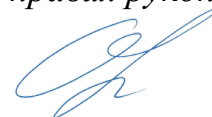


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Оруджова Эмира Афлатуновна

**Клиническое значение определения антифосфолипидных антител  
и генетической тромбофилии у беременных  
с ранней и поздней формами задержки роста плода**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор РАН  
Бицадзе Виктория Омаровна

Москва – 2024

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Патогенетические факторы задержки роста плода.....	15
1.2. Тромбофилия в патогенезе задержки роста плода.....	22
1.3. Заключение .....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	34
2.1. Общая структура исследования .....	34
2.2. Методы исследования .....	42
2.3. Статистическая обработка полученных результатов .....	51
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОК.....	52
3.1. Характеристика обследованных пациенток.....	53
3.2. Течение и исходы беременности у пациенток с задержкой роста плода (группы 1 и 2) .....	61
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОК С ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА НА ЦИРКУЛЯЦИЮ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ И ГЕНЕТИЧЕСКУЮ ТРОМБОФИЛИЮ .....	66
4.1. Частота выявления антифосфолипидных антител, генетической тромбофилии и гипергомоцистеинемии у обследованных пациенток.....	66
4.2. Плацентарный фактор роста и антиангиогенный фактор s-Flt у пациенток с задержкой роста плода .....	75
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫМ ГЕПАРИНОМ И МАЛЫМИ ДОЗАМИ АСПИРИНА У ПАЦИЕНТОК С РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА В АНАМНЕЗЕ И ТРОМБОФИЛИЕЙ .....	80
5.1. Течение и исходы беременности у пациенток группы 3 на фоне проводимой профилактической терапии.....	81

5.2. Оценка эффективности применения низкомолекулярного гепарина и аспирина с целью профилактики повторного развития задержки роста плода у пациенток с тромбофилией.....	90
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	100
ВЫВОДЫ.....	124
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	126
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	127
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	129

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Среди проблем, связанных с патологией беременности, задержка роста плода является второй по значимости причиной перинатальной патологии и осложняет 6-10% беременностей [1]. Следует отметить, что несмотря на успехи биологии и медицины, вопросы ее патогенеза остаются до конца не выясненными. В последние годы изменились диагностические подходы определения задержки роста плода. С 2016 г. предложено учитывать доплерометрические показатели маточно-плацентарного кровотока вместе с центильной оценкой фетометрических параметров, что позволило дифференцировать конституционально маловесных плодов и плодов с истинной задержкой роста [2, 3]. В новой классификации задержки роста плода, которая была включена в клинические рекомендации Российской Федерации (2022 г.), рекомендовано разделение пациенток с задержкой роста плода с учетом раннего и позднего фенотипов, что обосновано с позиции различия в патогенезе, а также перинатальных и долгосрочных исходов и позволяет определить оптимальный срок родоразрешения [4, 5, 6]. Проводимые исследования позволили улучшить диагностику задержки роста плода, оптимизировать ведение беременности и родов, что в целом способствовало улучшению перинатальных исходов, а в некоторых случаях снизило частоту необоснованного досрочного родоразрешения пациенток и кесарева сечения [3].

Развиваться задержка роста плода может на любом сроке беременности. Выделяемые ранняя (до 32 недель гестации) и поздняя (после 32 недель) формы задержки роста различаются не только сроком возникновения. Различия включают спектр клинических проявлений, ассоциацию с гипертензивной патологией беременности, включая преэклампсию, тяжесть плацентарной дисфункции и нарушений у плода [7]. Предполагаются различные патогенетические механизмы указанных фенотипов задержки роста.

Задержка роста плода – это финальный этап или результат патологических процессов, различных по этиопатогенезу, которые возникают в системе «мать–плацента–плод». От плацентарного кровотока зависит характер течения и исход гестационного процесса. Достижения современной медицины, благодаря исследованиям в области молекулярной биологии, гемостазиологии и генетики, а также появление новых методов лабораторной диагностики, позволили расширить представления о возможных причинах и механизмах нарушения плацентарного кровотока. Одна из групп причин включает нарушения в системе гемокоагуляции (патологию гемостаза); эти нарушения могут носить локальный характер, возникать на уровне формирующейся плаценты и в последующем – плацентарного кровообращения, а могут быть системными, при этом присутствовать как в организме матери, так и у плода. Физиологические изменения в системе гемостаза, связанные с беременностью, обеспечивают не только оптимальное реологическое состояние крови и готовность к остановке кровотечения в родах. Изменение активности входящих в нее клеток и факторов необычайно важны на каждом этапе гестационного процесса.

### **Степень ее разработанности**

При имплантации оплодотворённой яйцеклетки благодаря системе гемостаза создаются оптимальные условия для nidации плодного яйца и в последующем формирования маточно-плацентарного кровообращения. Генетические (первичные) и приобретенные (вторичные) нарушения функциональной активности отдельных компонентов и системы гемостаза в целом могут определять патогенетические механизмы неблагоприятных гестационных исходов, потерь плода и развития ряда тяжелых акушерских осложнений, в том числе и задержки роста плода [8]. Однако роль тромбофилии, в частности антифосфолипидного синдрома, а также генетической (полиморфизмы генов фактора V, II), в этиопатогенезе ранней и поздней задержки роста плода окончательно не определена, что определяет актуальность проведенного исследования. До сих пор

окончательно не ясно, можно ли использовать антифосфолипидные антитела, и какие из них, в качестве предикторов задержки роста плода. Без ответа и вопрос о взаимосвязи антифосфолипидных антител с факторами ангиогенеза в этиопатогенезе ранней и поздней задержки роста плода [8].

Если считать, что ранняя и поздняя задержка роста плода имеют разный этиопатогенез, то закономерен вопрос о прогностическом значении различных маркеров и возможностях профилактики этих осложнений. В частности, путем применения низкомолекулярного гепарина и малых доз аспирина.

### **Цель и задачи исследования**

Целью настоящего исследования было установить клиническое значение определения антифосфолипидных антител и генетической тромбофилии у беременных с ранней и поздней задержкой роста плода.

**В соответствии с целью были поставлены следующие задачи:**

1. Изучить взаимосвязь между антифосфолипидными антителами и развитием ранней и поздней задержкой роста плода.
2. Изучить частоту генетической тромбофилии у пациенток с ранней и поздней задержкой роста плода.
3. Изучить частоту критериальных антифосфолипидных антител у пациенток с ранней и поздней формой задержки роста плода.
4. Изучить частоту некритериальных антифосфолипидных антител у пациенток с ранней и поздней формой задержки роста плода.
5. Изучить взаимосвязь между уровнем плацентарного фактора роста (PIGF), антиангиогенного фактора (s-Flt) и антифосфолипидными антителами у беременных с ранней и поздней задержкой роста плода.
6. Изучить эффективность профилактической терапии низкомолекулярным гепарином и малыми дозами аспирина у пациенток с антифосфолипидным синдромом и/или генетической тромбофилией и задержкой роста плода в анамнезе.

## **Научная новизна работы**

В работе представлены результаты фундаментального исследования, в котором впервые была оценена роль различных видов антифосфолипидных антител (не только относящихся к классическим лабораторным критериям диагностики антифосфолипидного синдрома), а также генетической тромбофилии в развитии ранней и поздней задержки роста плода. Оценена частота критериальных и некритериальных антифосфолипидных антител, одинарной, двойной и тройной АФА позитивности у пациенток с ранней и поздней задержкой роста плода. Были определены корреляционные связи между антифосфолипидными антителами, генетической тромбофилией, факторами ангиогенеза (sFlt-1/PlGF) и ранней и поздней задержкой роста плода. Оценена эффективность терапии низкомолекулярным гепарином и малыми дозами аспирина с фертильного цикла и ранних сроков гестации в профилактике ранней и поздней задержки роста плода у пациенток с антифосфолипидным синдромом и/или генетической тромбофилией и ЗРП в анамнезе. Тема нова, подобная работа ранее не выполнялась.

## **Личный вклад автора**

Для выполнения и написания диссертационной работы автором была глубоко изучена проблема, отмечена ее актуальность, проведен научно-информационный поиск, определены цель и задачи исследования, разработан дизайн и получено одобрение этического комитета. Автор принимал непосредственное участие в мониторинге состояния пациенток, сборе и анализе материалов, проведении статистической обработки и обобщении полученных данных. Исследователю также принадлежит основная роль в разработке и формулировании выводов и практических рекомендаций, а также в написании статей по результатам полученного исследования.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Проведенное исследование показало высокий процент присутствия АФА у пациенток с задержкой роста плода, особенно развивающейся до 32 недель гестации, и генетической тромбофилии, что позволило подтвердить роль антифосфолипидных антител и генетических тромбофилических полиморфизмов в патогенезе задержки роста плода и обосновать профилактическое применение низкомолекулярного гепарина и низких доз аспирина в последующую беременность у пациенток с ЗРП в анамнезе и положительными тестами на АФА и генетическую тромбофилию.

Результаты исследования продемонстрировали высокую частоту присутствия некритериальных АФА (антител к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу и аннексину V) у пациенток с ЗРП, что подтверждает положение о важности расширения спектра определяемых АФА в рамках диагностики возможных причин патологического течения гестационного процесса.

Полученные результаты исследования показали эффективность профилактического применения низкомолекулярного гепарина и малых доз аспирина у пациенток с задержкой роста плода в анамнезе и положительными тестами на АФА и генетическую тромбофилию и необходимость дополнять указанную терапию у пациенток с высокими титрами антифосфолипидными антител другими препаратами: иммуноглобулинов, гидроксихлорохина, стероидов, статинов, плазмафереза и др.

## **Методология и методы исследования**

Для решения поставленных задач исследование было проведено в два этапа: на I этапе- проспективное случай-контроль исследование в параллельных группах; на II этапе- проспективное когортное исследование

Методы исследования основаны на комплексной оценке клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных.



### **Положения, выносимые на защиту**

1. Антифосфолипидные антитела как критерияльные, так и некритерияльные и генетическая тромбофилия являются факторами риска задержки роста плода.
2. Нарушение соотношения ангиогенных и антиангиогенных факторов (sFlt-1/PlGF) отражает риск развития плаценти-ассоциированных осложнений: позволяет прогнозировать риск преэклампсии у пациенток с задержкой роста плода в анамнезе и антифосфолипидным синдромом.
3. Применение низкомолекулярного гепарина в сочетании с малыми дозами аспирина у пациенток с задержкой роста плода в анамнезе и тромбофилией патогенетически оправдано.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертационной работы, представленные к защите, соответствуют паспорту специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности: пунктам 1, 2, 3, 4 паспорта акушерства и гинекологии.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Положения диссертационной работы, вынесенные на защиту, базируются на материалах, представленных в первичной документации и полученных в ходе исследования данных. Представленные результаты анализа анамнеза пациенток, показателей клинико-инструментального и лабораторного исследования, свидетельствуют о решении поставленных задач. В исследование включено достаточное количество пациенток. Сформулированные выводы объективны и в полной мере отражают результаты проведенного исследования. Анализ литературы включает современные публикации отечественных и зарубежных исследователей.

Результаты собственных исследований и материалы диссертации доложены и обсуждены на конгрессе «Право на жизнь» (Москва, 2023 г).

Обсуждение и представление диссертационной работы состоялось 12.01.2024 г. на расширенной конференции кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Департамента здравоохранения г. Москвы (Протокол № 6). Диссертация рекомендована к защите.

Результаты представленного исследования используются в работе Перинатального центра Городской клинической больницы № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы, филиалах Городской клинической больницы № 67 имени Л. А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы: «Женская консультация Митино», «Женская консультация Тушино», «Женская консультация Куркино», родильного дома № 4 при ГКБ им. В.В. Виноградова Департамента здравоохранения города Москвы и Медицинского Женского Центра г.Москвы (клинические базы кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Департамента здравоохранения г. Москвы). Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 5 работ, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых

должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук: 1 публикация в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Scopus, 1 –иная по теме диссертационного исследования.

### **Структура и объем работы**

Тест диссертации изложен в рекомендуемых для оформления диссертации в виде рукописи разделах: введение, основная часть и заключение. Основная часть представлена в 5 главах: обзора литературы, описания материала исследования и методов, полученных результатов. В список литературы включено 143 источника, среди которых 32 – отечественных и 111 – иностранных авторов. Работа изложена на 145 страницах машинописного текста, иллюстрирована 14 рисунками и 24 таблицами.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Задержка роста плода – продолжает оставаться актуальной медицинской проблемой, сложной и многогранной, поскольку определяет высокую перинатальную заболеваемость и смертность [9, 10, 11]. Это патологическое состояние характеризует осложнение беременности, при котором растущий плод не достигает своего потенциала роста, остается патологически маленьким и имеет высокий риск перинатальных осложнений. Основным диагностическим критерием задержки роста плода принято считать замедление показателей прироста предполагаемой массы плода (ПМП) и/или окружности живота (ОЖ) < 10-го перцентиля в сочетании с патологическим кровотоком по данным ультразвуковой доплерометрии или значения ПМП и/или ОЖ < 3-го перцентиля) [4]. Указанные критерии позволяют дифференцировать плод с задержкой роста от малого для гестационного возраста, для которого также выявляются недостаточные для соответствующего гестационного срока размеры (они ниже предопределенного порогового значения: ПМП/ОЖ в интервале от 3-его до 9-ого перцентиля, но сопровождаются нормальными показателями кровотока по данным ультразвуковой доплерометрии и динамикой прироста ПМП и/или ОЖ и плодов, имеющих конституционально малый размер [11]. Диагностируется задержка роста плода в 5 – 10% [12, 13, 14, 15]; при осложненной беременности и отягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе – от 10 до 25% [16], чаще встречается среди недоношенных детей (от 15 до 22%).

Дети с задержкой роста составляют от 28 до 45% мертворождений патологически неизмененного плода и имеют более высокий риск задержки развития нервной системы, нарушения метаболизма и избыточного веса [17]. У приблизительно 30% детей с задержкой роста во внутриутробном периоде в последующем диагностируют нарушения физического развития, неврологическую патологию, а также отсроченные осложнения, ассоциированные с нарушением обмена веществ (избыточный вес, сахарный диабет, атеросклероз, артериальную гипертензию, метаболический синдром, др.). У новорожденных с задержкой роста

высок процент развития инфекционных осложнений, респираторного дистресс-синдрома и расстройств пищеварения (чаще у недоношенных детей), которые имеют тенденцию прогрессировать с развитием язвенно-некротического повреждений слизистой желудочно-кишечного тракта (энтероколиты) [7]. При задержке роста плода перинатальная смертность в 6–10 раз выше, по сравнению с новорожденными без задержки роста [18, 19, 20, 21]. Наибольший риск указанных осложнений имеют плоды с массой тела при рождении менее 3-го перцентиля [4, 22, 23]. Задержка роста плода повышает риск и интранатальных осложнений [24, 25], а также как уже было отмечено выше различных, нередко тяжелых неврологических и ментальных дефицитов после рождения [18, 4, 26, 27]. В этой связи представляется важным продолжать изучение этиопатогенетических механизмов развития задержки роста плода с целью поиска путей ее прогнозирования и профилактики.

Нарушение роста плода может проявляться пропорциональным уменьшением всех определяемых размеров плода (окружностей головы, живота, длины трубчатых костей) в сравнении с показателями, соответствующими норме для определенного срока беременности (симметричная форма), и непропорциональным, при котором отставание от нормальных параметров отмечается преимущественно для окружности живота [7] (асимметричная форма). Другие параметры при асимметричной задержке роста плода обычно соответствуют гестационному возрасту. Последний вариант ЗРП чаще наблюдается в III триместре беременности. Может быть и смешанной форма задержки роста плода, при которой уменьшены все параметры с преимущественным отставанием от нормативных показателей окружности живота [7]. Однако в настоящее время не рекомендуется использовать термины «симметричная» и «асимметричная форма» задержки роста плода, поскольку считается, что выделение этих видов ЗРП не позволяет определить этиологию и патогенез развившегося осложнения беременности и прогнозировать состояние плода [28, 29].

В связи с тем, что плоды, имеющие массу меньше 10 перцентиля, могут быть конституционально «маленькими», но при этом здоровыми, то есть не иметь задержку роста, на сегодняшний день определение «ЗРП» рекомендовано применять только к плодам с патологическим несоответствием размеров и веса для данного срока гестации вследствие функциональных нарушений [7, 30]. Поэтому диагностика этого гестационного осложнения включает оценку не только биометрических показателей, но и обязательно функции плацентарной системы [7] по данным доплерометрии, ее характеризующих [31]. Предложенные критерии для постановки диагноза ЗРП несколько варьируют [21, 32, 33,]. В клинические рекомендации по предоставлению медицинской помощи матери при недостаточном росте плода, используются критерии диагностики ЗРП на основе ПМП с использованием стандарта роста, разработанного Hadlock et al. [34, 35] и критерии, предложенные международным консенсусом Delphi [2]. Оба варианта критериев имеют сопоставимые характеристики, правда отмечается, что применение критериев Delphi сопряжено с лучшим прогнозом неблагоприятных неонатальных исходов [4].

В зависимости от срока манифестации выделяют два фенотипа задержки роста плода – раннюю и позднюю формы. Ранний вариант диагностируется до 32 недель беременности, поздний – после 32 недель. Выделяемые фенотипы задержки роста различаются не только гестационным сроком, в котором диагностированы. Различия включают спектр клинических проявлений [13], ассоциацию с гипертензивной патологией беременности, включая преэклампсию (ПЭ) и тяжесть плацентарной дисфункции, выявляемые при доплерометрии, что определяет прогноз для плода [7, 14, 36-40].

Считается, что ранняя задержка роста плода встречается примерно в 20–30% всех случаев ЗРП, ассоциирована с гестационной гипертензией и/или преэклампсией (примерно в 70% случаях), в то время как на долю поздней ЗРП приходится до 70-80% всех случаев недостаточного роста плода, но она не демонстрирует столь сильную корреляцию с гипертензивными нарушениями, которые наблюдаются не более чем в 10% случаев [7]. Эти два основных фенотипа

задержки роста плода рекомендуется выделять в клинической практике. Клинические, эхографические и патологические ультразвуковые и доплерографические характеристики критерии их различий разработаны международным консенсусом, достигнутым в рамках протокола Delphi [2, 4, 28, 29], которые являются наиболее признанными [2].

Таким образом, актуальность проблемы задержки роста плода связана с выделением ранней и поздней форм этой гестационной патологии, патогенез которых как предполагается различен. В связи с этим, интерес представляет изучение этиопатогенеза задержки роста плода с дифференцированием ранней и поздней форм, а также разработка и внедрение методов прогнозирования развития ЗРП и оценка возможностей профилактики [7].

### **1.1. Патогенетические факторы задержки роста плода**

Для роста плода необходимо постоянное поступление питательных веществ, регуляция которого осуществляется плацентарными и фетальными факторами. Среди таких факторов известен и изучен фетальный инсулиноподобный фактор роста 2 (ИФР-2), его секреция контролируется плацентарным лактогеном. После 20-ти недели гестации рост плода обеспечивается фетальным инсулином и инсулиноподобным фактором роста 1 (ИФР-1) [7]. Известны и другие факторы, принимающие участие в регуляции углеводного обмена и плода синтеза белка, необходимых для роста плода [99], но их роль недостаточно изучена [6, 41, 42].

В период внутриутробного развития секреция фетального инсулиноподобного фактора роста 1 не зависит от соматотропного гормона плода; соматотропин - зависимой секреция ИФР-1 становится после рождения ребенка. Предполагается, что рост и развитие плода регулируются плацентарным соматотропином и плацентарным лактогеном, но механизмы их действия пока не изучены [7, 21].

Рост плода зависит от функции плаценты и всегда пропорционален ее росту, но зависимость эта не является линейной. Вероятно, в первой половине

беременности рост плода обусловлен тканевой специфичностью ферментных систем; его динамика определяется генетической программой [7]. Плацентарные факторы, а также поступающие с плацентарным кровотоком питательные вещества играют определяющую роль в росте плода со второй половины беременности. С четвертого месяца беременности плацента обеспечивает тканевое дыхание плода, доставку субстратов для биологического окисления и пластических процессов, защиту от инфекционных факторов и токсической агрессии [7], а также продукцию гормонов, необходимых для поддержания гомеостаза беременности. С этого периода рост развивающегося организма определяется плацентарной функцией.

К задержке роста могут приводить воздействия различных неблагоприятных факторов, среди группировку на плацентарные, материнские, плодовые и внешние [7]. Патогенетическое их влияние различно, в конечном итоге все они ведут к снижению маточно-плацентарной перфузии и недостаточному питанию плода [3, 5, 43, 44].

Плацентарные факторы, определяющие патогенез задержки роста плода, включают маточно-плацентарную недостаточность как результат аномальной плацентации и эндотелиопатии [7].

Маточно-плацентарный кровоток, который необходим для обеспечения растущего организма кислородом и питательными веществами, достигает межворсинчатого пространства по спиральным артериям. Морфологические изменения, происходящие в этих сосудах, тесно связаны с процессом инвазии трофобласта. Аномалии плацентации, возникающие на этапе имплантации, ведут к нарушению маточно-плацентарного кровотока [7]. Недостаточная инвазия трофобласта сопряжена с рядом сосудистых явлений: отсутствием вазодилатации плацентарных сосудов, облитерацией трофобластическим материалом и сохранением способности на выделение вазопрессина реагировать вазоконстрикцией, что снижает кровоток и вызывает ишемическое поражение плаценты [7].



Другим важным патогенетическим механизмом плацентарной недостаточности является патология эндотелия – эндотелиопатия, которая определяет развитие связанных с дисфункцией эндотелия событий. В условиях повреждения эндотелиальные клетки высвобождают ряд факторов (эндотелина, тромбоксана), повышающих чувствительность сосудистой стенки к вазоконстрикторам – ангиотензину, что повышает сосудистое сопротивление и, следовательно, артериальную гипертензию. Уменьшается выделение сосудорасширяющих факторов, таких как простагландины, включая простациклин и оксида азота [7]. Недостаток вазодилаторных эффектов ведет к преобладанию эффектов вазоконстрикторов, что способствует сужению сосудов, а также повреждению сосудистого эндотелия, агрегации тромбоцитов и активации коагуляционного каскада [7]. Повышается риск тромбообразования, в том числе в микрососудах плаценты. Нарушение плацентации и эндотелиопатия составляют патогенетическую основу многих тяжелых гестационных осложнений, включая преэклампсию, при которой нередко развивается и задержка роста плода [7].

К задержке роста плода могут приводить различные факторы, если они обуславливают недостаточность маточно-плацентарного кровообращения. Это могут быть пороки развития маточно-плацентарной системы (структурные аномалии плаценты), патология пуповины (короткая пуповина, обвитие пуповиной, др.), соматическая патология матери, а также внешние факторы [45].

На долю заболеваний матери, как причины недостаточности плацентарного кровотока, приходится около 40% всех случаев задержки роста плода [7].

К материнским факторам развития задержки роста плода принято относить [7]:

- заболевания в анамнезе женщины, патогенетически связанные с сосудистой недостаточностью; к таким заболеваниям относятся сахарный диабет, артериальная гипертензия, системная красная волчанка, приобретенные или наследственные тромбофилии; все эти заболевания считаются факторами риска преэклампсии;

- интоксикации. Токсическое воздействие оказывает курение, отмечено, что курение во время беременности приводит к снижению кровотока в маточной артерии, что способствует замедлению роста плода. Доля этого фактора, он дозозависимый, составляет от 9% до 12% в этиопатогенезе гипотрофии (для недоношенных и доношенных детей соответственно) [37, 46, 47]. Рост плода и его вес при рождении снижаются при употреблении алкоголя, наркотиков, некоторых лекарственных препаратов, например, противосудорожных, иммунодепрессантов, кортикостероидов [48-50];
- неполноценное питание беременной, нарушения пищеварения, в результате которых возникает дефицит питательных веществ. Недостаточная прибавка в весе во время беременности повышает вероятность задержки роста плода [45, 51];
- пороки развития и заболевания матки, такие как гипоплазия и фибромы. Аномалии строения матки, фиброзные образования, патологические изменения структуры и заболевания эндометрия препятствуют физиологической имплантации и плацентации, сопровождаются нарушением маточно-плацентарного кровообращения и развития плода;
- хронические заболевания беременной, приводящие к хронической гипоксии. Эта группа заболеваний включает тяжелые формы генетически обусловленных и приобретенных анемий, например, серповидноклеточной, талассемии, патологию дыхательной системы, пороки сердца и др.;
- возраст женщины (менее 20 или более 35 лет), стресс, тяжелая физическая работа, неблагоприятный социально-экономический фон, повторные беременности с коротким интервалом, преэклампсия и/или ЗРП в анамнезе и др. [47].

Недостаточность маточно-плацентарного кровотока приводит к снижению транспорта кислорода и питательных веществ, что вызывает гипоксию плода. Снижается поступление в клетки глюкозы, незаменимых аминокислот и, как следствие, замедляется рост плода. Нарушение роста плода обусловлено не только

дефицитом кислорода и субстратов биологического окисления вследствие гипоксии и гипогликемии, но и снижением секреции инсулина клетками плода, который является также фактором роста, и увеличением эффектов факторов, подавляющих действие инсулина и инсулино-подобного фактора роста 2 (ИФР-2) [7].

В таких случаях, как адаптивная реакция на гипоксию – дефицит кислорода и субстратов в тканях плода – внутриплодовый кровоток перестраивается в пользу жизненно важных органов (сердца, мозга, надпочечников). Формируется ассиметричный вариант задержки роста [7, 52].

Причиной задержки развития плода и его роста может быть хромосомная патология, так как рост плода определяется его генетической программой. Это так называемые плодовые факторы задержки роста плода. Хромосомные aberrации, ассоциированные с ЗРП, включают трисомии по 13 (синдром Патау), трисомии по 18 (синдром Эдвардса) и трисомии по 21 (синдром Дауна) и другим парам хромосом, моносомия X (синдром Шерешевского–Тернера), хромосомные аномалии в виде делеции, однородительские дисомии [7], триплоидии, синдром Ангельмана, добавочные X- или Y-хромосомы, синдрома Рассела–Сильвера и другие. При задержке роста плода частота хромосомных аномалий выше общепопуляционной и может достигать 7-19% [53, 53]. В связи с этим ЗРП рассматривают как один из признаков хромосомной патологии [7, 55-57].

Процент выявления хромосомной патологии и пороков развития плода в случаях критического состояния плодово-плацентарного кровотока, по данным ряда авторов достигает 27 % [7, 58].

Причиной задержки роста может быть ограниченный плацентарный мозаицизм. В таких случаях обнаруживаются хромосомные аномалии в провизорных органах зародыша (например, в хорионе или в плаценте), но не выявляются в клетках эмбриона [7]. Присутствие в плаценте клеток с измененным кариотипом сопровождается уменьшением размеров плаценты, изменяется морфология ворсин и формируется плацентарная дисфункция [56, 59].

Другие плодовые факторы задержки роста плода, которые не связаны с хромосомными дефектами, малоизучены. Предполагается, что к ним относятся нарушения эмбриогенеза через влияние не только фетальных, но и плацентарных и внешних факторов.

Внешние факторы, способствующие развитию ЗРП, включают факторы физической, химической, биологической природы, в том числе инфекционные, которые могут вызывать повреждение яйцеклетки и сперматозоидов, клеток развивающегося эмбриона, плаценты, а также репродуктивной системы женщины в целом. Инфекции, особенно вирусные и протозойные, часто выделяются в отдельную группу факторов развития задержки роста плода [7].

Среди случаев ЗРП, на связанные с патологией кариотипа приходится около 10% всех ЗРП; около 10% обусловлены врожденной инфекцией (цитомегаловирусной, краснухой, токсоплазмозом, сифилисом и др.) [60]. В большинстве же случаев причиной задержки роста плода является плацентарная недостаточность, связанная с соматическими заболеваниями или акушерской патологией матери [7].

Процесс роста плода условно разделяют на 3 фазы: в первую происходит быстрое увеличение числа клеток развивающегося организма (гиперплазии клеток). Этот этап продолжается до 16-й недели беременности. Во вторую увеличивается количество клеток и их размер, период длится с 16-й по 32-ю недели. В третью фазу увеличивается размер клеток (этап гипертрофии), начинается с 32-й недели беременности; в этот период формируются запасы гликогена и липидов [6, 7, 41].

Если нарушается первый этап развития плода, задержка роста возникает во всех органах, клинически формируется симметричная форма задержки роста [42].

Нарушение развития плода после 16 недели гестации (со второй фазы) характеризуются меньшими темпами роста клеток, уменьшением размеров тех органов, масса которых увеличивается преимущественно в поздние сроки беременности, что формирует асимметричную форму задержки роста. Этот

вариант ЗРП может развиваться вторично, вследствие плацентарной недостаточности [7].

Проявляется плацентарная недостаточность снижением кровотока в системе мать-плацента-плод и, следовательно, недостаточным обеспечением растущего плода кислородом, энергетическими и пластическими субстратами [7]. Нарушаются и другие функции плаценты, в том числе определяющие гормональный гомеостаз беременности. Нарушение синтеза гормонов, а также биологически активных веществ плацентарной тканью – другой патофизиологический механизм замедления роста плода [10, 11, 49].

Доказана прямая связь между выраженностью снижения плацентарного кровотока, задержки роста плода и весом плаценты. Хронологически задержке роста плода предшествует замедление развитие плаценты. По опубликованным данным, в 60% случаев нарушение плацентарной функции приводит к замедлению роста плода [9].

Плацентарная недостаточность характеризуется нарушением баланса сосудистых факторов роста: увеличением уровня антиангиогенных сосудистых факторов и снижением уровня проангиогенного фактора. Изучение указанных факторов, контролирующих процессы ангиогенеза, и формирования плацентарного кровотока: VEGF (сосудистого эндотелиального фактора роста), PlGF (плацентарного фактора роста) и s-Flt (растворимого рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста, известного как растворимая тирозинкиназа или антиангиогенный фактор), показало зависимость их динамики с развитием плацентарной недостаточности. Увеличение ангиогенного коэффициента (Ka) коррелирует с тяжестью плацентарной недостаточности [7], а также задержки роста плода. Определение названных факторов ангиогенеза наряду с другими предикторами используется в акушерской практике для прогнозирования развития плаценто-медиированных гипертензивных расстройств и преэклампсии [61].

Отдельная группа причин, которая ассоциирована с развитием акушерских осложнений – генетическая и приобретенная тромбофилия. Изучение патогенетических механизмов тромбофилических состояний в патогенезе

акушерских осложнений, включая задержку роста плода, продолжает оставаться актуальным, поскольку понимание ключевых звеньев патогенеза позволяет профилактировать развитие этих осложнений [62].

## **1.2. Тромбофилия в патогенезе задержки роста плода**

Тромбофилия – вариант коагулопатии, определяемый как состояние гиперкоагуляции, может быть одним из патогенетических факторов нарушения маточно-плацентарного кровотока [7].

Термин «тромбофилия» впервые использовал О. Эгеберг (O. Egeberg) в 1965 г., когда описал склонность к венозным тромбозам пациентов с дефицитом антитромбина III. Последующие открытия других дефектов системы гемостаза, способствующих тромботическим осложнениям, закрепили этот термин как характеризующий состояние повышенного риска тромбозов и тромбоэмболий. Сегодня термин активно используется в медицинской практике и литературе при описании генетически обусловленных или приобретенных тромботических нарушений системы свертывания и/или фибринолиза [7, 19, 63].

Гестационные изменения в организме включают повышение активности коагуляционного звена системы гемостаза, что достигается увеличением синтеза плазменных факторов свертывания (II, VII, VIII, IX, X, фибриногена, фактора фон Вилленбранда) и снижением естественных антикоагулянтов (протеина S и C). Такая протромботическая активность крови сформировалась эволюционно для предотвращения обильной кровопотери в родах и сохранения жизни женщины. Но в случаях генетической или приобретенной тромбофилии эти изменения начинают терять адаптивный характер [7]. Если баланс между прокоагулянтами и антикоагулянтами смещается в сторону первых [7], возникает риск развития тромботических осложнений [64].

Исследования последних 10-15 лет продемонстрировали, что тромбофилические состояния у беременных проявляются не только и не столько тромбозами, сколько разнообразными акушерскими и перинатальными

осложнениями, патогенетически с тромбофилией связанными. Среди них невынашивание беременности, потери плода, включая антенатальную гибель, преэклампсия и задержка роста плода [65].

Исследователи из Ирана изучали частоту тромбофилии у пациенток с задержкой роста плода. Было показано, что тромбофилия чаще выявляется в случае осложненной тяжелой ЗРП беременности, чем у женщин без этого осложнения ( $p < 0,001$ ; OR = 11,0; 95 % CI = 3,9 – 31,1). Мутации генов гемостаза встречались в исследуемой группе чаще, чем в группе контроля ( $p = 0,016$ ; OR = 14,4; 95% CI = 1,7–124,8), что подтверждало связь наследственной тромбофилии и задержки роста плода [11]. Похожие результаты опубликовали Н.А. Фирсова и её коллеги [66]: тромбофилия преобладала у беременных с ЗРП в сравнении с неимевшими осложненного течения беременности (OR=23,1; 95% CI=7,1–60,6;  $p < 0,001$ ) [7].

Тромбофилия как состояние дисбаланса в системе гемостаза с усилением протромботических механизмов [19, 67] может быть генетически обусловленной, или приобретенной, в том числе связанной с аутоиммунными процессами [9].

### **Генетически обусловленные тромбофилии**

Среди наиболее часто встречающихся генетических тромбофилий следует назвать дефициты естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов C и S) и дефекты в генах коагуляционного каскада (мутация фактора V Leiden, полиморфизм гена протромбина FII 20210G/A), системы фибринолиза (полиморфизм ингибитора активатора плазминогена 1-го типа PAI-1 4G/5G), а также полиморфизм гена фермента обмена гомоцистенина [7] метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR 677C/T) [19].

Статистически достоверно, что наследственная тромбофилия [7] чаще выявляется у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом. В исследовании D. Dłuski с соавт. частота выявления генетической тромбофилии составила 24,7% против 11,5% в контрольной группе ( $p = 0,04$ ) [66].

Генетический дефект фактора V, известный как мутация Leiden, присутствует в среднем у 5–9% европейского населения и считается самой распространенной генетической тромбофилией. В большинстве случаев это точечная мутация в гене, кодирующего плазменный фактор свертывания V, в результате которой в положении 506 аминокислота глутамин (Q) заменяется на аргинин (R) (FVR506Q или FV:Q506). Следствием этой замены становится нарушение взаимодействия фактора V с протеином C и его ингибирование, что ведет к гиперкоагуляции [64]. Другая точечная мутация – в гене протромбина [7], вследствие которой в положении 20210 гуанин заменяется на аденин (G20210A), вызывает гиперпротромбинемия. Полиморфизм встречается у 3% европейского населения [65]. По данным систематического обзора с метаанализом мутации фактора V Leiden и гена протромбина увеличивают риск задержки роста плода (OR=2,7; 95% CI=1,3–5,5 и OR=2,5; 95% CI=1,3–5,0 соответственно) [64].

Протеин C – белок из группы антикоагулянтной системы, регулирует образование тромбина, подавляя активность факторов свертывания Va и VIIIa. Является витамин K-зависимым, синтезируемый в печени, активируется после связывания тромбина с тромбомодулином. Ингибирующий эффект протеина C усиливается протеином S – его кофактором. Мутации гена протеина C обуславливают снижение его синтеза и активности. Известно и около 130 вариантов мутаций гена протеина S, которые также проявляются снижением антикоагулянтных эффектов системы протеина C [65]. Исследование А. Jamal и соавт. показало, что дефицит протеина S присутствовал у 41,1% пациентов в исследуемой группе в сравнении с 2,9% в группе контроля ( $p < 0,001$ ) [13], то есть является распространенным видом наследуемой тромбофилии [11].

Дефицит антитромбина III (АТ-III) – один из наиболее тромбогенных форм генетической тромбофилии, может быть результатом более 250 полиморфизмов. Может нарушаться секреция АТ-III, изменяться его структура, а значит и его активность, в результате чего снижается ингибирование тромбина, а также факторов IXa, Xa, XIa [7] и XII [64]. Исследование Н.М. Said с соавт. подтвердило корреляцию между дефицитом АТ-III у плода и ЗРП ( $p < 0,001$ ) [7, 68].



Есть и другие распространенные генетические дефекты с гиперкоагуляционными эффектами. Например, мутация 677С/Т гена МТНFR. Носители этого полиморфизма имеют повышенный уровень циркулирующего гомоцистеина, повышающего риск тромбообразования через активацию свободнорадикальных и перекисных реакций, повреждающих сосудистый эндотелий. Или полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена 1 типа PAI-1 (4G/5G), вследствие которого нарушается фибринолиз. Но данные о патогенетической связи названных дефектов с ЗРП противоречивы, есть исследования [7], демонстрирующие отсутствие корреляции [19].

### **Антифосфолипидный синдром**

Понятие приобретенная тромбофилия ассоциируется в первую очередь с антифосфолипидным синдромом (АФС) [7]. Это аутоиммунное заболевание, при котором образуются аутоантитела (антифосфолипидные антитела, АФА), которые вместе с белками плазмы связывают отрицательно заряженные фосфолипиды, фосфолипид-связывающие протеины или фосфолипид-белковые комплексы (неоэпитопы). Это ведет к повреждению мембран клеток с развитием тромбозов в артериальных и/или венозных сосудах [7]. У женщин репродуктивного возраста высокие титры АФА определяют осложненное течение беременности, невынашивание, потери плода, развитие преэклампсии и другую гестационную патологию.

Группа иммуноглобулинов, относящихся к АФА гетерогенна, выделяют критериальные антифосфолипидные антитела – волчаночный антикоагулянт (ВА), антитела к кардиолипину (аКЛ) и к  $\beta_2$ -гликопротеину ( $\beta_2$ -ГП) и [7] некритериальные – антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин (аФС/ПТ), антитела к аннексину V, антифосфатидилсерину и др. [7, 64, 69, 70].

## Критериальные антифосфолипидные антитела

Волчаночным антикоагулянтом называют группу антифосфолипидных антител, которые удлиняют фосфолипидзависимые коагуляционные реакции *in vitro* [7]. Эти АФА воздействуют на  $\text{Ca}^{+2}$ -зависимое связывание протромбина, факторов Ха и Va, необходимое для сборки протромбин-активаторного комплекса (протромбиназы) и последующего образования тромбина, препятствуя взаимодействию фосфолипидов с кофакторами коагуляции. Волчаночный антикоагулянт является наиболее значимым из критериальных АФА предиктором тромботических осложнений и неблагоприятных исходов беременности. Диагностические тесты для выявления АФС, по мнению ряда авторов, следует начинать с определения именно ВА, и только в случае его позитивности выявлять остальные виды АФА [7, 69, 71].

Антикардиолипиновые антитела (аКЛ) – критериальные АФА, для определения которых используют иммунологические тесты на основе кардиолипина. Присутствием антикардиолипиновых антител объясняют потери беременности, происходящие на поздних сроках гестации, в том числе через такие осложнения, как преэклампсия и задержка роста плода [72, 73]. Связывание антител с кардиолипином происходит в присутствии плазменного белка, выступающего в роли кофактора. Один из таких белков –  $\beta_2$ -гликопротеин 1 ( $\beta_2$ -ГП1) [7].

Белок плазмы крови  $\beta_2$ -ГП1 – это один из наиболее известных антигенов, к которому принято определять антитела при диагностике АФС. Функции этого белка плазмы изучены недостаточно. Не до конца понятно, каким образом присутствие антител [7] к  $\beta_2$ -ГП1 способствует развитию тромбоза и акушерской патологии (например, потери плода). В экспериментальных работах с использованием мышиных моделей было показано, что антитела к  $\beta_2$ -ГП1, выделенные из плазмы пациентов с АФС, вызывали прерывание беременности и тромбозы [7]. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* показали также, что связывание антител с  $\beta_2$ -ГП1 опосредует активацию тромбоцитов, эндотелиальных клеток,

моноцитов с реализацией тромботического потенциала. Идентифицированы рецепторы на мембранах клеток, связывание с которыми может запускать  $\beta_2$ -гликопротеин 1 – индуцированную активацию клеток, участвующих в гемостазе. Дефицит таких рецепторов и их функциональная недостаточность в моделях АФС на мышах не приводили к тромбообразованию [7].

Существует представление, что патогенетический потенциал антител к  $\beta_2$ -ГП1 зависит от домена, к которому они специфичны. Всего в молекуле  $\beta_2$ -ГП1 5 доменов. Антитела к доменам 4/5 ассоциированы [7] с атеросклеротическим поражением артерий. К тромбозам ведут антитела к домену 1. В связи с этим, именно эти антитела являются специфичными для антифосфолипидного синдрома. По опубликованным данным, аКЛ часто выявляются у пациенток с акушерской патологией и невынашиванием беременности, и в отсутствие антител к  $\beta_2$ -ГП1 и ВА [7] не сопровождаются тромбозами.

### **Некритериальные антифосфолипидные антитела**

Наличие некритериальных антифосфолипидных антител, например, к аннексину V, не является диагностически значимым для АФС, но повышает риск тромботических событий и акушерских осложнений [72]. Аннексин V является одним из 12 известных на сегодняшний день белков группы аннексинов. Эти белки отличаются способностью связывать фосфолипиды. Аннексин V, после связи с анионными фосфолипидами мембран (фосфатидилсерином, кардиолипином и др.) клеток, контактирующих с плазмой крови: эндотелиоцитов, тромбоцитов, препятствует активации коагуляционных механизмов. Аналогично он ведет себя на поверхности клеток трофобласта, формируя защитный антикоагулянтный слой, сохраняющий целостность эндотелиальных клеток и ворсин трофобласта [7].

Антифосфолипидные антитела, связываясь с аннексином V, нарушают этот защитный механизм. На поверхности аннексинового слоя появляются разрывы, обнажаются фосфолипиды, что индуцирует прокоагулянтную активность эндотелиоцитов. Клетки трофобласта особенно чувствительны к повреждению

антианнексиновыми антителами. Результатом их действия может быть нарушение формирования плаценты, снижение синтеза гормонов и факторов синцитиотрофобласта [7].

Тест на определение антител к аннексину V рекомендуется проводить для оценки риска тромботических осложнений у ВА положительных пациенток и пациенток с высоким титром аКЛ. Положительный тест на антитела к аннексину повышает риск тромбоза, а также самопроизвольного прерывания беременности в 4 раза, особенно при выявлении иммуноглобулинов класса G [7].

У 13% пациенток с акушерскими осложнениями выявляются антитела к протромбину или фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу. Изучение роли этих антител, показало участие аФС/ПТ в развитии акушерских осложнений и неблагоприятных исходах беременности (самопроизвольного выкидыша, тяжелой ПЭ, антенатальной гибели плода), а также тромбоза независимо от других АФА [72,74].

Вопрос, стоит ли считать аФС/ПТ серологическими маркерами акушерского и тромботического АФС, остается открытым. Предполагается [7], что определение некритерильных антител позволит с большей точностью прогнозировать риск тромботических событий и гестационных осложнений [75-77].

Современные представления об эффектах АФА и патогенетических механизмах развития клинических проявлений акушерского АФС включают их тромботические и нетромботические эффекты [7]. Неудачный исход беременности при АФС может быть обусловлен тромбозом на уровне маточно-плацентарного бассейна и нарушениями имплантации, опосредованными АФА. Выработка антител к фосфотидилсерину и фосфотидилэтаноламину, которые при имплантации выполняют роль, так называемого «молекулярного клея», может нарушать развитие беременности, процесс дифференцировки цитотрофобласта в синцитиотрофобласт, что ведет к гибели плода в ранние сроки беременности [7].

Важной и, пожалуй, основной мишенью для  $\beta_2$ -ГП1-зависимого патогенного влияния АФА является плацента. На поверхности трофобласта экспрессируется  $\beta_2$ -ГП1, с которым связываются антифосфолипидные антитела, инициируя иммунные

механизмы цитолиза. Снижается пролиферация клеток. Повреждение эндотелия сопровождается высвобождением цитокинов и хемокинов, секреция которых запускается активацией толл-подобных рецепторов (TLR) и активацией системы комплемента на клеточной поверхности. В процесс вовлекаются нейтрофилы и моноциты, выделяющие активные формы кислорода и цитокины, среди которых фактор некроза опухоли, антиангиогенные факторы (растворимые факторы роста сосудов), рецепторы факторов роста (sVEGFR) и тканевого фактора (TF). Активация нейтрофилов сопровождается формированием нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) [7].

Согласно одной из гипотез, гибель клеток при АФС происходит через образование узлов и синтициальных ядерных агрегатов, которые попадают в материнский кровоток [7].

Многолетнее изучение антифосфолипидного синдрома доказало роль АФА в этиопатогенезе очень многих осложнений беременности, которые относятся к плаценто-медиированным [72]. Результаты исследований показывали увеличение риска осложненного течения беременности в 6–8 раз у АФА-позитивных по сравнению с АФА-негативными беременными [7]. По опубликованным данным ЗРП развивается у 30% женщин с циркуляцией АФА [64].

Тем не менее, полной ясности могут ли АФА и какие из критериальных и некритериальных быть предикторами ЗРП, до сих пор нет. Интригующим остается вопрос и о связи АФА, факторов ангиогенеза с ранними и поздними [7] формами задержки роста плода.

Тромбофилические состояния, определяющие развитие акушерской патологии, сопровождаются морфологическими изменениями в паренхиме плаценты, о которых сообщают многие исследователи [7]. Так, J.G. Nasea с соавт. опубликовали результаты исследования образцов плацентарной ткани от беременностей, осложненных ЗРП с применением моноклональных антител [7]. Пациентки с осложненной ЗРП беременностью были разделены на 3 группы по наличию генетической тромбофилии и ее варианта: первая – с гомозиготным вариантом мутации фактора V Leiden и сочетанием гетерозиготного варианта

мутации с полиморфизмом гена протромбина (эти женщины имели высокий риск тромботических осложнений); вторая – женщины с гетерозиготной мутацией фактора V Leiden или гена протромбина и генов MTHFR и PAI-1 (эти пациентки имели меньший (низкий) риск тромботических осложнений), третья группа – без тромбофилии [7]. Более выраженные изменения были обнаружены в плацентах женщин первой группы (с высоким риском тромбофилических осложнений) [78].

В плацентах женщин этой (первой) группы присутствовали множественные инфаркты плаценты, отмечалась выраженная вазоконстрикция с признаками облитерирующего эндартериита, синцитиальные узлы и участки фибриноидного некроза с бессосудистыми ворсинками и нарушением нормальной архитектоники плаценты. Встречались также кальцификаты, зоны отека, дегенеративные изменения синцитиотрофобластического слоя, расширенные ворсинки и кровоизлияния в межворсинчатых пространствах. В группе низкого риска изменения в плацентах [7] не были столь выраженными, присутствовали в 40% случаев. В контрольной группе поражения плаценты носили единичный характер, не сопровождались нарушением функции, выявлены у 30% обследуемых [7].

Плаценты пациенток группы высокого риска демонстрировали высокую экспрессию CD34 [7], что типично для реакции эндотелиальных клеток на дефицит кислорода и потенцирует неоваскуляризации. В плацентах женщин [7] группы низкого риска и контроля экспрессия этого фактора была значительно ниже [7].

Нарушение перфузии в сосудах плаценты вызывает гипоксию тканей [7]; это активирует реакции свободнорадикального и перекисного окисления – окислительного стресса, что повреждает клетки и нарушает рост плода. В работе оценивался HIF-1 $\alpha$  (фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа), отражающий факт присутствия оксидативного стресса, связанного с гипоксией [7]. В группе высокого риска тромбофилии HIF-1 $\alpha$  имел более высокие значения. Как маркер компенсаторного выброса оксида азота в ответ на вазоконстрикцию и гипоксию, направленного на расширение сосудов плаценты и расслабление гладкомышечных

клеток, оценивалась экспрессия эндотелиальной синтазы оксида азота [7], которая была повышенной в образцах плацент пациенток этой группы [78].

Причиной нарушения плацентарного кровообращения и в итоге осложненного течения беременности и неблагоприятного ее исхода может быть тромбофилия плода. Исследование последов мертворожденных плодов с тромбофилией (работа Н.А. Фирсовой и соавт.) показало гипоплазию плаценты, а также признаки тромботической васкулопатии плода (в сосудах пуповины, капиллярной сети ворсин и хориальной пластины были обнаружены пристеночные и обтурирующие тромбы разной степени давности), что свидетельствовало о тяжелом тромбофилическом состоянии у плода. В 3 случаях антенатальной гибели выявлен тромбоз сосудов пуповины [7, 66].

Эффектами плодовой генетической тромбофилии могут быть нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока вследствие неадекватной секреторной активности трофобласта на ранних этапах гестации [1]. По опубликованным данным, фетальные тромбофилии могут быть выявлены в 16,7% случаев компенсированной плацентарной недостаточности, в 55,5% и 60% – суб- и декомпенсированной соответственно [79]. Неблагоприятным считается сочетание материнской и плодовой тромбофилии [13].

Фетальные тромбофилии чаще сопровождаются пропорциональным уменьшением размеров тела плода, то есть развитием симметричной формы ЗРП. Формирование симметричной формы ЗРП патогенетически связывают с нарушениями имплантации плодного яйца и становления маточно-плацентарной системы, ведущих к плацентарной недостаточности. Плодовая тромбофилия может обуславливать инвазию трофобласта на недостаточную глубину, что отражается на гестационной перестройке спиральных артерий и создает фундамент для развития гипопластических повреждений плаценты и задержки роста плода [80].

Изучение плодовых генетических полиморфизмов показало преобладание мутаций 675 4G/5G в гене PAI-I и MTHFR C677T [7] при ЗРП по сравнению с группой контроля. В этом исследовании полиморфизм C677T гена метилентетрагидрофолатредуктазы был выявлен у 49,1% с симметричной ЗРП, из

которых 10,8% было гетерозиготных форм и 38,3% гомозиготных; и у 5,5% с ассиметричной формой (гетерозиготный вариант). Аналогичная частота этой мутации была и в контрольной группе (2,6%). Полиморфизм гена PAI-1 выявлялся только в группе с ЗРП: у 39,3% с симметричной (гомозиготный у 32,1%, гетерозиготный у 7,2%) и 8,5 % с ассиметричной ЗРП (гетерозиготный).

Следует учитывать также, половину генетического материала ребенок получает от отца, а значит отцовская тромбофилия также может предопределять осложненное течение беременности. Но исследований, подтверждающих необходимость обследования [7] на тромбофилии не только женщин с отягощенным акушерским анамнезом, но и их партнеров, пока не представлено [79].

Связь наследственных и приобретенных тромбофилий с развитием акушерской патологии, включая хроническую плацентарную недостаточность и ЗРП подтверждено значительным числом исследований. Так, в работе А.С. Абдулраб генетические дефекты, способствующие тромбофилии имели у 60% беременных с ЗРП [7], среди которых был полиморфизм гена MTHFR (у 44%), мутация фактора V (у 10%), мутация гена протромбина (у 6%). У 18,3% из этих женщин гестационный период осложнился тромбозом, тромбозом или тромбозом [81]. Для мультигенной тромбофилии и ассиметричной формой задержки роста плода отмечено наличие корреляции с коэффициентом корреляции 0,46 [80].

В то же время этиологическая роль генетической тромбофилии в патогенезе ранней и поздней ЗРП в равнении с АФС, не столь очевидна и весьма противоречива, что обусловлено множеством факторов: этническая специфичность, клиническая неоднородность включаемых в исследования женщин, малочисленностью выборок, не всегда корректный набор контрольной группы, что ставит вопрос о дальнейших исследованиях [7].



### 1.3. Заключение

Имеются убедительные доказательства влияния генетической и приобретенной тромбофилии на развитие задержки роста плода, хотя результаты исследований в различных популяциях нередко противоречат друг другу. Наибольший риск представляют антифосфолипидные антитела, дефициты естественных антикоагулянтов (АТ-III, протеина С и S) и генетические полиморфизмы фактора V Leiden и протромбина FII 20210G/A. Следует также учитывать [13], что тромбофилия может быть у плода, в результате наследуемого от отца генетического дефекта или мутации, возникшей внутриутробно. Понимание эффектов тромбофилий на клеточно-молекулярном уровне, механизмов их влияния на развитие задержки роста плода и ключевых звеньев патогенеза этой патологии позволит совершенствовать прогнозирование и профилактику ЗРП в группах риска [7].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Общая структура исследования

Диссертационная работа выполнена на базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Департамента здравоохранения г. Москвы. Набор клинического материала проводился в период с 2016 по 2022 гг.

Для решения поставленных задач и достижения цели были проанализированы результаты обследования, течение и исходы беременности 80 женщин, течение беременности у которых осложнилось задержкой роста плода, подтверждённой результатами ультразвукового исследования с доплерометрией (кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: O36.5, P05, P07 [4] пересмотра 2022 г.).

Ультразвуковое исследование проводилось согласно клиническим рекомендациям по ведению нормальной беременности во 2 триместре в 18-20 недель (ультразвуковой скрининг 2-го триместра), в 3 триместре в 30-34 недели и дополнительно в случаях несоответствия высоты дна матки (ВДМ) сроку беременности согласно гравидограмме. Оценивался рост плода фетометрией с определением бипариетального размера головы плода (БПР), окружности головы (ОГ), окружности живота (ОЖ), длины бедренной кости (ДБ) [4], предполагаемой массы плода и максимального вертикального кармана (МВК) амниотической жидкости), исключались врожденные аномалии развития, оценивались экстраэмбриональные структуры (локализация, толщина, структура плаценты, количество околоплодных вод).

Для диагностики задержки роста использовались критерии, включающие показатели динамики увеличения фетометрических параметров. Замедленным считался прирост предполагаемой массы плода или окружности живота, когда

показатели ПМП и ОЖ пересекали два квартиля на индивидуальных графиках роста. Квартили соответствуют 25-му перцентилю (нижний (первый) квартиль) [4], 50-му перцентилю (медиана, по сути – средний (второй) квартиль) и 75-му перцентилю (верхний (третий) квартиль), делящим исходную совокупность на 4 равные части, соответствующие 25%. Для установления замедленного прироста ПМП и ОЖ необходима была разница между двумя измерениями, превышающая 2 квартиля (то есть разница, превышающая 50% на перцентильном графике) [4].

При выявлении несоответствия роста плода гестационному возрасту или замедления показателей прироста предполагаемой массы плода и/или окружности живота возрасту <10-го перцентиля [4], проводилась ультразвуковая доплерография кровотока в системе мать-плацента-плод (в артерии пуповины, средней мозговой артерии и венозном протоке) [4].

При значениях ПМП/ОЖ в интервале от 3-его до 9-ого перцентиля в сочетании нормальными показателями кровотока по данным УЗ-доплерографии и динамикой прироста ПМП и/или ОЖ), несоответствие роста плода [4] гестационному возрасту расценивалось как конституционально обусловленный вариант малого для гестационного возраста плода (маловесного).

Задержка роста плода диагностировалась при замедлении прироста показателей ПМП и/или ОЖ, либо значения ПМП и/или ОЖ <10-го перцентиля в сочетании с патологическим кровотоком по данным УЗ-доплерографии, либо значения ПМП и/или ОЖ < 3-го перцентиля [4, 82].

При выделении раннего и позднего фенотипа задержки роста плода были использованы критерии (клинические, эхографические и доплерографические характеристики), разработанные международным консенсусом, достигнутым в рамках протокола Delphi [11], и являются наиболее признанными (Таблица 1).

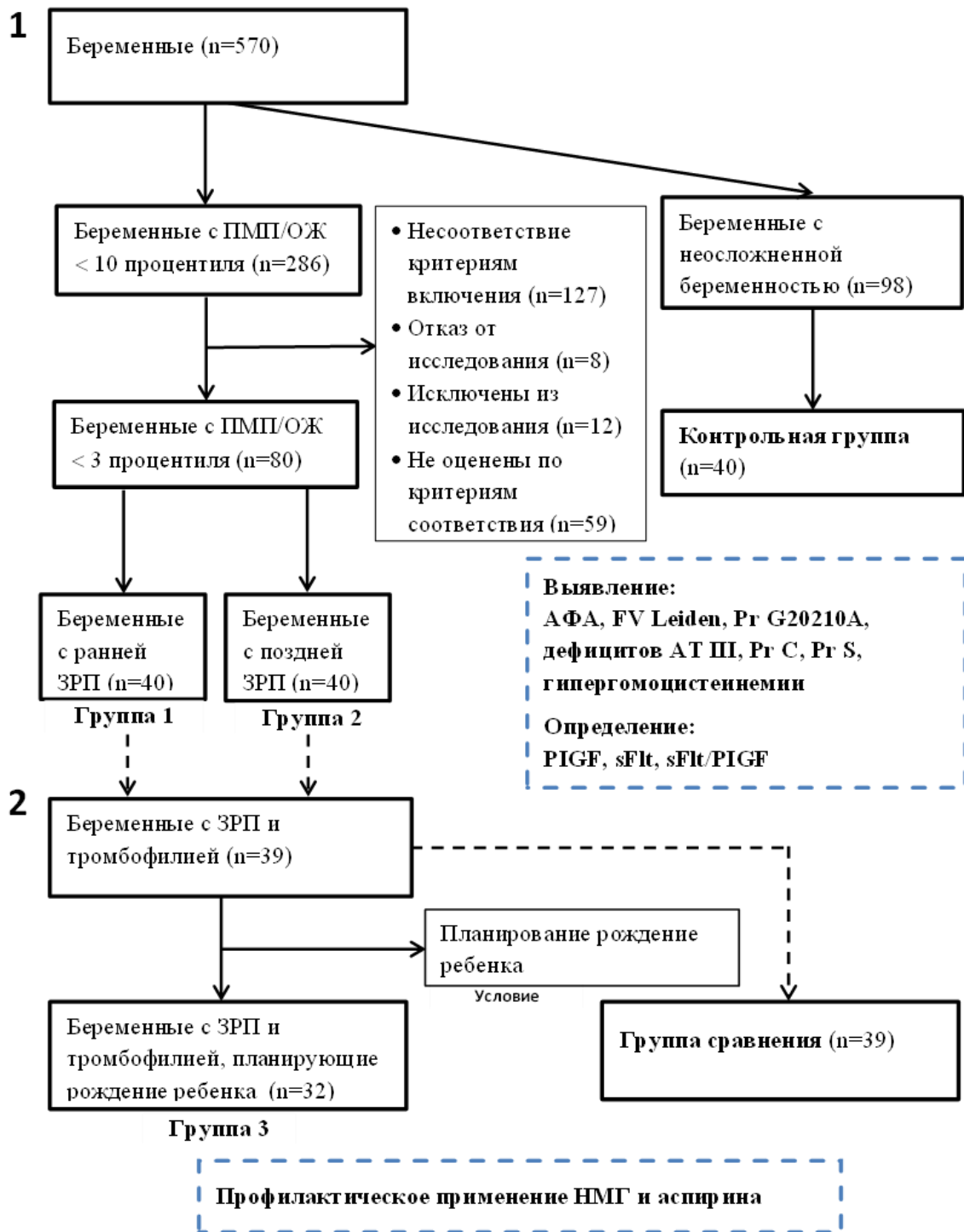
Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

Выполнение работы проводилось в два этапа. На первом решались задачи изучения возможной роли антифосфолипидных антител и генетической тромбофилии в развитии ранней и поздней задержки роста плода путем выявления присутствия циркуляции антифосфолипидных антител и генетических

тромбофилических полиморфизмов у пациенток с диагностированной задержкой роста плода. Также изучалась взаимосвязь между уровнем плацентарного фактора роста PIGF, антиангиогенного фактора s-Flt и антифосфолипидными антителами у пациенток с ранним и поздним началом задержки роста плода.

Таблица 1 – Критерии диагностики задержки роста плода с ранним и поздним началом на основе критериев международного консенсуса DELPHI [4, 2]

Фенотип	
Ранняя ЗРП	Поздняя ЗРП
диагноз установлен впервые до 32 недель беременности при отсутствии врожденных аномалий	диагноз впервые установлен в сроке 32 недель беременности при отсутствии врожденных аномалий
Абсолютные критерии	
окружность живота и/или предполагаемая масса плода < 3-го перцентиля/нулевой диастолический кровоток в артериях пуповины	окружность живота и/или предполагаемая масса плода < 3-го перцентиля
Относительные критерии	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• окружность живота и/или предполагаемая масса плода &lt; 10-го перцентиля в сочетании с</li> <li>• пульсационный индекс в маточных артериях &gt; 95-го перцентиля</li> <li>и/или</li> <li>• пульсационный индекс в артериях пуповины &gt; 95-го перцентиля</li> </ul>	<p>необходимо как минимум два из трех следующих критериев:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. окружность живота и/или предполагаемая масса плода &lt; 10-го перцентиля</li> <li>2. замедление динамики прироста окружности живота и/или предполагаемой массы плода, пересекающие более двух квартилей на перцентильных графиках роста</li> <li>3. церебрально-плацентарное отношение &lt; 5-го перцентиля или пульсационный индекс в артериях пуповины &gt; 95-го перцентиля [11]</li> </ol>



1 – этап 1 (проспективное случай-контроль исследование в параллельных группах)

2 – этап 2 (проспективное когортное исследование)

Рисунок 1 – Дизайн исследования

*Примечание: ПМП – предполагаемая масса плода, ОЖ – окружность живота, ЗРП – задержка роста плода, АФА – антифосфолипидные антитела, FV Leiden – мутация фактора V Лейден, Pr G20210A – мутация протробина, АТ III – антитромбин III, Pr C – протеин C, Pr S – протеин S, PIGF - плацентарный фактор роста, sFlt - растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1, НМГ – низкомолекулярный гепарин*

Для решения указанных задач были сформулированы критерии включения, невключения и исключения. Всем пациентам включенным в исследование после подписания ими информированного добровольного согласия, производился забор крови и получение плазмы для определения антифосфолипидных антител, генетических полиморфизмов, гомоцистеина и маркеров ангиогенеза (PIGF и s-Flt). Биоматериал для исследования, собирался в течение 5 лет, с 2016 по 2020 гг.

Всего за указанный период под наблюдением находилось 286 женщин, в наблюдаемую беременность у которых определялось замедление прироста показателей предполагаемой массы плода и/или окружности живота, либо выявлялись значения ПМП и/или ОЖ < 10-го перцентиля [4]. Из их числа на основании применяемых критериев включения, невключения и исключения было отобрано 80 пациенток с выраженной задержкой роста плода, которые составили две исследуемые группы:

1 группа – 40 пациенток с ранней задержкой роста плода;

2 группа – 40 пациенток с поздней задержкой роста плода.

Критериями включения в 1 и 2 исследуемые группы были:

- возраст от 18 до 40 лет;
- диагностированная ранняя и поздняя задержка роста плода в наблюдаемую беременность;
- значения прироста массы плода и/или окружности живота < 3-го перцентиля (выраженная задержка роста плода);
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- пациентки с ранней и поздней задержкой роста плода в наблюдаемую беременность (значения ПМП и/или ОЖ < 10-го, но > 3-го перцентиля в сочетании с патологическими показателями кровотока по данным ультразвуковой доплерографии) [4];
- пациентки с малым/маловесным для гестационного возраста плодом в наблюдаемую беременность (значения ПМП/ОЖ < 10-го, но > 3-го перцентиля в

сочетании нормальными показателями кровотока по данным ультразвуковой доплерографии и нормальной динамикой прироста ПМП и/или ОЖ) [4];

Критерии исключения:

Плодовые причины: выявление

- ультразвуковых признаков хромосомной патологии / аномалий развития плода, включая пороки сердечно-сосудистой системы, артерии пуповины и фето-плацентарной системы;

- внутриутробной инфекции (хламидии, стафилококки);

Материнские причины:

- гормональные нарушения,

- курение, злоупотребление алкоголем и наркотическими препаратами;

Второй этап исследования предполагал решение задачи изучения эффективности профилактической терапии низкомолекулярным гепарином и малыми дозами аспирина у пациенток с АФС, генетической тромбофилией и ранней и поздней задержкой роста плода в анамнезе. Для решения этой задачи сформирована 3 исследуемая группа (проспективная), в которую вошли 32 пациентки 1 и 2 группы с диагностированными АФС и/или генетическими тромбофилическими полиморфизмами, планирующие рождение ребенка.

Критериями включения в 3 исследуемую группу:

- возраст от 18 до 40 лет;

- беременные и планирующие беременность женщины с ранней и поздней задержкой роста плода в анамнезе;

- значения прироста веса плода и/или окружности живота < 3-го перцентиля / выраженная (более 2 недель) задержка роста плода при беременности в анамнезе;

- диагностированный АФС и/или генетические тромбофилические полиморфизмы;

- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- ранняя или поздняя задержка роста плода менее 2 недель во время беременности в анамнезе (значения ПМП и/или ОЖ < 10-го, но > 3-го перцентиля в сочетании с патологическими показателями кровотока по данным ультразвуковой доплерографии) [4];

- малый (маловесный) для гестационного возраста плод во время беременности в анамнезе (значения ПМП/ОЖ < 10-го, но > 3-го перцентиля в сочетании нормальными показателями кровотока по данным ультразвуковой доплерографии и нормальной динамикой прироста ПМП и/или ОЖ);

- плодовые причины задержки роста плода [4] в анамнезе: хромосомные аномалии, анатомические дефекты (аномалии развития плода): врожденные пороки сердечно-сосудистой системы, единственная артерия пуповины, фето-плацентарный трансфузионный синдром, наследственные синдромы, внутриутробные инфекции (хламидии, стафилококки).

Критерии исключения:

– аномалии развития эмбриона, которые требуют прерывания беременности (медицинское показание);

– экстрагенитальная патология у матери, которая является противопоказанием для вынашивания беременности (Приказ № 736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности» от 03.12.2007 Министерства здравоохранения и социального развития РФ);

– наличие противопоказания к проведению планируемой медикаментозной терапии;

– развитие осложнений на фоне проводимой медикаментозной терапии;

– несоблюдение пациенткой врачебных рекомендаций, включая режим применения лекарственных препаратов;

– употребление токсичных веществ (алкоголя, наркотических препаратов, курение);

– отказ пациентки от участия в исследовании.



Проведение исследования было одобрено Локальным Этическим Комитетом ГБУЗ «ГКБ № 67 им. Л. А. Ворохобова ДЗМ» (Протокол № 18 от 23.11.2023). Все участники были информированы о характере исследования, включении результатов обследования в научно-исследовательскую работу. Добровольное информированное согласие на участие в исследовании пациентки подписывали при первом посещении при условии соответствия применяемым критериям.

Результаты обследования пациенток группы 1 сравнивались с соответствующими данными в группе 2. Оценивались особенности течения и исход беременности. Клинические данные сравнивались с группой 3.

Пациентки, включенные в группу 3, были обследованы и наблюдались с этапа планирования и с ранних сроков беременности до родоразрешения.

В контрольную группу были включены 40 пациенток с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и физиологическим течением беременности [7].

Консультация пациенток, обследование, наблюдение, ведение беременности и родоразрешение осуществлялось на базах:

- филиал «Женская консультация Митино» Городской клинической больницы № 67 имени Л. А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы [7];

- филиал «Женская консультация Тушино» Городской клинической больницы № 67 имени Л. А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы;

- филиал «Женская консультация Куркино» Городской клинической больницы № 67 имени Л. А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы [7];

- родильный дом № 32 (филиал № 2 «Родильный дом с женскими консультациями» ГКБ им. С.П. Боткина;

- родильный дом № 4 при ГКБ им. В.В. Виноградова Департамента здравоохранения города Москвы [7];

– Перинатальный центр Городской клинической больницы № 67 имени Л. А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы [7];

– «Медицинский женский центр» города Москвы [7].

У всех включенных в исследование женщин собирался подробный анамнез. Оценивались: особенности течения и исходы беременностей [7]; перенесенные заболевания (вирусной, бактериальной, паразитарной этиологии, которые могли стать причиной задержки роста плода, а так же фактором выработки АФА); гинекологический и соматический анамнез (важное место уделялось тромботическим эпизодам (в личном и семейном анамнезе) и наличие факторов, способствующих нарушению фетоплацентарного кровотока [7] и роста плода (курение, нарушение питания, эндокринные нарушения [7] и др.).

Лабораторные исследования включали оценку параметров показателей системы гемостаза, выявление антифосфолипидных антител и генетических тромбофилических полиморфизмов; проводились на клинической базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины КИДЗ им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Департамента здравоохранения города Москвы в лаборатории «Медицинского женского центра» [7] г. Москвы.

## **2.2. Методы исследования**

Все беременные были обследованы в соответствии с перечнем диагностических мероприятий (основных и дополнительных) по ведению нормальной беременности или беременности высокого риска (риска задержки роста плода).

## Лабораторные исследования

Проводимые лабораторные исследования включали клинический и биохимический анализы крови [7,83], коагулограмму и развернутую гемостазиограмму с тромбоэластографией, оценивались функция тромбоцитов, глобальная функция протеина С и определялся D-димер; общий анализ мочи, бактериологическое исследования цервикального канала. Выявление антифосфолипидных антител включало трехэтапный метод определения волчаночного антикоагулянта и иммуноферментный анализ на определение антител к кардиолипину,  $\beta$ 2-гликопротеину I, аннексину V и фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу (изотипы IgG/IgM). Генетические дефекты (формы тромбофилии) выявлялись методом ПЦР (полимеразной цепной реакции), уровень гомоцистеина – иммуноферментным методом.

### Исследование показателей системы гемостаза

Для гемостазиологического исследования выполнялся забор венозной крови: из локтевой вены сухой стерильной иглой в пластиковую пробирку с антикоагулянтом (3,8%-й раствор трехзамещенного цитрата натрия, соотношение 9:1). Выполнение срочных тестов производилось в течение 2 часов после взятия крови. Плазму, богатую тромбоцитами, получали путем центрифугирования крови в течение 5 минут со скоростью 1000 оборотов в минуту, бестромбоцитарную – в течение 10 минут со скоростью 3000 оборотов в минуту [84].

1. Исследование показателей плазменного звена гемостаза включало определение:

АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) и ПТВ (протромбиновое время) на приборах CoaDATA 4004 (2010 г., Германия) и Severon alpha (2014 г., Австрия) [85]. Показатели характеризуют: АЧТВ – суммарную

активность факторов внутреннего пути свертывания (кроме фVII и фVIII), ПТВ – факторов внешнего пути свертывания.

Фибриногена на приборе CoaDATA 4004 [13] (2010 г., Германия). Тест характеризует третью фазу плазменного гемостаза (образование фибрина), относится к рутинным тестам коагулограммы. Фибриноген представляет собой гликопротеин, является белком острой фазы и Фактором I гемостаза. Фибриноген повышает вязкость крови [7,83], участвует в процессах агрегации тромбоцитов и свертывания крови, превращаясь при участии тромбина и фактора XIIIa в нерастворимый фибрин – основу сгустка. Повышение фибриногена характерно для воспалительных процессов и инфекционных заболеваний, свидетельствует о риске тромбообразования, снижение (<1,8 г/л).

Уровня АТ III (антитромбин III) и PrC (протеин C) хромогенным методом на приборе Severon alpha (2014 г., Австрия) [7].

Активность антитромбина III определялась с помощью хромогенного субстрата; метод использует способность антитромбина III инактивировать тромбин в присутствии гепарина.

Функции протеина C оценивалась коагуляционным тестом Протеин C Global test ProC Global, Siemens на коагулометре «CS-2000i» («Sysmex», Япония).

## 2. Оценка тромбоцитарного звена

Определение агрегационной активности тромбоцитов проводилось на приборе АРАСТ 4004 (2010 г, Германия) с использованием в качестве индукторов агрегации растворов ристомицина 1,5 г/л и АДФ (аденозин-5-дифосфата. коллагена). Исследование агрегационной способности тромбоцитов путем оценки спонтанной и индуцированной агрегации на лазерном агрегометре является «золотым стандартом» оценки функции тромбоцитов и диагностики патологии клеточного звена системы гемостаза.

Количество тромбоцитов в периферической крови оценивалось при помощи автоматического счетчика «АРАСТ 4004».

3. Уровень D-димера оценивался с помощью прибора Severon alpha 2014 (Австрия) и латекс-тестом Dimertest (Agen, Australia); метод базируется на

взаимодействии высокоспецифичных антител к D-димеру, фиксированных на латексных частицах [7,83].

#### 4. Тромбоэластография

Тромбоэластография выполнялась на тромбоэластографе «Hellige» (Германия): оценивались показатели r+k (хронометрический), ИТП (индекс тромбодинамического потенциала), ma (максимальная амплитуда).

#### 5. Определение протеина S

Определение протеина S проводилось на приборе CoaDATA 4004 (2010 г., Германия). Поскольку снижение протеина S может быть связано с гестационным периодом, учитывались только случаи снижения активности, которые подтверждались повторным исследованием через 2 месяца после родов.

#### 6. Выявление антифосфолипидных антител

Антифосфолипидные антитела выявлялись в соответствии с рекомендациями Международного Общества по тромбозу и гемостазу. Согласно сиднейским критериям 2006 г., волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину (фосфолипид мембраны человеческих клеток) и антитела к  $\beta 2$ -гликопротеин I (протеин-кофактор) являются критериальными для диагностики АФС антифосфолипидные антителами [7]. Эти антитела мы определяли в нашем исследовании, считая клинически значимыми титры антикардиолипиновых антител (АКА), изотипы IgG, IgM и антител к  $\beta 2$ -гликопротеину I ( $\beta 2$ -GP I), изотипы IgG, IgM, превышающие 99 процентиль, что соответствует высоким и средним титрам АФА, применяемым к диагностике АФС.

Дополнительно проводились тесты на определение АФА, не входящих в принятый диагностический алгоритм АФС: к аннексину V и фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу. Определение АФА: антител к кардиолипинам,  $\beta 2$ -гликопротеину I, фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу, аннексину V и их титров осуществлялось методом иммуноферментного анализа (ELISA) на аппарате «Anthos» (Англия). Учитывались средние и высокие титры: превышающие 99 процентиль.

Алгоритм выявления ВА включает последовательное проведение скрининговых и подтверждающих тестов [6], основанных на оценке времени свертывания с участием яда гадюки Рассела (dRVVT) [7] (CoaDATA 4004, Германия, 2010 г.).

1) скрининговые тесты (фосфолипид-зависимые тесты):

- АЧТВ (CoaDATA 4004, Германия, 2010 г.);

- время яда гадюки Рассела (CoaDATA 4004, Германия, 2010г.).

Реагенты, применяемые для оценки АЧТВ характеризуются широкой вариабельностью компонентов (активаторы, фосфолипиды) и потому чувствительность этого метода для выявления волчаночного антикоагулянта различается [65]. Компоненты яда гадюки Рассела инициируют образование тромбина (процесс идет через активацию фактора X с образованием комплекса с фактором V, ионами кальция и фосфолипидами). Соответствующие разведения, которые обеспечивают должное время свертывания, за счет ВА ингибируют участвующие в свертывании фосфолипиды, что обуславливает удлинение dRVVT.

Если определялось удлинение одного или нескольких фосфолипид-зависимых тестов, применялась коррекционная проба. В тех случаях, когда фосфолипид-зависимые тесты были в пределах нормы, скрининговая проба на ВА оценивалась как отрицательная.

2) коррекционная проба позволяет исключить дефициты факторов свертывания; для этого исследуемую плазму смешивают с нормальной плазмой в соотношении 1:1; 1:4 и 4:1.

Если после добавления нормальной плазмы результаты фосфолипид-зависимых тестов остаются удлиненными, следует провести тесты, подтверждающие, что циркулирующие ингибиторы направлены против фосфолипидов [7].

3) подтверждающие тесты используют лизаты тромбоцитов (CoaDATA 4004, Германия, 2010 г.) и гексагональный фосфолипид [13] (CoaDATA 4004, Германия, 2010 г.).

Антифосфолипидную природу циркулирующих ингибиторов подтверждает нормализация АЧТВ (укорочение до нормы). При удлинении АЧТВ было необходимо провести еще один этап диагностики.

Четвертый шаг в диагностическом алгоритме выявления ВА предполагал исключение иных причин нарушения свертываемости крови (дефицит факторов свертывания, применение антикоагулянтов).

#### 7. Гомоцистеин плазмы крови

Уровень гомоцистеина определялся методом иммуноферментного анализа с использованием реактивов Axis® фирмы Axis-ShieldAS (Норвегия) на приборе ANTOS 2020 (США). Критерии оценки степени тяжести гипергомоцистеинемии: легкая степень (уровень гомоцистеина 11-30 ммоль/л), средняя степень (31-100 ммоль/л) и тяжелая степень (>100 ммоль/л) [7].

#### 8. Генетические тромбофилические полиморфизмы

Выявление мутации гена V фактора свертывания крови (FV Leiden) и гена протромбина G20210A проводилось методом ПЦР (полимеразной цепной реакции) [13]. Проводилось однократно.

#### 9. Определение уровня PlGF, s-Flt, sFlt-1/PlGF

Плацентарный фактор роста (PlGF, placental growth factor) – белок семейства эндотелиальных факторов роста (vascular endothelial growth factor, VEGF), вырабатываемый трофобластом. PlGF обладает выраженным ангиогенным потенциалом.

Flt-1 – трансмембранный клеточный рецептор, лигандами которого являются плацентарный фактор роста (PlGF) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), играющие важную роль в процессах формирования сосудов плаценты (ангиогенезе) и поддержании гомеостаза эндотелия. Растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1) – усеченная растворимая форма этого белка, не входящая в состав клеточных мембран, но также способная связывать VEGF и PlGF, лимитируя при этом их биодоступность и проявляя, таким образом, антиангиогенный эффект, экспрессируется клетками трофобласта.

Определение уровня PlGF и sFlt-1 в сыворотке крови используется для оценки риска раннего начала преэклампсии при наличии факторов риска в комбинации с другими лабораторными и диагностическими параметрами. Лучшим предиктором, чем каждый из показателей в отдельности служит расчет соотношения sFlt-1/PlGF.

PlGF и sFlt-1 определялись в сыворотке крови методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа, технология Roche, Elecsys PlGF (Cobas) и Elecsys sFlt-1 (Cobas); расчет соотношения sFlt-1/PlGF.

### **Инструментальные исследования**

Инструментальные исследования, позволяющие оценить рост плода, его состояние, адекватность и/или недостаточность кровотока в системе мать-плацента-плод и степень их выраженности, включали: УЗИ, доплерометрию (цветовое доплеровское картирование), кардиотокографию в динамике.

Ультразвуковое исследование с доплерометрией маточно-плацентарного и плодового кровотоков проводилось на аппарате Voluson – GENTRAL ELECTRIC планово в 18–22, 30–33, 37 недель беременности и по показаниям при недостаточном приросте ПМП/ОЖ в динамике до родоразрешения.

При УЗИ плода оценивались: окружность головы (ОГ), бипариетальный размер головки плода (БПР), окружность живота (ОЖ), длина бедра (ДБ) [4], предполагаемая масса плода (ПМП); максимальный вертикальный карман (МВК) амниотической жидкости. Заключение о выраженной ЗРП основывалось на данных УЗИ при выявлении снижения размеров ОЖ или ПМП ниже 3-го перцентиля.

Для комплексной оценки состояния фетоплацентарной системы использовалось доплерометрическое исследование маточной, пупочной, среднематочной артерий на аппарате Voluson – GENTRAL ELECTRIC.

Ультразвуковая доплерометрия и доплерография маточно-плацентарного кровотока проводилась во втором (при сроке беременности 18-21 + 6 недель) и в третьем триместрах беременности (при сроке беременности 30-34 недели) [4],



включала определение пульсационного индекса (ПИ) в маточных артериях и артерии пуповины.

Степень тяжести нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока оценивалась по критериям, предложенным А.Н. Стрижаковым и др. (1986 г.):

I степень:

- IA – нарушен кровоток в маточных артериях при сохраненном кровотоке в артерии пуповины;
- IB – нарушен кровоток в артерии пуповины при сохраненном кровотоке в маточных артериях;

II степень: нарушен кровоток в маточных артериях и в артерии пуповины, при сохранении конечного диастолического кровотока (степень нарушения не достигает критических значений);

III степень: критически нарушен кровоток в артерии пуповины (кровоток отсутствует или определяется реверсный диастолический кровоток) при сохраненном или нарушенном кровотоке в маточных артериях.

Кардиотогграфия (КТГ) плода проводилась в динамике, начиная с 32-й недели беременности (Сономед-200, Россия) до конца беременности, при подозрении на ЗРП – с 28 недель беременности. Частота проведения КТГ в случаях ЗРП определялась характером и степенью выраженности нарушений доплерографических показателей.

### **Дополнительные обследования**

1) выявление хромосомной патологии у плода при ранней ЗРП и консультация врача-генетика;

2) электрокардиография (ЭКГ) в каждом триместре;  
по показаниям:

- суточное мониторирование артериального давления;

- эхокардиография (ЭХО-КГ);
- офтальмологическое обследование по показаниям.

Анализировались данные:

- соматического анамнеза пациенток;
- тромботического личного и семейного анамнеза (тромбоз артериальный, венозный или мелких сосудов любой локализации);
- акушерского анамнеза: потери плода на ранних и поздних сроках (прерывания беременности), преждевременных родов, преэклампсии, задержки роста плода, ПОНРП, антенатальной гибели плода;
- результатов обследования на АФА: наличие или отсутствие волчаночного антикоагулянта, изотипов (IgG, IgM) и титры антифосфолипидных антител к кардиолипину,  $\beta$ 2-гликопротеину I, аннексину V и фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу (учитывались титры, превышающие 99 перцентиль);
- результатов обследования на наличие или отсутствие генетических тромбофилических полиморфизмов: гена фактора V (FV Leiden) и гена протромбина G20210A, дефицитов антикоагулянтов (антитромбина III, протеина C и протеина S), гипергомоцистеинемии;
- уровня плацентарного фактора роста (PIGF) и антиангиогенного фактора s-Flt, связь между изменением показателей и антифосфолипидными антителами у пациенток с ранней и поздней ЗРП;
- исхода беременности, осложненной ранней или поздней ЗРП: положительный с рождением живого ребенка (успешные своевременные роды, успешные преждевременные роды), отрицательный (преждевременные роды до 37 недель, антенатальная гибель плода, смерть плода в раннем неонатальном периоде);
- результатов медикаментозной профилактики повторного развития задержки роста плода и других акушерских осложнений у пациенток с АФА и тромбофилией применением стандартной терапии в группе 3, включающей малые дозы аспирина и НМГ в профилактических или лечебных дозах;

– осложнений и исходов беременности на фоне проводимой профилактики: задержки роста плода, преэклампсии, ПОНРП, антенатальной гибели плода, преждевременные/срочные роды, рождение живого ребенка;

– состояния новорожденных: при рождении по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни, массы и роста, окружности грудной клетки и головки ребенка.

### **2.3. Статистическая обработка полученных результатов**

Накопление и систематизация исходных данных и полученных результатов осуществлялись в помощью электронных таблиц пакета Microsoft Office Excel 2019. Полученные показатели представлены с использованием методов описательной статистики. Количественные признаки в виде среднего значения со стандартным квадратичным отклонением. Качественные признаки – в виде долей в % от абсолютного числа [7]. Статистический критерий оценки параметров/признаков определялся видом распределения данных и соответствием условиям равенства дисперсий. Статистические методы сравнения совокупностей по качественным признакам включали расчеты отношения шансов, относительного риска, хи-квадрата, точного двустороннего критерия Фишера и коэффициента корреляции Спирмена. Для оценки силы связи был использован коэффициент сопряженности Пирсона. Во всех видах статистического анализа статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ . Статистическая обработка данных проводилась с применением пакета Microsoft Office Excel 2019 и компьютерной программы StatTech v. 1.2.0 (ООО «Статтех», Россия, 2020) [7].

### ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОК

Пациентки, составившие исследуемые группы находились наблюдались в женских консультациях «Митино», «Тушино», «Куркино» – филиалах ГКБ № 67 имени Л. А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы и Медицинском женском центре города Москвы [7]. Задержка роста плода диагностировалась по результатам ультразвукового исследования, проводимого в сроки, рекомендуемые протоколом ведения нормальной беременности, и по показаниям в случаях выявления несоответствия ВДМ предполагаемому сроку беременности: при выявлении замедления прироста показателей ПМП и/или ОЖ, или значениях ПМП и/или ОЖ < 10-го перцентиля в сочетании с патологическим кровотоком по данным УЗ-доплерографии, либо значениях ПМП и/или ОЖ < 3-го перцентиля [4].

Выявление признаков задержки роста плода в сочетании с нарушением маточно-плацентарного кровотока по данным ультразвукового исследования с доплерографией и/или маловодием и/или нарушения состояния плода по данным КТГ [4] было показанием к госпитализации беременных в стационар. Пациентки госпитализировались в родильный дом № 32 (филиал № 2 «Родильный дом с женскими консультациями» ГКБ им. С.П. Боткина) или родильный дом № 4 при ГКБ им. В.В. Виноградова Департамента здравоохранения города Москвы [7], где наблюдались, получали терапию и родоразрешались.

За период с 2016 по 2020 гг. было 286 случаев выявления несоответствия по данным клинико-инструментального исследования прироста массы плода предполагаемому сроку беременности. Из них было отобрано 80, удовлетворяющих применяемым критериям включения, невключения и исключения, со значениями ПМП и/или ОЖ < 3-го перцентиля, и сформированы две исследуемые группы.

1 группа – 40 пациенток с ранней задержкой роста плода (диагностированной до 32 недель беременности);

2 группа – 40 пациенток с поздней задержкой роста плода (выявленной после 32 гестационной недели) [7].

Контрольную группу составили 40 пациенток с неосложненным течением одноплодной беременности по данным клинико-лабораторных и инструментальных методов, завершившейся своевременными родами.

Все женщины, включенные в исследуемые и контрольную группы, подписали информированное согласие на участие в исследовании, забор крови, получение плазмы.

### 3.1. Характеристика обследованных пациенток

Возраст пациенток, включенных в исследование, был от 18 до 40 лет. Средний возраст женщин, имевших задержку роста плода, составил  $31,6 \pm 6,34$  года, контрольной группы  $27,3 \pm 5,21$ , что было на 5,3 лет меньше. В основной группе больше половины пациенток (56,3%) были старше 30 лет, тогда как в контрольной группе большая часть (72,5%) – моложе 30 лет, в наиболее благоприятном (от 18 до 30 лет) для деторождения возрасте.

Возраст пациенток в группах 1 и 2 был сопоставим (Таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика обследованных пациенток по возрасту [7]

Возраст	Группа 1, n=40, n (%)	Группа 2, n=40, n (%)	Контрольная группа, n=40, n (%)
18-25 лет	3 (7,5)	5 (12,5)	9 (22,5)
26-30 лет	13 (32,5)	14 (35,0)	20 (50,0)
31-35 лет	18 (45,0)	14 (35,0)	10 (25,0)
> 35 лет	6 (15,0)	7 (17,5)	1 (2,5)

Моложе 25 лет были 3 (7,5%) пациентки в группе 1 и 5 (12,5%) в группе 2, от 26 до 30 лет – 13 (32,5%) и 14 (35,0%), от 31 до 35 лет – 18 (45,0%) и 14 (35,0%), старше 35 лет – 6 (15,0%) и 7 (17,5%) соответственно.

Клиническое обследование включало сбор анамнеза, позволяющего оценить менструальную и репродуктивную функции, наличие сопутствующей соматической патологии и нарушений обмена веществ (акушерско-гинекологический и соматический, включая тромботический, анамнез).

Возраст менархе составил в среднем 12+1,4 лет. Продолжительность менструального цикла варьировала от 26 до 32 дней, длительность менструации составляла от 3 до 8 дней, 22 (27,5%) пациентки имели дисменорею.

У 36 (45,0%) из 80 женщин основной группы, беременность, осложненная задержкой роста плода, была первой, у 44 (55,0%) – повторной. Первобеременными были 19 (47,5%) пациенток в группе 1 и 17 (42,5%) в группе 2, повторнобеременными – 21 (52,5%) и 23 (57,5%) соответственно (Таблица 3).

Таблица 3 – Акушерский анамнез включенных в исследование, женщин

Анализируемый показатель	Пациентки с ЗРП, n=80, n (%)	Контрольная группа, n=40, n (%)
Первобеременные	36 (45,0)	18 (45,0)
Повторнобеременные	44 (55,0)	22 (55,0)
Повторнородящие	29 (36,3)	18 (45,0)
Кесарево сечение	16 (59,3)**	0
Экстренное родоразрешение (критическое состояние матери/плода)	9 (32,1)**	0
Самопроизвольные прерывания беременности	18 (22,5)	0
Сосудистые акушерские осложнения (ПОНРП, ПЭ, ФПН, ЗРП, АГП)	15 (51,7)**	0
Любые акушерские осложнения	25 (56,8)*	0
Искусственное прерывание беременности (от 1 до 4)	6 (7,5)	4 (10,0)

*Примечание: \* среди повторнобеременных, \*\* среди повторнородящих*

Изучение акушерско-гинекологического анамнеза показало, что среди повторнобеременных пациенток с задержкой роста плода (n=44) 29 (65,9%) имели роды в анамнезе, 15 (35,1%) были первородящими. В контрольной группе

первобеременными были 18 (45,0%) женщин, повторобеременными – 22 (55,0%), повторнородящими – 18 (45,0%) пациенток.

Отягощенным акушерский анамнез был у 25 (31,3%) из 80 женщин с задержкой роста плода, среди повторобеременных это составило 56,8%. Из них 13 (52,0%) пациенток было из группы 1 и 12 (48,0%) из группы 2.

У 18 (22,5%) женщин в анамнезе были потери плода (самопроизвольные аборт): до 10-12 недель у 13 (29,5% повторобеременных), у 6 (13,6%) – в после 12 недель. В целом осложненное течение гестационного процесса в анамнезе имели 25 пациенток (56,8% повторнородящих), у 15 женщин (34,1% повторобеременных) осложнения имели сосудистый характер: в 5 (11,4%) случаях была преждевременная отслойка плаценты, в 8 (18,2%) развивалась преэклампсия (средней степени тяжести и тяжелая), 12 (27,3%) женщин указали на фето-плацентарную недостаточность, 12 (27,3%) – на задержку роста плода, было 4 (9,1%) случая антенатальной гибели плода (на фоне тяжелой преэклампсии или в результате преждевременной отслойки плаценты).

Оперативными были 55,2% родов (у 16 из 29 повторнородящих с ЗРП в анамнезе), в 9 (31,0%) случаях кесарево сечение проводилось экстренно, в связи с прогрессирующим ухудшением состояния матери и/или плода. В контрольной группе оперативным родоразрешение в анамнезе было у 5 (27,8% повторнородящих) женщин, во всех случаях плановым. Из неблагоприятных исходов беременности, отягощающих акушерский анамнез пациенток исследуемых групп, отметим искусственные прерывания беременности (от 1 до 4), которые были у 6 (7,5%) женщин с задержкой роста плода и у 4 (10,0%) в контрольной группе.

Оценка полученных данных показала, что у повторобеременных пациенток с задержкой роста плода был высокий процент осложненного течения беременности и беременностей с неблагоприятными исходами (56,8%) в анамнезе. Частым неблагоприятным исходом была потеря плода на ранних сроках беременности (22,5%); 15 (34,1%) пациенток имели акушерские осложнения, патогенез которых связан с нарушением кровообращения в системе мать-плацента-

плод: ПОНРП, преэклампсию, фето-плацентарную недостаточность, задержку роста и антенатальную гибель плода.

Анализ акушерского анамнеза и сравнение по группам выявил большую частоту ранних потерь плода (до 12 недель, более 2 в анамнезе) в группе 1, чем в группе 2. Процент этого осложнения (42,9%) был в два раза у женщин с ранней задержкой роста плода выше в сравнении с пациентками, имевших позднюю ЗРП (17,4%), достоверность различия была значимой, составила  $p = 0,03490$ .

Статистически значимых различий в частоте других акушерских осложнений не было. Поздние выкидыши (после 12 недель гестации) были у 9,5% женщин с ранней ЗРП и у 17,4% с поздней ЗРП,  $p = 0,22603$ . Преэклампсия в анамнезе (умеренная и тяжелая) была у 3 (14,3%) пациенток в группе 1 и у 5 (21,7%) в группе 2,  $p=0,26645$ .

В группе 1 у всех пациенток с преэклампсией и 2 без преэклампсии (всего у 5 (23,8%) была задержка роста плода на фоне [7] фето-плацентарной недостаточности и в предыдущую беременность. У 3 (14,3%) женщин беременность осложнилась преждевременной отслойкой плаценты, что потребовало экстренного родоразрешения. В 2 (9,5%) случаях была антенатальная гибель плода, в результате ПОНРП и на фоне тяжелого течения преэклампсии. Суммарно сосудистые акушерские осложнения в анамнезе отмечали 8 пациенток с ранней задержкой роста плода, что среди повторнобеременных составило 38,1%, то есть каждая третья пациентка.

В группе 2 самопроизвольное прерывание беременности в анамнезе было у 8 (34,8%) женщин: на ранних сроках у 4 (17,4%), на поздних у 4 (17,4%). Сосудистые акушерские осложнения отметили 7 (27,6%) пациенток. Было 2 (8,7%) антенатальные гибели плода, 5 (21,7%) преэклампсий средней тяжести и тяжелой, 2 (8,7%) преждевременные отслойки плаценты, потребовавшей экстренного родоразрешения у 4 (17,4%). У 6 (26,1%) женщин в анамнезе была фето-плацентарная недостаточность по результатам доплерометрии и задержка роста плода. В целом, на 23 повторнобеременные число осложненного течения беременности составило 65,2% (Таблица 4).



Таблица 4 – Осложнения и исходы беременностей в анамнезе у повторнобеременных пациенток с задержкой роста плода по группам

Анализируемый показатель	Всего, n=44, n (%)	Группа 1, n=21, n (%)	Группа 2, n=23, n (%)	P
Ранние выкидыши (>2)	13 (29,5)	9 (42,9)	4 (17,4)	0,03490
Поздние выкидыши	6 (13,6)	2 (9,5)	4 (17,4)	0,22603
Любые акушерские осложнения	25 (56,8)	10 (47,6)	15 (65,2)	0,12510
Сосудистые акушерские осложнения в анамнезе	15 (34,1)	8 (38,1)	7 (27,6)	0,23571
Преэклампсия	8 (18,2)	3 (14,3)	5 (21,7)	0,26645
• умеренная	6 (13,6)	2 (9,5)	3 (13,0)	0,36024
• тяжелая	3 (6,8)	1 (4,8)	2 (8,7)	0,30708
Фето-плацентарная недостаточность	12 (27,3)	6 (28,6)	6 (26,1)	0,42843
Задержка роста плода	12 (27,3)	6 (28,6)	6 (26,1)	0,42843
ПОНРП	5 (11,4)	3 (14,3)	2 (8,7)	0,28670
Аntenатальная гибель плода	4 (9,1)	2 (9,5)	2 (8,7)	0,46438
Экстренное родоразрешение	9 (32,1)**	5 (23,8)	4 (17,4)	0,30553
Искусственное прерывание беременности (от 1 до 4)	6 (13,6)	3 (14,3)	3 (13,0)	0,45156

*Примечание: \*\* среди повторнородящих*

В контрольной группе у повторнобеременных гестационный процесс протекал физиологически, не был осложнен и завершился срочными родами.

В гинекологическом анамнезе у пациенток с задержкой роста плода присутствовали: инфекционные заболевания (вульвовагиниты), в том числе вызванные инфекциями, передающимися половым путем у 23 (28,8%), воспалительные заболевания придатков матки у 11 (13,8%), патология шейки матки (эктопии) – у 18 (22,5%), миома матки – у 5 (6,3%), беременность с внематочной локализацией – у 2 (2,5%). У 6 (7,5%) в анамнезе был диагноз бесплодия (первичное у 5 (6,3%) и вторичное у 1 (1,3%)) (Рисунок 2). Не отягощенным гинекологический анамнез со слов женщин был у 22 (27,5%) беременных основной группы.

В контрольной группе гинекологические заболевания в анамнезе имели 11 (27,5%) пациенток, среди них также были инфекционные – у 4 (10,0%), воспалительные заболевания – у 5 (12,5%) и эрозия шейки матки – у 2 (5,0%).

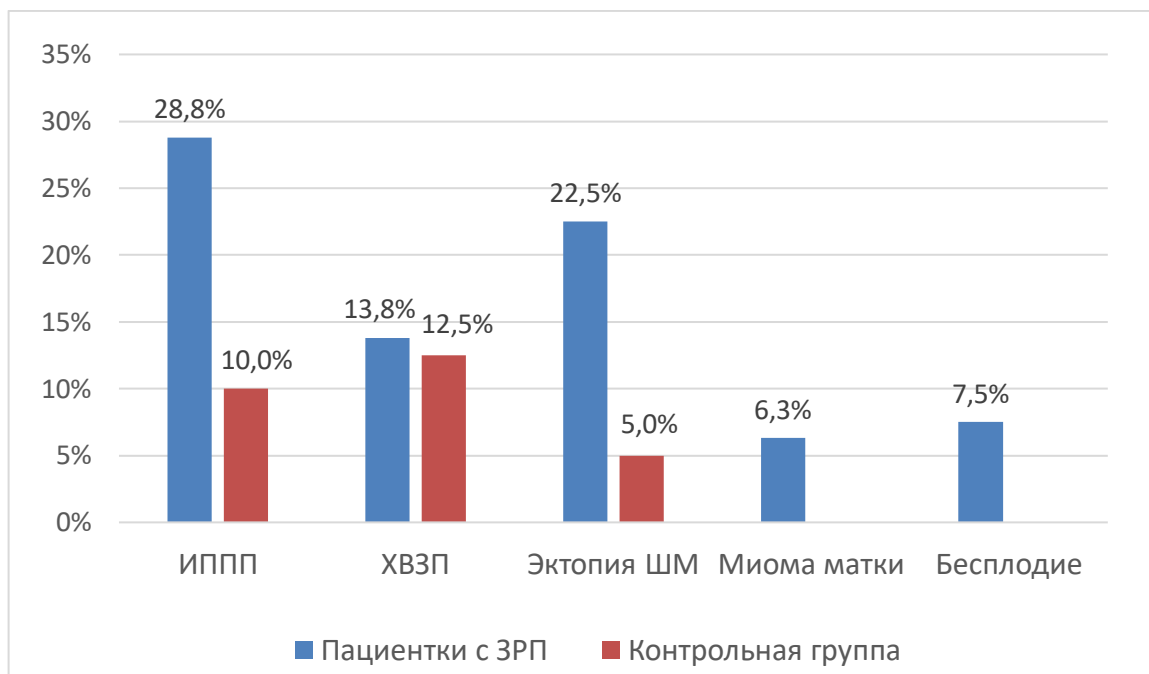


Рисунок 2 – Гинекологический анамнез у обследованных пациенток

*Примечание: ИППП – инфекции, передающиеся половым путем, ХВЗП – хронические воспалительные заболевания придатков, ШМ – шейка матки, ЗРП – задержка роста плода*

Важным моментом в обследовании пациенток с задержкой роста плода была оценка инфекционного профиля, экстрагенитальной патологии, выявление бытовых и других факторов риска (курение, недостаточное питание матери, алкоголизм, применение лекарственных средств), диагностика врожденной и наследственной патологии.

Исследовалась микрофлора влагалища и цервикального канала микроскопией мазка и методом ПЦР. Выявляли герпетическую инфекцию (Herpes simplex I и II тип), цитомегаловирусную, микоплазменную (*Mycoplasma hominis*), уреоплазменную (*Ureaplasma urealyticum*), хламидийную (*Chlamidia trachomatis*), кандидозную (*Candida albicans*) и гарднереллез (*Gardnerella vaginalis*). Результаты исследования отражены в Таблице 5.

Таблица 5 – Инфекционный профиль у пациенток исследуемых групп

Возбудитель (микрорганизм)	Пациентки с ЗРП, n=80, n (%)	Контрольная группа, n=40, n (%)
Herpes simplex, I тип, IgG	12 (13,8)	4 (10,0)
Herpes simplex, I тип, IgM	4 (5,0)	0
Herpes simplex, II тип, IgG	10 (12,5)	1 (2,5)
Herpes simplex, II тип, IgM	2 (2,5)	0
Cytomegalovirus, IgG	7 (8,8)	3 (7,5)
Chlamidia trachomatis	13 (16,3)	2 (5,0)
Ureaplasma urealiticum	15 (18,8)	2 (5,0)
Mycoplasma hominis	20 (25,0)	1 (2,5)
Gardnerella vaginalis	22 (27,5)	2 (5,0)
Candida albicans	38 (47,5)	9 (22,5)

Соматические заболевания у пациенток основной группы (Таблице 6) были представлены заболеваниями органов мочевыделительной системы – у 19 (23,8%), включая хронический пиелонефрит, гломерулонефрит, нефроптоз, мочекаменную болезнь, хронический цистит и др.; заболеваниями сердечно-сосудистой системы – у 17 (21,3%), среди которых были отмечены артериальная гипертензия (17,5%), нейроциркуляторная дистония (11,3%), в том числе по гипертензивному типу; вирусный миокардит в анамнезе, нарушения сердечного ритма, варикозная болезнь (10,0%); заболеваниями желудочно-кишечного тракта у 10 (12,5%) и гепато-билиарной системы у 3 (3,8%); патологией системы органов дыхания (20,0%): трахеиты, бронхиты, пневмонии, бронхиальная астма; остеохондрозом позвоночника (10,0%), миопией (18,8%), эндокринными расстройствами, включая ожирение (8,8%) или избыточным весом (18,8%). Большая часть пациенток (78,8%) отметила наличие соматической патологии в анамнезе. Различия по частоте и структуре экстрагенитальной патологии у пациенток с ранней и поздней ЗРП (группы 1 и 2) были статистически не значимыми.

В контрольной группе заболевания мочевыделительной системы были у 2 (5,0%) пациенток в форме хронического пиелонефрита, заболевания сердечно-сосудистой системы – у 3 (7,5%), включали нейроциркуляторную дистонию у 3 (7,5%) и варикозное расширение вен (5,0%), заболевания органов дыхания были у

6 (15,0%), в том числе бронхиальная астма у 1 (2,5%) женщины, заболевания пищеварительной и гепато-билиарной системы – у 3 (7,5%) и 1 (2,5%) соответственно; 4 (10,0%) пациентки имели избыточный вес, 3 (7,5%) остеохондроз позвоночника, 6 (17,5%) – миопию. Достоверными различия в частоте присутствия соматической патологии ( $p < 0,05$ ) были по заболеваниям мочевыделительной системы, сердечно-сосудистой и эндокринной патологии, включая ожирение.

Таблица 6 – Соматическая патология у пациенток в исследуемых группах

Анализируемый показатель	Пациентки с ЗРП, n=80, n (%)	Контрольная группа, n=40, n (%)
Заболевания мочевыделительной системы	19 (23,8)*	2 (5,0)
Заболевания сердечно-сосудистой системы	17 (21,3)*	3 (7,5)
Артериальная гипертензия	14 (17,5)	0
Варикозное расширение вен	8 (10,0)	2 (5,0)
Нейроциркуляторная дистония	9 (11,3)	3 (7,5)
Эндокринные расстройства	7 (8,8)*	0
Избыточный вес	15 (18,8)	4 (10,0)
Заболевания органов дыхания	16 (20,0)	6 (15,0)
Заболевания желудочно-кишечного тракта	10 (12,5)	3 (7,5)
Заболевания гепато-билиарной системы	3 (3,8)	1 (2,5)
Системные заболевания	2 (2,5)	0
Остеохондроз позвоночника	8 (10,0)	3 (7,5)
Миопия, n (%)	15 (18,8)	7 (17,5)

Примечание: \* $p < 0,05$

Тромботический анамнез пациенток не был отягощен. При оценке семейного тромботического анамнеза, принимались во внимание тромбозы различных локализаций (нижних конечностей, внутренних органов), тромбоэмболические осложнения (ТЭЛА), ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда и нарушения мозгового кровообращения в молодом возрасте (до 40-50 лет) у родственников пациенток, предпочтительно первой линии родства. Отягощенным семейный

тромботический анамнез оказался у 17 (21,3%) пациенток с задержкой роста плода; в контрольной группе – у 4 (10,0%),  $p=0,04456$  (Рисунок 3).

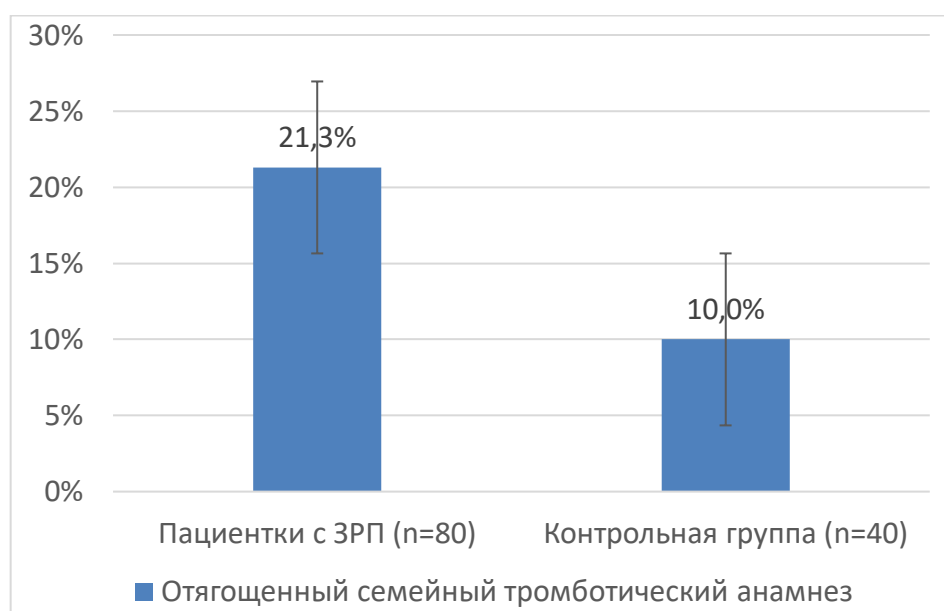


Рисунок 3 – Отягощенный семейный тромботический анамнез у обследованных пациенток

В целом группа пациенток с задержкой роста плода характеризовалась высоким процентом соматической патологии, которая могла создавать фон для осложненного течения беременности и способствовать ее неблагоприятному исходу. Отягощенный семейный тромботический анамнез (частота отягощенного семейного тромботического анамнеза была в два раза большей, чем в контрольной группе) предполагал наследственную предрасположенность к развитию патологических состояний, ассоциированных с тромботическим характером нарушением кровообращения.

### 3.2. Течение и исходы беременности у пациенток с задержкой роста плода (группы 1 и 2)

В группах 1 и 2 беременность, осложненная задержкой роста плода, протекала с признаками угрозы прерывания у 39 (48,8%) из 80 женщин. У 50 (62,5%) беременных задержка роста плода наблюдалась на фоне преэклампсии. По

результатам скрининга 19 (23,8%) из этих пациенток принимали профилактически аспирин. Из других осложнений беременности были низкое прикрепление плаценты у 10 (12,5%), маловодие у 44 (55,0%), многоводие у 3 (3,8%). У 19 (23,8%) беременность протекала о фоне анемии. У 6 (7,5%) женщин осложнилась гестационным пиелонефритом.

По данным ультразвукового исследования у 42 (52,5%) пациенток имелись признаки преждевременного созревания плаценты, отражающие ее инволютивно-дистрофические процессы. У 63 (78,8%) женщин задержка роста плода сопровождалась признаками внутриутробной гипоксии плода. Распределение осложнений беременности по группам отражено в Таблице 7.

В группе 1 беременность сопровождалась угрозой прерывания у 22 (55,0%) женщин, у 16 (40,0%) на ранних сроках гестации, у 6 (15,0%) – после 10-12 недель. У 28 (70,0%) пациенток беременность осложнилась преэклампсией, у 13 (32,5%) – умеренной, у 15 (37,5%) – тяжелой, у 2 (5,0%) – гестационным пиелонефритом, у 9 (22,5%) анемией. У 24 (60,0%) задержка роста плода развилась на фоне плацентарной недостаточности с маловодием, у 1 (2,5%) было многоводие. У 6 (15,0%) женщин – низкое прикрепление плаценты. Признаки гипоксии плода регистрировались по результатам кардиотокографии у 34 (85,0%) беременных.

В группе с поздней задержкой роста плода в 17 (42,5%) случаях возникала угроза прерывания беременности, у 10 (25,0%) женщин на ранних сроках, у 7 (17,5%) – на поздних. Преэклампсия была у 22 (55,0%), у 6 (15,0%) беременных – тяжелая. У 4 (10,0%) развился гестационный пиелонефрит. Маловодие диагностировано у 20 (50,0%) женщин, многоводие – у 2 (5,0%). В 4 (10,0%) случаях отмечено низкое прикрепление плаценты, в 10 (25,0%) – анемия. Признаки гипоксии плода имели 29 (72,5%) беременных.

При сравнении особенностей течения беременностей, осложнившихся ранней или поздней задержкой роста плода, обратила внимание большая частота угрозы прерывания в I триместре беременности у пациенток с ранним вариантом ЗРП ( $p=0,07540$ ) и больший процент тяжелых форм преэклампсий ( $p=0,02160$ ) по

сравнению с беременными, у которых задержка роста плода диагностировалась после 32 недель беременности.

Таблица 7 – Осложнения беременностей в группах 1 и 2

Показатель	Всего, n=80, n (%)	Группа 1, n=40, n (%)	Группа 2, n=40, n (%)	P
Угроза прерывания беременности	39 (48,8)	22 (55,0)	17 (42,5)	0,13155
• в I триместре	26 (32,5)	16 (40,0)	10 (25,0)	0,07540
• во II или III триместре	13 (16,3)	6 (15,0)	7 (17,5)	0,38126
Преэклампсия	50 (62,5)	28 (70,0)	22 (55,0)	0,1222
• умеренная	29 (36,3)	13 (32,5)	16 (40,0)	0,24305
• тяжелая	21 (26,3)	15 (37,5)	6 (15,0)	0,02160
Низкое прикрепление плаценты	10 (12,5)	6 (15,0)	4 (10,0)	0,24987
Маловодие	44 (55,0)	24 (60,0)	20 (50,0)	0,18452
Многоводие	3 (3,8)	1 (2,5)	2 (5,0)	0,27853
Анемия	19 (23,8)	9 (22,5)	10 (25,0)	0,39668
Гестационный пиелонефрит	6 (7,5)	2 (5,0)	4 (10,0)	0,19819
Гипоксия плода	63 (78,8)	34 (85,0)	29 (72,5)	0,08534

Осложненное течение беременности у пациенток с тяжелыми формами ЗРП характеризовалось сочетанием нескольких патологий, что отражало общий патогенетический фон для адаптационных возможностей матери и плода. Так, у 14 (17,5%) женщин задержка роста плода была на фоне преэклампсии и анемии, у 24 (30,0%) – преэклампсии и угрозы прерывания беременности.

Всем беременным с задержкой роста плода проводилось гемостазиологическое исследование. Результаты представлены в Таблице 8. Отмечались более высокие в сравнении с контрольной группой показатели агрегационной активности тромбоцитов ( $p < 0,05$ ), уровни D-димера ( $p < 0,05$ ) и снижение значений показателей, отражающих активность системы протеина С (уровня нормализованного отношения по данным Протеин С Глобал тест,  $p < 0,05$ ). У 16 (20,0%) женщин отмечалось удлинение АЧТВ и признаки гипокоагуляции по данным тромбоэластографии).

Таблица 8 – Показатели параметров системы гемостаза у пациенток исследуемых групп

Показатели	Группа 1 и 2 n=80, М ± m	Контрольная группа, n=40, М ± m	p
Протромбиновое время (%)	101,4±12,3*	103,8±10,1	p>0,05
Тромбиновое время (сек)	17,3±2,1*	15,6±7,3	p>0,05
АЧТВ (сек)	34,3±1,4*	36,5±2,2	p>0,05
Фибриноген (мг/л)	3,6±0,8*	3,2±0,9	p>0,05
АТ III (%)	115,2±19,8	109,5±12,1	p>0,05
Протеин С Глобал тест, НО	1,1±0,8	1,8±0,9	p<0,05
<i>Тромбоэластограмма:</i> r+k	8,7±2,4	12,6±1,8	p>0,05
ИТП (y.e.)	34,3±6,7	23,1±2,2	p>0,05
Агрегация тромбоцитов: АДФ $1 \times 10^{-3}$ М (%)	86,5±2,3	39,9±6,5	p<0,05
Адреналин $1 \times 10^{-4}$ М (%)	65,8±3,2	44,2±3,4	p<0,05
Ристомидин $1 \times 10^{-3}$ М (%)	98,6±1,5	56,2±3,8	p<0,05
D-димер (мкг/мл)	2,5±0,7	1,0±0,2	p<0,05

*Примечание: \* за исключением пациенток с гипокоагуляцией*

Беременным с ЗРП проводилось лечение фето-плацентарной недостаточности. Фармакотерапия включала препараты, способствующие улучшению микроциркуляции и нормализации реологических свойств крови, токолитики, препараты, повышающие устойчивость головного мозга и тканей плода к гипоксии (антигипоксанты, нейропротекторы) и др. Так, препараты магния (магния сульфат внутривенно) получали 78 (97,5%) пациенток, дипиридамол или пентоксифиллин – 76 (95,0%), актовегин – 68 (85,0%), гинипрал – 12 (15,0%), фрагмин/клексан – 11 (13,8%).

Продолжительность терапии составляла 1-2 недели в группе с ранней задержкой роста плода и от 1 до 3 недель у пациенток с поздней задержкой роста плода.

Проводимая терапия не приводила к уменьшению степени задержки роста плода. У 58 (72,5%) беременных регистрировалась отрицательная динамика



доплерометрических показателей маточно-плацентарного кровотока и/или по данным КТГ. Пациентки родоразрешались. У 14 (24,1%) из этих женщин задержка роста плода наблюдалась на фоне умеренной преэклампсии, у 21 (36,2%) – преэклампсии тяжелого течения, что также отрицательно влияло на эффективность проводимой терапии. В 22 (27,5%) случаях, в том числе у 15 (30,0%) пациенток с умеренной преэклампсией, не было отрицательной динамики, что было расценено как возможность пролонгировать беременность. В 3 (3,8%) случаях произошла антенатальная гибель плода на 25, 27 и 30 неделе беременности.

Все беременности завершились преждевременными родами (до 37 недель), у 3 (3,8%) – через естественные родовые пути (индуцированные роды у пациенток с антенатальной гибелью плода). В остальных случаях – оперативными. В 83,1% операция была выполнена в связи с отсутствием эффекта от терапии и ухудшением состояния плода, нарастанием степени тяжести преэклампсии, сочетания выраженной ЗРП с экстрагенитальной патологией и/или отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом матери в плановом порядке. В 16,9% кесарево сечение проводилось по экстренным показаниям – нарастания выраженности внутриутробной гипоксии плода.

Родилось 77 живых детей. Масса новорожденных составила в среднем  $1354 \pm 348$  г, варьировала от 540 до 2560 г, средний рост был  $35,2 \pm 3,6$  см, с диапазоном от 27 до 44 см. По Апгар на первой минуте дети были оценены в среднем на  $4,7 \pm 0,4$  балла (от 2 до 6 баллов). На пятой минуте среднее значение по Апгар составило  $6,37 \pm 0,5$  баллов (от 4 до 7). В раннем неонатальном периоде дети находились в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных в связи с тяжестью состояния. В первые 7 суток после родоразрешения 5 (6,3%) детей умерло.

## ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОК С ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА НА ЦИРКУЛЯЦИЮ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ И ГЕНЕТИЧЕСКУЮ ТРОМБОФИЛИЮ

### 4.1. Частота выявления антифосфолипидных антител, генетической тромбофилии и гипергомоцистеинемии у обследованных пациенток

Исследование по выявлению антифосфолипидных антител, генетических полиморфизмов, определяющих тромбофилию и уровня гомоцистеина проводилось у всех пациенток с задержкой роста плода и контрольной группы.

Выявление антифосфолипидных антител включало обязательное определение клинически значимых АФА, которые согласно сиднейским критериям 2006 г. и обновленным рекомендациям EULAR от 2019 года, позволяют диагностировать АФС: изотипы IgG, IgM антител к кардиолипинам (АКА),  $\beta$ 2-гликопротеину I ( $\beta$ 2-GP I) и волчаночный антикоагулянт (ВА).

При выявлении ВА применялся трех-этапный подход: с проведением скрининг-тестов (с ядом гадюки Рассела (dRVVT); коррекционной пробы для исключения дефицита факторов (исследуемая плазма смешивалась с нормальной плазмой); подтверждающей пробы (с лизатами тромбоцитов) и с гексагональным фосфолипидом [7].

Антитела к мембранным фосфолипидам (кардиолипину) и к протеинам-кофакторам ( $\beta$ 2-гликопротеину I) определялись методом иммуноферментного анализа (ELISA). Как клинически значимые мы учитывали титры АКА и антител к  $\beta$ 2-GP I, превышающие 99 перцентиль, которые расцениваются как средние и высокие титры АФА, применимые к диагностике АФС.

Кроме ВА, АКА и антител к  $\beta$ 2-GP I, определение которых входит в принятые критерии антифосфолипидного синдрома, проводились тесты на определение АФА, не входящие в диагностический алгоритм АФС: антитела к аннексину V и фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу (PS-PT). Исследование осуществлялось с помощью иммуноферментного анализа (ИФА),

позволяющего получить количественный результат, то есть титр антител. Учитывались средние и высокие титры: превышающие 99 процентиль,

Антифосфолипидные антитела были выявлены у 27 (33,8%) пациенток с задержкой роста плода. Из критериальных АФА: тест на волчаночный антикоагулянт был положительным у 13 (16,3%); антикардиолипиновые антитела (IgG) – 18 (22,5%) беременных, антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину I (IgG) – 12 (15,0%), антикардиолипиновые и/или анти- $\beta$ 2-гликопротеин I IgM – 11 (13,8%). Высокие титры антител имели 9 (11,3%) пациенток, средние титры – 17 (21,3%).

В 17 случаях (21,3%) наблюдалось сочетание двух типов критериальных антител (двойная позитивность): ВА и антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину I IgG/IgM, ВА и антитела к кардиолипину IgG/IgM или антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину I IgG/IgM и кардиолипину. У 9 (11,3%) женщин присутствовали критериальные антифосфолипидные антитела одного вида (одинарная позитивность). Случаев тройной позитивности выявлено не было.

Антитела к аннексину V были выявлены у 10 (12,5%), к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу – у 20 (25,0%). У 9 (11,3%) женщин антитела к аннексину V были в сочетании с критериальными АФА: IgG/IgM к  $\beta$ 2-GPI, IgG/IgM к кардиолипину и/или ВА. Антитела к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу (PS-PT) совместно с критериальными АФА были у 19 (23,8%) женщин.

В контрольной группе АФА обнаружены у 3 (7,5%) женщин. Из них у 1 (2,5%) был положительный тест на ВА, у 1 (2,5%) – антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину I, у 1 (2,5%) – к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу. Антител были в невысоком титре. Достоверность различия, определяемая при сравнении каждого типа антител между группами, была значимой ( $p < 0,05$ ) (Таблица 9).

Высокий процент обнаружения антител к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу вызвал интерес проанализировать связь этого типа АФА с ЗРП. Антитела к PS-PT были выявлены у 74,1% АФА положительных беременных с задержкой роста плода: у 12 из 13 ВА положительных женщин (92,3%), 11 из 18 (61,1%) с антителами к кардиолипину и 10 из 12 (83,3%) с иммуноглобулинами к  $\beta$ 2-гликопротеину I; в 14 (82,4%) случаях двойной

позитивности по критериальным АФА, в 5 (55,5%) – с монопозитивностью и в 1 случае изолировано.

Таблица 9 – Антифосфолипидные антитела у пациенток с задержкой роста плода и в контрольной группе

Антифосфолипидные антитела	Пациентки с ЗРП, n=80, n (%)	Контрольная группа, n=40, n (%)	P
Волчаночный антикоагулянт	13 (16,3)	1 (2,5)	0,00245
Антитела к кардиолипину IgG (норма<10 Ед/мл)	18 (22,5)*	1 (2,5)	0,00012
Антитела к $\beta$ 2-гликопротеину I IgG (норма< 10 Ед/мл)	12 (15,0)*	0	0,00013
Антитела к кардиолипину и/или к $\beta$ 2-гликопротеину I IgM (норма< 10 Ед/мл)	11 (13,8)*	0	000025
Антитела к аннексину V IgG/IgM (норма<10 Ед/мл)	10 (12,5)*	0	0,00049
Антитела к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу IgG/IgM (норма<16 Ед/мл)	20 (25,0)*	1 (2,5)	0,00003
Монопозитивность	9 (11,3%)**	0	0,00090
Двойная позитивность	17 (21,3%)**	0	0,000004
АФА (всего)	27 (33,8)	3 (7,5)	0,00008

*Примечание: \*средние и высокие титры, \*\*по критериальным антифосфолипидным антителам*

Достоверность разницы в частоте PS-PT позитивных и PS-PT негативных среди пациенток с выявленными АФА была статистически значимой для ВА ( $p=0,00938$ ), IgG к кардиолипину ( $p=0,00029$ ) и IgM к кардиолипину и/или  $\beta$ 2-гликопротеину ( $p=0,03125$ ). Наиболее частым было сочетание PS-PT с волчаночным антикоагулянтом. ВА положительны были 60,0% женщин с PS-PT и 14,3% без PS-PT. Для антител к  $\beta$ 2-гликопротеину I (IgG) разница не была

статистически достоверна ( $p=0,16701$ ), для IgG к  $\beta 2$ -гликопротеину I и IgM к  $\beta 2$ -гликопротеину и/или кардиолипину – статистически значимо сочетание с PS-PT было реже (Таблица 10, Рисунок 4).

Таблица 10 – Антитела к фосфатидилсерин-протромбину у АФА положительных пациенток

Антифосфолипидные антитела	АФА + , n=27, n (%)	a/PS-PT +, n=20, n (%)	a/PS-PT – , n=7, n (%)	P
Волчаночный Антикоагулянт	13	12 (60,0)	1 (14,3)	0,00938
Антитела к кардиолипину IgG (норма<10 Ед/мл)	18*	11 (55,0)	7 (100,0)	0,00029
Антитела к $\beta 2$ -гликопротеину I IgG (норма< 10 Ед/мл)	12*	10 (50,0)	2 (28,6)	0,16701
Антитела к $\beta 2$ -гликопротеину I и/или к кардиолипину IgM (норма< 10 Ед/мл)	11*	6 (30,0)	5 (71,4)	0,03125
Монопозитивность	9**	5 (25,0)	4 (57,1)	0,08316
Двойная позитивность	17**	14 (70,0)	3 (42,9)	0,012265

*Примечание: \*средние и высокие титры, \*\*по критериальным антифосфолипидным антителам*

Сравнение полученных данных по группам показал, что в группе 1 частота выявления [8] антифосфолипидных антител оказалась более высокой по сравнению с группой 2. Тесты на антифосфолипидные антитела в группе 1 были положительны у 17 (42,5%) беременных, в группе 2 – у 10 (25,0%), достоверность различия составила  $p = 0,04807$  (Таблица 11).

В то же время сравнение каждого типа антител между группами не показало достоверного различия ( $p>0,05$ ). Волчаночный антикоагулянт был выявлен у 8 (20,0%) беременных в группе 1 и 5 (12,5%) в группе 2, достоверность различия составила  $p=0,18179$ ; антитела к кардиолипину IgG: у 12 (30,0%) и 7 (15,0%),  $p=0,05325$ ; антитела к  $\beta 2$ -гликопротеину I IgG – у 8 (20,0%) и 4 (10,0%),  $p=0,10483$ ,

антитела к кардиолипину и/или  $\beta$ 2-гликопротеину I IgM – у 7 (17,5%) и 4 (10,0%),  $p=0,16511$ , соответственно.

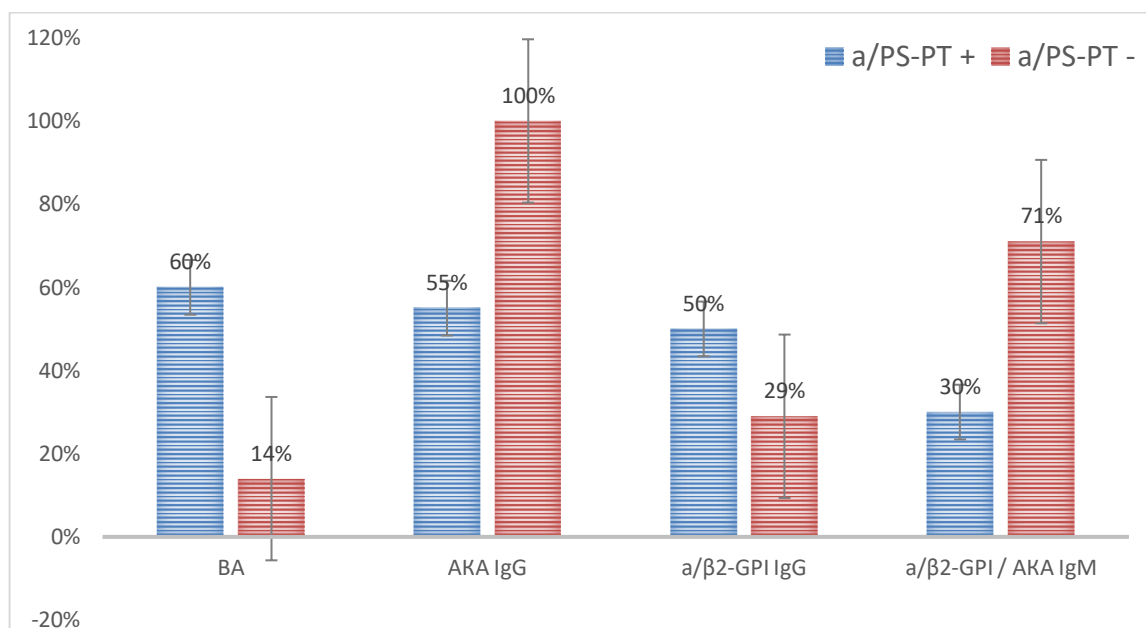


Рисунок 4 – Критериальные антифосфолипидные антитела у PS-PT позитивных и PS-PT негативных пациенток

*Примечание: BA – волчаночный антикоагулянт; AKA – антикардиолипиновые антитела; aβ2-GPI – антитела к β2-гликопротеину I*

Таблица 11 – Критериальные антифосфолипидные антитела у пациенток с ранней и поздней задержкой роста плода

Антифосфолипидные антитела	Группа 1, n=40, n (%)	Группа 2, n=40, n (%)	P
Волчаночный антикоагулянт	8 (20,0)	5 (12,5)	0,18179
Антитела к кардиолипину IgG* (норма < 10 Ед/мл)	12 (30,0)	6 (15,0)	0,05325
Антитела к β2-гликопротеину I IgG* (норма < 10 Ед/мл)	8 (20,0)	4 (10,0)	0,10483
Антитела к β2-гликопротеину I и/или кардиолипину IgM (норма < 10 Ед/мл)	7 (17,5)	4 (10,0)	0,16511
Монопозитивность	4 (10,0)	5 (12,5)	0,36211
Двойная позитивность	12 (30,0)	5 (12,5)	0,02687
АФА всего	17 (42,5)	10 (25,0)	0,04807

*Примечание : \*средние и высокие титры*

Двойная позитивность по критериальным АФА в средних и высоких титрах определялась у 12 (30,0%) пациенток в группе 1 и 5 (12,5%) в группе 2,  $p=0,02687$ . В группе 1 высокие титры АФА имели 8 (20,0%) пациенток, средние – 9 (22,5%). Одна из пациенток с АФА (уровень соответствовал средневысокому) была с дефицитом протеина S. Спектр выявленных антифосфолипидных антител в исследуемых группах представлен на Рисунке 5.

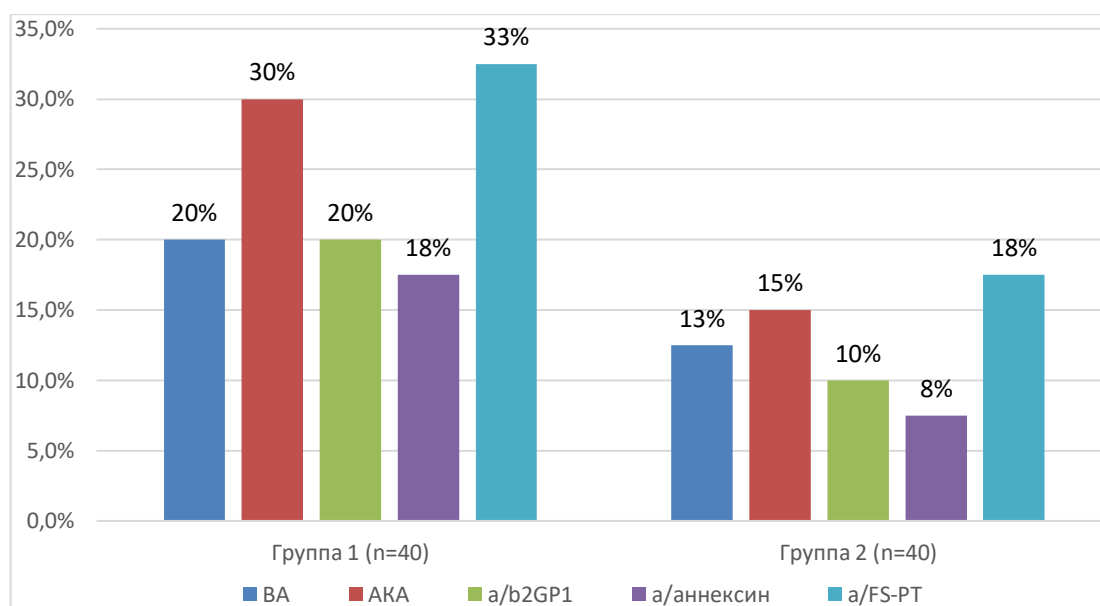


Рисунок 5 – Спектр антифосфолипидных антител у пациенток с ранней и поздней задержкой роста плода

*Примечание:* BA – волчаночный антикоагулянт; АКА – антикардиолипиновые антитела; a $\beta_2$ -GP1 – антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину 1; aFS-PT – антитела к фосфатидил-протромбину; a/аннексин – антитела к аннексину

Некритериальные АФА: антитела к аннексину V и фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу [8] в клинически значимых титрах в группе 1 выявлены у 17,5% (7) и 32,5% (13) пациенток соответственно, в группе 2 – у 7,5% (3) и 17,5% (7) женщин (Таблица 12). Достоверность различия между группами не была статистически значимой ( $p=0,08948$  и  $p=0,05989$ ). Указанные антифосфолипидные антитела не применяются как диагностические для АФС, но их наличие также связывают с повышенным риском осложнений беременности и тромбозов.

Таблица 12 – Некритериальные антифосфолипидные антитела у пациенток с ранней и поздней задержкой роста плода

Антифосфолипидные антитела	Группа 1, n=40, n (%)	Группа 2, n=40, n (%)	P
Антитела к аннексину V IgG/IgM*, (норма<5 Ед/мл)	7 (17,5)	3 (7,5)	0,08762
Антитела к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу IgG/IgM* (норма<16 Ед/мл)	13 (32,5)	7 (17,5)	0,05989

*Примечание: \*средние и высокие титры*

В группе 1 одна из пациенток с циркуляцией АФА (3,7%) имела гетерозиготную мутацию гена фактора V (мутация Лейдена), 2 (7,4%) – уровень гомоцистеина в крови в пределах 15-20 ммоль/л, что соответствовало умеренной форме [8] гипергомоцистеинемии. В 1 случае присутствовал дефицит протеина S.

В группе 2 АФА выявлялись достоверно реже в сравнении с группой 1 ( $p=0,04807$ ). В этой группе пациенток был более высоким процент выявления генетических тромбофилических полиморфизмов (32,5%) в сравнении с группой пациенток группы 1 (10,0%),  $p<0,05$  [7].

У пациенток с поздней задержкой роста плода в 5 случаях (12,5%) была выявлена мутация Лейдена: в 4 (10,0%) случаях в гетерозиготной форме, у 1 (2,5%) – гомозиготная. В 3 случаях (7,5%) обнаружен полиморфизм G20210A гена протромбина, гомозиготный у 1 женщины (2,5%) и в 2 (5,0%) случаях – гетерозиготный. Три пациентки (7,5%) имели дефициты естественных антикоагулянтов: у 1 (2,5%) была снижена активность антитромбина III, у 2 (5,0%) – протеина C и протеина S соответственно. У 3 пациенток выявлена гипергомоцистеинемия, в 2 случаях (5,0%) у пациенток с АФА. В целом, у 13 (32,5%) беременных группы 2 присутствовала генетическая тромбофилия, всего диагностировано 14 генетических тромбофилических дефектов: у 1 пациентки было выявлено 2 генетических полиморфизма: фактора V Leiden и протромбина G20210A в гетерозиготной форме.



Всего у пациенток с задержкой роста плода было обнаружено 18 (22,5%) тромбофилических дефектов, включая генетические мутации (Таблица 13). У 1 (1,3%) женщины выявлен дефицит антитромбина III [8] (активность антикоагулянта составляла 45%), пациентка была из группы 2. В 2 (2,5%) случаях был снижен протеин S. Одна из этих пациенток (2,5%) была с ранней задержкой роста плода, вторая (2,5%) – с поздней. В одном случае была снижена активность протеина C (1,3%), пациентка группы 2.

Носителями мутации Лейдена были 6 пациенток с задержкой роста плода (7,5%), гомозиготной мутация была в 1 (1,3%) случае, в 5 (7,5%) гетерозиготной. Пять пациенток были из группы 2, включая пациентку с гомозиготным вариантом. Таким образом, частота полиморфизма V фактора в группе 2 составила 12,5%, в первой группе – 2,5%. В одном случае у пациентки группы 2 имело место сочетание гетерозиготной формы полиморфизма гена V фактора с гетерозиготным вариантом полиморфизма гена протромбина (2,5%) [8].

Три женщины (3,8%) имели мутацию гена протромбина G20210A, [8] в одном случае в сочетании с мутацией Лейдена (гетерозиготной), все из группы 2. В 5 случаях (6,3%) был повышен гомоцистеина: у 2 (5,0%) пациенток группы 1 и 3 (7,5%) в группе 2, соответствовал умеренной гипергомоцистеинемии. При сравнении по группам значимых различий по частоте встречаемости каждого типа мутации или дефицита фактора не выявлено, кроме мутации FV Leiden, что вероятнее всего связано с небольшой выборкой пациенток.

В контрольной группе из генетических полиморфизмов были выявлены 2 гетерозиготные мутации: фактора V Leiden у 1 (2,5%) пациентки и гена протромбина G20210A у другой. Дефицитов антикоагулянтов не было. У 2 (5,0%) женщин был немного повышен уровень гомоцистеина в крови, соответствовал легкой степени гипергомоцистеинемии [8].

Таблица 13 – Структура тромбофилии у обследованных женщин

Анализируемый показатель		Пациентки с ЗРП			Контрольная группа n = 40, n (%)
		Группа 1 n = 40, n (%)	Группа 2 n = 40, n (%)	Всего n = 80, n (%)	
FV Leiden	+/+	0	1 (2,5)	1 (1,3)	0
	+/-	1 (2,5)	4 (10,0)	5 (6,3)	1 (2,5)
Протромбин G20210A	+/+	0	1 (2,5)	1 (1,3)	0
	+/-	0	2 (5,0)	2 (2,5)	1 (2,5)
Дефицит антитромбина III		0	1 (2,5)	1 (1,3)	0
Дефицит протеина С		0	1 (2,5)	1 (1,3)	0
Дефицит протеина S**		1 (2,5)	1 (2,5)	2 (2,5)	0
Гипергомоцистеинемия		2 (5,0)	3 (7,5)	5 (6,3)	2 (5,0)
АФА		17 (42,5)*	10 (25,0)*	27 (33,8)*	3 (7,5)

*Примечание: \*средние и высокие титры критерияльных АФА, \*\*подтвержденный через 2 месяца после родов; «+/+» - гомозиготный вариант, «+/-» - гетерозиготный вариант*

Таким образом, циркуляция антифосфолипидных антител, генетические тромбофилические дефекты и/или гипергомоцистеинемия были выявлены у 39 из 80 пациенток с задержкой роста плода (48,8%): у 21 (26,3%) – АФА изолировано, у 2 (2,5%) – АФА + генетическая тромбофилия, у 4 (5,0%) – АФА + гипергомоцистеинемия, у 12 (14,5%) – генетическая тромбофилия, у 1 (1,2%) – изолированно гипергомоцистеинемия (Рисунок 6) [8].

В группе 1 частота выявления указанной выше патологии составила 42,5% (17 пациенток). При этом все женщины имели тромбофилию приобретенную (выявлена циркуляция АФА), в 2 (5,0%) случаях в сочетании с генетическими тромбофилическими полиморфизмами и в 2 (5,0%) – с гипергомоцистеинемией (рис. 6) [12]. В группе 2 выявляемые тромбофилические дефекты, АФА и гипергомоцистеинемия суммарно обнаружены у 21 (52,5%) женщины: циркуляция АФА из них изолированно – у 8 (20,0%), АФА в сочетании с

гипергомоцистеинемией – у 2 (5,0%), в остальных случаях генетическая тромбофилия (у 10 (25,0%)) и гипергомоцистеинемия (2,5%). Значимых различий в частоте выявления тромбофилической патологии в целом у пациенток с ранней и поздней задержкой роста плода не выявлено [8]. Статистически значимыми были различия в структуре тромбофилии. В группе с ранней задержкой роста тромбофилия была обусловлена АФА, при поздней ЗРП достоверно чаще выявлялись дефекты гемостаза, обусловленные генетической патологией.

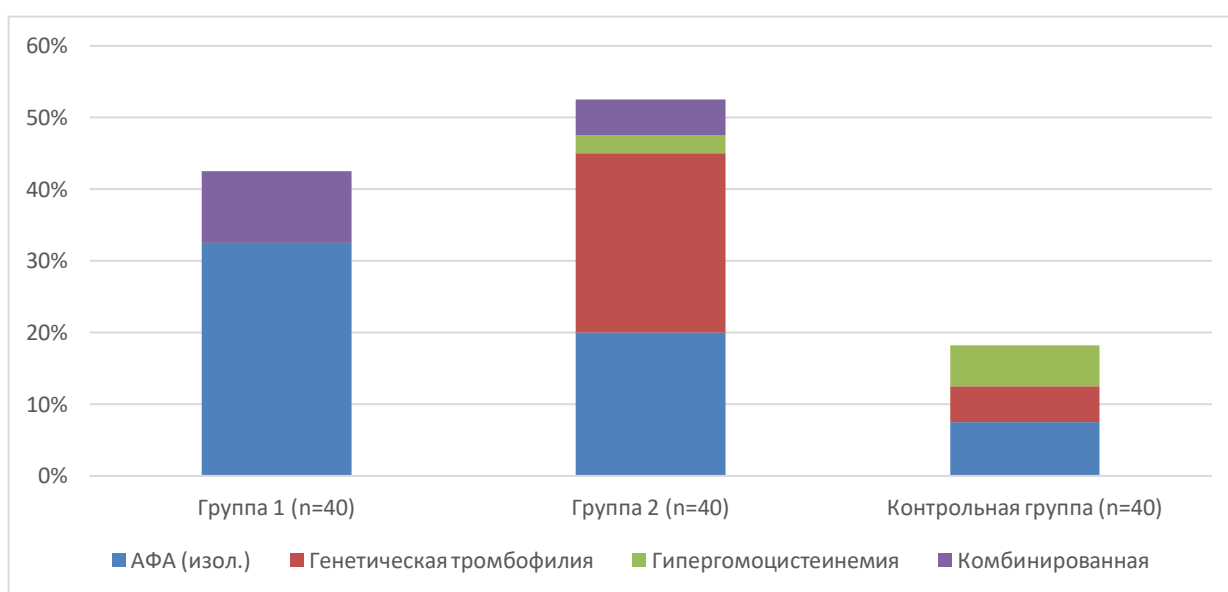


Рисунок 6 – Структура тромбофилии в группах обследованных женщин [8]  
Примечание: АФА – антифосфолипидные антитела

#### 4.2. Плацентарный фактор роста и ангиогенный фактор s-Flt у пациенток с задержкой роста плода

Всем пациенткам с задержкой роста плода, включенным исследование, проводилось определение уровня плацентарного фактора роста (ПФР) и растворимой fms-подобной тирозинкиназы (s-Flt).

Плацентарный фактор роста – один из белков семейства факторов роста эндотелия сосудов, который вырабатывается трофобластом и обладает выраженным ангиогенным потенциалом. Растворимая форма рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста (рецептор синтезируется в двух формах [7]: в

форме тирозинкиназного рецептора, связанного с мембраной клетки, функция которого – перенос ангиогенного сигнала и свободной, растворимой формы, являющейся ингибитором сосудисто-эндотелиального фактора роста и плацентарного фактора роста) или s-Flt (Soluble fms-like tyrosine kinase-1) – известен как антиангиогенный фактор.

Ангиогенез – ключевой процесс в развитии сосудистой системы плаценты. В норме концентрация плацентарного фактора роста постепенно возрастает в течение первых двух триместров, достигая максимальных значений к 30-й неделе беременности и уменьшается по мере приближения родов. Уровень sFlt-1, напротив, остается стабильными на ранних сроках и в середине беременности и постепенно увеличивается ближе к родам. Для осложненного течения беременности характерны снижение уровня ангиогенных и повышение антиангиогенных факторов. Считается, что изменения концентрации ПФР возникают вторично в ответ на развивающуюся плацентарную недостаточность и не являются причиной патологических изменений в плаценте. Антиангиогенные факторы, такие как sFlt-1 выделяются пораженной плацентой в кровь, где они оказывают антагонистический эффект проангиогенным факторам.

Поскольку задержку роста плода можно рассматривать как клиническое проявление плацентарной недостаточности, то есть результат нарушения трофической, метаболической, эндокринной и антитоксической функций плаценты, возникшей вследствие морфологических и функциональных повреждений, дисбаланс факторов роста – проангиогенных и антиангиогенных факторов является отражением нарушения роста, развития и функционирования плаценты, определяющее развитие осложненного течения беременности, в первую очередь преэклампсией.

Преэклампсия считается одной из основных причин материнской заболеваемости и смертности. Тяжелая с ранним началом преэклампсия, как правило, характеризуется быстрым прогрессированием, множественными осложнениями и связана с высоким риском задержки роста плода.

Установлено, что изменение уровня указанных маркеров предшествует появлению клинических признаков преэклампсии, что позволяет использовать их в прогностических целях. В одном из исследований было показано, что низкий уровень ПФР на сроке 20-35 недель – это чувствительный маркер развития преэклампсии в последующие 2 недели. Лучшим предиктором, чем каждый из показателей в отдельности, служит расчет соотношения sFlt-1/PlGF (ПФР).

Исследование уровня плацентарного фактора роста (PlGF) в сыворотке крови беременной рекомендовано проводить в рамках скрининга 1-го триместра беременности для оценки риска развития МГВ и ЗРП [25, 86-90]. Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательства 1) [8].

Использование соотношения плацентарного фактора роста (PlGF) и растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1) в сыворотке крови согласно некоторым исследованиям, может быть полезным в дифференциальной диагностике МГВ и ЗРП [4, 87, 91-93].

Высокое соотношение sFlt-1/PlGF у беременных женщин связано с плохими исходами беременности и неонатальными исходами. Поэтому рекомендуется мониторинг соотношения sFlt-1/PlGF у беременных с задержкой роста плода и своевременное лечение заболеваний, связанных с плацентой.

Однако по сегодняшний день отсутствуют убедительные данные (полученные в интервенционных клинических исследованиях), позволившие бы рекомендовать эти маркеры в качестве дополнительного диагностического критерия к УЗИ [4] для предикции ЗРП.

Одной из задач представленного исследования было изучение взаимосвязи между уровнем плацентарного фактора роста PlGF, антиангиогенным фактором s-Flt и антифосфолипидными антителами у пациенток с ранней и поздней задержкой роста плода.

Определение плацентарного фактора роста показало: у 72 (90,0%) беременных с задержкой роста плода значения показателя были ниже референсных значений для соответствующего срока беременности в 2 и более раза ( $p < 0,05$ ). В 1

группе у пациенток с задержкой роста, диагностированной до 28 недели средние значения ПФР составили в среднем  $146 \pm 9,3$  пг/мл, в 29-32 нед. –  $176 \pm 11,4$  пг/мл, в 33-36 недель –  $125,7 \pm 16,1$  пг/мл. Наиболее низкие уровни ПФР в сравнении с нормативными определялись у пациенток с задержкой роста плода более 3 недель.

Средние значения растворимого рецептора sFlt-1 у пациенток с задержкой роста плода, диагностированной до 28 недели составили  $8,693 \pm 0,67$  нг/мл; превышали средние нормативные значения в 4,5 раза ( $p < 0,05$ ). В 29-32 недель средние значения показателя были  $9,8 \pm 0,43$  нг/мл, в 33-36 недели –  $10,7 \pm 0,76$  нг/мл. Значения sFlt-1 были выше у пациенток с задержкой роста плода более 3 недель, в особенности в случаях, когда задержка роста плода развивалась на фоне преэклампсии.

Повышенный уровень соотношения sFlt-1/PlGF наблюдался у большинства беременных с ранней задержкой роста плода, значения соотношения были выше, если одновременно наблюдалась преэклампсия. У всех пациенток с задержкой роста плода на фоне [7] преэклампсии значение соотношения sFlt-1/PlGF превышали 85 при развитии преэклампсии до 32 недель гестации и 110 при поздних формах преэклампсии. Высоким значениям соотношения соответствовали большая степень тяжести преэклампсии и задержки роста плода. Чрезвычайно высокие значения соотношения (кратно превышающие подтверждающих преэклампсию значения имели 34 (42,5%) беременных с задержкой роста плода, из которых у 32 (64,0%) задержка роста плода на фоне [4] преэклампсии и у 2 (6,7%) с задержкой роста плода без преэклампсии. Достоверность различия была значимой,  $p < 0,001$ .

У 19 (23,8%) из этих пациенток повышенный риск преэклампсии по данным определения PlGF, sFlt-1 и соотношения sFlt-1/PlGF выявлялся уже на ранних сроках беременности. Эти пациентки принимали профилактически после 12 недель аспирина в дозе 150 мг/день.

Антифосфолипидные антитела были выявлены у 17 (42,5%) женщин в группе 1 и 10 (25,0%) в группе 2. Для оценки связи между уровнем плацентарного фактора роста PlGF, антиангиогенным фактором s-Flt и антифосфолипидными антителами

у пациенток с ранней и поздней задержкой роста плода, были использованы статистические методы сравнения совокупностей по качественным признакам, включая расчеты отношения шансов, коэффициентов ассоциации, коэффициента контингенции, хи-квадрата и коэффициента корреляции Спирмена.

Полученные данные позволяют заключить, что присутствие антифосфолипидных антител повышают шансы выявления дисбаланса проангиогенных и антиангиогенных факторов (сниженного ПФР и повышенного sFlt-1 у беременных с задержкой роста плода, ОШ = 1,9 (95% ДИ (0,367 - 9,857)). Для ранней задержки роста плода АФА в большей степени связаны с дисбалансом ангиогенных и антиангиогенных факторов: ОШ = 2,4 (95% ДИ 0,227 - 25,336), в сравнении с поздней задержкой роста плода ОШ = 1,4 (95% ДИ 0,136 - 14,072). Но выявленная связь между изучаемыми факторами статистически недостоверна ( $p > 0,05$ ).

Точный критерий Фишера (двусторонний) составил 0,71043; для ранней задержки роста плода – 0,62350, для поздней задержки роста – 1,0000 ( $p > 0,05$ ). Сила связи между исследуемыми факторами для пациенток с ранней задержкой роста оказалась слабая, в целом по группе и для беременных с поздней ЗРП – незначительная, коэффициент сопряженности Пирсона (C) составил 0,117; 0,086 и 0,044 соответственно.

Присутствие антифосфолипидных антител повышает риск развития задержки роста плода ( $p < 0,05$ ), но проангиогенные и антиангиогенные факторы являются в первую очередь предиктором развития преэклампсии, а не задержки роста плода.

## **ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫМ ГЕПАРИНОМ И МАЛЫМИ ДОЗАМИ АСПИРИНА У ПАЦИЕНТОК С РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА В АНАМНЕЗЕ И ТРОМБОФИЛИЕЙ**

Согласно полученным результатам, представленным в главе 4, у 39 (48,8%) из 80 обследованных пациенток с задержкой роста плода были выявлены циркуляция антифосфолипидных антител, генетические тромбофилические дефекты и/или гипергомоцистеинемия [8]. Вероятно, расширение спектра исследуемых генетических полиморфизмов увеличило бы долю пациенток, имеющих скрытую патологию гемостаза. Антитела к фосфолипидам, а также тромбогенные генетические полиморфизмы и дефекты свертывающей и противосвертывающей систем, на сегодняшний день рассматриваются как возможные этиологические факторы акушерских осложнений, в том числе и задержки роста плода [12, 76, 94] Пациентки с АФС отнесены к группе высокого риска задержки роста плода (ОШ 6.22, 95% ДИ 2.43-16.0) [95]. Современные клинические рекомендации включают положение о показании к определению антифосфолипидных антител в крови беременным пациенткам с выраженной ЗРП (ниже третьего перцентиля) в анамнезе и индуцированных преждевременных родах на сроке до 34 недель беременности для диагностики и своевременного лечения антифосфолипидного синдрома (уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств [4] – 3) и рекомендацию перорального приема ацетилсалициловой кислоты по 150 мг/день с 12 недель беременности до 36 недель [4] гестации беременным с риском задержки роста (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 1) [96-99].

Полученные нами данные подтверждают, что АФА и некоторые из высоко тромбогенных генетических полиморфизмов и дефектов свертывающей и противосвертывающей систем могут быть значимым фактором в этиопатогенезе задержки роста плода.



Механизмы патогенетического влияния антифосфолипидных антител и различных тромбогенных дефектов системы гемостаза продолжает изучаться. Профилактирование осложнений, патогенетически связанных с АФА и тромбофилией предполагает применение антиагрегантов и антикоагулянтов. Опубликованные ранее исследования демонстрируют положительный эффект применения препаратов противотромботической терапии у пациенток с выявленной тромбофилией с предгравидарного периода и ранних сроков беременности: в высоком проценте случаев позволяет скорректировать отклонения параметров системы гемостаза, поддерживать оптимальную активность ее компонентов и уменьшить неблагоприятные исходы и осложнения беременности.

В задачи представленного исследования входила оценка эффективности профилактической терапии низкомолекулярным гепарином и малыми дозами аспирина пациенток с АФС и/или генетической тромбофилией, имеющих задержку роста плода в анамнезе с значениями ПМП и/или ОЖ < 3-го перцентиля. Для решения этой задачи была сформирована группа из 32 беременных и планирующих беременность женщин, удовлетворяющих указанным критериям (группа 3), в их число вошли пациентки с задержкой роста плода и тромбофилией, ранее обследованных нами из групп 1 и 2, которых теперь мы наблюдали с этапа подготовки к беременности или ранних сроков гестации.

### **5.1. Течение и исходы беременности у пациенток группы 3 на фоне проводимой профилактической терапии**

Группу 3 составили 32 пациентки с задержкой роста плода в анамнезе (значения ПМП и/или ОЖ < 3-го перцентиля) и тромбофилией, обусловленной клинически значимыми титрами антифосфолипидных антител и/или генетическими тромбофилическими полиморфизмами (из 1 и 2 группы). Все из них были ранее обследованные нами, удовлетворяли критериям включения и исключения. Наблюдение пациенток проводилось с этапа подготовки к беременности или ранних сроков гестации, что позволило проводить

патогенетически обоснованную профилактику, которая должна была быть максимально эффективной.

При оценке результатов учитывались клинические данные: течение беременности осложненное/неосложненное (любые гестационные осложнения), повторное развитие задержки роста плода, исход беременности благоприятный (срочные роды, рождение живого ребенка)/неблагоприятный (гибель плода, новорожденного), др.; лабораторные показатели в динамике; инструментальные: параметры ультразвуковой фетометрии, доплерографического исследования плацентарного кровотока, кардиотокографии в динамике, др. Результаты сравнивались с соответствующими показателями, полученными при ведении пациенток с циркуляцией АФА и генетической тромбофилией, входивших в 1, 2 (группа сравнения),  $n=39$  и контрольной группы, в которую входили 40 пациенток с неосложненным течением гестационного процесса.

Средний возраст пациенток составил  $35,9 \pm 3,26$  лет.

Задержка роста плода, осложнившая течение беременности в анамнезе, у 17 из 32 женщин, составивших группу 3, была диагностирована до 32 недель (ранняя форма), у 15 – после 32 недель беременности (поздняя ЗРП). Акушерский анамнез был осложнен не только задержкой роста плода, но и другими осложнениями беременности (Таблица 14).

У 13 (40,6%) пациенток было невынашивание беременности с потерями плода до 10 нед. гестации, у 4 (12,5%) – поздние выкидыши. В половине случаев, у 15 (46,9%) женщин, задержка роста плода в анамнезе была следствием фето-плацентарной недостаточности на фоне преэклампсии. В 4 (12,5%) случаях беременность с задержкой роста плода осложнилась преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, в 5 (15,6%) была антенатальная гибель плода. У 15 женщин (46,9%) беременность роды были преждевременными. После беременности, осложненной задержкой роста плода, прошло в среднем 2,7 лет (от 11 месяцев до 4,5 лет).

Таблица 14 – Акушерский анамнез у пациенток в 3 группе

Анализируемый показатель	Группа 3, n= 32, n (%)
Потеря плода до 10 нед. (>2)	13 (40,6)
Потеря плода в 10-22 нед.	4 (12,5)
Преэклампсия	20 (62,5)
Аntenатальная гибель плода	5 (15,6)
Преждевременная отслойка плаценты	4 (12,5)
Преждевременные роды (до 37 нед.)	32 (100,0)

Тромбофилия у 27 женщин группы 3 была обусловлена антифосфолипидными антителами, в 1 случае с гетерозиготной мутацией фактора V (Leiden) и в 1 случае с дефицитом протеина S. Обе пациентки с комбинированной тромбофилией были из группы 1. Спектр антифосфолипидных антител представлен в Таблице 15.

Таблица 15 – Спектр антифосфолипидных антител у пациенток 3 группы

Антифосфолипидные антитела	Группа 3, n=32, n (%)
Волчаночный антикоагулянт	13 (40,6)
Антитела к кардиолипину IgG (норма< 10 Ед/мл)	18 (56,3)*
Антитела к $\beta$ 2-гликопротеину I IgG (норма<10 Ед/мл)	12 (37,5)*
Антитела к $\beta$ 2-гликопротеину I и/или к кардиолипину IgM (норма< 10 Ед/мл)	8 (25,0)*
Антитела к аннексину V IgG/IgM (норма<5 Ед/мл)	10 (31,3)*
Антитела к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу IgG/IgM (норма<16 Ед/мл)	20 (62,5)*
Двойная позитивность	17 (53,1)**

*Примечание: \*средние и высокие титры, \*\*по критериальным антифосфолипидным антителам*

С мутацией фактора V Leiden были 3 (9,4%) женщины (1 гомозиготный и 2 гетерозиготных варианта). Был один случай сочетания гетерозиготного варианта полиморфизма фактора V Leiden с циркуляцией АФА (double positivity). У 1 (3,1%) пациентки был полиморфизм гена протромбина гетерозиготный, у 1 (3,1%) наблюдались нарушения в системе протеина С в отсутствие мутации фактора V

Leiden, у 2 (6,2%) дефицит протеина S и у 1 (3,1%) – гипергомоцистеинемия (уровень гомоцистеина 17 ммоль/л) +АФА.

Всем пациенткам до начала патогенетической профилактики (назначения противотромботических препаратов) проводилось развернутое гемостазиологическое исследование плазмы крови, включающее тромбоэластографию, оценку функции тромбоцитов, системы протеина С, уровня антитромбина III, протеинов С и S, D-димера и гомоцистеина (методы описаны в Главе 2).

Полученные значения (среднее + среднее квадратическое отклонение) параметров гемостаза представлены в таблице. Статистически значимых различий средних значений общеоценочных тестов в группе 3 и контрольной группе не было, за исключением 3 (9,4%) пациенток с задержкой роста плода в анамнезе ( $p=0,02414$ ), у которых АЧТВ был удлиннен, что могло быть связано с циркуляцией ВА.

Выявлены различия средних значений уровня D-димера и показателей агрегационной активности тромбоцитов с различными индукторами агрегации ( $p<0,001$ ). Высокие значения D-димера имели 13 (40,6%) пациенток с задержкой роста плода в анамнезе уже на ранних сроках и до наступления беременности. Агрегационная активность тромбоцитов была повышена у 19 (59,4%) женщин (Таблица 16). У 5 (15,6%) определялась резистентность к протеину С ( $p=0,00482$ ).

Несмотря на то, что исследования по изучению АФС продолжаются более трех десятилетий, далеко не все детали патогенеза этого патологического состояния известны, понимание которых может изменить подходы к его лечению.

Многообразие клинической картины АФС, различные подходы к его диагностике и недостаточное количество проспективных рандомизированных исследований не позволяют разработать единый стандарт лечения пациентов с различными клиническими формами АФС. Основным и общепринятым методом терапии АФС в акушерско-гинекологической практике, позволяющим профилактировать гестационные осложнения у пациенток с АФА, является

применение гепарина (низкомолекулярного или нефракционированного) и низких доз аспирина [100]. Профилактика тромботических и акушерских осложнений у пациенток с генетическими тромбофилиями также предполагает коррекцию функции системы гемостаза применением препаратов антикоагулянтной и антиагрегантной терапии [100]. В связи с этим, указанные препараты применялись в нашем исследовании как базовые при подготовке к беременности и при последующем ведении пациенток с задержкой роста плода в анамнезе.

Таблица 16 – Показатели параметров системы гемостаза у пациенток группы 3

Показатели	Группа 3 n=32, M ± m	Контрольная группа, n=40, M ± m	P
Протромбиновое время (%)	101,4±12,3*	104,2±10,1	p>0,05
Тромбиновое время (сек)	17,3±2,2*	16,4±7,3	p>0,05
АЧТВ (сек)	31,4±4,6*	35,3±2,4	p>0,05
Фибриноген (мг/л)	3,8±0,4*	3,1±0,8	p>0,05
АТ III (%)	115,2±19,8*	107,4±11,6	p>0,05
Протеин С Глобал тест, НО	12,4±0,7	1,8±0,9	p<0,05
<i>Тромбоэластограмма:</i> r+k	15,7±2,3	12,7±2,0	p>0,05
ИТП (y.e.)	29,2±1,7	22,9±2,1	p>0,05
Агрегация тромбоцитов: АДФ $1 \times 10^{-3}$ М (%)	65,4±3,7	39,4±5,7	p<0,05
Адреналин $1 \times 10^{-4}$ М (%)	54,5±2,7	43,5±2,7	p<0,05
Ристомицин $1 \times 10^{-3}$ М (%)	87,4±2,7	57,4±4,2	p<0,05
D-димер (мкг/мл)	1,4±0,5	0,4±0,2	p<0,05

Примечание: \* за исключением 3 пациенток с удлинением АЧТВ (p<0,05)

Показанием для назначения аспирина как антиагреганта было положительный тест на АФА и повышение агрегационной активности тромбоцитов по данным гемостазиограммы. Аспирин применялся в дозе 150 мг с фертильного цикла в течение всего периода гестации, отменялся в 36–37 недель.

Применяемые низкомолекулярные гепарины включали: эноксапарин натрия, надропарин кальция, дальтепарин натрия и бемипарин натрия [8] в

профилактической дозе (1 раз в сутки подкожно). Препарат добавлялся к терапии аспирином после подтверждения факта наступления беременности и далее составлял базовую терапию на протяжении всего периода беременности. Применение препарата приостанавливалось, когда начиналась родовая деятельность, в случаях, когда планировались оперативные роды, за 24 часа до родоразрешения, и продолжалось спустя 8–12 ч в послеродовом периоде [8]. Условием для начала терапии антикоагулянтами было подтверждение маточной беременности без признаков отслойки хориона ультразвуковым исследованием, что было особенно важно в тех случаях, когда были кровянистые выделения.

Доза НМГ определялась индивидуально, учитывались выраженность изменений параметров гемостазиограммы, вес пациентки, состояние плода (по данным УЗИ), корректировалась динамикой анти-Ха активности. Замена препарата в пределах группы низкомолекулярных гепаринов производилась только в случаях местной реакции, которая расценивалась как аллергическая (покраснение, зуд, отек) в зоне инъекций [8].

Дополнительно, начиная с этапа подготовки к беременности, пациентки принимали препараты витаминов (фолиевая кислота в составе препаратов включалась в дозе не меньше 1 мг в сутки), антиоксидантов (микрогидрин), витамина Е 400 МЕ, полиненасыщенных жирных кислот (омега-3). Пациентке с гипергомоцистеинемией дополнительно были назначены витамины группы В (В6 и В12) внутримышечно в течение месяца с последующим переходом на таблетированную форму, а доза фолиевой кислоты составила 4 мг в сутки [8].

Всем пациенткам с АФА назначался утрожестан вагинально (доза составляла от 200 мг) на ночь. При АФС применение препаратов прогестерона корректирует одно из звеньев патогенетического влияния антифосфолипидных антител – снижения продукции хорионического гонадотропина вследствие анти-ХГЧ-эффекта, что ведет к вторичному снижению концентрации прогестерона.

Повторное исследование параметров гемостаза проводилось через 2 недели после начала применения антикоагулянтной терапии: отмечалась тенденция к нормализации параметров (агрегационной активности тромбоцитов и маркеров

тромбофилического состояния). В случаях недостаточной динамики снижения агрегации тромбоцитов со 2 триместра к проводимой терапии добавлялся дипиридамол (у 7 (21,9% беременных)).

Гемостазиологические исследования с оценкой основных параметров гемостаза проводились 1 раз в месяц. Исследования включали определение агрегационной активности тромбоцитов, функции протеина С, уровней маркеров тромбофилии и гомоцистеина. Динамика исследуемых показателей помогала контролировать эффективность, а также безопасность антикоагулянтной терапии, оценивать необходимость коррекции дозы препаратов при недостаточной эффективности и в связи с увеличением срока беременности.

Эффективность проводимой профилактической терапии оценивалась также контролем течения беременности с помощью клинично-инструментальных и функциональных методов, позволяющих выявить признаки развития недостаточности плацентарного кровотока, гипоксии плода, задержки роста, преэклампсии и преждевременной отслойки плаценты (УЗИ, доплерометрия, КТГ в динамике) и ее исхода (живорождение) [8]. Допплерометрия маточно-плацентарного и плодового кровотока проводилась в 18–22, 30–32, 34–36 недель, по показаниям чаще; дополнительно – пренатальный скрининг, консультация генетика.

Раннее начало патогенетической профилактики с применением противотромботических препаратов (с фертильного цикла и ранних сроков гестации) в большинстве случаев обусловило нормализацию измененных параметров системы гемостаза. Применение препаратов НМГ в течение всего периода гестации с коррекцией дозы по мере прогрессирования беременности, позволило обеспечить приемлемые значения молекулярных маркеров тромбофилии и агрегации тромбоцитов. Антифосфолипидные антитела (иммуноглобулины к кардиолипину и  $\beta$ 2-гликопротеину) также определялись в динамике. Их уровень также снижался, но незначительно, на 5,8% и 7,9% в среднем соответственно.

У 9 (28,2%) пациенток была угроза прерывания беременности. Это потребовало дополнительной терапии спазмолитиками (но-шпа, папаверин), и препаратами, снижающими тонус матки. При появлении крови в выделениях из половых путей, аспирин отменялся, дозировка НМГ снижалась до малой (1/2 от профилактической), назначалась транексамовая кислота (по 500 мг 2 раза в сутки). Отслойка хориона была диагностирована по УЗИ у 7 (21,9%) беременных. После организации участков отслойки хориона доза низкомолекулярного гепарина увеличивалась.

В 16-18 недель беременности 3 пациенткам (9,4%) в связи с истмико-цервикальной недостаточностью были наложены швы на шейку матки. Четырём (12,5%) беременным для коррекции истмико-цервикальной недостаточности в связи с угрозой преждевременных родов был наложен акушерский пессарий Арабин.

Повторно задержка роста плода, несмотря на проводимую профилактическую терапию, была диагностирована в 7 (21,9%) случаях (Таблица 17). У 2 (6,3%) пациенток признаки недостаточности плацентарного кровотока и задержки роста плода были выявлены при ультразвуковом исследовании в 20 и 22 недели соответственно. В обоих случаях были высокими уровни антифосфолипидных антител без динамики снижения. Одна из пациенток с хроническим пиелонефритом в анамнезе имела протеинурию (до 0,66 г/л) и повышенное артериальное давление (145/90 мм рт.ст.). У второй беременной по УЗИ определялись множественные пороки развития плода, был диагностирован синдром Дауна. Женщины были родоразрешены на 21 и 23 нед. беременности соответственно, оба новорожденных умерли в первые 7 суток после родоразрешения.

У 3 (9,4%) пациенток признаки умеренной задержки роста плода были выявлены в 30-32 недели, у 2 (6,3%) – после 34 недели беременности. В 3 (9,4%) из этих случаев была диагностирована преэклампсия. Преэклампсия не была тяжелой ни в одном из случаев.



Все беременные с задержкой роста плода родоразрешались оперативно (кесарево сечение) в течение 2 недель после регистрации признаков задержки роста плода в зависимости от степени нарушения доплерографических показателей, наличия маловодия, признаков внутриутробной гипоксии плода.

Таблица 17 – Течение и исходы беременности у пациенток группы 3

Осложнения и исходы беременности	Группа 3, n=32, n (%)
Угроза прерывания беременности	9 (28,1)
Истмико-цервикальная недостаточность	7 (21,9)
Преэклампсия	3 (9,4)
Задержка роста плода	7 (21,9)
Аntenатальная гибель плода	1 (3,1)
Срочные роды	24 (75,0)
Преждевременные роды (до 37 нед.)	8 (25,0)
Экстренное родоразрешение в связи с тяжестью состояния матери и/или плода	3 (9,4)
Живорождение без неонатальной смерти	27 (84,4)
Ранняя неонатальная смерть	2 (6,3)
Неонатальные осложнения	3 (9,4)

У остальных 25 (78,1%) беременных динамика увеличения фетометрических параметров была достаточной, разница между двумя измерениями показателей прироста ПМП и ОЖ, не превышала 2 квартиля на индивидуальных графиках роста (не превышала 50% на процентильном графике) [4]. У 1 пациентки (3,1%) с высокими титрами антифосфолипидных антител и артериальной гипертензией в анамнезе на фоне острой вирусной инфекции произошла антенатальная смерть плода. Женщину родоразрешили в сроке беременности 31 неделя через естественные родовые пути (индуцированные роды).

У 24 (75,0%) пациенток роды были срочные, в 9 (37,5%) случаях оперативные. Оперативным родоразрешением было в связи с несостоятельностью рубца на матке у 5 (20,8%), тазовым предлежанием плода у 1 (4,2%), вторичной слабостью родовой деятельности у 1 (4,2%) и миопией высокой степени у 2 (8,3%).

Преждевременными (до 37 недели беременности) роды были у 7 (25,0%) женщин; 2 из рождённых детей умерли в первые 7 суток после рождения.

В результате у 32 женщин родилось 29 живых детей (не учитывая 2 неонатальные смерти в 20 и 22 нед.); 5 новорожденных были с признаками недоношенности. По шкале Апгар средняя оценка составила 8-9 баллов (без случаев недоношенности). Средний вес новорожденных 3453+112,8г, рост 49-54 см.

## **5.2. Оценка эффективности применения низкомолекулярного гепарина и аспирина с целью профилактики повторного развития задержки роста плода у пациенток с тромбофилией**

Чтобы оценить эффективность проводимой терапии мы сравнили течение и исходы беременности у пациенток группы 3 и пациенток с циркуляцией АФА и генетической тромбофилией [8], входивших в 1, 2 (группа сравнения) (Рисунок 7, Таблица 18).

Таблица 18 – Исходы беременности у пациенток с задержкой роста плода в анамнезе и тромбофилией на фоне профилактического применения препаратов противотромботической терапии и в группе сравнения

Показатели	Группа 3, n=32, n (%)	Группа сравнения, n=39, n (%)	p
Задержка роста плода	7 (21,9)	39 (100)	<0,00001
Преэклампсия	3 (9,4)	24 (61,5)	0,00005
Аntenатальная гибель плода	1 (3,1)	2 (5,1)	0,33485
Срочные роды	24 (75,0)	0	<0,00001
Преждевременные роды	8 (25,0)	37 (100)	<0,00001
Живорождение	31 (96,9)	37 (94,9)	0,33486
Ранняя неонатальная смерть	2 (6,3)	3 (7,7)	0,40893

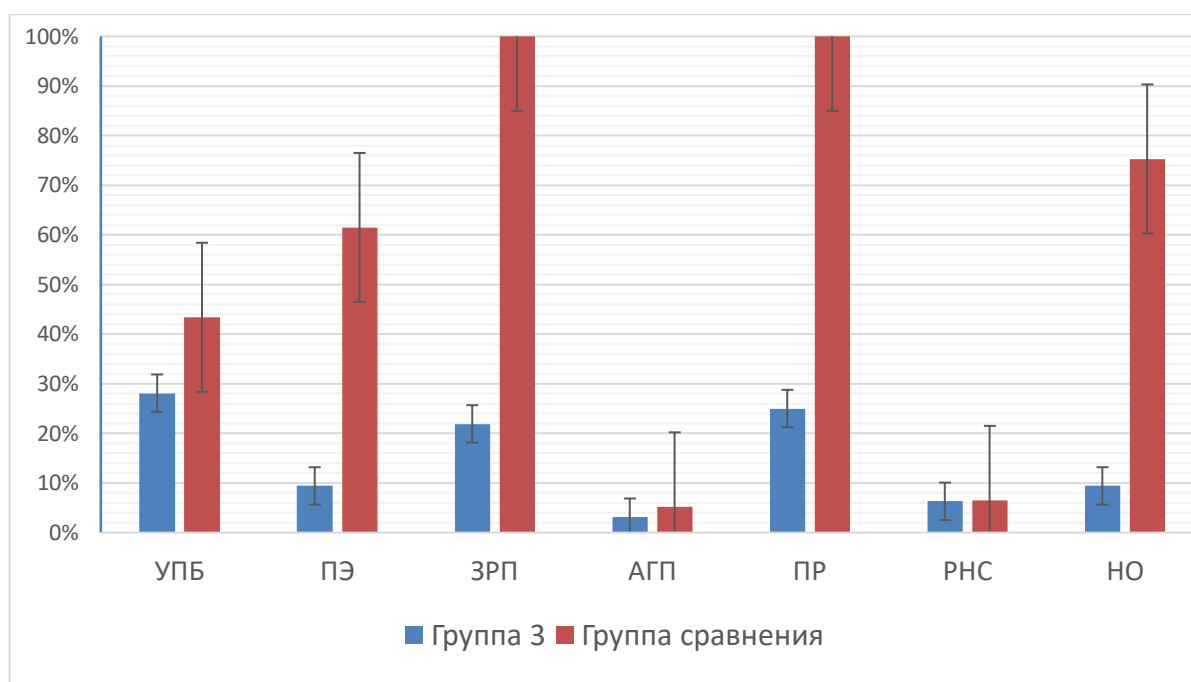


Рисунок 7 – Осложнения и исходы беременности у пациенток с ЗРП

*Примечание: УПБ – угроза прерывания беременности, ПЭ – преэклампсия, ЗРП – внутриутробная задержка роста плода, АГП – антенатальная гибель плода, ПР – преждевременные роды, РНС – ранняя неонатальная смерть, НО – неонатальные осложнения*

Преэклампсия развилась у 3 (9,4%) беременных, не была тяжелой ни в одном случае. В группе сравнения была у 24 (61,5%) беременных, включая тяжелые формы. Достоверность различия между группами была статически значимой, составила  $p=0,00005$  (Таблица 19).

Таблица 19 – Частота преэклампсии в группе 3 и группе сравнения

Показатель	Категории исхода	Преэклампсия		P
		Преэклампсия +	Преэклампсия –	
Группы 3, сравнения, абс. (%)	Группа 3	3 (9,4)	29 (90,6)	<0,001
	Группа сравнения	24 (61,5)	15 (38,5)	

Расчет отношения шансов с 95% доверительным интервалом показал, что применение профилактических доз НМГ и аспирина у пациенток с задержкой роста плода в анамнезе и тромбофилией позволяет профилактировать развитие

преэклампсии, ОШ=15.467, вероятность развития преэклампсии ниже в 15,5 раз, в сравнении с теми, кому профилактика не проводится (ДИ 4.000-59.809). Относительный риск (RR) развития преэклампсии при проведении лечения составил 0,152 (95% ДИ 0,05; 0,46). Точный критерий Фишера  $p < 0,05$  (0,00001).

Шанс развития преэклампсии при проведении профилактики применением противотромботических препаратов низкий, ОШ=0.166 (95% ДИ 0,043-0,64). Точный критерий Фишера составил 0,00001 ( $p < 0,05$ ). Коэффициент сопряженности Пирсона  $C = 0.471$ , сила связи относительно сильная (Рисунок 8).

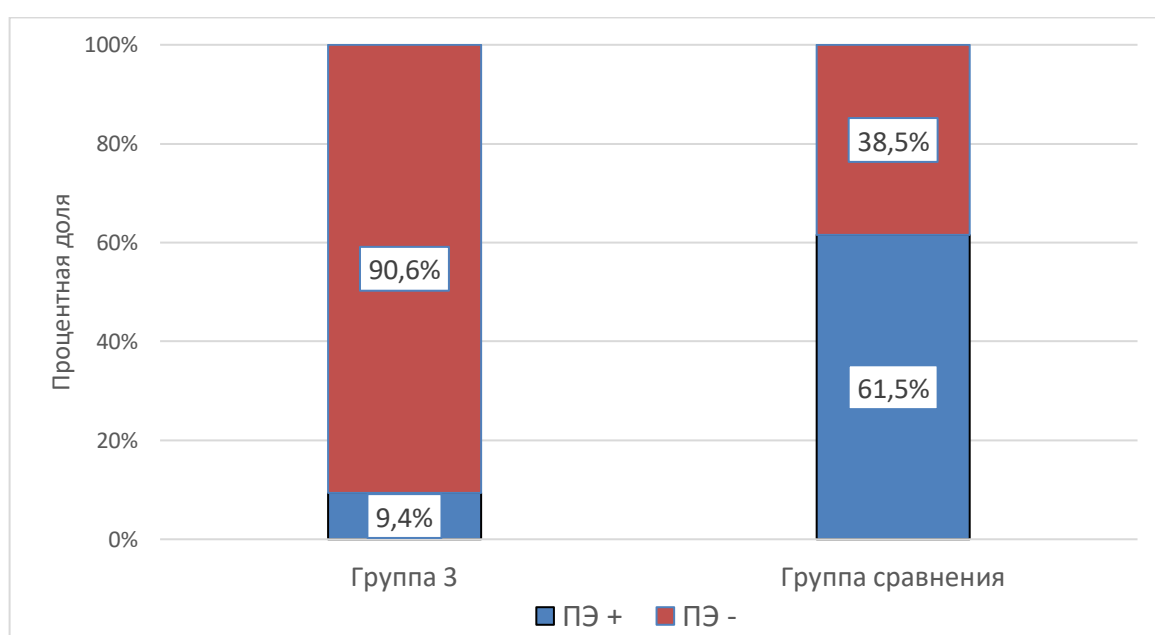


Рисунок 8– Анализ частоты преэклампсии в группе 3 и группе сравнения  
Примечание: ПЭ – преэклампсия

Повторное развитие задержки роста плода наблюдалось у 7 (21,9%) беременных в группе 3 (Таблица 20). Относительный риск (RR) развития задержки роста плода при проведении профилактической терапии составил 0,219 (95% ДИ 0,114; 0,421). Точный критерий Фишера  $p < 0,05$  (0,00001). Коэффициент сопряженности Пирсона  $C = 0.631$ , сила связи сильная (Рисунок 9).

Таблица 20 – Частота задержки роста плода в группе 3 и группе сравнения

Показатель	Категории исхода	Задержка роста плода		P
		ЗРП +	ЗРП –	
Группы 3, группа сравнения, абс. (%)	Группа 3	7 (21,9)	25 (78,1)	<0,001
	Группа сравнения	39 (100)	0	

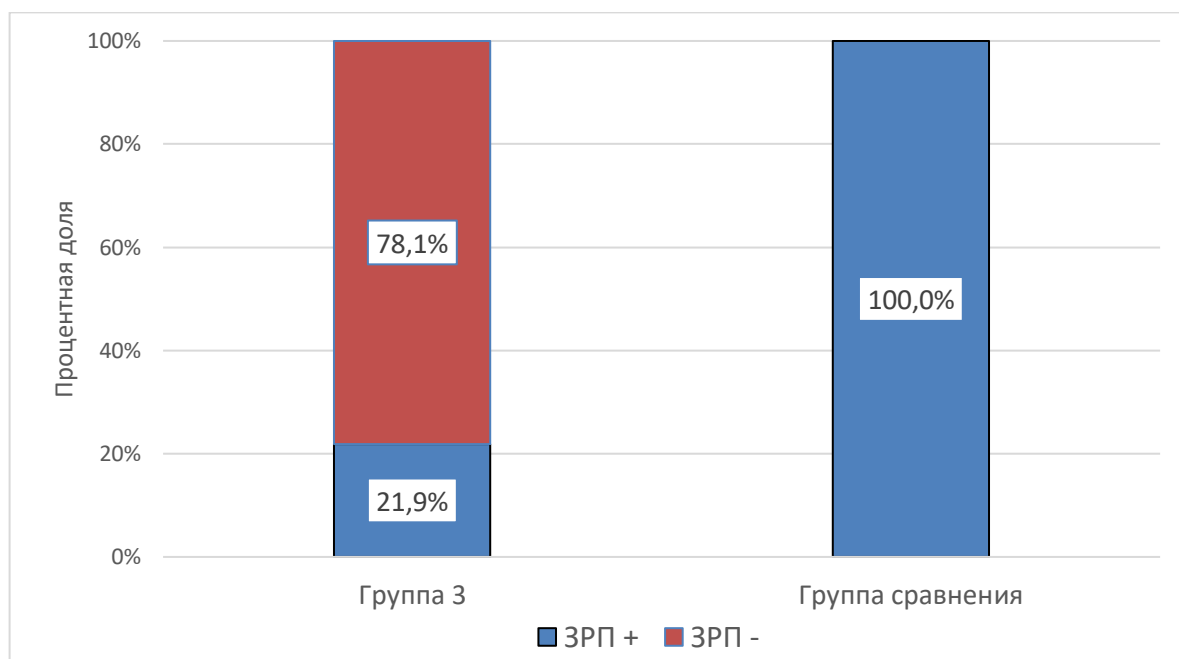


Рисунок 9 – Анализ частоты развития задержки роста плода в группе 3 и группе сравнения

*Примечание: ЗРП – задержка роста плода*

Преждевременными родами завершилась беременность у 8 (25,0%) пациенток в группе 3 и у всех (100%) женщин в группе сравнения. Достоверность различий была значимой ( $p < 0,00001$ ) (Таблица 21).

Таблица 21 – Частота преждевременных родов в группе 3 и группе сравнения

Показатель	Категории исхода	Преждевременные роды		P
		ПР +	ПР –	
Группы 3, группа сравнения, абс. (%)	Группа 3	8 (25,0)	24 (75,0)	<0,00001
	Группа сравнения	37 (100)	0	

Относительный риск развития преждевременных родов на фоне проводимого лечения составил  $RR = 0,25$  (95% ДИ 0,137; 0,456). Связь статистически значимая. Точный критерий Фишера  $p < 0,00001$ . Коэффициент сопряженности Пирсона  $C = 0.618$ , сила связи сильная (Рисунок 10).

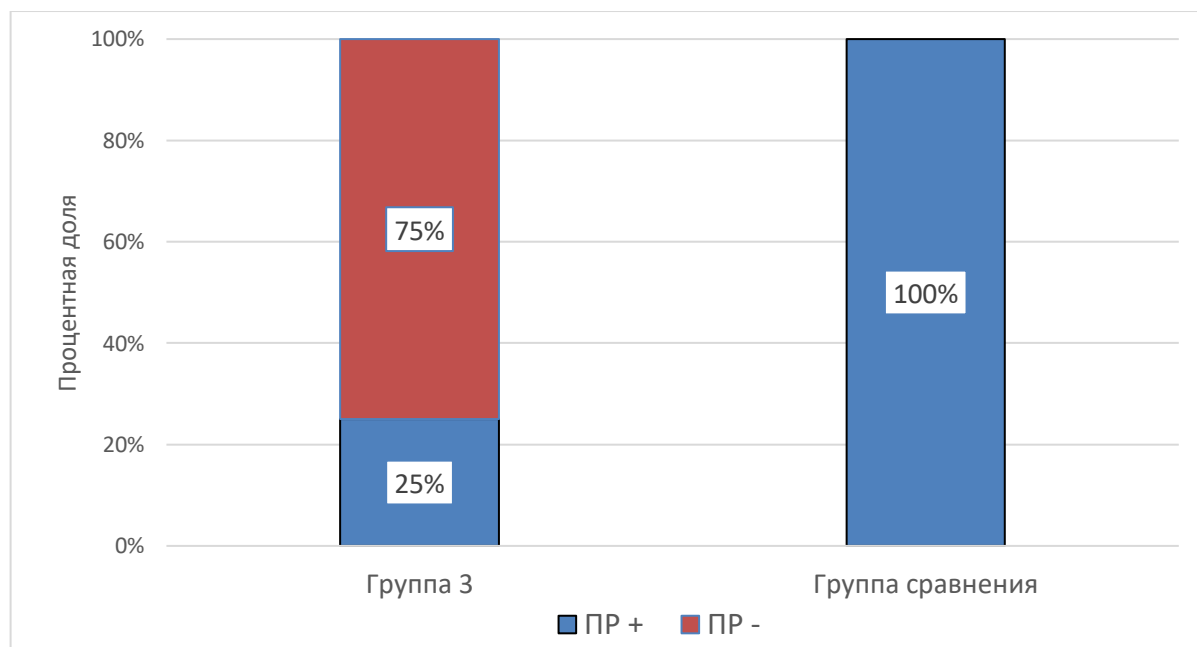


Рисунок 10 – Анализ частоты преждевременных родов в группе 3 и группе сравнения

*Примечание: PP – преждевременные роды*

Аntenатальная гибель плода развилась у 1 (3,1%) беременной в группе 3 и у 2 (5,1%) в группе сравнения (Таблица 22). Достоверность различий не была значимой ( $p = 0,33485$ ).

Таблица 22 – Антенатальная гибель плода в группе 3 и группе сравнения

Показатель	Категории исхода	Аntenатальная гибель плода		P
		АГП +	АГП –	
Группы 3, группа сравнения, абс. (%)	Группа 3	1 (3,1)	31 (96,9)	1
	Группа сравнения	2 (5,1)	37 (94,9%)	

Относительный риск (RR) развития антенатальной гибели плода на фоне проводимого лечения составил 0,609 (95% ДИ 0,058; 6,419). Точный критерий Фишера  $p=1$  ( $p>0,05$ ). Статистическая значимость связи между фактором и исходом отсутствует. Коэффициент сопряженности Пирсона  $C=0.049$ , сила связи незначительная (Рисунок 11).

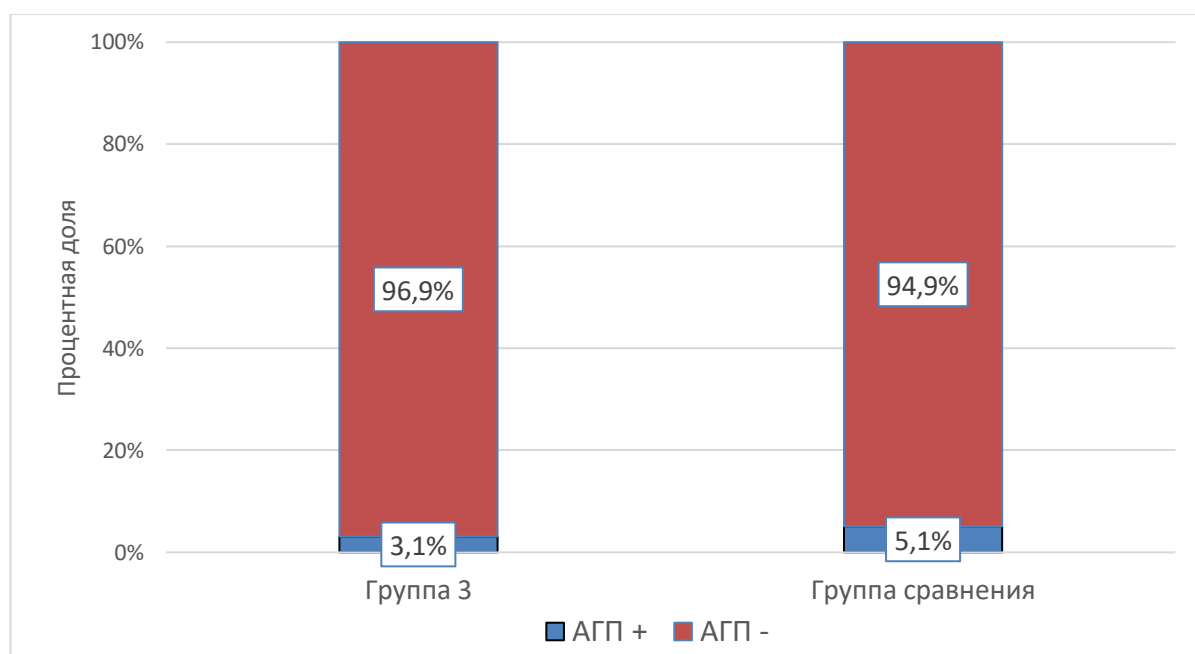


Рисунок 11 – Анализ частоты антенатальной гибели плода в группе 3 и группе сравнения

*Примечание: АГП – антенатальная гибель плода*

Частота живорождений составила 31 (96,9%) в группе 3 и 37 (94,9%) в группе сравнения. Достоверность различий не была значимой ( $p=0,33485$ ).  $RR=1,021$  ( $RR>1$ ), что указывает на большую частоту живорождений при проведении профилактической терапии низкомолекулярным гепарином и аспирином в группах риска, но связь изучаемого исхода и фактора статически незначима (95% ДИ 0,928; 1,124) (Таблица 23).

Точный критерий Фишера  $p=1$  ( $p>0,05$ ). Коэффициент сопряженности Пирсона для живорождения составил  $C=0.049$ , сила связи незначительная (Рисунок 12).

Таблица 23 – Анализ частоты живорождений в группе 3 и группе сравнения

Показатель	Категории исхода	Живорождения		p
		Живорождение +	Живорождение –	
Группы 3, группа сравнения, абс. (%)	Группа 3	31 (96,9)	1 (3,1)	1
	Группа сравнения	37 (94,9)	2 (5,1)	

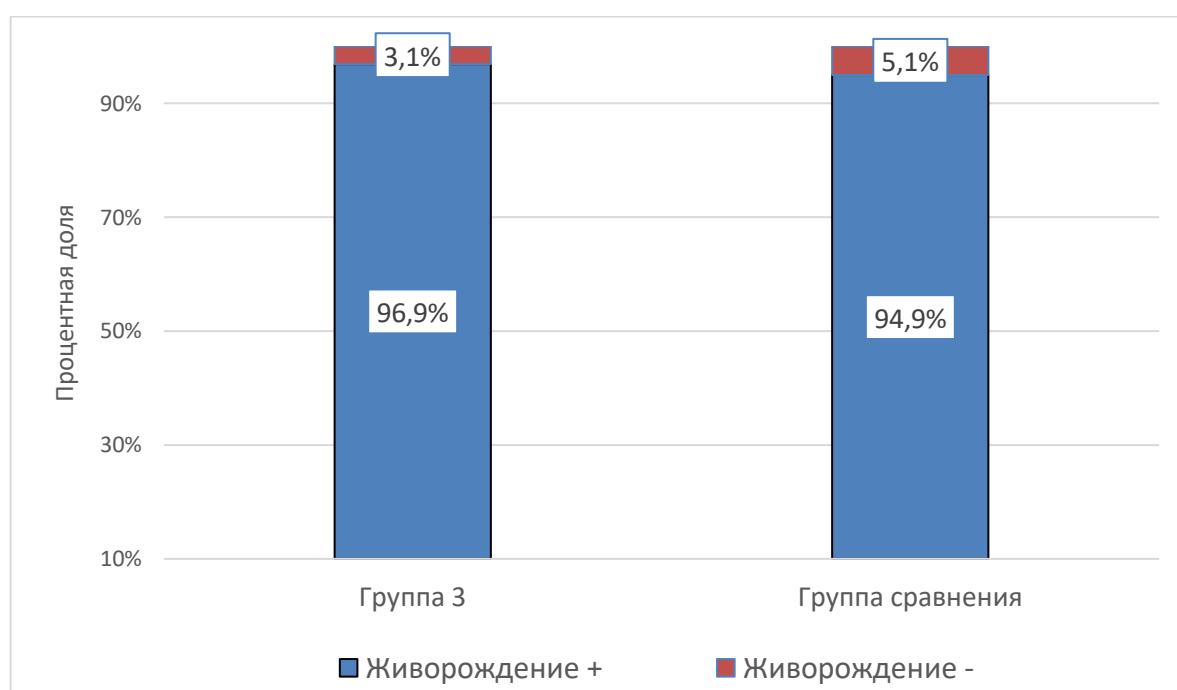


Рисунок 12 – Анализ частоты живорождений в группе 3 и группе сравнения

В группе 3 было 2 случая ранней неонатальной смерти, в группе сравнения – 3 (7,7%). Достоверность различий для этого исхода беременности не была значимой ( $p=0,40893$ ) (Таблица 24).

Оценка относительного риска развития ранней неонатальной смерти в зависимости от проводимой терапии /профилактики не показала статистически значимой связи.  $RR=0,813$  (95% ДИ 0,144; 4,570). Точный критерий Фишера  $p=1$



( $p > 0,05$ ). Коэффициент сопряженности Пирсона составил  $C=0.028$ , сила связи незначительная (Рисунок 13).

Таблица 24 – Ранняя неонатальная смерть в группе 3 и группе сравнения

Показатель	Категории исхода	Ранняя неонатальная смерть		p
		РНС +	РНС –	
Группы 3, группа сравнения, абс. (%)	Группа 3	2 (6,3)	30 (96,9)	1
	Группа сравнения	3 (7,7)	36 (92,3)	

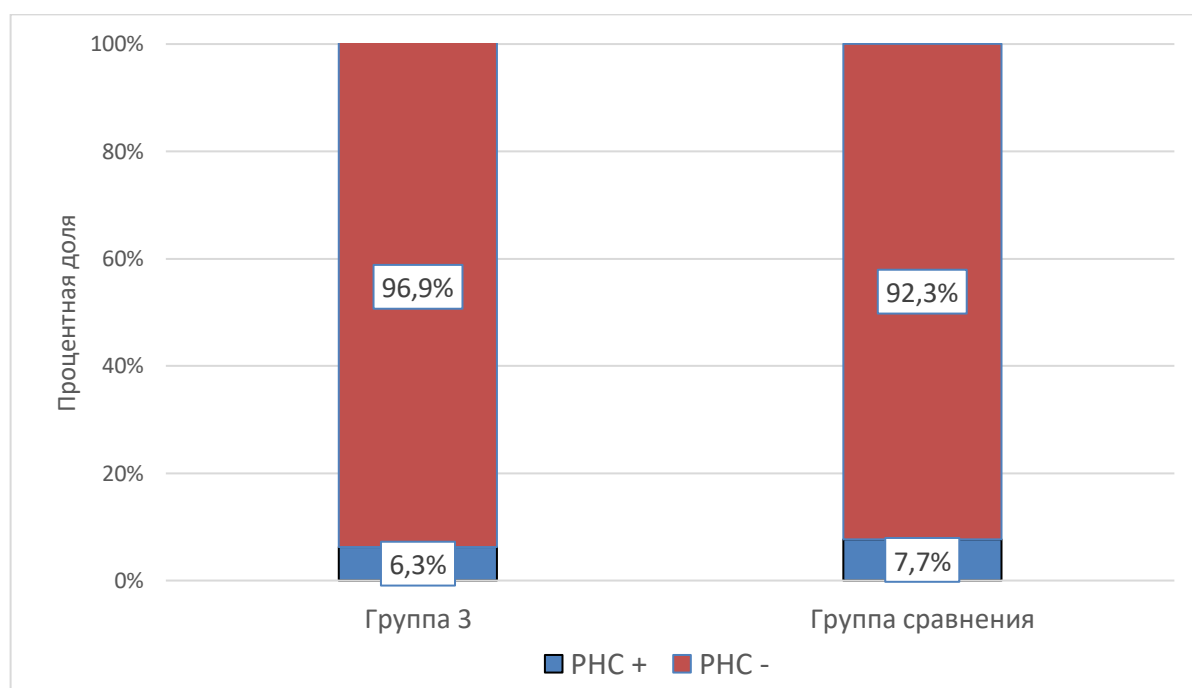


Рисунок 13 – Анализ частоты ранней неонатальной смерти в группе 3 и группе сравнения

*Примечание: РНС – ранняя неонатальная смерть*

Сравнение результатов, полученных при ведении пациенток с задержкой роста плода в анамнезе и тромбофилией, подтвердило эффективность применения препаратов противотромботической терапии с целью профилактики повторного развития задержки роста плода у пациенток с тромбофилией.

Частота осложненного течения беременности в группе 3 была ниже, чем в группе сравнения, различия достоверны. Лучшими были показатели исходов беременности. Статистически значимо ниже была частота развития преэклампсии, задержки роста плода и преждевременных родов ( $p < 0,05$ ).

Использование низкомолекулярного гепарина у пациенток с генетическими дефектами системы гемостаза позволило профилактировать повторное развитие задержки роста плода во всех случаях (5 пациенток). Хуже была ситуация, когда у беременных наблюдалась циркуляция антифосфолипидных антител, особенно в высоких титрах. Беременность у этих женщин протекала с угрозой прерывания, нарушением маточно-плацентарного кровотока и в 7 случаях повторным развитием ЗРП, в том числе на фоне преэклампсии.

Это позволяет предполагать важную роль в развитии гестационных осложнений и, в частности задержки роста плода, уровня антифосфолипидных антител. Известно, что носительство АФА может наблюдаться у людей, не имеющих клинические проявления антифосфолипидного синдрома, то есть у клинически здоровых [100, 101]. В таких случаях АФА обычно выявляются в низких титрах, и их появление может быть следствием инфекционной патологии, онкологического процесса, либо приёма некоторых лекарственных препаратов [100, 101]. Напротив, у пациентов с клиническими проявлениями антифосфолипидного синдрома, который манифестирует тромбозами или акушерской патологией, антитела присутствуют, как правило в высоких титрах.

Таким образом, полученные результаты подтверждают, что назначение терапии, включающей низкомолекулярный гепарин и антиагреганты в фертильном цикле и с ранних сроков беременности пациенткам с генетической и приобретенной (АФС) тромбофилией и задержкой роста плода в анамнезе позволяет улучшить течение гестационного процесса и перинатальные исходы, профилактировать развитие тяжелых акушерских осложнений, включая задержку роста плода, и неблагоприятных исходов беременности. Но такая терапия не является абсолютно достаточной в условиях высоких титров антифосфолипидных

антител, в нашем исследовании не обеспечила положительный результат (отсутствие акушерских осложнений и живорождение) в 21,9% случаев.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Задержка роста плода продолжает оставаться серьезной проблемой современного акушерства, неонатологии и перинатологии, поскольку определяет не только неблагоприятные исходы гестационного периода, но и отклонения дальнейшего развития рожденного ребенка. На сегодняшний день известен широкий спектр причин, которые могут приводить к задержке роста плода. Их можно разделить на группы [4]: материнские, плацентарные, плодовые и генетические [90, 102-106]. Но несмотря на то, что этиология этого осложнения беременности может быть различна, механизмы, определяющие его развитие, в конечном счете [4], сводятся к снижению маточно-плацентарной перфузии и питания плода [3, 5, 43]. Среди причин этой патологии рассматривается инфекционный фактор, в том числе роль микроорганизмов, передающихся половым путем, цитомегавирусная инфекция у плода [60]. Более высокая в сравнении с общепопуляционной частота у плодов с задержкой роста хромосомных аномалий: трисомий по 13, 18, 21 паре [7] (синдрома Патау, Эдвардса и Дауна соответственно), которые по опубликованным данным могут достигать 7-19% [53, 54], позволяет учитывать хромосомную патологию как возможную причину ЗРП.

Тромботическая коагулопатия – одна из причин нарушения кровообращения и, соответственно, функционирования системы мать-плацента-плод [107], исходом которого развивается задержка роста плода. Адекватность работы системы гемокоагуляции играет необычайно важную роль на всех этапах гестационного процесса. Благодаря физиологическим изменениям активности компонентов этой сложноорганизованной системы, которая регулирует реологическое состояние крови, создаются условия для успешной имплантации плодного яйца [8, 108] на самых ранних сроках беременности и в последующем формируется достаточный кровоток в этом регионе [109]. Избыточная или недостаточная активность компонентов системы гемостаза, повышающая коагуляционный потенциал, обусловленная генетическими дефектами и приобретенными (тромбофилия),

определяет патогенетические механизмы акушерских осложнений от потерь плода до преэклампсии и задержки роста [110-112].

Одной из причин коагулопатии, активно изучаемой последние десятилетия, является антифосфолипидный синдром. Это сложное по этиопатогенезу аутоиммунное заболевание, клинические проявления которого характеризуются широким разнообразием [113]. В патологический процесс могут вовлекаться сосуды любой локализации, что определяет возможность поражения практически всех органов и тканей. Поэтому столкнуться с синдромом могут врачи различных специальностей [114]. Так как антифосфолипидные антитела ассоциированы с тромботическими и гестационными осложнениями, было выделено два соответствующих клинических варианта АФС: тромботический и акушерский.

Тромботический, соответственно, манифестирует тромбозами различных локализаций: глубоких вен, коронарных артерий, инсультами, легочной эмболией и пр. Некоторые из тромботических проявлений являются типичными и часто встречающимися у пациентов с АФС (присутствуют у >20% пациентов с антифосфолипидными антителами), другие встречаются реже (у 10-20% лиц с АФА), могут быть необычные проявления (<10%) или редкие (<1%) [114,115]. Акушерский АФС ассоциируется с разнообразными гестационными осложнениями: привычным невынашиванием, преэклампсией, ПОНРП, в том числе и задержкой роста плода.

Выделяют также первичный и вторичный АФС. Первичный рассматривается как самостоятельная патология, вторичный – ассоциирован с другими аутоиммунными заболеваниями, например, с системной красной волчанкой. Исследования различных аспектов антифосфолипидного синдрома: происхождения, патогенетических механизмов формирования клинических проявлений и их возможный спектр, ведутся уже более трех десятилетий. На сегодняшний день описаны клинические формы, открыты новые виды антифосфолипидных антител, кофакторы АФА, исследована прогностическая значимость отдельных видов антифосфолипидных антител и их сочетаний для некоторых форм патологии, сформулированы критерии постановки диагноза. Но

довольно много вопросов все еще остается без ответа, в том числе о роли антифосфолипидных антител в этиопатогенезе ранней и поздней задержки роста плода, что определило цель данной работы [8].

Ранняя и поздняя задержка роста плода – два основных фенотипа этого осложнения беременности, которые имеют существенные различия, главным образом, прогнозом для плода [34, 36, 38, 39]. Поэтому закономерен вопрос об особенностях их этиопатогенеза, а также о прогностическом значении различных маркеров и возможности профилактики этих осложнений. В частности, об эффективности антикоагулянтов и антиагрегантов, их протективном влиянии на развитие ранней и/или поздней формы этой патологии. Рекомендаций по прогнозированию и эффективной профилактике этих двух форм задержки роста плода (ранней и поздней) до сих пор не разработано, что определило актуальность проведенного исследования.

Для получения ответов на поставленные вопросы и достижения цели исследования – определения клинического значения выявления антифосфолипидных антител и генетической тромбофилии у беременных с ранней и поздней задержкой роста плода [7], был проведен анализ результатов клинико-лабораторного обследования, ведения и исходов беременности у пациенток с задержкой роста плода в наблюдаемую беременность и имеющих это осложнение в анамнезе (проспективное случай-контроль исследование в параллельных группах и когортное исследование). Согласно критериям включения, не включения и исключения, в исследование вошли 80 пациенток с выраженной задержкой роста плода, с ПМП < 3-го перцентиля. Работа включала два этапа [8]: на первом решались задачи изучения взаимосвязи между антифосфолипидными антителами и генетической тромбофилией с ранними и поздними формами задержки роста плода, а также связи между уровнем плацентарного фактора роста (PIGF) и антиангиогенным фактором (s-Flt) и антифосфолипидными антителами у пациенток с ранними и поздними формами задержки роста плода; на втором этапе исследовалась эффективность профилактической терапии низкомолекулярным

гепарином и малыми дозами аспирина у пациенток с АФС, генетической тромбофилией и задержкой роста плода в анамнезе.

Пациентки, включенные в первый этап исследования, были разделены на две равные группы: с ранней, диагностированной до 32 недель беременности (группа 1, n=40), и поздней, развившейся после 32 недель беременности (группа 2, n=40) задержкой роста плода соответственно. Контрольную группу составили женщины с физиологическим течением беременности (n=40).

Циркуляция антифосфолипидных антител, генетические тромбофилические дефекты и/или гипергомоцистеинемия были выявлены у 39 (48,8%) пациенток с задержкой роста плода [8]: у 27 (33,8%) была циркуляция АФА, из них у 2 (2,5%) женщин в сочетании с генетической тромбофилией и у 4 (5,0%) – с гипергомоцистеинемией; у 12 (14,5%) была генетическая тромбофилия и у 5 (6,3%) – гипергомоцистеинемия, изолированно или вместе с циркуляцией антифосфолипидных антител.

АФА представляют собой разнородное гетерогенное семейство иммуноглобулинов (IgG, IgM и IgA), способных связывать фосфолипидпротеиновые комплексы [7]. В этом семействе наиболее значимыми считаются волчаночный антикоагулянт и антикардиолипиновые антитела, выявление которых позволяет диагностировать АФС. Но есть и другие: антитела к антифосфатидилсерину, антифосфатидилинозитолу, антифосфатидилэтаноламину, антифосфатидилглицеролу, фосфатидной кислоте [116].

АФА взаимодействуют с фосфолипидами, что инициирует развитие тромботических процессов и акушерской патологии. Тромботические проявления опосредованы белками-кофакторами. Среди белков-кофакторов важную роль играет  $\beta$ 2-гликопротеин I. Это плазменный белок, аполипопротеин H, способный при связывании с фосфолипидами формировать истинный антиген для антител, и протромбин [116]. С этим связано определение антифосфолипидных антител к  $\beta$ 2GPI и протромбину. В зависимости от того, какой метод исследования применяется для обнаружения антифосфолипидных антител, их часто описывают

как волчаночные антикоагулянты или антикардиолипиновые антитела. В роли белков-кофакторов могут выступать также другие белки и белок-содержащие соединения: протеин С, эндотелиальный рецептор протеина С (Endothelial Protein C Receptor, EPCR), протеин S, тромбомодулин, аннексины, тканевой активатор плазминогена (t-PA), прекалликреин, высоко- и низкомолекулярный кининогены, окисленные липопротеины низкой плотности, коагуляционные факторы XII, X, XI, VII/VIIa, H и C4b компоненты комплемента [116]. В некоторых случаях возможно непосредственное взаимодействие антифосфолипидных антител с фосфолипидами, например, при инфекционном процессе, АФА в этих случаях представлены IgM [116].

Акушерские проявления АФС включают широкий спектр гестационных нарушений: это и потери плода, и преэклампсия, и задержка роста плода, и ПОНРП [7, 100, 101, 117]. Наиболее типичным и ранним клиническим проявлением АФС являются потери плода, патогенез которых хотя и неокончательно ясен, но, очевидно, что связан он с дефектной имплантацией и плацентацией. Осложненное течение беременности у пациенток с АФС ранее объяснялись исключительно нарушением микроциркуляции в результате микротромбирования сосудов плацентарного ложа, что в итоге нарушало маточно-плацентарное кровообращение. Тромботические отложения, участки инфарктов и некрозов, находимые в плацентах прервавшихся беременностей подтверждали эту гипотезу [118]. Тромботическая тенденция присутствует у пациенток с АФС, в ее развитии определенную роль играет индуцированная антифосфолипидными антителами экспрессия тканевого фактора эндотелиальными клетками, активация тромбоцитарного звена гемостаза и подавление естественных антикоагулянтных механизмов. Так, в эксперименте плазма пациентов с АФС способствует формированию протромботического фенотипа, повышая экспрессию тканевого фактора эндотелиоцитами, что может инициировать развитие тромбоза. Но одним только тромбозом невозможно объяснить все эффекты антифосфолипидных антител. Многими исследователями было показано, что патофизиологические механизмы акушерского АФС более сложны и отличаются от АФС сосудистого.



Изучение нетромботических эффектов, которые антифосфолипидные антитела проявляют на ранних этапах беременности [8] расширили представления о патогенетических механизмах акушерских проявлений этого синдрома. Успешное развитие беременности, как известно, во многом зависит от полноценности плацентарного кровотока, основа которого формируется в первые недели гестации, зависит от качества имплантации, трансформации спиральных артерий при инвазии трофобласта и процесса плацентации [113].

Все больше данных за то, что АФС акушерский – это результат преимущественно нетромботических эффектов антифосфолипидных антител. Некоторые из патогенетических механизмов нетромботического влияния антифосфолипидных антител известны. АФА способны связываться с клетками трофобласта, децидуальной ткани и эндотелиоцитами сосудов, что способствует повреждению этих клеток, нарушению их функции, сопровождается активацией системы комплемента и высвобождением провоспалительных цитокинов. Дополнительно усиливает эту реакцию присутствие инфекционного фактора. Нарушение баланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами и активация факторов системы комплемента приводит к увеличению количества в плацентарной ткани воспалительных клеток [8], что является одним из наиболее важных механизмов в патогенезе акушерской патологии. В результате подавляется пролиферация клеток трофобласта, их дифференцировка, индуцируется повреждение митохондрий в клетках синцитиотрофобласта и апоптоз клеток трофобласта, нарушается ангиогенез в эндометрии путем уменьшения количества капилляров, общей длины капиллярной сети и перестройка спиральных артерий. Воспаление трофобласта приводит к плацентиту, отложению фибрина, что в дальнейшем создает риск тромбоза. Все это нарушает трофобластическую инвазии и плацентарный ангиогенез.

Лабораторные критерии АФС включают выявление антител к антифосфолипидам одного из трех типов [119]: волчаночного антикоагулянта, антител к кардиолипину и к  $\beta$ 2-гликопротеину I. Роль других типов АФА в

патогенезе клинических проявлений АФС окончательно не определена, и потому их выявление не входит в диагностические критерии. В то же время исключить их роль в патогенезе акушерской патологии пока не удалось [75, 76, 120], более того, растет число исследований, демонстрирующих, что значительная часть серонегативных пациенток с клиническими проявлениями акушерского АФС являются носителями других антифосфолипидных антител (антифосфатидилсерин /протромбин, антифосфатидилэтанолламин и др.) [76, 120, 121] и акушерский исход у пациенток с некритериальными АФА, получающих стандартную терапию с использованием низких доз аспирина и/или низкомолекулярного гепарина, очень похож на таковой у пациенток с АФС [74, 75, 122, 123]. В связи с чем в нашем исследовании применялись лабораторные тесты определения не только критериальных (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину классов IgG и IgM), но и некритериальных антифосфолипидных антител (включая антитела к анионным поверхностям, в том числе фосфотидилсерину, протромбину: фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу и антитела к белкам: к аннексину V). При оценке результатов учитывалась позитивность по двум и более критериальным АФА: двойная позитивность (double positivity), когда выявлялись ВА с антикардиолипидными антителами или антителами к  $\beta$ 2-гликопротеину I) и тройная позитивность (triple positivity), если присутствовали все три варианта критериальных антител, тип антител, их титр и одновременное выявление более одного вида АФА [85].

АФА достоверно чаще выявлялись при наличии осложненного задержкой роста плода беременности (33,8%), чем в контрольной группе (7,5%), были в высоких и средних титрах. Достоверность различий была значимой как для АФА в целом ( $p = 0,00008$ ), так и для каждого типа и критериальных антител, и некритериальных антител ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе тест на ВА был положителен у 1 (2,5%) пациентки ( $p = 0,00245$ ), титры АФА были низкими, диагностически незначимыми.

Полученные данные демонстрировали более высокий процент присутствия антифосфолипидных антител у пациенток в группе 1 по сравнению с группой 2. Тесты на антифосфолипидные антитела были положительны у 17 (42,5%) беременных с ранней задержкой роста плода и 10 (25,0%) с поздней. Достоверность различия была значимой и составила  $p = 0,04807$ .

В тоже время для каждого типа антител, достоверность различий между группами статистическими методами оценки не подтверждалась ( $p > 0,05$ ), что вероятно, было связано с выборкой. Случаев тройной позитивности выявлено не было. Двойная позитивность по критериальным АФА в средних и высоких титрах определялась у 30,0% пациенток в группе 1 и 12,5% в группе 2,  $p = 0,02687$ .

Процент выявления некртериальных АФА: к аннексину V и фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу в клинически значимых титрах составил 17,5% и 32,5% в группе 1, и 7,5% и 17,5% в группе 2 соответственно. Достоверность различия между группами  $p=0,08948$  и  $p=0,05989$ . Антитела к фосфатидилсерин-протромбину были выявлены у 74,1% АФА положительных беременных с задержкой роста плода. Наиболее частым было сочетание PS-PT с волчаночным антикоагулянтном. Антитела к PS-PT были выявлены у 12 из 13 ВА положительных женщин (92,3%). ВА положительны были 60,0% женщин с PS-PT и 14,3% без PS-PT ( $p=0,00938$ ). PS-PT позитивны были 61,1% беременных с антителами к кардиолипину и 83,3% с иммуноглобулинами к  $\beta 2$ -гликопротеину I. Достоверность разницы в частоте позитивных и PS-PT негативных среди пациенток с АФА была статистически значимой также для IgG к кардиолипину ( $p=0,00029$ ) и IgM к кардиолипину и/или  $\beta 2$ -гликопротеину ( $p=0,03125$ ) [8]. Различия в частоте PS-PT позитивных и PS-PT негативных среди пациенток с антителами к  $\beta 2$ -гликопротеину I (IgG) не была статистически достоверна ( $p=0,16701$ ), и в целом для IgG  $\beta 2$ -гликопротеину и IgM к  $\beta 2$ -гликопротеину I и/или кардиолипину – статистически значимо сочетание с PS-PT было реже [8].

В 1 случае наблюдалась PS-PT позитивность изолировано. В 14 (82,4%) – с двойной позитивностью по критериальным АФА, в 5 (55,5%) – с

монопозитивностью. Присутствие антифосфолипидных антител к фосфатидилсерин-протромбину у пациенток с задержкой роста плода в сочетании с позитивностью и, особенно, с двойной позитивностью по критериальным АФА, вероятно, определяет патогенетические механизмы развития этой акушерской патологии.

В группе 1 высокие титры АФА имели 8 (20,0%) пациенток, средние – 9 (22,5%). В 1 случае у беременной с циркуляцией АФА в средних титрах была выявлена недостаточная активность протеина S. Полученные результаты предполагают наличие патогенетической связи патологии развития и роста плода не просто с фактом циркуляции АФА, а с уровнем циркулирующих антител и их комбинации с другими (генетически определенными или приобретенными) нарушениями в системе гемостаза, потенцирующими эффекты АФА.

Из генетических тромбофилических дефектов мы выявляли наиболее тромбогенные: мутацию фактора V Leiden, полиморфизм гена протромбина G20210A, определяли уровни протеина S, протеина C, антитромбина и гомоцистеина.

В целом среди пациенток с задержкой роста плода было обнаружено 18 случаев (22,5%) тромбофилических дефектов. Шесть пациенток (7,5%) были носителями мутации фактора V Лейдена, в 1 (1,3%) случае гомозиготной, 3 (3,6%) – полиморфизма гена протромбина G20210A. Был один случай сочетания гетерозиготного полиморфизма гена протромбина (1,3%) с лейденской мутацией. У 1 (1,3%) женщин выявлен дефицит антитромбина III, активность которого составила 45%. У 2 (2,5%) имел место дефицит протеина S, у 1 (1,3%) – дефицит протеина C. Вероятно, расширение спектра исследуемых тромботических дефектов гемостаза, увеличило бы долю пациенток, имеющих скрытую тромбофилию. В 5 (6,3%) случаях выявлена гипергомоцистеинемия.

В контрольной группе генетические мутации были выявлены у 2 женщин (5,0%): у 1 (2,5%) была мутация Leiden (гетерозиготная), у второй (2,5%) – гена протромбина G20210A (тоже гетерозиготная). Нарушения активности естественных антикоагулянтов (протеинов C, S, антитромбина III) выявлены не

были. У двух (5,0%) пациенток уровень гомоцистеина в крови превышал рефересные значения, что соответствовало легкой степени гипергомоцистеинемии.

Процент выявления генетических тромбофилических дефектов оказался выше у пациенток с поздней задержкой роста плода (32,5%) в сравнении с группой пациенток с ранними формами ЗРП (10,0%). Достоверность разницы между группами была значимой,  $p=0,04807$ . Из генетических мутаций у 12,5% представительниц 2 группы был выявлен генетический дефект фактора V Leiden (Лейденовская мутация): у 4 (10,0%) – гетерозиготный, у 1 (2,5%) – гомозиготный. Три женщины (7,5%) имели мутацию гена протромбина (полиморфизм G20210A), в одном случае (2,5%) – гомозиготную, в 2 (5,0%) – гетерозиготную, у 3 (7,5%) выявлена недостаточность компонентов системы естественных антикоагулянтов: у 1 (2,5%) был дефицит антитромбина III, у 2 (5,0%) – дефициты протеина C и протеина S соответственно. У 3 (7,5%) пациенток выявлена гипергомоцистеинемия. При сравнении частоты встречаемости каждого из выявленных дефектов (мутации или дефицита фактора) по группам значимых различий не было, кроме мутации FV Leiden, что вероятнее всего связано с выборкой пациенток.

И хотя эти результаты получены на основании анализа сравнительно небольшой группы пациенток, можно предположить, что присутствие тромбофилических дефектов системы гемостаза также способствует неблагоприятному развитию гестационного процесса, а в условиях циркуляции АФА – усугубляет эффекты антифосфолипидных антител.

Отметим, что по опубликованным данным, среди пациентов с антифосфолипидным синдромом присутствие генетических тромбофилических полиморфизмов (в первую очередь мутации V Leiden и протромбина G20210A, то есть генетическая тромбофилия, а также дефициты антитромбина, протеинов C и S, является независимым фактором риска тромбоза и его рецидива [43]. Мутация Лейдена и мутация протромбина G20210A повышают частоту венозных тромбозов у пациентов с АФС. Полученные нами данные предполагают повышение риска не

только тромботических, но и акушерских проявлений у пациенток с генетическими дефектами гемостаза, особенно в сочетании с АФА.

АФА, как отмечалось ранее, ассоциируются с различными акушерскими осложнениями. В первую очередь, с потерями плода, преимущественно на ранних сроках, с преэклампсией и HELLP-синдром, преждевременными родами, недоношенностью и задержкой роста плода. Анализ акушерского анамнеза пациенток исследуемых групп, подтвердил факт высокой частоты гестационной патологии у пациенток с АФА. Осложненное течение гестационного процесса в анамнезе имели 56,8% повторнобеременных пациенток 1 и 2 группы. У 29,5% женщин в анамнезе были потери плода до 12 недель беременности (самопроизвольные прерывания), у 13,6% – на поздних сроках. У 34,1% женщин гестационные осложнения в анамнезе носили сосудистый характер: у 11,4% была преждевременная отслойка плаценты, у 18,2% – преэклампсия (средней степени тяжести и тяжелая), 27,3% – фето-плацентарная недостаточность и ЗРП, было 9,1% случаев антенатальной гибели плода на фоне тяжелого течения преэклампсии или в результате преждевременной отслойки плаценты. У 59,3% повторнородящих роды были оперативными, в 32,1% случаях экстренными, в связи с тяжестью состояния матери и/или плода.

Сравнение акушерского анамнеза по группам показало, что у пациенток с ранней задержкой роста плода потери беременности (более 2 в анамнезе) прерывались чаще до 12 недель, (42,9%), чем в группе 2 (17,4%),  $p=0,03490$ . Обратным было соотношение потерь плода после 12 недель гестации: в первой группе у 9,5%, в группе 2 – у 17,3%,  $p=0,22603$ . Самопроизвольные прерывания беременности в анамнезе на ранних сроках у пациенток исследуемых групп могли быть результатом циркуляции АФА в высоких титрах, что определяло патогенетические механизмы нарушения развития предыдущих беременностей и их прерывания.

Нетромбогенные эффекты АФА как ключевые механизмы патогенеза акушерской патологии включают нарушение ангиогенеза [124]. Ангиогенез является ключевым процессом в развитии сосудистой системы плаценты,

регулируемый факторами роста сосудов и их ингибиторами. Один из белков семейства факторов роста эндотелия сосудов, обладающий выраженным ангиогенным потенциалом – плацентарный фактор роста – вырабатывается трофобластом. Плацентарный фактор роста (ПФР, PlGF, Placental growth factor) и растворимая форма рецептора сосудисто-эндотелиального фактора роста [7], являющаяся ингибитором сосудисто-эндотелиального фактора роста и плацентарного фактора роста [7] (s-Flt, Soluble fms-like tyrosine kinase-1) – известная как антиангиогенный фактор, и их соотношение коррелируют с риском сосудистых осложнений гестационного периода, клинически манифестирующих развитием преэклампсии. Тяжелая преэклампсия, особенно с ранним началом, характеризуется множественными осложнениями и связана с высоким риском задержки роста плода.

Поскольку задержка роста плода рассматривается как клиническое проявление нарушения функции плаценты (трофической, эндокринной, метаболической и прочих), обусловленное ее морфологическими и функциональными изменениями, а дисбаланс проангиогенных (ПФР) и антиангиогенных факторов (s-Flt) факторов роста является отражением нарушения роста, развития и функционирования плаценты, определяющее развитие осложненного течения беременности, в первую очередь преэклампсией, интерес представляла оценка связи между уровнем плацентарного фактора роста PlGF, антиангиогенным фактором s-Flt и антифосфолипидными антителами у пациенток с ранней и поздней задержкой роста плода.

Значения плацентарного фактора роста были ниже референсных значений, соответствующим сроку гестации в 2 и более раза у 90,0% беременных с ЗРП ( $p < 0,05$ ). Средние значения составили  $146 \pm 9,3$  пг/мл у пациенток с ЗРП, диагностированной до 28 нед.,  $176 \pm 11,4$  пг/мл при ЗРП в 29-32 нед. и  $125,7 \pm 16,1$  пг/мл – в 33-36 нед. Уровень sFlt-1 у пациенток с задержкой роста плода превысил средние нормативные значения в 4,5 раза ( $p < 0,05$ ), составив в среднем  $8,693 \pm 0,67$  нг/мл до 28 нед.,  $9,8 \pm 0,43$  нг/мл в 29-32 нед.,  $10,7 \pm 0,76$  нг/мл в 33-36 нед. Наиболее значимыми были отклонения показателей у пациенток с ЗРП в случаях, когда это

осложнение беременности развивалось на фоне преэклампсии. У всех пациенток с задержкой роста плода в условиях преэклампсии значение соотношения sFlt-1/PlGF превышало 85 при развитии преэклампсии до 32 недели гестации и 110 при поздних формах преэклампсии. Отмечена связь между высокими значениями соотношения, степенью тяжести преэклампсии и задержки роста плода. Высокие значения sFlt-1/PlGF (кратно превышающие подтверждающие преэклампсию) имели 34 (42,5%) беременных с задержкой роста плода, из которых у 32 (64,0%) задержка роста плода была на фоне преэклампсии и у 2 (6,7%) с ЗРП без преэклампсии ( $p < 0,001$ ).

Для оценки взаимосвязи между маркерами риска преэклампсии (уровнем плацентарного фактора роста PlGF, антиангиогенным фактором s-Flt) и антифосфолипидными антителами у пациенток с ранней и поздней задержкой роста плода, были использованы статистические методы сравнения совокупностей по качественным признакам, включая расчеты отношения шансов, коэффициентов ассоциации, коэффициента контингенции, хи-квадрата и коэффициента корреляции Спирмена. Полученные данные позволяют заключить, что присутствие антифосфолипидных антител повышают шансы выявления дисбаланса проангиогенных и антиангиогенных факторов (сниженного ПФР и повышенного sFlt-1 у беременных с задержкой роста плода, ОШ = 1,9 (95% ДИ (0,367 - 9,857)). Для ранней задержки роста плода АФА в большей степени связаны с дисбалансом ангиогенных и антиангиогенных факторов: ОШ = 2,4 (95% ДИ 0,227 - 25,336), в сравнении с поздней задержкой роста плода ОШ = 1,4 (95% ДИ 0,136 - 14,072). Но выявленная связь между изучаемыми факторами статистически недостоверна ( $p > 0,05$ ). Точный критерий Фишера (двусторонний) составил 0,71043; для ранней задержки роста плода – 0,62350, для поздней задержки роста – 1,0000 ( $p > 0,05$ ). Сила связи между исследуемыми факторами для пациенток с ранней задержкой роста оказалась слабая, в целом по группе и для беременных с поздней ЗРП – незначительная, коэффициент сопряженности Пирсона (C) составил 0,117; 0,086 и 0,044 соответственно.



Присутствие антифосфолипидных антител повышает вероятность задержки роста плода ( $p < 0,05$ ), но проангиогенные и антиангиогенные факторы являются в первую очередь предиктором развития преэклампсии, а не задержки роста плода.

Важное место в проведенном исследовании уделялось исследованию параметров системы гемостаза. Выявленные отклонения показателей гемостазиограммы позволили оценить необходимость и обоснованность включения препаратов антикоагулянтов и антиагрегантов в патогенетически обоснованную профилактику повторного развития задержки роста плода и осложненного течения гестационного процесса в рамках подготовки пациенток к беременности и последующего ее ведения.

Применение аспирина в малых дозах и гепарина (низкомолекулярного или нефракционированного), является основным методом профилактики гестационных осложнений у пациенток с циркуляцией АФА в акушерско-гинекологической практике [125]. По данным анализа 5 исследований с участием 1295 женщин, в результате совместного применения гепарина и аспирина риск потери беременности снижался (RR 0,48, 95% ДИ 0,32 – 0,71), число живорождений возрастало (RR 1,27, 95% ДИ 1,09 - 1,49). При сравнении использования НМГ плюс аспирин и только аспирина общий RR живорождения составил 1,20 (95% ДИ 1,04 - 1,38, 3 исследования, 1155 женщин). Для НФГ – RR живорождения составил 1,74 (95% ДИ 1,28 - 2,35, 2 исследования, 140 женщин) [126]. Ни в одном из исследований не отмечено развития у женщины, получавшей гепарин плюс аспирин или только аспирин, вызванной гепарином тромбоцитопении, аллергических реакций или венозной или артериальной тромбоэмболии, а у ребенка – врожденных пороков развития [126].

Профилактика тромботических и акушерских осложнений у пациенток с генетическими тромбофилиями также предполагает коррекцию функции системы гемостаза применением препаратов антикоагулянтной и антиагрегантной терапии. Использование указанных препаратов, согласно опубликованным данным ряда исследователей, позволяет профилактировать потери плода и развитие тяжелой акушерской патологии у пациенток с АФС и генетической тромбофилией при

условии начала профилактики с предгравидарного периода или ранних сроков беременности. Позднее включение (после завершения этапа плацентации, обеспечивающего благоприятное развитие гестационного процесса) в комплекс лечебно-профилактических мероприятий противотромботических препаратов не во всех случаях обеспечивает прогрессирование беременности без осложнений, хотя способствует нормализации кровообращения и параметров гемостаза.

Учитывая известные патогенетические механизмы развития гестационных осложнений и возможность обеспечения полноценной nidации плодного яйца и плацентации у пациенток с генетической тромбофилией и АФС применением антикоагулянтов и антиагрегантов, мы исследовали эффективность профилактического применения низкомолекулярного гепарина и малых доз аспирина для предупреждения повторного развития ранней и поздней задержки роста плода и других осложнений беременности у пациенток с АФС, генетически обусловленной тромбофилией и задержкой роста плода в анамнезе.

Указанные препараты применялись в нашем исследовании как базовые при подготовке к беременности и при последующем ведении 32 пациенток с задержкой роста плода в анамнезе (группа 3). В нее были включены планировавшие рождение ребенка женщины из групп 1 и 2. Условием включения пациенток в группу 3 было выявление АФА и/или генетических тромбофилических полиморфизмов до наступления беременности при ее планировании или на ранних сроках гестации. Для оценки результатов применялись клинические критерии: учитывалось развитие любых гестационных осложнений, повторной задержки роста плода и неблагоприятные исходы; лабораторные: характер динамики исследуемых показателей; инструментальные: параметры ультразвуковой фетометрии, доплерографии, кардиотокографии, др. Сравнивались с соответствующими данными, полученными при ведении пациенток с задержкой роста плода и тромбофилией (АФА и/или генетическая тромбофилия/дефекты антикоагулянтов) групп 1 и 2 (группа сравнения) и контрольной группы (40 пациенток с неосложненным течением беременности).

Применение аспирина начиналось в фертильном цикле в дозе 150 мг. Препарат применялся в течение всего периода гестации, отменялся в 36–37 недель. Показанием для назначения аспирина как антиагреганта было положительный тест на АФА и повышение агрегационной активности тромбоцитов по данным гемостазиограммы. После подтверждения беременности и ее маточной локализации при условии отсутствия признаков угрозы прерывания начиналось применение низкомолекулярного гепарина. Режим дозирования НМГ зависел от веса беременной и значений показателей гемостазиограммы, доза корректировалась динамикой анти-Ха активности. НМГ далее составлял о базовую терапию на протяжении всего гестационного срока, с прерыванием при появлении признаков начала родовой деятельности или за 24 часа, когда планировалось оперативные роды, с последующим возобновлением применения через 8–12 ч после родоразрешения.

Дополнительно, в рамках подготовки к беременности и на ее протяжении пациентки получали препараты витаминов (с фолиевой кислотой в дозе не меньше 1 мг в сутки, витамина Е 400 МЕ), антиоксидантов (микродигрин) и полиненасыщенных жирных кислот (омега-3). Пациентке с гипергомоцистеинемией дополнительно были назначены витамины группы В (В6 и В12) внутримышечно в течение месяца с последующим переходом на таблетированную форму. Всем пациенткам с АФА назначался утрожестан вагинально (доза составляла от 200 мг) на ночь. Применение препаратов прогестерона при АФС имеет особое значение, поскольку антифосфолипидные антитела обладают анти-ХГЧ-эффектом – подавляют продукцию хорионического гонадотропина, что влечет за собой вторичное снижение концентрации прогестерона.

Эффективность и безопасность проводимой терапии контролировалась клинико-инструментальными и лабораторными методами. Повторное гемостазиологическое исследование проводилось через 2 недели после начала применения препаратов. В случаях недостаточной динамики снижения агрегации тромбоцитов со 2 триместра к проводимой терапии добавлялся дипиридамо́л (у

21,9% беременных). Далее гемостазиологическое исследование с оценкой основных параметров гемостаза проводилось 1 раз в месяц. Исследования включали определение агрегационной активности тромбоцитов, функции протеина С, уровней маркеров тромбофилии и гомоцистеина.

Раннее начало патогенетической профилактики с применением противотромботических препаратов (с фертильного цикла и ранних сроков гестации) в большинстве случаев позволило нормализовать измененные параметры системы гемостаза и поддерживать их в пределах референсных значений, корректируя дозу НМГ по мере прогрессирования беременности. Важно отметить, что уровень антифосфолипидных антител у пациенток с высокими и средними титрами на фоне проводимой терапии, оцениваемые в динамике снижались незначительно (к кардиолипину и  $\beta$ 2-гликопротеину в среднем на 5% и 7% соответственно) [8,127,128].

Повторно задержка роста плода, несмотря на проводимую профилактическую терапию, была диагностирована у 7 (21,9%) беременных наблюдаемой группы. У 2 (6,3%) пациенток признаки недостаточности плацентарного кровотока и задержки роста плода были выявлены при ультразвуковом исследовании в 20 и 22 недели соответственно. Одна из пациенток с хроническим пиелонефритом в анамнезе имела протеинурию (до 0,66 г/л) и повышенное артериальное давление (145/90 мм рт.ст.). У второй беременной по УЗИ определялись множественные пороки развития плода, был диагностирован синдром Дауна. У 3 (9,4%) пациенток признаки умеренной задержки роста плода были выявлены в 30-32 недели, у 2 (6,3%) – после 34 недели беременности. Высокие уровни АФА у этих женщин позволили предполагать их роль в развитии или других факторов риска у пациенток 3 группы гестационный период осложнился угрозой прерывания (28,1%), преэклампсией (9,4%), нарушением маточно-плацентарного кровотока с повторным развитием задержки роста (21,9%) и антенатальной гибелью плода (3,1%).

Многokратно описано, что носительство АФА может наблюдаться у клинически здоровых людей, то есть не имеющих тромботические проявления антифосфолипидного синдрома [129, 130, 131]. В таких случаях АФА обычно выявляются в низких титрах, и их появление может быть следствием инфекционной патологии, онкологического процесса, либо приёма некоторых лекарственных препаратов [132]. Напротив, у пациентов с клиническими проявлениями антифосфолипидного синдрома, который манифестирует тромбозами или акушерской патологией, антитела присутствуют, как правило, в высоких титрах.

Отсутствие значимого снижения титра антител на фоне применения антикоагулянтов предполагает, что эффекты АФА реализуются не только через коагулопатические механизмы, а патогенез акушерской патологии, инициируемый АФА более сложный, чем предполагалось ранее. Существует мнение, что успешное развитие беременности определяется балансом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, которые выделяются лимфоцитами (Т-хелперами 1 и 2 типов (Th1 и Th2)), эндотелиальными клетками и моноцитами, участвующими в гестационном процессе. Высвобождение провоспалительных цитокинов и хемокинов в эндотелиальных клетках и моноцитах стимулируется на уровне мРНК комплексом тканевого фактора с фактором VIIa через протеазно-активированные рецепторы (PARs). Эти реакции усилены в условиях циркуляции АФА. Провоспалительные цитокины инициируют развитие местной воспалительной реакции, которая патогенетически определяет развитие мальформации формирующейся плаценты и как результат в последующем потерю плода. Указанные механизмы определяют, по-видимому, одно из важнейших патогенетических звеньев механизма развития рецидивирующих потерь плода, связанных с антифосфолипидными антителами.

Механизмы иммунного тромбоза и воспаления тесно связаны с тромботическими явлениями при АФС [114]. Активация свертывания крови в ответ на воспаление была отмечена патологами еще 150 лет назад. Но потребовалось больше столетия для выявления некоторых из молекулярных механизмов

взаимодействия системы гемостаза с участниками воспалительной реакции. Активацию коагуляционных механизмов и иммунных реакций в условиях воспаления может реализовать система комплемента [133].

Эта каскадная система протеолитических ферментов представляет собой эволюционно древний защитный механизм защиты организма от чужеродных агентов. Система комплемента является важным компонентом врождённого и приобретённого иммунитета с тремя основными путями активации: классическим, альтернативным и лектиновым. Запуск классического пути комплемента требует предшествующей опсонизации чужеродной клетки антителами, для альтернативного и лектинового пути опсонизация не нужна. Конечные стадии всех вариантов путей активации системы комплемента ведут к образованию мембраноатакующего комплекса, нарушающего целостность мембраны клетки, что приводит к разрушению клетки. Неконтролируемая и чрезмерная активность факторов системы комплемента в зоне имплантации ведет к избыточному отложению фибрина на клетках трофобласта в рамках воспалительной реакции, что нарушает нормальное развитие плаценты и может привести к гибели плода [134].

Активация системы комплемента может запускаться антифосфолипидными антителами. C3 и C5 компоненты системы комплемента являются ключевыми участниками АФА-опосредованного повреждения плаценты, ограничения роста плода и прерывания беременности. Предположение, что ингибирование компонентов системы комплемента может способствовать прогрессированию и нормальному развитию беременности, было подтверждено в эксперименте на животных. Беременным мышам вводился внутривенно IgG от пациентов с АФС, что приводило к резорбции плода или замедлению его роста. Эксперимент неоднократно был повторен на линии мышей с дефицитом фактора C3 комплемента. При введении АФА (IgG) мышам, имеющим недостаточность по C3, резорбции плода не наблюдалось. То есть дефицит фактора C3 системы комплемента протектировал потерю беременности, индуцированной антифосфолипидными антителами [135].

Позднее Girardi было продемонстрировано, что потерю плода и задержку роста, связанные с АФА, предотвращает также введение моноклональных антител против компонента C5a системы комплемента [134]. Последующие исследования показали, что  $\beta$ -2-гликопротеин I способен контролировать активность системы комплемента. Известно, что с  $\beta$ 2GPI происходят конформационные изменения, структура изменяется от круговой к развернутой, которая может связывать C3 компонент и вызывать в последующем его деградацию. Через деградацию C3/C3b компонентов системы,  $\beta$ -2-гликопротеин I подавляет реакции системы комплемента. В присутствии антител к  $\beta$ 2GPI, подавление активности системы комплемента не происходит, генерируется образование активных компонентов C5a и C5b и запускается формирование мембрано-атакующего комплекса. Понимание этих механизмов сформировало представление, что если блокировать активацию системы комплемента, можно предотвратить АФА-ассоциированные прерывания беременности [136].

Имеющиеся данные о влиянии АФА на систему комплемента подтверждают наличие воспалительной реакции при антифосфолипидном синдроме несмотря на то, что явные признаки воспаления у этих пациентов отсутствуют [137].

Молекулярные механизмы участия антифосфолипидных антител (анти-  $\beta$ -гликопротеин-1) в повреждении трофобласта и развитии воспалительной реакции представлены на Рисунке 14. Связывание АФА с  $\beta$ 2-гликопротеином-1 на трофобласте способствует формированию антиангиогенного профиля, снижает пролиферацию и миграцию клеток за счет белка 8, связанного с рецептором липопротеинов низкой плотности (LRP8) (часть а), запускает секрецию воспалительных цитокинов и хемокинов путем активации Toll-подобного рецептора (TLR) и воспалительного пути (часть б), а также активируют комплемент на поверхности клетки, что приводит к активации нейтрофилов и моноцитов с высвобождением активных форм кислорода (ROS), фактора некроза опухоли (TNF), антиангиогенных факторов (рецептор растворимого фактора роста сосудов (sVEGFR) и тканевого фактора (TF) (часть с) [7, 113, 138].

Таким образом, антифосфолипидные антитела могут приводить к нарушению про- и антиангиогенного баланса, гипоксии и оксидативному стрессу, воспалению, которые реализуются через различные механизмы, многие из которых, возможно, еще неизвестны. Важное значение имеет активация коагуляционных протеинов, которые также могут влиять на ангиогенный баланс, провоспалительный статус и вызывать дисфункцию эндотелия как через тромбообразование, так и через несвязанные с внутрисосудистым свертыванием механизмы [112].

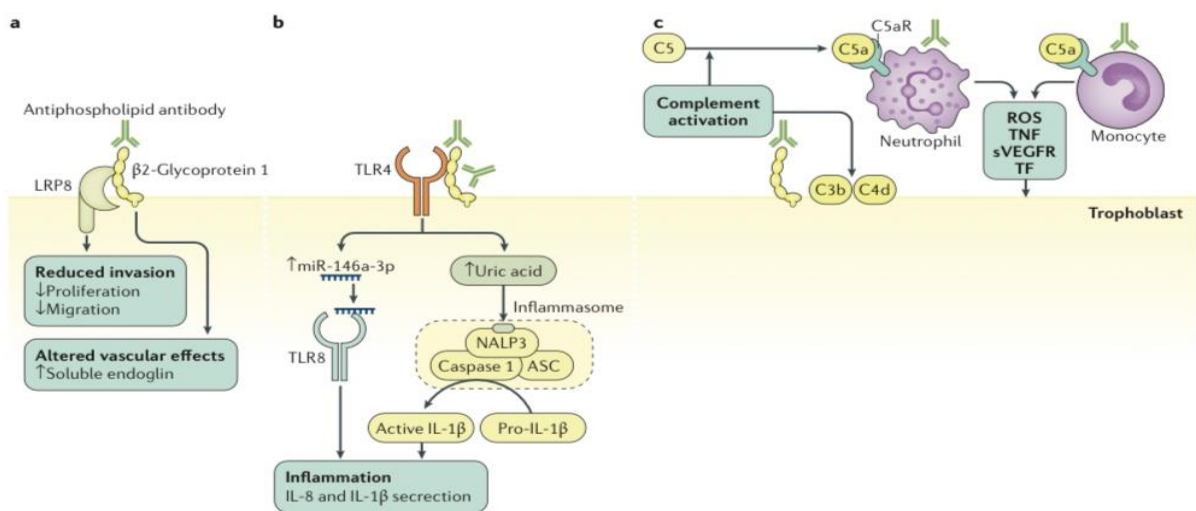


Рисунок 14 – Механизмы влияния антифосфолипидных антител на трофобласт [108]

*Примечание: ASC – спек-подобный белок, связанный с апоптозом, содержащий CARD (известный также как PYCARD); c5aR – хемотаксический рецептор анафилатоксина C5a; miRNA – микроРНК; белок 3, содержащий домены NALP3, NACHT, LRR и PYD (также известный как NLRP3)*

Применение аспирина и низкомолекулярного гепарина, входящих в стандарт оказания медицинской помощи пациентам с акушерским АФС, решает вопросы вторичной профилактики в группах риска. Рекомендации применения аспирина и его комбинации с гепарином у женщин с АФС основаны на результатах рандомизированных контролируемых исследований [115].

Механизм действия аспирина связан с блокированием циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1). Этот фермент участвует в синтезе важнейшего стимулятора агрегации



тромбоцитов – тромбоксана-А<sub>2</sub>. Но кроме антиагрегантного эффекта, направленного на тромбоциты, у препарата существует антитромбиновая, фибринолитическая и противовоспалительная активности [139]. Низкие дозы аспирина повышают синтез ИЛ-3 – важного гуморального фактора роста и развития плаценты [115]. Низкомолекулярные гепарины реализуют противотромботическую активность в 30% через антиромбин и в 70% – через влияние на сосудистый эндотелий, способствуя высвобождению эндотелиоцитами TFPI и антиагрегантных субстанций, среди которых хорошо известен простациклин. Взаимодействием с гепарин-кофактором II, НМГ способен ингибировать активность лейкоцитов, активировать фибринолиз и модулировать активность эндотелиоцитов. Со способностью НМГ ингибировать взаимодействие лейкоцитов с эндотелиальными клетками и подавлением экспрессии ФНО-а и TF на эндотелии (антицитокиновый эффект), связана противовоспалительная активность НМГ [83,115].

Низкомолекулярные гепарины существенно выигрывают над нефракционированным гепарином, поскольку имеют менее выраженный эффект на инактивацию тромбина благодаря небольшому размеру молекулы, но сохраняют при этом способность эффективно инактивировать фактор Ха; для НМГ характерно меньшее связывание с белками плазмы, что позволяет более точно прогнозировать его антикоагулянтный действие; а больший период полувыведения пролонгирует эффект, что уменьшает необходимость частого введения препарата; отсутствие влияния на тромбоциты и PF4 снижает риск иммунной тромбоцитопении; отметим также незначимое связывание с остеобластами, что снижает риск остеопороза [4, 110]. С внедрением в клиническую практику НМГ практически ушла проблема контроля риска геморрагических осложнений при применении гепаринов и расширило их использование.

Эндотелиопротективные свойства НМГ и его влияние на активность воспалительного процесса находят патогенетическое применение при патологических процессах, механизмы развития которых включают дисфункцию эндотелия, воспалительный компонент и ассоциированные с ними

гиперкоагуляцию, характерные и для пациентов с АФС [110]. Имеются также сообщения о влиянии гепарина и аспирина на процессы апоптоза, происходящие в трофобласте, что может определять возможность применения этих препаратов для профилактики гестационных осложнений [82, 110].

Эффективной проводимая профилактика акушерских осложнений и повторного развития задержки роста плода была у 78,1% пациенток 3 группы. Использование низкомолекулярного гепарина у пациенток с генетическими дефектами системы гемостаза (5 пациенток) позволило профилактировать развитие задержки роста плода. Применение антикоагулянтов у пациенток с циркуляцией АФА в большинстве случаев способствовало нормализации параметров гемостазиограммы и благоприятному развитию гестационного периода.

В 21,9% проводимая тактика использования стандартного терапевтического режима аспирин + НМГ не была эффективной, что было расценено как случаи «рефрактерного акушерского АФС». По данным литературы, несмотря на описанную высокую эффективность низкомолекулярных гепаринов в профилактике тромботических и акушерских проявлений АФС, благодаря их противотромботической и противовоспалительной активности, около 20–30% пациентов демонстрирует повторное развитие акушерских осложнений на фоне такой профилактической терапии, что ставит вопрос о поиске альтернативных методов лечения. К таким методам, применяемым сегодня в случаях рефрактерного акушерского АФС, относят плазмаферез, терапию иммуноглобулинами, стероидами, статинами, гидроксихлорохином [139,141], антикомплементарными препаратами и др. В разработке новые патогенетически обоснованные методы терапии [142,143].

У НМГ не выражено влияние на систему комплемента, что может определять развитие случаев рефрактерного к терапии НМГ АФС. Это следует учитывать при подборе дополнительной терапии пациенток группы риска.

В целом по результатам исследования назначение терапии, включающей низкомолекулярный гепарин, антиагреганты, антиоксиданты и витамины в фертильном цикле и с ранних сроков беременности у пациенток с задержкой роста

плода в анамнезе при наличии у них АФА и генетической тромбофилии позволяет улучшить течение гестационного процесса и перинатальные исходы, и в высоком проценте (78,1%) случаев профилактировать развитие тяжелых гестационных осложнений и неблагоприятных акушерских исходов.

## ВЫВОДЫ

1. Определение антифосфолипидных антител и генетической тромбофилии у пациенток с задержкой роста плода патогенетически оправдано для обоснования профилактики с использованием низкомолекулярного гепарина и низких доз аспирина в последующую беременность.
2. Антифосфолипидные антитела и генетические формы тромбофилии выявлены у 48,8% пациенток с задержкой роста плода: у 42,5% с ранней задержкой роста плода и у 52,5% с поздней задержкой роста плода.
3. Критериальные антифосфолипидные антитела обнаружены у 42,5% беременных с ранней задержкой роста и у 25,0% с поздней задержкой роста, ( $p=0,04807$ ). Волчаночный антикоагулянт – у 20,0% и 12,5% ( $p=0,18179$ ); антитела к кардиолипину IgG – у 30,0% и 15,0% ( $p=0,05325$ ); антитела к  $\beta 2$ -гликопротеину I IgG – у 20,0% и 10,0% ( $p=0,10483$ ), антитела к кардиолипину и/или  $\beta 2$ -гликопротеину I IgM – у 17,5% и 10,0% ( $p=0,16511$ ). Случаи двойной позитивности составили 30,0% и 12,5% ( $p=0,02687$ ), одинарной позитивности – 10,0% и 12,5% ( $p=0,36211$ ), соответственно.
4. Некритериальные антифосфолипидные антитела (антитела к аннексину V и фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу) в клинически значимых титрах обнаружены у 17,5% и 32,5% пациенток с ранней задержкой роста и у 7,5% и 17,5% с поздней задержкой роста ( $p=0,08948$  и  $p=0,05989$ ), соответственно. Положительный тест на антитела к фосфатидилсерин-протромбину (PS-PT) имели 74,1% беременных с задержкой роста плода и антифосфолипидными антителами, 92,3% – с волчаночным антикоагулянтом ( $p=0,00938$ ).
5. Отношение проангиогенных и антиангиогенных факторов (sFlt-1/PlGF) являются предикторами развития преэклампсии, но не задержки роста плода.
6. Применение низкомолекулярного гепарина и низких доз аспирина с фертильного цикла и ранних сроков беременности у пациенток с задержкой роста плода в анамнезе, антифосфолипидными антителами и генетической

тромбофилией предотвращает развитие повторной задержки роста плода в 78,1% случаев.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Акушерское обследование пациенток с задержкой роста плода в анамнезе должно включать скрининг на антифосфолипидные антитела и генетические тромбофилические полиморфизмы, что патогенетически оправдано для обоснования профилактики с использованием низкомолекулярного гепарина и малых доз аспирина в последующую беременность.
2. Для оценки риска задержки роста плода необходимо определять как критериальные, так и некритериальные антифосфолипидные антитела.
3. У пациенток с задержкой роста плода в анамнезе и антифосфолипидными антителами показано определение отношения проангиогенных и антиангиогенных факторов (sFlt-1/PlGF) с целью прогнозирования риска преэклампсии. Связь между дисбалансом проангиогенных и антиангиогенных факторов и антифосфолипидными антителами у пациенток с задержкой роста плода статистически недостоверна ( $p > 0,05$ ), что не позволяет использовать их для прогнозирования риска задержки роста плода.
4. У пациенток с задержкой роста плода в анамнезе и антифосфолипидными антителами показано проведение противотромботической терапии применением профилактических доз низкомолекулярного гепарина в сочетании с малыми дозами (150 мг) аспирина.
5. В рефрактерных случаях у пациенток с антифосфолипидным синдромом (высокими титрами антифосфолипидных антител, двойной или тройной позитивностью по антифосфолипидным антителам) оправдана дополнительная терапия (иммуноглобулины, гидроксихлорохин, стероиды, статины, плазмаферез и др.).

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГП – антенатальная гибель плода

АДФ – аденозиндифосфат

АКА, аКЛ – антикардиолипидные антитела

АТ-III – антитромбин III

АФА – антифосфолипидные антитела

АФС – антифосфолипидный синдром

аФС/ПТ – антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбину

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БПР – бипаритальный размер головы плода

ВА – волчаночный антикоагулянт

ВДМ – высота дна матки

ГКБ – городская клиническая больница

ДБ – длины бедренной кости

ЗРП – задержка роста плода

ИППП – инфекции, передающиеся половым путем

ИТП – индекс тромбодинамического потенциала

ИФА – иммуноферментный анализ

ИФР-1, ИФР-2 – инсулиноподобный фактор роста 1, 2

КТГ – кардиотограф

МВК – максимальный вертикальный карман

НМГ – низкомолекулярный гепарин

ОГ – окружность головы

ОЖ – окружность живота

ПИ – пульсационный индекс

ПМП – предполагаемая масса плода

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

ПТВ – протромбиновое время

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЭ – преэклампсия

УЗИ – ультразвуковое исследование

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

ФПН – фето-плацентарная недостаточность

ХВЗП – хронические воспалительные заболевания придатков

ЦПО – церебро-плацентарное отношение

ШМ – шейка матки

ЭКГ – электрокардиография

АТ III – антитромбин III

FV Leiden – мутация фактора V Лейден

HIF-1 $\alpha$  – фактор, индуцируемого гипоксией 1-альфа

IgG/IgM – иммуноглобулины G и M

MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза

NETs – нейтрофильные внеклеточные ловушки

PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1-го типа

PlGF - плацентарный фактор роста

Pr C – протеин C

Pr G20210A – мутация протробина

Pr S – протеин S

PS-PT – фосфатидилсерин-протромбиновый комплекс

s-Flt (Soluble fms-like tyrosine kinase-1) – растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1 или антиангиогенный фактор

TF – тканевой фактор

TNF – фактора некроза опухоли

ПФР, PlGF (placental growth factor) – плацентарный фактор роста

VEGF (vascular endothelial growth factor) – сосудистый эндотелиальный фактор роста

$\beta$ 2-ГП –  $\beta$ 2-гликопротеин



**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Синдром задержки роста плода: нерешенные вопросы стратификации рисков, ранней диагностики и акушерской тактики / Н.М. Подзолкова, Ю.В. Денисова, М.Ю. Скворцова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20. – № 5. – С. 76-86.
2. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure / S.J. Gordijn, I.M. Beune, B. [et al.] // Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. – 2016. – Vol. 48. – № 3. – P. 333-339.
3. Fetal growth restriction: current diagnostic criteria, management of pregnancy and labor / M.A. Kurtser, L.G. Sichinava, D.I. Shishkina [et al.] // Gynecology, Obstetrics and Perinatology. – 2023. – Vol. 22. – № 1. – P. 5-11.
4. Клинические рекомендации. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода) / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2022. – 76 с.
5. Audette, M.C. Screening for fetal growth restriction and placental insufficiency / M.C. Audette, J.C. Kingdom // Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. – 2018. – Vol. 23. – № 2. – P. 119-125.
6. Outcomes in patients with early-onset fetal growth restriction without fetal or genetic anomalies / S. Gupta, M. Naert, J. Lam-Rachlin [et al.] // Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. – 2019. – Vol. 32. – № 16. – P. 2662-2666.
7. Тромбофилии в патогенезе задержки роста плода / Э.А. Оруджова, Н.В. Самбурова, Е.В. Аничкова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2021. – Т. 15. – № 2. – С. 189–200.
8. Оруджова, Е.А. Антифосфолипидные антитела, генетическая тромбофилия и задержка роста плода / Э.А. Оруджова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2021. – Т. 15. – № 6. – С. 695-704.
9. Зарудская, О.М. Роль наследственной тромбофилии в развитии хронической фето-плацентарной недостаточности и синдрома внутриутробной задержки роста

плода / О.М. Зарудская, М.И. Чурносков // Научные Ведомости Белгородского Государственного Университета. – 2012. – Т. 10. – № 129. – С. 132-136.

10. Does low-molecular-weight heparin influence fetal growth or uterine and umbilical arterial Doppler in women with a history of early-onset uteroplacental insufficiency and an inheritable thrombophilia? Secondary randomised controlled trial results / C. Abheiden, M.E. Van Hoorn, W.M.Hague [et al.] // BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology. – 2016. – Vol. 5. – № 123. – P. 797–805.

11. The association of thrombophilia with fetal growth restriction / A. Jamal, S. Hantoshzadeh, H. Hekmat, S. Abbasi // Archives of Iranian Medicine. – 2010. – Vol. 6. – № 13. – P. 482–485.

12. Predictive factors for intrauterine growth restriction / A.R. Albu, A.F. Anca, V. V. Horhoianu, I.A. Horhoianu // Journal of Medicine and Life Science. – 2014. – Vol. 7. – № 2. – P. 165-71.

13. Zervixdilatation und K rettage w hrend eines prim ren Kaiserschnitts – eine retrospektive Analyse / S. Berlit, J. Nickol, C. Weiss [et al.] // Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie. – 2013. – Vol. 217. – № 01.

14. The World Health Organization fetal growth charts: concept, findings, interpretation, and application / T. Kiserud, A. Benachi, K. Hecher. [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2018. – Vol. 218. – № 2. – P. 619-629.

15. Parker, S.E. Epidemiology of ischemic placental disease: a focus on preterm gestations / S.E. Parker, M.M. Werler // Seminars in Perinatology. – 2014. – Vol. 38. – № 3. – P. 133-138.

16. Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review / T.A. Levine, R.E. Grunau, F.M. McAuliffe [et al.] // Pediatrics. – 2015. – Vol. 135. – № 1. – P. 126-141.

17. Guerby, P. Early Detection and Prevention of Intrauterine Growth Restriction and Its Consequences / P. Guerby, E. Bujold // JAMA Pediatr. – 2020. – Vol. 174. – № 8. – P. 749-750.

18. Особенности течения неонатального периода у недоношенных новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития / Т.С. Горбань,

М.В. Дегтярева, О.А. Бобак // Вопросы практической педиатрии. – 2011. – Т. 6. – № 6. – С. 8-13.

19. Клиническое значение приобретенных и наследственных форм тромбофилий в патогенезе синдрома задержки роста плода / А.Н. Стрижаков, А.Д. Макацария, Е.В. Тимохина [и др.] // Вопросы Гинекологии, Акушерства И Перинатологии. – 2009. – Т. 8. – № 2.

20. LMWH in the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction in women without thrombophilia. A systematic review and meta-analysis / S.A. Mastrolia, L. Novack, J. Thachil [et al.] // Thrombosis and Haemostasis. – 2016. – Vol. 116. – № 5. – P. 868–878.

21. Ndour, D.D. Intrauterine Growth Retardation, Fetal Growth Restriction: Impact on Brain Development / D.D. Ndour, O. Gassama // European Journal of Pediatrics. – 2019. – № 1. – P. 810–819.

22. Birth weight percentile and the risk of term perinatal death / A.A. Moraitis, A.M. Wood, M. Fleming, G.C.S. Smith // Obstetrics & Gynecology. – 2014. – Vol.124. – № 2. – P. 274-83.

23. Human fetal growth is constrained below optimal for perinatal survival / B. Vasak, S.V. Koenen, M.P.H. Koster [et al.] // Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. – 2015. – Vol. 45. – № 2. – P. 162-167.

24. Are fetuses that fail to achieve their growth potential at increased risk of intrapartum compromise? / T. Prior, G. Paramasivam, P. Bennett, S. Kumar // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2015. – Vol. 46. – № 4. – P. 460-464.

25. H. Sherrell, L. Dunn, V. Clifton, S. Kumar Systematic review of maternal Placental Growth Factor levels in late pregnancy as a predictor of adverse intrapartum and perinatal outcomes / H. Sherrell, L. Dunn, V. Clifton, S. Kumar // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2018. – Vol. 225.– P. 26-34.

26. Position Statement: Detection and Management of Fetal Growth Restriction in Singleton Pregnancies. In Perinat Soc Aust new Zealand / G. Gardener, M. Weller, E. Wallace [et al.] // Stillbirth Cent Res Excell. – 2018.

27. Gestation Network Growth Charts: сайт. - URL: [https://www.gestation.net/fetal\\_growth/download\\_grow.htm](https://www.gestation.net/fetal_growth/download_grow.htm) (дата обращения: 26.06.2021).
28. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction / C.C. Lees, T. Stampalija, A. Baschat [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2020. – Vol. 56. – № 2. – P. 298-312.
29. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth / L.J. Salomon, Z. Alfirevic, F. Da Silva Costa [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2019. – Vol. 53. – № 6. – P. 715-23.
30. Ndour, D. D. Intrauterine growth retardation, fetal growth restriction: impact on brain development / D. D. Ndour, O. Gassama // *Ec Paediatrics*. – 2019. – Vol. 8. – № 9. – p. 810-9.
31. Diagnostic performance of third-trimester ultrasound for the prediction of late-onset fetal growth restriction: a systematic review and meta-analysis / J. Caradeux, R.J. Martinez-Portilla, A. Peguero [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2019. – Vol. 220. – № 5. – P. 449-459.
32. Подходы к стандартизации фетометрии в России: проект INTERGROWTH-21 и его внедрение / А. М. Холин, А. И. Гус, З. С. Ходжаева [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2018. – № 9. – С. 170-175.
33. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians / C. Vayssière, L. Sentilhes, A. Ego [et al.] // *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology*. – 2015. – Vol. 193. – P. 10-18.
34. Figueras, F. Stage-based approach to the management of fetal growth restriction / F. Figueras, E. Gratacos // *Prenatal diagnosis*. – 2014. – Vol. 34. – № 7. – P. 655-659.
35. Validation of Delphi procedure consensus criteria for defining fetal growth restriction / L. C. G. Molina, L. Odibo, S. Zientara [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2020. – Vol. 56. – № 1. – P. 61-66.
36. A comparison of Doppler and biophysical findings between liveborn and stillborn growth-restricted fetuses / S. Crimmins, A. Desai, D. Block-Abraham [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2014. – Vol. 211. – №. 6. – P. 669.

37. Figueras, F. Should we customize fetal growth standards? / F. Figueras, J. Gardosi // *Fetal diagnosis and therapy*. – 2009. – Vol. 25. – № 3. – P. 297-303.
38. Mifsud, W. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction / W. Mifsud, N. J. Sebire // *Fetal diagnosis and therapy*. – 2014. – Vol. 36. – № 2. – P. 117-128.
39. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early-and late-onset fetal growth restriction / S. Savchev, F. Figueras, M. Sanz-Cortes [et al.] // *Fetal diagnosis and therapy*. – 2014. – Vol. 36. – № 2. – P. 99-105.
40. Якубова, Д. И. Синдром задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией: критерии диагностики и акушерская тактика : специальность 3.1.4. «Акушерство и гинекология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Якубова Диана Ифраимовна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Департамента здравоохранения г. Москвы. – Москва, 2023. – 153 с.
41. Association of caesarean delivery with child adiposity from age 6 weeks to 15 years / J. Blustein, T. Attina, M. Liu [et al.] // *International journal of obesity*. – 2013. – Vol. 37. – № 7. – P. 900-906.
42. Kesavan, K. Intrauterine growth restriction: postnatal monitoring and outcomes / K. Kesavan, S. U. Devaskar // *Pediatric Clinics*. – 2019. – Vol. 66. – № 2. – P. 403-423.
43. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins. Obstetrics and the Society for Maternal-Fetal Medicin // *ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction*. *Obstet Gynecol*. – 2019. – Vol. 133. – № 2. – P. e97-e109.
44. URL:[https://journals.lww.com/greenjournal/abstract/2019/02000/acog\\_practice\\_bulletin\\_no\\_\\_204\\_\\_fetal\\_growth.39.aspx](https://journals.lww.com/greenjournal/abstract/2019/02000/acog_practice_bulletin_no__204__fetal_growth.39.aspx).
45. How to monitor pregnancies complicated by fetal growth restriction and delivery before 32 weeks: post-hoc analysis of TRUFFLE study / W. Ganzevoort, N. Mensing Van Charante, B. Thilaganathan // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2017. – Vol. 49. – № 6. – P. 769-777.

46. Long-term consequences of severe maternal morbidity on infant growth and development / D. M. Zanardi, J. P. Santos, R.C. Pacagnella [et al.] // *Maternal and Child Health Journal*. – 2021. – Vol. 25. – P. 487-496.
47. Association of reported trimester-specific smoking cessation with fetal growth restriction / K. Blatt, E. Moore, A. Chen [et al.] // *Obstetrics & Gynecology*. – 2015. – Vol. 125. – № 6. – P. 1452-1459.
48. Míguez, M. C. Effects of active and/or passive smoking during pregnancy and the postpartum period / M. C. Míguez, B. Pereira // *Anales de Pediatría (English Edition)*. – 2021. – Vol. 95. – № 4. – P. 222-232.
49. Maternal, foetal and child consequences of immunosuppressive drugs during pregnancy in women with organ transplant: a review / H. Boulay, S. Mazaud-Guittot, J. Supervielle [et al.] // *Clinical Kidney Journal*. – 2021. – Vol. 14. – № 8. – P. 1871-1878.
50. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy / G. Veiby, A.K. Daltveit, B.A. Engelsen, N.E. Gilhus // *Journal of Neurology*. – 2014. – Vol. 261. – № 3. – P. 579-88.
51. A case-control study of maternal alcohol consumption and intrauterine growth retardation / Q. Yang, B.B. Witkiewicz, R.S. Olney // *Ann Epidemiol*. – 2001. – Vol. 11. – № 7. – P. 497-503.
52. Bligh, L.N. Reduced growth velocity at term is associated with adverse neonatal outcomes in non-small for gestational age infants / L.N. Bligh, C. J. Flatley, S. Kumar // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2019. – Vol. 240. – P. 125-129.
53. Peebles, D.M. Fetal consequences of chronic substrate deprivation / D.M. Peebles // *Semin Fetal Neonatal Med*. – 2004. – Vol. 9. – № 5. – P. 379-86.
54. Martins, J. G. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series 52: diagnosis and management of fetal growth restriction:(replaces clinical guideline number 3, April 2012) / J. G. Martins, J. R. Biggio, A. Abuhamad // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2020. – Vol. 223. – № 4. – P. 2-17.

55. Screening and management of the small for gestational age fetus in the UK: a survey of practice / A. Sharp, C. Duong, U. Agarwal, Z. Alfirovic // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2018. – Vol. 231. – P. 220-224.
56. Фетоплацентарная недостаточность и сроки ее коррекции у беременных с гриппом / А.В. Романовская, А.И. Давыдов, Н.Ф. Хворостухина [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2018. – Т. 17. – № 3. – С. 41-44.
57. Crispi, F. Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease / F. Crispi, J. Miranda, E. Gratacós // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2018. – Vol. 218. – № 2. – P. 869-879.
58. Interest of chromosomal microarray analysis in the prenatal diagnosis of fetal intrauterine growth restriction / S. Brun, P. Pennamen, A. Mattuizzi [et al.] // *Prenatal Diagnosis*. – 2018. – Vol. 38. – № 13. – P. 1111-1119.
59. Морфофункциональные изменения в плаценте при плацентарной недостаточности различной степени тяжести / А.Н. Стрижаков, И.Н. Волощук, Е.В. Тимохина, У.А. Козлов // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2010. – Т. 9. – № 2. – С. 5-11.
60. Чурносков, М.И. Генетические исследования хронической плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода / М.И. Чурносков, О.С. Кокорина // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2014.– № 1. – С. 27-32.
61. Leruez-Ville, M.. Fetal cytomegalovirus infection / M. Leruez-Ville, Y. Ville // *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. – 2017. – Vol. 38. – P. 97-107.
62. Placental gene expression patterns of epidermal growth factor in intrauterine growth restriction / A. Rab, I. Szentpéteri, L. Kornya [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2013. – Vol. 170. – № 1. – P. 96-9.
63. Демина, Т.Н. Роль генетически обусловленной тромбофилии в развитии гестационных и перинатальных осложнений, их профилактика и лечение (обзор

- литературы) / Т.Н. Демина, А.А. Хвесик // Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – Т. 25. – № 1. – С. 73-85.
64. Genetic risk assessment of thrombophilia in patients with adverse obstetric outcomes / M. Fernández Arias, E. Mazarico, A. Gonzalez [et al.] // PLoS One. – 2019. – Vol. 14. – № 2. – P. e0211114.
65. Louis-Jacques, A.F. Prenatal Screening for Thrombophilias: Indications and Controversies, an Update / A.F. Louis-Jacques, L. Maggio, S.T. Romero // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2016. – Vol. 36. – № 2. – P. 421-34.
66. Демина, Т. Н. Клинико-анамнестическая характеристика беременных с генетической формой тромбофилии / Т. Н. Демина, А.А. Хвесик // Медико-социальные проблемы семьи. – 2020. – Т. 25. – № 2. – С. 15-20.
67. Фирсова, Н.А. Роль материнской и фетальной тромбофилии в развитии синдрома задержки роста плода и фетальной тромботической васкулопатии / Н.А. Фирсова, Т.Н. Демина, А.А. Железная // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2018. – № 2. – С. 19-19а.
68. Adverse pregnancy outcomes and inherited thrombophilia / D. Dłuski, R. Mierzyński, E. Poniedziałek-Czajkowska [et al.] // Journal of perinatal medicine. – 2018. – Vol. 46. – № 4. – P. 411-417.
69. Association of hereditary antithrombin deficiency with intrauterine growth restriction / H.M. Said, N.M. El-Gharbawi, S.E. Abd El Moneim [et al.] // Blood Coagulation & Fibrinolysis. – 2018. – Vol. 29. – № 5. – P. 442-445.
70. Does adjusted global antiphospholipid syndrome score (aGAPSS) predict the obstetric outcome in antiphospholipid antibody carriers? A single-center study / S. Del Barrio-Longarela, V. M. Martínez-Taboada, P. Blanco-Olavarri [et al.] // Clinical Reviews in Allergy & Immunology. – 2022. – Vol. 63. – № 2. – P. 297-310.
71. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis / K.M. Devreese, P. G. de Groot, B. de Laat [et al.] // Journal of thrombosis and haemostasis. – 2020. – Vol. 18. – № 11. – P. 2828-2839.



72. Профилактика задержки роста плода при плацентарной недостаточности / З. В. Хачатрян, Н. А. Ломова, А. А. Хачатурян [и др.] // Медицинский совет. – 2018. – №. 13. – С. 27-32.
73. Antiphospholipid antibodies increase the risk of fetal growth restriction: a systematic meta-analysis / J. Xu, D. Chen, Y. Tian [et al.] // International Journal of Clinical Practice. – 2022. Электрон. версия. URL: <https://www.hindawi.com/journals/ijclp/2022/4308470>.
74. Combined detection of anticardiolipin and anti- $\beta$ 2-glycoprotein 1 antibodies may predict pregnancy outcome / R. Yang, J. Zhang, L. Zhang [et al.] // American Journal of Translational Research. – 2022. – Vol. 14. – № 3. – P. 1750.
75. EUREKA algorithm predicts obstetric risk and response to treatment in women with different subsets of anti-phospholipid antibodies / F. Pregnolato, M. Gerosa, M. G. Raimondo [et al.] // Rheumatology. – 2021. – Vol. 60. – № 3. – P. 1114-1124.
76. Comparative study of obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and non-criteria obstetric APS (NC-OAPS): report of 1640 cases from the EUROAPS registry / J. Alijotas-Reig, E. Esteve-Valverde, R. Ferrer-Oliveras [et al.] // Rheumatology. – 2020. – Vol. 59. – № 6. – P. 1306-1314.
77. Non-Criteria Obstetric Antiphospholipid Syndrome: How Different Is from Sidney Criteria? A Single-Center Study/ V. M. Martínez-Taboada, P. Blanco-Olavarri, S. Del Barrio-Longarela [et al.] // Biomedicines. – 2022. – Vol. 10. – №. 11. – P. 2938.
78. Prevention of recurrent miscarriage in women with antiphospholipid syndrome: A systematic review and network meta-analysis / Z. Yang, X. Shen, C. Zhou [et al.] // Lupus. – 2021. – Vol. 30. – № 1. – P. 70-79.
79. Correlations between clinical and placental histopathological and immunohistochemical features in women with and without hereditary thrombophilia / J. G. Nacea, I. Rotaru, M. Niculescu [et al.] // Rom J Morphol Embryol. – 2019. – Vol. 60. – № 1. – P. 195-203.
80. Фетальные тромбофилии и их роль в патогенезе плацентарной недостаточности / А.Н. Стрижаков, А.Д. Макацария, Е.В. Тимохина [и др.] // Вопросы Гинекологии, Акушерства И Перинатологии. – 2009. – Т. 8. – № 6.

81. Пюрбеева, Е.Н. Некоторые вопросы тромбофилии в практике семейного врача / Е.Н. Пюрбеева, М.С. Зайнулина // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2007. – №. 1. – С. 51-53.
82. Абдулраб, А.С. Роль тромбофилии в развитии синдрома задержки роста плода: специальность 14.00.01 «Акушерство и гинекология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Абдулраб Ахмед Салех; ГОУВПО "Российский государственный медицинский университет" – Москва, 2006. – 22 с.
83. Арсланбекова, М. О. Сравнительная оценка эффективности различных режимов терапии у женщин с антифосфолипидным синдромом и отягощенным акушерским анамнезом: специальность 14.01.01. «Акушерство и гинекология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Арсланбекова Мадина Османовна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Департамента здравоохранения г. Москвы. – Москва, 2021. – 158 с.
84. Капанадзе, Д.Л. Акушерские и перинатальные исходы у беременных с мультигенными и приобретенными формами тромбофилии и синдромом потери плода в анамнезе: специальность 14.01.01. «Акушерство и гинекология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Капанадзе Дареджан Левановна; ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова.- Москва, 2015.- 113 с.
85. Новосартян, М.Г. Прогнозирование рисков развития нарушений мозгового кровообращения при использовании комбинированных гормональных контрацептивов: специальность 14.01.01. «Акушерство и гинекология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Новосартян Маргарита Геннадиевна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Департамента здравоохранения г. Москвы. – Москва, 2020. – 110 с.
86. The INTERGROWTH-21st fetal growth standards: toward the global integration of pregnancy and pediatric care / A.T. Papageorghiou, S. H. Kennedy, L. J. Salomon

- [et al.] //American journal of obstetrics and gynecology. – 2018. – Vol. 218. – № 2. – P. S630-S640.
87. Screening for fetal growth restriction using fetal biometry combined with maternal biomarkers / F. Gaccioli, I. L. Aye, U. Sovio [et al.] // American journal of obstetrics and gynecology. – 2018. – Vol. 218. – № 2. – P. S725-S737.
88. Screening for fetal growth restriction using ultrasound and the sFLT1/PIGF ratio in nulliparous women: a prospective cohort study / F. Gaccioli, U. Sovio, E. Cook [et al.] // The Lancet Child & Adolescent Health. – 2018. – Vol. 2. – № 8. – P. 569-581.
89. FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction / N. Melamed, A. Baschat, Y. Yinon [et al.] //International Journal of Gynaecology and Obstetrics. – 2021. – Vol. 152. – № 1. – P. 3.
90. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis / R.K. Morris, A. Bilagi, P. Devani, M.D. Kilby // Prenatal Diagnosis.– 2017. – Vol. 37. – № 3. – P. 253-265.
91. Zhong, Y. Serum screening in first trimester to predict pre-eclampsia, small for gestational age and preterm delivery: systematic review and meta-analysis / Y. Zhong, F. Zhu, Y. Ding // BMC Pregnancy Childbirth. – 2015. – Vol. 15. – № 3. – P. 191.
92. Correlation between uterine artery Doppler and the sFlt-1/PIGF ratio in different phenotypes of placental dysfunction / V. Fabjan-Vodusek, K. Kumer, J. Osredkar [et al.] //Hypertension in pregnancy. – 2019. – Vol. 38. – № 1. – P. 32-40.
93. Longitudinal change of sFlt-1/PIGF ratio in singleton pregnancy with early-onset fetal growth restriction / I. Herraiz, M. S. Quezada, J. Rodriguez-Calvo [et al.] //Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. – 2018. – Vol. 52. – № 5. – P. 631-638.
94. sFlt-1/PIGF and Doppler ultrasound parameters in SGA pregnancies with confirmed neonatal birth weight below 10th percentile / S. Kwiatkowski, M. Bednarek-Jędrzejek, J. Ksel [et al.] // Pregnancy Hypertension. – 2018. – Vol. 14. – P. 79-85.
95. Intrauterine Growth Restriction. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry No.015/080, October 2016) / S. Kehl,

- J. Dötsch, K. Hecher Ksel [et al.] // Geburtshilfe Frauenheilkd. – 2017. – Vol. 77. – № 11. – P. 1157-1173.
96. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy / M. Yasuda, K. Takakuwa, A. Tokunaga, K. Tanaka // *Obstetrics & Gynecology*. – 1995. – Vol. 86. – № 4. – P. 555-9.
97. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis / E. Bujold, S. Roberge, Y. Lacasse [et al.] // *Obstetrics & Gynecology*. – 2010. – Vol. 116. – № 2. – P. 402-414.
98. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force / J.T. Henderson, E.P. Whitlock, E. O'Connor [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2014. – Vol. 160. – № 10. – P. 695-703.
99. Roberge, S. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage / S. Roberge, E. Bujold, K. H. Nicolaides // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2018. – Vol. 218. – № 5. – P. 483-489.
100. Early prophylactic enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction: a randomized trial / E. Llorba, M. Bella, J. Burgos [et al.] // *Fetal Diagnosis and Therapy*. – 2020. – Vol. 47. – № 11. – P. 824-833.
101. Катастрофический антифосфолипидный синдром и тромбозы / А. Д. Макацария, В. Н. Серов, Ж. К. Гри [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – № 9. – С. 5-14.
102. Хизроева, Д.Х. Патогенез и профилактика разнообразных клинических проявлений антифосфолипидного синдрома в акушерской практике: специальность 14.00.01 «Акушерство и гинекология»: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Хизроева Джамиля Хизриевна – ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). – Москва, 2014. – 312 с.

103. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy / E. Abalos, L. Duley, D. W. Steyn, C. Gialdini // *Cochrane database of systematic reviews*. – 2018. – № 10.
104. Screening for placental insufficiency in high-risk pregnancies: is earlier better? / S.L. Costa, L. Proctor, J.M. Dodd [et al.] // *Placenta*. – 2008. – Vol. 29. – № 12. – P. 1034-40.
105. Lang, J.M. A comparison of risk factors for preterm labor and term small-for-gestational-age birth / J.M. Lang, E. Lieberman, A. Cohen // *Epidemiology*. – 1996. – Vol. 7. – № 4. – P. 369-76.
106. Laurini, R. Placental histology and fetal blood flow in intrauterine growth retardation / R. Laurini, J. Laurin, K. Marsal // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. – 1994. – Vol. 73. – № 7. – P. 529-34.
107. Intrauterine growth restriction in infants of less than thirty-two weeks' gestation: associated placental pathologic features / C.M. Salafia, V.K. Minior, J.C. Pezzullo [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 1995. – Vol. 173. – № 4. – P. 1049-57.
108. Панфилова, О.Ю. Клиническое значение выявления тромбофилии, маркеров воспаления и эндотелиопатии для прогнозирования и профилактики повторной преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и отслойки хориона : специальность 14.01.01. «Акушерство и гинекология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Панфилова Ольга Юрьевна; ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова. – Москва, 2012. – 134 с.
109. Зефирова, Т. П. Новые аспекты патогенеза плацентарной недостаточности / Т. П. Зефирова, М. Е. Железова // *Consilium medicum*. – 2018. – Т. 20. – № 6. – С. 46-49.
110. Антифосфолипидный синдром и беременность / Ж. К. Гри, А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2018. – № 10. – С. 5-11.

111. The association of factor V leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies / M.A. Rodger, M.T. Betancourt, P. Clark [et al.] // *PLoS Med.* – 2010. – Vol. 15. – № 7. – P. e1000292.
112. Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study / M.A. Rodger, M.C. Walker, G.N. Smith // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* – 2014. – Vol. 12. – № 4. – P. 469-78.
113. Assessment-based management of placenta-mediated pregnancy complications: Pragmatism until a precision medicine approach evolves / B. Brenner, E. Papadakis, I.A. Greer, J.C. Gris // *British Journal of Haematology.* – 2023. – Vol. 202. – № 1. – P. 18-30.
114. Antiphospholipid syndrome / K. Schreiber, S. Sciascia, P.G. de Groot [et al.] // *Nature reviews Disease primers.* – 2018. – Vol. 4. – № 1. – P. 1-20.
115. Бабаева, Н.Н. Дородовое консультирование беременных с тромбозами и ишемическими инсультами в анамнезе: специальность 3.1.4. «Акушерство и гинекология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Бабаева Нигяр Наби Кызы; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Департамента здравоохранения г. Москвы. – Москва, 2022. – 151 с.
116. Hydroxychloroquine in obstetric antiphospholipid syndrome: rationale and results of an observational study of refractory cases / J. Khizroeva, V. Bitsadze, A. Tincani [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* – 2022. – Vol. 35. – № 25. – P. 6157-6164.
117. Антифосфолипидный синдром - иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.М. Баймурадова [и др.]. – Москва: «Триада-Х», 2007. – 456 с. – ISBN 978-5-8249-0134-1.
118. Levy Pregnancy morbidity in antiphospholipid syndrome: what is the impact of treatment? / G.R. de Jesús, G. Rodrigues, N.R. de Jesús, R.A. // *Curr Rheumatol Rep.* – 2014. – Vol. 16. – № 2. – P. 403.

119. Bates, S.M. Pregnancy-associated venous thromboembolism: prevention and treatment / S.M. Bates // *Seminars in Hematology*. – 2011. – Vol. 48. – № 4. – P. 271-84.
120. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults / M.G. Tektonidou, L. Andreoli, M. Limper [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2019. – C. 215213.
121. Antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies in antiphospholipid syndrome with intrauterine growth restriction and preeclampsia / V. Canti, S. Del Rosso, M. Tonello [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. – 2018. – Vol. 45. – № 9. – P. 1263-1272.
122. Antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies: an update on their association with clinical manifestations of antiphospholipid syndrome/ M. Radin, S.G. Foddai, I. Cecchi [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. – 2020. – Vol. 120. – № 04. – P. 592-598.
123. The impact of various entities of antiphospholipid antibodies positivity on adverse pregnancy outcome. An epidemiological perspective / A. Spinillo, C. Bellingeri, I. De Maggio [et al.] // *Journal of Reproductive Immunology*. – 2021. – Vol. 145. – P. 103304.
124. Anticardiolipin positivity is highly associated with intrauterine growth restriction in women with antiphospholipid syndrome / F. Xi, Y. Cai, M. Lv [et al.] // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2020. – Vol. 26. – P. 1076029620974455.
125. Angiogenic factor imbalance early in pregnancy predicts adverse outcomes in patients with lupus and antiphospholipid antibodies: results of the PROMISSE study / M.Y. Kim, J.P. Buyon, M.M. Guerra // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2016. – Vol. 214. – № 1. – P.108.e1-108.e14.
126. Groom, K.M. The role of aspirin, heparin, and other interventions in the prevention and treatment of fetal growth restriction / K.M. Groom, A.L. David // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2018. – Vol. 218. – № 2. – P. S829-S840.
127. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss

/ E.N. Hamulyák, L.J. Scheres, M.C. Marijnen [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2020. – № 5.

128. Ошибки противотромботической терапии при ведении беременности и родов у пациентки после экстракорпорального оплодотворения и переноса двух эмбрионов / Н.С. Стулева, Д.А. Дороничева, И.В. Хамани, Э.А. Оруджова // *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. – 2020. – Т.14. – № 4. – С. 534-538.

129. Профилактика повторного развития задержки роста плода у пациенток с циркуляцией антифосфолипидных антител и генетической тромбофилией / Оруджова Э.А., Бицадзе В.О., Третьякова М.В. [и др.] // *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. – 2022. – Т.16. – № 2. – С. 134-142.

130. Lakos, G. Interference in antiphospholipid antibody assays / G. Lakos // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – 2012. – Vol. 38. – № 4. – P.353-9.

131. Seasonal distribution of antiphospholipid antibodies / Т.Н. Luong, J.H. Rand, X.X. Wu [et al.] // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32. – № 8. – P. 1707-11.

132. Стулёва, Н.С. Клинический случай тромбоза мезентериальных вен в I триместре беременности, наступившей у пациентки с антифосфолипидным синдромом после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона / Н.С. Стулёва, А.В. Воробьев, Э.А. Оруджова // *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. – 2018. – Т.12. – № 4. – С.72-78.

133. Bacterial induction of autoantibodies to beta2-glycoprotein-I accounts for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome / M. Blank, I. Krause, M. Fridkin [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2002. – Vol. 109. – № 6. – P. 797-804.

134. Foley, J.H. Cross Talk Pathways Between Coagulation and Inflammation / J.H. Foley, E.M. Conway // *Circulation Research*. – 2016. – Vol. 118. – №. 9. – P.1392-408.

135. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction / G. Girardi, D.Yarilin, J.M. Thurman [et al.] // *Journal of Experimental Medicine*. – 2006. – Vol. 203. – № 9. – P. 2165-75.



136. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss / V.M. Holers, G. Girardi, L. Mo [et al.] // *Journal of Experimental Medicine*. – 2002. – Vol. 195. – № 2. – P. 211-20.
137. Di Renzo, G.C. The biological basis and prevention of preterm birth / G.C. Di Renzo, V. Tosto, I. Giardina // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. – 2018. – Vol. 52. – P. 13-22.
138. Complement activation in anti-phospholipid syndrome: a clue for an inflammatory process? / I. Cavazzana, N. Manuela, C. Irene [et al.] // *Journal of Autoimmunity*. – 2007. – Vol. 28. – № 2. – P. 160-4.
139. Schreiber, K. Managing antiphospholipid syndrome in pregnancy / K. Schreiber, B. J. Hunt // *Thrombosis research*. – 2019. – Vol. 181. – P. S41-S46.
140. A new trick for an ancient drug: quinine dissociates antiphospholipid immune complexes / E. Bezati, X.X. Wu, A.S. Quinn [et al.] // *Lupus*. – 2015. – Vol. 24. – № 1. – P. 32-41.
141. The use of hydroxychloroquine in pregnancy and its effect on perinatal outcomes in a population with autoimmune abnormalities / S. Ye, X. Zhao, Y. Liu [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2023. – Vol. 42. – № 4. – P. 1137-1150.
142. McCowan, L. M. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy / L. M. McCowan, F. Figueras, N. H. Anderson // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2018. – Vol. 218. – № 2. – P. S855-S868.
143. Plantone, D. Current and future use of chloroquine and hydroxychloroquine in infectious, immune, neoplastic, and neurological diseases: a mini-review / D. Plantone, T. Koudriavtseva // *Clinical drug investigation*. – 2018. – Vol. 38. – P. 653-671.