УДК 618.3-06-037

РОЛЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОТЕИНОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ГЕСТОЗА

В.Г. Лапина, Т.С. Качалина,

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Лапина Владлена Георгиевна *– e-mail: vladlena-lapina@mail.ru*

Обследовано 78 беременных, имеющих факторы риска по возникновению гестоза, и 42 практически здоровые женщины. Определялось содержание неоптерина и антител к катепсину G в сыворотке крови обследованных в сроки 16–18 недель гестации. Исследование продемонстрировало, что уровень данных показателей в крови беременных изменяется еще до клинических проявлений гестоза. Кроме того, в эти же сроки проведена оценка цитокинового статуса и гормонпродуцирующей функции фетоплацентарного комплекса. Выявлены корреляционные связи между вышеуказанными показателями. Полученные данные могут иметь определенную роль в прогнозировании гестоза.

Ключевые слова: беременность, гестоз, провоспалительные протеины, провоспалительные цитокины, фетоплацентарный комплекс.

78 pregnant women of risk groups with gestosis and 42 healthy women were examined. The content of neopterin and antibodies to cathepsin G in the blood serum of the examined women on the 16-18 weeks of gestation was determined. The research has shown that the level of these indicators in pregnant women's blood changes before clinical symptoms of gestosis. Moreover, the evaluation of cytokine status and the hormonopoietic function of the fetoplacental complex were made. The correlation between the indicators was determined. The results of our study may have a definite role in the prognosis of gestosis.

Key words: pregnancy, gestosis, proinflammatory proteins, proinflammatory cytokines, hormones of the fetoplacental complex.

Введение

Гестоз относится к числу наиболее серьезных осложнений беременности и родов. Частота его неуклонно растет и составляет, по данным разных авторов, от 7 до 25% от числа родов [1, 2]. У женщин, перенесших гестоз, формируется хроническая патология почек, гипертоническая болезнь, эндокринные нарушения. В настоящее время предложено большое количество методов прогнозирования гестоза, однако недостатками их являются либо низкая чувствительность и инвазивный характер, либо сложность выполнения и высокая стоимость [5, 6, 7].

В последние годы большое распространение приобрел взгляд на гестоз как на синдром системного воспалительного ответа (SIRS) [1, 8, 9], ключевыми эффекторами которого являются нейтрофилы. Очевидно, что все больший интерес приобретает поиск новых ранних прогностических критериев, связанных с провоспалительными протеинами.

Неоптерин является промежуточным продуктом в синтезе биоптерина, участвующего в активации лимфоцитов. Концентрация его в плазме крови отражает совместное действие различных цитокинов на популяцию моноцитов/макрофагов, стимулированных гамма-интерфероном [10, 11].

Физиологические функции катепсина G в организме человека до сих пор до конца не выяснены. Возможно, он участвует в деградации иммунных комплексов, активации системы комплемента или тромбообразовании. Как одна из основных протеиназ нейтрофилов, катепсин G может содействовать выходу нейтрофилов из венул и их проникновению в межсосудистые ткани или контролировать локальный кровоток в местах воспаления [12, 13].

Цели и задачи исследования: повысить эффективность прогнозирования гестоза у беременных групп риска на основании определения в крови неоптерина и антител к катепсину G.

Материалы и методы

В исследование включены 120 беременных в сроках от 16–18 недель гестации до родов: 78 пациенток, входящих в группу риска по возникновению гестоза, и 42 практически здоровые женщины.

Из известных факторов риска развития гестоза имели место следующие: сердечно-сосудистая патология – 44%; ожирение – 7%; заболевания почек – 3%; сахарный диабет – 2%, юный возраст и возраст старше 30 лет – 3%. Необходимо отметить, что у 41% женщин было сочетание нескольких факторов по развитию данной патологии беременности.

В процессе научного исследования все беременные были разделены нами на две группы:

1-я – основная группа – пациентки, у которых развился гестоз легкой или средней степени тяжести, n=68;

2-я – контрольная группа – женщины, беременность которых не осложнилась гестозом, n=52.

Средний возраст в основной группе составил 27,7±4,9 лет, что несколько выше, чем в контрольной – 25,6±3,4 года (p>0,05).

Всем пациенткам проводилось определение неоптерина (НП) и антител к катепсину G в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ELISA) в сроке 16–18 недель беременности. В те же сроки оценивался иммунный статус (фактор некроза опухоли (ФНО) и интерлейкин-6 (ИЛ-6)) с использованием ИФА анализа; состояние фетоплацентарного

комплекса (альфа-фетопротеин (АФП), трофобластический глигопротеид (ТБГ) и лактоферрин (ЛФ)) с помощью иммунохимических методов.

Статистический анализ полученных данных выполнялся с использованием пакета прикладных программ, BIOSTAT, STATISTICA 6.0, методов описательной статистики; достоверность результатов оценивали по критерию Стьюдента. Статистически значимыми признавались различия при уровне достоверности p<0,05.

Результаты и их обсуждение

Нами установлено, что в основной группе обследуемых гестоз легкой степени развился у 56 женщин, что составило 82,4%, средней степени – у 12 женщин (17,6%). Средний срок беременности, в котором возник гестоз, составил 33,9±3,7 недель.

Проведенные исследования показали, что уровень неоптерина в сыворотке крови женщин контрольной группы составил 6,20±1,44 нмоль/л. У пациенток же основной группы концентрация НП была в пределах 12,61±4,81 нмоль/л, что достоверно выше в сравнении с контрольной (p<0,0001). Увеличенное содержание данного показателя было отмечено у 78% беременных основной группы (таблица 1).

Что касается антител к катепсину G, то в основной группе этот показатель составил 1,32±0,61 Ед/мл, что достоверно ниже, чем у женщин контрольной группы – 1,71±0,37 Ед/мл (p<0,001). Концентрация антител к катепсину G оказалась пониженной у 74% беременных основной группы (таблица 1).

ТАБЛИЦА 1.

Уровни провоспалительных протеинов в сыворотке крови беременных в сроке 16–18 недель гестации

Исследуемый показатель	Основная группа, n=68	Контрольная группа, n=52
Неоптерин, нмоль/л	12,61±4,81**	6,20±1,44
Антител к катепсину G, Ед/мл	1,32±0,61*	1,71±0,37

***Примечание:** * – достоверность различия показателя между группами, p<0,001; ** – достоверность различия показателя между группами, p<0,0001.*

Корреляционный анализ исследуемых маркеров показал, что между содержанием неоптерина и уровнем антител к катепсину G наблюдается отрицательная корреляционная связь (r = -0,55, p<0,05). Важно отметить, что изменения данных показателей были отмечены в начале второго триместра беременности, еще до клинических проявлений заболевания.

Нами также изучены показатели ИЛ-6 и ФНО в сыворотке крови обследуемых в сроке 16–18 недель беременности. В ходе проведенного исследования оказалось, что уровни провоспалительных цитокинов у женщин контрольной группы не превышали нормальных значений и составили в среднем: ФНО – 3,33±0,17 пг/мл, ИЛ-6 – 18,14±8,63 пг/мл. В основной же группе наблюдалось достоверное (p<0,0001) повышение концентрации данных показателей в периферической крови по отношению к контрольной. Так, уровень ФНО был повышен у 86% беременных и составил 9,44±3,56, ИЛ-6 – у 80% пациенток и составил 62,32±22,25 (таблица 2). Вышеуказанные результаты подтверждаются данными литературы и свидетельствуют о раннем вовлечении в процесс иммунной системы.

ТАБЛИЦА 2.

Уровни провоспалительных цитокинов в сыворотке крови женщин в сроке 16–18 недель гестации

Исследуемый показатель	Основная группа, n=52	Контрольная группа, n=34
ФНО, пг/мл	9,44±3,56*	3,33±0,17
ИЛ-6, пг/мл	62,32±22,25*	18,14±8,63

***Примечание:** * – достоверность различия показателя между группами, p<0,0001.*

Что касается состояния фетоплацентарного комплекса, то анализ полученных данных показал, что у женщин с гестозом имеет место достоверное снижение (p<0,001) ТБГ в сыворотке крови до 108,67±17,04 мкг/мл по сравнению с контрольной группой в 16–18 недель беременности. Уровень же АФП, наоборот, был повышен (p<0,001) у беременных основной группы в сравнении с контрольной и составил 127,40±12,70 (таблица 3).

Особо следует отметить достоверные различия содержания ЛФ в крови обследуемых женщин. В наших исследованиях оказалось, что в сроке 16–18 недель беременности уровень данного гликопротеида в основной группе (1527,61±744,35) превышал аналогичные показатели в контрольной группе (604,57±150,46) в 2,5 раза (p<0,0001) (таблица 3).

ТАБЛИЦА 3.

Содержание ТБГ, АФП и ЛФ в крови беременных в сроке 16–18 недель гестации

Исследуемый показатель	Основная группа, n=52	Контрольная группа, n=34
ТБГ, мкг/мл	108,67±17,04*	140,0±12,50
АФП, нг/мл	127,40±12,70*	110,70±3,80
ЛФ, мкг/мл	1527,61±744,35**	604,57±150,46

***Примечание:** * – достоверность различия показателя между группами, p<0,001; ** – достоверность различия показателя между группами, p<0,0001.*

Для выявления взаимосвязей вышеперечисленных показателей у пациенток с гестозом и у женщин с неосложненной гестозом беременностью был проведен корреляционный анализ. Результаты анализа наглядно продемонстрированы в таблице 4.

ТАБЛИЦА 4.

Значимые корреляционные связи исследуемых показателей

Показатель	r
Неоптерин / антитела к катепсину G	-0,65
Неоптерин / ФНО	0,69
Неоптерин / ЛФ	0,55
Неоптерин / ТБГ	-0,41
Антитела к катепсину G / ФНО	-0,64
Антитела к катепсину G / ЛФ	-0,44
Антитела к катепсину G / ТБГ	0,43
Антитела к катепсину G / АФП	-0,28
ФНО / ЛФ	0,66
ФНО / ТБГ	-0,25

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что содержание неоптерина в сыворотке крови беременных с гестозом увеличивается прямо пропорционально снижению антител к катепсину G и повышению концентрации ФНО и ИЛ-6. Нами также установлено, что изменения

уровней ТБГ, АФП и ЛФ имеют значимые взаимосвязи с концентрацией провоспалительных протеинов и цитокинов.

Выводы

Увеличение концентрации неоптерина и снижение уровня антител к катепсину G в 16–18 недель беременности могут рассматриваться как прогностические критерии по возникновению гестоза.

Нами установлено, что при уровнях неоптерина, превышающих значение 7,80 нмоль/л, развитие гестоза прогнозируется в 78% случаев, а при уровнях антител к катепсину G ниже 1,93 Ед/мл – в 74%.

Кроме того, выявлена корреляционная связь между показателями иммунного статуса и значениями провоспалительных протеинов, что подтверждает теорию системного воспалительного ответа в патогенезе гестоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чистякова Г.Н., Газиева И.А. К вопросу о поиске иммунологических критериев развития гестоза (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2006. № 12 (2). С. 75-78.

2. Robillard P.Y. Interest in preeclampsia for researches in production. J. Reprod Immunol. 2002. № 53 (1-2). P. 279-287.

3. Левченко В.Г. Альфа2-фетопротеин при неосложненной беременности и гестозе. Бюллетень Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук. 2004. № 4. С. 15-18.

4. Сидорова И.С. Практическое применение определения титра нейроспецифических белков у беременных с гестозом. Медицинская помощь. 2006. № 4. С. 31-33.

5. Левченко В.Г., Зорина Р.М., Мальцева Н.В. Уровень лактоферрина в сыворотке крови и моче при физиологической беременности и гестозе. Бюллетень Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук. 2004. № 2. С. 180-184.

6. Киншт Д.Н. Поздний гестоз как системная воспалительная реакция. Вестник интенсивной терапии. 1999. № 2. С. 23-28.

7. Ветров В.В., Бутаев Г.К. Синдром эндогенной интоксикации при позднем гестозе (обзор литературы). Журнал акушерства и женских болезней. 2000. № 49 (3). С. 83-88.

8. Шевченко О.П., Олефиренко Г.А., Орлова О.В. Неоптерин. М.: Реафарм, 2003. С. 64.

9. Murr C., Widner B., Wirleitner B., Fuchs D. Neopterin as a Marker for Immune System Activation. Current Drug Metabolism. 2002. № 3. P. 102-106.

10. Anti-Cathepsin G ELISA (Cat.-No. ORG525) IBL Immuno-Biological Laboratories GmbH (инструкция по примененению).

11. Vasiljeva O., Reinheckel T., Peters C., Turk D., Turk V., Turk B., Emerging roles of cysteine cathepsins in disease and their potential as drug targets. Curr Pharm Des. 2007. № 13. P. 385-401.