

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2022 • том 16 • № 4



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2022 Vol. 16 No 4

www.gynecology.su

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



Клиническое значение определения уровня аутоантител в диагностике ранней и поздней формы задержки роста плода

И.В. Игнатко, Д.И. Якубова, А.Д. Меграбян, Е.В. Тимохина

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет);
Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Для контактов: Ирина Владимировна Игнатко, e-mail: ignatko_j_v@staff.sechenov.ru

Резюме

Цель: анализ возможностей диагностики ранней и поздней формы задержки роста плода (ЗРП) на основании изучения аутоиммунных антител (АТ).

Материалы и методы. В одноцентровое проспективное когортное сравнительное исследование включены 98 беременных: 79 с ЗРП (основная группа I) и 19 с физиологическим течением беременности (группа сравнения II). Беременные с ЗРП в зависимости от срока манифестации были разделены на 2 подгруппы – с ранней формой ЗРП (подгруппа IA, n = 41) и с поздней формой ЗРП (подгруппа IB, n = 38). Всем пациенткам был выполнен отбор проб венозной крови для определения содержания аутоиммунных АТ к 12 антигенам методом ЭЛИ-П-Тест: к антигену хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), к ДНК, к β_2 -гликопротеину (англ. β_2 -glycoprotein, β_2 -GP), к коллагену, к константному фрагменту молекул иммуноглобулинов класса IgG (англ. fragment crystallizable of immunoglobulin G, Fc-IgG), к инсулину, к тиреоглобулину, к белку S100, к общему для клеток простаты, сперматозоидов и некоторых бактерий мембранному антигену (англ. surface antigen of germ cell and prostate, Spr), к белку мембраны тромбоцитов (англ. thrombocyte membrane protein, TrM), к антинейтрофильным цитоплазматическим антителам (англ. antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA); к мембранному антигену клеток клубочков почек (англ. membrane antigen of glomerular cells, KiMS). Отбор проб венозной крови проводили в основной группе (группа I) на момент постановки диагноза ЗРП (во всех наблюдениях – в III триместре гестации): при ранней манифестации ЗРП – в 29 [28; 31] нед, при поздней манифестации ЗРП – в 35 [33; 36] нед, в группе сравнения (группа II) – в 33 [32; 34] нед.

Результаты. Для диагностики ранней формы ЗРП статистическую значимость показало повышение уровня следующих аутоиммунных АТ – к антигену ХГЧ, коллагену, белку S100, TrM, ANCA, KiMS ($p = 0,037$; $p = 0,001$; $p = 0,013$; $p = 0,005$; $p = 0,003$; $p < 0,001$, соответственно), а для диагностики поздней формы ЗРП – АТ к ДНК, коллагену, инсулину, белку S100 ($p = 0,002$; $p = 0,003$; $p = 0,010$; $p < 0,001$, соответственно).

Заключение. Определение аутоиммунных АТ показало свою информативность у беременных с ЗРП, изменение уровня аутоантител может выступать в качестве лабораторного маркера ранней и поздней формы ЗРП.

Ключевые слова: задержка роста плода, ЗРП, ранняя форма, поздняя форма, аутоиммунные антитела, АТ

Для цитирования: Игнатко И.В., Якубова Д.И., Меграбян А.Д., Тимохина Е.В. Клиническое значение определения уровня аутоантител в диагностике ранней и поздней формы задержки роста плода. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2022;16(4):450–462. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.340>.

Clinical significance of assessing autoantibody level in diagnostics of early and late fetal growth retardation

Irina V. Ignatko, Diana I. Yakubova, Aren D. Megrabyan, Elena V. Timokhina

Sechenov University; 8 bldg. 2, Trubetskaya Str., Moscow 119991, Russia

Corresponding author: Irina V. Ignatko, e-mail: ignatko_j_v@staff.sechenov.ru

Abstract

Aim: to analyze diagnostic potential of early and late fetal growth retardation (FGR) based on examining significance of serum autoimmune antibody (AB) level.

Materials and Methods. A single center prospective cohort comparative study included 98 pregnant women: 79 with FGR (main group I) and 19 with physiological course of pregnancy (comparison group II). Depending on the time of manifestation, pregnant women with FGR were divided into 2 subgroups: early FGR (subgroup IA, n = 41) and late FGR (subgroup group IB, n = 38). All patients underwent venous blood sampling to determine the serum autoimmune AB level against 12 human self-antigens using the ELI-P-Test: for human chorionic gonadotropin antigen (hCG), DNA, β_2 -glycoprotein (β_2 -GP), collagen, fragment crystallizable of immunoglobulin G (Fc-IgG), insulin, thyroglobulin, S100 protein, surface antigen of germ cell and prostate (Spr), thrombocyte membrane protein (TrM), antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), and membrane antigen of glomerular cells (KiMS). Venous blood sampling was carried out in the main group at the time of establishing FGR diagnosis (the third trimester of pregnancy in all cases): early manifested FGR – 29 [28; 31] weeks, late manifested FGR – 5 [33; 36] weeks, comparison group II – 33 [32; 35] weeks.

Results. To diagnose early FGR, the level of the following autoimmune AB was shown to be significantly increased against hCG, collagen, S100 protein, TrM, ANCA, KiMS ($p = 0.037$; $p = 0.001$; $p = 0.013$; $p = 0.005$; $p = 0.003$; $p < 0.001$, respectively), whereas late FGR was diagnosed based on measuring AB against DNA, collagen, insulin, S100 protein ($p = 0.002$; $p = 0.003$; $p = 0.010$; $p < 0.001$, respectively).

Conclusion. Detecting autoimmune antibodies has shown its informative importance in pregnant women with FGR, so that changes in serum autoantibody level may serve as a laboratory marker of early and late FGR.

Keywords: fetal growth retardation, FGR, early form, late form, autoimmune antibodies, AB

For citation: Ignatko I.V., Yakubova D.I., Megrabyan A.D., Timokhina E.V. Clinical significance of assessing autoantibody level in diagnostics of early and late fetal growth retardation. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(4):450–462. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.340>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Задержка роста плода (ЗРП) – распространенное акушерское осложнение, связанное с преждевременными родами, внутриутробной гибелью плода, неонатальной гибелью и другими неблагоприятными исходами.

Что нового дает статья?

- ▶ При ранней форме ЗРП высокий уровень диагностической значимости показали антитела к антигену хорионического гонадотропина человека, коллагену, белку S100, белку мембраны тромбоцитов, к антинейтрофильным цитоплазматическим антителам, к молекуле повреждения почек.
- ▶ При поздней форме ЗРП показали высокий уровень диагностической значимости аутоантитела к ДНК, коллагену, инсулину, белку S100.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Определение аутоиммунных антител в сыворотке беременных может выступать лабораторным предиктором ЗРП с ранней и поздней формой.
- ▶ Полученные данные позволят снизить частоту неблагоприятных перинатальных исходов при проведении профилактических мероприятий у беременных.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ Fetal growth retardation (FGR) is a common obstetric complication associated with preterm birth, intrauterine fetal death, neonatal death, and other adverse outcomes.

What are the new findings?

- ▶ In the early FGR, antibodies against hCG antigen, collagen, S100 protein, membrane protein, antineutrophil cytoplasmic antibodies, kidney damage molecule showed a high level of diagnostic significance.
- ▶ In the late FGR, a high level of diagnostic significance was shown for autoantibodies against DNA, collagen, insulin, and S100 protein.

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

- ▶ Detecting serum autoimmune autoantibodies in pregnant women may be considered as a laboratory predictor of early and late FGR.
- ▶ The data obtained will reduce frequency of adverse perinatal outcomes by applying preventive measures in pregnant women.

Введение / Introduction

Задержка роста плода (ЗРП) имеет повышенный риск перинатальной заболеваемости и смертности и неблагоприятных долгосрочных исходов, таких как сердечно-сосудистые заболевания или плохое когнитивное развитие в дальнейшем [1, 2]. Смертность при ЗРП в антенатальном периоде составляет 12 %, в неонатальном периоде – 8 % [3], а риск рецидива ЗРП составляет до 40 % [4].

В клинической практике повсеместно используются критерии ЗРП, разработанные международным консенсусом, достигнутым в рамках протокола Delphi. В соответствии с критериями консенсуса экспертов, ЗРП дифференцируют на ранний и поздний фенотип, в зависимости от того, был ли он идентифицирован до или после 32 нед гестации [5, 6]. Ранний фенотип ЗРП (< 32 нед) ставится на основании 3 основных параметров – окружность живота (ОЖ) < 3-го перцентиля, предполагаемая масса плода (ПМП) < 3-го перцентиля

и отсутствие конечно-диастолического кровотока в пупочной артерии (ПА) и 4 сопутствующих параметров – ОЖ или ПМП < 10-го перцентиля в сочетании с пульсаторным индексом (ПИ) > 95-го перцентиля либо в ПА, либо в маточной артерии. Поздний фенотип ЗРП (≥ 32 нед) ставится на основании 2 основных параметров (ОЖ или ПМП < 3-го перцентиля) и 4 сопутствующих параметров (ОА или ПМП < 10-го перцентиля, ОЖ и ПМП > двух квартилей на графиках роста, церебро-плацентарное отношение < 5-го перцентиля или соотношение ПА/ПИ > 95-го перцентиля). ЗРП с поздней манифестацией (после 32 нед беременности) составляет 70–80 % и характеризуется гипоксическим состоянием, обусловленным хроническим воспалением и оксидативным стрессом. Это приводит к поздним плацентарным изменениям и модификациям церебрально-плацентарного соотношения [7]. ЗРП с ранней манифестацией (до 32 нед беременности) составляет 20–30 %, в основном связана с плацентарной гипоперфузией, приводящей к состоянию хронической гипоксии плода. Раннее выявление ЗРП в совокупности с выбором оптимального метода и срока родоразрешения снижают антенатальную гибель плода. Основной задачей антенатального наблюдения, особенно в случаях с ранним началом, является нахождение баланса между внутриутробными рисками пролонгирования беременности для плода и неонатальными рисками в связи с показаниями к преждевременным родам.

Нормальный рост плода обеспечивает динамическая и сложная связь между материнской, эмбриональной и плацентарной средой. Любое несоответствие или отсутствие взаимосвязи в этой сложной системе может привести к ЗРП.

Одна из теорий развития ЗРП – иммунологическая. Вопрос об иммунных механизмах возникновения ЗРП – один из основных и спорных моментов на сегодняшний день. Беременность, в целом, является иммунопосредованным процессом, включающим сложные взаимодействия между полуаллогенными фетальными клетками и материнскими иммунными клетками. Взаимодействие между этими клетками не только предотвращает нарушения в работе иммунной системы, но также способствует созданию подходящей среды для течения беременности [8]. Плацента – это место, в котором происходит большинство иммуномодулирующих процессов. Связь между материнскими иммунными клетками и фетальными трофобластами является двунаправленной, она в основном опосредована прямым контактом и высвобождением множества аутокринных, паракринных и эндокринных сигналов, включая цитокины, факторы роста и молекулы адгезии, экспрессируемые на поверхности клетки, такие как интегрины, кадгерин, селектины и иммуноглобулины [9]. Посредством этих механизмов плацентарные трофобласты управляют действиями резидентных децидуальных клеток,

влияя также на привлечение циркулирующих лейкоцитов к маточно-плодовому кровотоку [10].

Аутоиммунные антитела (АТ) являются важным звеном в регуляции работы иммунной системы. В организме здорового человека в течение всей жизни синтезируются естественные аутоантитела, направленные к эндогенным и экзогенным антигенам (белкам цитоскелета, компонентам межклеточного матрикса, гистонам, маркерам главного комплекса гистосовместимости, ДНК, гормонам и др.) [11].

Согласно большому многообразию исследований, посвященных изучению аутоиммунных АТ, при развитии патологического процесса в организме изменяется их содержание [11–15].

Своевременное выявление ЗРП в антенатальном периоде направлено на снижение неблагоприятных перинатальных исходов, но это возможно только при наличии эффективных процедур скрининга ЗРП. С целью выявления наиболее специфичных и чувствительных биомаркеров для неинвазивной диагностики ЗРП мы изучили аутоантитела у беременных с ЗРП.

Цель: анализ возможностей диагностики ранней и поздней формы ЗРП на основании изучения аутоиммунных АТ.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

С сентября 2020 г. по сентябрь 2021 г. на базе Перинатального центра при ГБУЗ ГКБ им С.С. Юдина ДЗМ проведено одноцентровое проспективное когортное сравнительное исследование с участием 98 беременных с одноплодной беременностью в возрасте от 18 до 43 лет.

Критерии включения, невключения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения в основную группу: возраст старше 18 лет; одноплодная беременность; срок гестации от 22 нед; отягощенное течение данной беременности в виде ЗРП; согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии включения в группу сравнения: возраст старше 18 лет; одноплодная беременность; срок гестации от 22 нед; физиологическое течение беременности; согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии невключения: возраст младше 18 лет; многоплодная беременность.

Критерии исключения: отсутствие данных об исходах беременности; пороки развития и хромосомные аномалии плода; гестационный сахарный диабет; сахарный диабет 1-го и 2-го типа; прием иммуносупрессорных препаратов; активный инфекционный процесс; антифосфолипидный синдром; отказ от участия в исследовании.

Группы обследованных пациенток / Groups of patients examined

Основную группу (группа I) составили 79 беременных с ЗРП, которую диагностировали на основании замедления показателей прироста предполагаемой массы плода (ПМП) и/или окружности живота (ОЖ) < 10-го перцентиля в сочетании с нарушением кровотоков по данным доплерографического исследования, либо значения ПМП и/или ОЖ < 3-го перцентиля [5]. Учитывая критерии консенсуса экспертов [5], беременные основной группы были разделены на подгруппы: IA – 41 беременная с ранним фенотипом ЗРП, IB – 38 беременных с поздним фенотипом ЗРП. Срок гестации на момент постановки диагноза ЗРП составил при ранней манифестации ЗРП 29 [28; 31] нед, при поздней манифестации ЗРП – 35 [33; 36] нед.

Изначально в группу сравнения было включено 29 беременных с физиологическим течением беременности; 10 беременных, которым был выполнен отбор венозной крови на определение аутоиммунных АТ методом ЭЛИ-П-Тест до 32 нед, были исключены из исследования в соответствии с критериями исключения. Таким образом, группу сравнения (группу II) составили 19 относительно здоровых беременных с физиологическим течением беременности, которым был проведен ЭЛИ-П-Тест при поступлении в стационар в срок гестации 33 [32; 35] нед.

Методы исследования / Study methods

У всех участниц исследования был выполнен отбор проб венозной крови с целью определения содержания ряда аутоантител, а также изменения иммунореактивности методом ЭЛИ-П-Тест (репродуктивное здоровье женщин), разработанного Медицинским исследовательским центром «Иммункулус» (Москва, Россия).

Анализ всех проб выполнялся в лаборатории «Иммункулус». Образцы крови в стерильных пробирках помещали на 30 мин в термостат при температуре +37 °С, затем 1–2 ч выдерживали при комнатной температуре до формирования сгустка. После этого шприцем удаляли сыворотку. Полученные образцы сыворотки крови центрифугировали 10 мин при 1000 g. Перед проведением анализа образцы сыворотки прогревали до +56 °С в течение 30 мин, затем к каждой из анализируемых сывороток добавляли 2000 мкл рабочего буферного раствора для разведения проб и перемешивали при помощи вортекса.

Количественным методом (в усл. ед.) и на основании цветных гистограмм осуществляли оценку реактивности сывороток. Гистограмма может иметь зеленые, желтые и красные участки в соответствии со значениями и их отклонениями от нормальных. В лунках панели ЭЛИ-П-Тест находятся антигены соответствующих органов и тканей. Избыток антигенов приводит к индукции синтеза АТ 1-го порядка (по данным

ЭЛИ-П-Теста – положительные числа). Если в результате избытка АТ 1-го порядка происходит синтез антиидиопатических антител (АИАТ2), и их становится больше, чем АТ 1-го порядка, тогда при проведении ЭЛИ-П-Теста смотрят только АТ 1-го порядка (в данном случае – цифры с отрицательным результатом). Таким образом проводилась оценка амплитуды пиков сывороточной иммунореактивности. Референсный интервал составляет от –15 % до +10 %. Избирательные сдвиги относительной иммунореактивности с теми или иными антигенами выше +10 % или ниже –15 % от индивидуального среднего уровня рассматривали как аномальные пики.

ЭЛИ-П-Тест представлен аутоиммунными АТ к антигену хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) – гормону, необходимому для nidации зиготы и развития плаценты; к ДНК – антигенному компоненту любых типов клеток; к β_2 -гликопротеину (англ. β_2 -glycoprotein, β_2 -GP) – основному фосфолипидсвязывающему белку плазмы крови; к коллагену (коллаген II типа – основной белок соединительного матрикса); к константному фрагменту молекул иммуноглобулинов класса IgG (англ. fragment crystallizable of immunoglobulin G, Fc-IgG); к инсулину (гормон пептидной природы); к тиреоглобулину (специфический компонент цитоплазмы клеток щитовидной железы); к белку S100 – тканеспецифичному протеину, который экспрессируется преимущественно астроглиальными клетками в головном мозге, а также клетками меланомы, являющемуся маркером воспаления, ряда опухолей и дифференцировки многих типов клеток; к общему для клеток простаты, сперматозоидов и некоторых бактерий мембранному антигену (англ. surface antigen of germ cell and prostate, Spr); к белку мембраны тромбоцитов (англ. thrombocyte membrane protein, TrM); антинейтрофильные цитоплазматические антитела (англ. antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA); к мембранному антигену клеток клубочков почек (англ. membrane antigen of glomerular cells, KiMS).

Этические аспекты / Ethical aspects

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), протокол № 03-20 от 19.02.2020, соответствует этическим стандартам Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Форталеза, Бразилия, 2013). Все участницы исследования подписывали информированное согласие.

Статистический анализ / Statistical analysis

Для статистического анализа использована программа StatTech v. 2.8.4 (ООО «Статтех», Россия). Для оценки количественных показателей с нормальным распределением применяли критерии Шапиро–Уилка

(при числе исследуемых менее 50) и Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). Для описания количественных показателей с нормальным распределением использовали средние арифметические величины (M) и стандартные отклонения (SD), границы 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). При нормальном распределении 2 группы сравнивали с помощью t -критерия Стьюдента, где условием являлось равенство дисперсий.

Описание количественных показателей в случае ненормального распределения осуществляли с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q_1 ; Q_3]. При ненормальном распределении 2 группы сравнивали с использованием U -критерия Манна–Уитни, а при сравнении 3 и более групп – с помощью критерия Краскела–Уоллиса и критерия Данна с поправкой Холма (апостериорные). Анализ многопольных таблиц, а именно, сравнение процентных долей проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона. Абсолютные значения и процентные доли были использованы при описании категориальных данных.

Посредством ROC-анализа (англ. Receiver Operator Characteristic; рабочая характеристика приемника) осуществляли определение диагностической значимости при прогнозировании определенного исхода. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определяли по наивысшему значению индекса Юдена. Количественная интерпретация ROC даёт показатель площадь под кривой (англ. Area Under Curve, AUC). Статистически значимой разницей считали $p < 0,05$.

Результаты / Results

Клинико-anamnestическая характеристика обследованных пациенток / Clinical and anamnestic characteristics of the patients examined

С целью прогнозирования различных фенотипов ЗРП проанализированы данные 41 (41,8 %) беременной с ранним фенотипом ЗРП (подгруппа IA), 38 (38,8 %) с поздним фенотипом ЗРП (подгруппа IB) и 19 (19,4 %) с физиологическим течением беременности (группа II).

При оценке возраста беременных между группами I и II были определены статистически значимые различия ($p = 0,009$), при оценке возраста между подгруппами IA и IB статистических различий не выявлено ($p = 0,879$). Средний возраст пациенток при раннем фенотипе ЗРП составил 32 [25; 37] года, при позднем – 32 [24; 35] года, у беременных группы II – 24 [23; 30] года. По паритету родов и индексу массы тела статистически значимых различий между группами не установлено.

Отбор проб венозной крови проводили в основной группе (группа I) на момент постановки диагноза ЗРП (во всех наблюдениях – в III триместре гестации): при ранней манифестации ЗРП – в 29 [28; 31]

нед, при поздней манифестацией ЗРП – в 35 [33; 36] нед, в группе сравнения (группа II) – в 33 [32; 34] нед.

На момент постановки диагноза ЗРП и оценки аутоиммунных АТ срок гестации составил: при ЗРП с ранней манифестацией (подгруппа IA) – 29 [28; 31] нед, при ЗРП с поздней манифестацией (подгруппа IB) – 35 [33; 36] нед; срок беременности в группе II на момент оценки аутоиммунных АТ (при поступлении в стационар) составил 33 [32; 35] нед ($p_{IA-IB-II} < 0,001$; $p_{IA-IB} < 0,001$; $p_{IA-II} < 0,001$; $p_{IB-II} = 0,047$). Срок беременности на момент родов при раннем фенотипе ЗРП составил 32 [31; 34] нед, при позднем фенотипе ЗРП – 37 [37; 38] нед, в группе II – 39 [39; 40] нед ($p_{IA-IB-II} < 0,001$; $p_{IA-IB} < 0,001$; $p_{IA-II} < 0,001$; $p_{IB-II} = 0,001$).

Исходы беременности / Pregnancy outcomes

При анализе метода родоразрешения были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$): естественные роды были у 1 из 41 (2,4 %) беременной подгруппы IA, у 13 из 38 (34,2 %) беременных подгруппы IB, у 16 из 19 (84,2 %) женщин группы II. Путем операции кесарева сечения было родоразрешено 40 из 41 (97,6 %) пациенток подгруппы IA, 25 из 38 (65,8 %) пациенток подгруппы IB и 3 из 19 (15,8 %) женщин группы II ($p_{IA-IB-II} < 0,001$; $p_{IA-IB} = 0,001$; $p_{IA-II} = 0,001$; $p_{IB-II} = 0,001$). Как при ранней, так и при поздней форме ЗРП приоритетным выбором было родоразрешение путем операции кесарева сечения.

Средняя масса тела новорожденных при рождении при ранней форме ЗРП (подгруппа IA) составила 1350 [1040; 1750] г, при поздней форме ЗРП (подгруппа IB) – 2290 [2088; 2350] г, в группе II – 3450 [3175; 3665] г; различия показателей были статистически значимы ($p_{IA-IB-II} < 0,001$; $p_{IA-IB} < 0,001$; $p_{IA-II} < 0,001$; $p_{IB-II} < 0,001$). В результате анализа роста детей при рождении в зависимости от групп были также выявлены статистически значимые различия: при раннем фенотипе ЗРП – 40 [36; 42] см, при позднем фенотипе ЗРП – 46 [44; 46] см, в группе II – 50 [49; 51] см ($p_{IA-IB-II} < 0,001$; $p_{IA-IB} < 0,001$; $p_{IA-II} < 0,001$; $p_{IB-II} < 0,001$). Установлены статистически значимые различия при анализе состояния новорожденных по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах. У новорожденных в подгруппе IA оценка по шкале Апгар на 1-й минуте составила 6 [6; 7] баллов, в подгруппе IB – 8 [7; 8] баллов, в группе II – 8 [8; 9] баллов ($p_{IA-IB-II} < 0,001$; $p_{IA-IB} < 0,001$; $p_{IA-II} < 0,001$; $p_{IB-II} < 0,022$). Оценка новорожденных по шкале Апгар на 5-й минуте в подгруппе IA составила 7 [7; 8] баллов, в подгруппе IB – 8 [8; 9] баллов, в группе II – 9 [8; 9] баллов ($p_{IA-IB-II} < 0,001$; $p_{IA-IB} < 0,001$; $p_{IA-II} < 0,001$; $p_{IB-II} = 0,008$).

Исследование спектра аутоиммунных антител / Study of autoimmune antibody profile

При исследовании содержания аутоиммунных АТ класса IgG в сыворотке крови беременных методом

ЭЛИ-П-Тест были выявлены статистически значимые различия между группами. Частота отклонений содержания аутоиммунных АТ от нормальных значений (за норму принимали значение от -15% до $+10\%$) у беременных с ЗРП и беременных с физиологическим течением беременности представлена в **таблице 1**. При сопоставлении показателей сывороточного содержания АТ к антигену ХГЧ, ДНК, β_2 -GP, коллагену, Fc-IgG, инсулину, белку S100, Spr, TrM, ANCA, KiMS в зависимости от групп были выявлены существенные различия. При оценке АТ к тиреоглобулину статистически значимых различий не установлено ($p = 0,529$).

При ЗРП с ранней манифестацией статистически значимо чаще по сравнению с подгруппой IB и группой II встречались отклонения в спектре аутоантител: АТ к антигену ХГЧ ($p_{IA-IB} = 0,047$; $p_{IA-II} = 0,002$), к коллагену ($p_{IA-II} = 0,013$), к TrM ($p_{IA-IB} = 0,016$; $p_{IA-II} = 0,001$), ANCA ($p_{IA-IB} < 0,001$; $p_{IA-II} < 0,001$), к KiMS ($p_{IA-IB} = 0,002$; $p_{IA-II} < 0,001$). При ЗРП с поздней манифестацией статистически значимо чаще по сравнению с подгруппой IA и группой II встречались отклонения аутоантител к ДНК ($p_{IA-IB} < 0,001$; $p_{IB-II} < 0,001$) и инсулину ($p_{IA-IB} < 0,001$; $p_{IB-II} < 0,001$).

При этом обнаружена высокая частота отклонений содержания от нормальных значений аутоантител к белку S100 при ЗРП как с ранней манифестацией, так и с поздней. При оценке АТ к белку S100 между подгруппами IA и IB не определено статистически значимых различий, статистически значимые различия были выявлены между группами I и II ($p < 0,001$).

Анализ аномального содержания аутоантител к β_2 -GP, Fc-IgG, Spr показал отсутствие статистических различий между ранней и поздней формами ЗРП. Следует отметить отсутствие данных аутоантител у беременных с физиологическим течением беременности (группа II).

В **таблице 2** представлены уровни аутоантител класса IgG в обследованных группах.

У беременных с ранней формой ЗРП медианные значения аутоантител к антигену ХГЧ, ДНК, коллагену и к TrM были статистически значимо выше, чем у беременных с поздней формой ЗРП ($p = 0,021$; $p = 0,001$; $p < 0,001$; $p = 0,024$). Уровень АТ к антигену ХГЧ в группе ранней манифестации ЗРП был также значимо выше, чем в группе II ($p = 0,019$). Медианные значения аутоантител к инсулину и ANCA были статистически значимо выше при поздней форме ЗРП.

Медианный уровень аутоантител к белку S100 был статистически значимо выше при поздней форме ЗРП ($p < 0,001$) по сравнению с подгруппой IA и группой II. Медианный уровень аутоантител к KiMS был одинаковым при поздней форме ЗРП и в группе II, но статистически значимо ниже при ранней форме ЗРП ($p < 0,001$).

Диагностическая значимость исследования аутоиммунных антител / Diagnostic significance of assessing serum autoimmune antibody level

Результаты нашего исследования показали статистически значимые различия в полученных моделях (**табл. 3, 4**). При анализе значимости аутоантител при ранней форме ЗРП высокий уровень диагностической значимости показали АТ к антигену ХГЧ, коллагену, белку S100, TrM, ANCA, KiMS ($p = 0,037$; $p = 0,001$; $p = 0,013$; $p = 0,005$; $p = 0,003$; $p < 0,001$, соответственно). При поздней форме ЗРП показали высокий уровень диагностической значимости АТ к ДНК, коллагену, инсулину, белку S100 ($p = 0,002$; $p = 0,003$; $p = 0,010$; $p < 0,001$, соответственно).

Поскольку были установлены статистически значимые различия между исследованными подгруппами, проведен ROC-анализ с целью прогнозирования раннего и позднего фенотипа ЗРП. На **рисунке 1** представлены ROC-кривые для АТ к антигену ХГЧ, коллагену, белку S100, TrM, KiMS и ANCA для ранней формы ЗРП. Площадь ROC-кривых при соответствующей взаимосвязи ранней формы ЗРП у беременных с аномальным содержанием аутоиммунных аутоантител составила: АТ к ХГЧ – $0,664 \pm 0,071$ (95 % ДИ = $0,525-0,803$); АТ к коллагену – $0,756 \pm 0,062$ (95 % ДИ = $0,635-0,876$); АТ к белку S100 – $0,695 \pm 0,075$ (95 % ДИ = $0,548-0,842$); АТ к TrM – $0,724 \pm 0,065$ (95 % ДИ = $0,596-0,852$); АТ к KiMS – $0,798 \pm 0,066$ (95 % ДИ = $0,670-0,927$); АТ к ANCA – $0,732 \pm 0,072$ (95 % ДИ = $0,590-0,873$). Полученные модели были статистически значимы ($p = 0,037$; $p = 0,001$; $p = 0,013$; $p = 0,005$; $p < 0,001$; $p = 0,003$).

На **рисунке 2** представлены ROC-кривые для АТ к коллагену, белку S100, ДНК инсулину для поздней формы ЗРП. Площадь ROC-кривых при соответствующей взаимосвязи поздней формы ЗРП у беременных с аномальным содержанием аутоиммунных антител составила: АТ к коллагену – $0,746 \pm 0,073$ (95 % ДИ = $0,602-0,889$); к белку S100 – $0,803 \pm 0,058$ (95 % ДИ = $0,690-0,915$); АТ к ДНК – $0,754 \pm 0,072$ (95 % ДИ = $0,612-0,896$); АТ к инсулину – $0,710 \pm 0,069$ (95 % ДИ = $0,574-0,845$). Полученные модели были статистически значимы ($p = 0,003$; $p < 0,001$; $p = 0,002$; $p = 0,010$).

Обсуждение / Discussion

Результаты изучения уровня и аномального содержания аутоиммунных АТ показали статистически значимые различия между исследованными подгруппами, что дает возможность прогнозирования раннего и позднего фенотипа ЗРП на основании определения аутоантител методом ЭЛИ-П-Тест.

Для прогнозирования раннего фенотипа ЗРП по результатам ROC-анализа показали статистическую значимость следующие аутоантитела: АТ к антигену

Таблица 1. Частота отклонений содержания аутоиммунных антител (АТ) от нормальных значений среди обследованных беременных.**Table 1.** Frequency of altered autoimmune antibody (AB) level compared to normal range in pregnant women examined.

Аутоиммунные антитела (%) Autoimmune antibodies (%)	Группа I / Group I		Группа II Group II n = 19 Me [Q ₁ ; Q ₃]	p
	Подгруппа IA Subgroup IA n = 41 Me [Q ₁ ; Q ₃]	Подгруппа IB Subgroup IB n = 38 Me [Q ₁ ; Q ₃]		
АТ к антигену ХГЧ Anti-hCG AB	9 [-4; 21]	-2 [-12; 7]	1 [-2; 3]	$p_{IA-IB-II} = 0,001$ $p_{IA-IB} = 0,047$ $p_{IA-II} = 0,002$ $p_{IB-II} = 0,058$
АТ к ДНК Anti-DNA AB	-4[-8; 3]	-17 [-21; -5]	-2 [-5;2]	$p_{IA-IB-II} < 0,001$ $p_{IA-IB} < 0,001$ $p_{IA-II} = 0,075$ $p_{IB-II} < 0,001$
АТ к β_2 -GP Anti- β_2 -GP AB	-4 [-6; 5]	2 [-5; 5]	2 [-2; 4]	$p_{IA-IB-II} = 0,048$ $p_{IA-IB} = 0,844$ $p_{IA-II} = 0,041$ $p_{IB-II} = 0,041$
АТ к коллагену Anti-collagen AB	6 [3; 15]	-4 [-12; -2]	-2 [-3; 4]	$p_{IA-IB-II} = 0,011$ $p_{IA-IB} = 0,17$ $p_{IA-II} = 0,013$ $p_{IB-II} = 0,17$
АТ к Fc-IgG Anti-Fc-IgG AB	-1 [-3; 9]	-4 [-12; 8]	2 [-0; 3]	$p_{IA-IB-II} = 0,004$ $p_{IA-IB} = 0,466$ $p_{IA-II} = 0,007$ $p_{IB-II} = 0,003$
АТ к инсулину Anti-insulin AB	-2 [-6; 7]	8 [1; 9]	-3 [5; 6]	$p_{IA-IB-II} < 0,001$ $p_{IA-IB} = 0,293$ $p_{IA-II} = < 0,001$ $p_{IB-II} < 0,001$
АТ к тиреоглобулину Anti-thyroglobulin AB	-3 [-6; 5]	0 [-2; 1]	-1 [-4; 2]	$p_{IA-IB-II} = 0,529$ $p_{IA-IB} = 0,985$ $p_{IA-II} = 0,985$ $p_{IB-II} = 0,926$
АТ к белку S100 Anti-S100 AB	-7 [-16; -2]	11 [3;13]	-2 [-4; 3]	$p_{IA-IB-II} < 0,001$ $p_{IA-IB} = 0,051$ $p_{IA-II} < 0,001$ $p_{IB-II} < 0,001$
АТ к Spr Anti-Spr AB	-3 [5; 11]	6 [-6; 9]	1 [-1; 2]	$p_{IA-IB-II} = 0,004$ $p_{IA-IB} = 0,362$ $p_{IA-II} = 0,003$ $p_{IB-II} = 0,012$
АТ к TrM Anti-TrM AB	9 [-2; 14]	2 [-2; 4]	2 [-1; 3]	$p_{IA-IB-II} < 0,001$ $p_{IA-IB} = 0,016$ $p_{IA-II} = 0,001$ $p_{IB-II} = 0,118$
АТ к ANCA Anti-ANCA AB	-11 [-16; 1]	6 [-4; 8]	2 [2; 4]	$p_{IA-IB-II} < 0,001$ $p_{IA-IB} < 0,001$ $p_{IA-II} < 0,001$ $p_{IB-II} = 0,360$
АТ к KiMS Anti-KiMS AB	-14 [-17; -4]	2 [-3; 4]	2 [-1; 4]	$p_{IA-IB-II} < 0,001$ $p_{IA-IB} = 0,002$ $p_{IA-II} < 0,001$ $p_{IB-II} = 0,085$

Примечание: $p_{IA-IB-II}$ – различия между подгруппами IA, IB и группой II (сравнение трех групп); p_{IA-IB} – различия между подгруппами IA и IB; p_{IA-II} – различия между подгруппой IA и группой II; p_{IB-II} – различия между подгруппой IB и группой II; ХГЧ – хорионический гонадотропин человека; β_2 -GP – β_2 -гликопротеин; Fc-IgG – константный фрагмент молекул иммуноглобулинов класса IgG; Spr – общий для клеток простаты, сперматозоидов и некоторых бактерий мембранный антиген; TrM – белок мембраны тромбоцитов; ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; KiMS – мембранный антиген клеток клубочков почек; выделены статистически значимые различия.

Note: $p_{IA-IB-II}$ – differences between subgroups IA, IB and group II (comparison of the three groups); p_{IA-IB} – differences between subgroups IA and IB; p_{IA-II} – differences between subgroup IA and group II; p_{IB-II} – differences between subgroup IB and group II; hCG – human chorionic gonadotropin; β_2 -GP – β_2 -glycoprotein; Fc-IgG – fragment crystallisable of immunoglobulin G; Spr – surface antigen of germ cell and prostate; TrM – thrombocyte membrane protein; ANCA – antineutrophil cytoplasmic antibodies; KiMS – membrane antigen of glomerular cells; significant differences are highlighted in bold.

Таблица 2. Уровень аутоиммунных антител (АТ) у обследованных беременных.

Table 2. Autoimmune antibody (AB) level in pregnant women examined.

Аутоиммунные антитела (%) Autoimmune antibodies (%)	Группа I / Group I		Группа II Group II n = 19 Me [Q ₁ ; Q ₃]	p
	Подгруппа IA Subgroup IA n = 41 Me [Q ₁ ; Q ₃]	Подгруппа IB Subgroup IB n = 38 Me [Q ₁ ; Q ₃]		
АТ к антигену ХГЧ Anti-hCG AB	9 [-4; 21]	-2 [-12; 7]	1 [-2; 3]	$p_{IA-IB-II} = 0,019$ $p_{IA-IB} = 0,021$ $p_{IA-II} = 0,005$ $p_{IB-II} = 156$
АТ к ДНК Anti-DNA AB	-4[-8; 3]	-17 [-21; -5]	-2 [-5; 2]	$p_{IA-IB-II} < 0,001$ $p_{IA-IB} = 0,001$ $p_{IA-II} = 0,389$ $p_{IB-II} = 0,002$
АТ к β_2 -GP Anti- β_2 -GP AB	-4 [-6; 5]	2 [-5; 5]	2 [-2; 4]	$p_{IA-IB-II} = 0,637$ $p_{IA-IB} = 0,516$ $p_{IA-II} = 0,323$ $p_{IB-II} = 0,959$
АТ к коллагену Anti-collagen AB	6 [3; 15]	-4 [-12; -2]	-2 [-3; 4]	$p_{IA-IB-II} < 0,001$ $p_{IA-IB} = 0,001$ $p_{IA-II} = 0,001$ $p_{IB-II} = 0,003$
АТ к Fc-IgG Anti-Fc-IgG AB	-1 [-3; 9]	-4 [-12; 8]	2 [-0; 3]	$p_{IA-IB-II} = 0,230$ $p_{IA-IB} = 0,515$ $p_{IA-II} = 0,515$ $p_{IB-II} = 0,302$
АТ к инсулину Anti-insulin AB	-2 [-6; 7]	8 [1; 9]	-3 [5; 6]	$p_{IA-IB-II} = 0,004$ $p_{IA-IB} = 0,016$ $p_{IA-II} = 0,861$ $p_{IB-II} = 0,010$
АТ к тиреоглобулину Anti-thyroglobulin AB	-3 [-6; 5]	0 [-2; 1]	-1 [-4; 2]	$p_{IA-IB-II} = 0,767$ $p_{IA-IB} = 0,603$ $p_{IA-II} = 0,811$ $p_{IB-II} = 0,100$
АТ к белку S100 Anti-S100 AB	-7 [-16; -2]	11 [3; 13]	-2 [-4; 3]	$p_{IA-IB-II} < 0,001$ $p_{IA-IB} = 0,001$ $p_{IA-II} = 0,011$ $p_{IB-II} = 0,013$
АТ к Spr Anti-Spr AB	-3 [5; 11]	6 [-6; 9]	1 [-1; 2]	$p_{IA-IB-II} = 0,643$ $p_{IA-IB} = 0,529$ $p_{IA-II} = 0,344$ $p_{IB-II} = 0,406$
АТ к TrM Anti-TrM AB	9 [-2; 14]	2 [-2; 4]	2 [-1; 3]	$p_{IA-IB-II} = 0,007$ $p_{IA-IB} = 0,024$ $p_{IA-II} = 0,005$ $p_{IB-II} = 0,609$
АТ к ANCA Anti-ANCA AB	-11 [-16; 1]	6 [-4; 8]	2 [2; 4]	$p_{IA-IB-II} < 0,001$ $p_{IA-IB} = 0,001$ $p_{IA-II} = 0,003$ $p_{IB-II} = 0,216$
АТ к KiMS Anti-KiMS AB	-14 [-17; -4]	2 [-3; 4]	2 [-1; 4]	$p_{IA-IB-II} < 0,001$ $p_{IA-IB} = 0,001$ $p_{IA-II} = 0,001$ $p_{IB-II} = 0,397$

Примечание: $p_{IA-IB-II}$ – различия между подгруппами IA, IB и группой II (сравнение трех групп); p_{IA-IB} – различия между подгруппами IA и IB; p_{IA-II} – различия между подгруппой IA и группой II; p_{IB-II} – различия между подгруппой IB и группой II; ХГЧ – хорионический гонадотропин человека; β_2 -GP – β_2 -гликопротеин; Fc-IgG – константный фрагмент молекул иммуноглобулинов класса IgG; Spr – общий для клеток простаты, сперматозоидов и некоторых бактерий мембранный антиген; TrM – белок мембраны тромбоцитов; ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; KiMS – мембранный антиген клеток клубочков почек; выделены статистически значимые различия.

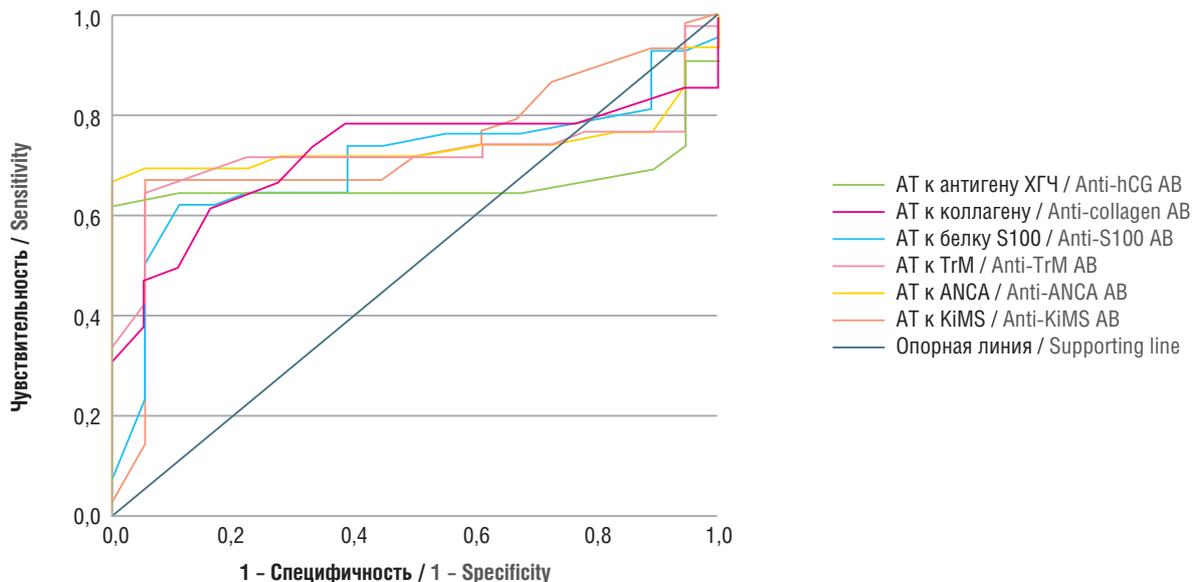
Note: $p_{IA-IB-II}$ – differences between subgroups IA, IB and group II (comparison of the three groups); p_{IA-IB} – differences between subgroups IA and IB; p_{IA-II} – differences between subgroup IA and group II; p_{IB-II} – differences between subgroup IB and group II; hCG – human chorionic gonadotropin; β_2 -GP – β_2 -glycoprotein; Fc-IgG – fragment crystallisable of immunoglobulin G; Spr – surface antigen of germ cell and prostate; TrM – thrombocyte membrane protein; ANCA – antineutrophil cytoplasmic antibodies; KiMS – membrane antigen of glomerular cells; significant differences are highlighted in bold.

Таблица 3. Диагностическая значимость аутоиммунных антител (АТ) при ранней форме задержки роста плода.**Table 3.** Diagnostic significance of autoimmune antibody (AB) level in early fetal growth retardation.

Аутоиммунные антитела Autoimmune antibodies	Se, %	Sp, %	AUC, 95 % ДИ AUC, 95 % CI	p
АТ к антигену ХГЧ Anti-hCG AB	100,0	61,9	0,664 [0,525; 0,803]	0,037
АТ к ДНК Anti-DNA AB	90,0	31,0	0,575 [0,420; 0,730]	0,342
АТ к β_2 -GP Anti- β_2 -GP AB	95,0	47,6	0,575 [0,420; 0,730]	0,342
АТ к коллагену Anti-collagen AB	90,0	64,3	0,756 [0,635; 0,876]	0,001
АТ к Fc-IgG Anti-Fc-IgG AB	55,0	71,4	0,583 [0,428; 0,739]	0,289
АТ к инсулину Anti-insulin AB	85,0	19,0	0,511 [0,356; 0,667]	0,886
АТ к тиреоглобулину Anti-thyroglobulin AB	95,0	40,5	0,515 [0,359; 0,670]	0,850
АТ к белку S100 Anti-S100 AB	85,0	64,3	0,695 [0,548; 0,842]	0,013
АТ к Spr Anti-Spr AB	90,0	47,6	0,559 [0,403; 0,715]	0,455
АТ к TrM Anti-TrM AB	95,0	66,7	0,724 [0,596; 0,852]	0,005
АТ к ANCA Anti-ANCA AB	95,0	57,1	0,732 [0,590; 0,873]	0,003
АТ к KiMS Anti-KiMS AB	90,0	78,6	0,798 [0,670; 0,927]	< 0,001

Примечание: Se – чувствительность; Sp – специфичность; AUC – площадь под ROC-кривой с 95 % доверительным интервалом (ДИ); ХГЧ – хорионический гонадотропин человека; β_2 -GP – β_2 -гликопротеин; Fc-IgG – константный фрагмент молекул иммуноглобулинов класса IgG; Spr – общий для клеток простаты, сперматозоидов и некоторых бактерий мембранный антиген; TrM – белок мембраны тромбоцитов; ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; KiMS – мембранный антиген клеток клубочков почек; выделены статистически значимые различия.

Note: Se – sensitivity; Sp – specificity; AUC – area under the ROC-curve with 95 % confidence interval (CI); hCG – human chorionic gonadotropin; β_2 -GP – β_2 -glycoprotein; Fc-IgG – fragment crystallisable of immunoglobulin G; Spr – surface antigen of germ cell and prostate; TrM – thrombocyte membrane protein; ANCA – antineutrophil cytoplasmic antibodies; KiMS – membrane antigen of glomerular cells; significant differences are highlighted in bold.

**Рисунок 1.** ROC-анализ прогнозирования раннего фенотипа задержки роста плода.

Примечание: АТ – антитела; ХГЧ – хорионический гонадотропин человека; TrM – белок мембраны тромбоцитов; ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; KiMS – мембранный антиген клеток клубочков почек.

Figure 1. ROC analysis for predicting early fetal growth retardation phenotype.

Note: AB – antibodies; hCG – human chorionic gonadotropin; TrM – thrombocyte membrane protein; ANCA – antineutrophil cytoplasmic antibodies; KiMS – membrane antigen of glomerular cells.

Таблица 4. Диагностическая значимость аутоиммунных антител (АТ) при поздней форме задержки роста плода.

Table 4. Diagnostic significance of autoimmune antibody (AB) level in late fetal growth retardation.

Аутоиммунные антитела Autoimmune antibodies	Se, %	Sp, %	AUC, 95 % ДИ AUC, 95 % CI	p
АТ к антигену ХГЧ Anti-hCG AB	94,7	44,7	0,550 [0,389; 0,711]	0,542
АТ к ДНК Anti-DNA AB	89,5	73,7	0,754 [0,612; 0,896]	0,002
АТ к β_2 -GP Anti- β_2 -GP AB	94,7	28,9	0,504 [0,344; 0,665]	0,959
АТ к коллагену Anti-collagen AB	78,9	65,8	0,746 [0,602; 0,889]	0,003
АТ к Fc-IgG Anti-Fc-IgG AB	95,0	44,7	0,625 [0,466; 0,783]	0,127
АТ к инсулину Anti-insulin AB	84,2	57,9	0,710 [0,574; 0,845]	0,010
АТ к тиреоглобулину Anti-thyroglobulin AB	36,8	84,2	0,553 [0,395; 0,710]	0,518
АТ к белку S100 Anti-S100 AB	94,7	68,4	0,803 [0,690; 0,915]	< 0,001
АТ к Spr Anti-Spr AB	95,0	50,0	0,568 [0,412; 0,724]	0,406
АТ к TrM Anti-TrM AB	94,7	23,7	0,542 [0,383; 0,700]	0,609
АТ к ANCA Anti-ANCA AB	94,7	42,1	0,601 [0,448; 0,754]	0,216
АТ к KiMS Anti-KiMS AB	78,9	36,8	0,534 [0,373; 0,695]	0,677

Примечание: Se – чувствительность; Sp – специфичность; AUC – площадь под ROC-кривой с 95 % доверительным интервалом (ДИ); ХГЧ – хорионический гонадотропин человека; β_2 -GP – β_2 -гликопротеин; Fc-IgG – константный фрагмент молекул иммуноглобулинов класса IgG; Spr – общий для клеток простаты, сперматозоидов и некоторых бактерий мембранный антиген; TrM – белок мембраны тромбоцитов; ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; KiMS – мембранный антиген клеток клубочков почек; выделены статистически значимые различия.

Note: Se – sensitivity; Sp – specificity; AUC – area under the ROC-curve with 95 % confidence interval (CI); hCG – human chorionic gonadotropin; β_2 -GP – β_2 -glycoprotein; Fc-IgG – fragment crystallisable of immunoglobulin G; Spr – surface antigen of germ cell and prostate; TrM – thrombocyte membrane protein; ANCA – antineutrophil cytoplasmic antibodies; KiMS – membrane antigen of glomerular cells; significant differences are highlighted in bold.

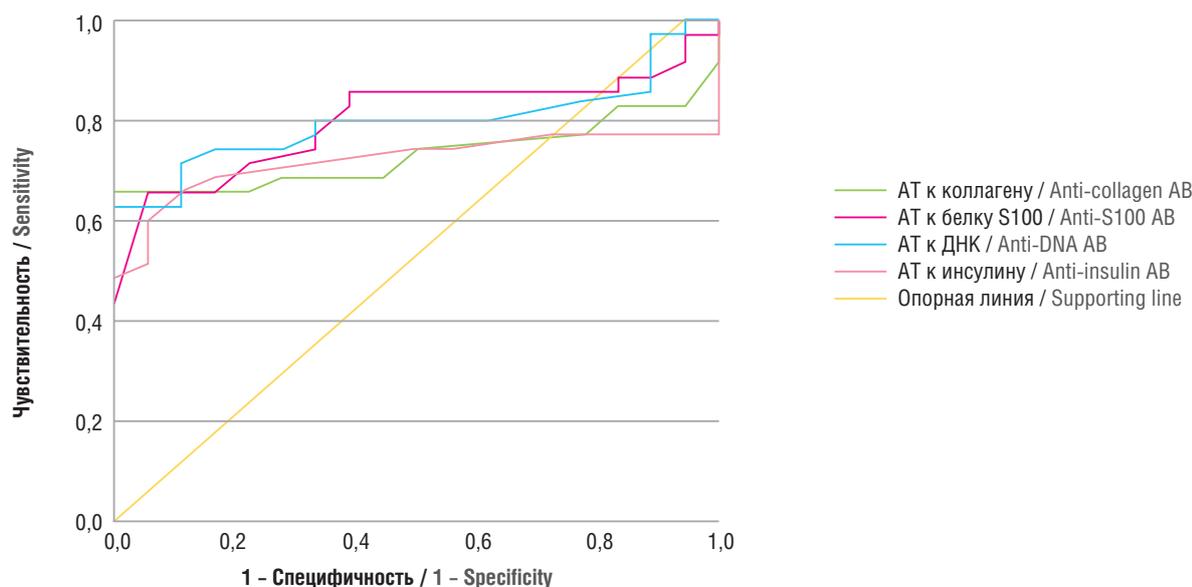


Рисунок 2. ROC-анализ прогнозирования позднего фенотипа задержки роста плода.

Примечание: АТ – антитела.

Figure 2. ROC analysis for predicting late fetal growth retardation phenotype.

Note: AB – antibodies.

ХГЧ, коллагену, белку S100, TrM, ANCA, KiMS, а для прогнозирования позднего фенотипа ЗРП – АТ к ДНК, коллагену, инсулину, белку S100.

Следует отметить, что поданным ROC-анализа повышение уровня аутоиммунных АТ к белку S100 и коллагену было статистически значимым при ранней и поздней форме ЗРП. Уровень антител к коллагену является показателем активности соединительнотканых нарушений воспалительного генеза.

Белок S100 является надежным маркером поражения нервной системы, обнаруживаемым в спинномозговой жидкости, в моче и в крови взрослых и новорожденных. ЗРП вносит свои коррективы в развитие мозга, влияющие как на серое, так и на белое вещество, однако объем серого вещества предпочтительно уменьшается из-за потери клеток и уменьшения роста нейритов сохранившихся нейронов. Важно отметить, что изменения в развитии мозга при ЗРП связаны с когнитивными и поведенческими нарушениями [16].

При анализе литературы аналогов нашему исследованию найдено не было. Преимуществом нашего исследования является прогнозирование раннего и позднего фенотипа ЗРП.

Из имеющихся на сегодня исследований следует отметить, что в работе, проведенной в 2015 г. В.К. Лазаревой с соавт. [17], показано изменение уровня регуляторных аутоантител, а именно, АТ к ин-

сулину, к суммарным фосфолипидам, ДНК, β_2 -GP, к ассоциированному с беременностью протеину-А плазмы (англ. pregnancy-associated plasma protein-A, PAPP-A), к коллагену, ХГЧ, ANCA в зависимости от степени ЗРП. По результатам данного исследования вероятность реализации ЗРП составила 79–91 % при сочетании повышения пульсационного индекса и наличия патологических аутоантител к PAPP-A, инсулину, коллагену.

Заключение / Conclusion

Таким образом, определение аутоиммунных антител методом ЭЛИ-П-Тест показало свою информативность у беременных с ЗРП и может выступать в качестве лабораторного предиктора ранней и поздней формы. Учитывая полученные данные, мы могли бы уменьшить материнский стресс, ненужные визиты и госпитализации, скорректировать время введения антенатальных кортикостероидов и родов. Мы также могли бы усилить бдительность в отношении беременных, действительно подвергающихся повышенному риску. В целом, определение аутоантител может помочь найти индивидуальный подход к ведению беременности с ранней и поздней формой ЗРП, так как современная медицина идет по пути персонализированной помощи.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 14.07.2022. В доработанном виде: 31.07.2022.	Received: 14.07.2022. Revision received: 31.07.2022.
Принята к печати: 19.08.2022. Опубликовано онлайн: 22.08.2022.	Accepted: 19.08.2022. Published online: 22.08.2022.
Вклад авторов	Author's contribution
Якубова Д.И. – концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала, анализ полученных данных, статистическая обработка материала, написание текста; Игнатко И.В. – концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста; Меграбян А.Д. – статистическая обработка материала, редактирование текста, пересмотр списка литературы; Тимохина Е.В. – сбор и обработка материала, редактирование текста.	Yakubova D.I. – study concept and design, review of publications, collection and processing of material, data analysis, statistical data processing, text writing; Ignatko I.V. – study concept and design, text writing, text editing; Megrabyan A.D. – statistical data processing, text editing, revision of the bibliography; Timokhina E.V. – collection and processing of material, text editing.
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 interest.
Финансирование	Funding
Исследование проведено без грантовой поддержки и иного финансирования.	The study was conducted without grant support and other funding.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), протокол № 03-20 от 19.02.2020.	Study protocol № 03-20 dated of 19.02.2020 was approved by Local Ethics Committee of Sechenov University.
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу автора, ответственного за корреспонденцию, после одобрения ведущим исследователем.	Data supporting the findings of the study is available upon request from the corresponding author after approval by the principal investigator.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Sacchi C., Marino C., Nosarti C. et al. Association of intrauterine growth restriction and small for gestational age status with childhood cognitive outcomes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2020;174(8):772–81. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1097>.
- Henrichs J., de Jonge A., Westerneng M. et al. Cost-effectiveness of routine third trimester ultrasound screening for fetal growth restriction compared to care as usual in low-risk pregnancies: a pragmatic nationwide stepped-wedge cluster-randomized trial in the Netherlands (the IRIS Study). *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(6):3312. <https://doi.org/10.3390/ijerph19063312>.
- Pels A., Beune I.M., van Wassenaer-Leemhuis A.G. et al. Early-onset fetal growth restriction: A systematic review on mortality and morbidity. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(2):153–66. <https://doi.org/10.1111/aogs.13702>.
- 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>.
- Gordijn S.J., Beune I.M., Thilaganathan B. et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):333–9. <https://doi.org/10.1002/uog.15884>.
- Клинические рекомендации. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода) – 2022–2023–2024. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022. 47 с. Режим доступа: http://disuria.ru/_Id/11/1152_kr22036p5MZ.pdf. [Дата доступа: 10.07.2022].
- Figueras F., Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):86–98. <https://doi.org/10.1159/000357592>.
- Mor G., Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63(6):425–33. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x>.
- Kim S.M., Kim J.S. A review of mechanisms of implantation. *Dev Reprod.* 2017;21(4):351–359. <https://doi.org/10.12717/DR.2017.21.4.351>.
- Tong M., Abrahams V.M. Immunology of the placenta. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020;47(1):49–63. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2019.10.006>.
- Полетаев А.Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины). М.: Миклош, 2015. 218 с.
- Мальсагова А.А., Цахилова С.Г., Сарахова Д.Х. и др. О возможностях использования некоторых аутоантител в диагностике преэклампсии. *Акушерство и гинекология.* 2017;(4):27–32. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.4.27-32>.
- Паттарова Г.Р., Хомякова Т.И., Мотовилов Д.Е., Хомякова Ю.Н. Оценка статуса репродуктивной системы женщин на основании определения уровня продукции аутоантител. *Научный междисциплинарный журнал «PAM-Research».* 2021;(5):1–20. Режим доступа: <https://pam-research.com/projects/pam-research.com/downloads/issue-05/estimation-of-women-reproductive-system-status.pdf>. [Дата доступа: 10.07.2022].
- Чепанов С.В., Кривонос М.И., Аржанова О.Н. и др. Характеристика аутоантител, ассоциированных с невынашиванием беременности. *Акушерство и гинекология.* 2019;(3):72–7. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.3.72-77>.
- Менжинская И.В., Мелкумян А.Г., Павлович С.В. и др. Распространенность и значение аутоантител для неинвазивной диагностики наружного генитального эндометриоза у женщин. *Акушерство и гинекология.* 2022;(3):59–67. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.3.59-67>.
- Dudink I., Hüppi P.S., Sizonenko S.V. et al. Altered trajectory of neurodevelopment associated with fetal growth restriction. *Exp Neurol.* 2022 Jan;347:113885. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113885>.
- Лазарева В.К., Замалева Р.С., Черепанова Н.А. Клиническое значение определения содержания регуляторных аутоантител у беременных с задержкой развития плода. *Казанский медицинский журнал.* 2014;95(6):836–40.

References:

- Sacchi C., Marino C., Nosarti C. et al. Association of intrauterine growth restriction and small for gestational age status with childhood cognitive outcomes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2020;174(8):772–81. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1097>.
- Henrichs J., de Jonge A., Westerneng M. et al. Cost-effectiveness of routine third trimester ultrasound screening for fetal growth restriction compared to care as usual in low-risk pregnancies: a pragmatic nationwide stepped-wedge cluster-randomized trial in the Netherlands (the IRIS Study). *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(6):3312. <https://doi.org/10.3390/ijerph19063312>.
- Pels A., Beune I.M., van Wassenaer-Leemhuis A.G. et al. Early-onset fetal growth restriction: A systematic review on mortality and morbidity. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(2):153–66. <https://doi.org/10.1111/aogs.13702>.
- 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>.
- Gordijn S.J., Beune I.M., Thilaganathan B. et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):333–9. <https://doi.org/10.1002/uog.15884>.
- Clinical guidelines. Insufficient fetus growth requiring maternal medical care (fetal growth retardation) – 2022–2023–2024. [Klinicheskie rekomendacii. Nedostatochnyj rost ploda, trebuyushchij predstavleniya medicinskoj pomoshchi materi (zaderzhka rosta ploda) – 2022–2023–2024]. Moscow: Ministerstvo zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2022. 47 p. (In Russ.). Available at: http://disuria.ru/_Id/11/1152_kr22036p5MZ.pdf. [Accessed: 10.07.2022].
- Figueras F., Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):86–98. <https://doi.org/10.1159/000357592>.
- Mor G., Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63(6):425–33. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x>.
- Kim S.M., Kim J.S. A review of mechanisms of implantation. *Dev Reprod.* 2017;21(4):351–359. <https://doi.org/10.12717/DR.2017.21.4.351>.
- Tong M., Abrahams V.M. Immunology of the placenta. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020;47(1):49–63. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2019.10.006>.
- Poletaev A.B. Physiological immunology (natural autoantibodies and problems of nanomedicine). [Fiziologicheskaya immunologiya (estestvennye autoantitela i problemy nanomeditsiny)]. Moscow: Miklosh, 2015. 218 p. (In Russ.).
- Malsagova A.A., Tsakhilova S.G., Sarakhova J.Kh. et al. Possibilities of using some autoantibodies in the diagnosis of preeclampsia. [O vozmozhnostyah ispol'zovaniya nekotorykh autoantitel]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2017;(4):27–32. (In Russ.).
- Pattarova G.R., Khomyakova T.I., Motovilov D.E., Khomyakova Yu.N. Estimation of women reproductive system status by determination of autoantibodies production level. [Ocenka statusa reproduktivnoj sistemy zhenshchin na osnovanii opredeleniya urovnya produktsii autoantitel]. *Nauchnyj mezhdisciplinarnyj zhurnal «PAM-Research».* 2021;(5):1–20. (In Russ.). Available at: <https://pam-research.com/projects/pam-research.com/downloads/issue-05/estimation-of-women-reproductive-system-status.pdf>. [Accessed: 10.07.2022].
- Chepanov S.V., Krivonos M.I., Arzhanova O.N. Characteristics of autoantibodies associated with recurrent pregnancy loss. [Harakteristika autoantitel, associirovannyh s nevnashivaniem beremennosti]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2019;(3):72–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.3.72-77>.
- Menzhinskaya I.V., Melkumyan A.G., Pavlovich S.V. et al. Prevalence and importance of autoantibodies for non-invasive diagnostics of external genital endometriosis in women. [Rasprostranennost' i znachenie autoantitel dlya neinvazivnoj diagnostiki naruzhnogo genital'nogo endometrioza u zhenshchin]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2022;(3):59–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2022.3.59-67>.
- Dudink I., Hüppi P.S., Sizonenko S.V. et al. Altered trajectory of neurodevelopment associated with fetal growth restriction. *Exp Neurol.* 2022 Jan;347:113885. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113885>.

17. Lazareva V.K., Zamaleeva R.S., Cherepanova N.A. Clinical significance of regulatory autoantibodies content evaluation in pregnant women with fetal growth retardation. [Klinicheskoe znachenie opredeleniya

soderzhaniya regulyatornykh autoantitel u beremennykh s zaderzhkoj razvitiya ploda]. *Kazanskiy medicinskiy zhurnal*. 2014;95(6):836–40. (In Russ.).

Сведения об авторах:

Игнатко Ирина Владимировна – д.м.н., член-корр. РАН, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. E-mail: ignatko_i_v@staff.sechenov.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9945-3848>.

Якубова Диана Ифраимовна – аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7561-0706>.

Меграбян Арен Дереникович – аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8542-7630>.

Тимохина Елена Владимировна – д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5218-7212>. Scopus Author ID: 15118951800.

About the authors:

Irina V. Ignatko – MD, Dr Sci Med, Corresponding Member of RAS, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: ignatko_i_v@staff.sechenov.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9945-3848>.

Diana I. Yakubova – MD, Postgraduate Student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7561-0706>.

Aren D. Megrabyan – MD, Postgraduate Student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8542-7630>.

Elena V. Timokhina – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5218-7212>. Scopus Author ID: 15118951800.