

ОБЗОРЫ

© О. А. ПУСТОТИНА, 2006

УДК 618.3-092:612.124

О. А. ПУСТОТИНА (МОСКВА)

АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИН: ЗНАЧЕНИЕ В РАЗВИТИИ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ОСЛОЖНЕНИЙ У НОВОРОЖДЕННОГО

Для оценки функционального состояния фетоплацентарного комплекса и прогноза развития беременности высокую информативность имеет определение содержания в сыворотке крови матери фетальных продуктов. Определение их концентраций позволяет рассматривать проблемы гомеостаза материнского организма, плода и взаимосвязь между ними. Одним из таких маркеров является альфа-фетопротеин (АФП).

АФП — это одноцепочечный гликопротеин с молекулярной массой от 66 000 до 72 000 Д и 3—5% содержанием углеводов [7, 29, 38]. Впервые он был обнаружен в 1957 г. в сыворотке крови эмбриона человека [10]. В 1972 г. D. Gitlin [18] установил, что АФП синтезируется эмбриональной печенью и желточным мешком, и назвал его альфа-фетопротеином. В дальнейшем было показано, что на ранних этапах беременности АФП может синтезироваться и в тканях желудочно-кишечного тракта эмбриона, почках, сосудах [18, 20, 42]. Начиная с 12-й недели беременности основным местом синтеза АФП становится печень эмбриона.

АФП имеет некоторые общие структурные и функциональные черты с сывороточным альбумином, основной из которых является способность связывать и транспортировать большое количество соединений, включая билирубин, жирные кислоты (в том числе арахидоновую), ретиноиды, тяжелые металлы, флавоноиды, диоксины и различные органические соединения [29, 30]. В настоящее время выявлена способность АФП к специфичному связыванию с эстрогенами, что способствует релаксации матки и сохранению беременности [40]. Установлено также, что АФП является физиологическим иммунодепрессантом в период внутриутробного развития плода, подавляя экспрессию продуктов главного комплекса гистосовместимости на мембране макрофагов [30].

До 20-й недели беременности АФП обнаруживается в тканях эмбрионального мозга [18, 39, 41]. В дальнейшем, по мере прогрессирования миелинизации и глиально-клеточного развития, проникновение АФП в нервную ткань прекращается. Это объясняется тем, что АФП попадает в клетки путем опосредованного рецепторами эндцитоза [44]. Результаты исследований *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о том, что такие рецепторы присутствуют только на мембранах незрелых и частично дифференцированных клеток [43].

Многие исследования посвящены способности АФП регулировать рост эмбриональных тканей [30, 35]. O. Liang и соавт. [26] показали, что АФП принимает активное участие в ангиогенезе плаценты, усиливая стимулирующее влияние фактора сосудистого эндотелиального роста. Иммунологическими методами было показано, что АФП, выявляемый в ворсинах хориона во второй половине беременности, имеет фетальное происхождение, в то время как ранний цитотрофобласт обладает способностью его синтезировать [24].

АФП взаимодействует с инсулином, стимулируя синтез и накопление углеводов, липидов и протеинов [37]. Доказано, что в физиологических дозах инсулин стимулирует рост эмбриона, а высокие дозы его оказывают тератогенный эффект, вызывая в ранние сроки эмбриогенеза пороки развития нервной трубки, в поздние — ахондроплазию, задержку развития и гибель плода [21]. Синтетический пептид, производный от АФП, вводимый в этих случаях, снижал эмбриональную смертность на 73% и частоту аномалий развития — на 50% [15]. Было обнаружено, что у женщин с гестационным диабетом концентрация АФП в сыворотке крови достоверно ниже, чем в популяции [31]. Результаты этих исследований дают основание предполагать, что АФП играет важную роль в формировании защитной системы

для развивающихся клеточных структур и регуляции их роста и развития в условиях нарушенного гомеостаза.

Желточный мешок и эмбриональная печень являются не только местами синтеза АФП, но и эмбрионального эритропоэза. Доказано, что при опухолях печени выделяется повышенное количество АФП и стимулируется эритропоэз. Исследования J. Bartha и соавт. [8] подтвердили наличие отрицательной взаимосвязи между содержанием материнского АФП и уровнями гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, эритропоэтина и трансферрина плода. Был сделан вывод, что АФП играет регулируемую роль в эмбриональном эритропоэзе. Кроме того, авторы выявили, что у эмбрионов крыс, подвергшихся воздействию иммунизации аллоантигенами эритроцитов, эмбриональный гемопоэз на начальном этапе активизировался, и одновременно повышался уровень АФП в сыворотке крови. При массивной иммунизации происходил срыв механизмов роста и дифференцировки эритроцитов, и уровень АФП в сыворотке крови плода также резко снижался.

АФП влияет не только на фетальный эритропоэз, он также связан и с развитием анемии у матери, особенно если причиной ее является недостаток фолиевой кислоты. Известно, что фолатная недостаточность во время беременности может приводить к тяжелым осложнениям: преждевременной отслойке плаценты, гестозу, угрозе прерывания беременности, смерти эмбриона, порокам развития нервной трубки и анэнцефалии, гидроцефалии, гематогенной желтухе и др. АФП имеет способность к связыванию с фолиевой кислотой, и при ее низком содержании повышается уровень свободного АФП [28]. Основываясь на взаимодействии АФП с фолиевой кислотой, была подтверждена эффективность терапии фолиевой кислотой в период оплодотворения для предотвращения развития дефектов нервной трубки [27].

В небольшом количестве АФП был обнаружен у женщин в биологических средах половых путей (слизь цервикального канала, содержащее маточных труб, фолликулярная жидкость). Предполагают, что АФП принимает непосредственное участие в стабилизации спермы, пролонгируя ее фертильность. При взаимодействии с мужским "компонентом", происходит подавление связывания АФП с эстрогенами, что создает условия для оплодотворения яйцеклетки и дальнейшего развития беременности [16, 45]. В то же время в опытах на мышах было показано, что эмбриональное развитие может происходить нормально и без присутствия АФП в окружающей среде. Однако в дальнейшем взрослые женские особи оказались бесплодными. Это дало основание предположить, что АФП каким-то образом вовлечен в осуществление положительной обратной связи между секрецией эстрогенов в яичниках и выработкой ЛГ и ФСГ гипофизом [17]. В то же время U. Lei и соавт. [25], определявшие уровень АФП у 44 277 женщин в 15—21 нед беременности, обнаружили, что он в крови матери при беременностях плодами женского пола оказался на 5% ниже, чем при беременностях плодами противоположного пола.

Таким образом, результаты научных исследований показывают, что АФП непосредственно связан со многими процессами, происходящими в организме беременной и состоянии гомеостаза в фетоплацентарном комплексе. Это позволяет считать его универсальным неспецифическим маркером состояния плода.

Известно, что основными путями транспорта АФП из амниотической полости в кровь матери в первой половине беременности является его диффузия из околоплодных вод через плодные оболочки. Во второй ее половине АФП в основном поступает в материнский кровоток через плаценту из эмбриональ-

ного кровообращения [14, 23, 27]. Содержание АФП в сыворотке крови плода быстро увеличивается в течение I триместра беременности и достигает пика (3—4 г/л) к 13—15-й неделе, представляя около 40% всех белков сыворотки крови плода [34, 36]. С этого периода отмечается неуклонное снижение его концентрации как в фетальной крови, так и в околоплодных водах, в которые протеин попадает преимущественно с мочой плода. Концентрация АФП в околоплодной жидкости коррелирует с его содержанием в сыворотке крови плода, составляя 0,5—1% [11, 30].

В крови женщин АФП обнаруживается с 8-й недели беременности, нарастая до максимума в 33—34 нед на фоне неуклонного снижения содержания АФП в крови плода, и затем постепенно снижается. Установлено, что концентрация АФП в крови матери коррелирует со сроком беременности и массой плода и в значительной степени зависит от его функциональной зрелости. Период полураспада молекулы АФП в сыворотке крови или околоплодных водах составляет 3—5 сут, что свидетельствует об относительной его стабильности в организме. Концентрация АФП в крови матери в 10 000 раз меньше, чем в сыворотке крови плода [11, 14, 34]. В постнатальном периоде происходит быстрое снижение концентрации АФП.

Интенсивность плацентарного транспорта АФП в кровотоки матери определяется степенью проницаемости и толщиной плацентарного барьера [6, 14, 23]. При этом ведущая роль принадлежит индексу резистентности в маточных артериях и артерии пуповины [3, 19, 38]. Повышение его происходит при изменении функции плаценты в результате нарушений морфологических и биохимических адаптационных реакций в системе мать—плацента—плод, что имеет место при гестозах, угрозе прерывания беременности, плацентите и др. [6, 12, 38]. Н. Г. Павловой и соавт. [3] при изучении гемодинамических параметров в фетоплацентарной системе выявлена зависимость между концентрацией АФП в сыворотке крови беременной и показателями индексов резистентности в маточно-плацентарной системе. Кроме того, ретроспективный анализ показал, что у женщин, имеющих в 20—24 нед беременности повышение индекса сосудистой резистентности, наблюдается более выраженное повышение концентрации АФП в крови в эти сроки по сравнению с пациентками, не имеющими нарушений маточного кровотока. В то же время, по данным К. В. Шмагеля [6], гемодинамические нарушения в системе мать—плацента—плод могут сопровождаться не только повышением, но и снижением концентрации АФП в крови матери.

По мнению С. Н. Пернакова и соавт. [4], при наличии кист, гиперплазии ворсин, расширения межворсинчатого пространства уровень АФП в крови матери повышается, что является характерным для плацентарной недостаточности. По данным Г. М. Савельевой и соавт. [5], наоборот, на фоне аномалий плаценты уровень АФП в крови матери снижается. Снижение уровня АФП наблюдается и при предлежании плаценты, миоме матки, когда создаются анатомические препятствия для полноценного плацентарного кровотока [6].

Более низкие концентрации АФП в крови матери отмечались у женщин с большими массой тела и ростом, что связывают с более значительной степенью разведения АФП при увеличении объема циркулирующей крови в организме. Увеличение возраста беременных женщин на каждые 5 лет сопровождается снижением концентрации АФП в среднем на 7—10 МЕ/мл и обусловлено ухудшением функционирования фетоплацентарной системы на фоне "накопления" различной соматической и гинекологической патологии. Однако эти предположения не были подтверждены другими авторами [25].

Еще в 70-х годах прошлого века было обнаружено изменение уровня АФП при многочисленных нарушениях развития эмбриона, в результате чего ему было присвоено название "онкофетальный протеин" [2, 13]. В настоящее время доказано, что повышение концентрации этого белка в амниотической жидкости и сыворотке крови матери характерно для таких пороков развития плода, как дефекты зарращения нервной трубки и передней брюшной стенки, синдром Тернера, атрезия различных отделов желудочно-кишечного тракта, крестцово-копчиковая тератома, кистозная гигрома, аномалии почек и др. [13, 22]. Поэтому определение АФП в сыворотке крови беременных рассматривается как базовая основа скрининговых программ для выявления врожденной патологии плода. Исследования обычно проводят в 15—21 нед беременности, так как именно в этот период концентрация АФП в сыворотке крови матери максимально коррелирует с развитием пороков развития плода и другими осложнениями гестационного процесса [2, 22, 25].

При хромосомных аномалиях, в частности при трисомии 21, наоборот, происходит снижение уровня АФП [22, 31]. Однако в последние годы было показано, что эффективность пренатальной диагностики, основанной только на результатах определения содержания АФП в сыворотке крови беременных, составляет в общей популяции 2—2,7%, что обусловлено большим количеством ложноположительных результатов [3]. Это связано, прежде всего, с высокой вариабельностью концентраций АФП у разных женщин в связи с тем, что содержание его в тканях и средах организма зависит от многих факторов: уровня секреции плодом, состояния околоплодной среды (плаценты, плодных оболочек и околоплодных вод) и функционального состояния печени плода.

Так, увеличение концентрации АФП может быть при многоплодной беременности, хронической гипоксии и внутриутробной гибели плода, абсолютной короткости и истинном узле пуповины, а также при сахарном диабете, кожных заболеваниях и патологии печени у беременной [4, 6]. N. Veratis и соавт. [9], определяя уровень АФП в крови пуповины новорожденных у курящих матерей, обнаружили достоверное его повышение, связанное с количеством выкуренных сигарет в день. Кроме того, на фоне высокого содержания АФП более часто по сравнению с популяционным показателем развивается резус-конфликт [4]. Однако эти данные не были подтверждены U. Sancken и соавт. [33].

Некоторые исследователи считают, что при повышении уровня АФП в первой половине беременности увеличивается риск развития хориоамнионита, угрозы прерывания беременности во второй половине, гестоза, слабости родовой деятельности и преждевременных родов [32]. Результаты, полученные другими исследователями, напротив, свидетельствуют о том, что именно низкая концентрация АФП в крови в 16—20 нед сопряжена с такими осложнениями гестационного процесса как гестоз, инфекция фетоплацентарной системы, анемия, хроническая гипоксия плода, угроза прерывания беременности [1, 4, 6]. Однако, по данным С. Н. Пернакова и соавт. [4], на основании исследования 300 образцов сыворотки крови беременных во II триместре концентрация АФП при угрозе прерывания беременности не изменялась. Различные результаты получены также и при задержке внутриутробного развития плода [19, 38].

Отклонение уровня АФП в крови матери от нормативов может быть связано с патологией околоплодной среды. Так, по данным Г. М. Савельевой и соавт. [5], при увеличении или уменьшении количества околоплодных вод уровень АФП в крови матери повышается, при этом при маловодии это повышение свидетельствует о более серьезной патологии плода. M. Regens и соавт. [31] также считают, что при маловодии концентрация АФП в сыворотке крови матери резко повышена. В то же время при маловодии выявлены низкие уровни АФП в сыворотке крови беременной на фоне достоверного увеличения содержания АФП в околоплодных водах, а при многоводии высокая концентрация АФП в околоплодных водах и пуповинной крови соответствовала нормальным показателям, характерным для данного срока беременности.

Однако большинство исследователей согласны с тем, что как высокие, так и низкие концентрации АФП в крови беременных связаны с большим количеством осложнений гестационного процесса. Так, К. В. Шмагель [6], исследуя 1043 образца сыворотки крови беременных женщин до 33 нед, обнаружил, что во всех случаях отклонений концентрации АФП в крови от норматива последняя беременность протекала с осложнениями (угроза прерывания, гестоз, гипоксия плода).

Таким образом, обобщая данные литературы, несмотря на их противоречивость, можно прийти к заключению, что у женщин как с повышенным, так и с пониженным уровнем АФП имеет место увеличение риска развития патологии беременности, а также осложнений у новорожденных. На протяжении последних 40 лет в литературе было опубликовано большое число работ, посвященных выявлению, структуре, функции и регуляции синтеза АФП. Несмотря на то, что биологическая и физиологическая роль АФП до сих пор остается до конца не ясной, очевидно, что диагностическая ценность определения уровня АФП значительно выходит за рамки антенатального выявления врожденных уродств у плода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ангалева Е. Н., Лунева И. С., Лебедева А. С. // Материалы VI Российского форума "Мать и дитя": Тезисы докладов. — М., 2004. — С. 13—14.

2. Кулаков В. И., Алексеева М. Л., Бахарев В. А., Фанченко Н. Д. // Пробл. репрод. — 1995. — № 3. — С. 77—81.
3. Павлова Н. Г., Гагарина А. В., Кащеева Т. К. // Пренатал. диагн. — 2004. — Т. 3, № 3. — С. 175—180.
4. Пернаков С. Н., Арбузов С. Б., Николенко М. И. и др. // Мед.-соц. пробл. семьи. — 1999. — Т. 4, № 2. — С. 12—15.
5. Савельева Г. М., Банина О. Б., Сичинава Л. Г. // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. — 1997. — № 3. — С. 90—93.
6. Шмагель К. В. // Акуш. и гин. — 1996. — № 1. — С. 25—28.
7. Abelev G. I., Perova S. D., Khrankova N. I. et al. // Transplantation. — 1963. — Vol. 1. — P. 174—178.
8. Bartha J. L., Harrison G., Kyle P. M., Soothill P. W. // Prenat. Diagn. — 2003. — Vol. 23, N 11. — P. 917—920.
9. Beratis N. G., Varvarigou A., Christophidou M. et al. // Eur. J. Pediatr. — 1999. — Vol. 158, N 7. — P. 583—588.
10. Bergstrand C. G., Czar B. // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 1957. — Vol. 9. — P. 277—281.
11. Bick D. P., McCorkle D., Stenley W. S. et al. // Prenat. Diagn. — 1999. — Vol. 19. — P. 68—71.
12. Boyd P. A. // Br. J. Obstetr. Gynaecol. — 1992. — Vol. 99. — P. 93—95.
13. Brock D. J., Bolton A. E., Monaghan J. M. // Lancet. — 1973. — Vol. 2. — P. 293—294.
14. Brownbill P., Mahendran D., Owen D. et al. // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 2000. — Vol. 278. — P. 677—683.
15. Butterstein G., Morrison J., Mizejewski G. J. // Fetal. Diagn. Ther. — 2003. — Vol. 18. — P. 360—369.
16. Daikoku S., Koide I. // Horm. Behav. — 1994. — Vol. 28. — P. 328—335.
17. Gabant P., Forrester L., Nichols J. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2002. — Vol. 99. — P. 12865—12870.
18. Gitlin D., Perricelly A., Gitlin G. M. // Cancer Res. — 1972. — Vol. 32. — P. 979—982.
19. Jaffa A. J., Yaron Y., Har-Tool J. et al. // Fetal. Diagn. Ther. — 1997. — Vol. 12, N 2. — P. 85—88.
20. Jones E. A., Clement-Jones M., Oliver F. W. J., Wilson D. I. // J. Anat. — 2001. — Vol. 198. — P. 555—559.
21. Julian D., Abbot U. // Anat. Histol. Embryol. — 1998. — Vol. 27. — P. 313—321.
22. Kaur M., Verma I. C. // Indian J. Pediatr. — 1995. — Vol. 62, N 1. — P. 101—107.
23. Kuo P. L., Lin C. C., Lin Y. H., Guo H. R. // J. Formos. Med. Assoc. — 2003. — Vol. 102, N 5. — P. 319—325.
24. Lafuste P., Robert B., Mondon F. et al. // Placenta. — 2002. — Vol. 23, N 8—9. — P. 600—612.
25. Lei U., Wohlfahrt J., Christens P. et al. // Acta Obstetr. Gynecol. Scand. — 2004. — Vol. 83, N 12. — P. 1147—1151.
26. Liang O. D., Korff T., Eckhardt J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 3. — P. 1415—1422.
27. Malek A., Sager R., Schneider H. // Am. J. Reprod. Immunol. — 1998. — Vol. 40, N 5. — P. 347—351.
28. Martinez-Frias M. L., Rodriguez-Pinilla E. // Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P. 620—621.
29. Mizejewski G. J. // Am. J. Obstetr. Gynecol. — 1993. — Vol. 168. — P. 279—280.
30. Mizejewski G. J. // Exp. Biol. Med. — 2001. — Vol. 226. — P. 377—408.
31. Perenc M., Dudarewicz L., Kaluzewski B. // Med. Sci Monit. — 2000. — Vol. 6, N 5. — P. 994—999.
32. Raty R., Anttila L., Virtanen A. et al. // Pregnat. Diagn. — 2003. — Vol. 23, N 13. — P. 1045—1048.
33. Sancken U., Bartels I. // Prenat. Diagn. — 2001. — Vol. 21, N 3. — P. 194—195.
34. Sanchez-Palazon L., Rodrigues-Burgos A. // Comp. Biochem. Physiol. — 1993. — Vol. 104. — P. 689—693.
35. Semenhova L., Dudich E., Dudich I. et al. // Eur. J. Biochem. — 2003. — Vol. 270. — P. 4388—4399.
36. Smith J. B., O'Neill R. T. // Am. J. Med. — 1971. — Vol. 51. — P. 767—769.
37. Soltiel A., Pessin J. // Trends Cell Biol. — 2002. — Vol. 12. — P. 65—71.
38. Spong C. Y., Ghidini A., Walker C. N. et al. // Am. J. Obstetr. Gynecol. — 1997. — Vol. 177, N 5. — P. 1085—1087.
39. Tatarinov Y. S. // Vop. Khim. — 1965. — N 1. — P. 20—24.
40. Tatarinov Y. S., Terentiev A. A., Moldogazieva A. K., Tagirova A. K. // Tumour Biol. — 1991. — Vol. 12. — P. 125—130.
41. Toran-Allerand C. D., Evans C. A., Lorscheider F. L. et al. // J. Physiol. (Lond.). — 1981. — Vol. 318. — P. 239—250.
42. Uriel J., Faivre-Bauman A., Trojan J., Foiret D. // Neurosci. Lett. — 1981. — Vol. 272. — P. 171—175.
43. Uriel J., Trojan J., Dubouch P., Pineiro A. // Pathol. Biol. — 1982. — Vol. 302. — P. 79—83.
44. Uriel J., Lorenzo H. K., Macho A. et al. // Histochem. Cell Biol. — 1995. — Vol. 35. — P. 355—361.
45. Zhu J., Barratt C. L. R., Lippes J. et al. // Fertil. and Steril. — 1994. — Vol. 61. — P. 360—366.

Поступила 15.07.05

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 615.211.03:618.141/145-002.1-02:618.39-089.888.14].036.8

О. Г. ПЕКАРЕВ, М. С. ЛЮБАРСКИЙ, И. М. ПОЗДНЯКОВ, С. В. ОВЕЧКИН

СОЧЕТАННАЯ ЛИМФОСТИМУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ*

Кафедра акушерства и гинекологии (зав. — проф. О. Г. Пекарев) лечебного факультета Новосибирской государственной медицинской академии, НИИ клинической и экспериментальной лимфологии (дир. — акад. РАМН В. И. Коненков) СО РАМН, Новосибирск

Цель исследования: определить клиническую эффективность лечения острого послеперитонитического метроэндометрита и оптимизировать лечебную тактику у родильниц после абдоминального родоразрешения в послеоперационном периоде на основе применения регионарных лимфостимулирующих лимфотропных инъекций.

Учреждение: кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета Новосибирской государственной медицинской академии и НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН.

Методология: проспективное исследование.

*Доложено на VII Российском форуме "Мать и дитя" 11—14 октября 2005 г.