

УДК 618.2074+618.3008.6074

В.Г. Левченко, В.Н. Зорина, С.В. Архипова, Н.В. Мальцева

АЛЬФА₂-ФЕТОПРОТЕИН ПРИ НЕОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ГЕСТОЗЕ

Новокузнецкий институт усовершенствования врачей МЗ РФ

В I триместре физиологической беременности средний уровень сывороточного α_2 -фетопротеина (АФП) повышался более чем в 30 раз по сравнению с небеременными женщинами, достигал максимума в начале III триместра (28–32 недели) и снижался в конце III триместра беременности до уровня I триместра. При гестозе легкой степени тяжести средний уровень АФП практически не отличался от соответствующего при физиологической беременности. При гестозе средней степени тяжести снижение среднего уровня АФП наблюдалось начиная с 33–37 недель беременности вплоть до родов. При гестозе тяжелой степени тяжести количество АФП значительно уменьшалось уже в начале III триместра (28–32 недели). Минимальное количество белка было обнаружено в состояниях преэклампсии и эклампсии. Таким образом, наши результаты свидетельствуют, что количество АФП в сыворотке крови матери растет при физиологической беременности и снижается адекватно степени тяжести гестоза.

Ключевые слова: альфа₂-фетопротеин, беременность, гестоз

Альфа₂-фетопротеин (АФП) – один из основных маркеров состояния плода при мониторинге беременности. Вырабатываясь в печени и желудочно-кишечном тракте плода, этот белок поступает в кровь матери через плаценту. В соответствии с ростом концентрации АФП в крови развивающегося зародыша происходит повышение концентрации АФП в крови матери, которое, как известно, начинается с 10-й недели беременности, а максимальная концентрация белка определяется в 32–34 недели, после чего его содержание снижается. Патологические изменения сывороточного уровня АФП в течение беременности являются признаком множества нарушений в развитии эмбриона. Известно, что слишком низкое количество АФП в крови матери может быть симптомом хромосомных нарушений у плода, а повышенное содержание может свидетельствовать о дефектах спинного мозга, выделительной системы и других повреждениях. Патологические уровни материнского АФП наблюдаются также при осложненном течении беременности. Выяснено, что повышенные уровни АФП в амниотической жидкости и материнской сыворотке наблюдаются в случаях преэклампсии беременных женщин [6, 7]. Более того, увеличение количества АФП в сыворотке матери во II триместре беременности может помочь в прогнозе развития преэклампсии [3, 5], и материнский АФП считается некоторыми авторами лучшим прогностическим фактором осложнений поздней беременности, чем амниотический АФП [7]. Однако имеющиеся данные, в основном, касаются развития тяжелого гестоза. Исследование изменений уровня материнского сывороточного АФП при гестозе различной степени тяжести по сравнению с нормальной беременностью является целью настоящей работы.

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

У 195 женщин беременность осложнилась гестозом, диагноз которого выставляли по совокупности клинических и лабораторных данных. Оценка степени тяжести гестоза осуществлялась по оценочной шкале Г.М. Савельевой [2]. Были обследованы 61 женщина с гестозом легкой степени тяжести (менее 7 баллов), 28 женщин – с гестозом средней степени тяжести (8–11 баллов) и 106 пациенток – с тяжелым гестозом (12 и более баллов), среди которых у 56 женщин была диагностирована преэклампсия и у 9 – эклампсия.

У 192 женщин с физиологической беременностью отсутствовали клинические проявления экстрагенитальных заболеваний; беременность была одноплодная с головным предлежанием плода, без признаков гестоза, завершилась самопроизвольными родами в сроке – 38–41 неделя через естественные родовые пути.

Были обследованы 20 здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста во II фазе менструального цикла. Концентрацию АФП определяли в сыворотке крови обследуемых твердофазным иммуноферментным методом. Антитела к АФП готовили из специфичных антисывороток методом позитивной аффинной хроматографии путем пропускания антисывороток через колонки с АФП, иммобилизованным на цианбромированной агарозе. Конъюгат аффинно-очищенных антител с пероксидазой хрена ("Sigma", США) получали периодатным методом [4]. Фотометрию проводили на MICROPLATE READER 3550-UV в двухволновом режиме 490–695 нм ("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) и номинальных 95% доверительных интервалов (ДИ).

Результаты. По нашим данным, развитие физиологической беременности сопровождается неуклонным

ростом уровня сывороточного АФП. Уже в I триместре беременности (6–19 недель) количество АФП превысило уровень небеременных женщин в среднем более чем в 30 раз (табл.). В последующие сроки уровень белка продолжал повышаться вплоть до 28–37 недель, когда его показатель увеличился по сравнению с I триместром более чем в 3 раза. А к концу III триместра его содержание уменьшилось, т. е. стало практически таким же, как в I триместре, и в 2 раза меньше, чем в начале III триместра. Таким образом, пик концентрации АФП определялся нами с начала до середины III триместра беременности.

При гестозе легкой степени тяжести средний уровень АФП не отличался от определяемого при физиологической беременности, за исключением начала III триместра (28–32 недели), когда было выявлено кратковременное снижение его количества в 1,5 раза по сравнению с показателем нормальной беременности.

При беременности, осложненной гестозом средней степени тяжести, количество определяемого АФП в начале III триместра не отличалось от такового при нормальной беременности, но к середине III триместра снизилось в 2 раза и стабилизировалось на этом уровне.

При гестозе тяжелой степени тяжести количество АФП уже в начале III триместра было меньше, чем в таком же сроке физиологической беременности (в 2,5 раза) и гестоза средней степени тяжести (в 3 раза). При развитии беременности уровень белка несколько повышался, достигнув такого же значения в конце беременности, как при гестозе легкой степени тяжести.

Для преэклампсии и эклампсии было характерно еще большее снижение уровня АФП. Так, в начале III триместра количество АФП было меньше, чем в таком же сроке физиологической беременности в 3 раза. В дальнейшем уровень АФП продолжал снижаться, и минимальное количество белка было обнаружено при эклампсии в конце третьего триместра беременности.

Между показателями АФП и степенью тяжести гестоза была определена высокая отрицательная корреляционная связь ($r = -0,752$).

Таким образом, наши результаты свидетельствуют, что количество АФП в сыворотке крови матери растет при физиологической беременности и снижается при развитии гестоза, и чем выше степень тяжести заболевания, тем меньше уровень сывороточного АФП.

Заключение. Полученные нами данные об изменениях уровня АФП в крови женщин при физиологической беременности соответствуют общепринятым сведениям. Исследования динамики концентрации АФП в сыворотке крови беременных женщин при гестозах различной степени тяжести в литературе нами не обнаружено. Имеющиеся немногочисленные публикации противоречивы. Одни авторы указывают на повышение уровня АФП в крови беременных при развитии преэклампсии [3, 5–7], а другие – на его понижение при развитии гестоза средней степени тяжести [1]. По нашим данным, развитие гестоза ведет к снижению уровня АФП в крови беременных женщин. Но если гестоз легкой степени тяжести практически не отличается по сывороточному уровню этого белка от физиологической беременности, то для гестоза средней степени тяжести характерно снижение уровня АФП в середине III триместра. Гестоз тяжелой степени тяжести сопровождается патологи-

чески низким уровнем АФП уже в начале III триместра беременности. Минимальные концентрации АФП наблюдаются в крови беременных в III триместре в состояниях преэклампсии и эклампсии.

Таким образом, между степенью тяжести гестоза и концентрацией сывороточного АФП существует отрицательная связь, и поэтому показатель АФП может использоваться как для прогноза, так и дифференциальной диагностики этого заболевания.

Механизм патологического снижения уровня сывороточного АФП при гестозе у женщин, видимо, связан с нарушениями биосинтеза этого белка в организме плода и матери, вызванными явлениями интоксикации, т. е. гестоз является одним из вариантов синдрома системного воспалительного ответа. Известно также, что поступление фетального АФП в кровь матери зависит от проницаемости плацентарного барьера. При гестозе она нарушена и снижение уровня АФП в крови беременных может отражать степень этого нарушения.

ALPHA₂-FETOPROTEIN IN PHYSIOLOGICAL PREGNANCY AND GESTOSIS

V.G. Levchenko, V.N. Zorina, S.V. Arkhipova, N.V. Maltseva

In I trimester of physiological pregnancy the maternal serum α_2 -fetoprotein (AFP) average level increased more than in 30 times in comparison with nonpregnant women achieving a maximum at the beginning of III trimester (28–32 weeks). At the end of III trimester it was decreased down to I trimester level.

At easy gestosis the average AFP level did not practically differ from appropriate level at physiological pregnancy. At average gestosis the AFP level was decreased since 33–37 weeks of pregnancy up to pregnancy termination. At hard gestosis AFP quantity considerably decreased already in the beginning of III trimester (28–32 weeks). The minimum AFP quantity was found in preeclampsia and eclampsia.

Thus our results testify that maternal serum α_2 -fetoprotein level increases at physiological pregnancy and is reduced adequately gestosis degree.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пахомов С.П. Многомерный анализ вариабельности концентрации альфа-фетопротеина в сыворотке крови беременных и возможности его использования в прогнозе течения беременностей и родов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.П. Пахомов. М., 2000.
2. Савельева Г.М. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза. Методические указания / Г.М. Савельева М. № 99/80, МЗ РФ, 1999.
3. Raty R., Koskinen P., Alanen A. et al. // J. Prenat. Diagn. 1999. Vol. 19. № 2. P. 122–7.
4. Tijssen P., Kurstak E. // Analyt. Biochem. 1984. Vol. 136. P. 451–7.
5. Wald N.J., Morris J.K. // J. Med. Screen. 2001. Vol. 8. № 2. P. 6–8.
6. Waller D.K., Lustig L.S., Cunningham G.C. et al. // J. Obstet. Gynecol. 1996. Vol. 88. № 5. P. 816–22.
7. Wenstrom K.D., Owen J., Davis R.O., Brumfield C.G. // J. Obstet. Gynecol. 1996. Vol. 87. № 2. P. 213–6.

Таблица

**Содержание α_2 -фетопротейна в сыворотке крови женщин
при физиологической и осложненной гестозом беременности (мкг/мл)**

Неберемен. женщины 95% ДИ	0,01±0,002 0,006–0,014 (20)				
Сроки беременности, недель					
Показатели	6–19	20–27	28–32	33–37	38–41
	1	2	3	4	5
Физиол. беременность	0,34±0,03 (48)	0,77±0,08 (37) p ₁ <0,0001	1,11±0,1 (29) p ₁ <0,0001 p ₂ <0,0091	1,0±0,11 (30) p ₁ <0,0001	0,40±0,03 (48) p ₂ <0,0001 p ₃ <0,0001 p ₄ <0,0001
95% ДИ	0,28–0,40	0,60–0,93	0,89–1,34	0,77–1,23	0,34–0,46
Легкий гестоз	–	0,71±0,16 (14)	0,72±0,15 (14) p _ф =0,0338	0,78±0,18 (16)	0,55±0,11 (17)
95% ДИ		0,36–1,06	0,4–1,04	0,4–1,16	0,32–0,78
Средний гестоз	–	–	1,33±0,21 (3)	0,57±0,13 (9) p ₃ =0,0142	0,62±0,09 (16) p _ф =0,0038 p ₃ =0,0061
95% ДИ			0,43–2,23	0,27–0,87	0,43–0,81
Тяжелый гестоз	–	–	0,44±0,07 (6) p _ф =0,0053 p _с =0,0013	0,83±0,24 (14)	0,62±0,1 (21) p _ф =0,0075
95% ДИ			0,26–0,62	0,31–1,35	0,41–0,83
Преэклампсия	–	–	0,37±0,07 (14) p _ф <0,0001 p _с <0,0001	0,38±0,06 (14) p _ф =0,0002	0,37±0,04 (28) p _т =0,014
95% ДИ			0,22–0,52	0,25–0,51	0,29–0,45
Эклампсия	–	–	0,35±0,11 (4) p _ф =0,0096 p _с =0,0065	0,39±0,03 (2)	0,25±0,01 (3) p ₄ =0,0123
95% ДИ			0,06–0,7	0,05–0,72	0,21–0,29

Примечание. p – показатель достоверности различий между данными: p_{Φ} , p_c , p_T – по сравнению с соответствующим сроком физиологической беременности, гестозом средней и тяжелой степени тяжести; $p_{1,2,3,4}$ – между данными в строках.

В круглых скобках – количество обследованных женщин.