

ВОЗМОЖНОСТИ ЭЛИП-ТЕСТА В ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БЕРЕМЕННЫХ

Н.А.Шахбазова

Научно-Исследовательский Институт Акушерства и Гинекологии Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики, Баку, Азербайджан

Ключевые слова: беременность, хроническая гипертензия, аутоантитела

Гипертензивные расстройства наблюдаются у 5-15% беременных. В структуре гипертензивных нарушений 70% занимает гипертензия, связанная с беременностью, а 30% - хроническая артериальная гипертензия (ХАГ): у 15-25% - гипертоническая болезнь (ГБ), или эссенциальная гипертензия, у 5-15% - вторичные гипертензии. Несмотря на достижения современной медицины, частота развития гипертензивных состояний во время беременности не меняется, а перинатальная смертность при этом остается крайне высокой (составляет от 15 до 30%) [1-10].

Хроническая гипертензия беременных, то есть существовавшая до беременности или появившаяся в первой ее половине (до 20 недель) - это мультисистемная патология. Диагностику хронической гипертензии во время беременности проводят на основании анамнестических данных относительно существования повышения АД свыше 140 / 90 мм рт. ст. до беременности и (или) определения АД свыше 140 / 90 мм рт. ст. в состоянии покоя — дважды с интервалом не менее 4 ч, или свыше 160 / 110 мм рт. ст. однократно в сроке до 20 недель беременности.

Беременные с хронической гипертензией составляют группу риска относительно развития преэклампсии, преждевременной отслойки плаценты, задержки роста плода, а также других материнских и перинатальных осложнений.

Вопрос о возможности вынашивания беременности решается совместно акушером-гинекологом и терапевтом (кардиологом) с учетом данных обследования и информации о предыдущем ходе основного заболевания.

Многочисленные исследования различных авторов подтверждают связь ее с такими заболеваниями как системная красная волчанка (СКВ), сахарный диабет, антифосфолипидный синдром (АФС), аутоиммунные васкулиты, а также с

патологией почек и заболеваниями щитовидной железы [4,6,7,8,11,12].

Приводится много данных об изменении уровня сывороточного содержания различных аутоантител при гипертензивных нарушениях беременности в сочетании с аутоиммунной патологией [3,4,5,11,12].

Проведенные в последнее десятилетие экспериментальные исследования американских и российских ученых показали, что в организме здоровых людей постоянно присутствуют аутоантитела к различным компонентам клеток собственного организма. Их синтез поддерживается в определенных границах, необходимых для выполнения регуляторных функций, а их гиперпродукция или гипопродукция могут вести к развитию тех или иных патологических состояний [1,2].

Продукция и секреция естественных аутоантител разной специфичности регулируется уровнем синтеза и распада соответствующих антигенных компонентов клеток нашего тела по принципу обратных связей. Подобные количественные изменения молекулярного состава неизбежно находят свое отражение в изменениях продукции и сывороточного содержания тех или иных аутоантител. Последнее можно рассматривать как маркерный признак, лежащий в основе многих болезней. Оценив содержание в крови аутоантител, направленных к тем или иным антигенам клеток сердца, мозга, печени, почек и т.д., мы получаем возможность судить о функциональном состоянии соответствующих органов и организма в целом. Причем стойкие изменения аутоантител возникают в доклиническом периоде, когда есть возможность устранить эти нарушения. Таким образом выявление маркерных изменений в системе естественных аутоантител позволяет создать профилактический подход к

патологии, направленный на предотвращение угрозы развития болезни [1,2].

С точки зрения иммунологии репродукции большой интерес представляют изменения со стороны естественных аутоантител, ответственных за процессы эмбриогенеза. В исследованиях разных авторов было установлено группа эмбриоцидных материнских аутоантител, способных нарушать развитие беременности. Сегодня активно изучается роль естественных аутоантител в формировании гипертензии беременных. Исследована взаимосвязь между возникновением преэклампсии и уровнем аутоантител к кардиолипину, В-2-гликопротеину, к ангиотензину, к ДНК, фосфатидилсерину, протромбину, ангиотензину-II, к белкам S-100 и т.д. [3,4,5,8,12,13]. К сожалению, имеется ряд нерешенных вопросов в отношении ранней диагностики и тактики ведения беременных с хронической гипертензией. Поэтому эта проблема остается актуальной в акушерстве и в настоящее время. Поиск ранних диагностических критериев хронической гипертензии, в том числе иммунологических, пригодных как вне беременности, так и во время беременности, позволит направить усилия акушеров в сторону профилактики этой патологии.

В доступной нам литературе мы не обнаружили данных о наиболее информативных аутоантителах как в отношении патогенеза, так и прогноза при хронической гипертензии у беременных. Отсутствуют данные об использовании специального комплекса аутоантител для оценки причины возникновения этой патологии.

В этой связи целью работы явилась оценка диагностической значимости некоторых регуляторных аутоантител в генезе возникновения хронической гипертензии беременных.

Материал и методы исследования.

Диагноз хронической гипертензии беременных выставлялся согласно МКБ 10-го пересмотра, применяемой в Азербайджанской Республике с 2009 года.

В ходе работы было обследовано 77 женщин:

Основная группа- 27 беременных женщин с гипертензивными нарушениями как до беременности, так и во время настоящей беременности в сроки гестации до 20 недель (хроническая гипертензия).

Контрольная группа- 50 беременных в первом триместре с нормально протекающей беременностью без отягощенного акушерского анамнеза и гипертензивных расстройств.

У всех пациенток проводили сбор общего и акушерского анамнеза по общепринятым критериям. Выявлялось наличие перенесенных заболеваний, исследовались репродуктивная функция, исходы предыдущих беременностей, характер и осложнения предыдущих беременностей.

Кроме того, у всех женщин с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (метод и набор реагентов «ЭЛИ-П-Комплекс-12» регист. уд. №29/25050504/6345-04 от 21.05.2004) определяли сывороточное содержание аутоантител класса IgG связывающихся со следующими антигенами [1]:

1. Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ; пептидный гормон, необходимый для регуляции формирования плаценты).

2. Двуспиральная ДНК (компонент ядерных клеток; ее избыток в циркуляции указывает на активацию процессов апоптоза и индуцирует выработку анти-ДНК антител).

3. Бета-2-гликопротеин (В-2QP, главный фосфолипидсвязывающий белок сыворотки).

4. Ревматоидный фактор (антитела к Fc-фрагменту иммуноглобулинов, повышение его синтеза сопровождается повышением синтеза/распада любых антител).

5. Коллаген (основной белок соединительной ткани).

6. S100 (белок, участвующий в регуляции и упорядочении процессов апоптоза, а на более поздних этапах развития плода - в регуляции миграции нейробластов головного и спинного мозга и их функциональной дифференцировке).

7. Мембранный антиген сперматозоидов SPR-06 (белковый антиген, общий для сперматозоидов и клеток простаты. Избыток антител к нему может вести к снижению фертильности).

8. Антиген мембран тромбоцитов TrM-03 (белковый антиген, избыток антител к которому может сопровождаться изменениями свертывающей способности крови в виде гипер- и гипокоагуляции).

9. Антиген эндотелия сосудов ANCA (избыток антител к нему является характерным признаком васкулитов разного генеза и разной локализации).

10. Инсулин (специфический антиген поджелудочной железы, избыток антител к которому характерен для беременных с гестационным диабетом, лиц группы риска развития диабета и больных инсулинзависимым сахарным диабетом типа 1).

11. Тироглобулин (специфический антиген клеток щитовидной железы, избыток антител к которому характерен для больных тиреоидитами разного генеза).

12. Антиген почек KiM-05 (специфический антиген мембран клеток почек, избыток антител к которому характерен для больных различными заболеваниями почек).

По данным ЭЛИП теста определялась также общая иммунологическая реактивность организма.

Необходимо отметить, что уровень аутоантител и общая иммунологическая реактивность у здоровых женщин как до, так и во время беременности находится в диапазоне от -20 до +10.

Цифровые данные, полученные при исследовании, обрабатывались методами вариационной статистики с вычислением средней арифметической исследуемой выборки (M), минимального (min) и максимального (max) значения ряда. Для оценки различий между сравниваемыми группами использовался непараметрический критерий Уайта (W-критерий).

Результаты и обсуждение.

На основании проведенного анализа анамнестических данных было установлено, что возраст пациенток основной группы колебался от 21 до 42 лет, средний возраст составил 29,7 лет, в контрольной группе возраст обследованных беременных находился в пределах от 20 до 39 лет, средний возраст соответствовал 28,5 годам ($p > 0,05$). Первородные составили 66,7% в основной группе и 68,0% - в контроле, повторно-беременные – соответственно 33,3% и 32,0% обследованных ($p > 0,05$).

Изучение соматического статуса выявило высокую частоту сопутствующей патологии:

ожирение (ИМТ>30) - 29,6%, хронический пиелонефрит -14,8%, гипертоническая болезнь – 11,1%, сахарный диабет – 7,4%, хронический холецистит – 7,4%, заболевания щитовидной железы – 11,1%. Таким образом, большинство обследованных женщин были первобеременными и имели отягощенный соматический статус.

Анализ акушерского анамнеза повторнородящих показал неблагоприятный исход предыдущих беременностей у 77,8% (у 7 пациенток из 9) женщин: антенатальная гибель плода (28,5%), неразвивающаяся беременность (42,8%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (14,2%), самопроизвольный выкидыш (14,2%).

Пациентки основной группы были разделены на две подгруппы:

I подгруппа - беременные женщины с гипертензией до беременности-12(44,4%)

II подгруппа - беременные женщины с гипертензивными расстройствами в период беременности до 20 недель гестации – 15(55,6%).

Анализ изменений в сывороточном содержании аутоантител показал, что у 4 пациенток (14,8%) показатели иммунограммы находились в пределах нормы, в 85,2% (23 женщин) случаев имели место нарушения в уровнях различных аутоантител. При хронической гипертензии у большинства пациенток наблюдалось статистически достоверное патологическое увеличение уровня антител к В-2QP, ANCA, KiM-05 и TG, уровень других антител практически не менялся и не отличался от показателей контрольной группы (таб.1). Следует отметить, что изолированное повышение одного показателя иммунограммы отмечалось у 17,4%, двух факторов – у 30,4%, трех и более - у 52,2% пациенток.

По иммунограмме оценивалась общая иммунологическая реактивность организма. Оказалось, что у каждой второй из обследованных женщин с хронической гипертензией имела место иммуносупрессия (48,1%), у 14,8% - иммуноактивация, у 37% - иммунологическая реактивность организма находилась в пределах нормы.

Таблица 1.

Количественное содержание аутоантител и состояние общего иммунного статуса организма у беременных с хронической гипертензией

№	Естественные аутоантитела	Количественный уровень антител		
		Основная группа (n=27)	Контрольная группа (n=50)	P
1	B-2QP AT	38,2 (-65 - +68)	8,5 (-12- +10)	<0,01
2	ANCA AT	39,1 (-36 - +57)	6,7 (-13- +8)	<0,01
3	KiM-05 AT	34,7 (-42 - +83)	3,1 (-16- +8)	<0,01
4	TG AT	22,8 (-62 - +73)	5,1 (-18- +6)	<0,05
5	AT к ХГЧ	16,2 (-22 - +23)	13,7 (-15- +21)	>0,05
6	ДНК AT	12,7 (-20 - +15)	10,2 (-16- +18)	>0,05
7	Fc AT	7,6 (-20 - +14)	9,1 (-19- +12)	>0,05
8	AT к коллагену	22,7 (-24- +28)	17,1 (-19- +22)	>0,05
9	S-100 AT	8,5 (-14 - +11)	5,1 (-16- +9)	>0,05
10	SPR-06 AT	17,7 (-27 - +33)	15,1 (-26- +29)	>0,05
11	TrM-03 AT	5,7 (-21 - +18)	5,1 (-24- +19)	>0,05
12	AT к инсулину	22,4(-31 - +28)	20,1(-28- +26)	>0,05
13	Иммуноло-гическая реактивность организма	-25,7 (-51 - +38)	10,1(-18- +14)	<0,05

Количественная оценка этого параметра показала статистически достоверное снижение иммунного статуса организма у пациенток основной группы более чем в 3 раза по сравнению с контролем.

Была изучена зависимость между степенью изменения количественного содержания антител и временем возникновения гипертензивных нарушений (таб.2).

Таблица 2.

Уровень аутоантител и общей иммунологической реактивности организма в зависимости от срока возникновения гипертензии у беременных с хронической гипертензией

№	Естественные аутоантитела	Количественный уровень антител		P
		Беременные с гипертензией до беременности n=12	Беременные с гипертензией в до 20 недели n=15	
1	B-2QP AT	43,1(-65 - +68)	36,2(-35- +44)	<0,05
2	ANCA AT	40,8 (-36 - +57)	24,3(-31- +38)	<0,01
3	KiM-05 AT	34,7 (-42 - +83)	31,8(-22- +56)	>0,05
4	TG AT	22,8 (-62 - +73)	27,9 (-33- +48)	>0,05
5	Иммунологическая реактивность организма	-39,4 (-51 - +38)	-24,1(-34- +22)	<0,05

Установлено, что у беременных с гипертензивными нарушениями, имевшими место до начала беременности, отмечается более высокий уровень антител к В-2QP и ANCA по сравнению с беременными, у которых гипертензия появилась впервые в период беременности до 20 недели. Со стороны других иммунологических показателей (KIM-05, TG AT) статистически достоверных различий в этих группах беременных выявлено не было. Иммунологическая реактивность организма также напрямую зависела от давности гипертензии: иммуносупрессивное состояние более выражено у беременных с большей продолжительностью гипертензивных расстройств ($p < 0,05$).

При выявлении на иммунограммах изменений в содержании тех или иных аутоантител для клинического подтверждения или отрицания соответствующей патологии мы разработали для каждого иммунологического показателя диагностический комплекс обследования второго уровня:

1. В-2QP AT - коагулограмма, кардиолипиды, волчаночный антикоагулянт, генетические маркеры тромбофилии.

2. ANCA AT – коагулограмма, по показаниям консультация смежных специалистов- терапевта, гематолога и др.

2. KIM-05 AT- общий анализ мочи, бактериологическое исследование мочи, биохимический анализ крови – общий белок, остаточный азот, мочевины, креатинин и УЗИ почек, при необходимости – консультация нефролога и уролога.

3. TG AT – гормоны щитовидной железы (ТТГ,Т3,Т4), УЗИ щитовидной железы, при выявлении патологии – консультация эндокринолога.

После проведения второго этапа обследования мы сопоставили частоту совпадения иммунологического диагноза (ЭЛИП-тест, 1 этап) с клиническим (2 уровень обследования).

В ходе выполнения диагностического алгоритма второго этапа мы получили следующие данные: при повышении В2 – GP и ANCA антител (18 беременных) у 14(77,8%) в крови наблюдался высокий уровень кардиолипидных антител, у 3-х(16,7%) Д-димеры были положительными и у 2-х (11,1%) пациенток определялся волчаночный антикоагулянт, из генетических маркеров тромбофилии у 3-х (16,7%) была выявлена патология - гетерозиготное носительство мутации Лейдена и гипергомоцистемия. Изучение коагулограммы (таб.3) этих женщин не выявило статистически достоверных различий при сравнении с контрольной группой ($P > 0,05$), хотя и намечалась тенденция к повышению протромбинового индекса и снижению активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Таким образом, сопоставив в комплексе данные второго этапа при повышении антител к В-2QP и ANCA патология (АФС, наследственные тромбофилии) выявлена из 18 беременных у 14-ти, что составило 77,8%..

Таблица 3.

Показатели коагулограммы у пациенток с повышенным уровнем В2- GP и ANCA антител при хронической гипертензии

№	Показатели	Группы		
		Основная группа (n=18)	Контрольная группа (n=50)	P
1	Тромбоциты (10 ³ /л)	260,4(220-345)	280,5(234-366)	>0,05
2	Протромбиновый индекс (Pi) %	103,4(96-106)	97,9(93-102)	>0,05
3	INR	1,07(1,02-1,14)	1,11(1,02-1,12)	>0,05
4	Fibrinogen (г/л)	3,5(2,8-4,2)	3,1(2,4-3,8)	>0,05
5	АЧТВ (сек)	28,4(26-33)	33,1(28-40)	>0,05

При повышении ТГ антител по ЭЛИП-тесту (13 пациенток) на втором этапе обследования заболевания щитовидной железы были выявлены у 4-х беременных (30,8%) – гипертиреоз и аутоиммунный тиреоидит.

Подъем КІМ-05 антител по иммунограмме (14 беременных) на втором уровне обследования сопровождался почечной патологией в 35,7% случаев (у 5 пациенток) – хронический гломерулонефрит, хронический пиелонефрит и бессимптомная бактериурия.

Таким образом, из 27 женщин с хронической гипертензией у 23(85,1%) ЭЛИП-тест клинически подтверждается. Кроме того, благодаря иммунологу становится возможным проведение целенаправленного поиска этиологических факторов хронической гипертензии в тех случаях, когда причина гипертензии неясна.

Анализ некоторых клинико-иммунологических показателей у обследуемых женщин позволил получить принципиально новую информацию, важную как для понимания роли иммунной системы в обеспечении нормального гестационного процесса, так и для выработки рекомендаций по выявлению причины развития хронической гипертензии у беременных. Патологические изменения сывороточного содержания ряда естественных аутоантител имеют прямое отношение к механизмам развития этой патологии. Результаты нашей работы служат еще одним подтверждением иммунологической теории развития хронической гипертензии при беременности. Раннее выявление иммунологических

маркеров позволит проводить прегравидарную подготовку к беременности с учетом причины гипертензивных расстройств и уже в первом триместре беременности вести патогенетически обоснованную терапию хронической гипертензии.

Выводы:

1. Хроническая гипертензия при беременности сопровождается повышением уровня аутоантител к В-2QP, ANCA, КІМ-05 и ТГ.
2. Хроническая гипертензия протекает на фоне иммуносупрессии более чем в 3 раза чаще по сравнению со здоровыми беременными.
3. Уровень В-2QP, ANCA антител в крови и общая иммунологическая реактивность организма беременных напрямую зависит от давности гипертензивных расстройств.
4. Иммунотест позволяет раскрыть этиологию хронической гипертензии при патологии неясного генеза.
5. Иммунологический прогноз по ЭЛИП-тесту подтверждается клинически в 85,1% случаев, что свидетельствует о высокой информативности его в клинике и участии иммунологических механизмов в генезе гипертензивных нарушений при беременности.

XÜLASƏ

Hamilələrdə xroniki hipertenziyanın diaqnostikasında ELİP-testin imkanları

N.A. Şahbazova

*Elmi Tədqiqat Məmalığı və Ginekologiya İnstitutu
Bakı, Azərbaycan*

*Açar sözlər: hamiləlik, xroniki hipertenziya,
autoanticişimlər*

Tədqiqat işinin məqsədi xroniki hipertenzialı hamilələrdə erkən klinikaönü immunoloji markerlərin aşkarlanması olmuşdur. 77 hamilədə 12 təbii autoanticişimlər öyrənilmişdir – 27 xroniki

SUMMARY

Possibility of ELIP-test in diagnosis of pregnant women with chronic hypertension

N.A. Shahbazova

*Scientific-research Institute of Obstetrics and
Gynecology, Baku, Azerbaijan*

*Key words: pregnancy, chronic hypertension,
autoantibodies*

The aim of this study was to determined early preclinical immunological markers in pregnant women with chronic hypertension. In 27 pregnant women with chronic hypertension (basic group) and

hipertenziyalı hamilədə (əsas qrup) və 50 sağlam hamilədə (kontrol qrup). Autoanticisimlərin səviyyəsi ELİP-test üsulu ilə təyin edilmişdir. Müəyyən olunmuşdur ki, xroniki hipertenziyalı hamilələrdə B-2QP, ANCA, KİM-05, TG antiqenlərə qarşı patoloji autoanticisimlərin artımı müşahidə olunur. Xroniki hipertenziya zamanı immunosuppressiya vəziyyəti sağlam hamilələrlə müqaisədə 3 dəfə çox rast gəlinir. Qanda B-2QP, ANCA autoanticisimlərin miqdarı və immun statusun səviyyəsi birbaşa hipertenziv pozulmaların müddətindən asılıdır. İmmunoloji proqnoz klinikada 85,1% hallarda təsdiqlənir, bu da ELİP-testin mamalıq praktikada informativ olduğunu və hamiləlik zamanı xroniki hipertenziyanın qenezində immun mexanizmlərin əhəmiyyətini göstərir.

50 healthy pregnant women (control group) was studied plasma levels of twelve natural autoantibodies. The levels of autoantibodies throughout pregnancy were analyzed with an ELISA assay. The levels of B-2QP, ANCA, KIM-05, TG autoantibodies increase during pregnancy in women with chronic hypertension. Chronic hypertension against immunosuppression occurs more than 3 times higher as compared with healthy pregnant. B-2QP and ANCA autoantibodies levels and the overall immune status depend on the duration of hypertensive disorders. Immunological forecast proves to be true clinically in 85,1% of cases.

ЛИТЕРАТУРА

1. Полетаев А.Б., Морозов С.Г. Методы ЭЛИП-Тестов в оценке состояния репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста. М: Медицина 2001; 16.
2. Полетаев А.Б. Иммунофизиология и иммунопатология. М: Медицина 2008;198.
3. Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ., Zeeman GG. The significance of antiphospholipid antibodies in pregnant women with chronic hypertension. *Am J Perinatol.* 2004;21(5):275-9.
4. Abrahams V.M. Mechanisms of antiphospholipid antibody-associated pregnancy complications. *Thromb Res.* 2009;124(5):521-5.
5. Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, Allen VM, Blight C, Brock JA, Désilets VA, Johnson JA, Langlois S, Summers A, Wyatt P. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008 ;30(10):918-49.
6. Germain S, Nelson-Piercy C Lupus nephritis and renal disease in pregnancy. *Obstetric Medicine, Guy's & St Thomas' Hospitals, London, UK.* Lupus. 2006;15(3):148-55.
7. Katzir Z, Rotmensch S, Boaz M, Biro A, Michlin A, Smetana S. Pregnancy in membranous glomerulonephritis- course, treatment and outcome. *Clin Nephrol.* 2004;61(1):59-62.
8. de León RG, de Melián EM, Coviello A, De Vito E. Prorenin concentration in the hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertens Pregnancy.* 2001;20(2):157-68.
9. Rep A, De Vries JI, Bonsel GJ, Wolf H, Petra-Investigators FT. Relationship between thrombophilic disorders and type of severe early-onset hypertensive disorder of pregnancy. *Hypertens Pregnancy.* 2007;26(4):433-45.
10. The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Diagnosis, Evaluation and Management of Pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology, Canada, Volume 30, 3, sup.1.* 2008.
11. Wikstrom A.K., Ekegren L., Karlsson M., Bergenheim M. Plasma levels of S-100 during pregnancy in women developing pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health, Volume 2, Issue 4, 2012, 398-402.*
12. Xia Y, Zhou CC, Ramin SM, Kellems RE. Angiotensin receptors, autoimmunity, and preeclampsia. *J Immunol.* 2007 15;179(6):3391-5.
13. Männistö T, Karumanchi SA, Pouta A, Väärasmäki M, Mendola P, Miettola S, Surcel HM, Bloigu A, Ruokonen A, Järvelin MR, Hartikainen AL, Suvanto E. Preeclampsia, gestational hypertension and subsequent hypothyroidism. *Pregnancy Hypertens.* 2013 1;3(1):21-27.