

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2022 • ТОМ 16 • № 2

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2022 Vol. 16 No 2

[www.gynecology.ru](http://www.gynecology.ru)

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта [www.gynecology.ru](http://www.gynecology.ru). Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить по адресу: [info@irbis-niig.ru](mailto:info@irbis-niig.ru). Тел: +7 (495) 635-54-95.



# Профилактика повторного развития задержки роста плода у пациенток с циркулирующей антифосфолипидных антител и генетической тромбофилией

Э.А. Оруджова<sup>1</sup>, В.О. Бицадзе<sup>2</sup>, М.В. Третьякова<sup>2</sup>,  
Д.А. Дороничева<sup>2</sup>, Ф. Якубова<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

Для контактов: Виктория Омаровна Бицадзе, e-mail: [vikabits@mail.ru](mailto:vikabits@mail.ru)

## Резюме

**Цель:** оценить эффективность применения низкомолекулярного гепарина (НМГ) и малых доз ацетилсалициловой кислоты (АСК) в профилактике повторного развития ранней и поздней задержки роста плода (ЗРП) у пациенток с антифосфолипидным синдромом (АФС) и/или генетической тромбофилией.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование. Обследованы 32 пациентки от 23 до 43 лет с ранней и поздней ЗРП II и III степени в анамнезе и тромбофилией. Профилактика НМГ и АСК проводилась с прегравидарного периода или ранних сроков беременности. Контрольная группа включала 35 женщин с неосложненным течением беременности. Согласно сиднейским критериям АФС методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли антифосфолипидные антитела (АФА): к кардиолипину,  $\beta_2$ -гликопротеину 1 и дополнительно антитела к аннексину V, протромбину и др. (изотипы IgG/IgM); волчаночный антикоагулянт – трехэтапным методом с ядом гадюки Рассела; уровень антипротромбина III и протеина С – хромогенным методом; полиморфизмы генов протромбина G20210A и фактора V Leiden – методом полимеразной цепной реакции; содержание гомоцистеина – методом ИФА.

**Результаты.** Эффективной профилактика была в 78,1 % наблюдений. У 7 (21,9 %) беременных на фоне проводимой терапии повторно развилась ЗРП: у 2 (6,3 %) в 20 и 22 нед, у 3 (9,4 %) в 30–32 нед, у 2 (6,3 %) после 34 нед. Все эти пациентки имели АФА более 40 ЕД/мл с низкой динамикой снижения, 3 (9,4 %) женщины были старше 35 лет, 2 (6,3 %) имели хроническую патологию почек и 1 (3,1 %) – артериальную гипертензию в анамнезе.

**Заключение.** Применение НМГ и малых доз АСК с прегравидарного периода и ранних сроков беременности в составе комплексной терапии позволяет эффективно профилактировать повторное развитие ЗРП у пациенток с тромбофилией. При высоких титрах АФА применение НМГ и малых доз АСК может быть неэффективно, для улучшения акушерских результатов необходимо в дополнение к антикоагулянтной терапии использовать альтернативные методы лечения.

**Ключевые слова:** задержка роста плода, ЗРП, профилактика, низкомолекулярный гепарин, НМГ, ацетилсалициловая кислота, АСК, тромбофилия, антифосфолипидные антитела, АФА, антифосфолипидный синдром, АФС

**Для цитирования:** Оруджова Э.А., Бицадзе В.О., Третьякова М.В., Дороничева Д.А., Якубова Ф. Профилактика повторного развития задержки роста плода у пациенток с циркулирующей антифосфолипидных антител и генетической тромбофилией. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2022;16(2):134–142. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.309>.

## Prevention of recurrent fetal growth retardation in patients with circulating antiphospholipid antibodies and genetic thrombophilia

Esmira A. Orudzhova<sup>1</sup>, Viktoria O. Bitsadze<sup>2</sup>, Maria V. Tretyakova<sup>2</sup>, Daria A. Doronicheva<sup>2</sup>, Fidan Yakubova<sup>2</sup>

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



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

- ▶ Задержка роста плода (ЗРП) является одним из вариантов клинического проявления акушерского антифосфолипидного синдрома (АФС).
- ▶ Антифосфолипидные антитела (АФА) и тромбогенные генетические полиморфизмы и гипергомоцистеинемия могут быть выявлены у 48,2 % пациенток с ЗРП II и III степени.
- ▶ Приобретенная тромбофилия (АФС), в том числе в сочетании с генетическими тромбофилическими полиморфизмами и гипергомоцистеинемией, преобладает у беременных с ранней ЗРП. Степень тяжести ЗРП зависит от титров АФА.

**Что нового дает статья?**

- ▶ Применение противотромботических препаратов в составе комплексной терапии позволяет профилактировать осложненное течение беременности у пациенток с тромбофилией и ЗРП II и III степени и неблагоприятным исходом беременности в анамнезе.
- ▶ Даже раннее начало профилактики с применением низкомолекулярных гепаринов (НМГ) может иметь низкую эффективность при циркуляции АФА в высоких титрах.

**Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?**

- ▶ Пациенткам с ЗРП II и III степени и неблагоприятным исходом беременности в анамнезе показано выявление АФА и генетических тромбофилий.
- ▶ При проведении профилактики акушерских осложнений, связанных с АФС, следует учитывать уровни циркулирующих АФА; при высоких титрах и при комбинации нескольких типов критериальных и некритериальных АФА в дополнении к антикоагулянтной терапии необходимо применение альтернативных методов.

циркуляция АФА присутствовала у 21,3 %, АФА в сочетании с гипергомоцистеинемией – у 4,3 %, гипергомоцистеинемия – у 2,1 %, в остальных 25,5 % случаях выявлена генетическая тромбофилия. Статистически значимых различий по частоте выявления тромбофилии у пациенток в зависимости от степени выраженности ЗРП не установлено, однако отмечена прямая зависимость степени тяжести ЗРП от титров АФА: АФА > 40 Ед/мл имели 33,3 % женщин с ранней формой ЗРП III степени и 12,5 % с ЗРП II степени, АФА < 40 Ед/мл – 8,3 % женщин с ранней ЗРП III степени и 29,1 % с ЗРП II степени. У одной пациентки с ЗРП III степени и циркуляцией АФА в средних титрах был выявлен дефицит протеина S. У пациенток с поздней формой ЗРП тромбофилия диагностирована у 50,0 % женщин с ЗРП II степени, которая у 22,2 % была обусловлена циркуляцией АФА, у 19,4 % – генетическими тромбофилическими дефектами, у 5,6 % – АФА в сочетании с гипергомоцистеинемией и у 2,8 % – изолированно гипергомоцистеинемией; у пациенток с поздней формой ЗРП III степени тромбофилия была у 63,6 % женщин, у 45,5 % – генетическая. Выявленные АФА были представлены одним или двумя видами критериальных антител (mono- или double-positivity) и/или некритериальными АФА (антитела

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

- ▶ Fetal growth retardation (FGR) is one of the clinical manifestations of obstetric antiphospholipid syndrome (APS).
- ▶ Antiphospholipid antibodies (APA) and thrombogenic genetic polymorphisms and hyperhomocysteinemia can be detected in 48.2 % of patients with grade II and III FGR.
- ▶ Acquired thrombophilia (APS), including that combined with genetic thrombophilic polymorphisms and hyperhomocysteinemia, predominates in pregnant women with early FGR. The severity of FGR depends on APA titers.

**What are the new findings?**

- ▶ The use of antithrombotic drugs in complex therapy can prevent pregnancy complications in patients with thrombophilia as well as grade II and III FGR and adverse pregnancy outcome in the anamnesis.
- ▶ Even early prevention with low molecular weight heparins (LMWHs) may have a low efficacy at high APA titers.

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

- ▶ Patients with a grade II and III FGR and with history of adverse pregnancy outcome should be screened for APA and genetic thrombophilia.
- ▶ APA levels should be considered while conducting prevention protocol of APA-related obstetric complications; in addition to anticoagulant therapy alternative drugs should be used in high titers and multiple types of criterial and non-criterial APA.

к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу IgG/IgM и др.) [10].

Хотя изучение механизмов патогенетического влияния АФА и различных дефектов системы гемостаза продолжается, уже сегодня существует возможность эффективного профилактирования осложнений, патогенетически с ними связанных, путем своевременной коррекции отклонений параметров системы гемостаза и поддержания оптимальной активности ее компонентов. В акушерско-гинекологической практике основным методом лечения АФС и профилактики акушерских осложнений при циркуляции АФА и генетических тромбофилиях является применение низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК) и профилактические дозы нефракционированного или низкомолекулярного гепарина (НМГ). Как показали ранее опубликованные исследования, применение препаратов противотромботической терапии у пациенток с выявленной тромбофилией позволяет снизить частоту ряда акушерских осложнений – привычного невынашивания, антенатальной гибели плода, преэклампсии.

**Цель:** оценить эффективность применения НМГ и малых доз АСК в профилактике повторного развития ранней и поздней ЗРП у пациенток с АФС и/или генетической тромбофилией.

## Материалы и методы / Materials and Methods

### Дизайн исследования / Study design

Проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование. Были обследованы беременные и планирующие беременность женщины с диагностированной тромбофилией (генетическая, приобретенная), с осложненной ЗРП II и III степени беременности в анамнезе, которым проводилась профилактика повторного развития ЗРП с применением противотромботических препаратов. Эффективность проводимой профилактики оценивалась по клиническим (частота развития осложненного течения беременности – любые гестационные осложнения, ЗРП и неблагоприятного исхода беременности), лабораторным (динамика исследуемых параметров), инструментальным (показатели ультразвуковой фетометрии, доплерографии, кардиотокография в динамике, др.) критериям. Пациентки были отобраны на основании применяемых критериев включения, невключения и исключения.

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

*Критерии включения в основную группу:* подтвержденный диагноз тромбофилии (генетической и обусловленной АФС), гипергомоцистеинемии и осложненной ЗРП II и III степени беременности; наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

*Критерии включения в контрольную группу:* неосложненное течение беременности.

*Критерии невключения:* пациентки с ЗРП 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 Хельсинской декларации (Форталеза, Бразилия, 2013). Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на проведение диагностических и лечебных процедур в соответствии с законодательством Российской Федерации.

### Группы обследованных / Study groups

Основная группа включала 32 беременных и планирующих беременность женщин с ЗРП II и III степени в предыдущую беременность и диагностированной тромбофилией: с циркулирующей АФА, генетическими

тромбофилическими полиморфизмами и гипергомоцистеинемией. У 17 из них ЗРП, осложнившая течение беременности в анамнезе, была диагностирована до 32 нед (ранняя форма ЗРП), у 15 – после 32 нед беременности (поздняя форма ЗРП). Период времени, прошедший после осложненной беременности в анамнезе до настоящей, составил от 11 мес до 4,5 лет, в среднем 2,7 года. Возраст пациенток был от 23 до 43 лет, в среднем  $36,9 \pm 6,34$  лет. Контрольная группа включала 35 пациенток с неосложненным течением беременности в возрасте  $26,3 \pm 5,12$  лет.

### Методы исследования / Study methods

При обследовании пациенток использовались клинические, лабораторные и инструментальные методы. Проводилась оценка акушерского, гинекологического, соматического, включая тромботического, личного и семейного анамнеза. Лабораторные методы включали клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, коагулограмму и тромбоэластографию.

АФА определяли согласно сиднейским критериям АФС методом иммуноферментного анализа (ИФА) на аппарате Anthos 2020 (Biochrom Ltd, Великобритания): антитела к кардиолипину,  $\beta_2$ -гликопротеину 1, дополнительно определяли антитела к 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 (ВА) проводили трехэтапным методом с ядом гадюки Рассела (dRVVT) (STAGO, Франция; CoaDATA 4004, LABiТес, Германия). Уровень анти-тромбина III и протеина С определяли хромогенным методом на приборе Ceveron-alpha (Technoclone GmbH, Австрия). Генетические тромбофилии (полиморфизмы генов протромбина G20210A и фактора V Leiden) выявляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью набора «Trombo Type» (Hain Diagnostica, Германия). Гомоцистеин оценивали в плазме крови (метод ИФА) на приборе Anthos 2020 (Biochrom, США), реактивы Axis® (Axis-Shield AS, Норвегия). Легкая степень гипергомоцистеинемии диагностировалась при уровне гомоцистеина 11–30 ммоль/л, средняя – при 31–100 ммоль/л, тяжелая – при более 100 ммоль/л.

ЗРП диагностировали 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 степени тяжести ЗРП соответствовало отставание фетометрических параметров на 3–4 нед, III степени – более чем на 4 нед в сравнении с нормой.

### Методы статистического анализа / Statistical analysis

Систематизация полученных данных и их статистическая обработка проводились с использовани-

ем стандартного программного обеспечения StatTech v. 1.2.0 (ООО «Статтех», Россия, 2020). Полученные показатели представлены с помощью методов описательной статистики. Качественные признаки представлены в процентах (%) от абсолютного числа. Для сравнительного анализа качественных переменных использовали критерий  $\chi^2$  и точный двусторонний критерий Фишера; различия признавали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты / Results

### Анализ акушерского анамнеза / Obstetric history analysis

Оценка акушерского анамнеза пациенток основной группы показала высокую частоту гестационных осложнений в анамнезе (табл. 1). Самопроизвольные выкидыши (потери плода) на ранних сроках (до 10 нед гестации) имели 14 (43,8 %) женщин, поздние выкидыши – 6 (21,4 %). У 15 (53,6 %) женщин ЗРП развивалась на фоне преэклампсии и ассоциированной с ней недостаточностью фетоплацентарного кровотока. У 4 (14,3 %) в анамнезе была преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), у 5 (17,9 %) – антенатальная гибель плода. У 15 (46,9 %) женщин роды были преждевременными.

### Анализ содержания антифосфолипидных антител / Analysis of antiphospholipid antibodies level

Критериальные АФА в высоких и средних титрах (более 40 ЕД/мл) были выявлены у 17 (53,1 %) женщин: антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину I (IgG/IgM) – у 11 (34,4 %), к кардиолипину (IgG/IgM) – у 9 (28,1 %); у 7 (21,9 %) был обнаружен ВА. Из некртериальных АФА в высоких титрах обнаружены антитела к аннексину V

(IgG/IgM) у 7 (21,9 %), к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу (IgG/IgM) – у 6 (18,8 %), к протромбину (IgG/IgM) – у 2 (6,3 %). У 10 (31,2 %) пациенток была двойная позитивность по выявленным антителам (табл. 2).

### Анализ параметров гемостаза / Analysis of hemostasis parameters

До начала профилактического применения противотромботических препаратов проводили развернутое гемостазиологическое исследование, включающее оценку показателей коагулограммы: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПИ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), фибриноген, уровень/активность антитромбина III, протеинов С и S; определялось количество тромбоцитов в периферической крови, их агрегационная активность, тромбоэластография, определение функции протеина С, уровня D-димера и гомоцистеина в крови. Средние значения общеоценочных тестов (АЧТВ, ПВ, ТВ, уровни фибриногена и антитромбина III) в основной и контрольной группе существенно не различались, за исключением 3 (9,4 %) пациенток с ЗРП в анамнезе, у которых было выявлено удлинение АЧТВ, что, вероятно, было обусловлено циркуляцией ВА. Значимо различались ( $p < 0,05$ ) по группам средние значения D-димера и показатели агрегационной активности тромбоцитов с различными индукторами агрегации. D-димер был повышен у 13 (40,6 %) пациенток с ЗРП в анамнезе еще до наступления беременности и на ранних сроках, агрегационная активность тромбоцитов – у 15 (46,9 %) женщин. С большей частотой по сравнению с контрольной группой определялась резистентность к протеину С (13,7 % и 1,6 % соответственно;  $p < 0,05$ ).

Таблица 1. Акушерский анамнез у пациенток основной группы.

Table 1. Obstetric history in patients of the main group.

| Показатель<br>Parameter  | Пациентки с ЗРП в анамнезе<br>Patients with former FGR<br>(n = 32)<br>n (%) |
|--|---|
| Потери плода (более 2) до 10 нед<br>Fetal loss (more than 2 before week 10 of gestation)                       | 14 (43,8)   |
| Потери плода в сроки 10–22 нед<br>Fetal loss within weeks 10–22 of gestation                                   | 6 (21,4)  |
| Преэклампсия<br>Preeclampsia   | 15 (53,6)   |
| Антенатальная гибель плода<br>Intrauterine fetal demise  | 5 (17,9)  |
| Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты<br>Premature detachment of normally located placenta | 4 (14,3)  |
| Преждевременные роды (до 37 нед)<br>Preterm delivery (before week 37 of gestation)                             | 15 (46,9)   |

Примечание: ЗРП – задержка роста плода.

Note: FGR – fetal growth retardation.

**Таблица 2.** Спектр антифосфолипидных антител у пациенток с задержкой роста плода (ЗРП) в анамнезе.**Table 2.** A range of anti-phospholipid antibodies in patients with former fetal growth retardation (FGR).

| Антифосфолипидные антитела<br>Antiphospholipid antibodies  | Пациентки с ЗРП в анамнезе<br>Patients with former FGR<br>(n = 32)<br>n (%) |
|--|---|
| Волчаночный антикоагулянт<br>Lupus anticoagulant   | 7 (21,9)  |
| Антитела к $\beta_2$ -гликопротеину I, IgG/IgM, норма < 10 Ед/мл<br>Anti- $\beta_2$ -glycoprotein I antibody, IgG/IgM, normal range < 10 U/ml                            | 11 (34,4)*  |
| Антитела к кардиолипину, IgG/IgM, норма < 10 Ед/мл<br>Anti-cardiolipin antibody, IgG/IgM, normal range < 10 U/ml   | 9 (28,1)*   |
| Антитела к аннексину V, IgG/IgM, норма < 5 Ед/мл<br>Anti-annexin V antibody, IgG/IgM, normal range < 5 U/ml  | 7 (21,9)*   |
| Антитела к протромбину, IgG/IgM, норма < 10 Ед/мл<br>Anti-prothrombin antibody, IgG/IgM, normal range < 10 U/ml  | 2 (6,3)*  |
| Антитела к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу, IgG/IgM, норма < 16 Ед/мл<br>Anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibody, IgG/IgM, normal range < 16 U/ml | 6 (18,8)*   |
| Двойная позитивность<br>Double positivity  | 10 (31,2)   |

**Примечание:** \* средние и высокие титры антител.

**Note:** \* moderate and high antibody titers.

### Профилактика задержки роста плода / Prevention of fetal growth retardation

Подготовка к беременности пациенток с ЗРП в анамнезе включала применение препаратов витаминотерапии, антиоксиданты (микрогидрин), витамин Е 400 МЕ, полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3). Доза фолиевой кислоты составляла не менее 1 мг в сутки и повышалась до 4 мг в тех случаях, когда выявляли повышенный уровень гомоцистеина. Пациенткам с гипергомоцистеинемией дополнительно назначали витамины группы В ( $B_6$  и  $B_{12}$ ) в течение 1 мес внутримышечно, затем в таблетированной форме. Выявление АФА или повышение агрегационной активности тромбоцитов было показанием для назначения антиагрегантов (мини-дозы АСК). После наступления беременности к проводимой терапии добавляли препарат НМГ: надропарин кальция, эноксапарин натрия, дальтепарин натрия или бемипарин натрия в профилактической дозе (1 раз в сутки подкожно), который составлял далее базовую терапию.

Пациенткам, которые обратились в связи с наступившей беременностью (в I триместре), комплексная профилактика начиналась после первичного обследования. Условием для начала применения антикоагулянтов было ультразвуковое подтверждение беременности, ее локализация в матке и отсутствие признаков отслойки хориона.

Доза НМГ и режим применения для каждой пациентки подбирали индивидуально с учетом веса женщины, показателей параметров гемостаза и их динамики, а также состояния плода по данным ультразвукового исследования (УЗИ), доза корректировалась с помощью показателя анти-Ха активности. В случа-

ях возникновения аллергической реакции (локального покраснения, отека, зуда в местах инъекции НМГ) препарат заменяли на другой (например, надропарин кальция на эноксапарин натрия). Применение пациентками НМГ продолжалось в течение всей беременности до начала родовой деятельности, при планировании оперативного родоразрешения препарат отменяли за 24 ч до кесарева сечения, терапию возобновляли через 8–12 ч после родов.

АСК в низких дозах (75–150 мг) применяли, начиная с фертильного цикла, после подтверждения беременности также в течение всего периода гестации с отменой препарата в 36–37 нед. Доза препарата зависела от показателей агрегационной активности тромбоцитов.

Дополнительно 9 (28,1 %) пациенткам с ЗРП в анамнезе в связи с выявленной у них прогестероновой недостаточностью в фертильном цикле и в I триместре применялся утрожестан (100 до 600 мг вагинально) при условии адекватной терапии НМГ и тщательного контроля маркеров тромбофилии, во II триместре – по показаниям.

### Результаты профилактики / Results of prevention protocol

Применение антикоагулянтов и антиагрегантов у пациенток с отклонением параметров гемостаза способствовало положительной динамике лабораторных показателей: снижению уровней маркеров тромбофилического состояния и агрегационной активности тромбоцитов. Уже при повторном исследовании, проводимом после 10 дней применения антикоагулянтов, отмечалась тенденция к нормализации параметров гемостазиограммы, показатели которой стремились

к значениям таковых в контрольной группе. Гемостазиологическое исследование проводилось ежемесячно, что позволяло контролировать эффективность и безопасность проводимой терапии, при необходимости корректировать дозу применяемых препаратов.

У большинства пациенток благодаря применению НМГ и коррекции его дозы по мере прогрессирования беременности удавалось поддерживать показатели маркеров тромбофилического состояния и агрегационную активность тромбоцитов в пределах нормальных значений. Уровень антител к кардиолипину и  $\beta_2$ -гликопротеину (у пациенток с высокими и средними титрами), оцениваемый в динамике, снижался, но незначительно (на 5 и 7 % соответственно).

Течение гестационного периода на фоне проводимой профилактики у 5 (15,6 %) пациенток осложнилось угрозой прерывания на ранних сроках, что потребовало терапии для снижения тонуса матки (но-шпа, утрожестан). При появлении кровянистых выделений из половых путей и выявлении признаков отслойки хориона по данным УЗИ противотромботические препараты отменяли, и к терапии добавляли средства, способствующие организации участков отслойки (транексамовая кислота в дозе 500 мг 2 раза в сутки). После организации участков отслойки хориона применение НМГ возобновлялось. В 2 (6,3 %) случаях беременность, несмотря на проводимую терапию, сохранить не удалось. У одной (3,1 %) женщины на фоне проводимой терапии беременность прервалась после 10 нед гестации.

ЗРП была диагностирована у 7 (21,9 %) беременных основной группы. У 2 (6,3 %) женщин признаки ЗРП были обнаружены при УЗИ в 20 и 22 нед соответственно и сопровождались недостаточностью кровообращения в системе мать–плацента–плод. Обе пациентки имели высокий титр АФА, уровень которых на проводимой терапии практически не снижался. У одной из этих пациенток соматический анамнез был отягощен хроническим пиелонефритом, беременность сопровождалась повышением артериального давления до 145/90 мм рт. ст. и незначительной протеинурией (до 0,66 г/л). У 3 (9,4 %) женщин признаки ЗРП были отмечены в сроке беременности 30–32 нед, у 2 (6,3 %) – после 34-й недели. В 3 (9,4 %) случаях развилась преэклампсия. Всем беременным с признаками ЗРП дополнительно были назначены препараты, способствующие улучшению маточно-плацентарного кровотока и трофики плода. У 2 (6,3 %) пациенток с рано развившейся ЗРП, несмотря на проводимую терапию, положительной динамики не было, женщины были родоразрешены досрочно (в сроке беременности 22 и 24 нед соответственно), оба новорожденных умерли в первые 7 суток после рождения вследствие глубокой недоношенности и гипотрофии, приведших к полиорганной недостаточности и отеку мозга. В одном случае (3,1 %) у пациентки с артериальной гипертензи-

ей в анамнезе и высокими титрами АФА в сроке беременности 31 нед произошла антенатальная гибель плода. Женщина была родоразрешена (индуцированные роды). Остальные беременности удалось пролонгировать по возможности до оптимального для родоразрешения срока. Наиболее эффективным было лечение у пациенток, признаки ЗРП у которых были выявлены после 32 нед беременности: терапия способствовала улучшению показателей маточно-плацентарного кровотока и параметров роста плода.

Общим для пациенток с развившейся ЗРП, несмотря на проводимую профилактическую терапию, которую мы считали патогенетической и оптимальной, было наличие циркуляции АФА в средних и высоких титрах. Трое из этих пациенток были старше 35 лет, две были с хронической патологией почек и одна с артериальной гипертензией в анамнезе.

В остальных случаях – у 22 (68,8 %) беременных, получавших противотромботическую профилактику, маточно-плацентарный кровоток соответствовал по показателям таковому в контрольной группе. Беременность завершилась срочными родами у 24 (75,0 %) пациенток, из них у 9 (37,5 %) – оперативными. Показанием к оперативному родоразрешению у 5 женщин была несостоятельность рубца на матке, у 1 – тазовое предлежание, у 2 – миопия высокой степени, у 1 – вторичная слабость родовой деятельности; преждевременными роды (до 37 нед беременности) были у 5 (15,6 %).

Таким образом, у 32 пациенток основной группы родилось 26 живых детей (не учитывались 2 случая ранней неонатальной смерти), в том числе с признаками недоношенности (у 2 женщин). Оценка по шкале Апгар (за исключением 2 случаев недоношенности) составила в среднем 8–9 баллов, средняя масса тела новорожденных –  $3453,0 \pm 112,8$  г, рост – от 49 до 54 см.

## Обсуждение / Discussion

Тромбофилия, генетическая и приобретенная (АФС), в акушерской практике ассоциируется с невынашиванием беременности, плацентарной недостаточностью и нарушением роста плода. Акушерские осложнения нередко являются первым симптомом АФС, так как при беременности создаются условия для развития его клинических проявлений. Преэклампсия и плацентарная недостаточность встречаются примерно у 50 % пациенток с АФС, не получающих лечения [11]. ЗРП, маловодие и нарушение сердечного ритма плода, указывающее на гипоксию, при АФС часто предшествует его гибели. Публикации подчеркивают необходимость проведения профилактики осложненного течения гестационного периода для этих пациенток, тем самым улучшая исходы беременностей со снижением заболеваемости матери и плода [9].

Проведенное исследование показало, что примене-

ние противотромботических препаратов (НМГ и АСК) с прегравидарного периода и ранних сроков беременности в составе комплексной терапии позволяет снизить частоту осложненного течения беременности у пациенток с ЗРП II и III степени, с неблагоприятным исходом беременности в анамнезе и тромбофилией. В основной группе положительный эффект проводимой терапии отмечен в 78,1 % наблюдений.

В то же время полученные результаты демонстрируют слабую динамику снижения уровней АФА на фоне применения противотромботических препаратов и отсутствие ожидаемого эффекта от проводимой профилактической терапии, начинаемой даже в ранние сроки беременности, у части женщин с циркуляцией АФА в высоких титрах. Эти данные показали важность поиска альтернативных вариантов лечения для улучшения акушерских результатов. Открытие новых рецепторов АФА и вовлеченности системы комплемента в патогенез АФС сделали большой шаг вперед в понимании того, какие возможны пути реализации патогенетических механизмов и позволили предложить

в качестве терапевтического лекарственного средства принципиально новый класс препаратов, эффективность которых предстоит изучить.

## Заключение / Conclusion

Применение противотромботических препаратов (НМГ и АСК) у пациенток с ЗРП II и III степени в анамнезе и тромбофилией с ранних сроков беременности эффективно в комплексной профилактике повторного развития ЗРП и других акушерских осложнений. Осложненное течение беременности на фоне проводимой терапии (рефрактерный АФС) наблюдалось у 21,9 % женщин. ЗРП развивалась у них преимущественно до 32 нед беременности на фоне высоких титров АФА, комбинации нескольких типов критерияльных и некритерияльных АФА. Профилактика повторных акушерских осложнений, связанных с циркуляцией АФА, у таких пациенток требует применения в дополнение к антикоагулянтной терапии альтернативных методов.

| ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ  | ARTICLE INFORMATION  |
|--|--|
| Поступила: 21.02.2022. В доработанном виде: 18.04.2022.  | Received: 21.02.2022. Revision received: 18.04.2022.   |
| Принята к печати: 21.04.2022. Опубликовано: 30.04.2022.  | Accepted: 21.04.2022. Published: 30.04.2022.   |
| <b>Вклад авторов</b>   | <b>Author's contribution</b>   |
| Все авторы внести равный вклад в написание и подготовку рукописи.  | All authors contributed equally to the article.  |
| Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.   | All authors have read and approved the final version of the manuscript.  |
| <b>Конфликт интересов</b>  | <b>Conflict of interests</b>   |
| Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.   | The authors declare no conflict of interests.  |
| <b>Финансирование</b>  | <b>Funding</b>   |
| Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки.  | The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding.   |
| <b>Согласие пациентов</b>  | <b>Patient consent</b>   |
| Получено.  | Obtained.  |
| <b>Политика раскрытия данных</b>   | <b>Clinical Trials Disclosure Policy</b>   |
| Данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, после деидентификации (текст, таблицы) будут доступны исследователям, которые предоставят методологически обоснованное предложение. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик <a href="mailto:vikabits@mail.ru">vikabits@mail.ru</a> . Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным). | Individual participant data that underlie the results reported in this article, after deidentification (text, tables) will be available researchers who provide a methodologically sound proposal. Proposals should be directed to <a href="mailto:vikabits@mail.ru">vikabits@mail.ru</a> . To gain access, data requestors will need to sign a data access agreement. |
| <b>Происхождение статьи и рецензирование</b>   | <b>Provenance and peer review</b>  |
| Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.  | Not commissioned; externally peer reviewed.  |

## Литература:

- Brosens I., Pijnenborg R., Vercruyse L., Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(3):193–201. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.08.009>.
- Gardosi J., Madurasinghe V., Williams M. et al. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ.* 2013;346:f108. <https://doi.org/10.1136/bmj.f108>.
- Malacova E., Regan A., Nassar N. et al. Risk of stillbirth, preterm delivery, and fetal growth restriction following exposure in a previous birth: systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2018;125(2):183–92. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14906>.
- 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>.
- 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>.
- Sacccone 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>.
- 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.
  - 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>.
  - 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.
  - Оруджова Е.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>.
  - Heilmann L., von Tempelhoff G.-F., Pollow K. Antiphospholipid syndrome in obstetrics. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2002;9(2):143–50. <https://doi.org/10.1177/107602960300900209>.

## References:

- Brosens I., Pijnenborg R., Vercruysse L., Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(3):193–201. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.08.009>.
- Gardosi J., Madurasinghe V., Williams M. et al. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ.* 2013;346:f108. <https://doi.org/10.1136/bmj.f108>.
- Malacova E., Regan A., Nassar N. et al. Risk of stillbirth, preterm delivery, and fetal growth restriction following exposure in a previous birth: systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2018;125(2):183–92. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14906>.
- 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>.
- 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>.
- 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>.
- 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.
- 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>.
- 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.
- Оруджова Е.А. Антифосфолипидные антитела, генетическая тромбофилия и задержка роста плода. [Antifosfolipidnye antitela, geneticheskaya trombofiliya i zaderzhka rosta ploda]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2021;15(6):695–704. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.278>.
- Heilmann L., von Tempelhoff G.-F., Pollow K. Antiphospholipid syndrome in obstetrics. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2002;9(2):143–50. <https://doi.org/10.1177/107602960300900209>.

## Сведения об авторах:

**Оруджова Эсмירה 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.

**Бицадзе Виктория Омаровна** – д.м.н., профессор РАН, профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

**Третьякова Мария Владимировна** – к.м.н., врач акушер-гинеколог, ассистент кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3628-0804>.

**Дороницева Дарья Александровна** – клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8138-4488>.

**Якубова Фидан** – клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8882-1588>.

## About the authors:

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

**Victoria O. Bitsadze** – MD, Dr Sci Med, Professor of RAS, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>. Scopus Author ID: 6506003478. Researcher ID: F-8409-2017.

**Maria V. Tretyakova** – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3628-0804>.

**Daria A. Doronicheva** – MD, Clinical Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8138-4488>.

**Fidan Yakubova** – MD, Clinical Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8882-1588>.