УДК: 618.2-07:618.3-008.6:612.017:577.1

БИОХИМИЧЕСКИЕ ИНДИКАТОРЫ МАТЕРИ КАК ПРЕДИКТОРЫ МАЛОГО РАЗМЕРА ПЛОДА ДЛЯ ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА И НЕОНАТАЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ПРОФИЛЬ

Мустафазаде Т.Ш., Наврузова Ш.И., Ганиева Ш.Ш.
Бухарский государственный медицинский институт

ХУЛОСА

Мақсад. *Гестацион ешига нисбатан кичик вазнли туғилган чақалоқларда иммунологик профилни баҳолаш ва онадаги биокимевий маркерларнинг ГЕКВЧ шаклланишидаги прогностик аҳамиятини аниқлаш.*

Материал ва усуллар. *38-40 ҳафталик якка ҳомиладорликдан туғилган 328 нафар муддатига етган янги туғилган чақалоқлар иштирокида проспектив когорт тадқиқоти ўтказилди. Пациентлар икки гуруҳга ажратилди: асосий гуруҳ (n=234) ва қиесий гуруҳ (n=94). Иммунобиокимевий тадқиқот ўтказиш учун 72 нафар янги туғилган чақалоқдан иборат мақсадли гуруҳ тузилди (42 – ГЕКВЧ билан, 30 – қиес гуруҳи). Тадқиқотда клиник, биокимевий, иммунологик ва статистик таҳлил қўлланилди.*

Олинган натижалар. *Гестацион ешига нисбатан кичик вазнли чақалоқлар онасида PAPP-A ва MoM PAPP-A даражалари сезиларли пасайгани аниқланди, бу эса плацентар дисфункциянинг эрта белгилари эканини кўрсатади. Иммунологик тадқиқот интерферон тизимидаги яққол дисбалансни кўрсатди: қон зардобида спонтан IFN-α нинг даражалари камайган, индуцирланган IFN-γ паст бўлган, бир вақтнинг ўзида унинг спонтан ишлаб чиқарилиши ошган. ГЕКВЧ бўлган болаларда TNF-α даражасининг ишончли ошиши қайд этилди, бу яллигланишни чақирувчи механизмларнинг фаоллашганлигидан далолат беради.*

Калит сўзлар: *гестацион ешга нисбатан кичик ҳажмли чақалоқ, биокимевий скрининг, PAPP-A, плацентар етишмовчилик, янги туғилган чақалоқларнинг интерферон статуси.*

SUMMARY

Objective. *To assess the immunological profile of full-term newborns with small-for-gestational-age (SGA) and to determine the prognostic significance of maternal biochemical markers in the development of SGA.*

Materials and methods. *A prospective cohort study was conducted, including 328 full-term newborns born from singleton pregnancies at 38–40 weeks of gestation. Patients were divided into two groups: the main group (n=234) and the comparison group (n=94). For immunobiochemical analysis, a targeted sub-sample of 72 newborns was formed (42 with SGA, 30 in the comparison group). Clinical, biochemical, immunological, and statistical analyses were used in the study.*

Results. *Mothers of children with SGA exhibited a significant decrease in PAPP-A levels and MoM PAPP-A, reflecting early signs of placental dysfunction. Immunological analysis revealed a pronounced imbalance in the interferon pathway, with reduced serum and spontaneous IFN-α, decreased induced IFN-γ, and a simultaneous increase in its spontaneous production. TNF-α levels in SGA newborns were significantly elevated, indicating activation of pro-inflammatory mechanisms.*

Keywords: *small-for-gestational-age, biochemical screening, PAPP-A, placental insufficiency, neonatal interferon status.*

Малый размер плода для гестационного возраста (МРПГВ) остается одной из ключевых проблем современной перинатологии, определяя повышенный риск перинатальной смертности, неонатальных осложнений, нарушений физического и нейрокогнитивного развития, а также кардиометаболических заболеваний во взрослом возрасте. По обновленным глобальным оценкам UNICEF и ВОЗ, в 2020 году около 19,8 млн новорожденных (14,7 % всех рождений) имели низкую массу тела при рождении, и значительная их часть соответствует критериям МРПГВ. При этом темпы снижения доли детей с низкой массой тела остаются недостаточными для достижения целевого показателя к 2025 году, а региональные различия, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода, сохраняются значительными [1-3].

В формировании МРПГВ значимую роль играют материнские, плацентарные и фетальные факторы.

Ряд крупных исследований показал, что женщины с низким уровнем PAPP-A имеют значительно более высокий риск рождения ребенка с МРПГВ по сравнению с популяционной нормой [6-7]. Прогностическая ценность свободной β-субъединицы хорионического гонадотропина как изолированного маркера остается ограниченной, и данный показатель рассматривается преимущественно в составе мультифакторных моделей, включающих биохимические маркеры, материнские факторы риска и УЗ-параметры [8-9].

В последние годы значительно усилился интерес к оценке неонатального иммунного профиля как от-

ражения внутриутробных нарушений. Установлено, что становление иммунной системы начинается еще в антенатальном периоде и определяется состоянием материнского организма, плацентарной функцией, воздействием гипоксических и воспалительных факторов. Исследования 2020-2025 гг. демонстрируют изменение интерферонового и цитокинового ответа у детей с SGA, ассоциированное с хронической гипоксией, плацентарной недостаточностью и более высокой частотой инфекционных осложнений [9-12].

В этой связи комплексная оценка материнских биохимических маркеров, морфологических характеристик плаценты и иммунного профиля новорожденного является важным направлением для оптимизации наблюдения детей группы повышенного риска.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить иммунологический профиль доношенных новорожденных с малыми размерами плода для гестационного возраста и определить прогностическую значимость материнских биохимических маркеров в формировании МРПГВ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено проспективное когортное исследование на базе перинатальных центров III уровня за период 2019-2024 гг. Исследование включало 328 новорожденных, рожденных от одноплодной беременности при сроке гестации 38-40 недель.

Основную группу составили 234 ребенка с клинико-антропометрическими признаками малых размеров для гестационного возраста (МРГВ), что соответствовало массе тела ниже 10-го процентиля по международным перцентильным кривым INTERGROWTH-21st. Группу сравнения - 94 новорожденных без признаков МРГВ, сопоставимых по полу и гестационному возрасту.

Для проведения расширенного иммунобиохимического исследования была сформирована целевая подвыборка из 72 новорожденных детей (42 - с МРГВ, 30 - контроль).

Критериями исключения являлись многоплодная беременность, преждевременно рожденные дети, тяжелые врожденные аномалии развития и генетические синдромы, внутриутробные инфекции, подтвержденные лабораторно, тяжелая асфиксия (Апгар ≤3 баллов на 1-й минуте).

Всем новорожденным проводилось клинико-антропометрическое обследование с измерением массы и длины тела, окружности головы и грудной клетки, оценки подкожной клетчатки, мышечного тонуса, тургора кожи, морфофункциональных особенностей, типичных для МРГВ.

Лабораторное обследование новорожденных: общий анализ крови, биохимический анализ крови, исследование цитокинового профиля и эндотелиального компонента (интерфероновый статус (сывороточный, спонтанный и индуцированный IFN-α и IFN-γ), уровень TNF-α и антител к эндотелию (HUVEC) путем иммуноферментного анализа.

У матерей анализировались данные пренатального биохимического скрининга I триместра (PAPP-A и свободная β-ХГЧ в сыворотке беременной с пересчетом в MoM).

Дополнительными источниками данных анамнеза для анализа информации являлись: «Обменная карта беременной» (ф №113-у), «История родов» (ф №96-у), «История развития новорожденного» (ф-№097-у), «Медицинская карта ребенка» (ф №112-у), «Медицинская карта стационарного больного» (ф №003-у), данные биохимических исследований.

Статистический анализ проводили с использованием пакета Microsoft Excel. Сравнительный анализ средних значений между двумя независимыми группами осуществлялся посредством t-критерия Стьюдента. В случае, если распределение отличалось от нормального, применялись критерий Манна–Уитни для независимых групп. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Интерфероновый статус у детей с МРГВ отличался снижением сывороточного и особенно спонтанного IFN-α ($p<0,01$, $r\approx-0,8$), при сохранном индуцированном ответе, а также парадоксальным сочетанием повышения спонтанного IFN-γ и снижения индуцированного IFN-γ, что указывает на напряжение базального клеточного ответа при одновременном снижении функционального резерва иммунокомпетентных клеток (рис. 1).

Выявленное повышение TNF-α (13,6±0,015 пг/мл, $p<0,05$) у новорожденных основной группы рассматривается при отсутствии значимого роста антител к эндотелию позволяет трактовать эти изменения прежде всего как отражение перинатальной гипоксии и эндотелиальной активации, а не системного аутоиммунного процесса.

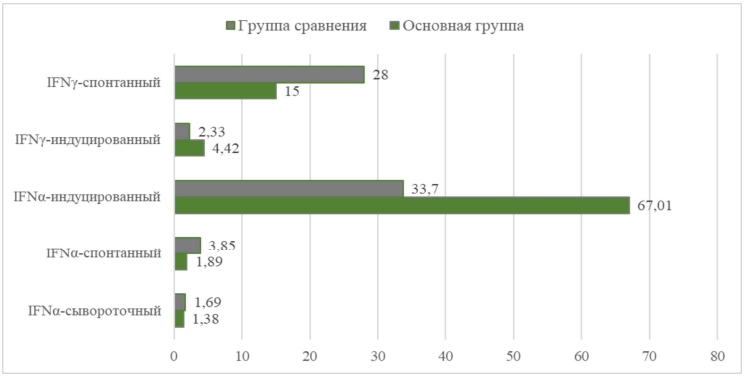
Сравнительный анализ параметров пренатального биохимического скрининга выявил статистически значимые различия между матерями новорожденных с малыми размерами плода для гестационного возраста и женщинами группы сравнения (табл. 1).

Уровень PAPP-A у матерей основной группы был достоверно ниже, чем в контрольной группе - 0,88 (0,48; 1,73), против (1,26; 1,06; 3,00), $p = 0,007$. Значения MoM PAPP-A также оказались существенно снижены у матерей детей с МРГВ - 0,61 (0,37; 0,81) против 1,05 (0,73; 1,17, $p < 0,001$).

Показатели свободной β-ХГЧ (FB_DBS и MoM FB_DBS) статистически значимо между группами не различались ($p > 0,05$) (табл.1).

Полученные различия по PAPP-A и MoM PAPP-A являются клинически значимыми и демонстрируют устойчивое снижение маркеров плацентарной активности у матерей детей с МРГВ.

Впервые продемонстрировано, что для доношенных новорожденных с МРГВ характерен специфический дисбаланс интерферонового звена врожденного иммунитета.



Интерфероновый профиль новорожденных сравниваемых групп.

Сравнительная характеристика показателей биохимических маркеров в сравниваемых группах

Показатели	Группа		p
	Основная	Сравнения	
PAPP-A, Me [IQR]	0,88 [0,48; 1,73]	1,26 [1,06; 3,00]	0,007*
MoM PAPP-F, Me [IQR]	0,61 [0,37; 0,81]	1,05 [0,73; 1,17]	< 0,001*
FB_DBS, Me [IQR]	44,75 [31,20; 52,07]	57,07 [27,50; 57,10]	0,645
MoM FB_DBS, Me [IQR]	0,81 [0,72; 1,42]	1,28 [0,63; 1,42]	0,837
возр матери, Me [IQR]	27,00 [24,00; 35,00]	29,00 [24,00; 31,50]	0,499

Доказана высокая диагностическая и прогностическая значимость снижения PAPP-A и MoM PAPP-A у матерей как ранних (I триместр) биохимических маркеров риска формирования МРГВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Низкий уровень PAPP-A и MoM PAPP-A в I триместре беременности ассоциирован с более высоким риском рождения ребенка с МРГВ и отражает ранние нарушения плацентарной инвазии и перфузии. Неонатальный дисбаланс интерферонового звена рассматриваются как взаимодополняющие предикторы формирования МРПГВ и повышенного риска неблагоприятных неонатальных исходов.

Комплексная оценка материнских биохимических маркеров (PAPP-A) и неонатального иммунного профиля позволяет формировать расширенные группы высокого риска и разрабатывать персонифицированные протоколы наблюдения и реабилитации детей с МРПГВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. FAO, IFAD, UNICEF, WFP, WHO. The State of Food Security and Nutrition in the World 2022. Statistical Annex: Prevalence of low birthweight. – Rome. – 2022.
2. Honarjoo M., et al. Role of pregnancy-associated plasma protein-A in predicting small-for-gestational-age infants and adverse outcomes // J. Res. Med. Sci. – 2021. – Vol. 26. – P. 104.
3. Jacobs M. A., et al. Placental differences between severe fetal growth restriction and constitutionally small fetuses // Placenta. – 2024. – Vol. 145. – P. 45-53.
4. Luo Y., et al. Expected impact of immunomodulatory agents during pregnancy on neonatal immune ontogeny // Pediatr. Allergy Immunol. – 2023. – Vol. 34, No. 5. – e13911.
5. Manches O., García-Mauriño S., et al. Maternal imprinting and determinants of neonates’ immune profile // Front. Immunol. – 2023. – Vol. 14. – Art. 1123456.
6. Marijnen M. C., et al. Placental lesions in small-for-gestational-age fetuses with normal and abnormal Doppler velocimetry // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2025. – Vol. 232, No. 4. – P. 512.
7. Okwaraji Y. B., Blencowe H., Lawn J. E., et al. National, regional, and global estimates of low birthweight in 2020, with trends from 2000: a systematic analysis // Lancet. – 2024. – Vol. 403, No. 10424. – P. 1234-1248.
8. Queirós A., et al. First-trimester screening and small-for-gestational-age in twin pregnancies // Arch. Gynecol. Obstet. – 2025. – Vol. 311, No. 2. – P. 389 - 398.
9. Sokou R., et al. Hemostatic profile and serum levels of interferon-γ and TNF-α in neonates with peripartum SARS-CoV-2 exposure // Int. J. Mol. Sci. – 2025. – Vol. 26, No. 3. – P. 1201.
10. Suraj T., et al. Serum IL-6, IL-10, TNF-α and IFN-γ biosignature for early prediction of severe neonatal infection // medRxiv. – 2025. – Preprint: 2025.02.12.25320841.
11. Tzanaki I., et al. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) as a first-trimester marker of placental dysfunction: updated systematic review and meta-analysis // J. Matern.- Fetal Neonatal Med. – 2025. – Vol. 38, No. 3. – P. 1-12.
12. UNICEF; World Health Organization. Low Birthweight Estimates: Levels and trends 2000-2020. – Geneva: WHO, 2023.