

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-31-40>

УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ МАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ГИПОФИБРИНОЛИЗА НА ПРЕГРАВИДАРНОМ ЭТАПЕ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОК, ИМЕЮЩИХ РАННИЕ ПОТЕРИ БЕРЕМЕННОСТИ В АНАМНЕЗЕ

ЛЕБЕДЕВА Е.И.**¹, ЯВОРСКАЯ С.Д.¹, МОМОТ А.П.², ФАДЕЕВА Н.И.¹

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Россия

²ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Барнаул, Россия

Резюме

Невынашивание беременности по-прежнему является одной из нерешенных проблем репродуктологии. Продолжается поиск новых подходов оздоровления и подготовки к новой беременности пациенток с повторными эпизодами гестационных потерь.

Цель. Выявление ультразвуковых маркеров эффективности немедикаментозной коррекции гипофибринолиза в фазу «имплантационного окна» на этапе прегравидарной подготовки пациенток с невынашиванием беременности.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое проспективное нерандомизированное исследование пациенток с невынашиванием беременности и гипофибринолизом (n=120), которые на этапе прегравидарной подготовки получали коррекцию гипофибринолиза методом перемежающейся пневматической компрессии (ППК). В зависимости от исхода наступившей беременности данная когорта была разделена на две группы: группа А (n=97), где беременность закончилась срочными родами, группа В (n=23) – репродуктивными потерями. Выполнена оценка клинико-анамнестических и лабораторных данных, комплексное 3D ультразвуковое исследование параметров эндометрия и желтого тела в режиме VOCAL. Для обработки данных использовали ROC-анализ с опре-

делением площади под кривой (AUC) и сравнение ROC-кривых.

Результаты. Показана высокая значимость васкуляризационно-потокового индекса (VFI) перфузии эндометрия (AUC 0,566) и VFI желтого тела (AUC 0,639), что позволяет использовать данные критерии для стратификации пациенток с гипофибринолизом в группу высокого риска по невынашиванию беременности ранних сроков.

Заключение. Адекватная внутриэндометриальная перфузия и перфузия желтого тела в фазу «имплантационного окна» по данным доплерометрии, прежде всего VFI эндометрия и желтого тела, может косвенно свидетельствовать о полноценности инвазии трофобласта и минимизировать риск невынашивания беременности ранних сроков.

Ключевые слова: гипофибринолиз, невынашивание беременности, недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ), перфузия эндометрия, перемежающаяся пневмокомпрессия.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Лебедева Е.И., Яворская С.Д., Момот А.П., Фадеева Н.И. Ультразвуковые маркеры эффективности немедикаментозной коррекции гипофибринолиза на прегравидарном этапе в группе пациенток, имеющих ранние потери беременности в анамнезе. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(2):31-40. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-31-40>

*Корреспонденцию адресовать:

Лебедева Екатерина Игоревна. 656038, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Молодежная, 9, e-mail: mory-ekaterina@yandex.ru.
© Лебедева Е.И. и др.

ORIGINAL RESEARCH

ULTRASOUND MARKERS INFORMATIVE OF EFFICIENT NON-PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF HYPOFIBRINOLYSIS AT PRECONCEPTION PERIOD IN PATIENTS WITH RECURRENT PREGNANCY LOSS

EKATERINA I. LEBEDEVA^{1**}, SVETLANA D. YAVORSKAYA¹, ANDREY P. MOMOT², NATALYA I. FADEEVA¹

¹Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

²National Research Center for Hematology, Barnaul, Russian Federation

English ▶**Abstract**

Aim. To find reliable ultrasound markers of efficient non-pharmacological correction of hypofibrinolysis at preconception period in patients with recurrent pregnancy loss.

Materials and Methods. We conducted a single-center, prospective, non-randomized study in patients with recurrent pregnancy loss and hypofibrinolysis (n = 120), who received intermittent pneumatic compression during preconception care. During the pregnancy, we performed a comprehensive 3D ultrasound examination of the endometrium and corpus luteum in the VOCAL mode. Then, we compared patients with (n = 97) and without (n = 23) favorable outcome. Predictive power of the ultrasound parameters was evaluated by a calculation of the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC) and ROC curve comparison.

Results. Vascularization flow index of endometrial perfusion (AUC = 0.566) and corpus luteum (AUC = 0.639) was identified as a potential marker of efficient intermittent pneumatic compression at preconception period.

Conclusions. Adequate perfusion of endometrium and corpus luteum, reflected by vascularization flow index, may indirectly indicate successful trophoblast invasion and minimize the risk of recurrent pregnancy loss.

Keywords: hypofibrinolysis, recurrent pregnancy loss, luteal phase deficiency, endometrial perfusion, intermittent pneumatic compression.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Ekaterina I. Lebedeva, Svetlana D. Yavorskaya, Andrey P. Momot, Natalya I. Fadeeva. Ultrasound markers informative of efficient non-pharmacological correction of hypofibrinolysis at preconception period in patients with recurrent pregnancy loss. *Fundamental and Clinical Medicine* (In Russ.).2021;6(2):31-40. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-2-31-40>

****Corresponding author:**

Dr. Ekaterina I. Lebedeva, 40, Lenina Prospekt, Barnaul, 656038, Russian Federation, e-mail: mory-ekaterina@yandex.ru.

© Dr. Ekaterina I. Lebedeva et al.

Введение

Считается, что вопросы охраны репродуктивного здоровья женщины и ее потомства, являются наиболее значимыми для профессиональной медицинской практики. Одной из важных и до конца не решенных проблем современного акушерства является прогнозирование и профилактика досрочной потери беременности. Многие исследователи считают, что ранние репродуктивные потери - это, прежде всего, результат естественного отбора и некачественного «генетического сброса»,

опираясь на то, что по данным научных исследований прошлого века хромосомные аномалии эмбрионов (абортусов) имеют место в 60-80% случаев [1]. Однако невынашивание беременности ранних сроков гестации имеет полиэтиологичный характер [2]. Основным патогенетическим звеном является недостаточная инвазия цитотрофобласта и повышенное отложение фибрина [3]. Большая роль в успешной инвазии трофобласта отводится состоянию местного (локального) гемостаза, состоятельность которого определяется рав-

новесием фибринолитических и прокоагуляционных реакций [4]. По литературным данным, угнетение фибринолитической активности (гипофибринолиз) встречается у 75-88% пациенток с привычным невынашиванием беременности [5] и ассоциируется с развитием плацента-ассоциированных осложнений беременности (преэклампсия, плацентарная дисфункция, синдром задержки роста плода) и родов (преждевременный разрыв плодных оболочек, аномалии родовой деятельности) [3,6].

Разработка методов коррекции гипофибринолиза, как вероятного фактора высокой тромбогенности крови и возможного риска ранних репродуктивных потерь, представляет большой практический интерес. В этом ключе наше внимание было привлечено к такому известному методу стимуляции фибринолитических реакций за счет наружного механического воздействия на кровеносные сосуды, как перемежающаяся (интермиттирующая) пневматическая компрессия – ППК (IPC - intermittent pneumatic compression) [7,8].

Пневмокомпрессия усиливает фибринолиз за счет укорочения времени лизиса сгустка (XIIa-зависимый фибринолиз), угнетает коагулянтную активность крови, а также оказывает вазодилатационный и антиагрегантный эффекты [7]. Следовательно, применение данного метода на этапе прегравидарной подготовки у пациенток с синдромом потери плода, теоретически может способствовать формированию адекватного «имплантационного окна» и полноценного внедрения ворсин хориона в спиральные артериолы матки.

Привычный характер репродуктивных потерь и неблагоприятные исходы последующих беременностей обусловлены, в том числе, структурной и функциональной неполноценностью эндометрия из-за наличия поствоспалительных изменений в органах малого таза, нарушений гормонального гомеостаза, травмы базального слоя эндометрия, как последствие внутриматочных манипуляций [9]. В последнее десятилетие укрепляется правило «комплексной оценки состояния эндометрия» методом ультрасонографии, проведенного в фазу «имплантационного окна» (21-23 день цикла), исследования кровотока в маточных сосудах с помощью доплерометрии, изучения иммуногистохимических и иммунологических характеристик эндоме-

трия, а также маркеров имплантации [10]. Многие из этих методов диагностики времязатратны, инвазивны, что небезопасно для пациентки, и экономически не выгодны. Эхография является доступным, неинвазивным, но достаточно информативным методом диагностики, достоверно отражает морфологию эндометрия и яичников.

Показатели васкуляризации сосудов матки и яичника являются одними из наиболее объективных критериев рецептивности эндометрия [10]. В последние годы появился ряд исследований, результаты которых доказали тесную связь между нарушениями процессов ангиогенеза и женской репродуктивной дисфункцией [11,12]. Установлена статистически значимая зависимость между обеднением васкуляризации decidua и потерями беременности ранних сроков, особенно по типу неразвивающейся беременности, наряду с которыми снижается экспрессия факторов, стимулирующих ангиогенез, и протеаз в децидуальной ткани [11]. В своих исследованиях Chen X. et al. в 2016 г. выявили усиление образования HIF1a (индуцируемый гипоксией фактор 1a), номинального количества и объема составляющих сосудистого русла в периимплантационном эндометрии у пациенток с привычным выкидышем в сравнении с фертильно здоровыми женщинами ($p=0,008$) [12]. Адекватное кровоснабжение эндометрия сегодня рассматривается как одно из главных условий для успешной nidации и развития плодного яйца [13].

Ультрасонографическая оценка состоятельности желтого тела яичника является обязательной при обследовании пациенток с синдромом потери беременности в анамнезе. Доля НЛФ в структуре причин невынашивания беременности ранних сроков, по данным исследователей, может достигать 46% среди пациенток с повторными репродуктивными потерями [2]. Причинами недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) могут быть: гипосекретия фолликулостимулирующего гормона и гипоестрогения, гиперсекретия лютеинизирующего гормона и гиперандрогения, а также посттравматическая поломка рецепторного аппарата эндометрия [2,11]. Вошедшие в нашу жизнь достижения молекулярной биологии позволили определить дополнительные факторы, нарушающие адекватную работу желтого тела: гипоксическое пораже-

ние клеток, оксидативный стресс с активацией перекисного окисления липидов и экспрессией свободных радикалов, формирование ацидоза, анионно-катионный и энергетический дисбаланс в клетках. Как правило, все эти нарушения обусловлены различными нарушениями кровоснабжения на микроциркуляторном уровне [14]. Согласно данным, представленным в клинических рекомендациях по прегравидарной подготовке МАРС, доказательных методов диагностики НЛФ на сегодняшний период времени не существует [15]. Однако многие эксперты считают, что определение васкуляризации желтого тела на прегравидарном этапе, в фертильном цикле в группе пациенток с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, имеет высокую прогностическую значимость [2,14].

В последние годы предпочтение отдается трехмерному ультразвуковому сканированию с количественной и качественной оценкой данных, полученных с помощью прикладной программы VOCAL™ (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis), с автоматическим расчетом объема зоны интереса и индексов кровотока: васкуляризационного (VI), потокового (FI) и васкуляризационно-потокового или индекса перфузии (VFI), отражающих соотношение цветовых локусов зоны интереса и общего количества локусов, из которых состоит трехмерная эхограмма [16,17], что показывает «насыщенность» объекта сосудами [18]. Преимущества данной 3D технологии заключаются в получении объемного изображения в различных плоскостях с расчетом индексов перфузии с минимальной погрешностью, поскольку не требуется получение четкого спектра кровотока и устранения акустических помех, как при использовании 2D-режима [18].

Таким образом, применение трехмерной ультразвуковой методики в группе пациенток с невынашиванием беременности в анамнезе и гипофибринолизом может быть использовано с целью оценки полноценности лютеиновой фазы и прогнозирования исходов последующей беременности.

Цель исследования

Установить ультразвуковые маркеры эффективности немедикаментозной коррекции гипофибринолиза в фазу «имплантационного окна» у пациенток с ранними репродуктив-

ными потерями в анамнезе на прегравидарном этапе.

Материалы и методы

В рамках одноцентрового проспективного нерандомизированного исследования были обследованы 120 пациенток с невынашиванием беременности и гипофибринолизом, которые, согласно общепринятым рекомендациям, на прегравидарном этапе получали 400 мкг фолиевой кислоты и коррекцию гипофибринолиза методом перемежающейся пневматической компрессии (ППК). Ретроспективно, по исходу наступившей беременности данная когорта пациенток была разделена на две группы сравнения: группа А включала 97 пациенток (80,8%), беременность которых закончилась срочными родами, группу В составили 23 пациентки с ранними репродуктивными потерями (19,2%).

Все пациентки были обследованы согласно нормативным документам (Приказ №572н Минздрава России от 01.11.2012 г.), дополнительно проведена оценка состояния фибринолитического звена гемостаза [19].

Критерии включения: возраст от 19 до 35 лет, две и более репродуктивные потери в анамнезе, наличие двухфазного менструального цикла, фертильная сперма мужа. Критерии исключения: врожденные аномалии развития органов малого таза, образования яичников и матки, требующие оперативного лечения, любые формы бесплодия, тяжелая соматическая патология, онкологические заболевания в анамнезе или на момент исследования.

Исследование проведено после одобрения Локального этического комитета Алтайского государственного медицинского университета (протокол №6 от 3.05.2016 г.), все пациенты подписали информированное согласие.

С целью коррекции фибринолитических реакций была использована ППК по ранее запатентованной методике, предложенной Момотом А.П. при подготовке пациенток с бесплодием к циклам ЭКО [5]. В режиме волновой компрессии на область плеча накладывалась семикамерная компрессионная манжета аппарата Пневмомассажер ПМ-01 (Россия). Компрессионное воздействие проводилось с наложением манжеты аппарата на верхнюю конечность 2 раза в неделю по 30 минут, курс терапии - 8 сеансов. Основанием для нача-

ла терапии было установление факта наличия гипофибринолиза (удлинение времени ХПа-зависимого лизиса сгустка фибрина - ХПа-ЗВЛСФ более 12 мин).

Для оценки полноценности лютеиновой фазы до и после применения ППК, у пациенток основной группы во вторую фазу менструального цикла (период «окна имплантации») проводилась оценка состоятельности фибринолитической системы (ХПа-ЗВЛСФ), уровня прогестерона, комплексная ультразвуковая оценка состояния эндометрия и желтого тела в 3D режиме (перистальтика, изменение толщины и объема эндометрия, желтого тела яичника, толщина его стенки, оценка структуры и экзогенности, а также измерение индексов перфузии эндометрия и желтого тела). У пациенток группы сравнения оценка системы фибринолиза, уровня прогестерона и 3D УЗИ проводилась на период расцвета желтого тела яичника (21-23 день цикла) перед началом и через один месяц после реализации программы прегравидарной подготовки. Клиническая эффективность применения ППК оценивалась по числу ранних репродуктивных потерь.

Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате экспертного класса Accuvix V10 компании Samsung Medison в режиме объемного изображения с энергетическим доплеровским картированием в прикладной программе VOCAL™ с определением перфузионных индексов эндометрия: VI, FI и VFI. Для корректного получения перечисленных индексов цветовое окно располагалось на всю матку от области внутреннего зева до дна, захватывая серозную оболочку передней и задней стенок. Для оценки васкуляризации эндометрия проводили путем обводки эндометрия по границе базального слоя. [18].

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью программы MedCalc statistical software 16.4.3. Проверка на нормальность распределения проводилась по методу Шапиро-Уилка (W-test). Значения непрерывных величин представлены в виде медианы (Me) с указанием 25-го и 75-го перцентиля, качественных признаков – в виде наблюдаемых частот, а также в процентах, сравнение которых произведено с помощью методов непараметрической статистики (критерий χ^2 Пирсона, критерии Мак-Немара и Уилкоксона). Для обработки данных также исполь-

зован ROC-анализ с определением площади под кривой и сравнение ROC-кривых. В основу взят постулат, согласно которому чем выше значение площади под ROC-кривой, тем лучше качество модели: 0,8-0,9 — отличное; 0,7-0,8 — очень хорошее; 0,6-0,7 — хорошее; 0,5-0,6 — среднее; менее 0,5 — неудовлетворительное. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Пациентки групп сравнения были репрезентативны по возрасту и гинекологическому анамнезу - $p > 0,05$ (таблица 1). Пациентки с повторными репродуктивными потерями в сравнении с группой пациенток с благополучным завершением настоящей беременности, значимо чаще имели статус служащих ($p = 0,025$) и наследственную отягощенность по артериальной гипертензии ($p = 0,027$), клинические маркеры недифференцированной дисплазии соединительной ткани ($p = 0,014$), а также гинекологическую патологию: хронический эндометрит ($p = 0,017$), который часто сочетался с анамнестическим фактом наличия повторных вмешательств на полости матки после предыдущих репродуктивных потерь (остатки плодного яйца или плацентарный полип) ($p = 0,002$) и НЛФ ($p = 0,013$).

В таблице 2 приведены данные обследования пациенток групп сравнения до и после курса прегравидарной подготовки.

При сравнении указанных параметров в сравниваемых группах статистически значимых различий в ультразвуковых параметрах перед началом проведения прегравидарной подготовки выявлено не было (таблица 2). Однако после прегравидарной подготовки в группах наблюдения статистически значимыми критериями оказались: перистальтика эндометрия, как маркер его функциональной активности ($p = 0,027$), васкуляризационно-поточковый индекс перфузии эндометрия ($p = 0,021$), индекс васкуляризации ($p = 0,041$) и васкуляризационно-поточковый индекс перфузии желтого тела ($p = 0,011$).

При определении зависимости концентрации уровня прогестерона от перфузии желтого тела была выявлена слабая корреляционная связь ($r = 0,184$, $p = 0,026$), что, вероятно, указывает на сомнительное влияние метода ППК на продукцию прогестерона посредством усиления перфузии желтого тела.

Таблица 1.

Клинико-анамнестическая характеристика групп сравнения.

Table 1.

Clinicopathological features of patients who underwent intermittent pneumatic compression during the preconception care for the prevention of recurrent pregnancy loss.

	Favorable outcome (n = 97)	Adverse outcome (n = 23)	p
Возраст / Age	25,2 [21,3-30,6]	27,1 [23,5-32,7]	0,843
Социально-экономическое положение / Socioeconomic status			
Домохозяйки / Housewives	34 (35,0%)	3 (13,0%)	0,030
Служащие / Employees	24 (26,8%)	11 (47,8%)	0,025
Рабочие / Workers	28 (27,8%)	6 (26,2%)	0,993
Учащиеся / Students	11 (12,4%)	3 (13,0%)	0,528
Наследственная отягощенность / Family history			
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	21 (21,6%)	11 (47,8%)	0,027
Онкологические заболевания / Cancer	29 (29,8%)	6 (26,1%)	0,466
Тромбозы / Thrombosis	16 (16,5%)	7 (30,4%)	0,162
Эндокринная патология / Endocrine disorders	23 (23,7%)	3 (13,0%)	0,205
Экстрагенитальная патология / Extragenital disease			
Клинические маркеры недифференцированной дисплазии соединительной ткани * / Undifferentiated connective tissue disease *	18 (18,5%)	10 (39,1%)	0,014
Хронические заболевания ЖКТ / Gastrointestinal diseases	30 (30,9%)	9 (39,1%)	0,301
Хронические очаги инфекции** / Chronic infections**	25 (25,8%)	7 (30,4%)	0,530
Синдром артериальной гипертензии / Arterial hypertension	15 (15,4%)	5 (21,7%)	0,326
Гипотиреоз на фоне аутоиммунного тиреоидита / Autoimmune hypothyroidism	9 (9,3%)	3 (13,0%)	0,413
Варикозное расширение вен нижних конечностей / Varicose veins	9 (9,3%)	2 (8,6%)	0,646
Индекс массы тела более 25 кг/м ² / Overweight or obesity	8 (8,2%)	3 (13,0%)	0,353
Гинекологический анамнез / Gynecological history			
Менархе / Age of menarche	12,5 [11,6-14,2]	12,2 [10,8-13,8]	0,926
Половой дебют / Age of sexual debut	16,8 [15,8-18,6]	17,5 [16,1-18,9]	0,621
Гинекологическая патология / Gynecological disease			
Хронический эндометрит, подтвержденный морфологическим методом / Chronic endometritis	11 (11,3%)	8 (34,8%)	0,017
Недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) / Luteal phase deficiency	21 (21,6%)	10 (43,5%)	0,013
Повторные вмешательства на матке после репродуктивных потерь / Repeated uterine surgery after pregnancy loss	2 (2,1%)	5 (21,7%)	0,002
Миома матки небольших размеров и внутренний эндометриоз без клинических проявлений / Small uterine fibroids and mild uterine endometriosis	12 (12,3%)	2 (8,7%)	0,471

* согласно шкале клинических критериев выраженности, модифицированной С.Н. Буяновой и Т.Ю. Смольновой в 2003 г.

** представлены инфекциями верхних дыхательных путей с частыми обострениями и воспалительными заболеваниями мочевыделительной системы (цистит, пиелонефрит)

* according to the Buyanova and Smolnova criteria (2003).

** including recurrent upper respiratory tract infections and urinary tract infections

Далее был проведен ROC-анализ и сравнение ROC-кривых (рисунок 1). Таким образом, наиболее прогностически значимыми критериями ранних репродуктивных потерь у пациенток с гипофибринолизом являются

VFI желтого тела (AUC 0,639; чувствительность 67,3; специфичность 74,5) и VFI эндометрия (AUC 0,566; чувствительность 63,7; специфичность 68,3).

Показатель (нормативные значения) / Parameter (reference values)	Favorable outcome (n = 58)		Adverse outcome (n = 23)		P
	До / Before (p ₁)	После / After (p ₂)	До / Before (p ₃)	После / After (p ₄)	
XIIa-зависимый фибринолиз (6-10 мин) / XIIa-dependent activation of fibrinolysis (6-10 min)	13,2 [11,8-15,6]	10,8 [8,3-12,6]	15,6 [13,4-17,2]	14,1 [12,2-16,4]	p ₁₋₂ =0,021 p ₁₋₃ =0,009 p ₃₋₄ =0,033 p ₂₋₄ =0,007
Уровень прогестерона (16,2- 85,9 нмоль/л) / Plasma level of progesterone (16.2-85.9 nmol/L)	45,6 [23,6-62,1]	56,8 [36,7-71,3]	26,1 [15,8-45,9]	32,7 [18,6-52,3]	p ₁₋₂ =0,036 p ₁₋₃ =0,006 p ₃₋₄ =0,053 p ₂₋₄ =0,031
Ультразвуковые параметры эндометрия / Ultrasound endometrial parameters					
Перистальтика (более 3 волн в минуту) / Peristalsis (> 3 waves per minute)	17 (28,2%)	26 (44,8%)	4 (17,4%)	6 (26,1%)	p ₁₋₂ =0,122 p ₁₋₃ =0,323 p ₃₋₄ =0,016 p ₂₋₄ =0,027
Толщина эндометрия, мм / Endometrial thickness, mm	11,8 [10,0-13,6]	11,5 [9,8-13,3]	10,1 [8,3-12,6]	10,3 [8,7-12,3]	p ₁₋₂ =0,235 p ₁₋₃ =0,316 p ₃₋₄ =0,624 p ₂₋₄ =0,544
Объем эндометрия, см ³ / Endometrial volume, cm ³	4,7 [3,6-6,3]	4,2 [3,5-5,6]	3,6 [2,8-4,2]	3,7 [2,6-4,5]	p ₁₋₂ =0,231 p ₁₋₃ =0,067 p ₃₋₄ =0,642 p ₂₋₄ =0,074
Vascularization index (%)	3,4 [2,2-6,8]	3,7 [2,4-7,3]	2,9 [2,1-6,7]	3,2 [1,9-7,0]	p ₁₋₂ =0,216 p ₁₋₃ =0,306 p ₃₋₄ =0,542 p ₂₋₄ =0,367
Flow index (0-100)	22,3 [20,7-24,6]	22,6 [18,3-26,7]	21,5 [18,6-23,6]	22,1 [20,1-24,3]	p ₁₋₂ =0,317 p ₁₋₃ =0,611 p ₃₋₄ =0,324 p ₂₋₄ =0,054
Vascularization flow index (0- 100)	0,26 [0,07-0,41]	0,37 [0,11-0,45]	0,22 [0,04-0,32]	0,32 [0,09-0,34]	p ₁₋₂ =0,012 p ₁₋₃ =0,144 p ₃₋₄ =0,008 p ₂₋₄ =0,021
Ультразвуковые параметры желтого тела / Ultrasound corpus luteum parameters					
V желтого тела (см ³) / V яичника (см ³) / Volume of corpus luteum (cm ³) to ovarian volume (cm ³)	0,31 [0,28-0,33]	0,34 [0,28-0,34]	0,27 [0,23-0,31]	0,26 [0,22-0,30]	p ₁₋₂ =0,234 p ₁₋₃ =0,312 p ₃₋₄ =0,402 p ₂₋₄ =0,010
Толщина стенки, мм / Wall thickness, mm	2,2 [1,3-3,2]	2,4 [1,3-2,8]	1,8 [1,2-2,4]	1,6 [1,1-2,4]	p ₁₋₂ =0,214 p ₁₋₃ =0,118 p ₃₋₄ =0,124 p ₂₋₄ =0,008
Vascularization index (%)	42,3 [16,8-62,3]	43,6 [24,3-61,2]	39,6 [22,2-58,3]	45,3 [23,4-63,4]	p ₁₋₂ =0,318 p ₁₋₃ =0,252 p ₃₋₄ =0,004 p ₂₋₄ =0,041
Flow index (0-100)	52,3 [37,1-60,1]	52,1 [41,3-68,2]	50,6 [42,7-64,5]	51,4 [44,3-67,3]	p ₁₋₂ =0,712 p ₁₋₃ =0,633 p ₃₋₄ =0,315 p ₂₋₄ =0,637
Vascularization flow index (0- 100)	21,8 [7,6-38,5]	23,3 [9,7-36,1]	20,9 [6,9-32,5]	25,6 [7,9-36,1]	p ₁₋₂ =0,008 p ₁₋₃ =0,253 p ₃₋₄ =0,007 p ₂₋₄ =0,011

Таблица 2.

Показатели XIIa-зависимого фибринолиза, концентрации прогестерона в плазме крови и ультразвуковые параметры эндометрия и желтого тела в группах сравнения до- и после прегравидарной подготовки

Table 2.

Indicators of XIIa-dependent fibrinolysis, plasma concentrations of progesterone, and ultrasound parameters of the endometrium and corpus luteum before and after preconception care

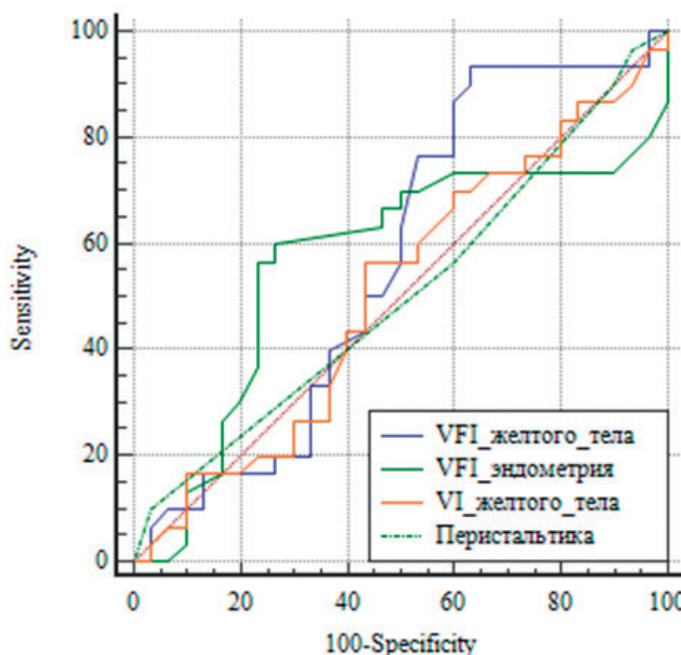
Variable	AUC	SE ^a	95% CI ^b
VFI_желтого_тела	0,639	0,0775	0,432 to 0,794
VFI_эндометрия	0,566	0,0796	0,431 to 0,693
VI_желтого_тела	0,509	0,0763	0,377 to 0,640
Перистальтика	0,507	0,0693	0,375 to 0,639

Рисунок 1.

ROC-анализ и сравнение кривых (перистальтика эндометрия, VI желтого тела, VFI желтого тела и эндометрия) в зависимости от наличия ранних репродуктивных потерь.

Figure 1.

Receiver operating characteristic (ROC) analysis and comparison of ROC curves calculated for endometrial peristalsis, corpus luteum vascularization index and vascularization flow index, and endometrial vascularization flow index in patients who received intermittent pneumatic compression, with and without adverse outcome (pregnancy loss).



Заключение

В нашем исследовании показано, что 3D-УЗИ с функцией VOCAL является объективным методом оценки проведения прегравидарной подготовки пациенток с ранними гестационными потерями и гипофибринолизом. Адекватная внутриэндометриальная перфузия и пер-

фузия желтого тела в фазу «имплантационного окна» по данным доплерометрии, прежде всего васкуляризационно-потокосому индексу эндометрия и желтого тела, может косвенно свидетельствовать о полноценности инвазии трофобласта и минимизировать риск невынашивания беременности ранних сроков.

Литература :

- Yakut S, Toru HS, Çetin Z, Özel D, Şimşek M, Mendilcioğlu İ, Lüleci G. Chromosome abnormalities identified in 457 spontaneous abortions and their histopathological findings. *Turk Patoloji Derg.* 2015;31(2):111-118. <https://doi.org/10.5146/tjpath.2015.01303>
- Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием : методические пособия и клинические протоколы. 3-е изд. Москва : МЕДпресс-информ, 2013.
- Ye Y, Vattai A, Zhang X, Zhu J, Thaler CJ, Mahner S, Jeschke U, von Schönfeldt V. Role of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 in Pathologies of Female Reproductive Diseases. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8):1651. <https://doi.org/10.3390/ijms18081651>
- Момот А.П. Физиологическая беременность как модель несостоявшегося тромбоза. *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга.* 2017;(2):44-52.
- Момот А.П., Томилина О.П., Молчанова И.В., Шипулина В.Г., Цывкина Л.П., Сердюк Г.В., Борисова О.Г., Семенова Н.А. Значение терапевтической коррекции нарушений гемостаза и фибринолиза для исходов экстракорпорального оплодотворения и наличия ранних репродуктивных потерь. *Геморрагические диатезы, тромбозы, тромбофилии.* 2014;(1).
- Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(3):193-201. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.08.009>
- Бояринцев В.В., Аленчева Э.В., Лобастов К.В., Баринев В.Е. Возможности и перспективы применения интермиттирующей пневматической компрессии в составе комплексной профилактики послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2016;(2):12-19.
- Christen Y, Wütschert R, Weimer D, de Moerloose P, Kruithof EK, Bounameaux H. Effects of intermittent pneumatic compression on venous haemodynamics and fibrinolytic activity. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1997;8(3):185-90. <https://doi.org/10.1097/00001721-199704000-00005>
- Carr BR. Endometrium and implantation. *Semin Reprod Med.* 2014;32(5):331-332. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1381230>
- Tan SY, Hang F, Purvarshi G, Li MQ, Meng DH, Huang LL. Decreased endometrial vascularity and receptivity in unexplained recurrent miscarriage patients during midluteal and early pregnancy phases. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015;54(5):522-526. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2014.10.008>
- Lash GE, Innes BA, Drury JA, Robson SC, Quenby S, Bulmer JN. Localization of angiogenic growth factors and their receptors in the human endometrium throughout the menstrual cycle and in recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2012;27(1):183-195. <https://doi.org/10.1093/humrep/der376>
- Chen X, Jiang L, Wang CC, Huang J, Li TC. Hypoxia inducible factor and microvessels in peri-implantation endometrium of women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril.* 2016;105(6):1496-1502.e4. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.02.032>
- Рабданова А.К., Шалина Р.И., Гугушвили Н.А. Гемодинамика матки и состояние овариального резерва в оценке эффективности экстракорпорального оплодотворения. *Вестник Российского государственного медицинского университета.* 2018;(2):49-56. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2018.015>
- Check JH. Premature ovarian insufficiency - fertility challenge. *Minerva Gynecol.* 2014;66(2):133-153.
- Shah D, Nagarajan N. Luteal insufficiency in first trimester. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(1):44-49. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.107834>

16. *Преградиварная подготовка*: клинический протокол. Москва: StatusPraesens 2016.
17. Saravelos SH, Li TC. Intra- and inter-observer variability of uterine measurements with three-dimensional ultrasound and implications for clinical practice. *Reprod Biomed Online*. 2015;31(4):557-564. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.06.024>
18. Титченко Ю.П., Зароченцева Н.В., Аршакян А.К. Применение ультразвуковых методов исследования в оценке состояния эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом и невынашиванием беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014;14(1):55-58.
19. Озерская И.А., Щеглова Е.А., Сиротинкина Е.В., Долгова Е.П., Шульгина С.В. Физиологические изменения гемодинамики матки у женщин репродуктивного, пери- и постменопаузального периодов. *SonoAce Ultrasound*. 2010;21:40-56.

References:

1. Yakut S, Toru HS, Çetin Z, Özel D, Şimşek M, Mendilcioğlu İ, Lüleci G. Chromosome abnormalities identified in 457 spontaneous abortions and their histopathological findings. *Turk Patoloji Derg*. 2015;31(2):111-118. <https://doi.org/10.5146/tjpath.2015.01303>
2. Sidel'nikova VM. *Podgotovka i vedenie beremennosti u zhenshchin s privychnym nevynashivaniem*: metodicheskie posobiya i klinicheskie protokoly. 3rd ed. Moscow: Medpress-inform Publ; 2013. (In Russ.).
3. Ye Y, Vattai A, Zhang X, Zhu J, Thaler CJ, Mahner S, Jeschke U, von Schönfeldt V. Role of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 in Pathologies of Female Reproductive Diseases. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8):1651. <https://doi.org/10.3390/ijms18081651>
4. Momot AP. Physiological pregnancy as a model of incomplete thrombosis. *Obstetrics and gynaecology of St. Petersburg*. 2017;(2):44-52. (In Russ.).
5. Momot A.P., Tomilina O.P., Molchanova I.V., Shipulina V.G., Tsyvkinina L.P., Serdyuk G.V., Borisova O.G., Semenova N.A. Znachenie terapevicheskoy korrektsii narusheniy gemostaza i fibrinoliza dlya iskhodov ekstrakorporalnogo oplodotvoreniya i nalichiya rannikh reproduktivnykh poter'. *Gemorragicheskie diatezy, trombozy, trombofilii*. 2014;(1). (In Russ.).
6. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(3):193-201. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.08.009>
7. Bojarintzev VV, Alencheva EV, Lobastov KV, Barinov VE. The intermittent pneumatic compression as a component of complex prophylactic measures to prevent postoperative venous thromboembolytic complications. *Kremlevskaja medicina. Klinicheskij vestnik*. 2016;(2):12-19. (In Russ.).
8. Christen Y, Wütschert R, Weimer D, de Moerloose P, Kruithof EK, Bounameaux H. Effects of intermittent pneumatic compression on venous haemodynamics and fibrinolytic activity. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1997;8(3):185-90. <https://doi.org/10.1097/00001721-199704000-00005>
9. Carr BR. Endometrium and implantation. *Semin Reprod Med*. 2014;32(5):331-332. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1381230>
10. Tan SY, Hang F, Purvarshi G, Li MQ, Meng DH, Huang LL. Decreased endometrial vascularity and receptivity in unexplained recurrent miscarriage patients during midluteal and early pregnancy phases. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015;54(5):522-526. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2014.10.008>
11. Lash GE, Innes BA, Drury JA, Robson SC, Quenby S, Bulmer JN. Localization of angiogenic growth factors and their receptors in the human endometrium throughout the menstrual cycle and in recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2012;27(1):183-195. <https://doi.org/10.1093/humrep/der376>
12. Chen X, Jiang L, Wang CC, Huang J, Li TC. Hypoxia inducible factor and microvessels in peri-implantation endometrium of women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril*. 2016;105(6):1496-1502.e4. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.02.032>
13. Rabadanova A.K., Shalina R.I., Gugushvili N.A. Uterine hemodynamics and ovarian reserve quality in the prediction of in vitro fertilization outcomes. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2018;(2):49-56. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2018.015>
14. Check JH. Premature ovarian insufficiency - fertility challenge. *Minerva Ginecol*. 2014;66(2):133-153.
15. Shah D, Nagarajan N. Luteal insufficiency in first trimester. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(1):44-49. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.107834>
16. *Pregravidarnaja podgotovka*: klinicheskij protokol. Moscow: StatusPraesens, 2016. (In Russ.).
17. Saravelos SH, Li TC. Intra- and inter-observer variability of uterine measurements with three-dimensional ultrasound and implications for clinical practice. *Reprod Biomed Online*. 2015;31(4):557-564. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.06.024>
18. Titchenko YuP, Zarochentseva NV, Arshakian AK, Men'shikova NS. Use of ultrasound techniques in the evaluation of the endometrium in patients with chronic endometritis and miscarriage. *Russian bulletin of obstetrician-gynecologist*. 2014;(1):55-58 (In Russ.).
19. Ozerskaya IA, Shcheglova EA, Sirotinkina EV. et al. Physiological hemodynamic changes of the uterus in women of reproductive, perimenopausal and post menopausal periods. *SonoAce Ultrasound*. 2010;21:40-56. (In Russ.).

Сведения об авторах

Екатерина Игоревна Лебедева, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40.).

Вклад в статью: анкетирование и обследование пациентов, анализ полученных данных, написание текста рукописи.
ORCID: 0000-0003-2988-5837

Светлана Дмитриевна Яворская, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40).

Вклад в статью: формирование общей концепции, разработка методологии и дизайна исследования, интерпретация полученных данных.
ORCID: 0000-0001-6362-5700

Authors

Dr. Ekaterina I. Lebedeva, PhD Student, Department of Obstetrics and Gynecology, Altai State Medical University (40, Lenina Prospekt, Barnaul, 656038, Russian Federation).

Contribution: collected the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0003-2988-5837

Prof. Svetlana D. Yavorskaya, MD, PhD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Altai State Medical University (40, Lenina Prospekt, Barnaul, 656038, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study, performed the data analysis.
ORCID: 0000-0001-6362-5700

Prof. Andrey P. Momot, MD, DSc, Professor, Chief Executive Officer, National Research Center for Hematology (1, Lyapidevskogo Street, Barnaul, 656024, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study, performed the data analysis.
ORCID: 0000-0002-8413-5484

Андрей Павлович Момот, доктор медицинских наук, профессор; директор, Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656024, Россия, г. Барнаул, Алтайский филиал, ул. Ляпидевского, д. 1).

Вклад в статью: формирование общей концепции, разработка методологии и дизайна исследования, интерпретация полученных данных.

ORCID: 0000-0002-8413-5484

Наталья Ильинична Фадеева, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40).

Вклад в статью: формирование общей концепции, разработка методологии и дизайна исследования, интерпретация полученных данных.

ORCID: 0000-0002-9930-2062

Prof. Natalya I. Fadeeva, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Altai State Medical University (40, Lenina Prospekt, Barnaul, 656038, Russian Federation)

Contribution: conceived and designed the study, performed the data analysis.

ORCID: 0000-0002-9930-2062

Статья поступила: 07.12.2019г.

Принята в печать: 29.05.2021г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 07.12.2019

Accepted: 29.05.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.