

УДК 618.33-06:612.647-06: 616.155.25-097

ДЕМИНА Т.Н., ФИРСОВА Н.А., ДЖЕЛОМАНОВА С.А.
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
Донецкий республиканский центр охраны материнства и детства

СИНДРОМ ЗАДЕРЖКИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА У БЕРЕМЕННЫХ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

РЕФЕРАТ. Цель: провести сравнительный анализ уровня антител к фосфолипидам (кардиолипиновым антителам класса IgG и IgM, фосфолипидам IgG и IgM, β_2 ГП1 IgG и IgM) и концентрации провоспалительного цитокина ФНО- α , их корреляционную взаимосвязь со степенью тяжести СЗРП и исходом беременности.

Материал и методы. Обследовано 285 беременных с СЗРП, у 103 (36,1%) женщин выявлено повышение антител к β_2 ГП1, к различным фосфолипидам и увеличение уровня ФНО- α (I группа) по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью и соматически здоровых (II группа, n=27).

Результаты. Выявлено статистически значимое повышение всех классов антифосфолипидных антител и ФНО- α у беременных с СЗРП по мере увеличения срока гестации по сравнению с группой контроля. Также выявлена статистически значимая прямая корреляционная зависимость между степенью тяжести СЗРП и уровнем антител к β_2 ГП1 IgG ($r=0,61$; $p<0,01$), СЗРП и ФНО- α ($r=0,41$; $p<0,01$).

Выводы. Полученные данные дают возможность предположить, что наряду с аутоиммунным процессом параллельно развивался воспалительный процесс с повреждением эндотелия микрососудистого русла плаценты, нарушением маточно-плацентарно-плодового кровотока, с последующим развитием СЗРП различной степени тяжести и хронической гипоксией плода.

Ключевые слова: беременность, антифосфолипидные антитела, синдром задержки внутриутробного развития плода, гестационные осложнения

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 частоты СЗРП [1, 3, 5, 12].

Уровень перинатальной смертности при СЗРП в 3-3,5 раза выше общей перинатальной смертности и составляет только в раннем перинатальном периоде 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 (АФЛА) в патогенезе СЗРП [2, 3, 4, 9, 10].

В мировой литературе последних лет [1, 4, 6, 7, 11] АФС рассматривается как «тромбофилическая» причина синдрома потери плода различного срока гестации, преэклампсии, СЗРП и других акушерских осложнений. В связи с вышеизложенным, актуальным является диагно-

стика наличия АФЛА у беременных с СЗРП изучение зависимости между уровнем антител и степенью тяжести СЗРП, а также определение одного из провоспалительных цитокинов (ФНО- α) и корреляционных связей между ним, уровнем АФЛА и тяжестью задержки внутриутробного развития плода.

Цель исследования: провести сравнительный анализ уровня антител к фосфолипидам, повышенного содержания провоспалительного цитокина ФНО- α , их корреляционную связь со степенью тяжести СЗРП и исходом беременности.

Материал и методы

Проведено обследование 285 беременных с СЗРП на наличие антител к β_2 ГП1 как наиболее специфического маркера аутоиммунного процесса АФС в сроках беременности 23-36 недель беременности в возрасте от 18 до 42 лет. Из них у 103 (36,1%) женщин был выявлен положительный результат на наличие антител к β_2 ГП1 (I группа). В дальнейшем беременные I группы были обследованы на наличие широкого спектра антифосфолипидных антител и антител к кардиолипину, антител к фосфолипидам класса IgG и IgM, наличие волчаночного антикоагулянта

(ВА). Контрольную группу (n=27) составили беременные аналогичного возраста и срока гестации (II группа), которые были обследованы так же, как беременные I группы, уровень аутоиммунных антител у них был в пределах нормальных значений, и беременность протекала без осложнений.

Беременным обеих групп проводились 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, которые проводятся всем женщинам, стоящим на диспансерном учете по беременности.

Наличие и степень тяжести СЗРП диагностировали на основании ультразвукового исследования (УЗИ). Адаптационные возможности плода оценивали по данным маточно-плацентарно-плодового кровотока методом УЗИ, проводили КТГ плода с 30 недель гестации каждые 2 недели.

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 фосфолипидам и β_2 ГПЗ с помощью тест-систем «Biotech Inc» (США). Результаты исследования обработаны с помощью стандартных методов вариационной статистики: критерий Стьюдента, непараметрический критерий углового преобразования Фишера, корреляционный анализ.

Результаты и 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]. 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 (АКЛИА IgM и АКЛИА IgG), антифосфолипидные антитела (АФЛИА IgM и АФЛИА 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_2 ГПЗ, имеющий высокую специфичность для диагностики антифосфолипидного синдрома (АФС) [9, 11]. Обследование на наличие антител, согласно международным стандартам, повторяли через 8 недель. Наличие хотя бы одного положительного теста в совокупности с клиническим признаком давало основание для установления диагноза «антифосфолипидный синдром».

Синтез именно β_2 ГПЗ-зависимых антител к фосфолипидам ассоциируется с развитием тромботических нарушений. В связи с этим в нашей работе в качестве скринингового тестирования по выявлению аутоиммунного процесса у женщин с СЗРП было определено антител к β_2 ГПЗ.

Из 285 женщин с СЗРП у 103 (36,1%) беременных был выявлен положительный результат на наличие антител к β_2 ГПЗ (рис. 1). В качестве сравнения использовали нормативные показатели, которые получены при обследовании соматически и гинекологически здоровых беременных женщин с физиологической беременностью.

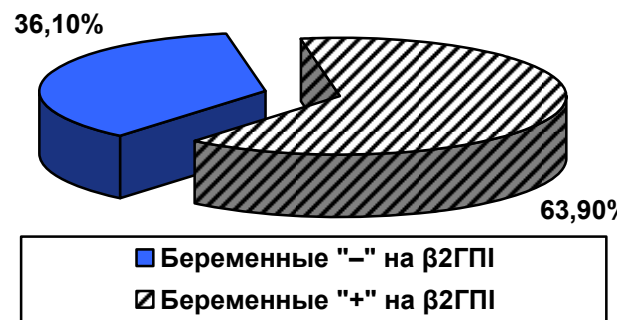


Рис. 1. Частота выявления положительного теста антител к β_2 ГПЗ у женщин с СЗРП

Частота выявления ВА, АКЛИА и АФЛИА у беременных с СЗРП была следующей (рис.2): 45 (43,7%) из 103 пациенток были позитивны по ВА; IgG АКЛИА оказывались у 69 (67,0%) беременности, IgM АКЛИА – в 37 (35,9%) женщин, IgG АФЛИА – в 101 (98,1%) и IgM АФЛИА – в 53 (51,5%) беременных. Среди беременных контрольной группы лишь в 1 (3,7%) случае был выявлен позитивный тест на АФЛИА класса IgM и IgG.

Наиболее стандартизированными и распространенными тестами являются определения ВА и АКЛИА. В целом ВА имеют высшую специфичность для диагностики аутоиммунного состояния, связанного с повышенной выработкой АФЛИА. Однако, определение ВА на фоне применения антиагрегантной и антикоагулянтной терапии может быть не достоверно. С развитием клинических проявлений лучше всего коррелируют антитела класса IgG (чем IgM и

IgA), которые указывают на хронический характер процесса. В нашем исследовании частота встречаемости АКЛА класса IgG была зарегистрирована в 67,0% тогда, как частота АФЛА IgG – у 98,1% случаев. В то же время, антикардиолипидный тест имеет сравнительно низкую специфичность, поскольку кардиолипид является компонентом лишь мембран внутриклеточных органелл, содержится в большом количестве в плазме здоровых людей, заблокированный в ней другими компонентами, бывают позитивными при разной патологии и могут быть как β_2 ГП3-зависимыми, так и β_2 ГП3-независимыми [9, 10, 12]. В связи с полученными результатами можно допустить, что наиболее специфическими иммунологическими маркерами при СЗРП аутоиммунного генеза являются АФЛА класса IgG, поэтому в дальнейшем мы изучали уровни антител к комплексу фосфолипидов и связанный с этими фосфолипидами белок – β_2 ГП3 класса IgG и IgM.

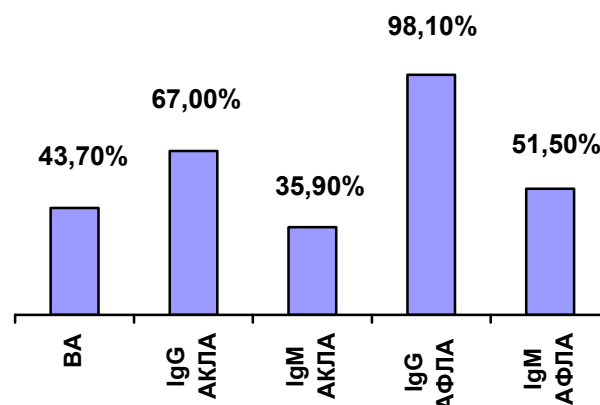


Рис. 2. Частота выявления иммунологических маркеров у беременных с СЗРП и "+" тестом на антитела к β_2 ГП3

Количественный анализ иммунологических маркеров представлен в табл. 1.

Таблица 1. Уровни показателей АФЛА и антител к β_2 ГП3 обследованных пациенток ($M \pm m$)

| Показатель | Срок гестации | Беременные с СЗРП, n=103 | Здоровые беременные, n=27 |
|---|---------------|--------------------------|---------------------------|
| АФЛА класса IgG (Ед/мл) | 24-27 | 21,8±1,1* | 1,8±0,5 |
| | 28-36 | 22,2±1,2* | 1,9±0,6 |
| АФЛА класса Ig M (Ед/мл) | 24-27 | 12,5±0,9* | 6,2±0,6 |
| | 28-36 | 13,6±0,8* | 1,2±0,4 |
| Антитела к β_2 ГП3 класса IgG (Ед/мл) | 24-27 | 12,6±1,1* | 1,7±0,4 |
| | 28-36 | 12,9±1,1* | 1,7±0,5 |
| Антитела к β_2 ГП3 класса IgM (Ед/мл) | 24-27 | 8,8±0,7* | 1,1±0,3 |
| | 28-36 | 10,4±0,6* | 1,4±0,5 |

Примечание. * – разница достоверна в сравнении с контролем, $p < 0,05$.

Из приведенных данных видно, что при физиологической беременности наблюдалась незначительная активация продукции IgM антител к комплексу фосфолипидов во II триместре, которые снижались в III триместре и оставались 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.

Повышения продукции IgG антител как к фосфолипидам, так и к β_2 ГП3 не наблюдалось.

Для беременных с СЗРП во II триместре характерно повышение уровня АФЛА класса

IgM в 1,8 раз, уровень антител к β_2 ГП3 класса IgM был в пределах нормативных показателей.

В III триместре уровень IgM антител к комплексу фосфолипидов увеличился на 16,1% в сравнении со II триместром и в 11,3 раз по сравнению с показателями контрольной группы. Уровень антител к β_2 ГП3 класса IgM был увеличен в 7,4 раз относительно показателей при физиологической беременности.

Для беременных с СЗРП также характерно значительное повышение уровней АФЛА и антител к β_2 ГП3 класса IgG во II триместре ($p < 0,05$) с тенденцией к увеличению показателей в III триместре. Так, средний уровень АФЛА IgG во II триместре был повышен в 12,1 раз; антитела к β_2 ГП3 IgG – в 7,4 раз. В III триместре средний уровень АФЛА IgG был в 11,7 раз выше в сравнении со средним уровнем аналогичных пока-

зателей контрольной группы, а средний уровень антител к β_2 ГПІІ класса IgG – в 7,6 раз превышал таковой у беременных с физиологичной 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 клиничко-лабораторные данные, полученные нами ранее о наличии бактериальной и вирусной инфекции у 78 (75,7%) обследованных пациенток с СЗРП, мы исследовали содержание в крови одного из представителей медиаторов иммунного ответа, провоспалительного цитокина – фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) (табл. 4.2).

Из приведенных данных видно, что концентрация ФНО- α у беременных с СЗРП в 32,5 раз превышала такую у беременных с физиологичной беременностью в II триместре и в 38,0 раз – в III триместре. Известно, что цитокины способны вмешиваться не только в иммунный ответ, но и влиять на систему гемостаза, реализовывая свое действие через клетки-мишени [10, 12].

Таблица 2. Средние уровни ФНО- α у обследованных пациенток (M \pm m)

| Показатель | Срок гестации, нед. | Беременные с СЗРП, n=103 | Здоровые беременные, n=27 |
|-----------------------|---------------------|--------------------------|---------------------------|
| ФНО- α (пг/мл) | 24-27 | 39,1 \pm 2,9* | 1,2 \pm 0,6 |
| | 28-36 | 41,9 \pm 3,3* | 1,1 \pm 0,5 |

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

Повышение концентрации ФНО- α в системе мать-плод во многом способствовало нарушению коагуляционного гемостаза в маточно-плацентарном бассейне, что приводило к развитию фетоплацентарной недостаточности 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 фосфолипидов IgM был повышен в 1,9 раз, АФЛА IgG – в 1,6 раз; антител к β_2 ГПІІ класса IgM – в 2,1, класса IgG – в 2,5, ФНО- α – в 1,8 раза в сравнении с данными, полученными у женщин, беременность которых закончилась рождением детей (табл. 3).

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 |
|---|---|--|
| АФЛА класса IgG (Ед/мл) | 21,4 \pm 1,3* | 34,2 \pm 3,6 |
| АФЛА класса Ig M (Ед/мл) | 11,4 \pm 0,8* | 21,6 \pm 2,4 |
| Антитела к β_2 ГПІІ класса IgG, (Ед/мл) | 12,4 \pm 1,1* | 31,1 \pm 5,1 |
| Антитела к β_2 ГПІІ класса IgM (Ед/мл) | 7,2 \pm 0,6* | 15,1 \pm 3,0 |
| ФНО- α (пг/мл) | 34,2 \pm 2,7* | 61,5 \pm 11,7 |

Примечание. * – разница достоверна между группами в зависимости от исхода беременности, p<0,05

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_2 ГПІІ, а также ФНО- α имели определенную зависимость от степени тяжести СЗРП. Статистически значимое увеличение

уровня антител класса IgG β_2 ГПІІ выявляли в зависимости от степени задержки развития плода (табл. 4). Отмечалось также достоверное повышение (p<0,05) концентрации антител класса IgG к комплексу фосфолипидов и ФНО- α у женщин со II и III степенями тяжести СЗРП. Кроме указанного выше, при III степени наблюдались наиболее высокие уровни (p<0,05) антител класса IgM к комплексу фосфолипидов.

Таблица 4. Средние уровни АФЛА, антител к β 2ГП1 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) |
| АФЛА класса IgG (Ед/мл) | 18,0 \pm 1,6* ** | 25,5 \pm 1,9*** | 32,3 \pm 3,8 |
| АФЛА класса Ig M (Ед/мл) | 10,4 \pm 1,3** | 13,7 \pm 1,3*** | 20,3 \pm 2,4 |
| Антитела к β 2ГП1 класса IgG, (Ед/мл) | 11,0 \pm 1,8* ** | 15,4 \pm 1,5*** | 31,2 \pm 5,2 |
| Антитела к β 2ГП1 класса IgM (Ед/мл) | 7,5 \pm 0,9** | 9,6 \pm 1,2 | 13,7 \pm 3,0 |
| ФНО- α (пг/мл) | 29,2 \pm 3,6* ** | 55,9 \pm 5,5*** | 62,7 \pm 12,6 |

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

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

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

Наиболее выраженные ($p < 0,001$) корреляции определены между показателями АФЛА

разных специфичностей и уровнем антител к β 2ГП1. Зависимость между титром АФЛА к комплексу 3-х типов фосфолипидных антигенов указывало на аутоиммунный процесс, осложнением которого оказался СЗРП. Важно отметить наличие прямой корреляционной связи между титрами исследуемых антител и ФНО- α , а также между степенью СЗРП и показателями аутоиммунного и воспалительного процессов.

Таблица 5. Показатели корреляционных связей между уровнями маркеров аутоиммунного процесса и ФНО- α у беременных с СЗРП

| Показатель | АФЛА | | Антитела к β 2ГП1 | | ФНО- α |
|-----------------------------|----------------|----------------|-------------------------|----------------|----------------|
| | IgM | IgG | IgM | IgG | |
| АФЛА IgM | | | | | |
| АФЛА IgG | $r=0,58^{***}$ | | | | |
| Антитела к β 2ГП1 IgM | $r=0,71^{***}$ | $r=0,46^{***}$ | | | |
| Антитела к β 2ГП1 IgG | $r=0,53^{***}$ | $r=0,56^{***}$ | $r=0,49^{***}$ | | |
| ФНО- α | $r=0,28^{**}$ | $r=0,44^{***}$ | $r=0,19$ | $r=0,49^{***}$ | |
| СЗРП | $r=0,31^{**}$ | $r=0,39^{***}$ | $r=0,16$ | $r=0,61^{***}$ | $r=0,41^{***}$ |

Примечания: 1. * – $p < 0,05$;
 2. ** – $p < 0,01$;
 3. *** $p < 0,001$

Причем, антитела класса IgG к комплексу фосфолипидов, β 2ГП1 имели более выраженную корреляцию с ФНО- α ($r=0,44$ и $r=0,49$ соответственно, $p < 0,001$), чем антитела класса IgM указанных выше специфичностей ($r=0,28$, $p < 0,01$ и $r=0,23$, $p < 0,05$ соответственно). Такая же зависимость была выявлена между степенью тяжести СЗРП с антителами к β 2ГП1 класса IgG и ФНО- α ($r=0,61$ 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%) регистрации аутоиммунного процесса у беременных с СЗРП. Изучение уровней иммунологических маркеров и концентраций ФНО- α 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- α , а также определять интенсивность и эффективность проводимых лечебно-профилактических мероприятий.

Список литературы

1. Алехнович Л.И., Степанова Ю.И. Клинико-лабораторные аспекты антифосфолипидного синдрома // *ARS MEDICA*. 2010. № 4 (24). С. 23-27.
2. Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П. Тромбофилии и беременность // *Здоровье Украины*. 2011. № 9/10 (50). С. 30-34.
3. Кирющенко П.А. Физиология системы гемостаза и ее особенности при неосложненной беременности // *Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии*. 2010. № 4. С. 16-20.
4. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Антифосфолипидный синдром. М. 2010. 32 с.
5. Иммуноцитотерапия в предгравидарной подготовке женщин с невынашиванием беременности ранних сроков и антифосфолипидным синдромом / Л.В. Посисеева [и др.] // *Акушерство и гинекология*. 2010. № 3. С. 21-24.
6. Mortality in the Catastrophic Antiphospholipid Syndrome / S. Bucciarelli [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. 2006. Vol. 54. P. 2568-2576.
7. The association between circulating antibodies against domain I of beta2-glycoprotein I and thrombosis: an international multicenter study / B. de Laat [et al.] // *J Thromb. Haemost.* 2009. 7. P. 1767-1773.
8. Prevalence of anticardiolipin antibody in Bangladeshi patients with recurrent pregnancy loss / Giasuddin A.S.M., Mazhar I., Mulibul Hag A.M. // *Bangladesh Med. Res. Counc. Bull.* 2010. 36. P. 10-13.
9. Howard J.A., Carp M.B. Aspirin in recurrent miscarriage: is there an indication? // *IMAJ*. 2014. 11. P. 178-182.
10. Screening for thrombophilia and antithrombotic prophylaxis in pregnancy: guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thrombosis Research [serial online]* / Lussana F. [et al.]. November 2009. № 124 (5). P. 19-25.
11. Soh M.C., Nelson-Piercy C. Antiphospholipid syndrome in pregnancy // *Expert review of Obstetric & Gynecology*. 2010 (Nov.). Vol. 5, №6. P. 741-761.
12. Haemostatic reference intervals in pregnancy / Szecsi P.B. [et al.] // *Thrombosis And Haemostasis*. 2010 (Mar 31). Vol. 103 (4). P. 718-727.

14.02.2016

DEMINA T.N., FIRSOVA N.A. DZHELOMANOVA S.A.
Donetsk National Medical University named after M. Gorky
Donetsk Republican Center of Maternal and Child Health

RETARDATION SYNDROME FETUS DEVELOPMENT IN PREGNANT WOMEN WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

SUMMARY. Objective: To conduct a comparative analysis of the level of antibodies to phospholipids (cardiolipin IgG antibodies and IgM, IgG phospholipids, and IgM, β 2GPI IgG and IgM) and the concentration of pro-inflammatory cytokine TNF- α , their correlations with the severity of IUGR and pregnancy outcome.

Material and methods. A total of 285 pregnant women with FGR, in 103 (36.1%) women showed an increase of antibodies to β 2GPI, various phospholipids and increased levels of TNF- α (I group) compared to women with normal pregnancy and normal somatic (II group, n = 27).

Results. A statistically significant increase in all classes of antiphospholipid antibodies and TNF- α in pregnant women with FGR with increasing gestational age compared with the control group. Also showed a statistically significant direct correlation between the severity of IUGR and the level of antibodies to β 2GP I and IgG (r = 0,61; p < 0,01), FGR, and TNF- α (r = 0,41; p < 0,01).

Conclusions. The findings suggest the possibility that in addition to an autoimmune process in parallel developed inflammation with damage of microvascular endothelial placenta violation utero-placental-fetal blood flow, with subsequent development of FGR of varying severity and chronic fetal hypoxia.

Keywords: pregnancy, antiphospholipid antibody syndrome, delayed fetal development, gestational complications.