

СИНТЕЗ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОГО β_1 - ГЛИКОПРОТЕИНА ПРИ НАЛИЧИИ АУТОАНТИТЕЛ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Богданович Р.Н., Чикаловец И.В. *, Бандур Н.Н. **

Медицинское объединение ДВО РАН;

*Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН;

**Краевой клинический центр охраны материнства и детства, Владивосток, Россия

Резюме. Определен уровень трофобластического β_1 - гликопротеина (ТБГ) в сыворотке крови 200 здоровых беременных женщин и 184 женщин с угрозой невынашивания беременности в сроке до 20 недель беременности. В группе с угрозой невынашивания беременности у 38% женщин в значительных количествах обнаруживались антитела к хорионическому гонадотропину, у 39,5% - антитела к фосфолипидам, у 25,5% - антитела к тиреоглобулину. У 20,65% выявлен волчаночный антикоагулянт. Большинство женщин этой группы имели изменения в системе гемостаза. Наличие аутоантител во время беременности является неблагоприятным фактором по развитию плацентарной недостаточности. Это подтверждается снижением секреции ТБГ – маркера плодовой части плаценты.

Ключевые слова: аутоиммунные нарушения, трофобластический β_1 -гликопротеин, гемостаз.

Bogdanovich R.N., Tchikalovetz I.V., Bandur N.N.

TROPHOBLASTIC β_1 – GLYCOPROTEIN SYNTHESIS IN SEROPOSITIVE PREGNANT WOMEN

Abstract. The level of trophoblastic β_1 - glycoprotein (SP-1) was determined in the blood sera of 200 healthy pregnant women and 184 women with threatened abortions in term till 20 weeks of pregnancy. In group of women experiencing recurrent abortions in 38 % cases antibodies to chorionic gonadotropin, in 39,5 % cases antibodies to phospholipids, in 25,5 % - antibodies to tireoglobulin were revealed in significant amounts. In 20,65 % lupus anticoagulant was found. The majority of women in this group had changes in homeostasis. The presence of autoantibodies during pregnancy is the unfavourable factor in the development of placental insufficiency. This is proved by the decreased secretion of trophoblastic β_1 - glycoprotein - a marker of the fetal part of placenta. (*Med. Immunol., 2005, vol.7, № 1, pp 85-88*)

Введение

Нарушения в иммунной системе нередко приводят к патологическому течению беременности. При аутоиммунных заболеваниях начинают продуцироваться аутоантитела, агрессия которых направлена против здоровых тканей собственного организма [6, 7-11]. Один из вариантов аутоиммунных репродуктивных потерь связан с выработкой аутоантител к гормонам. При контакте антигена с антителом развиваются воспалительные процессы, сопровождающиеся избыточным локальным тромбообразованием, возникают изменения в системе гемоста-

за. У женщин с угрозой невынашивания беременности (УНБ) в I триместре гестации с высокой частотой выявляются повышенные уровни антител к хорионическому гонадотропину (ХГ). Развитию аутосенсibilизации к ХГ способствуют инфекционные заболевания, отягощенный аллергический анамнез, искусственное и самопроизвольное прерывание беременности, использование гонадотропных препаратов с целью стимуляции овуляции [6, 8]. Одним из частных проявлений иммунологической агрессии на сосудисто - тромбоцитарное звено гемостаза является так называемый антифосфолипидный синдром (АФС), связанный с циркулирующей волчаночных антикоагулянтов (ВА) [1, 2, 4, 7]. Оценка функциональной активности трофобласта играет существенную роль в изучении процессов, связанных с клеточной дифференцировкой элементов хориона. Показано, что антитела к фосфолипидам (ФЛ) напрямую взаимодействуют с синцити-

Адрес для переписки:

Чикаловец Ирина Владимировна, 690022,
г. Владивосток, пр. 100-летия Владивостока, д.159,
Тихоокеанский институт биоорганической химии,
тел. (4232) 31-07-19. E-mail: ivchik@pibok.dvo.ru

отрофобластом и ингибируют межклеточное слияние клеток трофобласта [7,11].

Целью нашего исследования явилось изучение изменения синтеза трофобластического β_1 -гликопротеина (ТБГ) при наличии аутоантител у беременных женщин.

ТБГ является маркером беременности и трофобластических опухолей [3], он синтезируется клетками цито- и синцитиотрофобласта, и определение его уровня в сыворотке беременных женщин позволяет оценить состояние фетоплацентарной системы на ранних этапах патологического процесса.

Материалы и методы

Были обследованы 384 женщины в возрасте от 18 до 35 лет в первой половине беременности. Из них 200 - с физиологической беременностью (ФБ), 184 - с УНБ. Основными критериями отбора в группу женщин с УНБ явились: наличие в анамнезе самопроизвольных абортов в первой половине беременности, антенатальная гибель плода, плацентарная недостаточность.

Уровень ТБГ определяли иммуноферментным методом в сыворотке капиллярной крови [5]. Реагенты для иммуноферментного определения антител к ХГ, ФЛ (кардиолипину - КЛ, фосфатидил-серину - ФС, фосфатидил-этаноламину - ФЭ и фосфатидил-холину - ФХ) были любезно предоставлены лабораторией иммунологии НЦАГиП РАМН.

Антитела к тиреоглобулинам (ТГ) человека определяли методом пассивной гемагглютинации наборами «АУТОТИР», выпускаемыми НПК «Препарат». ВА, показатели гемостаза определяли наборами фирмы «Технология - стандарт».

Результаты и обсуждение

В первой половине физиологической беременности (ФБ) уровень ТБГ увеличивается от $4,61 \pm 0,5$ до $53,8 \pm 5,74$ мкг/мл (с 5-ю по 20-ю неделю бере-

менности, соответственно) при наличии невысокого титра антител к ХГ (IgM - 94 ± 8 ед., IgG - 130 ± 16 ед.). Отмечается незначительное увеличение уровня антител к ХГ к 11-12 неделям беременности (рис.1), хотя другие авторы отмечают пик в 12-14 недель [6, 8, 11]. На рисунке 1 видно, что колебания уровней IgM и IgG менее выражены по сравнению с кривой роста гормона и их подъем повторяется с задержкой на неделю. При УНБ у 38 % женщин уровень антител к ХГ был увеличен (IgM - 298 ± 34 ед., IgG - 318 ± 42 ед.). При умеренном повышении IgG к ХГ уровень ТБГ находился в пределах нижней физиологической нормы или был снижен до 20%, хотя у 2,1% пациенток высокий уровень IgG к ХГ сочетался с очень низкими значениями ТБГ и значительными изменениями в гемостазе. Присутствие повышенных концентраций IgM также неблагоприятно влияло на секрецию ТБГ, а наличие высоких уровней обоих иммуноглобулинов являлось тревожным сигналом, т.к. коррелировало с низкими уровнями ТБГ (снижение на 30-70%) и изменениями в гемостазе. Следует отметить, что повышенные уровни IgM к ХГ встречаются гораздо чаще, чем IgG к ХГ. Степень выраженности нарушений в гемостазе и уровень ТБГ зависели от уровня антител и длительности их циркуляции в организме женщины. Изменения в системе гемостаза были характерны для хронической формы ДВС синдрома, что согласуется с данными других авторов [6]. Низкий уровень ТБГ, присутствие высоких концентраций антител к ХГ, нарушения в гемостазе свидетельствовали о повышенном риске прерывания беременности.

В группе женщин с УНБ (184 чел.) у 25,5% выявлены антитела к ТГ (у 8 в титре 1:640, у 15 - 1:320 и у 24 - 1:160, при норме 1:80), что является дополнительным неблагоприятным фактором для осложнения течения беременности.

В первой половине ФБ отмечалась незначительная продукция антител класса IgM к ФЛ (табл.1), которая была обусловлена подъемом уровня ФЛ крови и повышенной секрецией ФЛ плацентой. Уро-

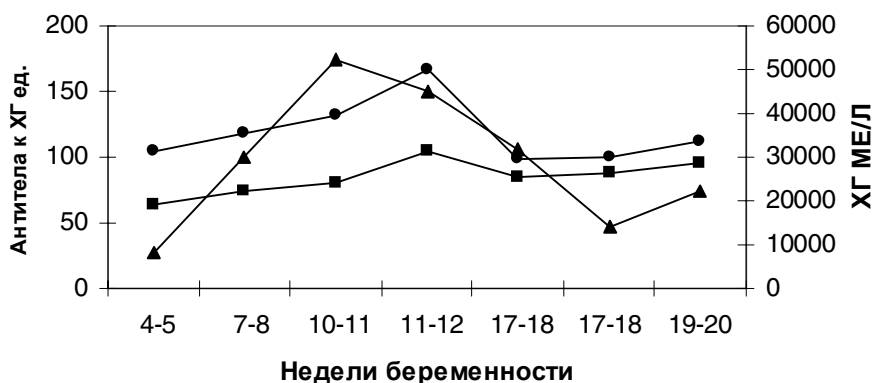


Рис. Изменение уровня ХГ и антител к ХГ при физиологической беременности. (▲) — ХГ, (●) — антитела к ХГ класса IgG, (■) — антитела к ХГ класса IgM

Табл. 1. УРОВЕНЬ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ У ЖЕНЩИН С ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ С УГРОЗОЙ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

ФЛ	Группа женщин с физиологической беременностью (n=200), усл.ед.(к)		Группа женщин с угрозой невынашивания беременности (n=184), усл.ед.			
	IgM	IgG	До лечения (1)		После лечения (2)	
			IgM	IgG	IgM	IgG
КЛ	132,4±10,6	112,2±9,4	378,6±28,4 $\rho_k < 0,05$	284,8±19,8 $\rho_k < 0,05$	241,1±16,4 $\rho_k < 0,05$ $\rho_1 - \rho_2 < 0,01$	142,1±11,7 $\rho_k < 0,05$ $\rho_1 - \rho_2 < 0,05$
ФС	126,1±9,5	109,4±10,3	298,3±20,8 $\rho_k < 0,05$	223,9±22,4 $\rho_k < 0,05$	165,4±13,9 $\rho_k < 0,01$ $\rho_1 - \rho_2 < 0,01$	99,3±10,6 $\rho_k < 0,01$ $\rho_1 - \rho_2 < 0,05$
ФЭ	142,0±11,9	111,6±11,4	266,4±23,3 $\rho_k < 0,01$	232,1±21,9 $\rho_k < 0,05$	155,2±12,4 $\rho_k < 0,01$ $\rho_1 - \rho_2 < 0,05$	88,2±9,9 $\rho_k < 0,05$ $\rho_1 - \rho_2 < 0,05$
ФХ	130,2±9,8	121,3±10,8	320,5±26,9 $\rho_k < 0,05$	207,2±20,3 $\rho_k < 0,05$	168,6±13,2 $\rho_k < 0,01$ $\rho_1 - \rho_2 < 0,05$	135,4±10,8 $\rho_k < 0,05$ $\rho_1 - \rho_2 < 0,05$

Примечание: ρ - достоверность различий; ρ_k - с контролем (физиологическая беременность); $\rho_1 - \rho_2$ - до и после лечения.

Табл. 2. АУТОИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ И СИНТЕЗ ТБГ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С АФС (n=38)

Показатели	Число женщин до лечения (%)	Число женщин в процессе лечения (%)
ВА - отрицательная реакция	-	38,7
ВА - резко положительная реакция	26,4	9,6
ВА - положительная реакция	44,7	19,4
ВА - слабо положительная реакция	28,9	32,3
Антитела к ФЛ	68,4	-
Антитела к ХГ	34,2	5,2
Антитела к ТГ	26,3	-
Нарушения гемостаза	81,5	39,5
Нарушение синтеза ТБГ	92,1	42,1

вень IgG не повышался с прогрессированием беременности и оставался практически неизменным для всех ФЛ. При УНБ у 72 (39,15 %) беременных женщин значительно повышался уровень антител к одному или нескольким ФЛ класса IgM и/или IgG, у 38 (20,65%) женщин были выявлены двукратно положительные пробы на ВА. Антитела к ФЛ определенной специфичности встречались с различной частотой, наиболее часто выявлялись IgM к КЛ, ФС и ФЭ, а также IgG к КЛ и ФС. На фоне проводимой комплексной терапии с использованием глюкокортикоидных и противотромботических препаратов в группе женщин с благоприятным прогнозом отмечалось снижение уровня ФЛ (табл.1), а также положительная динамика уровня ТБГ. В таблице 2 представлены показатели аутоиммунных нарушений и синтеза ТБГ ВА-позитивных пациенток до и в процессе лечения. Изменения гемостаза при АФС у беременных женщин (гиперфункция тромбоцитов, гиперкоагуляция, присутствие маркеров ДВС) описаны ранее [4]. Частота встречаемости инфекции в этой группе составляла 58%. Как видно из таблицы, при аутоиммунных нарушениях у большинства женщин отмечаются изменения в системе гемостаза, нарушается синтез ТБГ, что свидетель-

ствует о морфофункциональных изменениях в трофобласте.

После проведенного курса комплексной терапии к 20 неделе беременности у большинства пациенток наблюдается постепенная стабилизация аутоиммунного процесса: отмечается положительная динамика уровня ТБГ, улучшение показателей гемостаза и снижение уровня антител. Стабилизация уровня ТБГ происходит постепенно и в большинстве случаев остается на нижних границах физиологической нормы, что свидетельствует о некотором напряжении синтеза и транспорта белка, связанных с частичным повреждением синцития и не полностью восстановленным маточно-плацентарным кровообращением.

Комплексная оценка клинических данных в сочетании с динамическим исследованием концентрации ТБГ, уровня антител и показателей гемостаза у женщин с аутоиммунными нарушениями дает возможность более объективно оценить состояние беременности, своевременно провести лечебно-профилактические мероприятия, направленные на её сохранение.

Работа выполнена в рамках Программы «Фундаментальные науки - медицине» по гранту № 05-1-05-008.

Список литературы

1. Абасси Х., Мищенко А.Л. Рецидивирующий тромбоз у беременных с волчаночным антикоагулянтом // Акуш. и гин. - 1996. - №6. - С.17-20.
2. Алекберова З.С., Насонов Е.Л. Клиническое значение определения волчаночного антикоагулянта и антител к кардиолипину // Тер. архив. - 1988. - №7. - С.45-47.
3. Богданович Р.Н., Чикаловец И.В., Берестовая Т.А. Трофобластический β_1 -гликопротеин в клинической практике // Клин. лабор. диагн. - 2004. - №2. - С.3-8.
4. Богданович Р.Н., Чикаловец И.В. Трофобластический β_1 -гликопротеин и система гемостаза у беременных с антифосфолипидным синдромом // Бюлл. экспер. биол. и мед. - 2002. - Т. 134, № 10. - С.460-462.
5. Богданович Р.Н., Чикаловец И.В., Мороз С.В., Юркина Э.А. Трофобластический β_1 -гликопротеин в пренатальной диагностике и онкологии // Новости «Вектор-Бест» Инф. бюл. - 2003. - №4(30). - С.10-13.
6. Кирющенко П.А., Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Пономарева И.В. Клинико-иммунологическое значение аутоантител к хорионическому гонадотропину при невынашивании // Акуш. и гин. - 1996. - №4. - С.14-16.
7. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Гениевская М.Г., Долгушина Н.В., Мищенко А.Л. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике - М.: «Руссо», 2000. - 344с.
8. Кирющенко П.А, Сидельников С.В. Оценка состояния фетоплацентарной системы у беременных с аутоиммунным генезом // Акуш. и гин. - 1996. - №4. - С.16-18.
9. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности - М.: Изд. РАМН, 2003. - 400с.
10. Kutteh W.H. Antiphospholipid antibodies and reproduction // J. Reprod. - 1997. - Vol.3. - P.151-171.
11. Lokshin M.D. Pathogenesis of antiphospholipid antibody syndrom // Lupus. - 1996. - Vol.5. - P.404-408.

поступила в редакцию 22.10.2004

отправлена на доработку 07.12.2004

принята к печати 24.12.2004