

На правах рукописи

Асриянц Мария Александровна

**КОМПЛЕКСНАЯ ЭХОГРАФИЧЕСКАЯ И
ДОПЛЕРОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ
ЭМБРИОНА И ЭКСТРАЭМБРИОНАЛЬНЫХ СТРУКТУР У
БЕРЕМЕННЫХ С ТРОМБОФИЛИЕЙ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ**

14.01.13 - Лучевая диагностика, лучевая терапия

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Краснодар-2019

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук Астафьева Ольга Викторовна

Официальные оппоненты:

Степанова Юлия Александровна – доктор медицинских наук, институт профессионального образования Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), кафедра лучевой диагностики, профессор кафедры.

Буланов Михаил Николаевич – доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Владимирской области «Областной клинический онкологический диспансер», диагностическое отделение, заведующий отделением.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «13»ноября 2019 года в 10 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.071.05 на базе Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в медицинской библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/2 и на сайте ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

<http://www.rmapo.ru>

Автореферат разослан «__» _____

2019г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Самсонова Л.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Комплексная эхографическая и доплерометрическая оценка состояния эмбриона и экстраэмбриональных структур у беременных в I триместре актуальна в связи с широкой распространенностью невынашивания беременности (НБ) при наличии тромбофилии [Воронцова Н.А., 2014; Шубина К.А. и соавт. 2016]. Физиологическая беременность в 5-6 раз повышает свертываемость крови. При наличии у беременной наследственной тромбофилии (НТ), свертываемость крови повышается значительно, что влечет за собой НБ [Kovac M. et al., 2010; Di Nisio M. et al., 2011; Васильев С.А. и соавт., 2013]. Применение современного, безопасного метода исследования, такого как ультразвуковая диагностика (УЗД), позволит в ранние сроки определить неблагоприятные эхографические и доплерометрические признаки [Шубина К.А. и соавт. 2016]. Раннее выявление неблагоприятных эхографических и доплерометрических признаков позволяет вовремя направить беременных с тромбофилией к гематологу для назначения лечения. Своевременная оценка трофобластического и миометрального кровотоков, с медикаментозной коррекцией при нарушениях, увеличивает благоприятные исходы беременности [Воронцова Н.А. и соавт., 2014; Шубина К.А. и соавт., 2016]. Если в анамнезе женщины есть хотя бы одна замершая беременность, подтвержденная методом УЗД, то необходимо провести анализ системы свертывания крови, оценить полиморфизм генов НТ, при наступлении последующих беременностей необходимо в сроки до 10-ти недель провести комплексную УЗД. [Torabi R. et al., 2012; Передеряева Е.Б. и соавт., 2013]. Отсутствие четких количественных критериев нарушения трофобластического и миометральных кровотоков в ранние сроки беременности послужило основанием для выполнения диссертационного исследования.

Степень разработанности проблемы

Опубликовано много научных трудов, в которых описывают эхографические особенности эмбриона и экстраэмбриональных структур как прогностически неблагоприятные признаки для НБ (гипоплазия амниона, гипоплазия и фрагментация хориона, патологическое развитие желточного мешка, брадикардия эмбриона и т.д.) [Еленкова А.Б. и соавт., 2011; Чехонацкая М.Л., 2013; Блинов А.Ю. и соавт., 2016; Емельяненко Е.С. и соавт., 2017] Блинов А.Ю. и соавторы [2016] предлагают сравнивать данные между копчико-

теменным размером (КТР), средним диаметром плодного яйца (СДПЯ), диаметром желточного мешка и частотой сердечных сокращений (ЧСС) эмбриона при сроке беременности до 10-и недель, для прогнозирования НБ. УЗИ в В-режиме позволяет выявить только структурные особенности плодного яйца и эмбриона. Особая роль отведена оценке кровотока в маточных артериях при УЗИ в 11-14 недель беременности [Крюкова Н.И. и соавт., 2014; Медведев М.В. и соавт., 2014; Грызунова Е.М. и соавт., 2016]. Исследователи в своих работах с высокой степенью достоверности ($p < 0,05$) описывают увеличение значений индекса резистентности (ИР) у беременных с угрозой НБ, по сравнению с нормальным течением беременности [Чахонацкая М.Л. и соавт., 2013]. С помощью цветового доплеровского картирования (ЦДК) ряд авторов предлагает изучать внутриплацентарное кровообращение, однако в своих работах они описывают только спектр кровотока, принадлежность сосуда к артериальному или венозному типу [Елекенова А.Б. и соавт., 2011; Савелева Г.М. и соавт., 2013]. Выявление данных параметров при УЗИ у беременных с НБ, а так же их динамический контроль после начала лечения, позволяет оценить эффективность назначенной терапии, по сравнению с начальными показателями [Talari H. et al., 2014; Медведев М. В. и соавт., 2014; Капительный В. А., 2016]. В описанных работах исследование кровотока в маточных артериях проводят после 10-ой недели беременности, что исключает возможность прогнозирования НБ в более ранние сроки, а оценка кровоснабжения хориона не имеет количественных характеристик, что не позволяет объективно оценивать уровень кровоснабжения.

Цель исследования. Оптимизировать диагностический процесс на основании комплексной эхографической и доплерометрической оценки эмбриона и экстраэмбриональных структур у беременных с тромбофилией с 7-й по 10-ю недели.

Задачи исследования

1. Определить наиболее информативные эхографические и доплерометрические критерии при исследовании эмбриона и экстраэмбриональных структур у беременных с тромбофилией в сроке с 7-й по 10-ю недели, оценить их диагностическую значимость для прогнозирования неблагоприятного исхода.

2. Разработать классификацию типов трофобластического кровотока у беременных с тромбофилией в I триместре и провести сравнительный анализ показателей объемного кровотока в хорионе с разными типами трофобластического кровотока.

3. На основании исходов и течения беременности до 14-ти недель определить наиболее неблагоприятные типы трофобластического кровотока и пороговые значения ИР трофобластического и миометриального кровотоков.

4. Оценить клиническую значимость предложенного диагностического алгоритма на основании анализа исходов беременности до 14-ти недель.

Научная новизна

Впервые предложена классификация типов трофобластического кровотока у беременных с тромбофилией в сроке с 7-й по 10-ю недели в режиме ЦДК. Ранее подобная классификация в литературе не встречалась.

Определены пороговые значения ИР в сосудах трофобласта и миометрия на сроках гестации с 7-й по 10-ю недели у беременных с тромбофилией для прогнозирования НБ. От ранее опубликованных работ исследование миометриального и трофобластического кровотока отличается тем, что его проводят в более ранние сроки и предложены пороговые значения ИР для прогнозирования НБ [Савелева Г.М. и соавт., 2013; Крюкова Н.И. и соавт., 2014; Медведев М.В. и соавт., 2014].

Впервые показано, с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$), изменение значений ИР миометриального и трофобластического кровотоков до и после начала лечения у беременных с тромбофилией в сроке с 7-й по 10-ю недели, что позволяет использовать данный метод для оценки эффективности лечения. В описанных ранее работах предлагалось оценивать методом доплерометрии эффективность лечения после 11-ти недель. Исследование кровотока в миометрии и хорионе до 10-ти недель позволяет на этапе формирования маточно-плацентарного комплекса выявить нарушения кровоснабжения, назначить терапию и провести ее коррекцию при неэффективности [Talari H. 2014; Медведев М. В. и соавт., 2014].

Теоретическая и практическая значимость работы

Расширены представления о гемодинамических механизмах формирования первичной плацентарной недостаточности у беременных с тромбофилией. Результаты диссертационной работы способствуют повышению числа благоприятных исходов беременностей, и могут быть предложены для практического применения в работе, их можно включать в рабочие программы для подготовки врачей УЗД, акушеров-гинекологов и гематологов, врачей интернов, ординаторов и аспирантов. Предложенный алгоритм

комплексной эхографической и доплерометрической оценки состояния эмбриона и экстраэмбриональных структур позволил систематизировать порядок проведения УЗИ у беременных с тромбофилией.

Методология и методы исследования

За основу методологии представленного исследования были взяты работы посвященные изучению влияния НТ на развитие акушерских осложнений [Новикова А.В. и соавт, 2011; Kellermayer R, 2012; Hogg K. 2012; Васильев С. А. и соавт., 2013].

Для выявления характерных особенностей при проведении комплексного УЗИ сравнивали данные (толщину хориона, ЧСС, наличие ретрохориальной гематомы, наличие соответствующего типа трофобластического кровотока, ИР в трофобластическом и миометральном кровотоках), полученные у беременных группы контроля и у беременных с диагнозом тромбофилия без лечения. Для оценки эффективности назначенной терапии проводили сравнение этих признаков до и после начала лечения. Дополнительно проводился сравнительный анализ показателей объемного кровотока в хорионе с разными типами трофобластического кровотока для верификации разработанной классификации.

Предмет исследования – комплексная эхографическая и доплерометрическая оценка эмбриона и экстраэмбриональных структур у беременных с тромбофилией в I триместре.

Объект исследования – эмбрион и экстраэмбриональные структуры у беременных с тромбофилией и у беременных с нормальным течением настоящей и благополучным исходом прошлых беременностей.

Работа выполнена в дизайне проспективного исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Выявлено, что у беременных с тромбофилией эхографические особенности строения эмбриона и экстраэмбриональных структур (гипоплазия хориона и амниона, фрагментация хориона, патологическое развитие желточного мешка и т. д.) встречаются в 4 раза чаще, регистрируются более высокорезистентные показатели трофобластического и миометрального кровотоков ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичными показателями у беременных группы контроля. Высокорезистентные показатели миометрального и трофобластического кровотоков являются прогностически неблагоприятными признаками.

2. Разработана классификация типов трофобластического кровотока у беременных с тромбофилией в I триместре. Выделено 4 типа трофобластического кровотока: непрерывный тип, прерывистый тип, одиночные локусы кровотока и отсутствие локусов кровотока в трофобласте. У беременных с тромбофилией чаще встречается отсутствие локусов кровотока в сосудах трофобласта, что является прогностически неблагоприятным признаком. Количественная верификация предложенной классификации проведена методом объемной эхографии.

3. Доказано, что у беременных с тромбофилией в I триместре значения ИР трофобластического и миометриального кровотоков до и после начала антикоагулянтной терапии достоверно изменяются ($p < 0,001$), это позволяет использовать данный метод для оценки эффективности лечения. Своевременное применение комплексной эхографической и доплерометрической оценки эмбриона и экстраэмбриональных структур, коррекция выявленных нарушений позволит снизить количество ранних акушерских осложнений и увеличит число беременностей с благоприятным исходом.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов подтверждена достаточным объемом клинического материала (обследовано 129 беременных); использованием доступных методов исследования на современном оборудовании (УЗИ с применением дополнительно метода доплерометрии и метода объемной реконструкции); статистическая обработка полученных результатов с применением ROC-анализа, с помощью которого производился расчет чувствительности и специфичности признаков, отражающих информативность каждого критерия.

Этический комитет ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России одобрил проведение исследования 27 октября 2017 г., протокол №55.

Апробация диссертации состоялась 27 декабря 2017 г. на заседании кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол № 5).

Основные положения диссертации доложены на научно-практических конференциях и съездах: на III Съезде врачей лучевой диагностики Юга России (г. Краснодар, апрель, 2015), на V Съезде специалистов УЗД Юга России (20 - 22 октября 2016 года, Геленджик), на сессии региональной школы РОАГ (г. Краснодар 29 - 30 марта 2018 г.), на VI Съезде специалистов УЗД Юга России (18-20 октября 2018 года, Геленджик).

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проанализированы 208 источников отечественной и зарубежной литературы. На основании анализа был составлен обзор литературы, сформированы цели и задачи, разработан дизайн исследования. Автором лично выполнены УЗИ 129 беременным с 7-й по 10-ю недели гестации по разработанному алгоритму. Проведена статистическая обработка результатов, сформулированы основные положения и выводы диссертационной работы, даны практические рекомендации, опубликованы тезисы и статьи по теме диссертации, получены патенты на изобретение.

Внедрение результатов исследования. Результаты проведенного исследования внедрены в практику ГБУЗ ДККБ МЗКК Перинатального центра (Акт внедрения от сентября 2017 г.), Перинатального центра ГБУЗ «ККБ № 2» МЗ Краснодарского края (Акт использования от сентября 2017 г.), МБУЗ Родильный дом г. Краснодар (Акт использования от сентября 2017 г.). Полученные результаты исследования включены в лекционный курс и практические занятия по специальности «Ультразвуковая диагностика» на кафедре лучевой диагностики ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (Акт внедрения от сентября 2017 г.).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 4 в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации. По теме диссертации имеется 2 патента на изобретение № 2577759 от 16.02.2016 и №2679293 от 06.02.2019.

Структура и объём работы. Диссертация изложена на 143 страницах, состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. В диссертации имеются 26 таблиц, 55 рисунков и приложение. Список литературы содержит источники 153 отечественных и 55 иностранных авторов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Представленная диссертационная работа является прикладным исследованием, оценивающим возможности комплексного эхографического и доплерометрического исследования эмбриона и экстраэмбриональных структур в I триместре у беременных с тромбофилией для прогнозирования НБ. Основные научные положения диссертации соответствуют п. 1. «Лучевая диагностика: диагностика патологических состояний различных органов и систем человека путем формирования и изучения изображений в различных

физических полях (электромагнитных, корпускулярных, ультразвуковых и др.)» и п. 3. «Область применения: диагностика любых заболеваний», паспорта специальности 14.01.13 «Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки)».

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 129 беременных на сроке с 7-й по 10-ю недели в возрасте от 18 до 40 лет. Было выполнено комплексное УЗИ в которое входили оценка эмбриона и экстраэмбриональных структур в В-режиме, регистрация ЧСС, качественная и количественная оценка трофобластического кровотока, количественная оценка миометриального кровотока, оценка объемного кровотока в хорионе.

Дизайн исследования разработан и представлен на рисунке 1.

I этап – Проведение комплексного УЗИ. Направление беременной к гематологу, для подтверждения диагноза и назначения лечения. Проведение повторного комплексного УЗИ через 2 недели.



II этап – оценка течения и исхода беременности до 14 недель. Оценка эффективности назначенного лечения при повторном комплексном УЗИ.

Рисунок 1. Дизайн исследования

Беременных, принявших участие в исследовании, разделили на 4 группы:

I. Беременные с нормальным течением настоящей беременности и благополучным исходом прошлых беременностей (n=33) – группа контроля.

II. Беременные с диагнозом тромбофилия, у которых данная беременность наступила на фоне антикоагулянтной терапии (n=28).

III. Беременные с диагнозом тромбофилия без приема антикоагулянтных препаратов до постановки на учет (n=49)

подгруппа А – до назначения лечения

подгруппа В – через 2 недели от начала лечения

IV. Беременные с диагнозом тромбофилия, которые отказались от приема антикоагулянтной терапии (n=19).

Критерий включения – беременные с 7-й по 10-ю недели гестации с установленным гематологом диагнозом тромбофилия, которые

обратились для проведения первичного УЗИ при постановке на учет и группа контроля.

Критерии невключения - женщины с пороками развития матки, многоплодные беременности, с беременностью после экстракорпорального оплодотворения, с наличием в анамнезе сахарного диабета, с декомпенсированными пороками сердца в сочетании с недостаточностью кровообращения, с миомой матки больших размеров (более 10-и недель), и при наличии наружного и внутреннего эндометриоза.

Клиническое исследование: жалобы, анамнез, оценка объективного статуса, оценка менструальной функции, наличие и исход предыдущих беременностей.

Комплексное УЗИ эмбриона и экстраэмбриональных структур проводилось трансабдоминальными и трансвагинальными мультисекторными датчиками частотой 3-7 и 4-9 МГц соответственно, на аппаратах Toshiba Xario и Toshiba Aplio, Voluson S8 и Voluson E8. При доплерографии использовались стандартные предустановки для исследования в I триместре: частота доплеровского фильтра (flow filter) 100 МГц, TI меньше 1,0; MI – 1,0; время исследования не превышало 20 минут. Методом ЦДК оценивали тип трофобластического кровотока. При спектральной доплерометрии анализировали кривые скоростей кровотока (КСК) в маточных, аркуатных, радиальных артериях и в сосудах трофобласта, оценивали ИР. Дополнительно проводили трехмерную реконструкцию хориона с оценкой объемного кровотока в программе VOCAL на аппаратах Voluson S8 и Voluson E8.

Статистический анализ: Для определения прогностической значимости различных параметров применялся ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic), с помощью которого производился расчет чувствительности и специфичности признаков, отражающих информативность каждого критерия, расчет проводился по методике L.D. Deloe [Чесноков С. В., 2003]. Определялись пороговые значения показателей для прогнозирования исхода беременности до 14-ти недель.

Статистическое описание клинических признаков представлено средним арифметическим и 95% доверительным интервалом ($M \pm 2\sigma$).

Для определения достоверности различий средних значений двух независимых выборок использовался непараметрический критерий проверки статистических гипотез о среднем U-тест Манна-Уитни. Проверка формы распределения производилась с помощью теста

Шапиро-Уилка. Для сравнения средних показателей ИР в группе III до и после лечения использовался тест Уилкоксона. Для определения статистических различий в пропорциях частот качественных признаков был использован z-критерий для разности долей. Критическим уровнем значимости был определен $p < 0,05$.

Результаты исследования обрабатывались с использованием программы SPSS Statistics v.23.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ данных УЗИ эмбриона и экстраэмбриональных структур при проведении исследования в В режиме, и при оценке ЧСС эмбриона выявил характерные для каждой группы особенности. Между средними значениями СДПЯ, КТР, размерами желточного мешка и размерами амниона нет достоверных различий в клинических группах. Гипоплазия хориона и ЧСС имеют достоверные различия в клинических группах. Выявлено уменьшение толщины хориона и урежение ЧСС у беременных с тромбофилией без лечения с высокой достоверностью ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля и беременными с тромбофилией на фоне лечения. Брадикардия эмбриона и гипоплазия хориона у беременных с тромбофилией без лечения ассоциирована с нарушением эмбрионально – хориального кровотока и подтверждена статистически данными ROC – анализа (рис. 2А и 2Б), показатели информативности приведены в таблице 3.

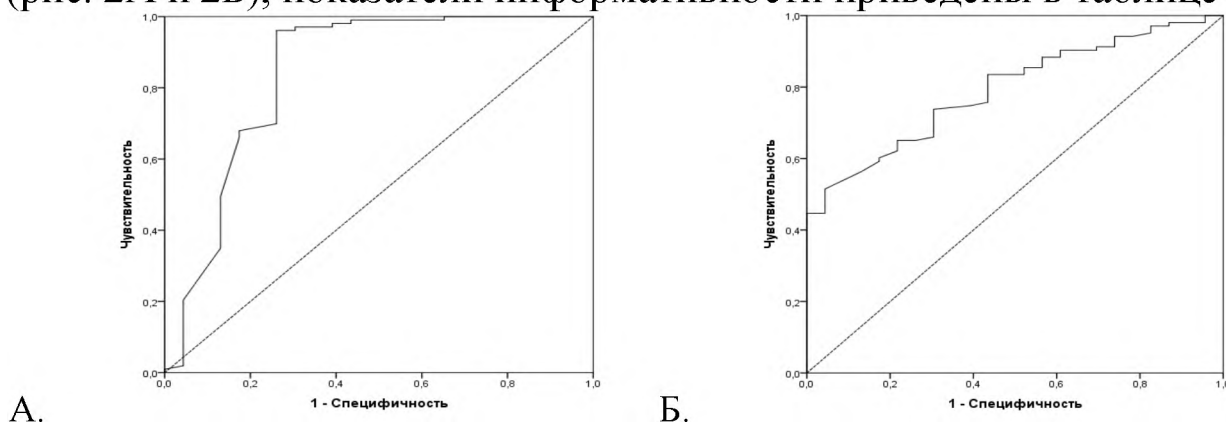


Рис. 2 Кривая ROC А- при оценке ЧСС, Б – при оценке толщины хориона.

Урежение ЧСС менее 120 ударов в минуту, по мнению авторов, является маркером неблагоприятного исхода [Боровкова Е.И., 2014, Saraswat L., 2010]. ЧСС является отличным классификатором, неблагоприятный исход беременности можно прогнозировать при значении ЧСС менее 120. Гипоплазия хориона являются хорошим классификатором для прогнозирования неблагоприятного исхода беременности.

Были оценены эхографические особенности экстраэмбриональных структур у беременных во всех группах, рассчитана информативность, построены ROC-кривые (рис. 3, табл. 3).

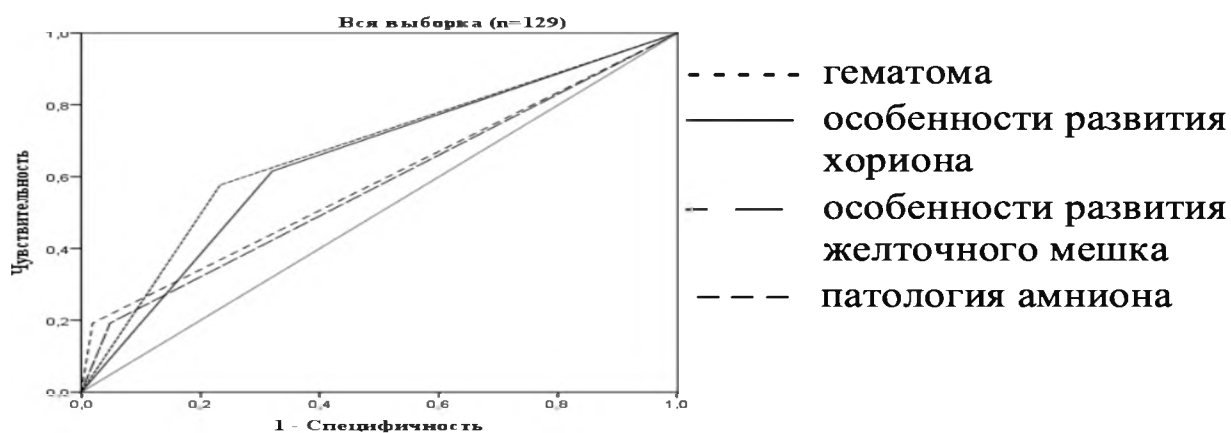


Рис. 3 Кривые ROC при патологии экстраэмбриональных структур

Встречаемость патологии хориона у беременных с тромбофилией без лечения на 44,3% больше, чем в группе сравнения. В IV группе гипоплазия амниона сочеталась с гипоплазией хориальной полости у 1 (0,78%) беременной – эта патология называется ранним маловодием, что является прогностически неблагоприятным признаком [Калиновская И. В. и соавт., 2016; Чехонацкая М. Л. И соавт., 2013; Stampone C. et.al., 1996]. У беременных с тромбофилией в 45,9% выявлена патология экстраэмбриональных структур. По мнению Калиновской И.В. и соавт. [2016], патология со стороны экстраэмбриональных структур является предиктором неблагоприятного исхода беременности.

По данным Сололовой Л. Д. [2016], активация процессов гиперкоагуляции вызывает десинхронизацию локальных процессов фибринолиза и фибринообразования при имплантации, что приводит к геморрагиям с последующим образованием ретрохориальных гематом. У беременных с диагнозом тромбофилия, выявлены ретрохориальные гематомы различной локализации в 36 (27,9%), в группе контроля гематомы встречаются на 91,7% реже (рис. 3 и 4).

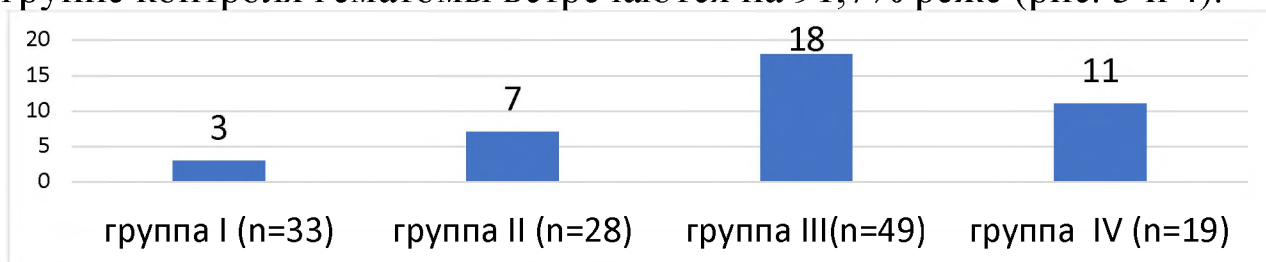


Рис. 4. Количество беременных с ретрохориальными гематомами в клинических группах.

Информативными показателями для диагностики неблагоприятного исхода являются показатели, относящиеся к отличному и хорошему классификатору: ЧСС ниже 120 ударов в минуту, гипоплазия хориона. Остальные показатели В-режима малоинформативны для прогнозирования неблагоприятного исхода, так как являются средними и плохими классификаторами. К ним относятся гематома, патология хориона, патология амниона, патология желточного мешка. Показатели информативности приведены в таблице 3.

УЗИ в В-режиме позволяет выявить структурные особенности плодного яйца и эмбриона, доплерометрический метод позволяет оценить функцию формирующейся плаценты на основании исследования трофобластического и миометриального кровотоков. Это послужило поводом в дополнение к стандартному УЗИ в I триместре провести доплерометрическое исследование обеих маточных артерий, аркуатных, радиарных артерий, исследование кровотока в сосудах трофобласта в режиме ЦДК и импульсно-волновой доплерометрии.

При ЦДК у беременных с тромбофилией без лечения отмечено обеднение кровотока в миометрии за счет неравномерного распределения локусов кровотока в среднем и нижнем слоях миометрия у 80%, трофобластический кровоток отсутствовал у 22,1% беременных в III A и IV группах.

При оценке кровотока в трофобласте в режиме ЦДК, разработана классификация типов трофобластического кровотока. Ранее в доступной литературе подобная классификация не встречалась.

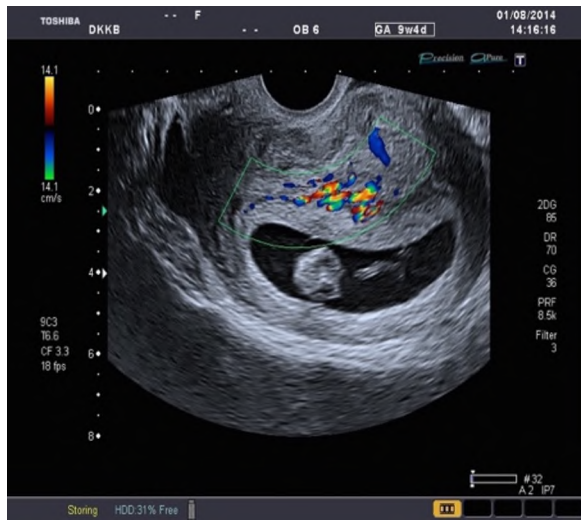
Типы трофобластического кровотока при ЦДК (рис. 5А - 5Г):

1 – непрерывный тип – локусы кровотока определяются непрерывно по всей площади базальной поверхности трофобласта;

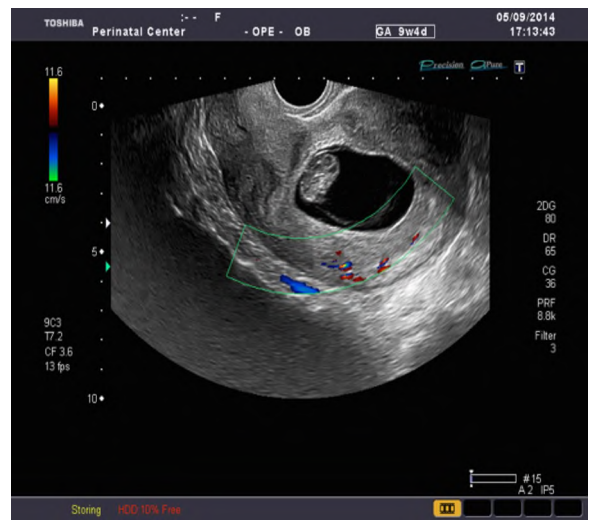
2 – прерывистый тип – локусы кровотока прослеживаются неравномерно по базальной поверхности трофобласта;

3 – одиночные локусы – единичные локусы кровотока прослеживаются по базальной поверхности трофобласта;

4 – отсутствие кровотока – локусы кровотока не определяются по базальной поверхности трофобласта.



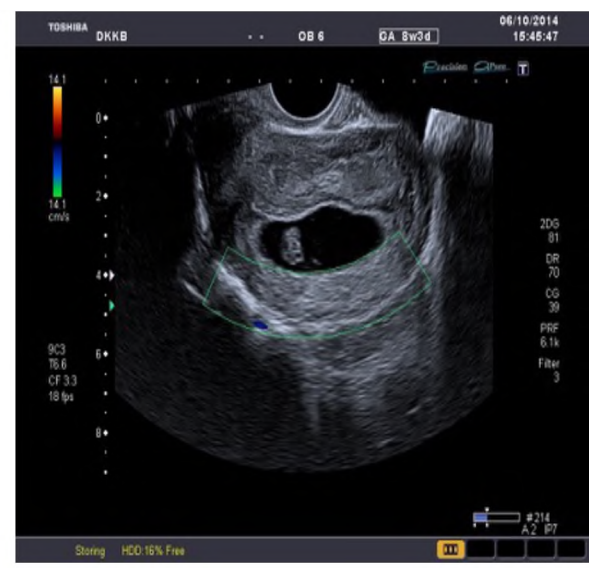
А – непрерывный тип



Б - прерывистый тип



В - одиночные локусы



Г - отсутствие локусов

Рис. 5. Эхограммы типов трофобластического кровотока

Провели расчет статистических параметров при исследовании в режиме ЦДК типов трофобластического кровотока, построили ROC кривые (рис. 6). Показатели информативности приведены в таблице 3.

Для прогнозирования благоприятного исхода беременности непрерывный тип трофобластического кровотока является отличным классификатором, прерывистый тип трофобластического кровотока является хорошим классификатором. Для прогнозирования неблагоприятного исхода беременности одиночные локусы кровотока в трофобласте и отсутствие локусов кровотока в трофобласте являются хорошими классификаторами. По данным таблицы № 3, наиболее высокоинформативным для диагностики благоприятного исхода является наличие непрерывного типа кровотока в трофобласте, наиболее высокоинформативным для диагностики неблагоприятного

исхода беременности является отсутствие локусов кровотока в трофобласте.

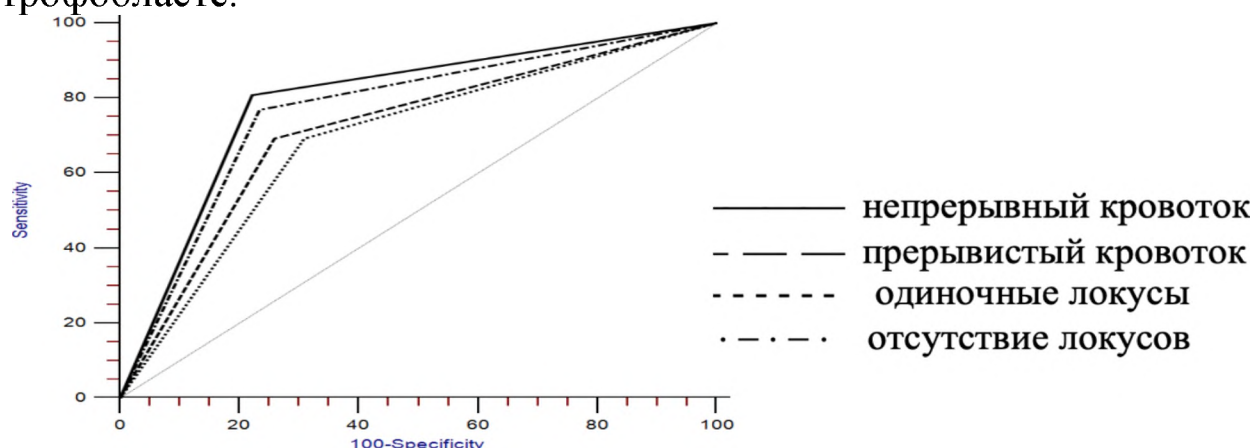


Рис. 6. Кривая ROC: А - для диагностики неблагоприятного / благоприятного исхода в зависимости от типа кровотока.

На рисунке 7 изображено распределение типов трофобластического кровотока в клинических группах.

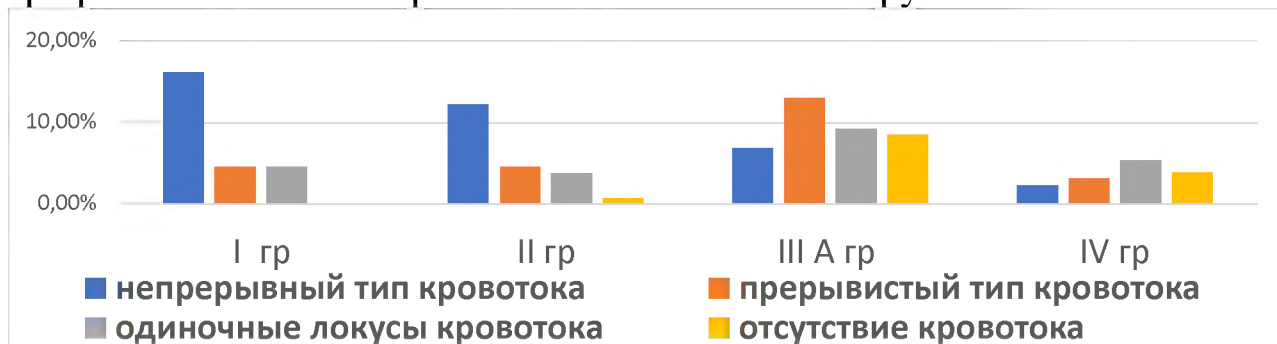


Рис. 7. Количество беременных по группам с разными типами трофобластического кровотока

Непрерывный тип кровотока преобладает в группе контроля и группе беременных с тромбофилией на фоне лечения. Отсутствие локусов трофобластического кровотока преобладает в группах беременных с тромбофилией без лечения, в группе контроля не встречается.

Для верификации разработанной классификации типов трофобластического кровотока всем беременным проведена объемная реконструкция хориона с определением количественных показателей в программе VOCAL – индекса васкуляризации (VI), индекса потока (FI), индекса перфузии (VFI) в соответствующем типе кровотока по данным ЦДК, результаты представлены в таблице 1. Получена достоверная разница ($p < 0,0001$) в значениях VI и VFI между всеми типами трофобластического кровотока, что доказывает надежность разработанной классификации.

Таблица 1.

Значения VI, FI, VFI при объемной реконструкции хориона при разных типах трофобластического кровотока

Тип кровотока в трофобласта	Стат. параметр	VI	FI	VFI
Непрерывный тип, n=49	M±2σ (CI 95%)	25,7±0,6	45,2±0,7	11,7±0,2
Прерывистый тип, n=33		14,9±0,8	45,9±2,1	6,8±0,5
Одиночные локусы, n=30		5,8±0,4	32,9±1,5	1,9±0,2
Отсутствие локусов, n=17		1,0±0,3	22,8±1,0	0,3±0,1
Корреляция показателей VI, FI, VFI с типом кровотока	Спирмена	-0,956	-0,719	-0,956
	p	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Попарные статистические сравнения типов трофобластического кровотока по показателям VI, FI и VFI (Mann-Whitney U-test), p	1 vs 2	<0,0001	0,157	<0,0001
	1 vs 3	<0,0001	<0,0001	<0,0001
	1 vs 4	<0,0001	<0,0001	<0,0001
	2 vs 3	<0,0001	<0,0001	<0,0001
	2 vs 4	<0,0001	<0,0001	<0,0001
	3 vs 4	<0,0001	<0,0001	<0,0001

С помощью импульсно-волновой доплерометрии провели измерения количественного показателя (ИР) в миометральном и трофобластическом кровотоках, данные приведены в таблице 2.

Статистический анализ результатов импульсно-волновой доплерометрии показал, что среднее значение ИР в миометральном и трофобластическом кровотоках у беременных с тромбофилией без лечения достоверно выше ($p < 0,001$), чем в тех же сосудах у беременных группы контроля и в группе беременных с тромбофилией на фоне приема антикоагулянтных препаратов. Отсутствуют статистически значимые различия по всем исследуемым показателям в III A и IV группах.

Таблица 2.

Значения ИР в сосудах миометрия и трофобласта в группах

Группы	ИР хориона	ИР мат. артерии	ИР арк. артерии	ИР рад. артерии
Средние показатели (M±2σ (CI 95%))				
I (n=33)	0,438±0,024	0,705±0,034	0,574±0,024	0,482±0,018
II (n=28)	0,443±0,022	0,757±0,024	0,615±0,022	0,504±0,023
III (A) (n=49)	0,533±0,021	0,835±0,016	0,739±0,016	0,656±0,020
III (B) (n=49)	0,441±0,016	0,716±0,020	0,593±0,016	0,490±0,018
IV (n=19)	0,531±0,016	0,852±0,017	0,733±0,021	0,647±0,015

Ст. достоверность различий средних значений в группах, p^*				
I vs II	0,434	0,041	0,025	0,134
I vs III (A)	$p<0,0001$	$p<0,0001$	$p<0,0001$	$p<0,0001$
I vs III (B)	0,473	0,948	0,156	0,485
I vs IV	$p<0,0001$	$p<0,0001$	$p<0,0001$	$p<0,0001$
II vs III (A)	$p<0,0001$	$p<0,0001$	$p<0,0001$	$p<0,0001$
II vs III (B)	0,863	0,009	0,216	0,401
II vs IV	$p<0,0001$	$p<0,0001$	$p<0,0001$	$p<0,0001$
III (A) vs IV	0,724	0,099	0,510	0,229
III (B) vs IV	$p<0,0001$	$p<0,0001$	$p<0,0001$	$p<0,0001$
III(A) vs III(B)	$p<0,0001^{**}$	$p<0,0001^{**}$	$p<0,0001^{**}$	$p<0,0001^{**}$

* - использован тест Манна-Уитни, ** - использован тест Уилкоксона

В процессе статистической обработки определяли пороговые значения ИР, показатели выше порогового значения означают снижение трофобластического и миометрального кровотоков, что может привести к неблагоприятному исходу (табл. 3).

По данным ROC-анализа показатели ИР сосудов хориона, маточной, аркуатной, радиарной артерий являются высокоинформативными, так как относятся к хорошим и отличным классификаторам для прогноза НБ (рис. 8, табл. 3).

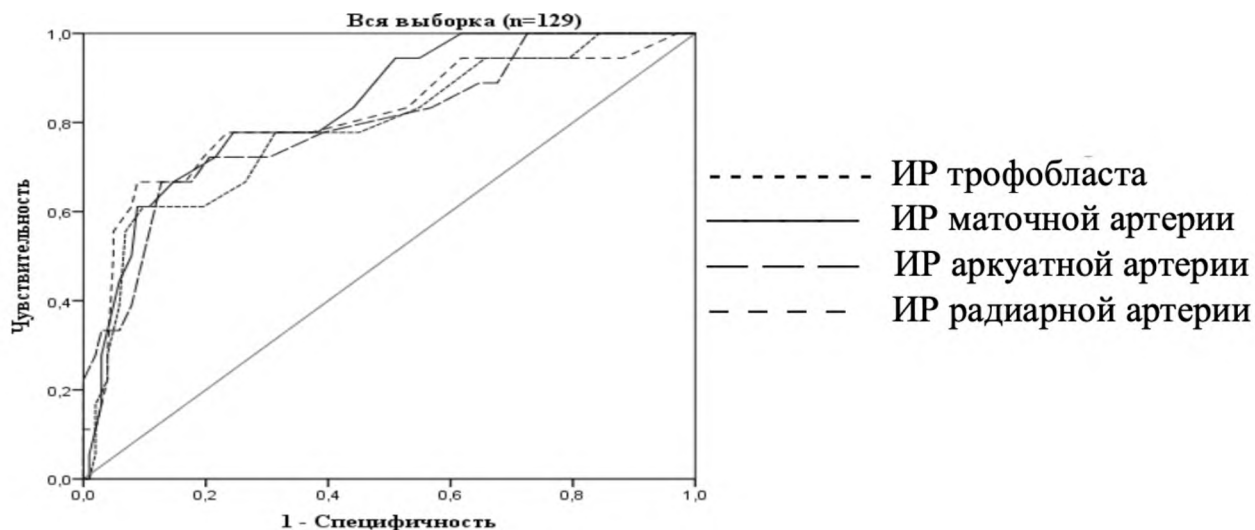


Рис. 8. Кривые ROC для ИР в исследуемых сосудах

Беременные III группы – были направлены на консультацию к гематологу. Через 2 недели от начала лечения повторно выполнено комплексное УЗИ. При повторном УЗИ на фоне лечения процент беременных с непрерывным типом трофобластического кровотока увеличился на 42,8%, процент беременных с прерывистым типом кровотока уменьшился на 8,2%, процент беременных с одиночными

локусами кровотока уменьшился на 18,4%, процент беременных с отсутствием кровотока уменьшился на 16,3% (см. рис. 9).



Рис. 9. Количество беременных с различными типами трофобластического кровотока в III группе до и после назначения антикоагулянтной терапии

Показатели ИР до и после лечения представлены в таблице 2.

Достоверная разница ($p < 0,001$) получена в значениях ИР миометральных и трофобластических сосудов до лечения и после.

Проанализировано течение беременностей до 14 недель, данные представлены на рисунке 10. У 15 из 19 беременных с тромбофилией без лечения (IV группа) зарегистрирована неразвивающаяся беременность, у большинства беременных I - III групп наблюдалось прогрессирование беременности. У беременных II и III групп благоприятные исходы достигнуты благодаря своевременному назначению антикоагулянтной терапии.

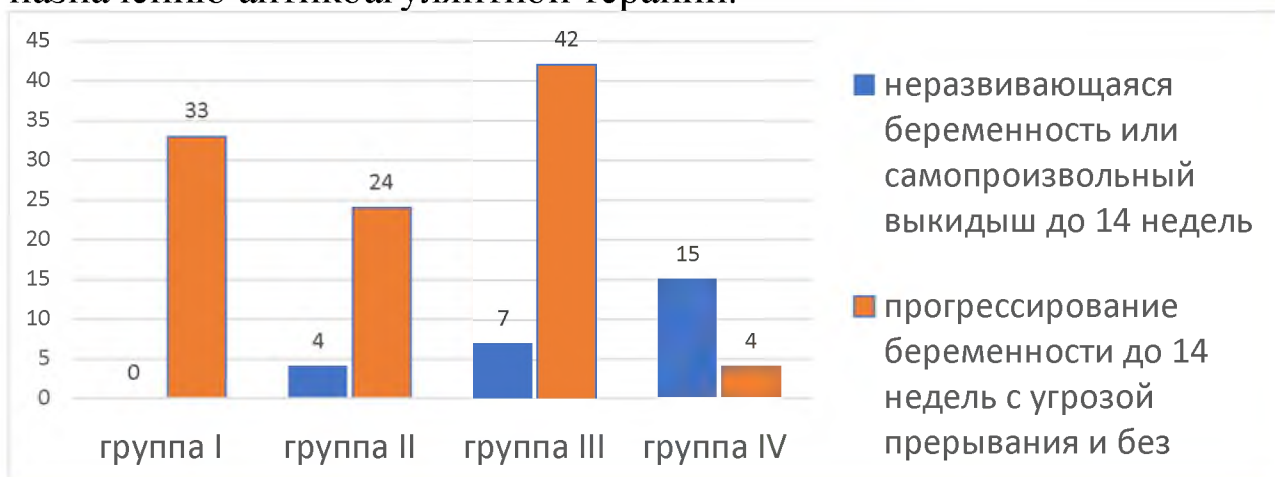


Рисунок 10. Течение настоящей беременности в группах до 14 недель.

При проведении комплексной эхографической и доплерометрической оценки эмбриона и экстраэмбриональных структур определены наиболее достоверные признаки для прогноза неблагоприятного исхода у беременных с диагнозом тромбофилия в I триместре, данные приведены в таблице 3.

Таблица 3.

Показатели информативности всех признаков, полученных при проведении комплексного УЗИ в I триместре у беременных с диагнозом тромбофилия

Показатель	Классификатор	p	Пороговые значения	Чувствительность %	Специфичность %	PPV	NPV
Гематома	Средний	0,007	+/-	57,7	76,7	87,8	38,5
Патология хориона	Средний	0,020	+/-	61,5	68,0	87,5	32,3
Патология желточного мешка	Плохой	0,174	+/-	19,2	98,1	82,4	50,0
Патология амниона	Плохой	0,174	+/-	19,2	98,1	82,8	71,4
ЧСС	Отличный	<0,001	≤120	100	34,8	100	87,2
Гипоплазия хориона	Хороший	<0,001	+/-	73,8	69,6	31,6	92,5
ИР трофобласта	Хороший	<0,001	>0,465	77,8	68,6	30,4	94,6
ИР маточной артерии	Отличный	<0,001	>0,775	82,6	74,8	42,2	95,1
ИР аркуатной артерии	Отличный	<0,001	>0,625	78,3	73,8	40,0	93,8
ИР радиарной артерии	Отличный	<0,001	>0,515	82,6	72,8	40,4	94,9
Непрерывный тип кровотока	Отличный	<0,001	≤0,5	84,6	79,0	56,5	91,4
Прерывистый тип кровотока	Хороший	<0,001	>0,5	76,9	70,4	45,5	90,5
Одиночные локусы кровотока	Средний	0,001	>0,5	69,2	69,1	41,9	87,5
Отсутствие локусов кровотока	Хороший	<0,001	>0,5	80,8	74,1	50,0	92,3

УЗ признаки В-режима, кроме гипоплазии хориона, относятся к среднему и плохому классификаторам, что позволяет их отнести к малоинформативным для прогнозирования исхода беременности. Признаки, полученные с применением режима ЦДК и импульсно-волновой доплерометрии являются высокоинформативными, так как все они относятся к хорошим и отличным классификаторам.

В соответствии с полученными данными разработан алгоритм комплексной эхографической и доплерометрической оценки эмбриона и экстраэмбриональных структур у беременных с тромбофилией в I триместре (рис.11).

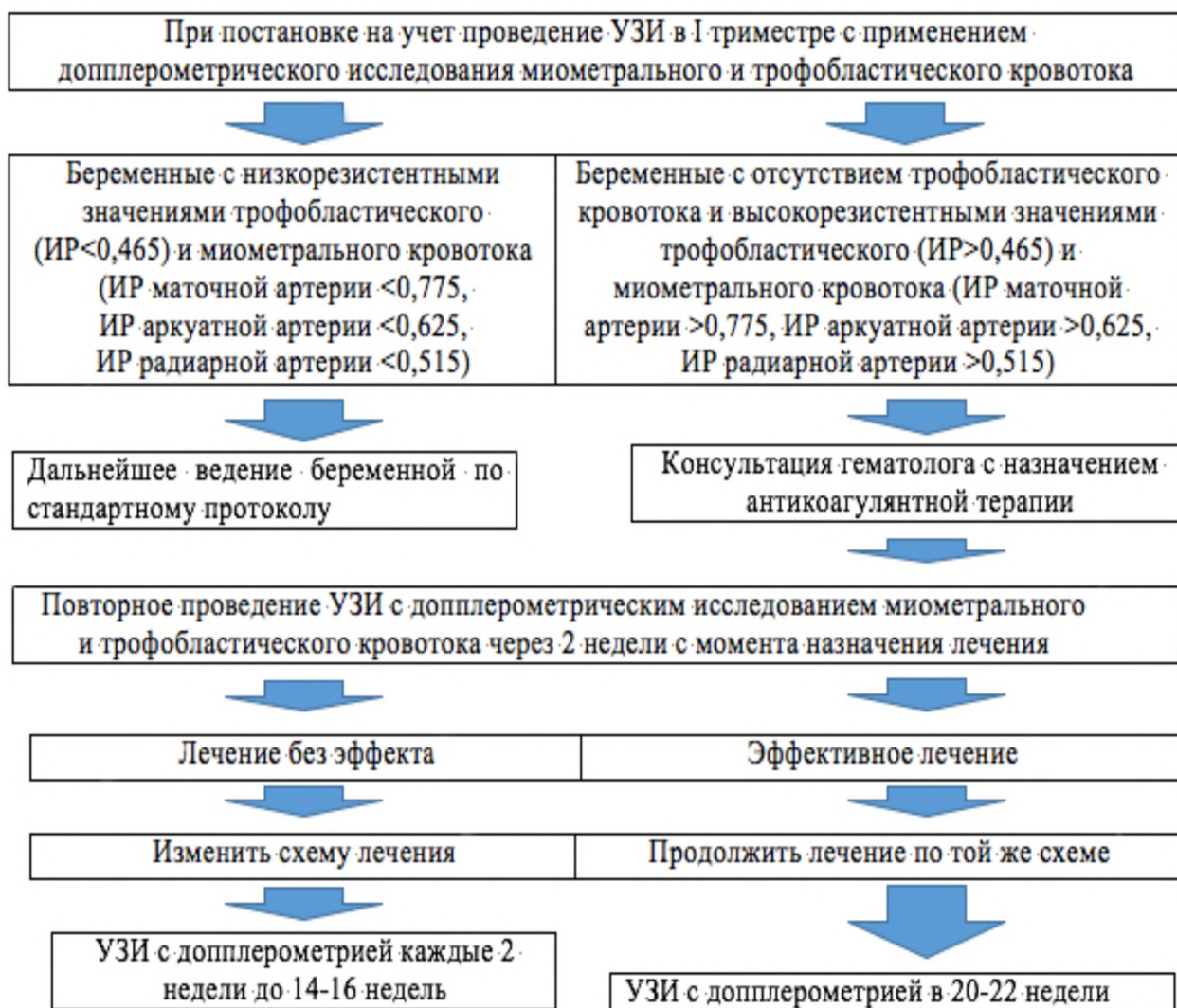


Рис. 11. Алгоритм комплексной эхографической и доплерометрической оценки эмбриона и экстраэмбриональных структур у беременных в I триместре с диагнозом тромбофилия

Беременным с диагнозом тромбофилия при проведении УЗИ в I триместре для повышения достоверности прогноза исхода беременности рекомендуется дополнительно к стандартному

исследованию в В-режиме проводить доплерометрическое исследование миометрального и трофобластического кровотоков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны критерии оценки эмбриона и экстраэмбриональных структур у беременных с тромбофилией в I триместре (в В-режиме, режиме ЦДК и в режиме импульсно-волновой доплерометрии) для прогнозирования НБ. Предложена классификация типов трофобластического кровотока в режиме ЦДК, являющаяся высокоинформативной, что верифицировано методом объемной реконструкции. Предложен алгоритм комплексной эхографической и доплерометрической оценки эмбриона и экстраэмбриональных структур у беременных с тромбофилией в I триместре при постановке на учет для прогнозирования НБ. Его применение позволяет своевременно направить женщин с высокорезистентными показателями трофобластического и миометрального кровотоков на консультацию гематолога для назначения антикоагулянтной терапии, что позволит увеличить число беременностей с благоприятным исходом.

ВЫВОДЫ

1. У беременных с тромбофилией с 7-ой по 10-ю недели наибольшей информативностью в прогнозировании невынашивания беременности является значение частоты сердечных сокращений меньше 120 ударов в минуту (чувствительность 100%, специфичность 34,8%), гипоплазия хориона (чувствительность 73,8%, специфичность 69,6%), отсутствие локусов кровотока в трофобласте (чувствительность 80,8%, специфичность 74,1%); наибольшей информативностью в прогнозировании благоприятного исхода обладает наличие непрерывного типа трофобластического кровотока (чувствительность 84,8%, специфичность 79,0%), наличие прерывистого типа трофобластического кровотока (чувствительность 76,9%, специфичность 70,7%).

2. У беременных с тромбофилией с 7-ой по 10-ю недели наибольшей информативностью в прогнозировании невынашивания беременности обладают: индекс резистентности маточной артерии $> 0,78$, индекс резистентности аркуатной артерии $> 0,63$, индекс резистентности радиарной артерии $> 0,52$, индекс резистентности в сосудах трофобласта $> 0,47$.

3. Разработана классификация типов трофобластического кровотока в режиме цветового доплеровского картирования у беременных с диагнозом тромбофилия в I триместре. Выделено 4 типа

трофобластических кровотока: непрерывный тип, прерывистый тип, одиночные локусы кровотока и отсутствие локусов кровотока в трофобласте. С высокой степенью достоверности ($p < 0,001$) данная классификация верифицирована методом трехмерной эхографии с определением количественных показателей объемного кровотока сосудов трофобласта.

4. Неблагоприятными прогностическими признаками при исследовании трофобластического и миометрального кровотоков у беременных с тромбофилией с 7-ой по 10-ю недели являются: отсутствие локусов кровотока в сосудах трофобласта и показатели индексов резистентности выше порогового значения (индекс резистентности в сосудах трофобласта $> 0,465$, индекс резистентности в маточной артерии $> 0,775$, индекс резистентности в аркуатной артерии $> 0,625$, индекс резистентности в радиарной артерии $> 0,515$).

5. Применение разработанного алгоритма комплексной эхографической и доплерометрической оценки эмбриона и экстраэмбриональных структур у беременных с тромбофилией в I триместре позволило прогнозировать невынашивание беременности и своевременно назначить антикоагулянтную терапию. Это позволило снизить количество неблагоприятных исходов на 11,9 % по сравнению с группой беременных тромбофилией без лечения.

Практические рекомендации

1. При постановке на учет беременным с тромбофилией в I триместре рекомендуется проводить комплексную эхографическую и доплерометрическую оценку эмбриона и экстраэмбриональных структур.

2. При выявлении прогностически неблагоприятных признаков (отсутствие локусов кровотока в трофобласте, высокорезистентные значения миометрального и трофобластического кровотоков) на этапе проведения первичного комплексного УЗИ, приоритетным направлением является обследование свертывающей системы крови и консультация гематолога.

3. Беременным в I триместре с тромбофилией после назначения антикоагулянтной терапии необходимо повторно провести комплексное УЗИ для оценки эффективности назначенной терапии. При улучшении показателей миометрального и трофобластического кровотоков рекомендовано продолжить лечение по назначенной схеме, при отсутствии эффекта повторно направить беременную на консультацию гематолога для изменения схемы лечения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

- 1. Асриянц, М. А. Допплерометрические особенности кровотока в маточных артериях у беременных с установленным диагнозом тромбофилия / М. А. Асриянц, О. В. Астафьева // Конгресс российской ассоциации радиологов. Тезисы. СПб. - 2014. - С. 32-33.**
- 2. Асриянц, М. А. Особенности трофобластического кровотока у беременных с диагнозом тромбофилия / М. А. Асриянц, О. В. Астафьева // Тезисы III съезда врачей лучевой диагностики Юга России. - Краснодар, 2015. – С. 46.**
- 3. Асриянц, М. А. Ультразвуковая оценка миометрального кровотока у пациенток с тромбофилией на этапе предгравидарной подготовки / М. А. Асриянц, Астафьева О. В. // Тезисы III съезда врачей лучевой диагностики Юга России. – Краснодар, 2015. – С. 47.**
- 4. Асриянц, М. А. Особенности экстраэмбриональных структур у беременных с диагнозом тромбофилия / М. А. Асриянц, О. В. Астафьева // Материалы VIII Всероссийского научно-образовательного форума с международным участием «Медицинская диагностика – 2016» и X юбилейного Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2016». - М., 2016. - С. 92.**
- 5. Асриянц, М. А. Эхографическая оценка васкуляризации хориона у беременных с диагнозом тромбофилия в I триместре методом трехмерной реконструкции / М. А. Асриянц, О. В. Астафьева. В. Г. Щербина // Кубанский научный медицинский вестник (импакт-фактор 0,344). – 2018. - №6 (25) – С. 19-25.-7/2,5с.**
- 6. Асриянц, М. А. Оценка типов трофобластического кровотока у беременных с тромбофилией методом объемной реконструкции / М. А. Асриянц, О. В. Астафьева // Ультразвуковая функциональная диагностика. Приложение к журналу. Тезисы VI Съезда специалистов ультразвуковой диагностики Юга России. – 2018. №3 – С.2.**
- 7. Астафьева, О. В. Эхографические особенности желтого тела в яичниках у женщин с невынашиванием беременности / О. В. Астафьева, М. А. Асриянц // Радиология – практика (импакт-фактор 0,268). – 2014. - №5. – С. 6-13.-8/4с.**
- 8. Астафьева, О. В. Эхографические особенности желтого тела в яичниках у женщин с невынашиванием беременности / О. В. Астафьева, М. А. Асриянц // Материалы VIII Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология - 2014». – М., 2014. - С. 169-170.**
- 9. Астафьева, О. В. Особенности миометрального кровотока у**

беременных на сроке с 7-й по 10-ю недели с тромбофилией сложного генеза / О. В. Астафьева, М. А. Асриянц // Кубанский научный медицинский вестник (импакт-фактор 0,344). – 2015. - №5 (154) – С. 9-13.-5/2,5с.

10. Астафьева, О. В. Особенности трофобластического кровотока у беременных на сроке с 7-й по 10-ю недели с тромбофилией сложного генеза / О. В. Астафьева, М. А. Асриянц // Медицинская визуализация (импакт-фактор 0,309). – 2016. - №5 – С. 114-119.-6/3с.

11. Патент РФ № 2014146844/14, 20.11.2014

Способ прогнозирования исхода беременности у женщин с тромбофилией // Патент России № 2577759. 2016. Бюл. № 8. / Астафьева О. В., Поморцев А. В., Асриянц М. А.

12. Патент РФ № 2018103300, 29.01.2018

Способ определения в ранние сроки угрозы невынашивания беременности у женщин с тромбофилией // Патент России № 2679293. 2019. Бюл. № 4. / Астафьева О. В., Поморцев А. В., Асриянц М. А.

Список сокращений

НБ – невынашивание беременности

НТ– наследственная тромбофилия

УЗД – ультразвуковая диагностика

УЗИ – ультразвуковое исследование

КТР – копчиково-теменной размер

СДПЯ – средний диаметр плодного яйца

ЧСС – частота сердечных сокращений

ИР – индекс резистентности

ЦДК – цветовое доплеровское картирование

КСК – кривые скоростей кровотока

ROC-АНАЛИЗ – receiver operator characteristic

VOCAL – Virtual Organ Computer-aided AnaLysis

Подписано в печать: ..2019

Объем: 1,4 усл. п. л.

Тираж: 100 экз. Заказ №

Отпечатано в типографии «» 350000

г. Краснодар, ул.

+7(862) www. .ru