

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2021 • ТОМ 15 • № 2

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2021 Vol. 15 No 2

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

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначена для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 647-48-86, эл. почта: [info@roiss1.ru](mailto:info@roiss1.ru).



# Тромбофилии в патогенезе задержки роста плода

Э.А. Оруджова<sup>1</sup>, Н.В. Самбурова<sup>2</sup>, Е.В. Аничкова<sup>2</sup>,  
К.Э. Гоциридзе<sup>3</sup>, В.О. Бицадзе<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. Саяма Адиля, д. 2/44;

<sup>2</sup>ФГАОУ 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;

<sup>3</sup>Клиника Чачава; Грузия, Тбилиси 0179, ул. Мераба Костава, д. 38

**Для контактов:** Наталья Викторовна Самбурова, e-mail: [nsamburova@bk.ru](mailto:nsamburova@bk.ru)

## Резюме

Задержка роста плода (ЗРП) – осложнение гестационного периода, определяющее перинатальную заболеваемость и смертность – сложная и многогранная медицинская проблема, которая не теряет своей актуальности. Нарушение развития плода и задержка его роста является результатом различных по этиопатогенезу патологических процессов, происходящих в системе «мать–плацента–плод». Одним из факторов, способных инициировать нарушения функции плаценты и маточно-плацентарного кровотока, является тромбофилия. В статье описаны клинические варианты ЗРП, этиопатогенетические факторы развития этого осложнения беременности (плацентарные, материнские, фетальные). Особое внимание уделено тромбофилии, генетической и приобретенной (вследствие циркуляции антифосфолипидных антител) и их роли в развитии этого осложнения беременности.

**Ключевые слова:** задержка роста плода, ЗРП, генетическая тромбофилия, антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела

**Для цитирования:** Оруджова Э.А., Самбурова Н.В., Аничкова Е.В., Гоциридзе К.Э., Бицадзе В.О. Тромбофилии в патогенезе задержки роста плода. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(2):189–200. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.223>.

## Thrombophilia in the pathogenesis of fetal growth retardation

Esmira A. Orudzova<sup>1</sup>, Natalia V. Samburova<sup>2</sup>, E.V. Anichkova<sup>2</sup>, Ketevan E. Gotsiridze<sup>3</sup>, Victoria O. Bitsadze<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Sechenov University; 2 bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow 119991, Russia;

<sup>3</sup>Chachava Clinic; 38 Merab Kostava Str., Tbilisi 0179, Georgia

**Corresponding author:** Natalia V. Samburova, e-mail: [nsamburova@bk.ru](mailto:nsamburova@bk.ru)

## Abstract

Fetal growth retardation (FGR) is a complication of pregnancy that determines perinatal morbidity and mortality. It is a complex and multifaceted medical problem that does not lose its relevance. Impaired fetal development and delayed growth result from various etiopathogenesis of pathological processes occurring in the "mother–placenta–fetus" interface. Thrombophilia is one of the factors that can initiate disturbed placental function and the utero-placental blood flow. Here we describe the clinical FGR variants and etiopathogenetic factors of developing this complication of pregnancy (placental, maternal, and fetal). Special attention is paid to genetic and acquired thrombophilia (due to the circulation of antiphospholipid antibodies) and their role in development of such complication of pregnancy.

**Keywords:** fetal growth retardation, FGR, genetic thrombophilia, antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies

**For citation:** Orudzhova E.A., Samburova N.V., Anichkova E.V., Gotsiridze K.E., Bitsadze V.O. Thrombophilia in the pathogenesis of fetal growth retardation. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(2):189–200. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.223>.

#### Основные моменты

##### Что уже известно об этой теме?

- ▶ Задержка роста плода (ЗРП) является результатом различных по этиопатогенезу патологических процессов, приводящих к нарушению в системе «мать–плацента–плод».
- ▶ Одним из факторов, способных инициировать нарушения функции плаценты и маточно-плацентарного кровотока, является тромбофилия.
- ▶ Тромбофилические состояния у беременных патогенетически связаны с большим количеством разнообразных акушерских и перинатальных осложнений, среди которых угроза прерывания и невынашивание беременности, преэклампсия, плацентарная недостаточность, антенатальная гибель и ЗРП.

##### Что нового дает статья?

- ▶ Изучение роли приобретенных и генетически обусловленных тромбофилических состояний в патогенезе ЗРП с дифференцированием для ранней и поздней форм расширит возможности ранней предикции развития и медикаментозной профилактики этого осложнения беременности.

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

- ▶ Понимание ключевых звеньев патогенеза и молекулярных механизмов развития этой формы патологии позволит совершенствовать прогнозирование и профилактику ЗРП в группах риска.

#### Highlights

##### What is already known about this subject?

- ▶ Fetal growth retardation (FGR) results from various etiopathogenetic pathological processes that lead to disturbed "mother–placenta–fetus" interface.
- ▶ One of the factors that can initiate disturbed placental function and the utero-placental blood flow is presented by thrombophilia.
- ▶ Thrombophilic conditions in pregnant women are pathogenetically associated with a wide variety of obstetric and perinatal complications, including miscarriage, preeclampsia, placental insufficiency, antenatal death, and FGR.

##### What are the new findings?

- ▶ Examining a role of thrombophilia in the FGR pathogenesis by differentiation for early and late clinical forms will expand the potential for early predicted development and drug prevention of this complication of pregnancy.

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

- ▶ Understanding the key links in the pathogenesis and molecular mechanisms of this form of pathology will allow us to improve forecast and prevention of FGR in risk groups.

## Введение / Introduction

Задержка роста плода (ЗРП) – сложная многогранная медицинская проблема, которая не теряет своей актуальности, поскольку определяет высокую перинатальную заболеваемость и смертность [1–3]. Это патологическое состояние характеризуется отставанием фетометрических показателей (роста, массы, окружности живота, бипариетального размера головки, длины бедра и др.) от принятых средних нормативных значений, соответствующих гестационному возрасту плода. Основным клиническим критерием диагностики ЗРП считают снижение его массы ниже 10 перцентилей для данного срока беременности. Частота этой патологии составляет от 5 до 17 % среди доношенных новорожденных, от 15 до 22 % среди недоношенных, и от 5 до 10 % всех беременностей, осложненных ЗРП, заканчивается мертворождением или неонатальной смертью [4, 5].

У новорожденных с ЗРП повышен риск развития респираторного дистресс-синдрома, нарушения обмена веществ, инфекционного воспаления, расстройств пищеварения, которые могут прогрессировать до язвенно-некротического энтероколита (особенно у недоношенных детей). Почти 30 % детей имеют наруше-

ния неврологического и физического развития и отсроченные осложнения в форме таких заболеваний, как артериальная гипертензия, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, атеросклероз, инсульты. Среди детей с ЗРП в 6–10 раз выше перинатальная смертность в сравнении с детьми, имеющими нормальные массо-ростовые параметры [6–8]. В этой связи важным представляется продолжение изучения этиопатогенетических механизмов формирования этой формы патологии и поиск возможных путей ее прогнозирования и профилактики.

## Клинические варианты задержки роста плода / Clinical types of fetal growth retardation

В зависимости от выраженности несоответствия фетометрических параметров предполагаемому сроку беременности в пренатальном периоде выделяют 3 степени ЗРП: I степень – отставание размеров плода на 1–2 нед, II степень – на 2–3 нед, III степень – более чем на 3 нед от нормы.

Задержка роста плода может быть симметричной (в 20–30 % случаев) в случаях пропорционально-го уменьшения всех размеров (окружности головы,

окружности живота, длины трубчатых костей) плода в сравнении со средними показателями для соответствующего срока беременности; асимметричной (в 70–80 % случаев), при которой отстает от нормальных параметров преимущественно окружность живота при соответствии других параметров гестационному возрасту (чаще встречается в III триместре беременности); смешанной формы, при которой наблюдается уменьшение всех параметров с преимущественным отставанием от нормы окружности живота. Такая форма ЗРП чаще встречается на поздних сроках беременности и характеризуется неблагоприятным прогнозом для жизни плода.

Так как плоды с массой меньше 10-го перцентиля могут быть конституционально «маленькими», но здоровыми и не обязательно иметь задержку роста, на сегодняшний день рекомендовано применять определение «ЗРП» к плодам с патологическим несоответствием размеров и веса для данного срока гестации вследствие функциональных нарушений [5]. А диагностика включает оценку не только биометрических показателей, но и данных доплерометрии, характеризующих функцию фетоплацентарной системы.

По срокам возникновения в гестационном периоде ЗРП классифицируют на раннюю и позднюю формы, диагностированные до и после 32 нед беременности соответственно. Ранняя и поздняя формы ЗРП отличаются не только сроком возникновения, но и спектром клинических проявлений, паттерном нарушений у плода, ассоциацией с гипертензивными расстройствами у беременных, включая преэклампсию (ПЭ), и тяжестью плацентарной дисфункции, выявляемые при доплерометрии. Ранняя ЗРП составляет примерно 20–30 % всех случаев ЗРП и ассоциируется с гестационной гипертензией и/или ПЭ почти в 70 % случаев, в то время как поздняя ЗРП составляет примерно 70 % всех ЗРП и демонстрирует не столь сильную корреляцию с гипертензивными нарушениями, которые наблюдаются не более чем в 10 % случаев.

Таким образом, с позиции решения проблемы ЗРП интерес представляет изучение вопросов этиопатогенеза с дифференцированием для ранней и поздней форм, разработка и внедрение методов ранней предикции развития ЗРП и возможностей медикаментозной превенции.

### **Патогенетические факторы задержки роста плода / Pathogenetic factors of fetal growth retardation**

Рост плода требует постоянного поступления питательных веществ, которое регулируется плацентарными и фетальными факторами. Один из таких факторов – фетальный инсулиноподобный фактор роста 2 (ИФР-2), секреция которого зависит от плацентарного лактогена. После 20-й недели гестации быстрый рост обеспечивает фетальный инсулин и инсулиноподоб-

ный фактор роста 1 (ИФР-1), а также другие менее изученные факторы, играющие важную роль в синтезе белка и углеводном обмене плода [8].

Отметим, что секреция фетального ИФР-1 регулируется в первую очередь питательным статусом плода и не зависит от соматотропного гормона плода; зависимой от соматотропина секреция ИФР-1 становится после рождения. Предполагается, что регулирует рост плода плацентарный лактоген и плацентарный соматотропин, но точный механизм их действия неизвестен [8].

В течение первой половины беременности рост плода, по-видимому, обусловлен тканевой специфичностью ферментных систем и определяется генетической программой; плацентарные факторы и поступающие с кровотоком питательные вещества играют преобладающую роль во второй половине беременности. Плацента поддерживает рост плода с 4-го месяца гестации, обеспечивая дыхание, питание, защиту от инфекционной и токсической агрессии, а также гормональный баланс беременности. Метаболизм развивающегося организма с этого периода обусловлен плацентарной доставкой питательных веществ. Рост плода всегда пропорционален росту плаценты, но эта зависимость не является линейной.

Задержка роста плода – результат воздействия различных неблагоприятных факторов, среди которых выделяют плацентарные, материнские, плодовые и внешние.

### **Плацентарные факторы задержки роста плода / Placental factors for fetal growth retardation**

Плацентарные факторы ЗРП включают сосудистую патологию и маточно-плацентарную недостаточность.

Маточно-плацентарный кровоток, необходимый для оптимального снабжения растущего организма питательными веществами и кислородом, достигает межворсинчатого пространства по спиральным артериям. Гистологические и морфологические изменения в этих артериях тесно связаны с этапом инвазии трофобласта. Считается, что маточно-плацентарная недостаточность обусловлена аномалиями плацентации, точнее нарушениями, возникающими на этапе инвазии трофобласта. Недостаточная инвазия приводит к определенному числу сосудистых явлений, включающих отсутствие вазодилатации кровеносных сосудов плаценты, облитерацию сосудов трофобластическим материалом, сохранение сосудами способности реагировать вазоконстрикцией на выделение вазопрессина, что снижает кровоток, вызывая ишемию плаценты.

Другой патогенетический механизм формирования плацентарной недостаточности связан с так называемой эндотелиальной «болезнью» (эндотелиопатией), которая приводит к каскаду событий. В условиях эндотелиопатии эндотелиальная клетка высвобождает избыток эндотелина и тромбоксана – факторов, по-

вышающих чувствительность к ангиотензину, что способствует повышению сосудистого сопротивления и, следовательно, артериальной гипертензии. Уменьшается высвобождение сосудорасширяющих факторов, в основном простагландинов (простациклина) и оксида азота. Нарушение баланса между вазоконстрикторами и вазодилататорами вызывает вазоконстрикцию и поражение сосудистого эндотелия, а также активацию коагуляционного каскада, повышение агрегации тромбоцитов, что связано с риском микротромбоза, особенно на плацентарном уровне. Аномалии плацентации и эндотелиопатия лежат в основе многих клинических форм тяжелой патологии беременности, включая ПЭ, одним из аспектов которой является задержка внутриутробного роста плода.

#### **Маточно-плацентарная недостаточность / Utero-placental insufficiency**

Причиной ЗРП могут быть любые факторы, обуславливающие недостаточность маточно-плацентарного кровотока и снижающие его адекватность – это и пороки развития маточно-плацентарной системы и пуповины (структурные аномалии плаценты, обвитие пуповиной, короткая пуповина и др.), и соматическая патология матери, и внешние факторы.

Патология матери, как причина недостаточности маточно-плацентарного кровотока, составляет около 40 % в случаях ЗРП.

#### **Материнские факторы развития задержки роста плода / Maternal factors of fetal growth retardation**

Материнские факторы развития ЗРП включают:

- наличие в анамнезе заболеваний, ассоциированных с сосудистой недостаточностью, таких как хроническая артериальная гипертензия, сахарный диабет, системная красная волчанка, приобретенные или наследственные тромбогенные заболевания, которые являются факторами риска развития ПЭ;

- токсические воздействия. Так, курение приводит к снижению кровотока по маточной артерии, способствуя ограничению роста плода. Это дозозависимый фактор риска, на долю которого приходится от 9 % гипотрофии (для недоношенных детей) до 12 % (для доношенных детей) [9, 10]. На развитие плода и вес при рождении влияют употребление алкоголя, наркотиков, прием некоторых лекарственных препаратов, таких как противосудорожные, иммунодепрессанты, кортикостероиды [11–13];

- дефицит питательных веществ как результат неполноценного питания или нарушения пищеварения. Риск развития ЗРП повышается при недостаточной прибавке в весе во время беременности;

- пороки развития матки, гипоплазия, фибромы. Патология матки может препятствовать нормальному развитию плода, нарушая условия среды и ограничивая маточно-плацентарное кровообращение;

- хронические заболевания, приводящие к хронической гипоксии – тяжелая анемия, в том числе генетически обусловленная, например, серповидноклеточная, талассемия, дыхательная недостаточность, патология сердца и др.;

- другие факторы – возраст менее 20 или более 35 лет, повторные беременности с коротким интервалом, ПЭ и/или ЗРП в анамнезе, стресс, тяжелая физическая работа, длительное воздействие высоты, плохой социально-экономический фон и др. [9].

Хроническое снижение маточно-плацентарного обмена приводит к уменьшению поступления кислорода, вызывает гипоксию плода, снижает доступность глюкозы, незаменимых аминокислот и, как следствие, снижение или даже прекращение роста плода. Нарушение роста плода в условиях гипоксии и гипогликемии обусловлено не только дефицитом субстратов и кислорода, необходимых для биологического окисления, но и снижением секреции инсулина у плода, который является фактором роста, и увеличением факторов, ингибирующих действие инсулина и ИФР-2.

Как компенсаторная реакция, в условиях дефицита поступления кислорода и субстратов происходит перераспределение внутриплодового кровотока в жизненно важные органы (сердце, мозг и надпочечники), что формирует ассиметричный вариант задержки роста [14].

#### **Плодовые факторы развития задержки роста плода / Fetal factors for developing fetal growth retardation**

Рост плода определяется генетической программой и возможностью ее оптимальной реализации. Причиной аномалий развития плода и задержки его роста могут быть хромосомные aberrации и изменения числа хромосом: трисомии по 13-й, 18-й, 21-й и другим парам, присутствие добавочной X или Y хромосомы, моносомия X (синдром Шерешевского–Тернера), однородительские дисомии, хромосомные аномалии в виде делеции. ЗРП считается одним из характерных проявлений хромосомной патологии [15–18]. В случаях критического нарушения плодово-плацентарного кровотока, по данным разных авторов, хромосомные aberrации выявляются в 19–27 % [19].

Причиной ЗРП может быть ограниченный плацентарный мозаицизм; при этой форме патологии хромосомные аномалии присутствуют в хорионе или плаценте, т. е. в провизорных органах зародыша, но отсутствуют в клетках самого эмбриона. Патологический кариотип клеток плаценты приводит к нарушению ее структуры, морфологии ворсин, уменьшению размера и формированию дисфункции [17, 20].

Плодовые факторы развития ЗРП, не связанные с хромосомными аномалиями, малоизучены. Вероятно, они включают нарушения эмбриогенеза, в том числе через влияние фетальных, плацентарных, а также внешних факторов.

### Внешние факторы развития задержки роста плода / External factors for developing fetal growth retardation

Внешние факторы развития ЗРП физической, химической, биологической природы, включая инфекционные, могут оказывать повреждающее влияние и на гаметы родителей, и на зиготу (оплодотворенную яйцеклетку), и на формирующийся эмбрион, плаценту и половую систему женщины в целом, способствуя развитию и ранних и поздних форм ЗРП. Инфекции нередко выделяют в отдельную группу факторов риска ЗРП, особенно вирусные и протозойные.

Среди всех случаев ЗРП на причины, связанные с патологическим кариотипом, приходится около 10 %, также около 10 % ЗРП, по опубликованным данным, обусловлены инфекционной патологией (врожденной цитомегаловирусной инфекцией, токсоплазмозом, краснухой, сифилисом и пр.). Самой же частой и непосредственной причиной ЗРП является плацентарная недостаточность, которая может быть результатом действия факторов любой группы, но чаще следствием соматической или акушерской патологии матери.

В процессе роста плода можно выделить 3 фазы: первая – быстрого увеличения количества клеток или гиперплазии (продолжается до 16-й недели беременности), вторая – фаза увеличения количества и размера клеток (период с 16-й по 32-ю недели), третья – фаза увеличения размеров клеток или гипертрофия, начиная с 32-й недели беременности; именно в этой фазе формируются запасы жира и гликогена [8].

Нарушение первой фазы роста плода затрагивает все органы, в результате формируется симметричный вариант отставания фетометрических параметров. Неблагоприятные воздействия в период второй или третьей фазы роста плода приводят к асимметричной форме задержки роста, поскольку уменьшается размер преимущественно тех органов, увеличение массы которых происходит в поздние сроки беременности. Такой вариант ЗРП может быть вторичным по отношению к плацентарной недостаточности.

Плацентарная недостаточность, при которой маточно-плацентарный и плодовой кровотоки не позволяют обеспечить растущий плод кислородом, а также энергетическими и пластическими субстратами, и нарушается гормональный гомеостаз, является основным патофизиологическим механизмом в патогенезе задержки роста плода [2, 3, 13]; через этот механизм реализуют свое влияние большинство этиологических факторов.

Степень снижения плацентарного кровотока, вес плаценты и ЗРП напрямую связаны между собой. Нарушение развития плаценты предшествует замедлению роста плода. По опубликованным данным, плацентарная недостаточность приводит к ЗРП в 60 % случаев [1].

Последние 10 лет активно изучаются факторы, участвующие в формировании и функционировании пла-

центы. Среди них сосудистый эндотелиальный (VEGF) и плацентарный факторы роста (PlGF) и рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста (растворимая тирозинкиназа или антиангиогенный фактор, s-Flt), определение которых наряду с другими предикторами предложено для прогнозирования развития плацента-медиированных гипертензивных расстройств/ПЭ и плацентарной недостаточности у беременных. При плацентарной недостаточности нарушается баланс указанных сосудистых факторов роста: увеличивается уровень антиангиогенных факторов и снижается уровень проангиогенного фактора. Показана связь увеличения ангиогенного коэффициента с утяжелением плацентарной недостаточности и нарастанием степени ЗРП [21].

Продолжается изучение роли тромбофилических состояний, приобретенных и генетически обусловленных, в патогенезе акушерских осложнений, в том числе и ЗРП [22].

### Тромбофилия как причина задержки роста плода / Thrombophilia as a cause for fetal growth retardation

Одним из патогенетических механизмов развития фетоплацентарной недостаточности являются состояния гиперкоагуляции, приводящие к нарушению маточно-плацентарного кровотока.

Термин «тромбофилия» впервые использовал О. Эгеберг (O. Egeberg) в 1965 г. при описании тенденции к венозным тромбозам у пациентов с дефицитом антитромбина III (AT-III). Последующие открытия других дефектов системы гемостаза и их роли в развитии тромботических осложнений способствовали использованию этого термина в клинической практике при характеристике состояний повышенного риска тромбозов и тромбоэмболий. Термин прочно укоренился в медицинской литературе и по сегодняшний день активно используется для описания склонности к развитию тромбозов вследствие наследственных или приобретенных нарушений свертывания крови и/или фибринолиза [6, 23].

Физиология беременности характеризуется увеличением синтеза прокоагулянтных факторов (плазменных факторов свертывания II, VII, VIII, IX, X, фибриногена, фактора фон Виллебранда), снижением концентрации в крови и эффектов естественных антикоагулянтов (протеина S и C). В результате нарастает коагуляционный потенциал – протромботическая активность крови, что эволюционно необходимо для предотвращения массивных акушерских кровотечений в родах и сохранения жизни женщины. Однако в случае наследственной или приобретенной тромбофилии указанные изменения теряют свой адаптивный характер, баланс между прокоагулянтами и антикоагулянтами существенно смещается в сторону первых, приводя к развитию патологического состояния [24].

Как показывают исследования, тромбофилические состояния у беременных патогенетически связаны с большим количеством разнообразных акушерских и перинатальных осложнений. Среди них угроза прерывания и невынашивание беременности, ПЭ, плацентарная недостаточность, антенатальная гибель и ЗРП [25].

Ученые из Ирана показали, что тромбофилия значительно чаще встречается у женщин, беременность которых осложнилась тяжелой формой ЗРП, чем у женщин без этого осложнения беременности ( $p < 0,001$ ;  $OR = 11,0$ ;  $95\% \text{ CI} = 3,9 - 31,1$ ). Встречаемость мутаций генов гемостаза также оказалась выше у женщин исследуемой группы, чем у пациенток группы контроля ( $p = 0,016$ ;  $OR = 14,4$ ;  $95\% \text{ CI} = 1,7-124,8$ ), что подтверждало связь между наследственной тромбофилией и ЗРП [3]. Аналогичные результаты представили Н.А. Фирсова и её коллеги: преобладание различных форм тромбофилии у беременных с ЗРП по сравнению с имевшими неосложненное течение беременности ( $OR = 23,1$ ;  $95\% \text{ CI} = 7,1-60,6$ ;  $p < 0,001$ ) [26].

Тромбофилия как состояние дисбаланса в системе гемостаза с усилением протромботических механизмов может быть генетически обусловленной, т. е. наследственной, или приобретенной, в том числе связанной с аутоиммунными процессами [6, 27].

#### Генетические тромбофилии / Genetic thrombophilias

К наиболее часто встречающимся генетическим вариантам тромбофилии относят дефицит естественных антикоагулянтов (протеина S, протеина C, антитромбина III) и точечные дефекты в генах коагуляционного каскада и системы фибринолиза, а именно, мутацию фактора V Leiden, полиморфизмы генов протромбина FII 20210G/A, ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1 4G/5G), а также гена фермента обмена гомоцистеина метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR 677C/T) [6].

Исследование D. Dłuski с соавт. продемонстрировало высокую статистическую достоверность того, что наследственная тромбофилия чаще встречается среди женщин с отягощенным акушерским анамнезом, нежели чем в контрольной группе (24,7 % против 11,5 %;  $p = 0,04$ ) [27].

Мутация фактора V Leiden присутствует примерно у 5–9 % белого европейского населения и является наиболее распространенной наследственной тромбофилией среди этой этнической группы. В большинстве случаев это результат точечной мутации гена фактора V, которая приводит к замене аминокислоты глутамина (Q) на аргинин (R) в положении 506 (FVR506Q или FV:Q506). В результате изменяется процесс взаимодействия фактора V с протеином C, его ингибирование и, как следствие, состояние гиперкоагуляции [24]. Точечная мутация гена протромбина (G20210A), открытая в 1996 г., приводит к замене гуанина на аденин в положении нуклеотида 20210 в гене

фактора II, вызывая гиперпротромбинемию; среди европейского населения встречается в 3 % случаев [24]. В систематическом обзоре и метаанализе демонстрируется увеличение риска ЗРП у женщин с мутацией фактора V Leiden ( $OR = 2,7$ ;  $95\% \text{ CI} = 1,3-5,5$ ) и гена протромбина ( $OR = 2,5$ ;  $95\% \text{ CI} = 1,3-5,0$ ) [24].

Протеин C – это витамин K-зависимый белок, синтезируемый в печени. Он является компонентом системы естественных антикоагулянтов человека, активируется, когда тромбин связывается с тромбомодулином. Активированный протеин C ингибирует образование тромбина, инактивируя факторы свертывания Va и VIIIa. Его ингибирующий эффект значительно усиливается кофактором – протеином S. Гетерогенные мутации в гене протеина C вызывают потерю функции и приводят к низким его уровням в плазме крови. Около 130 мутаций описано для гена протеина S, что также будет проявляться его дефицитом [24]. В исследовании A. Jamal с соавт. дефицит протеина S, как один из распространенных видов наследственной тромбофилии, встречался в исследуемой группе в 41,1 % случаев в сравнении с 2,9 % в группе контроля ( $p < 0,001$ ) [3].

Среди наиболее тромбогенных форм наследственной тромбофилии следует назвать дефицит АТ-III, который является главным ингибитором тромбина, а также факторов IXa, Xa, XIa и XII. Существует более 250 мутаций, вызывающих дефицит АТ-III, с преимущественно аутосомно-доминантным типом наследования. В результате этих мутаций понижается экспрессия данного гена, что будет выражаться в снижении уровня АТ-III в плазме крови, либо изменяется структура белка, в результате чего АТ-III оказывается функционально неактивен, несмотря на нормальный его уровень в плазме [29]. Исследование H.M. Said с соавт. подтверждает корреляционную связь между дефицитом АТ-III у плода и ЗРП ( $p < 0,001$ ) [28].

Также надо отметить мутацию 677C/T гена MTHFR, в результате которой увеличивается количество циркулирующего гомоцистеина, что приводит к повреждению эндотелия сосудов и повышенному риску тромбообразования, а также полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1 4G/5G), вследствие которого возникают нарушения в системе фибринолиза. Однако данные относительно патогенетической связи мутации гена PAI-1 с ЗРП противоречивы, ряд исследователей доказывает отсутствие корреляции [6].

#### Приобретенная тромбофилия: антифосфолипидный синдром / Acquired thrombophilia: antiphospholipid syndrome

Понятие приобретенной тромбофилии тесно связано с аутоиммунными процессами. Одной из наиболее распространенных форм иммунной тромбофилии является антифосфолипидный синдром (АФС) – заболевание, основой которого служит образование аутоан-

тител с гетерогенной специфичностью. Вместе с белками плазмы антифосфолипидные антитела (АФА) связывают отрицательно заряженные фосфолипиды, фосфолипид-связывающие протеины или фосфолипид-белковые комплексы (неоэпитопы), что приводит к повреждению цитоплазматических мембран клеток с развитием тромбозов артериального и/или венозного русла, а также осложнений беременности, таких как невынашивание, ПЭ и проч.

В этой гетерогенной группе иммуноглобулинов выделяют критериальные АФА – волчаночный антикоагулянт (ВА), антитела к кардиолипину (аКЛ) и к  $\beta_2$ -гликопротеину 1 ( $\beta_2$ -ГП1) и некритериальные АФА – антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин (аФС/ПТ), антитела к аннексину V, фосфатидилсерину и др. [24].

#### *Критериальные антифосфолипидные антитела / Criterial antiphospholipid antibodies*

Волчаночным антикоагулянтом называют смесь антифосфолипидных антител, удлиняющих *in vitro* фосфолипидзависимые коагуляционные реакции. ВА препятствует взаимодействию фосфолипидов с кофакторами коагуляции, воздействуя на  $\text{Ca}^{+2}$ -зависимое связывание протромбина и факторов Ха и Va в процессе сборки протромбиназы (протромбин-активаторного комплекса) и образование тромбина. ВА – наиболее значимый предиктор тромботических осложнений и потери беременности среди критериальных АФА. По мнению ряда авторов, тесты диагностики АФС следует начинать именно с определения ВА, и в случае его позитивности выявлять остальные маркеры АФС [29].

Антикардиолипиновые антитела (аКЛ) – другой класс критериальных АФА, которые определяются иммунологическими тестами на основе кардиолипина. С наличием аКЛ связывают потери беременности, происходящие в поздние сроки, в том числе через такие осложнения, как задержка внутриутробного роста плода и ПЭ. Связывание антител с кардиолипином у больных с аутоиммунными заболеваниями происходит в присутствии кофактора (плазменного белка), одним из которых является  $\beta_2$ -ГП1.

Белок плазмы крови  $\beta_2$ -ГП1 – один из наиболее известных антигенов, к которому определяются антитела при АФС. Функциональное назначение этого плазменного белка в организме изучено недостаточно, и поэтому не до конца понятно, почему появление аутоантител к этому белку увеличивает риск развития тромботических и акушерских осложнений. В эксперименте на мышиных моделях введение антител к  $\beta_2$ -ГП1, выделенных из крови больных АФС, было причиной тромбозов и прерывания беременности. *In vitro* и *in vivo* было показано, что антитела, взаимодействуя с  $\beta_2$ -ГП1, инициируют связывание его с рецепторами на мембране клеток эндотелия, тромбоцитов, моноцитов, активность которых реализует тромбо-

тический потенциал. Идентифицированы и рецепторы, связывание с которыми может медиировать  $\beta_2$ -ГП1-индуцированную активацию клеток, участвующих в гемостазе. Функциональный и абсолютный дефицит большинства из таких рецепторов в моделях АФС на мышах приводил к снижению тромбообразования.

Молекула  $\beta_2$ -ГП1 состоит из 5 доменов. Существуют данные, демонстрирующие различный патогенетический потенциал антител в зависимости от домена, к которому они специфичны. Так, антитела к доменам 4/5 ассоциируются с атеросклерозом. У пациентов с тромбозами определяются иммуноглобулины к домену 1, и поэтому антитела именно к этому домену считаются специфичными для АФС. Позитивность аКЛ, по последним данным, в отсутствие антител к  $\beta_2$ -ГП1 и ВА, не ассоциируется с тромбозами, но часто диагностируется у пациенток с невынашиванием беременности (потерями плода).

#### *Некритериальные антифосфолипидные антитела / Non-criterial antiphospholipid antibodies*

Аннексин V – один из 12 известных на сегодняшний день белков группы аннексинов, отличительной особенностью которых является способность связывать фосфолипиды. Являясь кальцийзависимым протеином, аннексин V связывается с анионными фосфолипидами (фосфатидилсерин, кардиолипином и др.) мембран клеток, контактирующих с плазмой крови: эндотелиоцитов, тромбоцитов, а также клеток трофобласта при беременности, препятствуя активации коагуляционных механизмов. Благодаря аннексину V на поверхности мембран эндотелиальных клеток и ворсинах трофобласта формируется защитный антикоагулянтный слой, поддерживающий целостность мембран эндотелия и трофобласта.

Антитела к аннексину V нарушают этот защитный механизм, вызывая разрывы в аннексиновом слое, тем самым обнажают фосфолипиды и индуцируют прокоагулянтную активность эндотелиальных клеток, что повышает риск тромбозов и нарушения микроциркуляции. Особенно чувствительны к антианнексиновым антителам клетки трофобласта. Результатом их действия становится нарушение формирования плаценты, снижение синтеза ряда гормонов и факторов синцитиотрофобласта.

Наличие антител к аннексину V не является необходимым диагностическим критерием АФС, но считается фактором риска тромботических и акушерских осложнений. Тест на антитела к аннексину V полезен для оценки риска тромботических осложнений у пациенток с диагностированным АФС (у ВА-положительных и/или с высоким титром аКЛ). Обнаружение антианнексиновых антител в этом случае в 4 раза повышает риск самопроизвольного прерывания беременности и тромбоза, особенно в случае выявления иммуноглобулинов класса G.

Антитела к протромбину или фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу выявляются у 13 % пациенток с акушерскими осложнениями, увеличивают риск самопроизвольного выкидыша, тяжелой ПЭ, антенатальной гибели плода, тромбоза; аФС/ПТ связаны с неблагоприятным исходом беременности независимо от других АФА.

Вопрос, считать ли аФС/ПТ серологическими маркерами антифосфолипидного синдрома, остается открытым. Присутствие этих антител коррелирует с клиническими проявлениями АФС и, вероятно, включение выявления аФС/ПТ в число критериев АФС позволит достичь более точного прогноза тромботических событий.

Современные представления о патогенезе клинических проявлений акушерского АФС включают тромботические и нетромботические механизмы. Так, патогенетическую основу неудачного исхода беременности при АФС составляют тромботические осложнения, возникающие на уровне маточно-плацентарного бассейна, и АФА-опосредованные нарушения имплантации. Антитела к фосфолипидам (фосфатидилсерину и фосфатидилэтаноламину, выполняющим роль так называемого «молекулярного клея» в процессе имплантации) могут нарушать дифференцировку цитотрофобласта в синцитиотрофобласт, что ведет к нарушению развития беременности и гибели плода на ранних сроках.

Плацента – основная мишень для  $\beta_2$ -ГП1-зависимого патогенного связывания АФА. Трофобласт экспрессирует  $\beta_2$ -ГП1, с которым связываются антитела, что ведет к снижению пролиферации и миграции через белок 8, связанного с рецептором липопротеинов низкой плотности (LRP8), также известного как ApoER2. Механизмы повреждения включают участие цитокинов и хемокинов, секреция которых запускается активацией толл-подобных рецепторов (TLR), активацию системы комплемента на клеточной поверхности, что приводит к вовлечению нейтрофилов и моноцитов с выделением активных форм кислорода, фактора некроза опухоли (TNF), антиангиогенных факторов (растворимых факторов роста сосудов), рецепторов факторов роста (sVEGFR) и тканевого фактора (TF), а также непосредственную активацию нейтрофилов антителами к  $\beta_2$ -ГП1 и формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs).

Существует гипотеза, согласно которой АФС вызывает гибель клеток через образование узлов и синцитиальных ядерных агрегатов, попадающих в материнское кровообращение.

С момента открытия АФС известна роль АФА в возникновении почти всех осложнений беременности, относящихся к плацента-медиированным, в том числе и ЗРП. Исследования показывают, что риск осложненного течения беременности при наличии циркуляции АФА увеличивается в 6–8 раз по сравнению со здоро-

выми беременными. Существуют данные, что среди женщин, имеющих АФА, ЗРП развивается в 30 % случаев [24]. Но до сих пор нет полной ясности, могут ли АФА и какие именно быть предикторами ЗРП. Не менее интригующим является вопрос о взаимосвязи АФА, факторов ангиогенеза и ранних и поздних форм ЗРП.

#### **Морфологические и гистохимические изменения плаценты при задержке роста плода на фоне тромбофилии / Morphological and histochemistry placental alterations in thrombophilia-related fetal growth retardation**

Многие исследования демонстрируют, что тромбофилия связана с изменениями в паренхиме плацентарной ткани [30]. В исследовании J.G. Nasea с соавт. были проведены морфологическое исследование образцов плацентарной ткани и их анализ с моноклональными антителами у женщин с ЗРП. Женщины с ЗРП были распределены на 3 группы в зависимости от наличия генетической тромбофилии и ее варианта: с высоким риском тромбофилических осложнений – женщины с гомозиготным полиморфизмом фактора V Leiden и сочетанием гетерозиготного варианта мутации с полиморфизмом гена протромбина, низким риском – женщины с гетерозиготным полиморфизмом гена фактора V Leiden или гена протромбина, а также генов MTHFR и PAI-1, третья группа – без тромбофилии. Наиболее значимые изменения были обнаружены преимущественно в плацентах женщин с высоким риском тромбофилических осложнений [30].

У женщин первой группы были выявлены множественные инфаркты плаценты, выраженная вазоконстрикция на фоне облитерирующего эндартериита, синцитиальные узлы, а также участки фибриноидного некроза с бессосудистыми ворсинками и нарушением нормальной архитектоники плаценты. Реже встречались кальцификаты, отек, дегенерация синцитиотрофобластического слоя, расширенные ворсинки, межворсинчатые кровоизлияния. В группе низкого риска изменения обнаружены только у 40 %, и они были менее выраженными. А у женщин контрольной группы 30 % обследуемых имели единичные поражения, которые не обуславливали нарушение функционирования плаценты [30].

Во всех плацентах пациенток группы высокого риска была выявлена высокая экспрессия CD34, что свидетельствует о реакции эндотелиальных клеток на недостаток кислорода и потенцирование реакций неоваскуляризации. Экспрессия данного фактора в плацентах группы низкого риска и контроля была значительно ниже [30].

При нарушениях перфузии плаценты возникает гипоксия тканей, активируются реакции окислительного стресса, что может вторично вызывать нарушения роста и развития плода. Для оценки оксидативного стресса, связанного с гипоксией, в работе оценивался

уровень индуцируемого гипоксией фактора 1-альфа (HIF-1 $\alpha$ ), который оказался значительно выше в группе высокого риска тромбофилии. Как компенсаторная реакция на гипоксию и вазоконстрикцию, в таких плацентах происходил выброс оксида азота, направленный на расширение сосудов и расслабление гладкомышечных клеток, что подтверждалось повышенной экспрессией эндотелиальной синтазы оксида азота в образцах плацент этой группы пациенток [30].

По данным Н.А. Фирсовой с соавт., при макро- и микроскопическом исследовании последа мертворожденных плодов с тромбофилией выявлялась гипоплазия плаценты и признаки фетальной тромботической васкулопатии (в виде пристеночных и обтурирующих тромбов разной давности в сосудах пуповины, хоримальной пластины и капилляров ворсин), что указывало на тяжелое тромбофилическое состояние у плода. В 3 случаях антенатальной гибели плода был диагностирован тромбоз сосудов пуповины [26].

### Роль фетальных тромбофилий / A role of fetal thrombophilias

Фетальные тромбофилии также могут быть ответственны за плацентарную недостаточность и быть причиной осложненного течения гестационного процесса и неблагоприятного его исхода. Генетические полиморфизмы плода могут определять неадекватность секреторной активности трофобласта, в результате чего нарушаются первые этапы становления маточно-плацентарно-плодового кровотока [31]. При компенсированной плацентарной недостаточности фетальные тромбофилии выявляются всего в 16,7 % случаев, в то время как при суб- и декомпенсированной – в 55,5 и 60 % соответственно [31]. Особенно неблагоприятно сочетание материнской и плодовой тромбофилии.

Согласно опубликованным данным, фетальные тромбофилии ассоциированы в первую очередь с симметричным вариантом ЗРП, при котором наблюдается пропорциональное уменьшение всех фетометрических параметров и несоответствие их гестационному возрасту. Наиболее часто по сравнению с группой контроля в данном исследовании выявлялись такие полиморфизмы генов, как мутация 675 4G/5G в гене PAI-1 и мутация гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) C677T. Полиморфизм C677T гена MTHFR выявлялся в 49,1 % при симметричном варианте ЗРП, причем гетерозиготный – в 10,8 % и гомозиготный – в 38,3 %; а при асимметричном варианте – всего в 5,5 % и только гетерозиготный. Частота этого полиморфизма в контрольной группе не превышала 2,6 %. Полиморфизм гена PAI-1, экспрессия которого приводит к нарушению процессов фибринолиза, выявлялся только в группе с ЗРП – при симметричной форме в 39,3 %, как гомозиготный (32,1 %), так и гетерозиготный (7,2 %), а при асимметричной форме – только в 8,5 % и только в гетерозиготной форме [32].

Как известно, симметричная форма связана патогенетически с первичной плацентарной недостаточностью, причиной которой является патология начального этапа формирования системы «мать–плацента–плод» – имплантации плодного яйца. Вследствие наследственной фетальной тромбофилии не происходит инвазии трофобласта на достаточную глубину, что в свою очередь отражается в неполноценной гестационной перестройке спиральных артерий и нарушении маточно-плацентарного кровообращения, что является фундаментом для развития гипоплазии плаценты и ЗРП [32].

Соответственно, следует задуматься над тем, что отцовская тромбофилия также может повлиять на течение беременности за счет передачи имеющихся мутаций от отца плоду. Однако необходимы дальнейшие исследования, которые бы подтвердили необходимость исследования на тромбофилии не только женщин с отягощенным акушерским анамнезом, но и их партнеров [31].

Связь наследственной и приобретенной патологии функционирования системы гемостаза с развитием акушерских осложнений, в том числе обусловленных хронической плацентарной недостаточностью, подтверждается значительным числом исследований. В работе А.С. Абдулраб 60 % беременных с ЗРП имели генетические полиморфизмы, определяющие дисфункцию гемостаза: полиморфизмы гена MTHFR (44 %), фактора V Leiden (10 %), протромбина (6 %). У 18,3 % пациенток с ЗРП, имеющих генетически детерминированную патологию гемостаза, гестационный период осложнился тромбофлебитом поверхностных вен, тромбозом глубоких вен, тромбозом боковой легочной артерии [33]. Показана выраженная корреляция между мультигенной тромбофилией и асимметричной формой задержки внутриутробного развития плода (коэффициент корреляции 0,46) [34].

Но в отличие от АФС, роль генетической тромбофилии в развитии ранней и поздней ЗРП не так очевидна и весьма противоречива, что, возможно, обусловлено клинической гетерогенностью обследованных групп женщин, малочисленностью выборок, некорректным подбором контрольной группы, а также этнической специфичностью, что ставит вопрос о дальнейших исследованиях.

### Заключение / Conclusion

Анализ публикаций, посвященных вопросам роли генетической и приобретенной тромбофилии в этиопатогенезе ЗРП, показал, что имеются убедительные доказательства их влияния на формирование этой патологии, хотя результаты проводимых исследований в различных популяциях нередко противоречат друг другу. Наибольший риск представляют циркуляция АФА, дефициты антикоагулянтных механизмов (AT-III, протеина C и S) и генетические полиморфизмы фак-

тора V Leiden, протромбина FII 20210G/A. Следует также учитывать роль фетальной тромбофилии и, таким образом, возможное участие в развитии этого осложнения беременности генетических дефектов, получен-

ных от отца. Понимание ключевых звеньев патогенеза и молекулярных механизмов развития этой формы патологии позволит совершенствовать прогнозирование и профилактику ЗРП в группах риска.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 22.01.2021. В доработанном виде: 12.04.2021.	Received: 22.01.2021. Revision received: 12.04.2021.
Принята к печати: 19.04.2021. Опубликовано: 30.04.2021.	Accepted: 19.04.2021. Published: 30.04.2021.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.	Authors contributed equally to this article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки.	The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

## Литература:

- Зарудская О.М., Чурносов М.И. Роль наследственной тромбофилии в развитии хронической фетоплацентарной недостаточности и синдрома внутриутробной задержки роста плода. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.* 2012;(10):132–6.
- Abheiden C., van Hoorn M.E., Hague W.M. et al. 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. *BJOG.* 2016;123(5):797–805. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13421>.
- Jamal A., Hantoshzadeh S., Hekmat H., Abbasi S. The association of thrombophilia with fetal growth restriction. *Arch Iran Med.* 2010;13(6):482–5.
- Murki S., Sharma D. Intrauterine growth retardation – a review article. *J Neonatal Biol.* 2014;3(3):135. <https://doi.org/10.4172/2167-0897.1000135>.
- Levine T.A., Grunau R.E., McAuliffe F.M. et al. Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review. *Pediatrics.* 2015;135(1):126–41. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1143>.
- Стрижаков А.Н., Макацария А.Д., Тимохина Е.В. и др. Клиническое значение приобретенных и наследственных форм тромбофилий в патогенезе синдрома задержки роста плода. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2009;8(2):16–21.
- Mastrolia S., Novak L., Thachil J. et al. LMWH in the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction in women without thrombophilia. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2016;116(5):868–78. <https://doi.org/10.1160/TH16-02-0169>.
- Ndour D.D., Gassama O. Intrauterine growth retardation, fetal growth restriction: impact on brain development. *EC Paediatrics.* 2019;8(9):810–9.
- Goel P., Radotra A., Singh I. et al. Effects of passive smoking on outcome in pregnancy. *J Postgrad Med.* 2004;50(1):12–6.
- Figueras F., Gardosi J. Should we customize fetal growth standards? *Fetal Diagn Ther.* 2009;25(3):297–303. <https://doi.org/10.1159/000235875>.
- Yang Q., Witkiewicz B.B., Olney R.S. et al. A case-control study of maternal alcohol consumption and intrauterine growth retardation. *Ann Epidemiol.* 2001;11(7):497–503. [https://doi.org/10.1016/S1047-2797\(01\)00240-X](https://doi.org/10.1016/S1047-2797(01)00240-X).
- Motta M., Tincani A., Meroni P.L. et al. Follow-up of children exposed antenatally to immunosuppressive drugs. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(3):1132–4. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken149>.
- Veiby G., Daltveit A.K., Engelsen B.A. et al. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurol.* 2014;261(3):579–88. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7239-x>.
- Peebles D.M. Fetal consequences of chronic substrate deprivation. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2004;9(5):379–86. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2004.03.008>.
- Дворянский С.А., Иутинский Э.М. Фетоплацентарная недостаточность (клиника, диагностика, лечение, исход). *Киров,* 2009. 105 с.
- Мачарашвили Э.Т., Радзинский В.Е., Иткес А.В., Старцева Н.М. Прогнозирование задержки развития плода и недонашивания по генотипам матери и плода. VI Российский форум «Мать и Дитя»: тезисы докладов. *М.,* 2004. 129.
- Tower C., Baker P. The Genetics of fetal growth restriction: Implications for management. *Reviews in Gynaecological and Perinatal Practice.* 2006;6:99–105.
- Wolstenholme J., Wright C. Genes, chromosomes and IUGR. In: *Intrauterine Growth Restriction. London: Springer Verlag,* 2000. 7–28.
- Стрижаков А.Н., Волощук И.Н., Тимохина Е.В., Козлова У.А. Морфо-функциональные изменения в плаценте при плацентарной недостаточности различной степени тяжести. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2010;9(2):5–11.
- Чурносов М.И., Кокорина О.С. Генетические исследования хронической плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2014;14(1):27–32.
- Rab A., Szentpéteri I., Kornya L. et al. Placental gene expression patterns of epidermal growth factor in intrauterine growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(1):96–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.05.020>.
- Демина Т.Н., Хвесик А.А. Роль генетически обусловленной тромбофилии в развитии гестационных и перинатальных осложнений, их профилактика и лечение (обзор литературы). *Медико-социальные проблемы семьи.* 2020;25(1):73–85.
- Arias M.F., Mazarico E., Gonzalez A. et al. Genetic risk assessment of thrombophilia in patients with adverse obstetric outcomes. *PLoS One.* 2019;14(2):e0211114. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211114>.
- Louis-Jacques A.F., Maggio L., Romero S.T. Prenatal screening for thrombophilias: indications and controversies, an Update. *Clin Lab Med.* 2016;36(2):421–34. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2016.01.016>.
- Демина Т.Н., Хвесик А.А. Клинико-анамнестическая характеристика беременных с генетической формой тромбофилии. *Медико-социальные проблемы семьи.* 2020;25(2):15–20.
- Фирсова Н.А., Демина Т.Н., Железная А.А. Роль материнской и

фетальной тромбофилии в развитии синдрома задержки роста плода и фетальной тромботической васкулопатии. *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга*. 2018;(2):19–19а.

27. Dłuski D., Mierzyński R., Poniedziałek-Czajkowska E. et al. Adverse pregnancy outcomes and inherited thrombophilia. *J Perinat Med*. 2018;24(4):411–7. <https://doi.org/10.1515/jpm-2017-0059>.
28. Said H.M., El-Gharbawi N.M., Moneim S.E.A.E. et al. Association of hereditary antithrombin deficiency with intrauterine growth restriction. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2018;29(5):442–5. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000740>.
29. Хачатрян З.В., Ломова Н.А., Хачатурян А.А. и др. Профилактика задержки роста плода при плацентарной недостаточности. *Медицинский совет*. 2018;(13):27–32. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-13-27-32>.
30. Nacea J.G., Rotaru I., Niculescu M. et al. Correlations between clinical and

placental histopathological and immunohistochemical features in women with and without hereditary thrombophilia. *Rom J Morphol Embryol*. 2019;60(1):195–203.

31. Стрижаков А.Н., Макацария А.Д., Тимохина Е.В. и др. Фетальные тромбофилии и их роль в патогенезе плацентарной недостаточности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2009;8(6):5–10.
32. Щербина Н.А., Макаренко М.В., Кузьмина И.Ю. Роль фетальных наследственных тромбофилий в развитии различных форм синдрома задержки роста плода. *Клиническая медицина Казахстана*. 2014;(4):49–53.
33. Абдулраб А.С. Роль тромбофилии в развитии синдрома задержки роста плода: Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2006.
34. Пюрбеева Е.Н., Зайнулина М.С. Некоторые вопросы тромбофилии при плацентарной недостаточности в практике семейного врача. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2007;(1):51–3.

## References:

1. Zarudskaya O.M., Churnosov M.I. The role of hereditary thrombophilia in the development of chronic fetal-placental insufficiency and intrauterine growth retardation. [Rol' nasledstvennoj trombofilii v razvitii hronicheskogo fetoplacentalnoj nedostatochnosti i sindroma vnutritrobnoy zaderzhki rosta ploda]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmaciya*. 2012;(10):132–6. (In Russ.).
2. Abheiden C., van Hoorn M.E., Hague W.M. et al. 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. *BJOG*. 2016;123(5):797–805. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13421>.
3. Jamal A., Hantoshzadeh S., Hekmat H., Abbasi S. The association of thrombophilia with fetal growth restriction. *Arch Iran Med*. 2010;13(6):482–5.
4. Murki S., Sharma D. Intrauterine growth retardation – a review article. *J Neonatal Biol*. 2014;3(3):135. <https://doi.org/10.4172/2167-0897.1000135>.
5. Levine T.A., Grunau R.E., McAuliffe F.M. et al. Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review. *Pediatrics*. 2015;135(1):126–41. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1143>.
6. Strizhakov A.N., Makatsariya A.D., Timohina E.V. et al. A clinical significance of acquired and hereditary forms of thrombophilia in the pathogenesis of fetal growth retardation syndrome. [Klinicheskoe znachenie priobretennyh i nasledstvennyh form trombofilij v patogeneze sindroma zaderzhki rosta ploda]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2009;8(2):16–21. (In Russ.).
7. Mastrolia S., Novak L., Thachil J. et al. LMWH in the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction in women without thrombophilia. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2016;116(5):868–78. <https://doi.org/10.1160/TH16-02-0169>.
8. Ndour D.D., Gassama O. Intrauterine growth retardation, fetal growth restriction: impact on brain development. *EC Paediatrics*. 2019;8(9):810–9.
9. Goel P., Radotra A., Singh I. et al. Effects of passive smoking on outcome in pregnancy. *J Postgrad Med*. 2004;50(1):12–6.
10. Figueras F., Gardosi J. Should we customize fetal growth standards? *Fetal Diagn Ther*. 2009;25(3):297–303. <https://doi.org/10.1159/000235875>.
11. Yang Q., Witkiewicz B.B., Olney R.S. et al. A case-control study of maternal alcohol consumption and intrauterine growth retardation. *Ann Epidemiol*. 2001;11(7):497–503. [https://doi.org/10.1016/S1047-2797\(01\)00240-X](https://doi.org/10.1016/S1047-2797(01)00240-X).
12. Motta M., Tincani A., Meroni P.L. et al. Follow-up of children exposed antenatally to immunosuppressive drugs. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(3):11132–4. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken149>.
13. Veiby G., Daltveit A.K., Engelsen B.A. et al. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurol*. 2014;261(3):579–88. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7239-x>.
14. Peebles D.M. Fetal consequences of chronic substrate deprivation. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2004;9(5):379–86. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2004.03.008>.
15. Dvoryansky S.A., Iutinsky E.M. Placental insufficiency (clinical picture, diagnosis, treatment, outcome). [Fetoplacental'naya nedostatochnost' (klinika, diagnostika, lechenie, iskhod)]. *Kirov*, 2009. 105 p. (In Russ.).
16. Macharashvili E.T., Radzinsky V.E., Itkes A.B., Startseva N.M. Prediction of fetal growth retardation and prematurity by maternal and fetal genotypes. [Prognozirovanie zaderzhki razvitiya ploda i nedonashivaniya po genotipam materi i ploda. VI Rossijskij forum «Mat' i Ditya»: tezisy dokladov]. Moscow, 2004. 129. (In Russ.).
17. Tower C., Baker P. The Genetics of fetal growth restriction: Implications for management. *Reviews in Gynaecological and Perinatal Practice*. 2006;6:99–105.
18. Wolstenholme J., Wright C. Genes, chromosomes and IUGR. In: Intrauterine Growth Restriction. London: Springer Verlag, 2000. 7–28.
19. Strizhakov A.N., Voloshchuk I.N., Timokhina E.V., Kozlova U.A. Morphofunctional changes in the placenta with placental insufficiency of varied severity. [Morfofunkcional'nye izmeneniya v placente pri placentalnoj nedostatochnosti razlichnoj stepeni tyazhesti]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2010;9(2):5–11. (In Russ.).
20. Churnosov M.I., Kokorina O.S. Genetic studies of chronic placental insufficiency and fetal growth retardation syndrome. [Geneticheskie issledovaniya hronicheskoy placentalnoj nedostatochnosti i sindroma zaderzhki rosta ploda]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2014;14(1):27–32. (In Russ.).
21. Rab A., Szentpéteri I., Kornya L. et al. Placental gene expression patterns of epidermal growth factor in intrauterine growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(1):96–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.05.020>.
22. Demina T.N., Khvesik A.A. The role of genetically determined thrombophilia in the development of gestational and perinatal complications, their prevention and treatment (literature review). [Rol' geneticheski obuslovennoj trombofilii v razvitii gestacionnyh i perinatal'nyh oslozhnenij, ih profilaktika i lechenie (obzor literatury)]. *Mediko-social'nye problemy sem'i*. 2020;25(1):73–85. (In Russ.).
23. Arias M.F., Mazarico E., Gonzalez A. et al. Genetic risk assessment of thrombophilia in patients with adverse obstetric outcomes. *PLoS One*. 2019;14(2):e0211114. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211114>.
24. Louis-Jacques A.F., Maggio L., Romero S.T. Prenatal screening for thrombophilias: indications and controversies, an Update. *Clin Lab Med*. 2016;36(2):421–34. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2016.01.016>.
25. Demina T.N., Khvesik A.A. Clinical and anamnestic characteristics of pregnant women with a genetic form of thrombophilia. [Kliniko-anamnesticeskaya harakteristika beremennyh s geneticheskoy formoj trombofilij]. *Mediko-social'nye problemy sem'i*. 2020;25(2):15–20. (In Russ.).
26. Firsova N.A., Demina T.N., Zheleznyaya A.A. The role of maternal and fetal thrombophilia in the development of fetal growth retardation syndrome and fetal thrombotic vasculopathy. [Rol' materinskoj i fetal'noj trombofilii v razvitii sindroma zaderzhki rosta ploda i fetal'noj tromboticheskoy vasculopatij]. *Akusherstvo i ginekologiya Sankt-Peterburga*. 2018;(2):19–19a. (In Russ.).
27. Dłuski D., Mierzyński R., Poniedziałek-Czajkowska E. et al. Adverse pregnancy outcomes and inherited thrombophilia. *J Perinat Med*. 2018;24(4):411–7. <https://doi.org/10.1515/jpm-2017-0059>.
28. Said H.M., El-Gharbawi N.M., Moneim S.E.A.E. et al. Association of

- hereditary antithrombin deficiency with intrauterine growth restriction. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2018;29(5):442–5. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000740>.
29. Khachatryan Z.V., Lomova N.A., Khachatryan A.A. et al. Prevention of fetal growth restriction in placental insufficiency. [Профилактика задержки роста плода при плацентарной недостаточности]. *Meditsinskij sovet*. 2018;(13):27–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-13-27-32>.
30. Nacea J.G., Rotaru I., Niculescu M. et al. Correlations between clinical and placental histopathological and immunohistochemical features in women with and without hereditary thrombophilia. *Rom J Morphol Embryol*. 2019;60(1):195–203.
31. Strizhakov A.N., Makatsaria A.D., Timokhina E.V. et al. Fetal thrombophilias and their role in the pathogenesis of placental insufficiency. [Fetal'nye trombofilii i ih rol' v patogeneze placentarnoj nedostatochnosti]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2009;8(6):5–10. (In Russ.).
32. Scherbina N.A., Makarenko M.V., Kuzmina I.Yu. The role of fetal inherited thrombophilia in development of various forms of fetal growth restriction syndrome. [Rol' fetal'nyh nasledstvennyh trombofilij v razvitii razlichnyh form sindroma zaderzhki rosta ploda]. *Klinicheskaya medicina Kazahstana*. 2014;(4):49–53. (In Russ.).
33. Abdulrab A.S. The role of thrombophilia in the development of fetal growth retardation syndrome. [Rol' trombofilii v razvitii sindroma zaderzhki rosta ploda: Avtoref. dis. kand. med. nauk]. Moscow, 2006. (In Russ.).
34. Pyurbееva E.N., Zainulina M.S. Some issues of thrombophilia in placental insufficiency in the practice of a family doctor. [Nekotorye voprosy trombofilii v praktike semejnogo vracha]. *Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti*. 2007;(1):51–3. (In Russ.).

**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.

**Самбурова Наталья Викторовна** – к.м.н., доцент кафедры патофизиологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. E-mail: nsamburova@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4564-8439>.

**Аничкова Елизавета Владимировна** – студент 5-го курса Международной школы «Медицина будущего» ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1359-4859>.

**Гоциридзе Кетеван Элгуджевна** – врач акушер-гинеколог, руководитель Центра репродуктивного здоровья «Клиники Чачава», Тбилиси, Грузия.

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

**About the authors:**

**Esmira A. Orudzhova** – MD, Head of Outpatient Medical Care Center, Maternity Hospital № 1 – Branch of Vorokhobov City Clinical Hospital № 67, Moscow, Russia.

**Natalia V. Samburova** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathophysiology, Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: nsamburova@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4564-8439>.

**Elizaveta V. Anichkova** – 5<sup>th</sup> year Student, International School «Medicine of the Future», Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1359-4859>.

**Ketevan E. Gotsiridze** – MD, Obstetrician-Gynecologist, Head of the Center for Reproductive Health, Chachava Clinic, Tbilisi, Georgia.

**Viktorija 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.