

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ РЕГУЛЯТОРНЫХ АУТОАНТИТЕЛ У БЕРЕМЕННЫХ С ЗАДЕРЖКОЙ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Венера Камильевна Лазарева<sup>1\*</sup>, Розалия Семёновна Замалева<sup>2</sup>,  
Наталья Александровна Черепанова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Волжская центральная городская больница, г. Волжск,  
<sup>2</sup>Казанская государственная медицинская академия

### Реферат

**Цель.** Выявить возможности прогнозирования задержки развития плода на ранних сроках беременности с помощью изменений в содержании некоторых регуляторных аутоантител.

**Методы.** Проведено комплексное обследование 388 беременных из группы риска гестационных осложнений. Из числа обследованных после стандартизации групп для анализа были отобраны 185 беременных. Из них 80 пациенток с задержкой развития плода вошли в основную группу, по принципу копий-пар подобраны 80 беременных из группы риска по возникновению задержки развития плода (группа сравнения). Контрольную группу составили 25 здоровых беременных с физиологическим течением беременности и родов. Пациентки с задержкой развития плода были подразделены на три подгруппы. Первую подгруппу составили 40 беременных с задержкой развития плода I степени, 24 беременных с задержкой развития плода II степени вошли во вторую подгруппу, 16 беременных с задержкой развития плода III степени — в третью подгруппу. Наряду со стандартными методами обследования на сроках 11–14 и 26–28 нед беременности с помощью твердофазного иммуноферментного метода «ЭЛИ-ТЕСТ» определяли сыровоточное содержание регуляторных аутоантител класса G, связывающихся: с двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислотой,  $\beta_2$ -гликопротеином, суммарными фосфолипидами, хорионическим гонадотропином человека, коллагеном, ассоциированным с беременностью протеином-A плазмы крови, инсулином, а также уровень антинейтрофильных цитоплазматических антител.

**Результаты.** Выявлены особенности содержания регуляторных аутоантител у беременных из группы риска и у беременных с задержкой развития плода. Для беременных с задержкой развития плода I и II степени были свойственны повышенные значения аутоантител, тогда как тяжёлые формы задержки развития плода характеризовались разнонаправленными изменениями исследованных регуляторных аутоантител с преобладанием пониженных значений. В группе риска изменения содержания регуляторных аутоантител носили разнонаправленный характер.

**Вывод.** Выявленные изменения содержания регуляторных аутоантител могут быть использованы для прогнозирования задержки развития плода у беременных.

**Ключевые слова:** регуляторные аутоантитела, задержка внутриутробного развития плода, нарушения иммунорегуляции.

### CLINICAL SIGNIFICANCE OF REGULATORY ANTIBODIES CONTENT EVALUATION IN PREGNANT WOMEN WITH FETAL GROWTH RETARDATION

V.K. Lazareva<sup>1</sup>, R.S. Zamaleeva<sup>2</sup>, N.A. Cherepanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Volzhska central municipal hospital, Volzhsk, Russia,

<sup>2</sup>Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

**Aim.** To identify the possibility of fetal growth retardation prediction at early stages of pregnancy by revealing changes in the content of some regulatory autoantibodies.

**Methods.** A comprehensive examination of 388 pregnant women at risk of gestational complications was performed. After standardization of groups 185 pregnant women were selected for the analysis. Out of these, 80 patients with fetal growth retardation were included into the main group, 80 matched pairs were selected from the group of pregnant women at risk of fetal growth retardation (comparison group). The control group consisted of 25 healthy pregnant women with physiological pregnancy and childbirth. Patients with fetal growth retardation were divided into three subgroups. The first subgroup consisted of 40 pregnant women with grade I of fetal growth retardation, 24 pregnant women with grade II of fetal growth retardation formed the second subgroup, and 16 pregnant women with grade III of fetal growth retardation were included into the third subgroup. Along with the standard methods of examination the serum levels of regulatory class G antibodies binding with double-stranded deoxyribonucleic acid,  $\beta_2$ -glycoprotein, total phospholipids, human chorionic gonadotropin, collagen, pregnancy-associated plasma protein-A, insulin, and the level of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, on the dates of 11–14 and 26–28 weeks of pregnancy.

**Results.** The peculiarities of the regulatory autoantibodies content in pregnant women with fetal growth retardation and in women at risk of this condition were revealed. Pregnant women with grade I and II of fetal growth retardation had higher values of autoantibodies, whereas severe forms of fetal growth retardation were characterized by diverse changes of the examined regulatory autoantibodies with a predominance of low values. In case of pregnant women at risk of fetal growth retardation changes in the content of regulatory autoantibodies were diverse.

**Conclusion.** The revealed changes in the content of regulatory autoantibodies can be used for prediction of fetal growth retardation in pregnant women.

**Keywords:** regulatory autoantibodies, intrauterine fetal growth retardation, disorders of immune regulation.

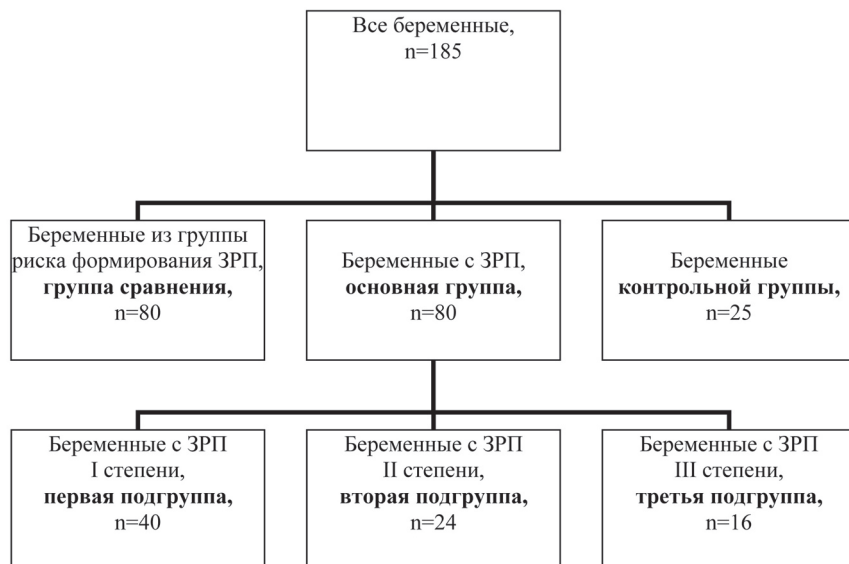


Рис. 1. Структура обследованных беременных. ЗРП – задержка развития плода.

Задержка развития плода (ЗРП) – актуальная проблема современного акушерства, занимающая важное место в структуре перинатальной заболеваемости и смертности [1, 7, 8]. Эта патология оказывает влияние не только на внутриутробное состояние, но и на последующее развитие ребёнка, и во многом определяет уровень его здоровья на протяжении жизни [4, 7, 8]. В настоящее время данная патология в нашей стране встречается в 5–18% случаев [1, 4, 7, 8, 11].

В последние годы активно проводят исследования, посвящённые проблемам иммунопатологии беременности, с использованием различных панелей естественных регуляторных аутоантител [6, 12]. Принимая во внимание публикации, подтверждающие прогностическую значимость изменений в содержании регуляторных аутоантител при различной акушерской [2, 3, 5, 6] и соматической [9, 10] патологии, нами предпринята попытка анализа содержания некоторых регуляторных аутоантител у беременных с ЗРП.

Целью исследования было выявление возможности прогнозирования ЗРП на ранних сроках беременности с помощью изменений в содержании некоторых регуляторных аутоантител.

Проведено комплексное обследование 388 беременных из группы риска гестационных осложнений. Наряду со стандартными методами обследования на сроках 11–14 и 26–28 нед беременности с помощью твердофазного иммуноферментного метода «ЭЛИ-ТЕСТ» определяли содержание

аутоантител – иммуноглобулинов класса G, связывающихся с двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК),  $\beta_2$ -гликопротеином, суммарными фосфолипидами, хорионическим гонадотропином человека, коллагеном, ассоциированным с беременностью протеином-A плазмы крови, инсулином, а также уровень антинейтрофильных цитоплазматических антител. Значения аутоантител от -20 до +10 условных единиц (у.е.) принимали за нормальные, от -20 до -30 у.е. и от +10 до +20 у.е. – за слабые отклонения, значения ниже -40 и выше +40 у.е. – за выраженные отклонения от нормы.

Из числа обследованных после стандартизации были отобраны для анализа 185 беременных. Из них 80 пациенток с ЗРП вошли в основную группу. По принципу копий-пар в группу сравнения подобраны 80 беременных с угрозой по возникновению ЗРП, но без реализации риска. Контрольную группу составили 25 здоровых беременных с физиологическим течением беременности и родов.

Пациентки с ЗРП были подразделены на три подгруппы. Первую подгруппу составили 40 беременных с ЗРП I степени, 24 беременных с ЗРП II степени вошли во вторую подгруппу, 16 женщин с ЗРП III степени – в третью подгруппу (рис. 1).

Анализ течения настоящей беременности не выявил значимой разницы между группами по таким осложнениям беременности, как ранний токсикоз, анемия, кольпит ( $p > 0,1$ ). Частота угрозы прерывания

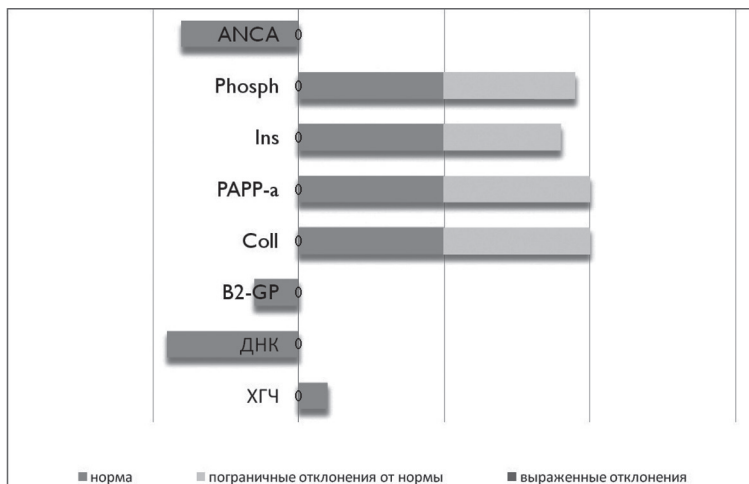


Рис. 2. Пример изменения регуляторных аутоантител при задержке развития плода I степени. ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; Phosph – антитела к суммарным фосфолипидам; Ins – антитела к инсулину; PAPP-A – антитела к ассоциированному с беременностью протеину-A плазмы крови; Coll – антитела к коллагену; B2-GP – антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину; ДНК – антитела, связывающиеся с двунигчатой дезоксирибонуклеиновой кислотой; ХГЧ – антитела к хорионическому гонадотропину человека.

беременности и асфиксии новорождённого была статистически значимо выше у пациенток основной группы по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). Такие осложнения беременности, как антенатальная гибель плода, преэклампсия, преждевременная отслойка плаценты, внутриутробная гипоксия плода, отмечены только у пациенток с ЗРП. При сравнении осложнений настоящей беременности среди пациенток основной группы оказалось, что преэклампсия и внутриутробная гипоксия плода чаще встречались у женщин с ЗРП II и III степени по сравнению с беременными с ЗРП I степени ( $p < 0,05$ ).

Анализ клинико-иммунологических корреляций у обследуемых беременных выявил, что у 94% женщин контрольной группы, 12% пациенток основной группы и 36% беременных группы сравнения отмечались нормальные значения уровня исследованных аутоантител. Патологические изменения в сыровоточном содержании аутоантител встречались у 88% женщин с ЗРП (70 пациенток). С нарастанием тяжести ЗРП происходило повышение количества патологических и уменьшение такового нормальных значений аутоантител. Так, в первой подгруппе нормальные значения аутоантител отмечены в 61% случаев, во второй – в 50%, в третьей – лишь в 26% определений.

Кроме того, с нарастанием тяжести ЗРП отмечено увеличение доли женщин с разнонаправленными патологическими отклонениями в содержании аутоантител. Так, у беременных с ЗРП I степени дисбаланс ау-

тоантител зарегистрирован в 40% случаев, с ЗРП II степени – в 60%, III степени – в 78% случаев. Причём, если у пациенток первой подгруппы с дисбалансом аутоантител преобладали (70% случаев) повышенные значения, у беременных второй подгруппы доли повышенных (49%) и пониженных (51%) значений аутоантител были сопоставимы, то в третьей подгруппе большинство (68%) изменённых аутоантител имели отрицательные показатели (понижение).

Изучение спектра изменений аутоантител выявило, что наиболее характерным для пациенток с ЗРП было повышение содержания аутоантител к коллагену (58% случаев), ассоциированному с беременностью протеину-A плазмы крови (52%) и суммарным фосфолипидам (68%) в диапазоне от +28 до +89 у.е. в сочетании с понижением уровня аутоантител к ДНК,  $\beta_2$ -гликопротеину (44% случаев) и инсулину (47%) – от -24 до -96 у.е. У аутоантител к хорионическому гонадотропину человека и антинейтрофильных цитоплазматических антител преобладали нормальные значения (68 и 62% соответственно).

В группе сравнения изменения содержания аутоантител носили разнонаправленный характер, что можно объяснить разнообразием сопутствующей патологии у этих пациенток. Однако есть отличительная особенность характера иммунных отклонений: для аутоантител к коллагену, ассоциированному с беременностью протеину-A плазмы крови и суммарных фосфолипидов были наиболее характерны нормальные значения

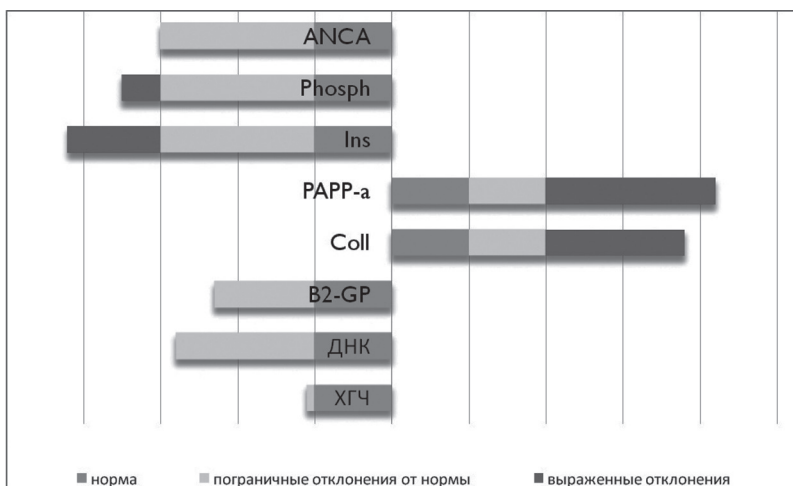


Рис. 3. Пример изменения содержания регуляторных аутоантител при задержке развития плода II степени. ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; Phosph – антитела к суммарным фосфолипидам; Ins – антитела к инсулину; PAPP-A – антитела к ассоциированному с беременностью протеину-A плазмы крови; Coll – антитела к коллагену; B2-GP – антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину; ДНК – антитела, связывающиеся с двунитчатой дезоксирибонуклеиновой кислотой; ХГЧ – антитела к хорионическому гонадотропину человека.

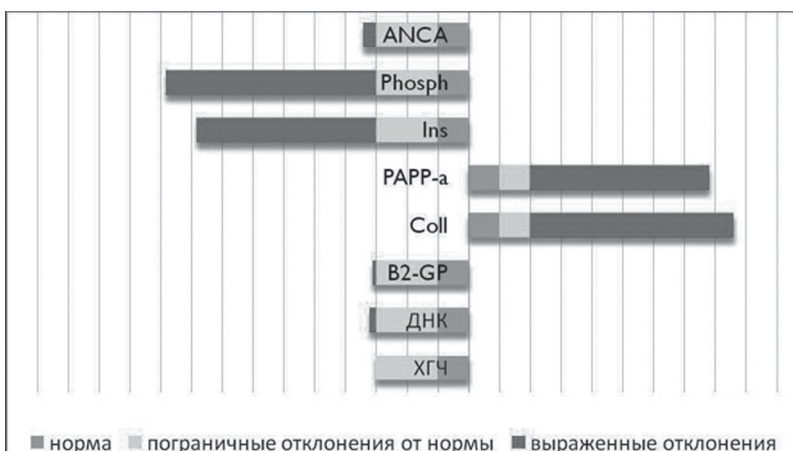


Рис. 4. Пример изменения содержания регуляторных аутоантител при задержке развития плода III степени. ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; Phosph – антитела к суммарным фосфолипидам; Ins – антитела к инсулину; PAPP-A – антитела к ассоциированному с беременностью протеину-A плазмы крови; Coll – антитела к коллагену; B2-GP – антитела к  $\beta_2$ -гликопротеину; ДНК – антитела, связывающиеся с двунитчатой дезоксирибонуклеиновой кислотой; ХГЧ – антитела к хорионическому гонадотропину человека.

(в 66, 62 и 52% случаев соответственно) либо незначительное повышение их содержания (в 34, 38, 48% случаев соответственно). Содержание аутоантител к хорионическому гонадотропину человека и антинейтрофильных цитоплазматических антител не имело достоверного различия в исследуемых группах.

Анализ особенностей содержания аутоантител при ЗРП разной степени тяжести выявил, что для беременных с ЗРП I степени характерно умеренное повышение содержания аутоантител к инсулину, коллагену, ассоциированному с беременностью протеину-A плазмы крови и суммарным фосфолипидам (64,

43, 43, 64% случаев соответственно) на фоне нормального количества остальных из исследуемых аутоантител.

При ЗРП II степени на фоне умеренного снижения уровня большинства исследуемых аутоантител выявлено выраженное понижение концентрации их к инсулину и суммарным фосфолипидам (от -32 до -49 у.е.) и выраженное повышение содержания аутоантител к ассоциированному с беременностью протеину-A плазмы крови и коллагену (до 28-51 у.е., рис. 3).

При ЗРП III степени отмечены выраженные отклонения в содержании большинства

исследуемых аутоантител, а повышение уровня аутоантител к ассоциированному с беременностью протеину-А плазмы крови и коллагену и понижение количества аутоантител к инсулину и суммарным фосфолипидам (48–86 у.е.) было более выраженным по сравнению с группой ЗРП II степени (рис. 4).

Известно, что повышенные значения уровня регуляторных аутоантител свойственны для начальных этапов развития патологии (зачастую без клинических проявлений), а их понижение свидетельствует о давности патологического процесса. Предполагают, что снижение сыровоточного содержания регуляторных аутоантител по отношению к физиологическим значениям — признак общего подавления активности иммунной системы (поликлональная иммуносупрессия), сопровождающийся избыточным накоплением в организме продуктов катаболизма в результате недостаточного клиренса [10, 12].

Наличие выраженных, преимущественно пониженных значений большинства исследуемых аутоантител при ЗРП III степени свидетельствует о длительной напряжённости материнского иммунного ответа и вовлечении в патологический процесс самых разнообразных факторов.

## ВЫВОДЫ

1. Снижение уровня аутоантител к суммарным фосфолипидам и инсулину наряду с повышением содержания аутоантител к коллагену и ассоциированному с беременностью протеину-А плазмы крови сопряжено с риском задержки развития плода.

2. Для задержки развития плода I степени свойственны умеренно повышенные уровни аутоантител к суммарным фосфолипидам, инсулину, коллагену и ассоциированному с беременностью протеину-А.

3. Задержка развития плода II и III степени характеризуется разнонаправленными изменениями исследованных регуляторных аутоантител с преобладанием пониженных значений.

4. При нормальных или незначительно повышенных значениях содержания аутоантител риск развития задержки развития плода минимальный.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Макаров И.О., Юдина Е.В., Боровкова Е.И. Задержка роста плода. Врачебная тактика. — М.: МЕД-840

прес-информ, 2012. — 56 с. [Makarov I.O., Yudina E.V., Borovkova E.I. Zaderzhka rosta ploda. Vrachebnaya taktika. (Fetal Growth Restriction. Clinical tactics.) Moscow: MEDpres-inform. 2012: 56. (In Russ.)]

2. Макаров О.В., Богатырёв Ю.А., Осипова Н.А. Значение аутоантител в патогенезе преэклампсии // Акуш. и гинекол. — 2012. — №4 (1). — С. 16–21. [Makarov O.V., Bogatyrev Yu.A., Osipova N.A. Significance of autoantibodies in the pathogenesis of preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012; 4 (1): 16–21. (In Russ.)]

3. Мальцев С.В., Полежаев А.Б., Мансурова Г.Ш. Диагностическое и прогностическое определение естественных аутоантител к почечным антигенам в развитии пиелонефрита у детей // Педиатр. ж. — 2007. — №6. — С. 60–64. [Mal'tsev S.V., Poletaev A.B., Mansurova G.Sh. Determination of natural autoantibodies against renal antigens — diagnostic and prognostic role in development pediatric. *Pediatrya*. 2007; 6: 60–64. (In Russ.)]

4. Панина О.Б., Сичинава Л.Г., Клименко П.А. Особенности гемодинамики в системе мать-плацента-плод в ранние сроки в прогнозе внутриутробной задержки роста плода // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. — 2002. — Т. 1, №2. — С. 61–66. [Panina O.B., Sichinava L.G., Klimentko P.A. Peculiarities of haemodynamics in the mother-placenta-foetus system in early terms of gestation in intrauterine foetal growth retardation. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2002; 1 (2): 61–66. (In Russ.)]

5. Полежаев А.Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины). — М.: Миклош, 2010. — 218 с. [Poletaev A.B. *Fiziologicheskaya immunologiya. Estestvennyye autoantitela i problemy nanomeditsiny*. (Physiological immunology. Natural autoantibodies and the issues of nanomedicine.) Moscow: Miklosh. 2010: 218. (In Russ.)]

6. Полежаев А.Б., Алиева Ф., Мальцева Л.И. Иммунопатология беременности и здоровье ребёнка // РМЖ. — 2010. — Т. 18, №4. — С. 162–167. [Poletaev A.B., Alieva F., Mal'tseva L.I. Immunopathology of pregnancy and child health. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2010; 18 (4): 162–167. (In Russ.)]

7. Савельева Г.М. Интранатальная охрана здоровья плода. Дискуссионные нерешённые вопросы // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. — 2004. — Т. 3, №4. — С. 7–12. [Savel'eva G.M. Intranatal care of the fetus. Controversial and unsolved issues. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2004; 3 (4): 7–12. (In Russ.)]

8. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д. Синдром задержки роста плода. Патогенез. Диагностика. Лечение. Акушерская тактика. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 120 с. [Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Timokhina E.V., Belotserkovtseva L.D. *Sindrom zaderzhki rosta ploda. Patogenez. Diagnostika. Lechenie. Akusherskaya taktika*. (Fetal growth restriction. Pathogenesis. Diagnosis. Treatment. Obstetric tactics.) Moscow: GEOTAR-Media. 2013: 120. (In Russ.)]

9. De Laat B., de Groot P.G. Autoantibodies directed against domain I of  $\beta_2$ -glycoprotein // J. Curr. Rheumatol. — 2011. — Vol. 13. — P. 70–76.

10. Notkins A.L. New predictors of disease // Sci. Amer. — 2007. — Vol. 3. — P. 72–79.

11. Puga B., Ferrandez L.A., Romero G.R. Psychomotor and intellectual development of children born with intrauterine growth retardation (IUGR) // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 17, N 3. — P. 457–462.

12. Shoenfeld Y. Etiology and pathogenetic mechanisms of the antiphospholipid syndrome unraveled // Trends Immunol. — 2003. — Vol. 24, N 1. — P. 5–7.