 2-3 степени.

Кроме того, у беременных с ГСД в 60% случаев регистрировались признаки хронической гипоксии плода по данным КТГ (stv менее 5.0 м/сек) и у 25,7% беременных были диагностированы различные варианты субкомпенсированной формы хронической ПН в виде СЗРП и/или НМПК I-II степени.

При анализе состояния системы гемостаза у пациенток с ГСД в Основной группе выявлено наибольшее количество генетических маркеров тромбофилии и нарушений фолатного цикла. Кроме того, в данной группе отмечена наибольшая дезадаптация системы гемокоагуляции, по сравнению с беременными других групп.

Ввиду выявления достоверных различий в частоте встречаемости генотипа, содержащего «редкий» аллель в полиморфном локусе гена MTHFR в положении 1298 у беременных с ГСД Основной группы (74,2%, против 35,9% в Группе сравнения, $p < 0,05$), решено проанализировать влияние генотипа, содержащего вышеназванный аллель указанного гена на состояние системы гемокоагуляции у беременных с ГСД (таблица 3.12).

Таблица 3.12 - Влияние генотипа, содержащего аллель 1298С гена МТНFR на состояние гемокоагуляции у пациенток с ГСД

Параметры системы гемокоагуляции, ед. изм.	Наличие в генотипе аллеля 1298С гена МТНFR (n=23)	Отсутствие в генотипе аллеля 1298С гена МТНFR(n=39)
Состояние плазменного звена системы гемостаза		
Фибриноген, г/л	6,09±0,11	5,77±0,19
РФМК, мг/%	17,5±1,2	16,53±1,19
ФА, мин	32,72±1,28	34,31±3,83
ТВ, сек	15,4±0,2	15,54±0,19
АЧТВ,сек	28,37±0,4	31,04±0,48
МНО, %	0,99±0,01	0,99±0,01
ТЭГ		
R, мин	7,40±0,19	7,75±0,23
K, мин	1,2±0,05*	1,82±0,11
угол α, град	67,46±0,9*	64,87±1,23
МА, мм	69,28±1,0*	66,17±1,08
E	234,16±7,4*	201,77±10,85
CI	3,4±0,15*	2,53±0,21
LY30, %	0,89±0,19*	0,93±0,5

Примечание:

* различия статистически значимы, $p < 0,05$

Согласно проведенному исследованию, у беременных с ГСД Основной группы и наличием в генотипе аллеля 1298С гена МТНFR, по результатам скрининговых клоттинговых тестов отмечена гиперкоагуляция, по сравнению с беременными Группы сравнения, что выражалось клинически значимой гиперфибриногенемией (6,09±0,11 г/л против 5,77±0,19 г/л у беременных Группы сравнения), активацией внутреннего каскада коагуляции по результатам АЧТВ (28,37±0,4 сек. против 31,04±0,48 сек. Группы сравнения). Следует отметить, что у беременных данной группы имело место угнетение ФА плазмы крови (32,72±1,28 мин.) по сравнению с показанным ранее значением ФА в Основной группе с ГСД (25,2±1,72 мин., табл. 3.6.3) и значение ФА приближалось к таковому у пациенток Группы сравнения - 34,31±3,83 мин.). Таким образом, компенсаторной активации фибринолиза у

беременных с ГСД в Основной группе при наличии в генотипе аллеля 1298С гена МТНFR выявлено не было.

При анализе состояния системы гемостаза методом ТЭГ у беременных с ГСД в зависимости от наличия в генотипе аллеля 1298С гена МТНFR, отмечено достоверное повышение структурных и хронометрических характеристик образования сгустка в Основной группе с наличием полиморфного аллеля 1298С гена МТНFR в виде укорочения времени реакции R - $7,40 \pm 0,19$ мин., против $7,75 \pm 0,23$ мин. у пациенток Группы сравнения; достоверном уменьшении времени образования сгустка K - $1,6 \pm 0,05$ мин., против $1,82 \pm 0,11$ мин. Группы сравнения ($p < 0,05$). Таким образом, скорость образования сгустка R+K была достоверно меньше у пациенток в Основной группе с наличием в генотипе аллеля 1298С гена МТНFR ($p < 0,05$).

У беременных Основной группы с ГСД и наличием в генотипе полиморфного аллеля указанного гена имело место достоверное повышение структурных характеристик образования сгустка против Группы сравнения: увеличение угла α - $67,46 \pm 0,9$ град и $64,87 \pm 1,23$ град. соответственно, при $p < 0,05$; увеличение МА сгустка - $69,28 \pm 1,0$ мм и $66,17 \pm 1,08$ мм соответственно, $p < 0,05$, увеличение максимальной эластичности сгустка E- $234,16 \pm 7,4$ и $201,77 \pm 10,85$, $p < 0,05$.

Полученные изменения параметров ТЭГ в Основной группе пациенток с ГСД и наличием в генотипе аллеля 1298С изучаемого гена куммулировались в достоверном увеличении коагуляционного индекса CI до $3,4 \pm 0,15$ у беременных данной группы против $2,53 \pm 0,21$ у пациенток Группы сравнения ($p < 0,05$).

Таким образом, на основании проведенного исследования показано влияние на состояние системы гемостаза наличия у пациенток с ГСД в генотипе полиморфного аллеля 1298С гена МТНFR: наличие данного аллеля в генотипе приводит к дисфункции системы гемостаза в виде значимой гиперкоагуляции, что, в свою очередь, является предиктором возникновения

гипоксических перинатальных осложнений новорожденных у данного контингента больных.

3.8 Анализ морфоструктуры плацент у пациенток с СД в зависимости от наличия церебральной ишемии новорожденных

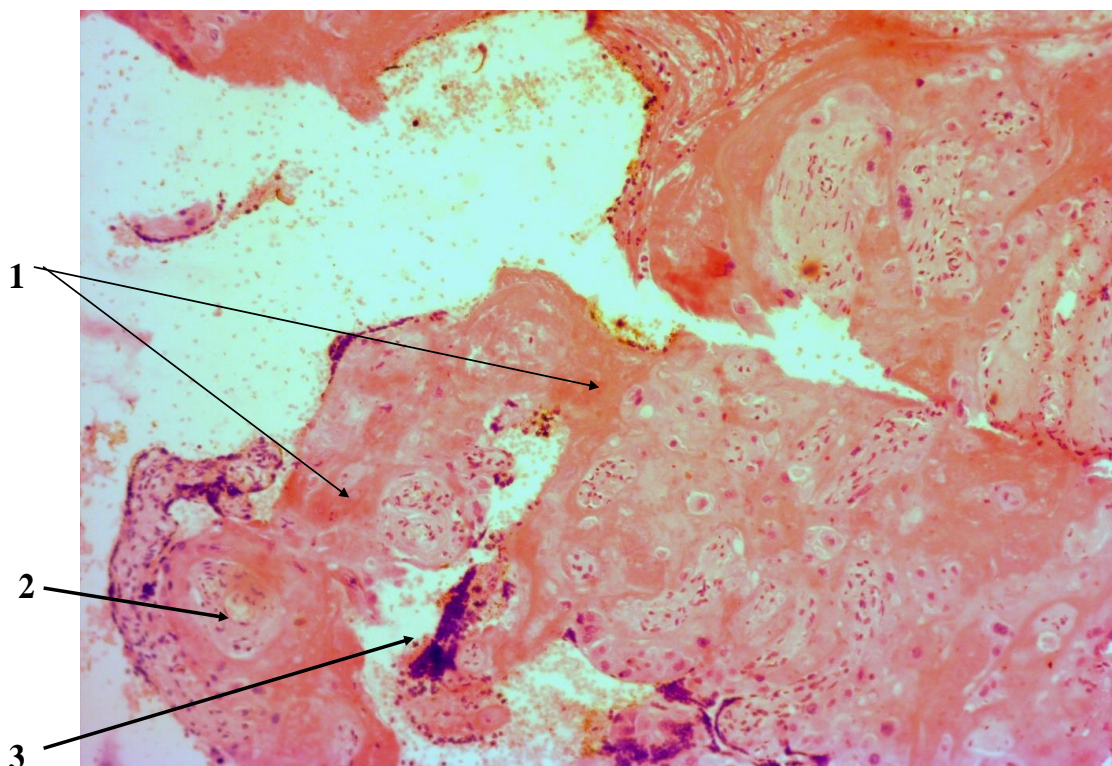
Морфологические исследования осуществлены в объеме 50 последов, разделенных на две группы в зависимости от наличия церебральной ишемии у новорожденных.

I группа включает 30 плацент от матерей с наличием церебральной ишемии новорожденных, соответствует основной группе исследования.

II группа включает 20 плацент от беременностей с благоприятным перинатальным исходом, соответствует группе сравнения, заявленной в работе.

3.8.1 Характеристика выявленных патоморфологических изменений в I (основной) группе.

На основании обзорного макроскопического и гистологического исследования 30 плацент от матерей с наличием церебральной ишемии новорожденных выявлены признаки хронической плацентарной недостаточности: первичной (n=10), характеризующейся отсутствием гестационной перестройки стенок спиральных артерий и вторичной (n=20), обусловленной внутриплацентарной гипертензией (рисунок 3.1 и 3.2).

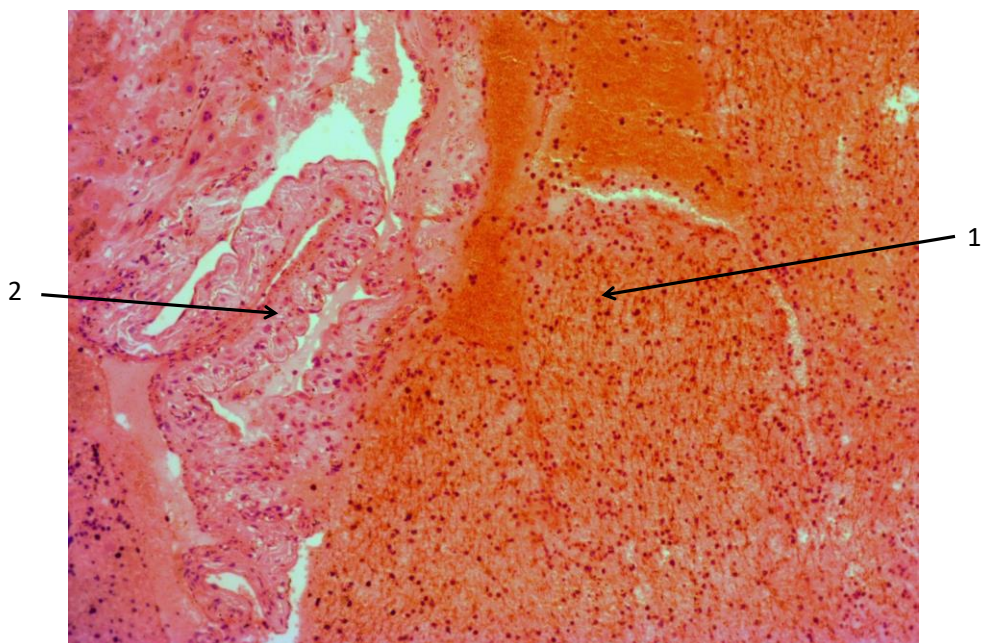


- 1 – обширные поля фибриноидного некроза
 2 – устья сосудов без признаков гестационной перестройки
 3 – острые гематомы в пребазальном ворсинчатом слое

Рисунок 3.1 - Плацента при формировании церебральной ишемии новорожденного (x 50)

Наиболее характерные и постоянные признаки, формирующие субстрат плацентарной недостаточности:

- несоответствие структурной организации ворсинчатого хориона сроку гестации
- задержка дифференцировки ворсин с превалированием эмбриональных и незрелых промежуточных ворсин
- гипоплазия сосудов ворсин с ранним развитием облитерирующей ангиопатии
- незавершенность структурной организации межворсинчатого пространства с формированием тромбозов и инфарктов в субхориальной зоне и в пребазальной части плацент



1 - тромб

2 – гиперплазия интерстициального цитотрофбласта

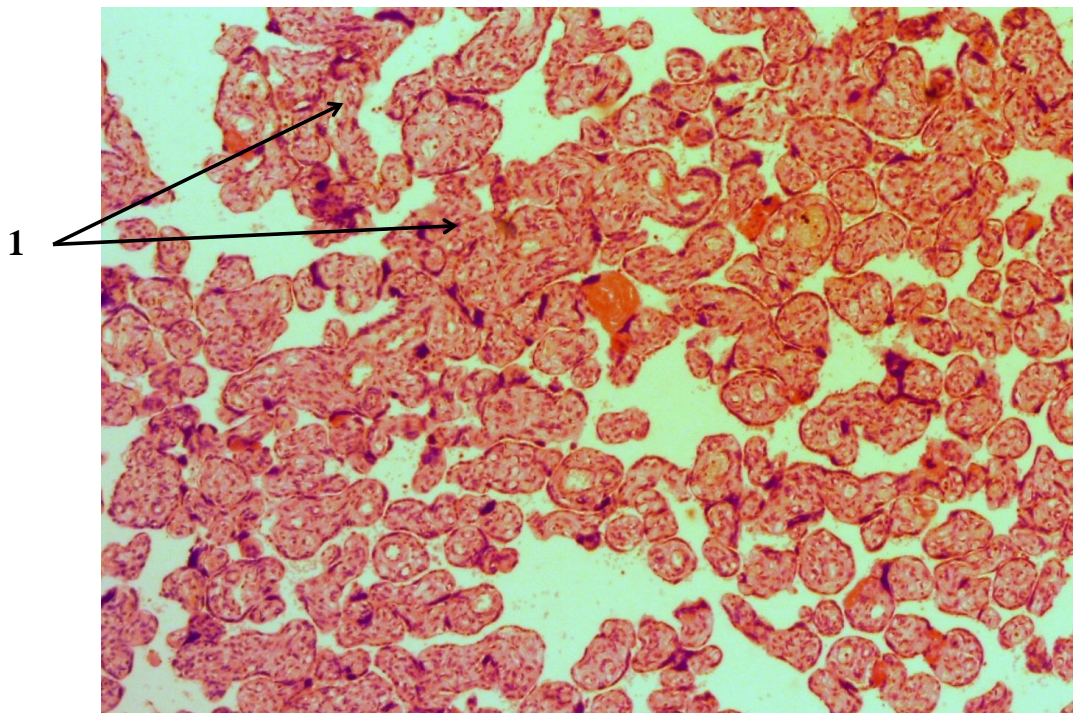
Рисунок 3.2 - Детальные структурные повреждения плаценты при церебральной ишемии новорожденного (x 50)

Таким образом, изученная группа плацент у женщин с СД характеризовалась морфологическими признаками пролонгированной формы ПН с отсутствием компенсаторно-приспособительных реакций сосудистого аппарата, что обуславливало тяжесть гипоксии плода и новорожденного.

3.8.2 Характеристика выявленных патоморфологических изменений во II группе – группе сравнения.

Выявленные в большинстве плацент II группы признаки избыточного накопления межворсинчатого фибриноида и наличие в них участков афункциональных зон, представленных ворсинами в состоянии конглоутинации свидетельствовали об очаговом характере патологии.

В целом указанные процессы не вызывали существенных изменений в гемодинамике на уровне материнского русла кровообращения. Здесь не были отмечены признаки нарушений дифференцировки ворсин и, что не менее важно, нарушений в гестационной трансформации спиральных артерий. Компенсаторно-пролиферативные реакции со стороны сосудов терминальных ворсин и степень выраженности синцитио-капиллярных мембран соответствовали сроку гестации. Инволютивные изменения в ворсинах носили очаговый характер. Воспалительная инфильтрация структур плодных оболочек и децидуальной пластинки практически отсутствовала. В целом морфологическая картина соответствовала аналогичной в плацентах при физиологическом течении беременности (рисунок 3.3).



По строению приближена к физиологической: очаговый характер патологии плаценты

1 – очаги афункциональных зон представленные конглоutinированными ворсинами

Рисунок 3.3 - Плацента от беременности с благоприятным перинатальным исходом (x50)

Таким образом, выявленные минимальные изменения в плацентах пациенток с благоприятными перинатальными исходами позволяют говорить о варианте нормы с индивидуальными особенностями исходного соматического статуса женщины и характера течения беременности.

3.9 Правило прогноза риска развития церебральной ишемии новорожденных у матерей, страдающих сахарным диабетом

Мы провели корреляционный анализ между наличием церебральной ишемии новорожденных у матерей с СД, параметрами гемостазиограммы и генетическими маркерами тромбофилии, обеспечивающими наиболее точный прогноз формирования гипоксических поражений ЦНС новорожденных у данного контингента больных (рисунок 3.4).

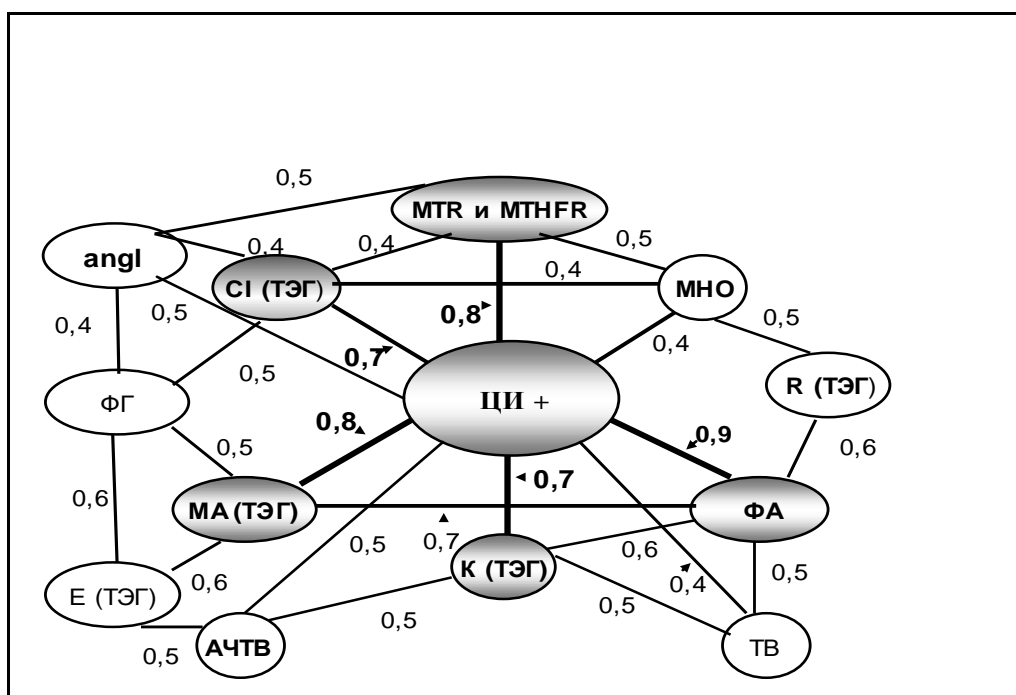


Рисунок 3.4 - Схема корреляционных связей между параметрами гемостазиограммы, мутантных аллелей и наличием церебральной ишемии новорожденных

Перечисленные параметры являются патогенетически значимыми маркерами формирования церебральной ишемии новорожденных.

На основании проведенных исследований установлена высокая степень корреляции церебральной ишемии новорожденных с наличием у пациентки в генотипе сочетания аллелей 2756G (ген MTR) и 1298C (ген MTHFR) (0,8); ФА (0,9); параметрами тромбоэластограммы: К (0,7); МА (0,8); СИ (0,6).

С учетом степени информативности вышеуказанных параметров, с применением математического аппарата, нами было сформировано решающее правило прогноза риска развития церебральной ишемии новорожденных 2-3 степени у матерей с СД, имеющее следующий вид:

$$D = K_1 \times X(1/0) + K_2 \times \text{ФА(мин.)} + K_3 \times \text{К(ТЭГ)} + K_4 \times \text{МА(ТЭГ)} + K_5 \times \text{СИ (ТЭГ)} + \text{Const}$$

Где:

X – наличие в генотипе сочетания аллеля 2756G гена MTR и аллеля 1298C гена MTHFR.

- **ФА** – фибринолитическая активность
- **К(ТЭГ), МА(ТЭГ), СИ (ТЭГ)** - стандартные параметры тромбоэластограммы

K_1, K_2, K_3, K_4, K_5 – коэффициенты,

при $K_1 = 1,9$ $K_2 = - 0,04$ $K_3 = - 0,04$ $K_4 = 0,2$ $K_5 = -0,004$

$Constant = - 12,1$

Далее установлено, что при $D > 0$ риск формирования церебральной ишемии новорожденных 2-3 степени оценивается как высокий, при $D < 0$ – риск формирования церебральной ишемии новорожденных 2-3 степени низкий.

Чувствительность правила прогноза составляет 80,0%, специфичность 81,82%, эффективность 80,56%.

Таким образом, данный показатель (D) позволяет с высокой степенью достоверности прогнозировать формирование ЦИ новорожденных 2-3 степени у пациенток с СД.

Полученное правило прогноза было проверено на экзаменационной выборке (n=39), в состав которой вошли пациентки как Основной группы (n=20), так и Группы сравнения (n=19).

Доказаны чувствительность, специфичность и эффективность предложенной методики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя и оценивая вклад проведенных исследований и полученных результатов в изучение проблемы сахарного диабета в акушерской практике, хочется отметить, что на сегодняшний день в вопросах прогнозирования и диагностики перинатальных осложнений у этого контингента больных остается еще много неопределенного:

- не ясно, почему не всегда сроки и степень выраженности диабетических ангиопатий соответствуют уровню гипергликемии;
- не установлены предикторы формирования тяжелых форм хронической ПН и, как следствие, развития ЦИ новорожденных от матерей с СД;
- нет унифицированной схемы ведения таких пациенток во время беременности.

Очевидно, что беременные с СД относятся к группе высокого риска развития перинатальных осложнений и заслуживают особого внимания при ведении и планировании беременности.

Одним из неблагоприятных воздействий СД матери на плод является возникновение у него симптомокомплекса диабетической фетопатии, сущность которой заключается в увеличении массы тела и некоторых других органов плода с недоразвитием функциональных систем [4, 13, 14, 21, 22, 27, 30, 31, 44, 62, 83, 106, 121, 127].

Однако не у всех новорожденных от матерей с СД выраженность макросомии бывает одинаковой [30, 62, 121, 122, 131].

Исследованиями последних лет показано, что у части новорожденных от матерей с СД, имеющих тяжелые сосудистые осложнения данного заболевания, макросомия нередко отсутствует: масса тела таких новорожденных может соответствовать гестационному возрасту или даже

отставать от него, хотя другие признаки ДФ сохраняются [30, 62, 83, 121, 122, 127, 131].

Кроме того, описаны повреждения маточных и спиральных артерий эндометрия по типу ангиопатических, характерных для СД: узкий просвет и фибриноидная трансформация мышечной оболочки, что характерно для диабетических ангиопатий [30, 62, 70, 81, 91, 131, 133].

Следовательно, можно предположить, что нидация бластоцисты и дальнейшее развитие зародыша у пациенток с СД происходят в заведомо неблагоприятных условиях – в условиях тканевой гипоксии – что несомненно создает предпосылки для формирования первичной плацентарной недостаточности у данного контингента больных.

В результате проведенного нами исследования прямой корреляции между степенью компенсации углеводных нарушений и тяжестью перинатальных исходов получено не было.

Так, была выявлена взаимосвязь между уровнем гипергликемии и степенью выраженности ДФ: наибольший удельный вес ДФ был в группе пациенток с СД 1 типа; у пациенток с ГСД, имеющих, по данным нашего исследования, умеренные нарушения углеводного обмена, удельный вес ДФ не превышал 30%.

Полученные результаты не противоречат литературным данным, поскольку ДФ является следствием дисметаболизма плода в ответ на гипергликемию матери [4, 13, 21, 22, 27, 30, 31, 44, 62, 83, 106, 121, 127].

Однако следует отметить, что частота развития гипоксически - ишемических поражений ЦНС новорожденных выраженных степеней тяжести (2-3 степени) в группе пациенток с СД 1 типа достигала практически 100% (97,6), а удельные вес ДФ в данной группе не превышал 80%.

Таким образом, частота перинатальной ишемии новорожденных по степени влияния на тяжесть перинатального исхода у матерей с СД 1 типа превосходит влияние ДФ и является, по нашим данным, главенствующим фактором, определяющим перинатальный прогноз.

В литературных данных приводятся исследования, определяющие выраженность перинатальной гипоксии новорожденных у матерей с СД. Но указанных исследований немного [30, 111, 121, 122, 131, 135]. Большинство авторов главенствующим фактором состояния внутриутробного плода и новорожденного у матерей с СД считают гипергликемию [4, 13, 30, 31, 44, 62, 83, 106, 121, 127]. Подтверждением выраженной перенесенной гипоксии новорожденных у матерей с СД является выявленный нами высокий удельный вес таких осложнений гестации как преэклампсия и хроническая ПН у данного контингента больных.

Так, частота развития преэклампсии составила 17,1% в группе матерей с СД 1 типа и 21,4% у пациенток с ГСД.

Полученные результаты подтверждают литературные данные о том, что у пациенток с СД 1 типа выше риск развития преэклампсии [9, 21, 30, 31, 62, 106, 133, 135], что определяется высоким удельным весом поздних сосудистых осложнений основного заболевания у данного контингента больных.

Однако частота развития умеренной преэклампсии у пациентов с ГСД, по результатам нашего исследования, также была достаточно высокой (21,4%) и даже превышала таковую у беременных с СД 1 типа, хотя степень выраженности диабетических ангиопатий в данной группе составляла не более 3%.

Таким образом, можно предположить, что генез умеренной преэклампсии, как и диабетических ангиопатий, у пациенток в группе с ГСД может быть иным, чем влияние гипергликемии, учитывая также то, что выраженность углеводных нарушений в данной группе беременных невысока.

По результатам нашего исследования, частота развития внутриутробной гипотрофии у пациенток с ГСД была высокой (25,7%) и достоверно превышала таковую у беременных с СД 1 типа (12,2%, $p < 0,05$),

что также подтверждает наличие выраженной гипоксии плода у данного контингента больных.

Для определения этиологической роли патологии гемокоагуляции в генезе гипоксических перинатальных осложнений новорожденных от матерей с СД нами было проведено проспективное когортное сравнительное исследование, в ходе которого пациенты с выраженной перинатальной ишемией новорожденных (ЦИ 2-3 степени) составили Основную группу исследования, а пациентки с неосложненным течением неонатального периода у их новорожденных (отсутствие признаков ЦИ) – Группу сравнения.

По результатам нашего исследования наиболее выраженная дезадаптация системы гемокоагуляции в виде активации внутрисосудистого свертывания крови – укорочение времени реакции R по данным ТЭГ, времени образования сгустка – K, а следовательно, и скорости коагуляции (R+K) была отмечена у пациенток с ГСД в Основной группе.

В данной группе беременных также было выявлено и повышение структурных характеристик образования сгустка, в виде увеличения угла α (Angle), максимальной плотности (МА) и максимальной эластичности сгустка (Е).

Выраженность коагуляционных изменений у пациенток с ГСД в Основной группе кумулировалась в достоверном повышении коагуляционного индекса CI у данного контингента больных.

Кроме того, у пациенток Основной группы была выявлена компенсаторная активация ФА плазмы крови в противовес пациенткам Группы сравнения.

Выявление у беременных данной группы высокого удельного веса перинатальной ишемии новорожденных (44,3%) позволяет определить патологию гемокоагуляции основным фактором неблагоприятного перинатального исхода у данного контингента больных.

Отсутствие тяжелых перинатальных гипоксических осложнений новорожденных у пациенток с ГСД Группы сравнения может явиться следствием компенсированного состояния системы гемостаза у беременных данной группы, по сравнению с пациентками с ГСД в Основной группе исследования, принимая во внимание одинаковую степень выраженности гипергликемии в обеих указанных группах больных.

По данным литературы, у пациентов с СД отмечено угнетение фибринолиза [9, 31, 66, 133, 135], которое вызвано, согласно теории глюкозотоксичности, в том числе, эндотелиальной дисфункцией.

По данным других авторов, генетически обусловленная тромбофилия вносит несомненный вклад в формирование патологии гемокоагуляции [1, 10, 11, 18, 29, 45, 46, 47, 55, 96, 97, 105, 137].

Наиболее значимыми маркерами генетических дефектов гемостаза являются резистентность к активированному протеину С (мутация в гене фактора V, лейденская мутация) и мутация гена протромбина G20210A [29, 40, 87, 88, 90, 97, 105, 109, 134].

По данным наших исследований, частота встречаемости мутации Лейдена и мутации протромбина у беременных с СД была невысока, что, возможно, обусловлено невысокой частотой встречаемости данных мутаций в популяции.

Следует отметить, что в группе пациенток с ГСД, составивших Группу сравнения, наиболее высокой была частота встречаемости полиморфизма гена PAI-1 (5G6754G). Однако течение неонатального периода у новорожденных и состояние внутреннего звена гемостаза было наиболее благоприятным у беременных данной группы, что возможно является следствием активации генетически обусловленных компенсаторных механизмов за счет снижения количества маркеров генетической тромбофилии в других полиморфных генах.

Наибольшее количество генетических маркеров тромбофилии, по результатам наших исследований, было в группе пациенток с ГСД, составивших Основную группу исследования.

Так, частота встречаемости аллелей «риска» в данной группе была наибольшей по полиморфным локусам генов FGB и гликопротеинов тромбоцитарных рецепторов (ITGA2 и ITGB3).

По данным литературы, наличие в генотипе аллелей «риска» по полиморфным локусам генов гликопротеинов тромбоцитарных рецепторов у пациентов с СД является важным предиктором формирования сосудистых осложнений данного заболевания [45, 74, 75, 123, 128, 130].

Однако по результатам нашего исследования, частота мутантных аллелей генов тромбоцитарных рецепторов была наименьшей у пациенток с СД 1 типа; кроме того, отмечено достоверное снижение встречаемости мутантного аллеля гена ITGB3 у пациентов данной группы, несмотря на наличие у них высокого удельного веса диабетических ангиопатий (90,2%).

Данное утверждение позволяет предположить наличие многофакторного генетического полиморфизма в генезе диабетических ангиопатий.

Достоверное повышение количества мутантных аллелей гена гликопротеинов тромбоцитарных рецепторов ITGB3 у пациенток с ГСД в основной группе исследования может явиться одной из причин выявленных нарушений гемокоагуляции у данного контингента больных.

Особый интерес представляют поиски генетических маркеров фолатного цикла у беременных с СД, учитывая неоспоримое влияние наличия полиморфных аллелей генов фолатного обмена в патологии гемокоагуляции.

По данным литературы, основным генетическим маркером фолатного обмена, в большей степени оказывающим влияние на формирование патологии гемокоагуляции является полиморфизм С677Т гена MTHFR [10, 20, 55, 57, 84, 87, 105, 112].

Наличие в генотипе мутантного аллеля 677Т в гетерозиготном варианте вызывает снижение активности фермента на 35%, а в гомозиготном – на 70%.

Снижение активности метилентетрагидрофолатредуктазы нарушает процесс реметилирования гомоцистеина, вследствие чего происходит накопление высоких концентраций последнего в крови с повышенным риском тромбообразования.

Однако по результатам нашего исследования, частота встречаемости аллеля 677Т была наибольшей у пациенток Группы сравнения, имеющих наименьшие изменения в системе гемостаза и наименьший удельный вес перинатальной ишемии у их новорожденных.

Данная ситуация может быть расценена как наличие у пациенток вышеуказанной группы развитых адаптационно-приспособительных механизмов регуляции системы гемостаза за счет, возможно, наличия в генотипе полиморфных аллелей генов-антагонистов.

Кроме того, несмотря на небольшую частоту встречаемости полиморфного аллеля 677Т у пациентов Основной группы (с наличием перинатальной ишемии новорожденных) – 28,2% - по результатам нашего исследования было выявлено, что у 30% пациенток данный аллель находился в состоянии гомозиготы. Напротив, у беременных Группы сравнения, в 90% случаев было отмечено гетерозиготное носительство аллеля 677Т.

Как было показано выше, гомозиготное носительство аллеля 677Т снижает активность фермента на 70%, тогда как гетерозиготное – на 35%.

Таким образом, выраженность гипергомоцистеинемии и сопутствующей ей патологии гемокоагуляции была, возможно, выше у беременных Основной группы.

По данным литературы, вторым наиболее важным полиморфизмом гена MTHFR, ассоциированным с нарушением функциональной активности белка-фермента, является транзиция A1298C, приводящая к замене глутаминовой кислоты на аланин в регуляторном домене фермента [20, 55, 84, 105, 112].

Аллель 1298С хоть и не в столь значительной степени, но также снижает активность белка- фермента [20, 55, 105, 112].

По результатам нашего исследования, достоверное увеличение частоты встречаемости аллеля 1298С было выявлено у беременных с ГСД в Основной группе.

Следует отметить, что при проведении нами сравнительного анализа влияния на состояние системы гемостаза наличия в генотипе аллеля 1298С гена МТНFR у пациенток с ГСД в зависимости от тяжести перинатального исхода (с наличием перинатальной ишемии и без нее), отмечена достоверная активация гемокоагуляции у пациенток, являющихся носителями аллеля 1298С и составивших, соответственно, Основную группу исследования.

Таким образом, в противовес литературным данным о несущественном влиянии аллеля 1298С МТНFR на патологию гемокоагуляции [20, 55, 84, 105, 112], в результате нашего исследования доказано, что у пациенток с ГСД аллель 1298С является значимым предиктором гемокоагуляционных нарушений.

Для уточнения степени влияния генетических маркеров фолатного обмена на состояние системы гемостаза у пациенток, составивших Основную группу исследования, нами был проведен анализ сочетанного носительства полиморфных вариантов генов фолатного обмена у беременных данной группы.

По данным литературы, при наличии полиморфных вариантов по нескольким генам одной функциональной сети возможен аддитивный эффект, когда многочисленные незначительные изменения в итоге обуславливают качественно новое проявление фенотипа [1, 37].

По данным нашего исследования, у беременных Основной группы были получены достоверные различия с Группой сравнения в сочетании полиморфизма МТНFR:A1298С и МTR:A2756G. Частота встречаемости такого генотипа составила 28,2% в Основной группе против 5,1% в Группе сравнения ($p < 0,05$).

Полученные результаты позволяют считать наличие в генотипе у пациенток с СД сочетания аллелей 1298С и 2756G генов MTHFR и MTR соответственно важным генетическим предиктором патологии гемокоагуляции у данного контингента больных.

Таким образом, проведенное нами комплексное исследование генетически детерминированной патологии системы гемостаза у пациенток с СД, позволило определить наиболее значимые критерии формирования церебральной ишемии их новорожденных и разработать правило прогноза указанных осложнений, имеющее высокую степень информативности и позволяющее достоверно прогнозировать гипоксически-ишемические осложнения новорожденных у данного контингента больных.

Полученное правило прогноза позволило сформулировать алгоритм ведения беременности у пациенток с СД (рисунок 1).

Пациенткам с СД любого типа при беременности показано комплексное обследование системы гемостаза и молекулярно-генетическое тестирование генов тромбофилии и фолатного обмена.

При выявлении гиперкоагуляционной коагулопатии и генетических полиморфизмов, показано вычисление индекса D по формуле решающего правила прогноза перинатальной ишемии новорожденного.

При определении $D < 0$, беременная имеет низкий риск перинатальных осложнений, не нуждается в специфической терапии и требует лишь динамического наблюдения за течением беременности.

При определении $D > 0$, пациентке требуется патогенетически обоснованная коррекция гемостазиологических нарушений с динамическим контролем за состоянием свертывающего потенциала, фетоплацентарного комплекса и новорожденного.

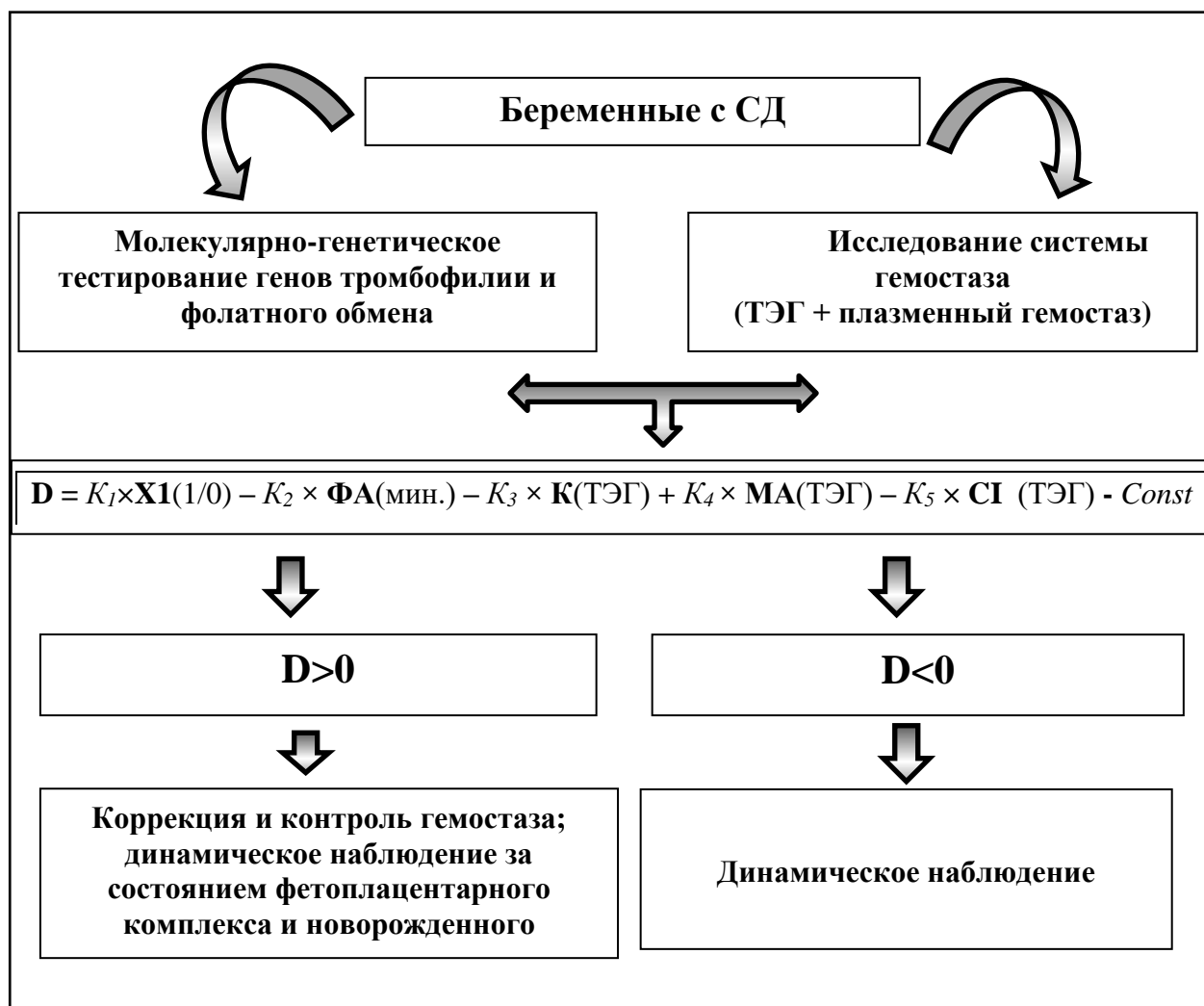


Рисунок 1 - Алгоритм ведения беременности у пациенток с СД

Указанный алгоритм был апробирован у 20 пациенток, имеющих высокий риск развития церебральной ишемии новорожденных ($D > 0$).

Расчет прогностического индекса D производился в максимально ранние сроки беременности – не позднее начала II триместра (16 нед.).

С учетом полученных гиперкоагуляционных нарушений в сочетании с молекулярно-генетическим тестированием генов тромбофилии, всем пациенткам указанной группы исследования проводилась патогенетически обоснованная коррекция гемостазиологических нарушений, с применением низкомолекулярных гепаринов (надропарин, эноксапарин) и/или гепариноидов (сулодексид) с индивидуальным подбором доз. В 3 случаях, с

учетом выявленных гиперкоагуляционных изменений, терапия проводилась сочетанным применением низкомолекулярных гепаринов и гепариноидов.

У 75% пациенток (n=15) отмечен благоприятный перинатальный исход - отсутствие церебральной ишемии у новорожденных.

У 15% пациенток (n=5) у новорожденных отмечено возникновение легких степеней ЦИ (ЦИ 1 степени), с редукцией неврологической симптоматики не позднее 5 суток после рождения и выпиской новорожденного в удовлетворительном состоянии.

У 10% пациенток (n=2), несмотря на проводимую терапию, у новорожденных отмечено формирование ЦИ 2 степени, потребовавшее проведения интенсивной терапии с последующими реабилитационными мероприятиями.

ВЫВОДЫ

1. Течение беременности у пациенток с СД 1 типа определялось характером и тяжестью основного заболевания, что выражалось в отсутствии компенсации углеводных нарушений и, как следствие, формировании диабетической фетопатии.

У пациенток с ГСД беременность чаще осложнялась субкомпенсированными формами хронической ПН в виде ЗРП и/или НМПК I-II степени, несмотря на менее выраженные нарушения углеводного обмена.

Хроническая гипоксия плода с исходом в церебральную ишемию новорожденных является основным перинатальным осложнением у пациенток с СД, вне зависимости от его типа и степени компенсации углеводного обмена.

2. Диагностически значимая дезадаптация системы гемостаза у пациенток с СД заключалась в достоверном изменении структурных и хронометрических показателей образования сгустка по данным ТЭГ: достоверное укорочение **K**, увеличение **МА** и **СІ**, а также компенсаторной активацией фибринолиза (**ФА**). Эти нарушения гемостаза не зависели от степени компенсации углеводного обмена и имели высокую корреляцию с риском формирования тяжелых гипоксически-ишемических осложнений неонатального периода у новорожденных от матерей с СД.

3. Наличие в генотипе у пациенток с СД сочетания мутантных аллелей 1298С и 2756G генов **MTHFR** и **MTR** является важным генетическим предиктором патологии гемостаза. Кроме того, существенный вклад в формирование гиперкоагуляционных нарушений вносит повышение количества мутантных аллелей генов гликопротеинов тромбоцитарных рецепторов **ITGB3** и **ITGA2**.

4. Проведенное комплексное исследование генетически детерминированной патологии системы гемостаза у пациенток с СД, позволило

определить наиболее значимые критерии формирования церебральной ишемии их новорожденных и разработать правило прогноза указанных осложнений, имеющее высокую степень информативности (чувствительность 80,0%, специфичность 81,82%, эффективность 80,56%) и позволяющее достоверно прогнозировать гипоксически-ишемические осложнения новорожденных у данного контингента больных.

Полученное правило прогноза позволило сформулировать алгоритм ведения беременности у пациенток с СД.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Беременных с СД любого типа, вне зависимости от степени компенсации углеводного обмена, следует относить к группе высокого риска формирования перинатальной ишемии ЦНС новорожденных.

2. Всем пациенткам с СД при беременности показано комплексное обследование системы гемостаза с использованием клоттинговых и тромбоэластографических методов, в совокупности с молекулярно-генетическим тестированием полиморфизма генов тромбофилии и фолатного обмена.

3. После получения представлений о состоянии гемокоагуляции и наличии генетических предикторов выявленных нарушений, необходимо определить степень риска формирования церебральной ишемии новорожденных, используя решающее правило прогноза, представленное в данной работе.

4. В случае выявления у пациентки высокого риска формирования перинатальной ишемии новорожденного ($D > 0$), показано проведение патогенетически обоснованной коррекции гемостазиологических нарушений при сугубом наблюдении за общим свертывающим потенциалом крови, кровообращением в системе фетоплацентарного комплекса и состоянием новорожденного в периоде адаптации.

5. При определении у пациентки низкого риска перинатальных осложнений ($D < 0$), показано обычное динамическое наблюдение за течением беременности.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АПС	– активированный протеин С
АТ-III	– антитромбин III
АТПФ (АСЕ)	– ангиотензинпревращающий фермент
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
ВТЭ	– венозный тромбоземболизм
ГСД	– гестационный сахарный диабет
ДВС	– диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДН	– диабетическая нефропатия
ДР	– диабетическая ретинопатия
ДФ	– диабетическая фетопатия
ЗРП	– задержка роста плода
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМ	– инфаркт миокарда
КС	– кесарево сечение
КТГ	– кардиотокография
МНО	– международное нормализованное отношение
НМПК	– нарушение маточно-плацентарного кровообращения
ПГТТ	– пероральный глюкозотолерантный тест
ПН	– плацентарная недостаточность
ПНБ	– привычное невынашивание беременности
ППЦНС	– перинатальное поражение центральной нервной системы
РФМК	– растворимые фибрин-мономерные комплексы
СД	– сахарный диабет
СД 1 типа	– сахарный диабет 1 типа
СД 2 типа	– сахарный диабет 2 типа
ТАП	– тканевой активатор плазминогена

ТВ	– тромбиновое время
ТГВ	– тромбоз глубоких вен
ТЭГ	– тромбоэластография
ТЭЛА	– тромбоэмболия легочной артерии
УАП	– урокиназный активатор плазминогена
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФА	– фибринолитическая активность
ФГ	– фибриноген
ЦИ	– церебральная ишемия
ЦНС	– центральная нервная система
F5:1691G>A	– мутация Лейдена
F2	– ген протромбина
FBG	– ген фибриногена
ITGA2	– ген гликопротеинов рецепторов тромбоцитов
ITGB3	– ген гликопротеинов рецепторов тромбоцитов
MTHFR	– ген метилентетрагидрофолатредуктазы
MTR	– ген метионин-синтазы
MTRR	– ген метионин-синтазы-редуктазы
PAI-I	– ген ингибитора активатора плазминогена I типа
vWF	– фактор фон Виллебранда

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абаева, И. Ш. Полиморфизм генов, предрасполагающих к развитию воспаления и тромбофилии, у беременных женщин с синдромом потери плода в анамнезе / И. Ш. Абаева // *Вопр. гинекол., акуш. и перинатол.* – 2010. – Т. 9, № 6. – С. 87–89.
2. Акиньшина, С. В. Тромбофилия и тромбоэмболические осложнения, связанные с использованием вспомогательных репродуктивных технологий / С. В. Акиньшина, А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, Н. С. Стулева, Т. Я. Машкова // *Акушерство, гинекология и репродукция.* – 2014, Вып. 2. – С. 89–96.
3. Амирова, А. А. Факторы, влияющие на исходы ЭКО (обзор литературы) / А. А. Амирова, Т. А. Назаренко, Н. Г. Мишиева // *Проблемы репродукции.* – 2010. – № 1. – С. 68–74.
4. Арбатская, Н. Ю. Сахарный диабет и беременность / Н. Ю. Арбатская // *Мед. вестник.* – 2011, Вып. 25. – 566 с.
5. Арутюнян, А. В. Современные подходы к диагностике, медикаментозной терапии и профилактике акушерских осложнений у женщин с тромбофилией / А. В. Арутюнян, М. С. Зайнулина, Е. А. Корнюшина и др. // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2010. – Т. LIX, № 4. – С. 90–98.
6. Баранов, Д. А. Факторы риска и особенности течения раннего неонатального периода у детей, рожденных от матерей с синдромом потери плода в анамнезе / Д. А. Баранов, О. П. Ковтун, Н. Н. Кузнецов // *Системная интеграция в здравоохранении.* – 2010. – № 4 (10). – С. 4–11.
7. Барановская, Ю. П. Клинико-иммунологические факторы формирования плацентарной недостаточности : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю. П. Барановская. – Иваново, 2013. – 23 с.

8. Башмакова, Н. В. Рациональная противотромбическая терапия у пациенток с различными формами тромбофилии в прегравидарный период и во время беременности / Н. В. Башмакова, Н. В. Путилова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 5. – С. 49–53.
9. Березницкая, А. Г. Состояние системы гемостаза у беременных с сахарным диабетом 1 типа / А. Г. Березницкая, К. В. Воронин // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – № 15 (Ч. 1). – С. 34–36.
10. Бицадзе, В. О. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности / В. О. Бицадзе, А. Д. Макацария, Д. Х. Хизроева и др. // Практическая медицина. – 2012. – № 5. – С. 22–29.
11. Богачев, В. Ю. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у «трудных» пациентов / В. Ю. Богачев, О. В. Голованова, А. Н. Кузнецов // Хирургия. – 2012. – № 2. – С. 44–48.
12. Бурукмулова, Ф. Гестационный диабет: эндокринологические и акушерские аспекты / Ф. Бурукмулова, В. Петухов // Врач. – 2012. – № 9. – С. 2–7.
13. Бурумкулова, Ф. Ф. Ранний ультразвуковой прогноз развития макросомии плода у беременных с гестационным сахарным диабетом / Ф. Ф. Бурумкулова, В. А. Петрухин, С. Н. Лысенко и соавт. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 5. – С. 4–7.
14. Бурумкулова, Ф. Ф. Гестационный сахарный диабет: Эндокринологические, акушерские и перинатальные аспекты / Ф. Ф. Бурумкулова // Междунар. эндокринолог. журнал. – 2011. – № 3. – С. 35.
15. Бурумкулова, Ф. Ф. Гестационный сахарный диабет: вчера, сегодня, завтра / Ф. Ф. Бурумкулова, В. А. Петрухин // Терапевтический архив. – 2014, Т. 86. – № 10. – С. 109–115.
16. Бышевский, А. Ш. О регуляции неферментативного этапа свертывания крови (аутополимеризация и агрегация фибрина) / А. Ш. Бышевский,

- С. Л. Галян, Е. П. Калинин, И. А. Карпова, В. А. Полякова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2012, Т. 49. – № 1. – С. 27–46.
17. Бышевский, А. Ш. Гемостаз при физиологической беременности, беременности с артериальной гипертензией и преэклампсией / А. Ш. Бышевский, В. А. Полякова, А. Ю. Рудзевич // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2010. – № 4. С. 13–30.
18. Ведищев, С. И. Современные представления о причинах невынашивания беременности / С. И. Ведищев, А. Ю. Прокопов, У. В. Жабина и др. // Вестник Тамбовского университета. Серия : Естественные и технические науки. – 2013, Т. 18. – № 4–1. – С. 1309–1312.
19. Воробьев, П. А. Диагностика и лечение патологии гемостаза / П. А. Воробьев. – М. : Ньюдиамед, 2011. – С. 63–99.
20. Гнездилова, И. В. Исследование роли гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) в формировании предрасположенности к тромбофилии / И. В. Гнездилова, Л. З. Ахмадишина // Молодой ученый. – 2010. – № 1–2. – С. 123–126.
21. Григорян, О. Р. Актуальные вопросы ведения беременных с сахарным диабетом (обзор литературы) / О. Р. Григорян, Е. В. Шереметьева, Е. Н. Андреева // Проблемы репродукции. – 2012. – № 2. – С. 98–103.
22. Григорян, О. Р. Сахарный диабет и беременность : клинические, гормональные и метаболические аспекты (обзор литературы) / О. Р. Григорян, Е. В. Шереметьева, Е. Н. Андреева, И. И. Дедов // Проблемы репродукции. – 2011. – № 4. – С. 91–96.
23. Григорян, О. Р. Современные аспекты гестационного сахарного диабета : патофизиология, скрининг, диагностика и лечение / О. Р. Григорян, Е. В. Шереметьева, Е. Н. Андреева, И. И. Дедов // Проблемы репродукции. – 2011. – № 1. – С. 99–105.
24. Дедов, И. И. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет : диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» / И.

- И. Дедов, В. И. Краснопольский, Г. Т. Сухих // Сахарный диабет. – 2012. – № 4. – С. 4–10.
25. Дедов, И. И. Гестационный сахарный диабет : диагностика, лечение, послеродовое наблюдение / И. И. Дедов, В. И. Краснопольский, Г. Т. Сухих // Сахарный диабет. – 2012. – № 2. – С. 6–12.
26. Дедов, И. И. Сахарный диабет : острые и хронические осложнения / И. И. Дедов, М. В. Шестакова. – М. : МИА, 2011. – 480 с.
27. Джобава, Э. М. Гестационный сахарный диабет – болезнь популяции. Медикаментозная терапия угрозы прерывания беременности и углеводный обмен / Э. М. Джобава, К. Р. Некрасова, Ю. Э. Доброхотова // Акуш.-гинекол. и репрод. – 2013. – № 7 (1). – С. 31–36.
28. Джобава, Э. М. Дисфункция эндотелия и система гемостаза в группах риска по развитию акушерской патологии. Системный подход к диагностике и терапии / Э. М. Джобава, К. Р. Некрасова, Д. П. Артизанова и др. // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2013. – № 1. – С. 45–53.
29. Долгушина, В. Ф. Генетические и приобретенные факторы риска тромбозов у женщин с акушерской патологией в анамнезе / В. Ф. Долгушина, Н. К. Вереина // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 5. – С. 27–31.
30. Евсюкова, И. И. Сахарный диабет : беременные и новорожденные / И. И. Евсюкова, Н. Г. Кошелева. – М. : Миклош, 2009. – 271 с.
31. Зухурова, Н. К. Влияние сахарного диабета на течение беременности, родов и состояние новорожденных / Н. К. Зухурова, Б. Б. Негматжанов, С. Аль Хури и др. // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2010. – № 1–2. – С. 12–15.
32. Кирющенко, П. А. Патогенетическое обоснование тактики ведения отслойки хориона и плаценты на ранних сроках беременности / П. А. Кирющенко, Д. М. Белоусов, О. С. Александрина // Гинекология. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 36–39.

33. Кох, Н. В. Исследование ассоциации полиморфизмов генов наследственной тромбофилии с развитием осложнений беременности / Н. В. Кох, Е. Н. Воронина, Н. М. Пасман и др. // Вестник НГУ. Серия : Биология, клиническая медицина. – 2011. – Т. 9, № 2. – С. 257.
34. Краснопольский, В.И. Гестационный сахарный диабет – новый взгляд на старую проблему / В. И. Краснопольский, В. А. Петрухин, Ф. Ф. Бурумкулова // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 2. – С. 3–6.
35. Красноружских, Е. А. Генетическая предрасположенность к нарушениям гемостаза как фактор риска гестационных и перинатальных осложнений / Е. А. Красноружских, М. Б. Игитова // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 5. – С. 60.
36. Кузнецов, Р. А. Факторы роста – маркеры плацентарной недостаточности в III триместре при невынашивании / Р. А. Кузнецов, О. В. Рачкова, Л. В. Кулида и др. // Архив патологии. – 2010. – Т. 72, № 6. – С. 40–43.
37. Кузник, Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Б. И. Кузник. – Чита : Экспресс-издательство, 2010. – 828 с.
38. Куликов, А. В. Тромбопрофилактика в акушерстве: проблемы и решения / А. В. Куликов, Е. М. Шифман, С. Р. Беломестнов и др. // Вестник интенсивной терапии. – 2013. – № 4. – С. 14–20.
39. Макаров, О. В. Значение аутоантител в патогенезе преэклампсии / О. В. Макаров, Ю. А. Богатырев, Н. А. Осипова // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4/1. – С. 16–21.
40. Макацария, А. Д. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике : Рук-во для врачей / А. Д. Макацария. – М. : МИА, 2011. – 1056 с.
41. Макацария, А. Д. Тромбозы редкой локализации и тромбофилия / А. Д. Макацария, С. В. Акиншина // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – № 2. – С. 97–111.

42. Макацария, А. Д. Антифосфолипидный синдром – иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе и др. – М. «Триада-Х», 2013. – 485 с.
43. Макацария, А. Д. Тромбопрофилактика у беременных с тромбофилией и тромбозами в анамнезе / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, Д. Х. Хизроева и др. // Бюллетень СО РАМН. – 2013. – Т. 33, № 6. – С. 99–109.
44. Малышкина, А. И. Особенности гестационного периода и перинатальные исходы у женщин с гестационным сахарным диабетом / А. И. Малышкина, Н. В. Батрак // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2014. – Т. 19. № 1. – С. 27–29.
45. Мамаев, А. Н. Преаналитический этап исследования системы гемостаза / А. Н. Мамаев, А. Ж. Гильманов, Т. В. Вавилова и др. // Клинико-лабораторная диагностика. – 2011. – № 4. – С. 35–38.
46. Маринкин, И. О. Полиморфизм генов, состояние здоровья и системы гемостаза у детей от матерей с тромбофилией / И. О. Маринкин, Т. В. Белоусова, В. А. Плюшкин // Бюллетень СО РАМН. – 2011. – Т. 31, № 4. – С. 43–49.
47. Момот, А. П. Протокол ведения Всероссийского регистра «Генетические факторы риска тромбоза у жителей, проживающих на территории РФ, клиническое фенотипирование и тромбопрофилактика тромбоемболических осложнений в онтогенезе» / А. П. Момот, Е. В. Ройтман, В. А. Елыкомов и др. // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2010. – № 3 (43). – С. 30–78.
48. Момот, А. П. Современные методы распознавания состояния тромбоцитической готовности : монография / А. П. Момот, Л. П. Цывкина, И. А. Тараненко и др. – Барнаул : АлтГУ, 2011. – 138 с.
49. Момот, А. П. Референтные значения уровня Д-димеров в плазме крови в разные сроки физиологически протекающей беременности / А. П. Момот, Д. Е. Белозеров, Л. П. Цывкина и др. // Вестник гематологии. – 2014. – Т. X, № 2. – С. 112–114.

50. Момот, А. П. Референтные значения уровня и активности фактора Виллебранда, металлопротеиназы ADAMTS-13, активности тромбоцитов при физиологически протекающей беременности / А. П. Момот, П. А. Кирющенко, Д. А. Трухина и др. // *Акушерство и гинекология*. – 2014. – № 2. – С. 46–52.
51. Момот, А. П. Экстракорпоральное оплодотворение и управление гемостазом / А. П. Момот, И. В. Лыдина, О. Г. Борисова и др. // *Проблемы репродукции*. – 2012. – Т. 18, № 6. – С. 47–55.
52. Момот, А. П. Допустимые значения различных показателей системы гемостаза при физиологически протекающей беременности / А. П. Момот, И. В. Молчанова, Д. Е. Белозеров и др. // *Лабораторная медицина (Казахстан)*. – 2014. – Т. 11, № 4. – С. 51–59.
53. Момот, А. П. Пути прогресса в улучшении результатов экстракорпорального оплодотворения, основанного на выявлении и коррекции патологии гемостаза (II) / А. П. Момот, И. В. Молчанова, Л. П. Цывкина и др. // *Тромбоз, гемостаз и реология*. – 2013. – № 2 (54). – С. 6–23.
54. Момот, А. П. Инициация свертывания крови в разные сроки физиологически протекающей беременности / А. П. Момот, И. А. Тараненко, Д. Е. Белозёров и др. // *Бюллетень СО РАМН*. – 2014. – Т. 34, № 5. – С. 58–66.
55. Морозов, К. М. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза венозного тромбоза / К. М. Морозов, Е. В. Ройтман, Т. В. Сухарева и др. // *Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии : тезисы докл. V Всерос. конф.* – М., 3–5 февраля 2011. – С. 355–356.
56. Мубинова, С. В. Клинический случай ведения беременной с диагнозом генетическая тромбофилия / С. В. Мубинова, И. В. Михайлова // *Тольяттинский мед. консилиум*. – 2011. – № 1–2. – С. 112–114.

57. Мухина, П. Н. Генетические полиморфизмы метилентетрагидрофолатредуктазы и их влияние на уровень гомоцистеина плазмы крови и на отдаленные результаты течения острого инфаркта миокарда / П. Н. Мухина, Н. А. Воробьева, И. В. Белякова // Экология человека. – 2012. – № 10. – С. 54–60.
58. Наместников, Ю. А. Тест генерации тромбина – интегральный показатель состояния системы свертывания крови / П. Н. Мухина, Н. А. Воробьева, И. В. Белякова // Гематол. и трансфузиол. – 2010. – № 2. – С. 32–39.
59. Наместников, Ю. А. Условия постановки теста генерации тромбина для выявления состояния гиперкоагуляции / Ю. А. Наместников, О. Г. Головина, О. Ю. Матвиенко и др. // Клин. лаб. диагностика. – 2011. – № 7. – С. 35–38.
60. Никогосян, Д. М. Применение микронизированного прогестерона для снижения риска преждевременных родов / Д. М. Никогосян, Л. И. Мальцева, Е. Ю. Юпатов // Практическая медицина. – 2012. – № 9 (12). – С. 24–27.
61. Оганесян, Н. А. Референсные значения Д-димера у беременных и родильниц / Н. А. Оганесян, Л. С. Бут-Гусаим, С. В. Юркевич // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2011. – № 3 (47). – С. 55–65.
62. Ордынский, В. Ф. Сахарный диабет и беременность. Пренатальная ультразвуковая диагностика / В. Ф. Ордынский. – М. : Видар-М, 2010. – 212 с.
63. Охтырская, Т. А. Оптимизация программы экстракорпорального оплодотворения у пациенток с риском развития тромбофилии : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. А. Охтырская. – М., 2011. – 25 с.
64. Охтырская, Т. А. Роль PAI-1 в повторных неудачах ВРТ / Т. А. Охтырская, К. А. Яворовская, А. В. Шуршалина и др. // Проблемы репродукции. – 2011. – № 4. – С. 45–49.

65. Охтырская, Т. А. Имплантационные потери в программах ЭКО : роль наследственной и приобретенной тромбофилии (обзор литературы) / Т. А. Охтырская, К. А. Яворовская, А. В. Шуршалина, Т. А. Назаренко // Проблемы репродукции. – 2010. – № 2. – С. 53–57.
66. Передеряева, Е. Б. Течение беременности у женщин с метаболическим синдромом с учетом патогенетической роли тромбофилии / Е. Б. Передеряева, Т. Б. Пшеничникова, Е. В. Дониная, А. Д. Макацария, Д. Л. Капанадзе // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – № 1. – С. 60–67.
67. Подзолкова, Н. М. Невынашивание беременности : учеб.-метод. пособие для врачей / Н. М. Подзолкова, М. Ю. Скворцова. – М., 2010. – 48 с.
68. Полетаев, А. Б. Иммунопатология беременности и здоровье ребенка / А. Б. Полетаев, Ф. Алиева, Л. И. Мальцева // РМЖ. – 2010. – Т. 18, № 4. – С. 162–167.
69. Посисеева, Л. В. Иммунотерапия в прегравидарной подготовке женщин с невынашиванием беременности ранних сроков и антифосфолипидным синдромом / Л. В. Посисеева, Т. А. Кривенцова, Н. Ю. Сотникова и др. // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 3. – С. 21–24.
70. Проценко, Е. В. Клинические факторы и иммуноморфологическая характеристика плаценты при хронической плацентарной недостаточности / Е. В. Проценко, Ю. П. Барановская, Л. П. Перетятко, И. А. Панова // Врач-аспирант. – 2011. – Т. 47. № 4.2. – С. 403–407.
71. Путилова, Н. В. Способ профилактики и коррекции гестационных осложнений у пациенток с дефектами гемостаза : медицинская технология / Н. В. Путилова, Н. В. Башмакова, М. В. Сивова. – Екатеринбург : ОММ, 2011. – 20 с.
72. Пшеничникова, Т. Б. Место тромбофилии в структуре синдрома потери плода у женщин с метаболическим синдромом / Т. Б. Пшеничникова, Е. Б. Передеряева, Е. В. Дониная, З. К. Гадаева // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2013. – № 4. С. 35–43.

73. Радзинский, В. Е. Акушерская агрессия / В. Е. Радзинский. – М. : Изд-во ООО «Медиабюро Статус презенс», 2011. – 688 с.
74. Ройтман, Е. В. Современная гемостазиология. Подходы, средства, инновации, экономика / Е. В. Ройтман // Наследственная и приобретенная патология свертывания крови – тромбозы и кровотечения : диагностика, профилактика, лечение, экономика : тезисы докл. научно-практич. семинара. – Саратов, 14–15 сентября 2011. – С. 5–33.
75. Савельев, В. С. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений / В. С. Савельев, Е. И. Чазов, Е. И. Гусев и др. // Флебология. – 2010. – Т. 4, № 1. – С. 2–37.
76. Сидельникова, В. М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием : метод. пособия и клин. протоколы : 3-е изд. / В. М. Сидельникова. – М. : МЕДпрессинформ, 2013. – 224 с.
77. Сидельникова, В. М. Невынашивание беременности : рук-во для практикующих врачей / В. М. Сидельникова, Г. Т. Сухих. – М. : ООО «Медицинское информационное агенство», 2010. – 536 с.
78. Скворцова, М. Ю. Профилактика репродуктивных потерь и осложнений гестации у пациенток с невынашиванием беременности / М. Ю. Скворцова Н. М. Подзолкова // Гинекология. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 40–42.
79. Сметанина, С. А. Распространенность нарушений углеводного обмена у женщин Крайнего Севера в период гестации / С. А. Сметанина, Л. А. Суплотова, Л. Н. Бельчикова, Н. А. Новаковская // Материалы V Всерос. диабетологического конгресса. – М., 2010. – 462 с.
80. Соловьев, О. Н. Глобальный тест оценки состояния системы гемостаза – эндогенный потенциал тромбина / О. Н. Соловьев, Т. И. Петренко // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. – 2013. – № 3. – С. 41–43.

81. Сотникова, Н. Ю. Способ ранней диагностики степени тяжести перинатальных гипоксических поражений ЦНС у новорожденных / Н. Ю. Сотникова, Е. В. Серкина, И. А. Панова. – Патент на изобретение RUS 2342661 18.09.2007.
82. Сошитова, Н. П. Использование глобальных методов оценки состояния гемостаза при сепсисе / Н. П. Сошитова, М. А. Пантелеев, Ф. И. Атауллаханов // Проблемы клинической медицины. – 2012. – № 1. – С. 27–35.
83. Таджиева, В. Д. Диабетическая фетопатия при гестационном диабете / В. Д. Таджиева, Ф. А. Измайлова, Е. И. Косырева и др. // Материалы XI Всерос. науч. форума «Мать и Дитя». – М., 2010. – С. 234.
84. Трифонова, Е. А. Генетическое разнообразие и структура неравновесия по сцеплению гена MTHFR в популяциях Северной Евразии / Е. А. Трифонова, Е. Р. Еремина, Ф. Д. Урнов, В. А. Степанов // Acta naturae. – 2012. – Т. 4, № 1 (12). – С. 55–71.
85. Фадеева, Н. И. Перинатальные исходы у беременных с тромбогенным риском при гепаринопрофилактике / Н. И. Фадеева, А. П. Момот, Т. А. Агаркова и др. // Вестник НГУ. Серия : Биология, клиническая медицина. – 2010. – Т. 8, № 2. – С. 87–92.
86. Федорова, Т. А. Бемипарин в профилактике тромботических осложнений при привычном невынашивании беременности, обусловленном антифосфолипидным синдромом / Т. А. Федорова // Медицинский совет. – 2012. – № 4. – С. 2–7.
87. Фетисова, И. Н. Наследственные факторы риска нарушений репродуктивной функции в супружеской паре / И. Н. Фетисова, А. И. Малышкина, Е. Л. Бойко // Амбулаторно-поликлиническая помощь – в эпицентре женского здоровья : тезисы докладов Юбилейного Всерос. Конгресса с межд. участием / Под ред. акад. РАМН Г. Т. Сухих, проф. В. Н. Прилепской. – 2014. – С. 323–324.

88. Фетисова, И. Н. Полиморфизм генов системы детоксикации / И. Н. Фетисова, С. С. Межинский, Т. В. Чаша, С. Ю. Ратникова, Н. С. Фетисов // Вестник Ивановской мед. академии. – Иваново, 2014. – Т. 19. № 4. – С. 50–58.
89. Фетисова, И. Н. Генетические аспекты преэклампсии / И. Н. Фетисова, И. А. Панова, А. И. Малышкина, Е. А. Рокотянская, С. Ю. Ратникова и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – С. 1040.
90. Фомина, И. В. Современные методы исследования сосудисто-тромбоцитарного гемостаза / И. В. Фомина, В. А. Полякова // Медицинская наука и образование Урала. – 2011. – Т. 12. № 2. – С. 235–237.
91. Харламова, Н. В. Антенатальное прогнозирование и профилактика постгипоксических нарушений сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей / Н. В. Харламова, Н. А. Шилова, Т. В. Чаша, С. Б. Назаров, Г. Н. Кузьменко // Медицинский совет. – 2014. № 9. – С. 138–140.
92. Холодова, Е. А. Клиническая эндокринология / Е. А. Холодова. – М. : МИА, 2011. – 736 с.
93. Хромылев, А. В. Патогенетические механизмы тромбоэмболических осложнений метаболического синдрома у беременных / А. В. Хромылев, А. Д. Макацария // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – № 1. – С. 68–73.
94. Alalaf, S. Bemiparin versus low dose aspirin for management of recurrent early pregnancy losses due to antiphospholipid antibody syndrome / S. Alalaf // Arch. Gynecol. Obstet. – 2012. – Vol. 285. № 3. – P. 641–647.
95. American Diabetes Association. Position statement : diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care [Электронный ресурс]. – 2010. № 33 (1). P. 62–69. – URL: <http://care.diabetesjournals.org/content/by/year/2010>.

96. Bates, S. M. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / S. M. Bates, I. A. Greer, S. Middeldorp et al. // Chest. – 2012. – Vol. 141 (Suppl. 2). P. 691–736.
97. Bondarenko, E. A. Analysis association of acute ischemic stroke and DNA markers in Russian and Moldavian populations / E. A. Bondarenko, I. M. Shetova, N. A. Shamalov et al. // Genetika. – 2011. – Vol. 47. № 10. – P. 1393–1401.
98. Dargaud, Y. Endogenous thrombin potential, prothrombin fragment 1 + 2 and D-dimers during pregnancy / Y. Dargaud, S. Hierso, L. Rugeri et al. // Thromb. Haemost. – 2010. – Vol. 103, № 2. – P. 469–471.
99. De Laat, B. Autoantibodies directed against domain I of β 2-glycoprotein I / B. de Laat, P. G. de Groot // Curr. Rheumatol. Rep. – 2011. – Vol. 13. – P. 70–76.
100. De Vries, J. I. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset preeclampsia in the women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT/ J. I. de Vries, M. G. van Pampus, W. M. Hague et al. // J. Thromb. Haemost. – 2012. – Vol. 10 (1). – P. 64–72.
101. Erez, O. High tissue factor activity and low tissue factor pathway inhibitor concentrations in patients with preterm labor / O. Erez, R. Romero, E. Vaisbuch et al. // J. Matern. Fetal Neonatal. Med. – 2010. – Vol. 23. № 1. – P. 23–33.
102. Figueiro-Filho, E. A., de Oliveira V. M., Breda I. et al. Usefulness of a scoring system on perinatal outcomes in pregnant women with thrombophilia in the effectiveness of an enoxaparin-based intervention / E. A. Figueiro-Filho, V. M. de Oliveira, I. Breda et al. // Rev. Bras. Ginecol. Obstet. – 2012. – Vol. 34. № 10. – P. 459–465.
103. Guyatt, G. H. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice

- Guidelines / G. H. Guyatt, E. A. Akl, M. Crowther et al. // *Chest*. – 2012. – Vol. 141 (Suppl. 2). –7S–47S.
104. Guyatt, G. H. Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / G. H. Guyatt, S. L. Norris, S. Schulman et al. // *Chest*. – 2012. – Vol. 141 (Suppl. 2). –53S–70S.
105. Heit, J. A. Thrombophilia: Clinical and Laboratory Assessment and Manajement / J. A. Heit // *Consultative Hemostasis and Thrombosis* [Eds. C. S. Kitchens, C. M. Kessler, B. A. Konkle]. – 3rd ed. – Philadelphia: Saunders Elsevier, 2013. – P. 205–239.
106. Horvath, B. Metabolic syndrome in normal and complicated pregnancies / B. Horvath, T. Bodecs, I. Boncz, J. Bodis // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* – 2013. – Jun; 11 (3). – P. 1858.
107. Hron, G. ProCGlobal and endogenous thrombin potential during pregnancy / G. Hron, P. A. Kyrle, A. Kaider et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 203. № 5. – 463, e1 – 463, e6.
108. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* [Электронный ресурс]. – 2010. № 33 (3). – P. 676–682. – URL: <http://care.diabetesjournals.org/content/by/year/2010/>
109. Kovac, M. Thrombophilia in women with pregnancy-associated complications: fetal loss and pregnancy-related venous thromboembolism / M. Kovac, G. Mitic et al. // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2010. № 69 (4) : 233-8.
110. Kovac, M. The use of D-dimer with new cutoff can be useful in diagnosis of venous thromboembolism in pregnancy / M. Kovac, Z. Mikovic, L. Rakicevic et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2010. – Vol. 148. № 1. – P. 27–30.

111. Lawlor, D. A. Association of existing diabetes, gestational diabetes and glycosuria in pregnancy with macrosomia and offspring body mass index, waist and fat mass in later childhood: findings from a prospective pregnancy cohort / D. A. Lawlor, A. Fraser, R. S. Lindsay et al. // *Diabetologia*. – 2010. – 53 (1). – P. 89–97.
112. Li, P. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms and susceptibility to ischemic stroke: A meta-analysis / P. Li, C. Qin // *Gene*. – 2014. – Vol. 535. № 2. – P. 359–364.
113. Lykke, J. A. Firsttrimester vaginal bleeding and complications later in pregnancy / J. A. Lykke, K. L. Dideriksen, O. Lidegaard et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 115. № 5. – P. 935–944.
114. Lykke, J. A. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: results from the Danish National Birth Cohort / J. A. Lykke, L. A. Bare, J. Olsen et al. // *J. Thromb. Haemost.* – 2012. – V. 10 (7). – P. 1320–1325.
115. Macey, M. G. Platelet activation and endogenous thrombin potential in preeclampsia / M. G. Macey, S. Bevan, S. Alam et al. // *Thromb. Res.* – 2010. – Vol. 125. № 3. – P. 76–81.
116. Martinez-Zamora, M. A. Reduced plasma fibrinolytic potential in patients with recurrent implantation failure after IVF and embryo transfer / M. A. Martinez-Zamora, M. Creus, D. Tassies et al. // *Hum. Reprod.* – 2011. – Vol. 26. № 3. – P. 510–516.
117. Martinez-Zamora, M. A. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and clot lysis time in women with recurrent miscarriage associated with the antiphospholipid syndrome / M. A. Martinez-Zamora, M. Creus, D. Tassies et al. // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 94. № 6. – P. 2437–2440.
118. McLean, K. C. Tissue factor dependent thrombin generation across pregnancy / K. C. McLean, I. M. Bernstein, K. Brummel-Ziedins // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 207. № 2. – P. 135, e1 – 135, e6.
119. Meltzer, M. E. Venous thrombosis risk associated with plasma hypofibrinolysis is explained by elevated plasma levels of TAFI and PAI-1 /

- M. E. Meltzer, T. Lisman, P. G. de Groot et al. // *Blood*. – 2010. – Vol. 116. – P. 113–121.
120. Momot, A. The Means of Progress in Improving the Results of in vitro Fertilization Based on the Identification and Correction of the Pathology of Hemostasis / A. Momot, I. Lydina, L. Tsyvkina et al. // In : *Enhancing Success of Assisted Reproduction* [Ed. Atef M. M. Darwish]. – Croatia: In Tech Open Access Publisher, 2012. – P. 77–116.
121. Olmos, P. Nutrients other than glucose might explain fetal overgrowth in gestational diabetic pregnancies / P. Olmos, G. Martelo, V. Reimer et al. // *Rev Med Chil*. – 2013. – Vol. 141 (11). – P. 1441–1448.
122. Oussama, G. Growth factor concentrations and their placental mRNA expression are modulated in gestational diabetes mellitus: possible interactions with macrosomia / G. Oussama, A. Yessoufou1, I. Mrisak, A. Hichami et al. // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2010. – P. 1–10.
123. Pengo, V. Clinical course of highrisk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome / V. Pengo, A. Ruffatti, C. Legnani et al. // *J. Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 8. № 2. – P. 237–242.
124. Rice, G. E. Gestational Diabetes Mellitus: A Positive Predictor of Type 2 Diabetes? / G. E. Rice // *International Journal of Endocrinology*. – 2012. – Vol. 10. – P. 140–149.
125. Rodger, M. A. An update on thrombophilia and placenta mediated pregnancy complications: What should we tell our patients? / M. A. Rodger // *Thromb. Res.* – 2013. – V. 131 (1). – P. 25–27.
126. Rova, K. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles / K. Rova, H. Passmark, P. G. Lindqvist // *Fertil. Steril.* – 2012. – Vol. 97. № 1. – P. 95–100.
127. Schaefer-Graf, U. M. How many sonograms are needed to reliably predict the absence of fetal overgrowth in gestational diabetes mellitus pregnancies? /

- U. M. Schaefer-Graf, L. Wendt, D. A. Sacks, Ö. Kilavuz et al. // *Diabetes Care*. – 2011, Jan. – 34 (1): 39–43.
128. Schramm, A. M. B. Aspirin for Prevention of Preeclampsia in Lupus Pregnancy / A. M. Schramm, M. E. Clowse // *Autoimmune Dis.* – 2014. – Vol. 2014. – Article ID 920467.
129. Segers, O. Thrombin generation as an intermediate phenotype for venous thrombosis / O. Segers, R. van Oerle, H. ten Cate et al. // *Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 103. № 1. – P. 114–122.
130. Shahla, A. Bemiparin versus low dose aspirin for management of recurrent early pregnancy losses due to antiphospholipid antibody syndrome / A. Shahla // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2012. – Vol. 285. № 3. – P. 641–647.
131. Sobrevia, L. Fetoplacental vascular endothelial dysfunction as an early phenomenon in the programming of human adult diseases in subjects born from gestational diabetes mellitus or obesity in pregnancy / L. Sobrevia // *Experimental Diabetes Research*. – 2011. – Vol 6. – P. 350–365.
132. Soh, M. C. Antiphospholipid syndrome in pregnancy / M. C. Soh, C. Nelson-Piercy // *Expert Rev. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 5. № 6. – P. 741–761.
133. Tabit, C. E. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: Molecular mechanisms and clinical implications / C. E. Tabit // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. – 2010. – Vol. 11. – P. 61–74.
134. Tupitsyna, T. V. Comparative analysis of associations of polymorphic genes F2, F5, GP1BA and ACE with the risk of stroke development in Russian and Ukrainian populations / T. V. Tupitsyna, E. A. Bondarenko, S. A. Kravchenko et al. // *Mol. Gen. Microbiol. Virusol.* – 2013. – № 1. – P. 20–26.
135. Vazzana, N. Diabetes mellitus and thrombosis / N. Vazzana, P. Ranalli, C. Cuccurullo et al. // *Thromb. Res.* – 2012. – Vol. 129. – P. 371–377.
136. Westerlund, E. Detection of a procoagulable state during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization with global assays of haemostasis / E. Westerlund, P. Henriksson, H. Wall et al. // *Thromb. Res.* – 2012. – Vol. 46. № 4. – P. 417–425.

137. Yessoufou, A. Maternal Diabetes in Pregnancy: Early and Long-Term Outcomes on the Offspring and the Concept of “Metabolic Memory” / A. Yessoufou // *Experimental. Diabetes Research.* – 2012. – Vol. 2. – P. 238–250.
138. Zakai, N. A. Association of coagulation-related and in lammation-related genes and factor VIIc levels with stroke: the Cardiovascular Health Study / N. A. Zakai, L. Lange, W. T. Longstreth et al. // *J. Thromb. Haemost.* – 2011. – Vol. 9. № 2. – P. 267–274.