

В.Г. Левченко, Р.М. Зорина, Н.В. Мальцева

УРОВЕНЬ ЛАКТОФЕРРИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И МОЧЕ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ГЕСТОЗЕ

Новокузнецкий институт усовершенствования врачей МЗ РФ

Проведенные исследования показали, что физиологическая беременность у женщин сопровождается повышением среднего уровня лактоферрина (ЛФ) в сыворотке крови и моче по сравнению с небеременными женщинами. Гестоз приводит к прогрессирующему снижению содержания ЛФ в сыворотке крови, так что минимальное количество ЛФ (на уровне небеременных женщин) определяется при преэклампсии и эклампсии беременности. В моче больных гестозом беременных женщин, наоборот, уровень и доля выделяемого ЛФ повышены по сравнению с физиологической беременностью.

Сделан вывод, что показатели концентрации ЛФ в сыворотке крови и моче при гестозе могут использоваться для оценки степени тяжести заболевания и эффективности консервативной терапии.

Ключевые слова: лактоферрин, беременность, гестоз

Течение физиологической беременности сопровождается усилением свободнорадикальных процессов, приводящих к перекисному окислению белков и липидов. Образующиеся при этом токсические продукты инактивируются эндогенными антиоксидантами, количество и активность которых значительно повышаются [1–3]. Недостаточность различных звеньев антиоксидантной системы, приводящая к накоплению токсинов, повреждающих ткани матери и плода, способствует развитию гестоза [5, 6]. К одному из звеньев многокомпонентной антиоксидантной системы могут относиться такие железосодержащие белки, как ферритин (Ф) и лактоферрин (ЛФ), антиоксидантные свойства которых заключаются, в частности, в их способности образовывать комплекс с каталитически активными формами металла, вызывающими перекисное окисление фосфолипидов [10]. Показано, что уровень ЛФ в плазме крови повышается при нормальной беременности [9]. При беременности, осложненной гестозом, наблюдается дисбаланс между нарастающим оксидантным напряжением и снижающейся активностью антиоксидантной системы [1]. Цель настоящей работы заключалась в оценке уровня ЛФ в сыворотке крови и моче при беременности, осложненной гестозом, в сравнении с физиологической беременностью.

Методика. Для решения поставленных задач сплошным слепым методом на базе женских консультаций и родильных домов в динамике беременности было обследовано 507 женщин – жительниц Кузбасса.

У 240 женщин беременность осложнилась гестозом, диагноз которого выставляли по совокупности клинических и лабораторных данных. Оценка степени тяжести гестоза осуществлялась по оценочной шкале Г.М. Савельевой [8]. Было обследовано 98 женщин с гестозом легкой степени тяжести (менее 7 баллов), 34 женщины – с гестозом средней степени тяжести (8–11 баллов) и 108 пациенток – с тяжелым гестозом (12 и более баллов), среди которых у 36 женщин была диагностирована преэклампсия и у 9 женщин – эклампсия.

У 196 женщин с физиологической беременностью отсутствовали клинические проявления экстрагенитальных заболеваний; беременность была одноплодная с головным предлежанием плода, без признаков гестоза, за-

вершилась самопроизвольными родами (в сроке 38–41 неделя) через естественные родовые пути.

Здоровые небеременные женщины репродуктивного возраста были обследованы во II фазе менструального цикла.

Концентрацию ЛФ определяли в сыворотке крови и моче обследуемых иммуноферментным методом с использованием набора реагентов “Лакто-феррин-стрипт”, разработанного ЦНИЛ Новокузнецкого ГИДУВа совместно с ЗАО “Вектор-Бест” (Новосибирск). Фотометрию проводили на MICROPLATE READER 3550-UV (“Bio-Rad”, США). Обработку полученных данных осуществляли с помощью программы “Microplate Manager” (“Bio-Rad”, США). Статистический анализ проводили с использованием программы “Instat 2” (“Sigma”, США). Стандартная обработка включала подсчет средних арифметических величин и их ошибок (SEM), номинальных 95% доверительных интервалов (ДИ). Сравнение массивов данных осуществляли с помощью t-критерия Стьюдента. Корреляционный анализ проводили посредством вычисления коэффициента корреляции Спирмена (r).

Результаты. *Содержание ЛФ в сыворотке крови обследуемых женщин.* Полученные данные представлены в табл. 1. Они показывают, что в I триместре физиологической беременности средний уровень ЛФ повышен в 2,4 раза по сравнению с таковым у небеременных женщин. В этом сроке беременности чаще встречались и самые высокие индивидуальные показатели ЛФ по сравнению с другими триместрами.

Во II триместре беременности количество ЛФ снизилось на 13% по сравнению с I триместром. К началу III триместра (28–32 недели) это снижение составило уже 20%, однако по-прежнему значительно (в среднем в 1,9 раза) превышало уровень небеременных женщин. В последующие сроки III триместра беременности уровень исследуемого белка был стабилен.

Развитие у беременных гестоза легкой степени не приводило к резким изменениям в уровне ЛФ. В середине III триместра уровень белка несколько снизился, а в конце него вновь достиг уровня II триместра.

При гестозе средней степени тяжести уровень ЛФ практически не отличался от такового при неосложненной беременности. А у женщин с гестозом тяжелой сте-

пени тяжести в середине и конце III триместра было выявлено его достоверное снижение (на 20%) по сравнению с аналогичными сроками физиологической беременности.

Самые низкие концентрации белка обнаруживались у женщин при преэклампсии и эклампсии, когда количество ЛФ было на уровне небеременных женщин.

Таким образом, физиологическая беременность приводит к росту концентрации сывороточного ЛФ. В динамике гестационного периода наблюдается тенденция к относительному снижению уровня ЛФ в сыворотке крови. Развитие тяжелого гестоза ее усугубляет; причем наиболее существенно уровень белка падает при преэ-

ламписии и эклампсии. Зависимость степени падения уровня сывороточного ЛФ от тяжести заболевания подтверждается выявленной высокой отрицательной корреляционной связью ($r=1$; $p=0,0028$) между показателями ЛФ и степенью тяжести гестоза.

Содержание ЛФ в моче обследуемых женщин. По нашим данным, ЛФ в моче определяется в небольших количествах у 15% здоровых небеременных женщин (от 5 до 11 нг/мл) и его среднее содержание составляет лишь 0,2% от его уровня в сыворотке крови (табл. 1 и 2).

При физиологической беременности изучаемый белок обнаруживался в моче также не у всех обследуемых. Так, в первой половине беременности ЛФ был выявлен у

Таблица 1

Содержание лактоферрина в сыворотке крови женщин при физиологической и осложненной гестозом беременности (мкг/мл)

Небеременные женщины 95% ДИ	0,70±0,03 (32) 0,64–0,76				
Срок беременности в неделях					
	6–19	20–27	28–32	33–37	38–41
	1	2	3	4	5
Физиологическая беременность 95% ДИ	1,65±0,09 (37) p _н <0,0001 1,46–1,84	1,44±0,08 (39) p _н <0,0001 1,27–1,6	1,32±0,09 (36) p ₁ =0,0116 p _н <0,0001 1,13–1,51	1,35±0,11 (32) p ₁ =0,0368 p _н <0,0001 1,12–1,57	1,31±0,08 (52) p ₁ =0,0063 p _н <0,0001 1,14–1,48
Легкий гестоз 95% ДИ	–	1,45±0,2 (9) p _н <0,0001 1,00–1,90	1,24±0,18 (8) p _н <0,0001 0,80–1,69	0,94±0,08 (14) p _н =0,0012 p _ф <0,0001 p ₃ =0,0017 0,78–1,10	1,47±0,09 (40) p _н <0,0001 p _ф <0,0001 p ₄ <0,0001 p ₃ <0,0002 1,28–1,65
Средний гестоз 95% ДИ	–	–	0,92±0,13 (5) p _н =0,0199 0,55–1,30	1,06±0,11 (12) p _н <0,0001 0,82–1,31	1,24±0,13 (16) p _н <0,0001 0,95–1,53
Тяжелый гестоз 95% ДИ	–	–	1,08±0,14 (8) p _н =0,0002 0,73–1,43	1,06±0,07 (28) p _н <0,0001 p _ф =0,0355 0,90–1,22	1,05±0,08 (27) p _н <0,0001 p _ф =0,0412 p _л =0,0016 0,87–1,23
Преэклампсия 95% ДИ	–	–	0,64±0,12 (6) p _ф =0,0048 p _л =0,0246 p _т =0,0415 0,33–0,96	0,89±0,06 (18) p _н =0,0027 p _ф =0,0044 0,76–1,0	0,76±0,07 (12) p _ф =0,0020 p _л =0,0001 p _с =0,0066 p _т =0,0310 0,62–0,91
Эклампсия 95% ДИ	–	–	0,83±0,03 (2) 0,51–1,14	0,61±0,11 (3) p _т =0,0492 0,11–1,11	0,67±0,06 (5) p _ф =0,0173 p _л =0,0034 p _с =0,0276 0,50–0,84

Примечание. p – показатель достоверности различий между данными: p_n , p_ϕ , p_n , p_c , p_t – по сравнению с небеременными женщинами и соответствующим сроком физиологической беременности, гестозом легкой, средней и тяжелой степени тяжести; $p_{1,2,3,4}$ – между данными в строках. В круглых скобках – количество обследованных женщин.

половины пациенток; при сроке 20–27 недель – у 36% женщин; в 28–32 недели – у 62%; в 33–37 недель – у 41% и после 38 недель – у 71% беременных женщин. Весь диапазон индивидуальных показателей ЛФ у беременных женщин в сроке до 38 недель составил интервал значений от 0 до 48 нг/мл, а максимальные концентрации белка (более 100 нг/мл) были обнаружены после 38 недель беременности. Таким образом, количество беременных пациенток с выявленным ЛФ в моче значительно выше, чем небеременных женщин. Кроме того, беременность приводила к достоверному последовательному росту и количества выделяемого с мочой исследуемого белка, так что к концу гестации его средняя концентрация в моче превышала уровень небеременных женщин в 8 раз и уровень I триместра – в 2 раза. При этом доля выделяемого циркулирующего ЛФ с мочой увеличивалась с 0,3% в I триместре до 0,87% – в конце гестации.

В III триместре беременности, осложненной гестозом, независимо от степени его тяжести, ЛФ в моче выявлялся практически так же, как и при физиологической беременности, у 60–65% обследованных женщин с максимальным значением, равным 75 нг/мл. Однако в среднем с увеличением степени тяжести заболевания количество ЛФ в моче увеличивалось. Так, при легкой степени гестоза на протяжении всего обследуемого срока беременности средняя концентрация ЛФ была больше в 1,6 раза, чем при физиологической беременности. При среднем гестозе в начале III триместра уровень ЛФ превышал физиологический в 4 раза, в середине – в 3 раза, а к концу гестации – в 1,7 раза. Тяжелый гестоз привел к такому же повышению, как и средний, но максимальное значение было найдено в середине триместра. Предэклампсия увеличила концентрацию ЛФ в моче более чем в 3 раза по сравнению с физиологическими значениями. А у женщин при эклампсии в конце гестации наблюдали такое же количество ЛФ в моче, как при физиологической беременности. Таким образом, доля выделяемого с мочой ЛФ от содержащегося в крови составила 1,1–1,3%; 1,6–3,7%; 1,7–5,1%; 3–5% и 1,8% при легкой, средней, тяжелой степенях гестоза, преэклампсии и эклампсии соответственно.

Заключение. Проведенное нами исследование показало, что физиологическая беременность приводит к 2-кратному повышению уровня лактоферрина в сыворотке крови беременной женщины уже в I триместре. Однако при последующем развитии нормальной гестации он прогрессивно снижается, так что в конце III триместра обнаруживается 80% ЛФ от обнаруживаемого в I триместре. Легкий и средний гестозы не влияют на уровень сывороточного ЛФ, который практически не отличается от соответствующего при физиологической беременности. Существенное снижение уровня белка (на 20%) проявляется в середине и конце III триместра беременности, осложненной гестозом тяжелой степени тяжести, по сравнению с нормальной беременностью. Преэклампсия и эклампсия приводят к еще большему снижению уровня лактоферрина, который почти наполовину меньше не только физиологического уровня, но и показателей при гестозах легкой, средней и тяжелой степеней тяжести. При этом в динамике беременности, осложненной преэклампсией и эклампсией, уровень лактоферрина стабильно низкий на протяжении всего III триместра.

Выявленное прогрессирующее уменьшение уровня ЛФ в сыворотке крови при гестозе в зависимости от степени тяжести заболевания может быть связано с развивающимся нарушением барьерной функции почек. Подтверждением этому являются обнаруженные нами более высокие показатели содержания ЛФ в моче больных гестозом по сравнению с таковыми у здоровых беременных женщин. Кроме того, по нашим данным, доля выделяемого с мочой ЛФ от содержащегося в крови увеличивается от 1,8% при легком гестозе до 4,9% – при преэклампсии. Усиление фильтрации ЛФ может быть более вероятной причиной резкого спада его сывороточного уровня при гестозе, нежели ослабление его биосинтеза, поскольку ЛФ является реактантом острой фазы. Резкое снижение выделения ЛФ с мочой при эклампсии, возможно, связано с генерализованным микроциркуляторным спазмом и формированием синдрома полиорганной недостаточности.

Таким образом, уровень ЛФ повышается при активации антиоксидантной системы при физиологической беременности и снижается при ее угнетении. Наши результаты указывают, что сбой в работе антиоксидантной системы при беременности, осложненной гестозом, обусловлен не только метаболическими нарушениями антиоксидантных ферментов [1, 4, 7] и витаминов [7], но и лактоферрина.

Полученные данные могут быть использованы в акушерской клинике как для прогнозирования риска возникновения гестоза, так и для оценки степени его тяжести и эффективности консервативной (антиоксидантной) терапии.

SERUM AND URINE LACTOFERRIN LEVELS IN PHYSIOLOGICAL PREGNANCY AND GESTOSIS

V.G. Levchenko, R.M. Zorina, N.V. Maltseva

Results have shown that physiological pregnancy is accompanied by the increase of an average lactoferrin (Lf) level in blood serum and urine in comparison with unpregnant women. Gestosis results in progressing serum Lf decrease, so the minimum Lf quantity (at a control) is determined at preeclampsia and eclampsia. On the contrary Lf urine level as well as its part from determined in serum are increased in gestosis. Thus Lf serum and urine concentrations can be used to evaluate a degree of disease and efficiency of conservative therapy in gestosis.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аккер Л.В. // Акушерство и гинекология. 2000. № 4. С. 17–20.
2. Акунц Н.С., Мокарян Р.Г., Григорян В.С. // Вopr. охраны материнства и детства. 1989. Т. 34. № 11. С. 67–68.
3. Ветров В.В. Гестоз и эфферентная терапия / В.В. Ветров. СПб., 2000. С. 7–16.
4. Воронин К.В., Конопкина Л.И. // Казанский мед. журн. 1989. Т. 70. № 4. С. 285–288.
5. Зильбер А.П., Шифман Е.М. // Акушерство глазами анестезиолога: Этюды критической медицины. Петрозаводск. Т. 3. 1997. С. 94–154.
6. Кулаков В.И., Мурашко Л.Е., Бурлев В.А. // Акушерство и гинекология. 1996. № 6. С. 3–5.
7. Лынев С.Н., Кенгерли Г.С. // Анестезиология и реаниматология. 2000. № 2. С. 17–20.

Таблица 2

Содержание лактоферрина в моче женщин при физиологической и осложненной гестозом беременности (нг/мл)

Небеременные женщины 95% ДИ	0,44±0,56 (32) 0,13–2,25				
Срок беременности, недели					
	6–19	20–27	28–32	33–37	38–41
	1	2	3	4	5
Физиологическая беременность 95% ДИ	5,54±0,18 (25) 2,60–8,51	6,13±0,24 (27) 2,1–10,17	8,63±0,48 (28) p ₁ <0,0001 p ₂ <0,0001 4,14–13,1	7,33±0,25 (18) p ₁ <0,0001 p ₂ =0,0017 p ₃ <0,0461 2,24–12,4	11,61±0,82 (39) p ₁ <0,0001 p ₂ < 0,0001 p ₃ =0,0061 p ₄ =0,0009 0,87–17,36
Легкий гестоз 95% ДИ	–	–	14,15±0,67 (11) p _ф <0,0001 5,37–19,81	11,53±0,33 (12) p _ф <0,0001 p ₃ =0,0017 4,27–18,80	19,43±0,71 (34) p _ф <0,0001 p ₄ <0,0001 p ₃ <0,0002 13,32–25,55
Средний гестоз 95% ДИ	–	–	34,70±3,50 (4) p _ф <0,0001 p _л <0,0001 3,13–66,27	21,16±2,10 (8) p _ф <0,0001p p _л <0,0001 p ₃ =0,0055 2,80–39,52	19,49±2,15 (16) p _ф <0,0001 p _л <0,0001 p ₃ =0,0044 8,99–30,0
Тяжелый гестоз 95% ДИ	–	–	18,74±2,90 (7) p _ф <0,0001 p _с =0,0077 12,4–41,25	34,41±4,6 (16) p _ф <0,0001 p _л =0,0002 p ₃ =0,0434 20,6–48,23	32,92±4,1 (20) p _ф <0,0001 p _л <0,0001 p _с =0,0108 17,0–48,86
Преэклампсия 95% ДИ	–	–	–	26,77±5,7 (4) p _ф <0,0001 p _л =0,0002 10,0–43,54	38,01±9,1 (5) p _ф <0,0001 p _л <0,0001 p _с =0,0074 9,1–66,93
Эклампсия 95%ДИ	–	–			12,41±1,1 (5) p _л =0,0008 p _т =0,0220 p _{пз} =0,0235 3,6–55

Примечание. p – показатель достоверности различий между данными: p_ф, p_л, p_с, p_т, p_{пз} – по сравнению с соответствующим сроком физиологической беременности, гестозом легкой, средней и тяжелой степени тяжести и предэклампсии; p_{1,2,3,4} – между данными в строках. В круглых скобках – количество обследованных женщин.

8. Савельева Г.М. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза: Мет. указания № 99/80 МЗ РФ. М., 1989.
9. Rebelo I., Carvalho-Guerra F., Pereira-Leite L. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1995. Vol. 62. № 2. P. 189–194.
10. Wakabayashi H., Matsumoto H., Hashimoto K. et al. // Biosci. Biotechnol. Biochem. 1999. Vol. 63. № 5. P. 955–957.