

А. В. Макогон¹, М. А. Смердова², С. С. Решетников²,
С. Е. Гладкова², М. Е. Сизикова², И. В. Андрюшина²

¹ Родильный дом Городской клинической больницы № 1
ул. Залесского, 6, корп. 1, Новосибирск, 630047, Россия

² ЗАО «Вектор-Бест»
Кольцово, Новосибирская область, 630559, Россия
E-mail: vbmarket@online.nsk.su

СООТНОШЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИЙ α -ФЕТОПРОТЕИНА В СЫВОРОТКЕ БЕРЕМЕННОЙ / ПЛОДА И ПЕРИНАТАЛЬНЫЙ ИСХОД

Проведено исследование соотношения концентраций α -фетопротеина (АФП) у матери и плода во втором триместре беременности. В исследование включены 20 женщин, у которых беременность была прервана во втором триместре гестации или проводился кордоцентез. В группе беременных с отношением АФП мать / плод выше верхней квантили исходы беременности были неблагоприятными. Повышение концентрации АФП в сыворотке крови беременной при более низком содержании белка в сыворотке плода свидетельствовало о выраженном нарушении функций плацентарного барьера, процессов синтеза белка у плода, что, вероятно, ведет к неблагоприятному исходу беременности.

Ключевые слова: беременность, плод, α -фетопротеин.

Перинатальные потери в России по сравнению с развитыми странами весьма высоки, это прежде всего связано с ухудшением здоровья беременных. Отмечен рост показателя заболеваемости детей на 31,9 %, количество врожденных аномалий увеличилось в 2,5 раза [1], возросло число детей-инвалидов [2]. Эти обстоятельства подчеркивают особую актуальность исследований в области пренатальной диагностики, прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов родов, что очень важно для выбора рациональной акушерской тактики.

В настоящее время большой интерес представляет изучение α -фетопротеина (АФП) при беременности, его определение относится к скрининговому исследованию беременных, которое позволяет выделить группу повышенного риска по врожденной патологии. Традиционно АФП определяется в сыворотке беременной; малоизученным остается вопрос об уровне АФП у плода и его влиянии на внутриутробное развитие.

АФП принимает участие во многих процессах эмбриогенеза: регуляции пролиферации и включения апоптоза, обеспечении клетки энергетическим и пластическим материалом, индукции регуляторных сигналов

через усиление экспрессии рецепторов и обеспечения синтеза простагландинов, тромбосанов и лейкотриенов, взаимодействия со структурами экстрацеллюлярного матрикса, иммуномодулирующих эффектах. Вместе с тем остается много неизвестного в конкретных механизмах влияния АФП на функцию клетки, условиях реализации этого влияния и закономерностях его проявления [3].

Часть АФП, синтезированного плодом, попадает в амниотическую жидкость (АЖ), откуда через мембраны плаценты и трансцеллюлярно проникает в кровотоки матери [4]. Показано, что повреждение околоплодных оболочек или нарушение их проницаемости ведет к резкому повышению содержания АФП в крови матери. После завершения формирования маточно-плацентарного кровотока АФП в кровь матери поступает преимущественно от плода [5].

Цель работы: исследование соотношения концентраций α -фетопротеина у матери и плода во II триместре беременности.

Материал и методы

В исследование были включены 20 женщин, у которых беременность была прервана во II триместре гестации по социальным

или медицинским показаниям, либо проводилось пренатальное кариотипирование плода и беременность пролонгировалась до срока родов. Во всех случаях выполнялось гистологическое исследование абортивного материала и / или последа.

АФП определяли в фетальной крови, полученной с помощью кордоцентеза, и в крови беременной, полученной из кубитальной вены, методом твердофазного иммуноанализа (наборы «АФП-ИФА-БЕСТ-400-стрип», ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Иммуноглобулины определялись тест-системами Ig G, M, A-ИФА (ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Поскольку АФП во II и III триместрах проникает в кровоток беременной из крови плода, то отношение концентраций белка отражает проницаемость плацентарного барьера. Из обследованных беременных были выделены две группы. В 1-й группе отношение АФП мать / плод было ниже медианы ($n = 10$), во 2-й – выше верхней квартили ($n = 5$).

Сформированные группы беременных однородны по возрасту, сроку беременности, при котором выполнялся кордоцентез, паритету, особенностям течения беременности (угроза прерывания, урогенитальная инфекция, эхографические маркеры пренатальной патологии, гестоз). Исход беременности оценивался как благоприятный (срочные роды, неосложненное течение раннего неонатального периода) и неблагоприятный (внутриутробная гибель плода, врожденные пороки развития, хромосомная патология, внутриутробная задержка развития плода, неиммунная водянка плода).

Математическая обработка полученных результатов проводилась методами парной непараметрической статистики с использованием программы Statistica 6.0.

Результаты исследования и обсуждение

Анализ результатов основан на ретроспективном изучении историй родов и развития новорожденных, в ходе которого оказалось, что благоприятные исходы беременности были достоверно чаще в 1-й группе. Во 2-й группе все беременности закончились неблагоприятно: расщелина верхней губы, два случая внутриутробной задержки развития плода, неиммунная водянка плода, многоводие в сочетании с пороком развития конечностей. В 1-й группе было 3 случая неблагоприятного перинатального исхода (внутриутробная гибель плода с синдромом Дауна, расщелина верхней губы и неба, гидроцефалия).

Проанализированы данные гемограмм, уровни АФП, содержание иммуноглобулинов классов A, G, M у беременных и их плодов в обеих группах (табл.).

Во второй группе достоверно было выше общее содержание лейкоцитов у плода ($P_u = 0,004$) и относительное содержание лимфоцитов ($P_u = 0,05$). Увеличение количества лейкоцитов (более $4,5 \times 10^9/\text{л}$) и относительный лимфоцитоз у плода были описаны нами в предыдущих исследованиях как прогностические критерии неблагоприятного перинатального исхода [6]. У плодов 2-й группы отмечен более низкий уровень АФП ($P_u = 0,005$) при достоверно более высокой концентрации этого белка в плазме беременной ($P_u = 0,005$). Эти данные позволяют сделать вывод, что во 2-й группе наблюдалась как более высокая проницаемость плаценты для АФП, так и менее активная продукция его плодом. Повышенная проницаемость плацентарного барьера у плодов 2-й группы подтверждается также и тем, что отношение концентраций иммуноглобулина G в сыворотке беременной

Показатели гемограммы, содержание АФП у обследованных лиц ($M \pm m$)

Показатели	1-я группа ($n = 10$)	2-я группа ($n = 5$)	P_u
Лейкоциты плода, $\times 10^9/\text{л}$	$3,3 \pm 0,2$	$5,3 \pm 0,4$	0,004
Лимфоциты плода, %	$72,1 \pm 0,3$	$83,6 \pm 4,0$	0,05
IgG мать / плод	$4,9 \pm 0,2$	$4,2 \pm 0,2$	0,04
АФП беременной, МЕ/мл	$59,7 \pm 5,1$	$121,0 \pm 21,3$	0,005
АФП плода, $\times 10^4$ МЕ/мл	$70,9 \pm 8,4$	$29,0 \pm 6,7$	0,005
АФП беременная / плод, $\times 10^{-4}$	менее 1,6	более 3,3	

Примечание: P_u – достоверность различий показателей в группах (u – непараметрический критерий Вилкоксона – Манна – Уитни).

к сыворотке плода достоверно меньше по сравнению с 1-й группой ($P_u = 0,04$).

Обмен АФП между плодовыми тканями и сывороткой материнской крови, роль его в период внутриутробного развития интенсивно изучается. По нашим данным, концентрация АФП в крови плода в 10 000 раз превышает содержание белка в крови беременной. Установлено, что концентрации АФП отличаются еще больше (на 5 порядков) [5]. Это может быть связано, на наш взгляд, как с применением различных тест-систем, так и с тем, что использовались различные объекты исследования: в нашей работе изучалась кровь беременной и плода, в других – кровь родильниц и новорожденных или продуктов зачатия.

Изменения уровня АФП при неблагоприятном течении беременности документированы многими авторами. При наличии у плода таких пороков, как дефект нервной трубки, гастрошизис, крестцово-копчиковая тератома, эмбриональная грыжа, отмечается резкое повышение концентрации АФП в крови матери [7]. Концентрация α -фетопротеина увеличивается также при угрозе прерывания беременности и гибели плода. У беременных с повышенной концентрацией АФП чаще отмечается сочетанная экстрагенитальная и акушерская патология, такая как угрожающий выкидыш, гестоз, плацентарная недостаточность, гипотрофия плода, резус-конфликт, мертвый плод. Самые высокие концентрации АФП (до 350 МЕ/мл) определялись в крови у женщин с погибшими плодами при доношенной беременности [5].

В большинстве случаев повышение концентрации АФП в сыворотке беременной связывают с увеличением содержания этого белка у плода (крестцово-копчиковая тератома, эмбриональная грыжа), особенностями маточно-плацентарного кровотока (повышение артериального давления у плода при угрозе прерывания беременности), особенностями плодового гемопоза при открытых пороках развития у плода (дефект нервной трубки и гастрошизис). В настоящее время снижение концентрации АФП в крови плода показано при хромосомных синдромах: синдроме Дауна [8], делеции хромосомы 18 и синдроме Кляйнфельтера. Причина снижения активности синтеза

АФП у плодов с синдромом Дауна до настоящего времени однозначно не установлена. При синдроме Эдвардса и некоторых трисомиях уровень АФП остается неизменным [9].

В настоящем исследовании показано, что увеличение содержания АФП в сыворотке беременной сопровождается неблагоприятным исходом родов. Однако повышение содержания АФП у беременной сопровождалось снижением его уровня у плода.

Повышение концентрации АФП в сыворотке беременной при более низком содержании белка в сыворотке плода свидетельствует о выраженном нарушении функций плацентарного барьера, процессов синтеза белка у плода, что, вероятно, ведет к неблагоприятному исходу беременности.

Подводя итог, можно сказать, что АФП является высокоинформативным маркером перинатальной патологии. Актуально изучение концентрации АФП не только в сыворотке беременной, но и плода, что позволяет получить ценную дополнительную информацию о состоянии плода и прогноз исхода беременности.

Список литературы

1. Таболин В. А. и др. Взаимосвязь экономического положения современной России с уровнями смертности, продолжительности жизни и показателями здоровья населения / В. А. Таболин, В. И. Харченко, Г. С. Лисичкин // Педиатрия. 2003. № 3. С. 66–91.
2. Вельтишев Ю. Е. Актуальные направления научных исследований в педиатрии // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. 2003. № 1. С. 5–11.
3. Шмагель К. В., Черешнев В. А. Альфа-фетопротеин: строение, функции и роль в эмбриогенезе // Акушерство и гинекология. 2002. № 5. С. 6–11.
4. Houghton D. I., Newnham I. P. Short-term variation in the level of alpha-fetoprotein in maternal serum // Br. J. Obstet. Gynecol. 1983. Vol. 90, № 3. P. 235–237.
5. The association between maternal serum alpha-fetoprotein and preterm birth, small for gestational age infants, preeclampsia and placental complications / D. K. Waller, L. S. Lustig, G. C. Cunningham et al. // Obstet. Gynecol. 1996. Vol. 88, № 5. P. 816–822.

6. *Показатели* иммунитета плода в ранней диагностике внутриутробной инфекции / А. А. Оганин, А. В. Макогон, О. Ю. Леплина и др. // Мед. иммунология. 2001. Т. 3, № 4. С. 515–524.

7. *Aitken D. A., Crossley J. A.* Neural tube defects (alpha-fetoprotein) Down's syndrome screening // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 1997. Vol. 9, № 2. P. 113–120.

8. *Dick P. T.* Periodic health examination, 1996 update: 1. Prenatal screening for and di-

agnosis of Down syndrome. Canadian task force on the periodic health examination // *Can. Med. Ass. J.* 1996. Vol. 154, № 4. P. 465–479.

9. *Fialova L., Malbochan L.* Fetoplacental antigens in pregnancies with fetal chromosomal aberrations // *Sb. Lek.* 1993. Vol. 94, № 2. P. 179–183.

Материал поступил в редколлегию 09.03.2007

A. V. Makogon, M. A. Smerdova, S. S. Reshetnikov, S. E. Gladkova, M. E. Sizikova, I. V. Andriushina

Ratio of concentration an materno-fetal alpha-fetoprotein and perinatal outcome

Research of a ratio of concentration an alpha-fetoprotein at mother and a fetus in the second trimester of pregnancy that reflects permeability of a placental barrier is carried out. 20 women with interrupted pregnancy in the second trimester or diagnostic cordocentesis are included in research. In group pregnant with ratio AFP a mother / fetus were higher top quartily outcomes of pregnancy adverse. Increase of concentration AFP in pregnant's serum and lower contents of AFP in serum of a fetus testifies to the infringement of functions of a placental barrier, processes of synthesis of AFP at a fetus, that, probably, conducts to a failure outcomes of pregnancy.

Keywords: pregnancy, fetus, alpha-fetoprotein.