

# Иммунологические причины синдрома задержки развития плода у беременных с антифосфолипидным синдромом

Ю.П. Вдовиченко<sup>1</sup>, Н.А. Фирсова<sup>2</sup>, В.В. Максимова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последиипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

<sup>2</sup>Медицинский центр «Исида-IVF», г. Киев

**Цель исследования:** проведение сравнительного анализа уровня антител к фосфолипидам, концентрации провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$ , а также их корреляционной взаимосвязи со степенью тяжести синдрома задержки развития плода (СЗРП) и исходом беременности. **Материалы и методы.** Проведено обследование 285 беременных с СЗРП на наличие антител к  $\beta_2$ GPI как наиболее специфического маркера аутоиммунного процесса АФС в сроках беременности 23–36 нед. В I группу вошли 103 (36,1%) женщины с положительным результатом исследования на наличие антител к  $\beta_2$ GPI, во II группу (контрольную) – 27 беременных аналогичного возраста и срока гестации с физиологическим течением беременности.

Для исследования иммунологического статуса определяли титр антител класса IgM и IgG к кардиолипину с помощью иммуноферментных тест-систем фирмы «Genesis Diagnostics» (Великобритания), титр антител класса IgM, IgG к  $\beta_2$ GPI с помощью тест-систем «Biotech Inc» (США).

Тесты для количественного изучения человеческого ФНО- $\alpha$  основаны на методе твердофазного иммуноферментного анализа с использованием специфических моноклональных антител ФНО- $\alpha$ .

**Результаты.** Выявлено статистически значимое повышение всех классов антифосфолипидных антител и ФНО- $\alpha$  у беременных с СЗРП по мере увеличения срока гестации по сравнению с группой контроля. Для беременных с СЗРП характерно также значительное повышение уровней АКЛА и антител к  $\beta_2$ GPI класса IgG во II триместре ( $p < 0,05$ ) с тенденцией к увеличению показателей в III триместре. Так, средний уровень АКЛА IgG во II триместре был повышен в 12,1 раза; антитела к  $\beta_2$ GPI IgG – в 7,4 раза. В III триместре средний уровень АКЛА IgG был в 11,7 раза выше в сравнении со средним уровнем аналогичных показателей контрольной группы, а средний уровень антител к  $\beta_2$ GPI класса IgG в 7,6 раза превышал таковой у беременных с физиологичной беременностью. Также выявлена статистически значимая прямая корреляционная зависимость между степенью тяжести СЗРП и уровнем антител к  $\beta_2$ GPI IgG ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,01$ ), СЗРП и ФНО- $\alpha$  ( $r = 0,41$ ;  $p < 0,01$ ).

**Заключение.** Результаты исследования дают возможность прогнозировать тяжесть СЗРП в зависимости от уровня аутоантител и показателей провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$ , а также определять интенсивность и эффективность проводимых лечебно-профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** беременность, антифосфолипидный синдром, синдром задержки развития плода, фактор некроза опухоли.

## Immunological causes of fetal development retardation syndrome in pregnant women with antiphospholipid syndrome

Yu.P. Vdovichenko, N.A. Firsova, V.V. Maksimova

**Objective:** to conduct a comparative analysis of the level of antibodies to phospholipids, the concentration of the pro-inflammatory cytokine TNF- $\alpha$ , as well as their correlation with the severity of fetal development retardation syndrome (FDS) and the outcome of pregnancy.

**Materials and methods.** There was conducted a study of 285 pregnant women with FDS for the presence of antibodies to  $\beta_2$ GPI as the most specific marker of the autoimmune process of APS in pregnancy 23–36 weeks. Group I included 103 (36.1%) women with a positive test for the presence of antibodies to  $\beta_2$ GPI, group II (control) - 27 pregnant women of the same age and gestational age with physiological pregnancy.

To study the immunological status, the titer of antibodies of the IgM and IgG class against cardiolipin was determined using enzyme immunoassay test systems produced by the «Genesis Diagnostics» company (Great Britain), and the titer of antibodies of the IgM class, IgG to  $\beta_2$ GPI was tested using the «Biotech Inc» test systems (USA).

Tests for the quantitative study of human TNF- $\alpha$  are based on the method of enzyme-linked immunosorbent assay using specific monoclonal antibodies TNF- $\alpha$ .

**Results.** A statistically significant increase in all classes of antiphospholipid antibodies and TNF- $\alpha$  was revealed in pregnant women with FDS with an increase in gestational age compared with the control group. A significant increase in the levels of AKLA and antibodies to  $\beta_2$ GPI IgG class in the II trimester ( $p < 0,05$ ) is also characteristic of pregnant women with FDS with a tendency to increase indicators in the III trimester. So, the average level of AKLA IgG in the II trimester was increased by 12.1 times; antibodies to  $\beta_2$ GPI IgG - 7.4 times. In the III trimester, the average level of IgG AKLA was 11.7 times higher in comparison with the average level of similar indicators of the control group, and the average level of antibodies to  $\beta_2$ GPI IgG class was 7.6 times higher than that in pregnant women with physiological pregnancy. A statistically significant direct correlation between the severity of FDS and the level of antibodies to  $\beta_2$ GPI IgG ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,01$ ), SZRP and TNF- $\alpha$  ( $r = 0,41$ ;  $p < 0,01$ ) was also revealed.

**Conclusion.** The results of the study make it possible to predict the severity of FDS depending on the level of autoantibodies and indicators of the pro-inflammatory cytokine TNF- $\alpha$ , as well as determine the intensity and effectiveness of the treatment and preventive measures.

**Key words:** pregnancy, antiphospholipid syndrome, fetal development retardation syndrome, tumor necrosis factor.

## Імунологічні причини синдрому затримки розвитку плода у вагітних з антифосфоліпідним синдромом

Ю.П. Вдовиченко, Н.О. Фірсова, В.В. Максимова

**Мета дослідження:** проведення порівняльного аналізу рівня антитіл до фосфоліпідів, концентрації прозапальних цитокінів ФНО- $\alpha$ , а також їхнього кореляційного взаємозв'язку зі ступенем тяжкості синдрому затримки розвитку плода (СЗРП) і результатом вагітності.

**Матеріали та методи.** Проведено обстеження 285 вагітних з СЗРП на наявність антитіл до  $\beta_2$ GPI як найбільш специфічного маркера аутоімунного процесу АФС у термінах вагітності 23–36 тиж. До I групи увійшли 103 (36,1%) жінки з позитивним результатом

дослідження на наявність антитіл до  $\beta_2$ GPI, до II групи (контрольної) – 27 вагітних аналогічного віку і терміну гестації з фізіологічним перебігом вагітності.

Для дослідження імунологічного статусу визначали титр антитіл класу IgM і IgG до кардіоліпіну за допомогою імуноферментних тест-систем фірми «Genesis Diagnostics» (Великобританія), титр антитіл класу IgM, IgG до  $\beta_2$ GPI за допомогою тест-систем «Biotech Inc» (США).

Тести для кількісного вивчення людського ФНП- $\alpha$  засновані на методі твердофазного імуноферментного аналізу з використанням специфічних моноклональних антитіл ФНП- $\alpha$ .

**Результати.** Виявлено статистично значуще підвищення всіх класів антифосфоліпідних антитіл і ФНП- $\alpha$  у вагітних із СЗРП у міру збільшення терміну гестації порівняно з групою контролю. Для вагітних із СЗРП характерно також значне підвищення рівнів АКЛА та антитіл до  $\beta_2$ GPI класу IgG у II триместрі ( $p < 0,05$ ) з тенденцією до збільшення показників у III триместрі. Так, середній рівень АКЛА IgG у II триместрі був підвищений у 12,1 разу; антитіла до  $\beta_2$ GPI IgG – у 7,4 разу. У III триместрі середній рівень АКЛА IgG був в 11,7 разу вище порівняно із середнім рівнем аналогічних показників контрольної групи, а середній рівень антитіл до  $\beta_2$ GPI класу IgG у 7,6 разу перевищував такий у вагітних з фізіологічною вагітністю. Також виявлена статистично значуща пряма кореляційна залежність між ступенем тяжкості СЗРП і рівнем антитіл до  $\beta_2$ GPI IgG ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,01$ ), СЗРП і ФНП- $\alpha$  ( $r = 0,41$ ;  $p < 0,01$ ).

**Заключення.** Результати дослідження дають можливість прогнозувати тяжкість СЗРП залежно від рівня аутоантитіл і показників прозапальних цитокінів ФНП- $\alpha$ , а також визначати інтенсивність і ефективність проведених лікувально-профілактичних заходів.

**Ключові слова:** вагітність, антифосфоліпідний синдром, синдром затримки розвитку плода, фактор некрозу пухлини.

Синдром задержки развития плода (СЗРП) занимает важное место в структуре перинатальной заболеваемости и смертности. Частота данной патологии встречается от 8% до 20% и в последние годы имеет тенденцию к повышению [1, 3, 5, 12, 14].

Уровень перинатальной смертности при СЗРП в 3–3,5 раза выше общей перинатальной смертности и составляет только в ранний неонатальный период 6,4–7,5% против 0,7% среди детей с нормальной массой тела. Медицинская и социальная значимость данной проблемы ставит научные исследования в этой области в ряд важнейших задач современной фундаментальной и клинической медицины. Принимая во внимание место аутоиммунных заболеваний в структуре причин гипотрофии плода и других акушерских осложнений (невынашивание беременности, преэклампсия и др.), наиболее актуальным на сегодняшний день представляется изучение патогенетических механизмов антифосфолипидных антител (АФА) в патогенезе СЗРП [2, 3, 4, 9, 10, 12].

В мировой литературе последних лет [1, 4, 6, 11, 13] антифосфолипидный синдром (АФС) рассматривается как «тромбофилическая» или тромботическая причина синдрома потери плода различного срока гестации, преэклампсии, СЗРП и других акушерских осложнений. Сегодня активно изучаются не только тромботические, но и «нетромботические» механизмы антифосфолипидных антител в структуре репродуктивных потерь и другие осложнения беременности, при которых АФА способствуют развитию локального воспаления. В связи с вышеизложенным актуальным является диагностика наличия АФА у беременных с СЗРП изучение зависимости между уровнем антител и степенью тяжести СЗРП, а также определение одного из провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ ) и корреляционных связей между ним, уровнем АФА и тяжестью задержки внутриутробного развития плода.

**Цель исследования:** проведение сравнительного анализа уровня антител к фосфолипидам, концентрации провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$ , а также их корреляционной взаимосвязи со степенью тяжести СЗРП и исходом беременности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 285 беременных с СЗРП на наличие антител к  $\beta_2$ GPI как наиболее специфического маркера аутоиммунного процесса АФС в сроках беременности 23–36 нед в возрасте от 18 до 42 лет. Пациентки были распределены на группы:

I группа – 103 (36,1%) женщины с положительным результатом на наличие антител к  $\beta_2$ GPI.

II группа (контрольная) – 27 женщин аналогичного возраста и срока гестации с физиологическим течением беременности, уровень аутоиммунных антител у которых был в пределах нормальных значений.

Беременные I группы были обследованы на наличие антикардиолипидных антител (АКЛА IgM и IgG), антифосфолипидных антител (АФЛА IgM и IgG) и волчаночного антикоагулянта (ВА). Наличие хотя бы одного положительного теста давало основание в совокупности с клиническим признаком для установления диагноза «антифосфолипидный синдром».

Беременным обеих групп было проведено исследование содержания в крови одного из представителей медиаторов иммунного ответа, провоспалительного цитокина – фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ).

Для исследования иммунологического статуса определяли титр антител класса IgM и IgG к кардиолипину с помощью иммуноферментных тест-систем фирмы «Genesis Diagnostics» (Великобританія), титр антител класса IgM, IgG к  $\beta_2$ GPI с помощью тест-систем «Biotech Inc» (США).

Тесты для количественного изучения человеческого ФНО- $\alpha$  основаны на методе твердофазного иммуноферментного анализа с использованием специфических моноклональных антител ФНО- $\alpha$ .

Беременным обеих групп проводили общеклинические, биохимические исследования крови и мочи, посев отделяемого из носоглотки, мочи и влагалищного содержимого на флору и чувствительность к антибиотикам и другие исследования согласно протоколу МЗ Украины № 417.

Наличие и степень тяжести СЗРП диагностировали на основании ультразвукового исследования (УЗИ). Адаптационные возможности плода оценивали по данным маточно-плацентарно-плодового кровотока, проводили КТГ плода с 30 нед гестации каждые 2 нед или чаще (при наличии показаний).

Статистическая обработка данных, математический анализ, построение графиков и диаграмм были выполнены на персональном компьютере Pentium IV с использованием пакета прикладных программ (ППП) STATISTICA 6.2 фирмы StatSoft Inc. (США).

Нулевые гипотезы отвергались при достигнутом уровне значимости соответствующего статистического критерия  $p < 0,05$ .

Стандартная обработка вариационных рядов включала подсчет медиан (Me), квартильного размаха (25%; 75%), стандартного отклонения (SD).

Сравнение эффективности лечения в двух независимых подгруппах осуществляли с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни (Mann–Whitney, U-test). Сравнительный анализ двух зависимых выборок (до и после лечения) проводили с использованием критерия Вилкоксона (Wilcoxon watched pairs test).

Для множественных сравнений независимых подгрупп с контрольной применяли однофакторный дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса и медианный тест (Kruskal–Wallis ANOVA and median test), а далее – парное сравнение подгрупп при помощи критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони.

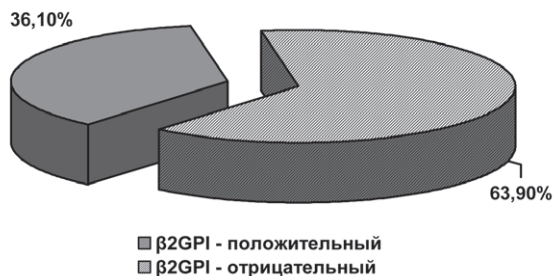


Рис. 1. Частота выявления положительного теста антител к β2GPI у женщин с СЗРП

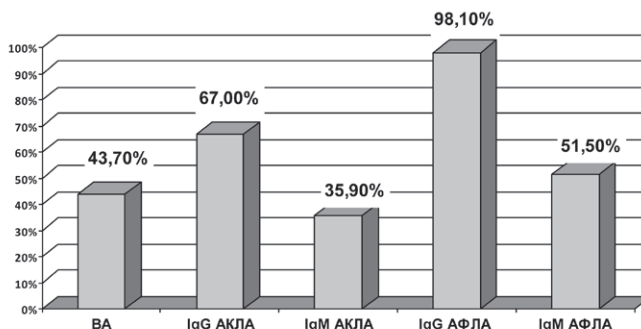


Рис. 2. Частота выявления иммунологических маркеров у беременных с СЗРП и положительным тестом на антитела к β2GPI

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

При изучении роли иммунологических процессов в патогенезе СЗРП особенное значение приобретает исследование влияния аутоиммунных реакций (образование антител к некоторым фосфолипидам) на процессы развития плода, течение и исход беременности [8, 9, 11, 14]. Антитела к фосфолипидам – это гетерогенная группа антител, которые относятся к классу иммуноглобулинов IgG и IgM или одновременно и к тем, и к другим. Встречаются антикардиолипиновые антитела (АКЛА IgM и АКЛА IgG), антифосфолипидные антитела (АФЛА IgM и АФЛА IgG) и волчаночный антикоагулянт (ВА), который определяется с помощью гемостазиологических функциональных тестов. Для реализации аутоиммунного процесса необходимо присутствие кофакторов, при связывании с которыми формируются комплексы антиген-антитело, а клеточные фосфолипиды влияют как «полные» аутоантигены. Важнейшим из них является β<sub>2</sub>GPI с высокой специфичностью для диагностики антифосфолипидного синдрома [9, 11]. Синтез именно β<sub>2</sub>GPI-зависимых антител к фосфолипидам ассоциируется с развитием тромботических нарушений. В связи с этим в данном исследовании в качестве скринингового тестирования по выявлению аутоиммунного процесса у женщин с СЗРП было определение антител к β<sub>2</sub>GPI.

Из 285 женщин с СЗРП у 103 (36,1%) беременных был выявлен положительный результат на наличие антител к β<sub>2</sub>GPI (рис. 1). В качестве сравнения использовали нормативные показатели, которые получены при обследовании соматически и гинекологически здоровых женщин с физиологической беременностью.

Практически у каждой второй беременной с наличием СЗРП выявляли положительный ВА, у каждой третьей женщины – положительные антикардиолипиновые антитела. Частота выявления ВА, АКЛА и АФЛА у беременных с СЗРП отражена на рис. 2.

Среди беременных контрольной группы лишь в 1 (3,7%) случае был выявлен позитивный тест на АФЛА класса IgM и IgG.

Наиболее стандартизированными и распространенными тестами являются определения ВА и АФЛА. В целом, ВА имеют высшую специфичность для диагностики аутоиммунного состояния, связанного с повышенной выработкой АКЛА. Однако определение ВА на фоне применения антиагрегантной и антикоагулянтной терапии может быть недостаточно. С развитием клинических проявлений лучше всего коррелируют антитела класса IgG (чем IgM и IgA), которые указывают на хронический характер процесса.

В данном исследовании частота встречаемости АКЛА класса IgG была зарегистрирована в 67,0% случаев, частота АФЛА IgG – у 98,1% женщин. В то же время антифосфолипидный тест имеет сравнительно низкую специфичность, поскольку фосфолипиды являются компонентом мембран внутриклеточных органелл и содержатся в большом количестве в плазме здоровых людей, заблокированные в ней другими компонентами, бывают позитивными при разной патологии и могут быть как β<sub>2</sub>GPI-зависимыми, так и β<sub>2</sub>GPI-независимыми [9, 10, 12]. В связи с полученными результатами можно допустить, что наиболее специфическими иммунологическими маркерами при СЗРП аутоиммунного генеза являются АКЛА класса IgG, поэтому в дальнейшем изучали уровни антител к комплексу фосфолипидов и связанный с этими фосфолипидами белок β<sub>2</sub>GPI класса IgG и IgM.

Количественный анализ иммунологических маркеров представлен в табл. 1. Из приведенных данных видно, что при физиологичной беременности наблюдалась незначительная активация продукции IgM антител к комплексу фосфолипидов во II триместре, которая снижалась в III триместре и оставалась на том же уровне к родам. Предполагается, что продукция IgM к фосфолипидам во II триместре индуцируется увеличением концентрации фосфолипидов в крови. В результате повышенного анаболизма фосфолипидов и секреции их плацентой, а также депортации микроворсин синцитиотрофобласта в течение беременности за счет процессов саморегуляции уровень антител снижается к III триместру.

Таблица 1

**Уровни показателей АКЛА и антител к β2GPI обследованных пациенток, М±m**

Показатель	Срок гестации	Беременные с СЗРП, n=103	Здоровые беременные, n=27
АКЛА класса IgG	24–27	21,8 (19,3–29,6)*	1,8 (1,4–2,1)
	28–36	22,2 (18,6–31,7)*	1,9 (1,5–2,4)
АКЛА класса IgM	24–27	12,5 (11,1–17,4)*	6,2 (5,3–7,7)
	28–36	13,6 (12,9–18,5)*	1,2 (0,9–1,8)
Антитела к β2GPI класса IgG	24–27	12,6 (11,5–17,2)*	1,7 (1,3–2,2)
	28–36	12,9 (12,1–15,9)*	1,7 (1,1–1,9)
Антитела к β2GPI класса IgM	24–27	8,8 (7,8–12,10)*	1,1 (1,0–1,7)
	28–36	10,4 (9,2–14,4)*	1,4 (1,2–2,0)

Примечание. \* – Разница достоверна в сравнении с контролем, p<0,05.

Средние уровни ФНО-α у обследованных пациенток, M±m

Показатель	Срок гестации, нед	Беременные с СЗРП, n=103	Здоровые беременные, n=27
ФНО-α, пг/мл	24–27	39,1 (29,7–44,6)*	1,2 (0,9–1,7)
	28–36	41,9 (33,4–44,8)*	1,1 (0,9–1,5)

Примечание. \* – Разница достоверна по сравнению с контролем, p<0,05.

Повышения продукции IgG антител как к кардиолипину, так и к β<sub>2</sub>GPI у беременных II группы не наблюдалось.

Для беременных с СЗРП во II триместре характерно повышение уровня АКЛА класса IgM в 1,8 раза, уровень антител к β<sub>2</sub>GPI класса IgM был в пределах нормативных показателей.

В III триместре уровень IgM антител к комплексу кардиолипина увеличился на 16,1% по сравнению со II триместром и в 11,3 раза по сравнению с показателями контрольной группы. Уровень антител к β<sub>2</sub>GPI класса IgM был увеличен в 7,4 раз относительно показателей при физиологической беременности.

Для беременных с СЗРП характерно также значительное повышение уровней АКЛА и антител к β<sub>2</sub>GPI класса IgG во II триместре (p<0,05) с тенденцией к увеличению показателей в III триместре. Так, средний уровень АКЛА IgG во II триместре был повышен в 12,1 раза; антитела к β<sub>2</sub>GPI IgG – в 7,4 раза. В III триместре средний уровень АКЛА IgG был в 11,7 раза выше по сравнению со средним уровнем аналогичных показателей контрольной группы, а средний уровень антител к β<sub>2</sub>GPI класса IgG в 7,6 раза превышал таковой у беременных с физиологической беременностью.

Аутоиммунный процесс сопровождался генерализованной активацией клеток иммунной системы [1, 6, 11]. В связи с этим изменялось соотношение иммуномодулирующих и иммуносупрессивных эффектов в организме матери, в реализации которых принимали участие компоненты цитокиновой системы. Цитокины как регуляторные факторы играют важную роль в развитии иммунного ответа в антибактериальных и противовирусных реакциях. Обострение латентной инфекции во время беременности также может спровоцировать развитие аутоиммунного процесса. Учитывая клинико-лабораторные данные, полученные ранее о наличии бактериальной и вирусной инфекции у 78 (75,7%) обследованных пациенток с СЗРП, было исследовано содержание в крови одного из представителей медиаторов иммунного ответа, провоспалительного цитокина – ФНО-α (табл. 2).

Из приведенных данных видно, что концентрация ФНО-α у беременных с СЗРП в 32,5 раза превышала такую у беременных с физиологической беременностью во II триместре и в 38,0 раза – в III триместре. Известно, что цитокины способны влиять на систему гемостаза, реализовывая свое действие через клетки-мишени [5, 6, 10, 12].

Повышение концентрации ФНО-α в системе мать–плод во многом способствовало нарушению коагуляци-

Таблица 3

Средний уровень иммунологических маркеров и ФНО-α у женщин с различными исходами беременности

Показатель	Беременные, родившие жизнеспособных детей, n=93	Беременные с перинатальными потерями, n=10
АКЛА класса IgG	21,4 (18,9-24,3)*	34,2 (32,2-38,9)
АКЛА класса IgM	11,4 (10,2-14,7)*	21,6 (20,3-26,7)
Антитела к β <sub>2</sub> GPI класса IgG	12,4 (10,9-16,7)*	31,1 (28,4-36,6)
Антитела к β <sub>2</sub> GPI класса IgM	7,2 (6,1-9,4)*	15,1 (13,8-19,7)
ФНО-α	34,2 (30,6-39,1)*	61,5 (57,7-69,3)

Примечание. \* – Разница достоверна между группами в зависимости от исхода беременности, p<0,01.

онного гемостаза в маточно-плацентарном бассейне, что приводило к развитию плацентарной дисфункции с развитием СЗРП.

У 5 (4,9%) пациенток беременность закончилась поздним самопроизвольным абортom. У этих женщин наблюдалась выраженная активация иммунологических процессов: уровень антител к комплексу кардиолипина IgM был повышен в 1,9 раза, АКЛА IgG – в 1,6 раза; антител к β<sub>2</sub>GPI класса IgM – в 2,1 раза, класса IgG – в 2,5 раза, ФНО-α – в 1,8 раза по сравнению с данными, полученными у женщин, беременность которых закончилась рождением детей (табл. 3).

Для дальнейшего изучения влияния аутоиммунного процесса на развитие СЗРП была исследована зависимость иммунологических маркеров и провоспалительного цитокина от степени тяжести СЗРП. Проведенный анализ показал, что концентрация исследуемых антител к фосфолипидам и β<sub>2</sub>GPI, а также ФНО-α имели определенную зависимость от степени тяжести СЗРП. Статистически значимое увеличение уровня антител класса IgG β<sub>2</sub>GPI выявляли в зависимости от степени задержки развития плода (табл. 4).

Отмечалось также достоверное повышение (p<0,05) концентрации антител класса IgG к кардиолипину и ФНО-α у женщин со II и III степенями тяжести СЗРП. Кроме указан-

Таблица 4

Средние уровни АКЛА, антител к β<sub>2</sub>GPI и ФНО-α в сыворотке крови у беременных в зависимости от степени тяжести СЗРП

Показатель	Группа беременных с СЗРП		
	I степень тяжести СЗРП, n=57	II степень тяжести СЗРП, n=36	III степень тяжести СЗРП, n=10
АКЛА класса IgG, От/мл	18,0 (16,3-22,4)***	25,5 (23,1-29,6)***	32,3 (28,7-35,3)
АКЛА класса IgM, От/мл	10,4 (8,3-15,9)**	13,7 (11,2-16,9)***	20,3 (18,4-25,1)
Антитела к β <sub>2</sub> GPI класса IgG, От/мл	11,0 (9,4-15,5)***	15,4 (13,2-19,9)***	48 (44-61)
Антитела к β <sub>2</sub> GPI: класса IgM, От/мл	7,5 (6,1-11,3)**	9,6 (8,1-10,9)	13,7 (12,9-17,5)
ФНО-α, нг/мл	29,2 (27,4-33,8)***	55,9 (51,8-60,4)***	62,7 (60,9-69,4)

Примечания: \* – разница достоверная между показателями беременных с I и II степенями тяжести, p<0,05;

\*\* – разница достоверная между показателями беременных с I и III степенями тяжести, p<0,05;

\*\*\* – разница достоверная между показателями беременных из II и III степенями тяжести, p<0,05.



Показатели корреляционных связей между уровнями маркеров аутоиммунного процесса и ФНО- $\alpha$  у беременных с СЗРП

Показатель	АКЛА		Антитела к $\beta$ 2GPI		ФНО- $\alpha$
	IgM	IgG	IgM	IgG	
АКЛА IgM					
АКЛА IgG	$r=0,58^{***}$				
Антитела к $\beta$ 2GPI IgM	$r=0,71^{***}$	$r=0,46^{***}$			
Антитела к $\beta$ 2GPI IgG	$r=0,53^{***}$	$r=0,56^{***}$	$r=0,49^{***}$		
ФНО- $\alpha$	$r=0,28^{**}$	$r=0,44^{***}$	$r=0,19$	$r=0,49^{***}$	
СЗРП	$r=0,31^{**}$	$r=0,39^{***}$	$r=0,16$	$r=0,61^{***}$	$r=0,41^{***}$

Примечания: \* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,01$ ; \*\*\* –  $p<0,001$ .

ного выше, при III степени наблюдались наиболее высокие уровни ( $p<0,05$ ) антител класса IgM к кардиолипину.

Таким образом, можно сделать вывод, что при увеличении активности аутоиммунного процесса увеличивалась тяжесть СЗРП.

Между уровнями вышеуказанных показателей аутоиммунного и воспалительного процессов были выявлены прямые корреляционные зависимости (табл. 5).

Наиболее выраженные ( $p<0,001$ ) корреляции определены между показателями АКЛА разных специфичностей и уровнем антител к  $\beta$ 2GPI. Зависимость между титром АКЛА к комплексу трех типов фосфолипидных антигенов указывало на аутоиммунный процесс, осложнением которого оказался СЗРП. Необходимо отметить наличие прямой корреляционной связи между титрами исследуемых антител и ФНО- $\alpha$ , а также между степенью СЗРП и показателями аутоиммунного и воспалительного процессов.

Причем антитела класса IgG к комплексу фосфолипидов АКЛА и  $\beta$ 2GPI имели более выраженную корреляцию с ФНО- $\alpha$  ( $r=0,44$  и  $r=0,49$  соответственно;  $p<0,001$ ), чем антитела класса IgM вышеуказанных специфичностей ( $r=0,28$ ,  $p<0,01$  и  $r=0,23$ ,  $p<0,05$  соответственно). Такая же корреляция отмечалась между степенью тяжести СЗРП с антителами

к  $\beta$ 2GPI класса IgG и ФНО- $\alpha$  ( $r=0,61$  и  $r=0,41$  соответственно;  $p<0,001$ ).

Полученные данные дают возможность предположить, что наряду с аутоиммунным процессом параллельно развивался воспалительный процесс. Это приводило к повреждению эндотелия микрососудистого русла, и в первую очередь плаценты. Вследствие этого происходило нарушение маточно-плацентарного кровотока с последующим развитием СЗРП различной степени тяжести и хронической внутриутробной гипоксией плода.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенными исследованиями установлен высокий процент (36,1%) выявления аутоиммунного процесса у беременных с синдромом задержки развития плода (СЗРП). Изучение уровней иммунологических маркеров и концентраций ФНО- $\alpha$  дифференцировано в зависимости от степени тяжести СЗРП, позволило выявить прямые корреляционные связи между ними.

Полученные данные дают возможность прогнозировать тяжесть СЗРП в зависимости от уровня аутоантител и показателей провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$ , а также определять интенсивность и эффективность проводимых лечебно-профилактических мероприятий.

## Сведения об авторах

**Вдовиченко Юрий Петрович** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожичская, 9. E-mail: [prorer-first@nmapo.edu.ua](mailto:prorer-first@nmapo.edu.ua)

**Фирсова Наталья Александровна** – Медицинский центр «Исида-IVF», 03126, г. Киев, ул. Вацлава Гавела, 65; тел.: (050) 623-19-24. Email: [lady.natali102@ukr.net](mailto:lady.natali102@ukr.net)

**Максимова Виктория Витальевна** – Медицинский центр «Исида-IVF», 03126, г. Киев, ул. Вацлава Гавела, 65; тел.: (097) 235-26-20. Email: [V\\_Maksimova@isida.ua](mailto:V_Maksimova@isida.ua)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Алехнович Л.И. Клинико-лабораторные аспекты антифосфолипидного синдрома / Л.И. Алехнович, Ю.И. Степанова // ARS MEDICA. – 2010. – № 4 (24). – С. 23–27.
- Веропотвелян П.Н. Тромбофилии и беременность / П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян // Здоровье Украины. – 2011. – № 9/10 (50) – С. 30–34.
- Кирющенко П.А. Физиология системы гемостаза и ее особенности при неосложненной беременности / П.А. Кирющенко // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2010. – № 4. – С. 16–20.
- Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе. – М., 2010. – 32 с.
- Bouvier S. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study / S. Bouvier, E. Cochery-Nouvellon, G. Lavigne-Lissalde et al. // Blood – 2014. – 123. – P. 404–417.
- De Carolis S. Antiphospholipid syndrome: an update on risk factors for pregnancy outcome / S. De Carolis, S. Tabacco, F. Rizzo et al. // Autoimmun Rev – 2018. – 17. – P. 956–1022.
- Giasuddin A.S.M. Prevalence of anticardiolipin antibody in Bangladeshi patients with recurrent pregnancy loss / A.S.M. Giasuddin, I. Mazhar, A.M. Mulibul Hag // Bangladesh Med. Res. Coun. Bull. – 2010. – 36. – P. 10–13.
- Howard J.A. Aspirin in recurrent miscarriage: is there an indication? / J.A. Howard, M.B. Carp // IMAJ. – 2014. – 11. – P. 178–182.
- Latino J.O. Pregnancy failure in patients with obstetric antiphospholipid syndrome with conventional treatment: the influence of a triple positive antibody profile / J.O. Latino, S. Udry, F.M. Aranda et al. // Lupus. – 2017. – 26. – P. 983–991.
- Mekinian A. Outcomes and treatment of obstetrical antiphospholipid syndrome in women with low antiphospholipid antibody levels / A. Mekinian, P. Loire-Berson, P. Nicaise-Roland et al. // J Reprod Immunol. – 2012. – 94. – P. 222–228.
- Rezk M. Maternal and fetal outcome in women with antiphospholipid syndrome: a three-year observational study / M. Rezk, R. Dawood, H. Badr // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2016. – 29. – P. 4015–4024.
- Saccone G. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study / G. Saccone, V. Berghella, G.M. Maruotti et al. // Am J Obstet Gynecol. – 2017. – 216. – P. 525–536.
- Satta R. Antiphospholipid syndrome and pregnancy / R. Satta, G. Biondi // Ital Dermatol Venereol. – 2019. – 154. – P. 277–285.
- Szecki P.B. Haemostatic reference intervals in pregnancy / P.B. Szecki, M. Jorgensen, A. Klajnbard et al. // Thrombosis And Haemostasis. – 2010 (Mar 31). – Vol. 103 (4). – P. 718–727.

Статья поступила в редакцию 30.09.2019