

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2021 • том 15 • № 6



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2021 Vol. 15 No 6

www.gynecology.ru

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



Антифосфолипидные антитела, генетическая тромбофилия и задержка внутриутробного роста плода

Э.А. Оруджова

Родильный дом № 1 – филиал ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л. А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 123423 Москва, ул. Салыма Адилы, д. 2/44

Для контактов: Эсмירה Афлатуновна Оруджова, e-mail: orudzhova.esmira@mail.ru

Резюме

Цель исследования: изучение роли антифосфолипидных антител (АФА) и генетической тромбофилии как возможной причины развития или компонента патогенеза ранней и поздней внутриутробной задержки роста плода (ВЗРП).

Материалы и методы. Проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование. Всего было обследовано 118 женщин. Основную группу составили 83 пациентки, беременность которых осложнилась ВЗРП II и III степени. Пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от срока беременности, в котором была диагностирована задержка роста плода: группа 1 – 36 беременных с ранней ВЗРП, группа 2 – 47 беременных с поздней ВЗРП. Внутри каждой группы выделены подгруппы по критерию степени тяжести ВЗРП. Контрольную группу составили 35 беременных с физиологическим течением беременности. АФА – антитела к кардиолипину, β_2 -гликопротеину 1, аннексину V, протромбину и др. (изотипы IgG/IgM) определяли согласно Сиднейским критериям антифосфолипидного синдрома методом иммуноферментного анализа (ИФА); волчаночный антикоагулянт – трехэтапным методом с ядом гадюки Рассела; содержание анти-тромбина III и протеина С – хромогенным методом; полиморфизмы генов протромбина G20210A и фактора V Leiden – методом полимеразной цепной реакции; уровень гомоцистеина – методом ИФА.

Результаты. У 40 (48,2 %) пациенток с ВЗРП выявлена циркуляция АФА средних и высоких титров, генетические тромбофилические дефекты и/или гипергомоцистеинемия, что достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$): в группе 1 (41,7 % женщин) АФА обнаружены у 30,6 % и комбинированно с генетической тромбофилией или гипергомоцистеинемией – у 11,1 %; в группе 2 (51,1 % женщин) АФА определены у 21,3 % и в сочетании с гипергомоцистеинемией – у 4,3 %, генетическая тромбофилия обнаружена у 25,5 %, тромбофилия вследствие гипергомоцистеинемии – у 2,1 %. Не было различий по частоте выявления тромбофилии у пациенток в зависимости от степени тяжести ВЗРП, однако отмечена корреляция между степенью тяжести ВЗРП и титрами АФА.

Заключение. Тестирование на наличие АФА, генетической тромбофилии и гипергомоцистеинемии необходимо рекомендовать пациенткам с задержкой роста плода (в том числе с ВЗРП в анамнезе), особенно в случае раннего ее начала. Рекомендуется определение полного спектра АФА.

Ключевые слова: внутриутробная задержка роста плода, ВЗРП, ген протромбина G20210A, фактор V Leiden, антифосфолипидные антитела

Для цитирования: Оруджова Э.А. Антифосфолипидные антитела, генетическая тромбофилия и задержка роста плода. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(6):695–704. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.278>.

Antiphospholipid antibodies, genetic thrombophilia and fetal growth retardation

Esmira A. Orudzhova

Maternity Hospital № 1 – Branch of Vorokhobov City Clinical Hospital № 67,
Moscow Healthcare Department; 2/44 Salyama Adilya Str., Moscow 123423, Russia

Corresponding author: Esmira A. Orudzhova, e-mail: orudzhova.esmira@mail.ru

Abstract

Aim: to study the role of antiphospholipid antibodies (APA) and genetic thrombophilia as a potential cause of the development or a component in the pathogenesis of early and late fetal growth retardation (FGR).

Materials and Methods. There was conducted a prospective randomized controlled trial with 118 women enrolled. The main group consisted of 83 patients, whose pregnancy was complicated by FGR degrees II and III, stratified into two groups: group 1 – 36 pregnant women with early FGR, group 2 – 47 pregnant women with late FGR. Women were subdivided into subgroups according to the FGR severity. The control group consisted of 35 pregnant women with a physiological course of pregnancy. APA were determined according to the Sydney antiphospholipid syndrome criteria by enzyme immunoassay (ELISA): against cardiolipin, β_2 -glycoprotein 1, annexin V, prothrombin, etc. (IgG/IgM isotypes); lupus anticoagulant – by the three-stage method with Russell's viper venom; antithrombin III and protein C levels – by chromogenic method; prothrombin gene polymorphisms G20210A and factor V Leiden – by polymerase chain reaction; homocysteine level – by ELISA.

Results. APA circulation (medium and high titers), genetic thrombophilic defects and/or hyperhomocysteinemia were detected in 40 (48.2 %) patients with FGR, which was significantly higher than that in the control group ($p < 0.05$): in group 1 (41.7 % of women) APA (30.6 %) and APA with genetic thrombophilia or hyperhomocysteinemia (11.1 %) were revealed; in group 2 (51.1 % of women) APA (21.3 %), APA with hyperhomocysteinemia (4.3 %), genetic thrombophilia (25.5 %), and due to hyperhomocysteinemia (2.1 %) were found. No differences in prevalence of thrombophilia rate in patients were observed related to FGR severity, but a correlation between the FGR severity and APA titers was found.

Conclusion. Testing for the presence of APA, genetic thrombophilia and hyperhomocysteinemia should be recommended for patients with FGR (including those with FGR in medical history), especially in the case of its early onset. It is recommended to determine the full APA spectrum.

Keywords: fetal growth retardation, FGR, prothrombin G20210A, factor V Leiden, antiphospholipid antibodies, APA

For citation: Orudzhova E.A., Antiphospholipid antibodies, genetic thrombophilia and fetal growth retardation. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(6):695–704. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.278>.

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Генетические и приобретенные нарушения функционирования системы гемостаза могут определять патогенетические механизмы развития многих акушерских осложнений, включая внутриутробную задержку роста плода (ВЗРП).
- ▶ По срокам возникновения ВЗРП может быть ранней, если диагностируется до 32 нед беременности, и поздней, возникающей после 32 нед гестации.
- ▶ Спектр различий клинических проявлений, паттерн нарушений, выявляемых у плода, ассоциация с гипертензивными расстройствами и тяжестью плацентарной дисфункции предполагают различия в этиопатогенезе ранних и поздних форм ВЗРП.

Что нового дает статья?

- ▶ Понимание роли антифосфолипидных антител (АФА) и генетической тромбофилии как возможной причины развития или компонента патогенеза ранней и поздней ВЗРП.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Внедрение в диагностический поиск причин осложненного течения беременности тестирования на выявление полного спектра АФА и генетических тромбофилий у пациенток с ВЗРП позволит провести патогенетическую профилактику в группах риска.

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ Genetic and acquired disorders in functioning of the hemostasis system may account for the pathogenetic mechanisms of developing multiple obstetric complications, including fetal growth retardation (FGR).
- ▶ According to the timeframe for emerging occurrence, FGR may be divided into early-onset type being diagnosed before 32 weeks of pregnancy, and late-onset type occurring after 32 weeks of gestation.
- ▶ Differences in clinical manifestations, pattern of fetal disorders, association with hypertension and severity of placental dysfunction suggest differences in the etiopathogenesis of early- and late-onset FGR types.

What are the new findings?

- ▶ Understanding a role of antiphospholipid antibodies (APA) and genetic thrombophilias as a potential cause or a component of the pathogenesis in early and late FGR.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Introducing causes of complicated pregnancy into a diagnostic search by testing for full APA range and genetic thrombophilias in patients with FGR would allow to conduct a pathogenesis-justified prevention in risk groups.

Введение / Introduction

Вопросы прогнозирования и профилактики задержки внутриутробного роста и развития плода (ВЗРП) продолжают оставаться актуальными для современного акушерства. Важным фактором, определяющим

успешное развитие беременности и ее исход, является адекватность плацентарного кровотока [1]. Благодаря достижениям молекулярной медицины, биологии и клинической гемостазиологии известен широкий спектр причин, которые могут инициировать нарушения кровообращения в системе мать–плацента–плод.

Одна из групп причин включает нарушения в системе гемостаза: как локальные, возникающие на уровне маточно-плацентарного и плодового кровообращения, так и системные, обусловленные патологией в организме матери и/или плода. Физиологические изменения активности отдельных компонентов этой сложной системы, регулирующей оптимальное реологическое состояние крови, необычайно важны на всех этапах гестационного процесса. На этапе имплантации оплодотворенной яйцеклетки система гемостаза «обеспечивает» условия для успешной nidации плодного яйца и последующего формирования адекватного кровообращения в этом регионе [2]. Генетически обусловленные и приобретенные нарушения функционирования системы гемостаза, как оказалось, могут определять патогенетические механизмы потери плода и развития многих акушерских осложнений, являясь неотъемлемым этиопатогенетическим фактором их развития, в том числе и ВЗРП [2, 3]. По срокам возникновения ВЗРП может быть ранней, если диагностируется до 32 нед беременности, и поздней, возникающей после 32 нед гестации. Спектр различий клинических проявлений, паттерн нарушений, выявляемых у плода, ассоциация с гипертензивными расстройствами и тяжестью плацентарной дисфункции предполагает различия в этиопатогенезе вариантов этого осложнения беременности, понимание которого предопределяет возможности решения вопросов раннего прогнозирования ВЗРП и эффективности ее профилактики.

Цель исследования: изучение роли антифосфолипидных антител (АФА) и генетической тромбофилии как возможной причины развития или компонента патогенеза ранней и поздней ВЗРП.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

Проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование. Всего было обследовано 118 женщин. Основную группу составили 83 пациентки, беременность которых осложнилась ВЗРП II и III степени. Пациентки, вошедшие в исследуемую группу, были отобраны на основании применяемых критериев включения, невключения и исключения. Контрольная группа включала 35 беременных с физиологическим течением беременности.

Критерии включения, невключения и исключения / Inclusion, non-inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: подтвержденный диагноз беременности и ВЗРП II и III степени; наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения: пациентки с ВЗРП I степени.

Критерии исключения: сопутствующая тяжелая

экстрагенитальная патология, клинически значимые состояния, которые могут влиять на результаты проводимого исследования или их оценку; диагностированные внутриутробная инфекция, хромосомная патология плода, наследственные синдромы и генетически обусловленные аномалии развития плода.

Этические аспекты / Ethical aspects

Исследование было проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации (пересмотр 2013 г., Форталеза, Бразилия). Все участницы исследования подписали добровольное информированное согласие на проведение диагностических и лечебных процедур в соответствии с законодательством Российской Федерации.

Группы обследованных / Study groups

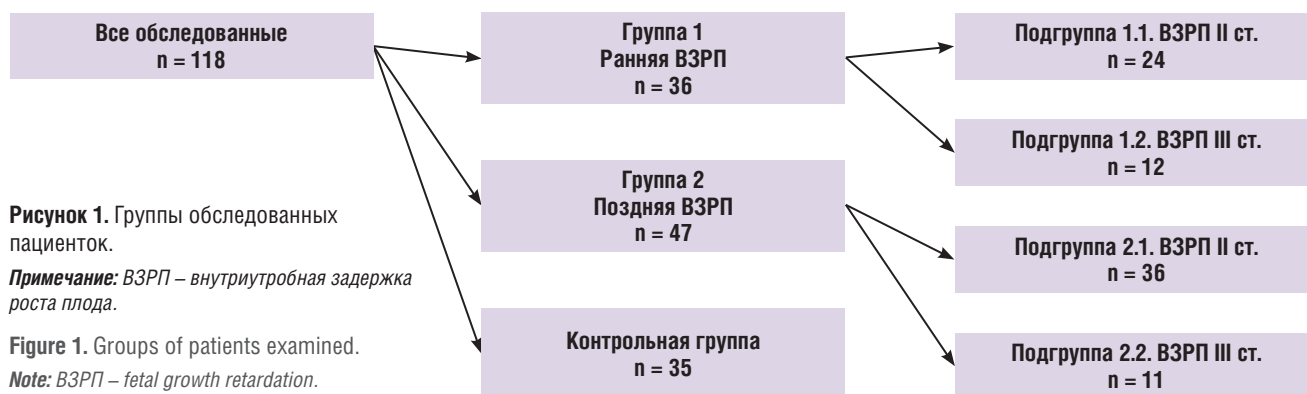
Пациентки с ВЗРП были разделены на 2 группы в зависимости от срока беременности, в котором была диагностирована ВЗРП (до или после 32 нед беременности соответственно): группа 1 – 36 пациенток с ранней формой ВЗРП, группа 2 – 47 пациенток с поздней формой ВЗРП. В каждой из групп были выделены 2 подгруппы по критерию степени тяжести ВЗРП (рис. 1):

- 1.1. ранняя форма ВЗРП II степени (n = 24);
- 1.2. ранняя форма ВЗРП III степени (n = 12);
- 2.1. поздняя форма ВЗРП II степени (n = 36);
- 2.2. поздняя форма ВЗРП III степени (n = 11).

ВЗРП диагностировалась по результатам ультразвуковой фетометрии: при сочетании снижения фетометрических показателей (одного и более) ниже 10-й перцентили, оцененных в соответствии со сроком гестации, и наличия гемодинамических нарушений по данным доплерометрии в системе мать–плацента–плод; II степень тяжести ВЗРП характеризовалась отставанием фетометрических параметров на 3–4 нед, III степени – более чем на 4 нед по сравнению с нормой. Контрольную группу составили 35 беременных с физиологическим течением беременности.

Методы исследования / Study methods

При обследовании использовали клинические, лабораторные и инструментальные методы. Проводили оценку акушерского, гинекологического, соматического, включая тромботического, личного и семейного анамнеза. Лабораторные методы включали клинический, биохимический анализы крови, общий анализ мочи, коагулограмму и тромбоэластографию. АФА определяли согласно Сиднейским критериям антифосфолипидного синдрома (АФС) методом иммуноферментного анализа (ИФА) на аппарате Anthos 2020 (Biochrom LTd, Великобритания): антитела к кардиолипину (англ. anti-cardiolipin antibodies, aCL), β_2 -гликопротеину 1 (англ. anti- β_2 -glycoprotein 1 antibodies, a β_2 -GP1), аннексину V, протромбину и др.



(изотипы IgG/IgM); как низкие оценивались титры менее 40 GPI U/ml, как средние – 40–60 GPI U/ml, как высокие – более 60 GPI U/ml. Определение волчаночного антикоагулянта (БА) проводили трехэтапным методом с ядом гадюки Рассела (dRVVT) (STAGO, Франция; CoaDATA 4004, LABiТес, Германия). Уровень антипротромбина III и протеина С определяли хромогенным методом на приборе Severonalpha (Technoclone GmbH, Австрия). Генетические тромбофилии (полиморфизмы генов протромбина G20210A и фактора V Leiden) выявляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью наборов «TromboType» (Hain Diagnostica, Германия). Гомоцистеин в плазме крови оценивали методом ИФА с использованием реактивов Axis® (Axis-Shield AS, Норвегия) на приборе ANTOS 2020 (Biochrom, США). Гипергомоцистеинемия легкой степени диагностировалась при уровне гомоцистеина 11–30 ммоль/л, средней степени – 31–100 ммоль/л, тяжелой – более 100 ммоль/л.

Методы статистического анализа / Statistical analysis

Систематизацию полученных данных и их статистическую обработку проводили с использованием стандартного программного обеспечения StatTech v. 1.2.0 (ООО «Статтех», Россия). Полученные показатели представлены с помощью методов описательной статистики. Качественные признаки представлены в виде долей (в %) от абсолютного числа. Сравнительный анализ качественных переменных проводили с помощью критерия χ^2 и точного двустороннего критерия Фишера и признавались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

Возраст всех пациенток был от 18 до 43 лет. Средний возраст беременных с ВЗРП составил $29,46 \pm 6,34$ лет, это на 5,8 лет превышало тот же показатель в контрольной группе. Почти половина пациенток – 39 (47,0 %) в группах с ВЗРП были старше 30 лет, в контрольной группе большая часть – 29 (82,9 %) пациенток были от 18 до 30 лет, т. е. в возрасте, наиболее благоприятном для деторождения.

У 34 (41,0 %) из 83 женщин, составивших исследуемые группы, беременность, осложнившаяся ВЗРП, была первой: у 16 (44,4 %) в группе 1 и у 18 (38,3 %) в группе 2. Отягощенный акушерский анамнез имели 22 (26,5 %) пациентки, среди повторнородящих – 44,9 %. Отмечен высокий процент акушерских потерь, преимущественно на ранних сроках – у 15 (30,6 %), осложненного течения беременности в анамнезе (преэклампсией, фетоплацентарной недостаточностью, ВЗРП) и неблагоприятного ее исхода (с антенатальной гибелью плода, мертворождением) – в 7 (14,3 %) случаях. Тромботический семейный анамнез (учитывались инфаркты миокарда, инсульты, тромбоэмболические осложнения, включая тромбоэмболию легочной артерии) был отягощен у 23 (27,7 %) обследованных женщин с ВЗРП и у 4 (11,4 %) в группе контроля.

Циркуляция АФА была выявлена у 30 (25,4 %) обследованных: у 27 (32,5 %) в группах с ВЗРП и у 3 (8,5 %) в контрольной группе ($p < 0,05$).

В группе пациенток с ВЗРП все 27 (32,5 %) пациенток с АФА имели критериальные АФА. Циркуляция БА выявлена у 13 (15,7 %), $\alpha\beta_2$ -GP1 (IgG/IgM) – у 21 (25,3 %), aCL (IgG/IgM) – у 12 (14,5 %) женщин (табл. 1). В 18 случаях (21,7 %) наблюдалась двойная позитивность (англ. double positivity): по БА и $\alpha\beta_2$ -GP1 (IgG/IgM) – у 13 (15,7 %), БА и aCL (IgG/IgM) – у 4 (4,8 %), $\alpha\beta_2$ -GP1 (IgG/IgM) и aCL (IgG/IgM) – у 5 (6,0 %).

У 18 (21,7 %) пациенток были повышены уровни IgG/IgM (АФА-скрин), у 13 из них была положительной проба на БА. У 13 (15,7 %) женщин с ВЗРП циркуляция АФА сочеталась с повышением титра $\alpha\beta_2$ -GP1. У 9 (10,8 %) пациенток с антителами к β_2 -GP1 выявлен БА, у 4 (4,8 %) – циркуляция aCL.

Из некритериальных антител у 10 (12,0 %) были выявлены антитела к аннексину V, у 3 (3,6 %) – антитела к протромбину, у 8 (9,6 %) – антитела к фосфатидилсерин-протромбиновому (ФС-ПТ) комплексу. Антитела к аннексину V у 7 (8,4 %) женщин были в сочетании с IgG/IgM к β_2 -GP1, у 3 (3,6 %) – с БА и $\alpha\beta_2$ -GP1, у 3 (3,6 %) – с aCL.

У 3 (3,6 %) пациенток с $\alpha\beta_2$ -GP1 присутствовали IgG/IgM к протромбину, у 4 (4,8 %) – к ФС-ПТ ком-

Таблица 1. Протокол обследования пациенток.

Table 1. Protocol of patient examination.

Антифосфолипидные антитела Antiphospholipid antibodies	Внутриутробная задержка роста плода Fetal growth retardation n = 83 n (%)	Контрольная группа Control group n = 35 n (%)
Волчаночный антикоагулянт (ВА) Lupus anticoagulant (LA)	13 (15,7)*	1 (2,8)
АФА (к подгруппе фосфолипидов, в том числе к кардиолипину), норма < 10 Ед/мл APA (to a subgroup of phospholipids, including cardiolipin), reference < 10 U/ml	18 (21,7)*	2 (5,7)
$\alpha\beta_2$ -GP1, IgG/IgM, норма < 10 Ед/мл $\alpha\beta_2$ -GP1, IgG/IgM, reference < 10 U/ml	21 (25,3)*	1 (2,8%)
aCL, IgG/IgM, норма < 10 Ед/мл aCL, IgG/IgM, reference < 10 U/ml	12 (14,5)*	0
Антитела к аннексину V, IgG/IgM, норма < 5 Ед/мл Anti-annexin V antibodies, IgG/IgM, reference < 5 U/ml	10 (12,0)*	0
Антитела к протромбину, IgG/IgM, норма < 10 Ед/мл Anti-prothrombin antibodies, IgG/IgM, reference < 10 U/ml	3 (3,6)*	0
Антитела к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу, IgG/IgM, норма < 16 Ед/мл Anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies, IgG/IgM, reference < 16 U/ml	8 (9,6)*	0
ВА + АФА LA + APA	13 (15,7)	0
ВА + $\alpha\beta_2$ -GP1 LA + $\alpha\beta_2$ -GP1	9 (10,8)	0
ВА + aCL LA + aCL	4 (4,8)	0
АФА + $\alpha\beta_2$ -GP1 APA + $\alpha\beta_2$ -GP1	13 (15,7)	1 (2,8)
Антитела к аннексину V + $\alpha\beta_2$ -GP1 Anti-annexin V antibodies + $\alpha\beta_2$ -GP1	4 (4,8)	0
Антитела к аннексину V + антитела к протромбину Anti-annexin V antibodies + anti-prothrombin antibodies	0	0
$\alpha\beta_2$ -GP1 + антитела к протромбину $\alpha\beta_2$ -GP1 + anti-prothrombin antibodies	3 (3,6)	0
ВА + aCL + $\alpha\beta_2$ -GP1 LA + aCL + $\alpha\beta_2$ -GP1	0	0
АФА (всего) APA (total)	27 (32,5)	3 (8,6)

Примечание: *средние и высокие титры; ВА – волчаночный антикоагулянт; $\alpha\beta_2$ -GP1 – антитела к β_2 -гликопротеину 1; aCL – антитела к кардиолипину.

Note: *medium and high titers; LA – lupus anticoagulant; $\alpha\beta_2$ -GP1 – anti- β_2 -glycoprotein 1 antibodies; aCL – anti-cardiolipin antibodies.

плексу. Антитела к ФС-ПТ комплексу были также у 6 (7,2 %) женщин с ВА и положительной реакцией на АФА, из них у 2 (2,4 %) присутствовали повышенные титры aCL, у 2 (2,4 %) женщин антитела к ФС-ПТ комплексу были вместе с циркуляцией aCL в отсутствие ВА. Таким образом, у пациенток с ВЗРП наблюдались сочетания критериальных и некритериальных АФА в различных вариациях. Высокие титры антител (> 60 Ед/мл) выявлены у 9 (10,8 %) пациенток с ВЗРП, средние титры – у 18 (21,7 %).

В контрольной группе титры выявленных антител были невысокими: у 1 (2,8 %) был положительный ВА, у 2 (5,7 %) – повышен уровень IgG/IgM (АФА-скрин), у 1 (2,8 %) из этих 2 пациенток обнаружены $\alpha\beta_2$ -GP1.

Анализ полученных данных по группам показал более высокую частоту выявления циркуляции АФА

в группе 1 в сравнении с группой 2 (рис. 2). В целом, различные виды и сочетания АФА имели 41,7 % пациенток с ранней и 25,5 % с поздней ВЗРП.

Отмечена корреляция между титрами антител и степенью тяжести ВЗРП. В группе 1 среди 15 (41,7 %) женщин с выявленной циркуляцией АФА 5 были с ВЗРП III степени и 10 с ВЗРП II степени. Высокие титры АФА (> 60 Ед/мл) имели 7 (19,4 %) пациенток: 4 (33,3 %) с тяжелой формой ВЗРП (III ст.) и 3 (12,5 %) с ВЗРП II ст. тяжести. У 8 (22,2 %) женщин выявленные АФА были в средних титрах: у 1 (8,3 %) с ВЗРП III ст. и у 7 (29,1 %) с ВЗРП II ст. У пациентки с ВЗРП III ст. и циркуляцией АФА в средних титрах был выявлен дефицит протеина S.

Среди пациенток с ранней ВЗРП II ст. (подгруппа 1.1) преобладали АФА средних титров (29,1 % против

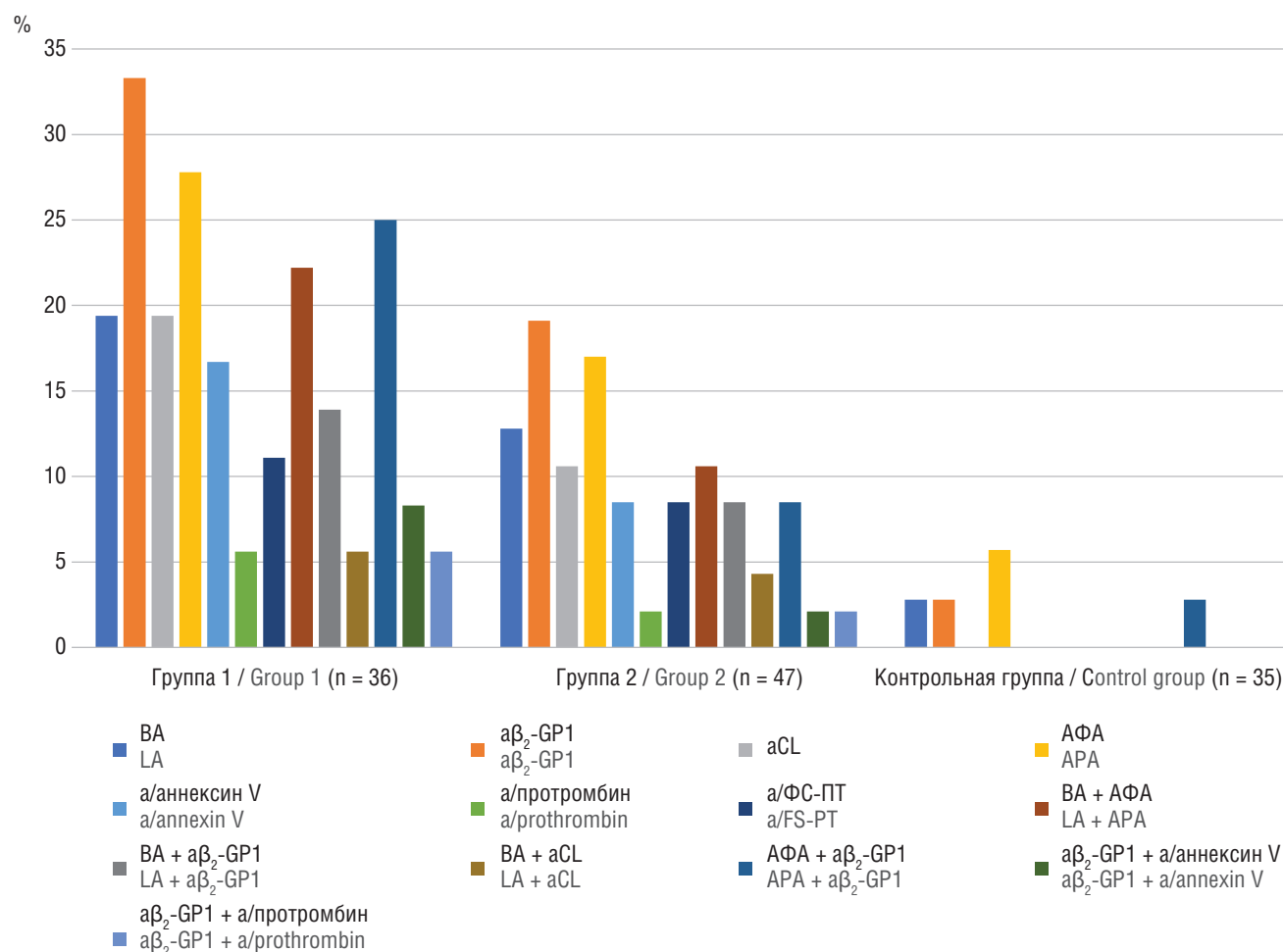


Рисунок 2. Спектр антифосфолипидных антител (АФА) у обследованных женщин.

Примечание: BA – волчаночный антикоагулянт; a/аннексин – антитела к аннексину; a β_2 -GP1 – антитела к β_2 -гликопротеину 1; a/протромбин – антитела к протромбину; aCL – антитела к кардиолипину; a/ФС-ПТ – антитела к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу; a/аннексин – антитела к аннексину.

Picture 2. The spectrum of antiphospholipid antibodies (APA) in the women examined.

Note: LA – lupus anticoagulant; a/annexin – anti-annexin V antibodies; a β_2 -GP1 – anti- β_2 -glycoprotein 1 antibodies; a/prothrombin – anti-prothrombin antibodies; aCL – anti-cardiolipin antibodies; a/FS-PT – anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies; a/annexin – anti-annexin V antibodies.

12,5 % с высокими титрами). Одна пациентка с АФА (4,2 %) имела генетическую тромбофилию: гетерозиготную форму полиморфизма гена фактора V (мутация Leiden); у 2 (8,3 %) обнаружена повышенная концентрация гомоцистеина в крови (гипергомоцистеинемия) в пределах 15–20 ммоль/л, что соответствовало умеренной форме. Выявленные АФА были представлены одним или двумя видами критериальных антител (топо- или double-positivity) и/или некритериальными АФА (антитела к ФС-ПТ комплексу IgG/IgM и др.)

У пациенток с ранней ВЗРП III ст. (подгруппа 1.2) высокие титры АФА выявлялись чаще (33,3 % против 8,3 % в средних титрах). В одном случае циркуляции АФА в средних титрах присутствовал дефицит протеина S. Полученные данные позволяют предполагать патогенетическую связь циркуляции АФА и тромбофилии в целом с патологией развития и роста плода.

В группе 2 частота выявления АФА оказалась ниже в сравнении с группой 1. Но у пациенток с поздней формой ВЗРП присутствовали генетические тромбо-

филические дефекты, процент выявления которых оказался выше (31,9 %), чем в группе пациенток с ранними формами ВЗРП (11,1 %).

У 6 из 47 пациенток (12,8 %) группы 2 выявлен генетический полиморфизм фактора V Leiden: гетерозиготный у 5 (10,6 %) женщин, гомозиготный у одной (2,1 %). У 3 (6,4 %) обнаружен полиморфизм гена протромбина G20210A, гомозиготный в одном случае (2,1 %), гетерозиготный в двух (4,3 %). У 4 (8,5 %) пациенток отмечена недостаточность системы естественных антикоагулянтов: у одной (2,1 %) имел место дефицит антитромбина III, у двоих (4,3 %) – дефицит протеина C и протеина S соответственно. Кроме того, у 3 (6,4 %) пациенток в этой группе выявлены повышенные уровни гомоцистеина в крови.

Генетическая тромбофилия присутствовала у 4 (36,4 %) из 11 пациенток с тяжелой формой ВЗРП плода (III ст.): у 2 (18,2 %) она была представлена полиморфизмом гена фактора Leiden V, гетеро- (9,1 %) и гомозиготным (7,7 %) соответственно, у одной

(9,1 %) – гетерозиготным вариантом полиморфизма гена протромбина G20210A, еще у одной (9,1 %) – дефицитом антитромбина III.

Всего у 10 (27,8 %) пациенток группы 2 с ВЗРП II ст. было выявлено 11 тромбофилических дефектов. Четыре (11,1 %) женщины имели гетерозиготный полиморфизм гена фактора V (мутацию Leiden), 2 (5,6 %) – генетический полиморфизм протромбина G20210A, гетеро- (2,8 %) и гомозиготный (2,8 %) соответственно (гетерозиготный полиморфизм у одной пациентки (2,8 %) был в сочетании с гетерозиготным полиморфизмом гена фактора V), у 1 (2,8 %) выявлен дефицит протеина S, у 1 (2,8 %) – дефицит протеина C, у 3 (8,3 %) – гипергомоцистеинемия. У 2 женщин (5,6 %) с гипергомоцистеинемией обнаружена также циркуляция АФА.

В целом, среди пациенток с ВЗРП было обнаружено 19 случаев (22,9 %) тромбофилических дефектов, включая генетические мутации (табл. 2). Среди них дефицит антитромбина III определен у одной (1,2 %) женщины группы 2. Уровень активности указанного естественного антикоагулянта у этой пациентки составил 45 %. У 2 (2,4 %) пациенток с ВЗРП имел место дефицит протеина S. Одна из этих пациенток (2,8 %) была из группы 1, вторая (2,1 %) – из группы 2. Дефицит протеина C выявлен в одном (1,2 %) случае только в группе 2.

Семь пациенток с ВЗРП (8,4 %) были носителями мутации фактора V Leiden, в одном (1,2 %) случае гомозиготной, в 6 (7,2 %) гетерозиготной. Среди этих пациенток 6 женщин были из группы 2. Таким образом, частота выявления полиморфизма фактора V в группе 2 составила 10,6 %, включая гомозиготный вариант

(2,1 %), в группе 1 – 2,8 %. В одном случае у пациентки группы 2 имело место сочетание гетерозиготной формы полиморфизма гена фактора V с гетерозиготным вариантом полиморфизма гена протромбина (2,1 %). Полиморфизм гена протромбина G20210A выявлен в целом у 3 женщин (3,6 %) и только в группе 2. Один (1,2 %) из гетерозиготных вариантов был у пациентки, имеющей полиморфизм гена фактора V Leiden (гетерозиготный). В 5 (6,0 %) случаях диагностирована гипергомоцистеинемия. Уровень гомоцистеина был повышен у 2 (5,6 %) пациенток группы 1 и у 3 (6,4 %) в группе 2.

В контрольной группе генетические полиморфизмы присутствовали у 2 (5,7 %) пациенток: гетерозиготный вариант мутации гена фактора V Leiden у одной (2,8 %) и полиморфизм гена протромбина G20210A у второй (2,8 %) пациентки, также гетерозиготный. Дефицитов протеина C, протеина S и антитромбина III выявлено не было. Повышенные уровни гомоцистеина в крови, соответствующие гипергомоцистеинемии легкой степени тяжести, имели 2 (5,7 %) женщины.

Таким образом, у 40 (48,2 %) пациенток с ВЗРП были выявлены циркуляция АФА, генетические тромбофилические дефекты и/или гипергомоцистеинемия: у 21 (25,3 %) – АФА изолировано, у 6 (7,2 %) – АФА + генетическая тромбофилия, у 4 (4,0 %) – АФА + гипергомоцистеинемия, у 12 (14,5 %) – генетическая тромбофилия, у 1 (1,2 %) – изолированно гипергомоцистеинемия.

В группе 1 частота выявления тромбофилии составила 41,7 % (15 пациенток). При этом все они имели приобретенную тромбофилию, обусловленную циркуляцией АФА, в 2 (5,6 %) случаях в сочетании

Таблица 2. Структура тромбофилии у обследованных женщин.

Table 2. Thrombophilia types in the women examined.

Показатель Parameter	Группа 1 Group 1 n = 36 n (%)	Группа 2 Group 2 n = 47 n (%)	Все пациентки с ВЗРП All patients with FGR n = 83 n (%)	Контрольная группа Control group n = 35 n (%)
Дефицит антитромбина III Antithrombin III deficiency	0	1 (2,1)	1 (1,2)	0
Дефицит протеина C Protein C deficiency	0	1 (2,1)	1 (1,2)	0
Дефицит протеина S Protein S deficiency	1 (2,8)	1 (2,1)	2 (2,4)	0
Фактор V Leiden Factor V Leiden	(+/+) 0 (+/-) 1 (2,8)	1 (2,1) 5 (10,6)	1 (1,2) 6 (7,2)	0 1 (2,8)
Протромбин G20210A Prothrombin G20210A	(+/+) 0 (+/-) 0	1 (2,1) 2 (4,3)	1 (1,2) 2 (2,4)	0 1 (2,8)
Гипергомоцистеинемия Hyperhomocysteinemia	2 (5,6)	3 (6,4)	5 (6,0)	2 (5,7)
Антифосфолипидные антитела Antiphospholipid antibodies	15 (41,7)	12 (25,5)	27 (32,5)	3 (8,6)

Примечание: ВЗРП – внутриутробная задержка роста плода.

Note: FGR – fetal growth retardation.

с генетическими тромбофилическими полиморфизмами и в 2 (5,6%) – с гипергомоцистеинемией (рис. 3). Не было различий по частоте выявления тромбофилии у пациенток в зависимости от степени тяжести ВЗРП, однако отмечена корреляция между степенью тяжести ВЗРП и титрами АФА.

В группе 2 тромбофилия суммарно выявлена у 24 (51,1 %) женщин: циркуляция АФА изолированно – у 10 (21,3 %), АФА в сочетании с гипергомоцистеинемией – у 2 (4,3 %), в остальных случаях генетическая тромбофилия (у 25,5 %) и тромбофилия вследствие гипергомоцистеинемии (2,1 %). Значимых различий в частоте выявления тромбофилии у пациенток с поздней формой ВЗРП в зависимости от степени тяжести не наблюдалось. Сохранялась тенденция к зависимости степени тяжести ВЗРП от уровня титра циркулирующих АФА, хотя в целом в структуре тромбофилии доля АФА была меньшей в сравнении с пациентками, имеющими раннюю форму ВЗРП. Тромбофилия диагностирована у 18 (50,0 %) женщин с ВЗРП II степени тяжести (подгруппа 2.1), у 8 (22,2 %) она была обусловлена циркуляцией АФА, у 7 (19,4 %) – генетическими тромбофилическими дефектами, у 2 (5,6 %) – АФА в сочетании с гомоцистеинемией и в 1 случае (2,8 %) – изолированно гипергомоцистеинемией. У пациенток подгруппы 2.2 тромбофилия выявлена в 6 (54,5 %) случаях, у 4 (36,4 %) женщин она была генетически обусловленной, у 2 (18,2 %) вследствие циркуляции АФА. У 23 (48,9 %) пациенток тромбофи-

лии выявлено не было: у 18 (50,0 %) в подгруппе 2.1 и 5 (45,5 %) в подгруппе 2.2.

Полученные данные по частоте наличия АФА и других тромбофилических дефектов у обследованных пациенток говорят в пользу их участия в патогенезе ВЗРП. Наряду с плацентарной недостаточностью, привычным невынашиванием, преэклампсией и HELLP-синдромом, ВЗРП считается клиническим проявлением акушерского АФС [2, 4]. Некоторые ученые указывают на частоту встречаемости ВЗРП до 30 % беременных, имеющих циркуляцию АФА [3]. В то же время сохраняются разногласия относительно необходимости обследования женщин с ВЗРП на наличие АФА [1, 5, 6].

Механизмы патогенного влияния тромбофилий, в том числе обусловленных АФА, на развивающуюся беременность объясняют нетромботическими эффектами через нарушение процессов имплантации, инвазии трофобласта и плацентации, которые предположительно являются основной причиной развития преэклампсии, ВЗРП и невынашивания беременности [2, 4].

Так, для АФА известна способность изменять заряд и конфигурацию предимплантационного эмбриона, повышать экспрессию ингибитора активатора плазминогена-1 (англ. plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1), нарушая процесс фибринолиза, и тканевого фактора, усиливая протромботические механизмы, что ведет к дефектной имплантации и снижению глубины децидуальной инвазии трофобласта [2]. Эксперименталь-

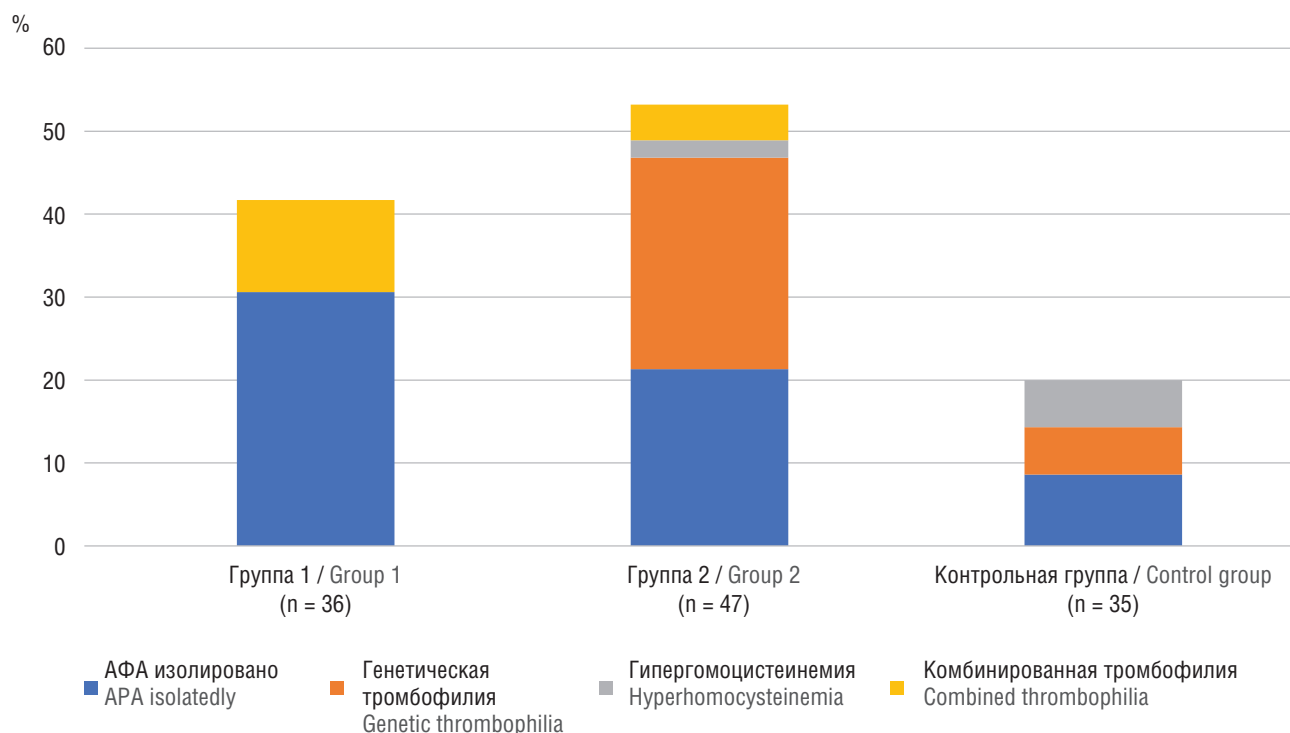


Рисунок 3. Структура тромбофилии в группах обследованных женщин.

Примечание: АФА – антифосфолипидные антитела.

Figure 3. Thrombophilia types in the groups of women examined.

Note: APA – antiphospholipid antibodies.

но показано, что АФА влияют на функционирование естественных ингибиторов коагуляции, в частности аннексина V, который активно экспрессируется на апикальной мембране синцитиотрофобласта, создавая «щит» на поверхности фосфолипидов, защищающий от коагуляционных реакций [2]. Важным механизмом дефектной имплантации у беременных с АФС является снижение уровня интерлейкина-3 (англ. interleukin-3, IL-3) – фактора роста трофобласта. Нетромботические эффекты АФА включают активацию системы комплемента, дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами с увеличением количества воспалительных клеток в плацентарной ткани. Усиливает эту реакцию присутствие инфекционного фактора [2]. Плацента является основной мишенью для АФА: через васкулопатию терминальных спиральных артерий, кровоснабжающих межворсинчатое пространство, АФА способствуют маточно-плацентарной недостаточности, следствием которой является задержка роста плода.

Отсутствие единого мнения о необходимости выявлять АФА у пациенток с ВЗРП обусловлено проблемой понимания роли разных видов АФА в патогенезе акушерского АФС. АФА – это большая гетерогенная группа аутоантител, направленных против фосфолипид-связанных белков. Классические АФА включают антитела к кардиолипину, к β_2 -GP1 и ВА (критериальные). Циркуляция всех трех типов антител (так называемая triple positivity) ассоциируется с наиболее высоким риском как тромботических, так и акушерских осложнений при АФС, по сравнению с наличием одного или двух типов АФА [7]. Однако в последние годы идентифицированы и другие фосфолипидные антитела, которые не обнаруживаются стандартными тестами – антитела к аннексину V, протромбину, протеинам С и S, тромбомодулину, клиническое значение которых продолжает изучаться.

Наши результаты подтверждают важность диагностики некретериальных антител. Тяжелой степени ВЗРП соответствовали тройная либо двойная позитивность, одновременная циркуляция некретериальных антител или других тромбофилических дефектов, которые, вероятно, усиливали патогенные эффекты АФА.

Титр антител также имеет значение. Задержке роста плода в исследуемых группах соответствовали средние и высокие титры АФА, низкие отмечены у пациенток с выявленными АФА в контрольной группе, что противоречит представлению, что для акушерского АФС специфичны низкие титры АФА.

Заключение / Conclusion

Почти у половины (48,2 %) пациенток с ВЗРП можно ожидать циркуляцию АФА, генетические тромбофилические дефекты и/или гипергомоцистеинемия. При этом с циркуляцией АФА в большей степени ассоциированы ранние формы ВЗРП, а тяжелые формы – с более высоким титром АФА, сочетанием различных антител или сочетанием АФА с гипергомоцистеинемией и генетической тромбофилией. Из АФА у беременных с ВЗРП чаще выявляются антитела к β_2 -GP1, АФА (скрин) и циркуляция ВА. В связи с этим пациенткам с ВЗРП (в том числе в анамнезе), особенно в случае раннего ее начала, следует рекомендовать тестирование на АФА. При этом недостаточно определения циркуляции только aCL или ВА, рекомендуется определение полного спектра АФА. Диагностика циркуляции АФА, включая некретериальные, а также других тромбофилических дефектов – генетических полиморфизмов и гипергомоцистеинемии, представляет чрезвычайную важность для понимания механизмов осложненной ВЗРП беременности и проведения патогенетически обоснованной профилактики в группах риска.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 23.11.2021. В доработанном виде: 10.12.2021.	Received: 23.11.2021. Revision received: 10.12.2021.
Принята к печати: 23.12.2021. Опубликовано: 30.12.2021.	Accepted: 23.12.2021. Published: 30.12.2021.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.	The author declares no conflict of interest.
Финансирование	Funding
Автор заявляет об отсутствии финансовой поддержки.	The author declares no funding.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
Данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, после деидентификации (текст, таблицы, рисунки и приложения), протокол исследования, план статистического анализа, принципы анализа будут доступны для метаанализа данных индивидуальных участников сразу после публикации. Данные будут доступны на неопределенный срок по запросу на адрес orudzhova.esmira@mail.ru.	Individual participant data that underlie the results reported in this article, after deidentification (text, tables, figures, and appendices), study protocol, statistical analysis plan, analytic code will be available for individual participant data meta-analysis immediately following publication. The data will be available indefinitely by request at orudzhova.esmira@mail.ru.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

1. Abou-Nassar K., Carrier M., Ramsay T., Rodger M.A. The association between antiphospholipid antibodies and placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2011; 128(1):77–85. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.02.006>.
2. Гри Ж.К., Макацария А.Д., Бицадзе В.О. и др. Антифосфолипидный синдром и беременность. *Акушерство и гинекология.* 2018;(10):5–11. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.5-11>.
3. Polzin W.J., Kopelman J.N., Robinson R.D. et al. The association of antiphospholipid antibodies with pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 1991;78(6):1108–11.
4. Saccone G., Berghella V., Maruotti G.M. et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(5):525.e1–525.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.026>.
5. Schjetlein R., Moe N., Wisloff F. et al. Preeclampsia and fetal growth retardation: is there an association with antiphospholipid antibodies? *Hypertension in Pregnancy.* 2009;17(1):81–92. <https://doi.org/10.3109/10641959809072240>.
6. Spegiorin L.C.J.F., Galão E.A., De Godoy J.M.P. et al. Antiphospholipid antibodies and growth retardation in intrauterine development *Prague Med Rep.* 2007;108(2):185–90.
7. Pengo V., Banzato A., Bison E. et al. What we have learned about antiphospholipid syndrome from patients and antiphospholipid carrier cohorts. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(4):322–5. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1304719>.

References:

1. Abou-Nassar K., Carrier M., Ramsay T., Rodger M.A. The association between antiphospholipid antibodies and placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2011; 128(1):77–85. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.02.006>.
2. Gris J.K., Makatsariya A.D., Bitsadze V.O. et al. Antiphospholipid syndrome and pregnancy. [Antifosfolipidnyj sindrom i beremennost']. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2018;(10):5–11. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.5-11>.
3. Polzin W.J., Kopelman J.N., Robinson R.D. et al. The association of antiphospholipid antibodies with pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 1991;78(6):1108–11.
4. Saccone G., Berghella V., Maruotti G.M. et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(5):525.e1–525.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.026>.
5. Schjetlein R., Moe N., Wisloff F. et al. Preeclampsia and fetal growth retardation: is there an association with antiphospholipid antibodies? *Hypertension in Pregnancy.* 2009;17(1):81–92. <https://doi.org/10.3109/10641959809072240>.
6. Spegiorin L.C.J.F., Galão E.A., De Godoy J.M.P. et al. Antiphospholipid antibodies and growth retardation in intrauterine development *Prague Med Rep.* 2007;108(2):185–90.
7. Pengo V., Banzato A., Bison E. et al. What we have learned about antiphospholipid syndrome from patients and antiphospholipid carrier cohorts. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(4):322–5. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1304719>.

Сведения об авторе:

Оруджова Эсмита Афлатуновна – зав. центром амбулаторной медицинской помощи женской консультации, Родильный дом № 1 – филиал ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия. E-mail: orudzhova.esmira@mail.ru.

About the author:

Esmira A. Orudzhova – MD, Head of Antenatal Outpatient Care Center, Maternity Hospital № 1 – of Branch of Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow, Russia. E-mail: orudzhova.esmira@mail.ru.