

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИТЕЛ К β 2-ГЛИКОПРОТЕИНУ-I И ДОМЕНУ I У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

© 2019 г. И. В. Менжинская*, Л. В. Ванько

*E-mail: i_menzinskaya@oparina4.ru

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова» Минздрава РФ, Москва, Россия

Поступила: 27.02.2019. Принята: 14.03.2019

Антитела к β 2-ГП-I являются независимым фактором риска привычного невынашивания беременности (ПНБ). Показано хорошее совпадение между результатами ИФА и хемилюминесцентного иммуноанализа при определении средних и высоких концентраций антител к β 2-ГП-I. Антитела к домену I часто выявлялись у пациенток, серопозитивных на антитела к β 2-ГП-I. Обнаружение антител к домену I имеет важное клиническое значение для стратификации пациенток по риску тромбоза и акушерских осложнений.

Ключевые слова: антитела к β 2-гликопротеину-I и домену I, привычное невынашивание беременности, хемилюминесцентный иммуноанализ

DOI: 10.31857/S102872210006911-7

Адрес: 117997 Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова» Минздрава РФ, лаборатория клинической иммунологии. Менжинская Ирина Владимировна.
Тел./факс: +7 (495) 438 11 83, 8915 345 06 59 (моб.).

E-mail: i_menzinskaya@oparina4.ru

Авторы:

Менжинская И. В., к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова» Минздрава РФ, Москва, Россия;

Ванько Л. В., д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова» Минздрава РФ, Москва, Россия.

Антитела (IgM, IgG) к β 2-гликопротеину-I (β 2-ГП-I) относятся к классификационным лабораторным критериям антифосфолипидного синдрома (АФС) наряду с антителами к кардиолипину (КЛ) и волчаночным антикоагулянтам (ВА). β 2-гликопротеин-I – белок плазмы крови, обладающий антикоагулянтной активностью, – является главной мишенью антифосфолипидных антител (аФЛ), тогда как антитела к β 2-ГП-I играют центральную роль в патогенезе АФС [1].

Антитела к β 2-ГП-I являются независимым фактором риска привычного невынашивания беременности (ПНБ) на ранних сроках [2]. Наличие антител к β 2-ГП-I ассоциируется с низкой частотой живорождения, высокой частотой преэклампсии, задержки внутриутробного роста плода и мертворождения [3]. Хотя антитела к β 2-ГП-I могут связываться с каждым из пяти доменов β 2-ГП-I, иммунодоминантный эпитоп локализуется в домене I и является зависимым от конформации молекулы β 2-ГП-I. Антитела к домену I β 2-ГП-I ассоциируются с тромбозом и осложнениями беременности в большей степени, чем антитела к β 2-ГП-I, и часто выявляются при положительном ВА или тройной позитивности на лабораторные критерии АФС [4]. Диагностика АФС проводится с использованием твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) в соответствии с рекомендациями Международного общества по изучению тромбоза и гемостаза. Кроме того, для определения антител к КЛ, к β 2-ГП-I и домену I предлагается автоматизированный хемилюминесцентный иммуноанализ (ХЛИА) [4].

Цель настоящего исследования: сравнение результатов определения антител к β 2-ГП-I ме-

тодами ИФА и ХЛИА и определение частоты выявления антител к домену I у женщин с ПНБ, серопозитивных на антитела к $\beta 2$ -ГП-I.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методы исследования включали определение антител (IgM, IgG) к $\beta 2$ -ГП-I с использованием иммуноферментных наборов фирмы ORGENTEC Diagnostika GmbH (Германия) и наборов HemosIL AcuStar (Instrumentation Laboratory, США) для ХЛИА. Определение IgG антител к домену I $\beta 2$ -ГП-I проводили с применением хемилюминесцентного анализатора Acustar (Instrumentation Laboratory) и наборов QUANTA Flash фирмы INOVA Diagnostics, Inc. (США). В исследование были включены женщины с ПНБ и повышенным уровнем антител (IgM, IgG) к $\beta 2$ -ГП-I по данным ИФА (n=30).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При исследовании сывороток крови женщин с ПНБ с помощью ИФА IgM антитела к $\beta 2$ -ГП-I были выявлены в 15 (50%) образцах, IgG – в 22 (73,3%) образцах. При исследовании этих же сывороток с помощью ХЛИА IgM антитела к $\beta 2$ -ГП-I были обнаружены в 9 (30%) образцах, IgG антитела – в 22 (73,3%) образцах. В среднем и высоком диапазоне концентраций результаты анализов совпадали в 92% случаев, однако наблюдались несовпадения результатов при низких уровнях антител: при уровне IgM $5,8 \pm 4,3$ Ед/мл, IgG $9,2 \pm 7,3$ Ед/мл по данным ИФА. Медианный уровень антител к $\beta 2$ -ГП-I у женщин с ПНБ по данным ИФА составлял: IgM – 7,9 (1,4–109,0) (95% CI (2,3–13,3)) Ед/мл, IgG – 13,2 (1,8–124,9) (95% CI (8,6–35,6)) Ед/мл. По данным ХЛИА медианный уровень антител к $\beta 2$ -ГП-I у женщин составлял: IgM – 3,3 (1,1–462,8) (95% CI (2,3–13,3)) Ед/мл, IgG – 94,4 (6,1–122000) (95% CI 23,1–1103,8)) Ед/мл. Между уровнями антител к $\beta 2$ -ГП-I класса IgM, полученными при определении с помощью ИФА и ХЛИА, наблюдалась сильная прямая корреляционная связь с $r=0,737$ (0,513–0,867) ($p<0,0001$), тогда как между уровнями IgG антител к $\beta 2$ -ГП-I отмечалась прямая корреляционная связь средней силы с $r=0,66$ (0,393–0,824) ($p<0,0001$). IgG антитела к домену I $\beta 2$ -ГП-I были обнаружены у 13 (43,3%) женщин с ПНБ, серопозитивных на антитела к $\beta 2$ -ГП-I по данным ИФА. Медианный уровень IgG антител к домену I составлял 9,85 (3,7–7664,3) (95% CI

(3,74–51,7)) хемилюминесцентных единиц (СУ). Между уровнями IgG антител к $\beta 2$ -ГП-I и домену I при определении с помощью ХЛИА была выявлена сильная прямая корреляционная связь с $r=0,923$ (0,843–0,963) ($p<0,0001$), при этом у женщин, положительных на антитела к домену I, медианный уровень антител к $\beta 2$ -ГП-I составлял 1527 (567,5–122000) Ед/мл. Тогда как между уровнями IgG антител к $\beta 2$ -ГП-I в ИФА и к домену I наблюдалась прямая корреляционная связь средней силы с $r=0,646$ (0,372–0,816) ($p=0,0001$). При обнаружении антител к домену I средний уровень IgG антител к $\beta 2$ -ГП-I по данным ИФА составлял $48,6 \pm 34,8$ Ед/мл. По данным ROC-анализа, при уровне IgG антител к $\beta 2$ -ГП-I выше 17,6 Ед/мл (OR41,3; 95% CI (5,01–339,82); $p=0,0005$) по данным ИФА или выше 501,3 Ед/мл (OR945; 95% CI (17,6–50764,9); $p=0,0007$) по данным ХЛИА имеется высокая вероятность наличия IgG антител к домену I. Следует отметить, что автоматизированный ХЛИА характеризуется простотой, экспрессностью, высокой чувствительностью, специфичностью и широким линейным диапазоном. Несовпадения результатов ИФА и ХЛИА при низком содержании антител к $\beta 2$ -ГП-I могут быть следствием разной чувствительности и специфичности анализов, что обусловлено различиями способов очистки и иммобилизации $\beta 2$ -ГП-I, свойств иммунореагентов и используемых стандартов. Таким образом, при исследовании сывороток крови пациенток с ПНБ на антитела (IgM, IgG) к $\beta 2$ -ГП-I с помощью методов ИФА и ХЛИА наблюдалось хорошее совпадение результатов двух анализов при определении антител в среднем и высоком диапазоне концентраций. Высокая частота выявления антител к домену I у женщин с ПНБ, серопозитивных на антитела к $\beta 2$ -ГП-I, в совокупности с высокой вероятностью наличия антител к домену I при среднем и высоком уровне антител к $\beta 2$ -ГП-I имеют важное клиническое значение для стратификации пациенток с ПНБ по риску тромбоза и акушерских осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Willis R., Pierangeli S. S. Anti- $\beta 2$ -glycoprotein I antibodies. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2013, 1285, 44–58.
2. Менжинская И. В., Кащенко М. М., Ионанидзе Т. Б., Ванько Л. В., Сухих Г. Т. Спектр антифосфолипидных антител у женщин с привычным невынашиванием беременности и их диагностическое значение. Иммунология. 2016, 37(1), 4–9. [Menzhinskaya I. V., Kashentseva M. M., Ionanidze T. B., Van'ko L. V., Sukhikh G. T. Spectrum of

- antiphospholipid antibodies in women with recurrent pregnancy loss and their diagnostic value. *Immunologia/Immunology*. 2016, 37(1), 4–9. (in Russian)].
3. Saccone G., Berghella V., Maruotti G. M., Ghi T., Rizzo G., Simonazzi G., Rizzo N., Facchinetti F., Dall'Asta A., Visentin S., Sarno L., Xodov S., Bernabini D., Monari F., Roman A., Chigoziem Eke A., Hoxha A., Ruffatti A., Schuit E., Martinelli P. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the pregnant study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017, 216, 525.e1–525.e12.
 4. De Craemer A. S., Musial J., Devreese K. M. Role of anti-domain 1- β 2 glycoprotein I antibodies in the diagnosis and risk stratification of antiphospholipid syndrome. *J. Thromb. Haemost.* 2016, 14(9), 1779–1787.

STUDY OF ANTIBODIES TO β 2-GLYCOPROTEIN-I AND DOMAIN I IN WOMEN WITH RECURRENT PREGNANCY LOSS

© 2019 I. V. Menzhinskaya*, L. V. Van'ko

*E-mail: i_menzinskaya@oparina4.ru

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology
named after Academician V. I. Kulakov of the Ministry of Healthcare of Russian Federation,
Moscow, Russia

Received: 27.02.2019. Accepted: 14.03.2019

Antibodies to β 2-GP-I are an independent risk factor for recurrent pregnancy loss (RPL). A good agreement between the results of ELISA and chemiluminescent immunoassay was shown in the determination of medium and high anti- β 2-GP-I antibody concentrations. Antibodies to domain I were often found in the patients seropositive for anti- β 2-GP-I antibodies. Detection of antibodies to domain I has important clinical significance for the stratification of patients by risk of thrombosis and obstetric complications.

Key words: antibodies to β 2-glycoprotein-I and domain I, recurrent pregnancy loss, chemiluminescent immunoassay

Authors:

Menzhinskaya I. V., ☒ PhD in Medical sciences, Senior Researcher of the Laboratory of Clinical Immunology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russia. **E-mail:** i_menzinskaya@oparina4.ru;

Van'ko L. V., Grand PhD in Medical sciences, Professor, Leading Researcher of the Laboratory of Clinical Immunology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V. I. Kulakov of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, Russia.