

DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-4-203-211>



Диагностическая значимость комбинации аутоантител при задержке роста плода с ранней и поздней манифестацией

Д.И. Якубова, И.В. Игнатко, А.Д. Меграбян, Т.М. Силаева, И.М. Богомазова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. Задержка роста плода (ЗРП) — одна из актуальных проблем в современном акушерстве и перинатологии, связанная с большим числом неблагоприятных перинатальных исходов.

Цель исследования — оценить диагностическую значимость комбинации аутоантител в возникновении задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией.

Материалы и методы. В исследование включили 117 беременных: в 1-ю группу вошли 90 женщин с ЗРП, во 2-ю группу — 27 женщин с физиологическим течением беременности (контроль). Беременных с ЗРП в зависимости от срока манифестации разделили на две подгруппы: ЗРП с ранней манифестацией — 45 пациенток, ЗРП с поздней манифестацией — 45 пациенток. При поступлении в стационар у всех пациенток исследуемых групп производили забор крови с целью определения аутоиммунных аутоантител при помощи панели ЭЛИ-П-Тест.

Результаты. При сравнении аномального спектра аутоантител (АТ) при ЗРП с ранней и поздней манифестацией следует отметить, что концентрации АТ к антигену ХГЧ (хорионический гонадотропин человека), АТ к TrM (АТ-маркеры изменений в сосудах и системе гемостаза), АТ к белку S100, АТ к ANCA (антитела к цитоплазме нейтрофилов), АТ к KiMS (АТ к цитоплазматическому антигену клеток клубочков почек) изолированно повышались при ранней манифестации ЗРП. При поздней манифестации ЗРП установлено статистически значимое изолированное повышение уровня АТ к DNA (ДНК) и АТ к инсулину.

Заключение. В результате исследования выявлена диагностическая значимость аутоантител в их комбинации: при ранней манифестации задержки роста плода — комбинация повышения уровня АТ к ХГЧ, плюс АТ к белку S100, плюс АТ к ANCA, плюс АТ к KiMS. При поздней манифестации ЗРП показала диагностическую значимость комбинация повышенных значений АТ к DNA, плюс АТ к коллагену, плюс АТ к белку S100.

Ключевые слова: задержка роста плода с ранней манифестацией; задержка роста плода с поздней манифестацией; аутоиммунные аутоантитела; ЭЛИ-П-Тест.

Как цитировать:

Якубова Д.И., Игнатко И.В., Меграбян А.Д., Силаева Т.М., Богомазова И.М. Диагностическая значимость комбинации аутоантител при задержке роста плода с ранней и поздней манифестацией // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2022. Т. 9, № 4. С. 203–211. doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-4-203-211

DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-4-203-211>

Diagnostic significance of autoantibody combination in fetal growth restriction with early and late manifestation

Diana I. Yakubova, Irina V. Ignatko, Aren D. Megrabyan, Tat'yana M. Silaeva, Irina M. Bogomazova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Fetal growth restriction (FGR) is one of the current problems in modern obstetrics and perinatology, which is associated with a large number of adverse perinatal outcomes.

AIM: This study aimed to assess the diagnostic significance of the combination of autoantibodies (AAB) in the early and late FGR manifestation.

MATERIALS AND METHODS: The study involved 117 pregnant women, classified into Group 1 (90 women with FGR) and Group 2 (27 women with a physiological course of pregnancy). Pregnant women with FGR were divided into two subgroups depending on the time of manifestation, i.e. FGR subgroups with early and late manifestation (45 patients each), respectively. Upon hospital admission, all patients of the study groups had blood sampling to determine autoimmune AABs using the ELI-P-test.

RESULTS: An isolated increase in AABs to human chorionic gonadotropin (hCG) antigen, TrM (AAB markers of changes in vascular and hemostasis system), S100 protein, antineutrophil cytoplasm antibodies (ANCA), and KiMS (AABs to the cytoplasmic antigen of glomerular kidney cells) were observed in the early FGR manifestation when comparing the abnormal AAB spectrum in the early and late FGR manifestation, while a statistically significant isolated increase in the level of AABs to DNA and insulin was found in the late FGR manifestation.

CONCLUSIONS: The study revealed the diagnostic significance of AAB combinations, as well as the combinations of increased AAB levels to hCG, S100, ANCA, and KiMS and an increase in AABs to DNA, collagen, and S100 protein in the early and late FGR manifestation, respectively.

Keywords: fetal growth restriction with early manifestation; fetal growth restriction with late manifestation; autoimmune autoantibodies; ELI-P-test.

To cite this article:

Yakubova DI, Ignatko IV, Megrabyan AD, Silaeva TM, Bogomazova IM. Diagnostic significance of autoantibody combination in fetal growth restriction with early and late manifestation. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2022;9(4):203–211. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-4-203-211

Received: 30.07.2022

Accepted: 02.11.2022

Published: 09.12.2022

ВВЕДЕНИЕ

Задержка роста плода (ЗРП) — распространённое плацентоассоциированное осложнение беременности, повышающее риск досрочного родоразрешения и преждевременных родов, анте- и интранатальной гибели плода и новорождённого и других неблагоприятных исходов [1]. ЗРП в настоящее время характеризуется нарушением фетоплацентарного кровотока, массой плода менее 5-го перцентиля, зачастую маловодием и признаками гипоксии по данным кардиотокографии (КТГ).

Осложнения беременности, обусловленные плацентарной дисфункцией, отрицательно сказываются как на росте и функциональном статусе плода, так и на дальнейшем развитии индивидуума на протяжении всей постнатальной жизни, что позволило сформулировать понятие «неблагоприятного пренатального программирования». Таким образом, прогнозирование и ранняя диагностика ЗРП, предполагающие и оптимизацию акушерской тактики, играют важную роль в улучшении отдалённых педиатрических и терапевтических исходов.

Популяционное исследование ($n=480\ 448$), проведённое во Франции в 2017 г., продемонстрировало, что расходы на дородовое и послеродовое медицинское обслуживание матери и новорождённого с ЗРП были гораздо выше, чем при рождении ребёнка, соответствующего гестационному возрасту. Подсчитано, что расходы на материнскую и неонатальную стационарную помощь, связанные с ЗРП, составляют 23% от общих расходов на охрану материнства во Франции [2].

Этиология задержки роста плода остаётся неясной. Однако считается, что ЗРП вызвана взаимодействием факторов окружающей среды и генетических факторов эмбрионального, плацентарного или материнского происхождения [3]. Понимание этиопатогенеза ЗРП важно для своевременной диагностики этого состояния и оптимизации акушерской тактики. Задержка роста плода обычно возникает из-за нарушений становления и развития плацентарного комплекса. Нарушение второй волны инвазии трофобласта и ремоделирования сосудов приводит к формированию клинического понятия «ишемической болезни плаценты», которая лежит в основе таких акушерских синдромов, как преэклампсия (ПЭ), отслойка плаценты, ЗРП [4]. Чем более выражены нарушение ремоделирования спиральных артерий, повреждение ворсин хориона и снижение кислородного обеспечения межворсинчатого пространства, тем раньше манифестирует ЗРП, достигая критического состояния плода, и тем выше риск развития неблагоприятных перинатальных исходов и отдалённых последствий.

Различают два фенотипа задержки роста плода: ЗРП с ранней манифестацией — до 32 недель беременности, и ЗРП с поздней манифестацией — после 32 недель беременности. В клинической практике с целью различения раннего и позднего фенотипа ЗРП применяют

критерии, предложенные международным консенсусом Delphi [6].

В настоящее время, несмотря на большое многообразие исследований, посвящённых поиску информативных диагностических и прогностических маркеров, ЗРП считается сложной акушерской и перинатальной проблемой.

Составной частью иммунной системы здоровых людей являются естественные аутоантитела (АТ). Сейчас учёные продолжают изучение частоты отклонений уровня АТ в сыворотке крови беременных с целью прогнозирования различных соматических заболеваний, нарушений репродукции и осложнений беременности [6].

Цель исследования — оценить диагностическую значимость изолированных и комбинированных изменений уровня аутоантител в прогнозировании и диагностике ЗРП с ранней и поздней манифестацией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основную группу исследования составили беременные с ЗРП ($n=90$), госпитализированные в Родильный дом Городской клинической больницы им. С.С. Юдина, контрольную группу — женщины с нормально протекающей беременностью ($n=27$), наблюдавшиеся в консультативно-диагностическом отделении того же родильного дома. Сроки проведения исследования — с сентября 2020 по сентябрь 2021 года. Исследование одобрено Локальным комитетом по этике Первого МГМУ им. И.М. Сеченова 19.02.2020 г., выписка из протокола № 03-20. Все беременные подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. В исследуемые группы включили пациенток старше 18 лет, на сроке гестации от 28 недель. В исследование не включали пациенток младше 18 лет и с многоплодной беременностью. Критерии исключения во всех группах: сахарный диабет (гестационный, I и II типа), приём иммунодепрессантов, антифосфолипидный синдром, острый инфекционный процесс.

Диагноз «задержка роста плода» ставили на основании клинических рекомендаций [5], и далее в стационаре у беременных исследуемой группы проводили забор венозной крови с целью определения уровня АТ в сыворотке. Беременным из контрольной группы выполняли стандартную процедуру забора крови для клинического исследования в сроки 28–38 нед.

Определение аутоиммунных АТ проводили с помощью твёрдофазного иммуноферментного анализа с использованием панели ЭЛИ-П-Тест, которая включает 12 иммунореагентов к аутоантителам: АТ-маркеры анти-ХГЧ-синдрома (АТ к ХГЧ, хорионическому гонадотропину человека), АТ-маркеры инфекционно-воспалительных, рубцово-спаечных и аутоиммунных процессов (АТ к DNA, АТ к β_2 -GP, АТ к коллагену, АТ к Fc-IgC), АТ-маркеры изменений в островках Лангерганса (АТ к инсулину), АТ-маркеры изменений в ткани щитовидной железы (АТ

к тиреоглобулину), АТ-маркеры изменений в центральной и/или периферической нервной системе (АТ к S100), АТ-маркеры изменений в органах малого таза (АТ к Spr), АТ-маркеры изменений в сосудах и системе гемостаза (АТ-TrM, АТ-ANCA), АТ-маркеры изменений в ткани почек (АТ-KiMS).

Статистические методы

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 2.8.5 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 — Q3). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение трёх и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Сравнение процентных долей при анализе четырёхпольных таблиц сопряжённости выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

Построение прогностической модели вероятности определённого исхода выполняли при помощи метода логистической регрессии. Мерой определённости, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определённого исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наименьшему значению индекса Юдена.

Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследованных беременных основной группы в зависимости от срока манифестации ЗРП разделили на две подгруппы в соответствии с критериями консенсуса Delphi [6], в 1-ю подгруппу (1А) включили 45 пациенток с ЗРП с ранней манифестацией, во 2-ю подгруппу (1В) — 45 пациенток с ЗРП с поздней манифестацией. Возраст

беременных подгруппы с ранней манифестацией ЗРП составил 34 [29; 37] года, беременных подгруппы с поздней манифестацией ЗРП — 33 [25; 35] года. Возраст беременных 2-й, контрольной группы, находился в интервале от 22 до 28 лет и в среднем составил 23 года. При оценке возраста в зависимости от групп выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$).

У 26 (59,1%) первобеременных из 45 пациенток (подгруппа 1А) зафиксирована ранняя манифестация ЗРП, у 22 (48,9%) первобеременных из 45 пациенток подгруппы 1В — поздняя манифестация ЗРП, у 8 (29,6%) первобеременных из 27 пациенток 2-й группы (контроль) — нормальная беременность. Статистических различий по паритету не выявлено ($p=0,054$).

Настоящая беременность наступила самопроизвольно у всех пациенток с ранней манифестацией ЗРП и у 42/45 (93,3%) пациенток с поздней манифестацией ЗРП, у 3/45 (6,7%) из данной подгруппы — в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). У всех пациенток с нормальной гестацией беременность наступила самопроизвольно.

У 27/45 (61,4%) беременных с ранней манифестацией ЗРП и только у 14/45 (31,1%) беременных с поздней манифестацией ЗРП по данным 1-го пренатального скрининга выявлен высокий риск ЗРП ($p=0,004$). У 21 из 45 (47,7%) беременных с ранней манифестацией ЗРП и у 14/45 (31,1%) беременных с поздней манифестацией ЗРП обнаружен высокий риск преэклампсии (ПЭ) по данным 1-го пренатального скрининга. Однако пациентки основной группы с высоким риском ЗРП и ПЭ по данным 1-го пренатального скрининга не принимали ацетилсалициловую кислоту в профилактических целях. У 5 из 27 (26,3%) беременных из контрольной группы имелся высокий риск ЗРП и ПЭ по данным скрининга 1-го триместра, проведённого при помощи программы Astraia. Следует отметить, что все пациентки с высоким риском ЗРП и ПЭ из контрольной группы принимали ацетилсалициловую кислоту (150 мг перорально) [5, 7].

Осложнения настоящей беременности и соматические заболевания у обследованных пациенток представлены в таблице 1. Согласно данным табл. 1, при оценке особенностей течения беременности между группами выявлены статистически значимые различия.

Преэклампсия умеренно выраженная и хроническая артериальная гипертензия статистически значимо чаще встречались в подгруппе с ранней манифестацией ЗРП, чем в подгруппе с поздней манифестацией и в контрольной, результаты исследования [8] подтверждают данный вывод.

ОРВИ во время беременности встречалась в подгруппах 1А и 1В с одинаковой частотой, но статистически значимо чаще в основной группе, чем в контрольной ($p=0,004$).

Угроза прерывания беременности с образованием ретрохориальной гематомы в I триместре у пациенток в подгруппе с ранней манифестацией ЗРП встречалась статистически значимо чаще — 8/45 (17,8%). В исследовании,

Таблица 1. Особенности течения настоящей беременности и соматические заболевания у обследованных пациенток, абс. (%)**Table 1.** Features of the course of the present pregnancy and somatic diseases in the examined patients, abs. (%)

| Показатель | Подгруппа 1А (ЗРП с ранней манифестацией, n=45) | Подгруппа 1В (ЗРП с поздней манифестацией, n=45) | 2-я, контрольная группа (n=27) | p |
|---|--|---|--------------------------------------|--|
| <i>Соматический анамнез</i> | | | | |
| Хроническая артериальная гипертензия | 18 (40,0) | 8 (17,8) | 1 (3,7) | $p_{1A-1B-2}=0,001^*$ $p_{1A-1B}=0,04^*$ $p_{1A-2}=0,02^*$ |
| Пролапс митрального клапана I ст. | 4 (8,9) | 4 (8,9) | 1 (3,7) | $p_{1A-1B-2}=0,395$ |
| Хронический пиелонефрит | 9 (20,0) | 5 (11,1) | — | $p_{1A-1B-2}=0,040^*$ $p_{1A-2}=0,039^*$ |
| Миопия разной степени | 31 (70,5) | 33 (73,3) | 4 (14,8) | $p_{1A-1B-2}<0,001^*$ $p_{1A-2}<0,001^*$ $p_{1B-2}<0,001^*$ |
| Варикозная болезнь вен нижних конечностей | 9 (20) | 13 (28,9) | 1 (3,7) | $p_{1A-1B-2}=0,034^*$ $p_{1B-2}=0,027^*$ |
| <i>Осложнения беременности</i> | | | | |
| Преэклампсия умеренно выраженная | 23 (51,1) | 14 (31,1) | 2 (7,4) | $p_{1A-1B-2}<0,001^*$ $p_{1A-2}<0,001^*$ $p_{1B-2}=0,038^*$ |
| ОРВИ с повышением температуры | 18 (40,9) | 19 (42,2) | 2 (7,4) | $p_{1A-1B-2}=0,004^*$ $p_{1A-2}=0,005^*$ $p_{1B-2}=0,005^*$ |
| Хронический цистит, обострение | 9 (20,5) | 6 (13,3) | 2 (7,4) | $p_{1A-1B-2}=0,304$ |
| Анемия беременных | 24 (54,5) | 27 (60,0) | 3 (15,8) | $p_{1A-1B-2}=0,004^*$ $p_{1A-2}=0,009^*$ $p_{1B-2}=0,004^*$ |
| Угроза прерывания с образованием ретрохориальной гематомы в I триместре | 8 (17,8) | 1 (2,2) | — | $p_{1A-1B-2}=0,005^*$ $p_{1A-1B}=0,042^*$ $p_{1A-2}=0,042^*$ |
| Преждевременная отслойка плаценты | — | 2 (4,4) | — | $p_{1A-1B-2}=0,196$ |

* Различия статистически значимы ($p < 0,05$); $p_{1A-1B-2}$ — сравнение трёх групп: 1А, 1В и 2-й группы (контроль); p_{1A-1B} — сравнение подгрупп 1А и 1В; p_{1A-2} — сравнение подгруппы 1А и контрольной группы; p_{1B-2} — сравнение подгруппы 1В и контрольной группы.

* The differences are statistically significant ($p < 0,05$); $p_{1A-1B-2}$ — comparison of three groups: 1A, 1B and the 2nd group (control); p_{1A-1B} — comparison of subgroups 1A and 1B; p_{1A-2} — comparison of subgroup 1A and control group 2; p_{1B-2} — comparison of subgroup 1B and control group 2.

проведённом в 2016 году [9], выявлена корреляционная связь между наличием повышенной концентрации аутоантител к ХГЧ и образованием ретрохориальных гематом в I триместре беременности.

Анемия беременных статистически значимо чаще диагностирована в основной группе, при сравнении частоты в подгруппах с ранней и поздней манифестацией ЗРП статистически значимых различий не выявлено. Как известно, у беременных с анемией отмечается высокий риск акушерских осложнений: преждевременные роды, ЗРП и материнские послеродовые инфекции, что свидетельствует о необходимости уделять внимание диагностике и лечению анемии для их профилактики [10]. При оценке

миопии разной степени и варикозной болезни вен нижних конечностей выявлены статистически значимые различия, частота их встречаемости в основной группе значимо выше, чем в группе с нормальной беременностью, что может свидетельствовать о дисплазии соединительной ткани.

Исходя из аномального содержания аутоиммунных АТ у беременных основной и контрольной групп в сыворотке крови, получены статистически значимые различия: АТ к антигену ХГЧ ($p < 0,001$), АТ к DNA ($p < 0,001$), АТ к β_2 -GP ($p=0,035$), АТ к коллагену ($p < 0,001$), АТ к Fc-IgG ($p=0,001$), АТ к инсулину ($p < 0,001$), АТ к S100 ($p < 0,001$), АТ к Spr ($p < 0,001$), АТ к TrM ($p < 0,001$), АТ к ANCA ($p < 0,001$), АТ к KiMS ($p < 0,001$) (рис. 1).

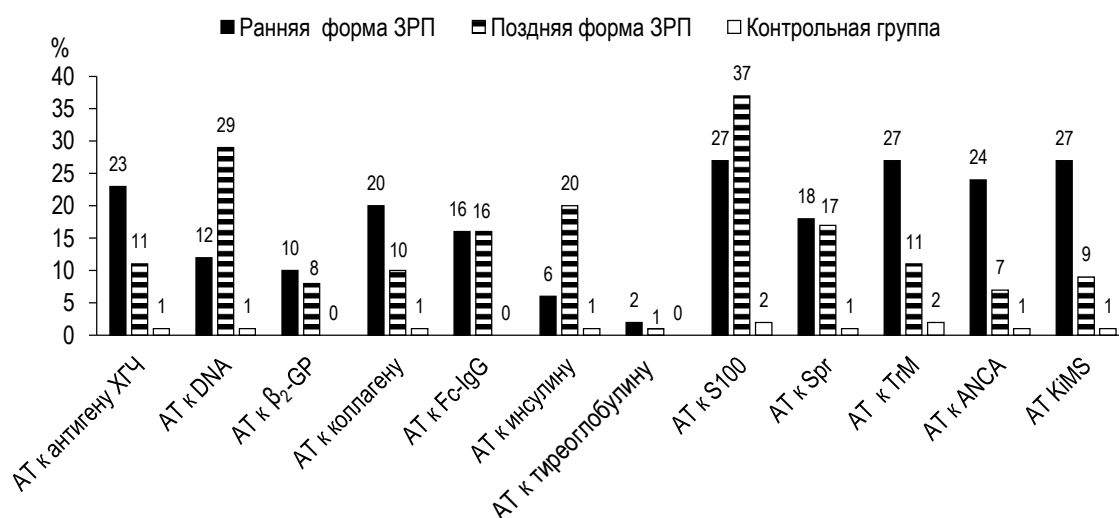


Рис. 1. Частота выявления отклонений уровня аутоантител в зависимости от групп исследуемых и форм задержки роста плода, %.
Fig. 1. The frequency of detection of deviations in the level of autoantibodies depending on the groups of subjects and forms of fetal growth retardation, %.

Однако при сравнении частоты выявления отклонений уровня аутоантител при ЗРП с ранней и поздней манифестацией следует отметить, что изолированное повышение AT к антигену ХГЧ, AT к TrM, AT к ANCA, AT к KiMS отмечается при ранней манифестации ЗРП.

При поздней манифестации ЗРП статистически значимо выше изолированное повышение уровня AT к DNA, AT к инсулину. Аномальное содержание AT к белку S100 встречается с одинаковой частотой как при ранней, так и при поздней манифестации ЗРП.

С целью изучения вероятности возникновения ЗРП с ранней и поздней манифестацией в зависимости от уровня аутоиммунных AT, определяемых методом ЭЛИ-П-Тест, мы провели бинарную логистическую регрессию.

Авторы разработали прогностическую модель для определения вероятности возникновения ЗРП

с ранней манифестацией в зависимости от уровня AT к ХГЧ, к белку S100, к ANCA и к KiMS методом бинарной логистической регрессии.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = 0,605 - 0,092X_{\text{AT к антигену ХГЧ}} + 0,147X_{\text{AT к S100}} + 0,113X_{\text{AT к ANCA}} + 0,192X_{\text{AT к KiMS}}$$

где P — вероятность возникновения ЗРП с ранней манифестацией, e — основание натуральных логарифмов и имеет значение 2.71828182845904, z — стандартное уравнение регрессии, X — отклонение уровня аутоантител от референсных значений.

Полученная регрессионная модель статистически значима, $p < 0,001$. Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 59,4% наблюдаемой дисперсии групп (табл. 2).

Таблица 2. Характеристики связи аутоантител с вероятностью выявления задержки роста плода с ранней манифестацией

Table 2. Characteristics of the association of autoantibodies with the probability of detecting fetal growth retardation with early manifestation

| Аутоантитела | COR (95% ДИ) | p | AOR (95% ДИ) | p |
|-------------------|------------------------|--------|------------------------|--------|
| AT к антигену ХГЧ | 0,957 (0,913–1,002) | 0,060 | 0,912 (0,837–0,995) | 0,037* |
| AT к белку S100 | 1,049 (0,994–1,107) | 0,082 | 1,158 (1,035–1,296) | 0,011* |
| AT к ANCA | 1,078 (1,016–1,145) | 0,012* | 1,119 (1,010–1,240) | 0,032* |
| AT к KiMS | 1,107 (1,038–1,182) | 0,002* | 1,212 (1,075–1,366) | 0,002* |

*Различия между подгруппой 1А с ЗРП с ранней манифестацией и контрольной группой статистически значимы ($p < 0,05$); COR (crude odds ratio) — нескорректированное отношение шансов; AOR (adjusted odds ratio) — скорректированное отношение шансов; AT к ANCA — цитоплазматический антиген клеток эндотелия сосудов; AT к KiMS — мембранный антиген клеток клубочков почек.

*Differences between subgroup 1A with delayed fetal development with early manifestation and the control group are statistically significant ($p < 0,05$); COR (crude odds ratio) — unadjusted odds ratio; AOR (adjusted odds ratio) — adjusted odds ratio; AT to ANCA — cytoplasmic antigen of vascular endothelial cells; AT to KiMS — membrane antigen of kidney glomerular cells.

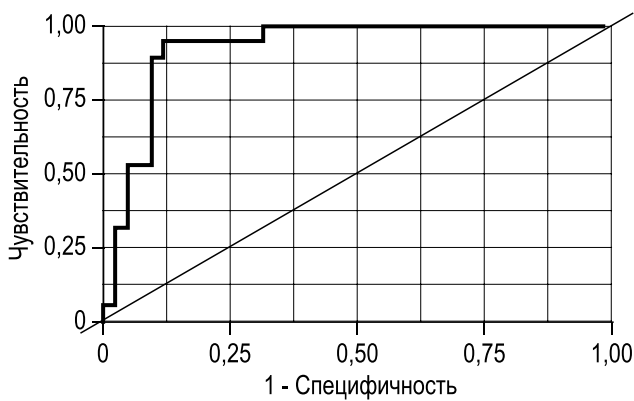


Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности задержки роста плода с ранней манифестацией от комбинации аутоантител.

Fig. 2. ROC curve characterizing the dependence of the probability of fetal growth retardation with early manifestation on a combination of autoantibodies.

Площадь под ROC-кривой составила $0,924 \pm 0,044$ (95% ДИ 0,838–1,000). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,405. ЗРП с ранней манифестацией прогнозировалась при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 94,7 и 87,8%, соответственно (рис. 2).

Разработана прогностическая модель для определения вероятности возникновения ЗРП с поздней манифестацией в зависимости от аутоантител к DNA, к коллагену, к белку S100 методом бинарной логистической регрессии.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = 0,290 + 0,077X_{\text{AT к DNA}} + 0,102X_{\text{AT к коллагену}} + 0,072X_{\text{AT к S100}}$$

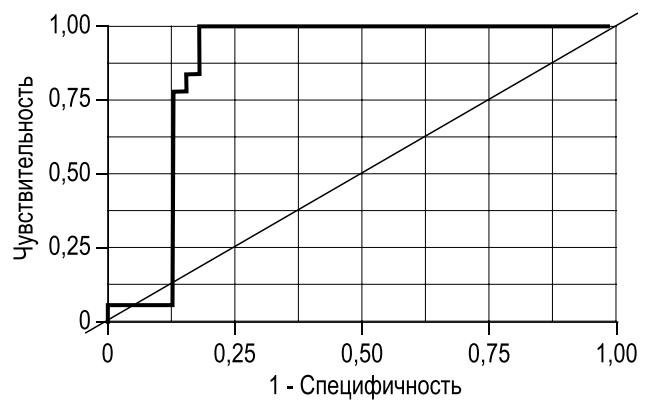


Рис. 3. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности задержки роста плода с поздней манифестацией от комбинации аутоантител.

Fig. 3. ROC curve characterizing the dependence of the probability of fetal growth retardation with late manifestation on a combination of autoantibodies.

где P — вероятность ЗРП с поздней манифестацией, e — основание натуральных логарифмов и имеет значение 2.71828182845904, z — стандартное уравнение регрессии, X — отклонение уровня аутоантител от референсных значений.

Полученная регрессионная модель статистически значима, $p < 0,001$. Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 42,6% наблюдаемой дисперсии групп (табл. 3).

Площадь под ROC-кривой составила $0,866 \pm 0,057$ (95% ДИ 0,754–0,978). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,338. Поздняя форма ЗРП прогнозировалась при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 100,0 и 81,6%, соответственно (рис. 3).

Таблица 3. Характеристики связи аутоантител с вероятностью выявления задержки развития плода с поздней манифестацией

Table 3. Characteristics of the association of autoantibodies with the probability of detecting delayed fetal development with late manifestation

| Аутоантитела | COR (95% ДИ) | p | AOR (95% ДИ) | p |
|----------------|------------------------|--------|------------------------|--------|
| АТ к DNA | 1,079 (1,022–1,138) | 0,006* | 1,080 (1,013–1,153) | 0,019* |
| АТ к коллагену | 1,114 (1,022–1,214) | 0,013* | 1,108 (1,003–1,224) | 0,044* |
| АТ к S100 | 0,911 (0,856–0,970) | 0,004* | 0,931 (0,868–0,998) | 0,045* |

*Статистически значимые различия между подгруппой 1B и контрольной группой ($p < 0,05$); COR (crude odds ratio) — нескорректированное отношение шансов; AOR (adjusted odds ratio) — скорректированное отношение шансов; АТ к DNA — аутоантитела к ДНК.

*Statistically significant differences between subgroup 1B and the control group ($p < 0.05$); COR (crude odds ratio) — unadjusted odds ratio; AOR (adjusted odds ratio) — adjusted odds ratio; AT to DNA — autoantibodies to DNA.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при исследовании вероятности выявления ЗРП с ранней и поздней манифестацией на основании определения аутоиммунных аутоантител с помощью твёрдофазного иммуноферментного анализа с использованием панели ЭЛИ-П-Тест, выявлены диагностически значимые комбинации: при ранней манифестации ЗРП комбинация: АТ к ХГЧ, плюс АТ к S100, плюс АТ к ANCA, плюс АТ к KiMS; при поздней манифестации ЗРП показала диагностическую значимость комбинация АТ к DNA, плюс АТ к коллагену, плюс АТ к белку S100.

Полученные результаты обладают практической значимостью, внедрение данных результатов в практическую деятельность позволит проводить профилактические мероприятия, что поможет снизить частоту неблагоприятных перинатальных исходов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nardoza L., Caetano A., Zamarian A., et al. Fetal growth restriction: current knowledge // *Arch Gynecol Obstet*. 2017. Vol. 295, N 5. P. 1061–1077. doi: 10.1007/s00404-017-4341-9
2. Marzouk A., Filipovic-Pierucci A., Baud O., et al. Prenatal and postnatal cost of small for gestational age infants: a national study // *BMC Health Serv Res*. 2017. Vol. 17, N 1. P. 221. doi: 10.1186/s12913-017-2155-x
3. Gallego E.M., Pujol A.T., Bartra A.J.C., Roig M.D.G. Fetal Growth Restriction. In: Ahmed R.G., Ahmet Ucar, editors. *Growth Disorders and Acromegaly*. Open access peer-reviewed chapter. 2020. Режим доступа: <https://www.intechopen.com/chapters/70711>. Дата обращения: 10.12.2021.
4. Волочаева М.В., Баев О.Р. Современные представления о патогенезе задержки роста плода // *Акушерство и гинекология*. 2021. Т. 8. С. 13–17. doi: 10.18565/aig.2021.8.13-17
5. Российское общество акушеров-гинекологов. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода). Клинические рекомендации. Минздрав РФ, 2022. Режим доступа: 2022 КР МЗ РФ Недостаточный рост плода (ЗРП).pdf. Дата обращения: 01.11.2022.
6. Gordijn S.J., Beune I.M., Thilaganathan B., et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure //

REFERENCES

1. Nardoza L, Caetano A, Zamarian A, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(5):1061–1077. doi: 10.1007/s00404-017-4341-9
2. Marzouk A, Filipovic-Pierucci A, Baud O, et al. Prenatal and post-natal cost of small for gestational age infants: a national study. *BMC Health Serv Res*. 2017;17(1):221. doi: 10.1186/s12913-017-2155-x

статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Концепция исследования — И.В. Игнатко, Д.И. Якубова; сбор и обработка материала — Д.И. Якубова, А.Д. Меграбян, Т.М. Силаева, И.М. Богомазова; статистическая обработка материала — Д.И. Якубова; написание текста — Д.И. Якубова, И.В. Игнатко; редактирование — Д.И. Якубова, И.М. Богомазова.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. The concept of the study — I.V. Ignatko, D.I. Yakubova; data collection and processing of the material — D.I. Yakubova, A.D. Megrabyan, T.M. Silaeva, I.M. Bogomazova; statistical processing of the material — D.I. Yakubova; writing text — D.I. Yakubova, I.V. Ignatko; editing — D.I. Yakubova, I.M. Bogomazova.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Ultrasound Obstet Gynecol. 2016. Vol. 48, N 3. P. 333–339. doi: 10.1002/uog.15884

7. Российское общество акушеров-гинекологов, Ассоциация анестезиологов-реаниматологов, Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов. Презеклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации. Минздрав РФ, 2021. Режим доступа:

https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/637_1.

Дата обращения: 01.11.2022.

8. Aviram A., Sherman C., Kingdom J., et al. Defining early vs late fetal growth restriction by placental pathology // *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019. Vol. 98, N 3. P. 365–373.

doi: 10.1111/aogs.13499

9. Дубоссарская З.М., Дука Ю.М. Опыт ведения беременности при сенсibilизации к хорионическому гонадотропину человека // *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016. Т. 3. С. 18–23. doi: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.018-023

10. Kemppinen L., Mattila M., Ekholm E., et al. Gestational iron deficiency anemia is associated with preterm birth, fetal growth restriction, and postpartum infections // *J Perinat Med*. 2020. Vol. 49, N 4. P. 431–438. doi: 10.1515/jpm-2020-0379

3. Gallego EM, Pujol AT, Bartra AJC, Roig MDG. Fetal Growth Restriction. In: Ahmed RG, Ahmet U, editors. *Growth Disorders and Acromegaly*. Open access peer-reviewed chapter. 2020. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/70711>

4. Volochaeva MV, Baev OR. Current views on the pathogenesis of fetal growth restriction. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;8:13–17. (In Russ). doi: 10.18565/aig.2021.8.13-17

5. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Nedostatochnyi rost ploda, trebuyushchii predostavleniya meditsinskoi pomoshchi materi (zaderzhka rosta ploda). Clinical recommendations. Ministry of Health of the Russian Federation; 2022. Available from: 2022 КР МЗ РФ Недостаточный рост плода (ЗРП).pdf. (In Russ).
6. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):333–339. doi: 10.1002/uog.15884
7. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Association of Anesthesiologists and Resuscitators, Obstetrical Anesthesiologists and Intensivist Association. Preeklampsiya. Eklampsiya. Oteki, proteinuriya i gipertenzivnye rasstroistva vo vremya beremennosti, v rodakh i poslerodovom periode. Clinical recommendations. Ministry

- of Health of the Russian Federation; 2021. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/637_1. (In Russ).
8. Aviram A, Sherman C, Kingdom J, et al. Defining early vs late fetal growth restriction by placental pathology. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(3):365–373. doi: 10.1111/aogs.13499
9. Dubossarskaya ZM, Duka YM. Role of gene polymorphisms in genesis of gestational complications at pregnant women with obesity. *Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2016;3:18–23. (In Russ). doi: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.018-023
10. Kemppinen L, Mattila M, Ekholm E, et al. Gestational iron deficiency anemia is associated with preterm birth, fetal growth restriction, and postpartum infections. *J Perinat Med.* 2020;49(4):431–438. doi: 10.1515/jpm-2020-0379

ОБ АВТОРАХ

* **Якубова Диана Ифраимовна**, аспирантка;
адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7561-0706>;
eLibrary SPIN: 4541-8640;
e-mail: diana_28_03_94@mail.ru

Игнатко Ирина Владимировна, д-р мед. наук, профессор,
чл.-корреспондент РАН, зав. кафедрой;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9945-3848>;
eLibrary SPIN: 8073-1817;
e-mail: ignatko_i_v@staff.sechenov.ru

Меграбян Арен Дереникович, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8542-7630>;
e-mail: arentek@mail.ru

Силаева Татьяна Михайловна, ассистент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3330-6367>;
eLibrary SPIN: 9414-1218;
e-mail: Tatyana.s1laeva@yandex.ru

Богомазова Ирина Михайловна, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1156-7726>;
eLibrary SPIN: 9414-1218;
e-mail: bogomazova_i_m@staff.sechenov.ru

AUTHORS INFO

* **Diana I. Yakubova**, post-graduate student;
address: 119991, 8 Trubetskaya str., build. 2, Moscow,
Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7561-0706>;
eLibrary SPIN: 4541-8640; e-mail: diana_28_03_94@mail.ru

Irina V. Ignatko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Corresponding member of the Russian Academy of Sciences,
Head of the the Department;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9945-3848>;
eLibrary SPIN: 8073-1817; e-mail: ignatko_i_v@staff.sechenov.ru

Aren D. Megrabyan, post-graduate student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8542-7630>;
e-mail: arentek@mail.ru

Tatyana M. Silaeva, Assistant Lecturer;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3330-6367>;
eLibrary SPIN: 9414-1218;
e-mail: Tatyana.s1laeva@yandex.ru

Irina M. Bogomazova, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1156-7726>;
eLibrary SPIN: 9414-1218;
e-mail: bogomazova_i_m@staff.sechenov.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author