

А.В. Шабалдин, Т.А. Симонова, Г.В. Лисаченко

*Институт экологии человека СО РАН,  
МУЗ Детская городская клиническая больница № 5,  
Кемеровская государственная медицинская академия,  
г. Кемерово*

# РОЛЬ АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

В работе рассмотрена роль альфа-фетопротеина в патогенезе врожденных пороков развития плода. Представленные данные позволят практическому врачу адекватно интерпретировать результаты биохимического пренатального скрининга. Показано, что однократное незначительное повышение или понижение аФП часто отражает индивидуальные особенности гемопоэза в раннем онтогенезе. В ряде случаев нормальный уровень аФП достигается при сочетании синдрома Дауна у плода и тяжелой патологии беременности. Превышение физиологической концентрации аФП в два и более раза всегда указывает на наличие эмбрио-фетальной патологии.

**Ключевые слова:** альфа-фетопротеин, врожденные пороки развития плода.

The role of alpha-fetoprotein is considered in an induction of malformation. These data will help doctors to interpret results of biochemical prenatal screening. Research has shown, that minor alteration of alpha-fetoprotein reflects specific features of fetal haemopoiesis. The combination of a syndrome of Down at a fetal with pathologies of pregnancy will be associated by normal parameters of alpha-fetoprotein. High concentration of alpha-fetoprotein is always connected with fetal pathology.

**Keywords:** alpha-fetoprotein, malformation.

С середины 80-х годов прошлого столетия исследование концентрации альфа-фетопротеина (аФП) в сыворотке крови женщины в 15 недель беременности используют для скрининга врожденных пороков развития плода, связанных с дефектом нервной трубки [1, 2, 3, 4, 5]. Механизм повышения этого фетального белка в крови матери при открытых пороках связывают либо с просачиванием белка из сосудистого русла плода в амниотическую жидкость (АЖ) и далее в материнский кровоток [6], либо с особенностями плодового гемопоэза при открытых пороках развития у плода [7].

Повышение концентрации аФП более чем в три раза, кроме перечисленных выше состояний, также встречается при дефектах передней брюшной стенки [3], атрезии пищевода и/или двенадцатиперстной кишки и омфалоцеле [8], врожденном нефрозе (финский тип) [9], поликистозе почек, агенезии почек [10], повышенной экзогенности кишечника плода (по данным УЗИ) [11]. При простом буллезном эпидермолизе, когда поражена слизистая желудочно-кишечного тракта, уровень аФП в АЖ возрастает значительно [12]. Повышение концентрации аФП в сыворотке крови женщин во II и III триместрах беременности определяется при тяжелой гемолитической болезни

и при гибели плода [13]. О механизмах повышения этого белка при выше указанных состояниях существуют только предположения, так как до настоящего времени остается открытым вопрос об основных функциях аФП. В настоящий момент предполагают, что аФП является не только транспортным белком для полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК); но и регулирует пролиферативную, дифференциальную активность клетки; несет в себе функции эндоринно-иммуномодулятора [14, 15, 16].

Исходя из этого, целью настоящего исследования был анализ отклонений концентрации аФП в сыворотке крови беременных женщин с учетом патологии плода и выдвижение гипотез о влиянии этого протеина на эмбриофетогенез.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для выполнения поставленной задачи было проведено динамическое наблюдение за течением всей беременности у женщин, обратившихся в областной перинатальный центр с подозрением на врожденный порок развития плода и для планового амбулаторного обследования. Диагноз «Врожденный порок развития плода (ВППР)» был выставлен 581 беременной женщине по данным повторных ультразву-

ковых исследований на аппарате Aloka-500. Врожденные пороки развития плода распределились следующим образом: врожденные пороки ЦНС (ВПРП ЦНС) — 67 случаев, пороки мочевыделительной системы (ВПРП МПС) — 182 случая, множественные пороки (МВПРП) — 32 случая, врожденные пороки костно-мышечной системы (ВПРП КМС) — 41 случай, врожденные пороки и аномалии сердечно-сосудистой системы — 259 случаев. Кроме того, в исследование были включены 140 женщин без пороков развития плода с относительно благоприятным течением беременности (группа сравнения).

У всех пациенток в декретированные сроки 15-16 недель беременности (согласно приказу № 457 от 28.12.2000 г. «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей») было проведено исследование концентрации аФП в сыворотке крови на коммерческих наборах НПФ «Вектор-Бест». По уровню аФП в сыворотке крови выделяли женщин с высокой концентрацией белка, низкой и в пределах физиологической нормы.

Для определения статистически достоверной разницы в частоте встречаемости беременных с высокой, низкой и нормальной концентрацией аФП, в сравниваемых группах использовался критерий Фишера для малых выборок с поправкой Йетса на непрерывность и  $\chi^2$ . Результаты считались достоверными при 5 % уровне значимости, что применимо для биологических и медицинских исследований [17].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные по частоте встречаемости пациентов с нормальными показателями аФП и отклонениями от доверительного интервала в сторону повышения или понижения при физиологической беременности и при различных пороках плода представлены в таблице.

Как видно из таблицы, при беременности без пороков развития плода почти в 80 % случаев аФП не отклонялся от физиологических значений, что указывает на правомочность использования этого показателя для скрининга репродуктивной патологии. В то же время, у 20 % женщин без тяжелой патологии беременности и плода все же имело место повышение аФП в сроки 15-16 недель гестации. Более детальный осмотр этих женщин показал, что у них имелись ультразвуковые признаки гипоксии плода и фетоплацентарной недостаточности. Механизм повышения аФП при гипоксии плода, возможно, связан с тем, что аФП является обязательным компонентом эмбрионального и фетального кровотока [18, 19, 20], хотя роль этого белка практически не изучена. Именно гипоксия стимулирует эритропоэз, а значит, и повышенную выработку аФП. Кроме того, неоднократно показано, что транзиторное повышение или понижение концентрации аФП часто связано с конституци-

ональными особенностями плодового кровотока [21].

В группе с ВПРП в целом (без дифференциации по локализации) почти 50 % беременных имели нормальные показатели аФП. С одной стороны, этот показатель был достоверно ниже, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ), что говорит о значимости скрининга на ВПРП по концентрации аФП в сыворотке крови беременной женщины. С другой стороны, полученный результат указывает на избирательность в ассоциациях отклонения от нормы аФП и формирования ВПРП. В частности, при синдроме Эдвардса и некоторых трисомиях, при гидроцеле, гипоспадии и крипторхизме уровень аФП остается неизменным [5, 22]. Возможно, что при этих пороках не затрагиваются кроветворные органы плода, нет анатомического дефекта и сброса аФП в АЖ, нет массового цитолиза, особенно гепатоцитов, то есть, нет причин изменения аФП в крови беременной [10, 23].

Частота женщин с высоким уровнем аФП в группе с ВПРП была в 2 раза выше, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ), в то время как частоты женщин с низкой концентрацией аФП в сравниваемых группах были сопоставимы и стремились к нулю. В целом, такой результат можно было предвидеть, исходя из особенностей синтеза аФП при патологии беременности. Прежде всего, это касается низких концентраций аФП. Именно этот факт был положен в основу пренатальной диагностики синдрома Дауна и других хромосомных аномалий. Эффективность

**Таблица**  
**Частота встречаемости пациентов с нормальными показателями аФП и отклонениями от доверительного интервала среди беременных без пороков развития плода и с различными вариантами пороков и аномалий плода (в %)**

| Показатели  | 1. Группа сравнения (n = 140) | 2. ВПРП (n = 581)     | 3. ВПРП ЦНС (n = 67)  | p                                    |
|-------------|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------------------|
| аФП норма*  | 77,5                          | 48,9                  | 40,4                  | $p^{1,2} < 0,05$<br>$p^{1,3} < 0,05$ |
| аФП высокий | 22,5                          | 45,3                  | 47,4                  | $p^{1,2} < 0,05$<br>$p^{1,3} < 0,05$ |
| аФП снижен  | 0                             | 5,8                   | 12,3                  | $p^{1,3} < 0,05$                     |
| Показатели  | 1. Группа сравнения (n = 140) | 2. ВПРП МВС (n = 182) | 3. МВПРП (n = 32)     | p                                    |
| аФП норма   | 77,5                          | 47,8                  | 45,2                  | $p^{1,2} < 0,05$<br>$p^{1,3} < 0,05$ |
| аФП высокий | 22,5                          | 49,3                  | 51,6                  | $p^{1,2} < 0,05$<br>$p^{1,3} < 0,05$ |
| аФП снижен  | 0                             | 2,9                   | 3,2                   |                                      |
| Показатели  | 1. Группа сравнения (n = 140) | 2. ВПРП КМС (n = 41)  | 3. ВПРП ССС (n = 259) | p                                    |
| аФП норма   | 77,5                          | 40,6                  | 55,6                  | $p^{1,2} < 0,05$                     |
| аФП высокий | 22,5                          | 46,9                  | 40                    | $p^{1,2} < 0,05$                     |
| аФП снижен  | 0                             | 12,5                  | 4,4                   | $p^{1,2} < 0,05$                     |

Примечание: \* - аФП в пределах физиологического интервала на соответствующий срок беременности.

диагностики по этому показателю, однако, не превышает 60 %, так как снижение концентрации аФП в крови матери, характерное для синдрома Дауна, может не выявляться по ряду причин. Одна из этих причин — токсикоз беременных. В этом случае концентрация аФП в крови матери может быть повышена за счет синтеза аФП печенью; другой возможной причиной может являться неблагоприятное течение беременности — угроза прерывания часто сопровождается повышением артериального давления у плода и, вследствие этого, избыточным поступлением аФП в кровоток матери [13]. Установлено также, что при синдроме Дауна концентрация аФП снижена не только в крови матери, но и в АЖ, и в крови плода [24]. Причина снижения активности синтеза аФП у плодов с синдромом Дауна до настоящего времени однозначно не установлена [25]. Снижение содержания аФП наблюдается и при других хромосомных синдромах: при делеции хромосомы 18 [26] и синдроме Клайнфельтера [22]. Именно из-за частого сочетания хромосомных нарушений у плода, ассоциированных с низкой концентрацией аФП, и патологией беременности, определяющей гиперпродукцию этого протеина, не обнаружены различия по низким концентрациям аФП между группой с ВПРП и группой сравнения.

Несколько иная ситуация наблюдалась при выделении отдельных локализаций ВПРП в подгруппы. Так, ВПРП ЦНС были представлены следующими пороками: анэнцефалия — 10 случаев, тяжелая гидроцефалия — 13, менингомиелоцеле — 6, синдром Арнольда-Киари II — 11, экзэнцефалия — 2, spina bifida — 18 случаев. Как видно, преобладали «открытые» пороки и поэтому в этой группе предположительно должны были быть женщины с высокими концентрациями аФП. В то же время, около 13 % беременных этой подгруппы, против 0 % в группе сравнения, имели низкое содержание аФП ( $p < 0,05$ ). Этот результат указывает на то, что среди ВПРП ЦНС могли быть пороки или аномалии плода, обусловленные хромосомной патологией. Как уже говорилось выше, механизм снижения синтеза аФП при некоторых хромосомных нарушениях до конца не изучен, высказано лишь предположение, что при некоторых трисомиях возможна избыточная экспрессия рецепторных антагонистов аФП. В то же время, обнаружение и характеристика самих рецепторов аФП является основной проблемой в такого рода исследованиях [27].

Анализ аФП при пороках других систем показал следующее. При локализациях пороков в мочевыделительной, сердечно-сосудистой, костно-мышечной системах и при множественных поражениях у половины обследованных женщин происходит увеличение концентрации аФП, что достоверно чаще, чем в группе сравнения. Механизм повышения аФП для каждой из этих локализаций различен.

Так, при ВПРП МВС описано трехкратное повышение концентрации аФП при врожденном нефрозе (финский тип) [9], поликистозе почек, агенезии почек [10]. В нашем исследовании 60 % ВПРП

МВС составляли поликистозы почек, агенезии почек и тяжелые гидронефрозы. При последних уровень аФП может увеличиваться вследствие сопутствующих тяжелых токсикозов беременности. Необходимо отметить, что, хотя одной из ведущих функций аФП является защита эмбриональных тканей от воздействия материнских эстрогенов и андрогенов (показано сродство аФП к этим гормонам) [14, 15], многие гормон-индуцированные пороки (гидроцеле, гипоспадия и крипторхизм) не связаны с изменением концентрации аФП в сыворотке крови матери [5].

В большинстве случаев причиной ВПРП ССС являются острые инфекции (краснуха, токсоплазмоз, респираторные и энтеровирусы). Одним из установленных фактов является сродство аФП к ПИЖК и, через это его участие, в иммуносупрессорном потенциале на границе мать-плод [15, 16]. Генетически детерминированная высокая аФП-ассоциированная гуморальная иммуносупрессия может быть основной причиной проникновения тератогенно-опасных вирусов к эмбриону или плоду, с последующим формированием порока сердца.

Аномалии костно-мышечной системы и множественные уродства часто являются «открытыми» пороками. В нашем исследовании в этих группах с общей частотой 50 % встречались гастрошизис, омфалоцеле и другие эмбриональные грыжи. Причинами повышения концентрации аФП в крови матери при эмбриональных грыжах мог быть увеличенный синтез аФП у плода; а при гастрошизисе — особенности маточно-плацентарного кровотока, плодового гематопоза и прямое просачивание белка из сосудистого русла плода в АЖ через образовавшиеся дефекты [6, 7].

Проведенное исследование показало, что в группе женщин с ВПРП КМС достоверно чаще, чем в контроле, встречались женщины с низкой концентрацией аФП в сыворотке крови. Этот факт может быть объяснен, как и в случае с ВПРП ЦНС, наличием среди этих пороков хромосомных аномалий. Кроме того, абсолютно доказанной является ассоциация аФП с активно пролиферирующими тканями [28]. Поэтому первичная недостаточность синтеза аФП или слабая avidность к его рецепторам может быть основной причиной недоразвития тканей костно-мышечной системы.

Таким образом, исследование подтвердило правомочность скрининга ВПРП в начале второго триместра беременности по определению концентрации аФП в сыворотке крови женщины. В то же время, знания основных функций аФП в раннем онтогенезе и механизмов его изменения в сыворотке крови женщины позволит практическому врачу адекватно интерпретировать результаты биохимического пренатального скрининга на ВПРП. Прежде всего, надо помнить, что однократное незначительное повышение или понижение аФП может отражать индивидуальные особенности гемопоза у плода. В некоторых случаях нормальный уровень аФП достигается при сочетании синдрома Дауна у плода и тяжелой патологии беременности (гипоксия и угроза прерывания).

Превышение физиологической концентрации аФП в два и более раза всегда указывает на наличие эмбрио-фетальной патологии. При стандартном пренатальном биохимическом скрининге гормонозависимые пороки не диагностируются.

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Hyperechogenic fetal bowel and elevated serum alpha-fetoprotein: a poor fetal prognosis /R. Achiron, D.S. Seidman, A. Horowitz et al. //Obstet Gynecol. – 1996. – V. 88, N 3. – P. 368-371.
2. Aitken, D.A. Neural tube defects/ alpha-fetoprotein/ Down's syndrome screening /Aitken D.A., Crossley J.A. //Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 1997. – V. 9, N 2. – P. 113-120.
3. Prevalence of neural tube defects in northeastern France, 1979-1992 impact of prenatal diagnosis /Y. Alembik, B. Dott, M.P. Roth, C. Stoll //Ann. Genet. – 1995. – V. 38, N 1. – P. 49-53.
4. Antenatal biochemical screening to predict low birth weight infants /H. Anger, E. Merz, H. Cleissenberger, F.W. Doffmar //Br. J. Obstet. Gynec. – 1976. – V. 90, N 2. – P. 129-131.
5. Arends, J. Prenatal screening for neural-tube defects, quality specification of maternal serum alpha-fetoprotein analysis /Arends J. //Ups. J. Med. Sci. – 1993. – V. 98, N 3. – P. 339-347.
6. Structure, polymorphism, and novel repeated DNA elements revealed by a complete sequence of human alpha-fetoprotein gene /P. Gibbs, R. Zielinski, C. Boyd, A. Dugaiczak //Biochemistry. – 1987. – V. 26. – P. 1332-1343.
7. Fourth Report of the UK collaborative study on AFP in relation to neural-tube defects. Estimating an individual's risk of having a fetus with open spina bifida and the value of repeat AFP-testing //J. Epid. Com. Hith. – 1982. – V. 36. – P. 87-95.
8. Alpha-fetoprotein levels in pregnancies complicated by gastrointestinal abnormalities of the fetus /P.C. Clarke, Y.B. Gordon, M.J. Kitau et al. //Br. J. Obstet. Gynecol. – 1977. – V. 84, N 4. – P. 285-289.
9. Serum alpha-fetoprotein in adults in women during pregnancy, in children at birth, and during the first week of life a sex difference /C. Caballero, M. Vekemans, J.G. Lopez, C. Robyn //Am. J. Obstet. Gynecol. – 1977. – V. 127, N 4. – P. 384-389.
10. Cohen, B. Alpha-1 fetoprotein in pregnancy /Cohen B., Graham H., Lor-rin Lau H. //Am. J. Obstet. Gynecol. – 1973. – V. 115, N 7. – P. 881-883.
11. Belanger, L. New albumin gene 3' adjacent to the alpha-fetoprotein locus /Belanger L., Sylvie R., Allard D. //J. Biol. Chem. – 1994. – V. 269. – P. 5481-5484.
12. Cuckle, H. Repeat maternal serum testing in multiple marker Down's syndrome screening programmes /Cuckle H., Densem J., Wald N. //Prenat. Diagn. – 1994. – V. 14, N 7. – P. 603-607.
13. Waller, D.K. 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. – V. 88, N 5. – P. 816-822.
14. Abelev, G.I. Production of embryonal alpha-globulin by the transplantable mouse hepatomas /G.I. Abelev, S. Perova, N.I. Khramkova //Transplant. – 1963. – P. 174-180.
15. Nunez, E. Estrogen and fatty acid binding properties of murine AFP: a guide to explain some biological activities of this rotein /Nunez E., Benassayag C., Crysteff, N. /Eds. G. Mizejewski, H. Jacobson //Biological Activities of Alpha-Fetoprotein. – 1987. – V. 1. – P. 3-18.
16. Smith, C. Biological Activities of Alpha-Fetoprotein /Smith C., Kelleher Ph. //Eds. G. Mizejewski, H. Jacobson. – 1989. – V. 2. – P. 35-43.
17. Лакин, Г.Ф. Биометрия /Г.Ф. Лакин. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.
18. Gitlin, D. Synthesis of alpha-fetoprotein by liver, yolk sac and gastrointestinal tract of the human concepts /Gitlin, D., Pericelli, A., Gitin, G. //Cancer Res. – 1972. – V. 32. – P. 979-982.
19. Placental mosaicism is associated with unexplained second-trimester elevation of MShCG levels, but not with elevation of MSAFP levels /L.P. Morssink, B. Sikkema-Raddatz, J.R. Beekhuis et al. //Prenat. Diagn. – 1996. – V. 16, N 9. – P. 845-851.
20. Taketa, K. Alpha-fetoprotein: reevaluation in hepatology /Taketa K. //Hepatology. – 1990. – V. 12, N 6. – P. 1420-1432.
21. Short-term variation in the level of alpha-fetoprotein in maternal serum /D.I. Houghton, I.P. Newnham, M.I. Kitau, T. Chard //Br. J. Obstet. Gynecol. – 1983. – V. 90, N 3. – P. 235-237.
22. Fetoplacental antigens in pregnancies with fetal chromosomal aberrations /L. Fialova, L. Malbochan, L. Mikulikova, Z. Hajek //Sb. Lek. – 1993. – V. 94, N 2. – P. 179-183.
23. Clow, C.L. On the application of knowledge to the patient with genetic disease /Clow C.L., Fraser F.C., Laberge C. /Eds. Beam A. //Progress in Med. Genet. – Steiberg A.N.Y.: Grime and Straton, 1973.
24. Dick, P.T. Periodic health examination, 1996 update: 1. Prenatal screening for and diagnosis of Down syndrome: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination /Dick P.T. //Can. Med. Ass. J. – 1996. – V. 154, N 4. – P. 465-479.
25. Four-marker serum screening for Down's syndrome /N.J. Wald, J.W. Densem, D. Smith, G.G. Klee //Prenat. Diagn. – 1994. – V. 14, N 8. – P. 707-716.
26. Prenatal diagnosis of a deletion of 18q in a fetus associated with multiple-marker screen positive results /C.P. Chen, S.R. Chern, F.F. Liu et al. //Prenat. Diagn. – 1997. – V. 17, N 6. – P. 571-576.
27. Abelev, G.I. Alpha-fetoprotein /Abelev G.I., Elgort D.A. //Cancer Medicine. Eds. J. Holland, E. Frei. Philadelphia. – 1982. – P. 1089-1099.
28. Takayma, H. A case of bladder cancer producing alpha-fetoprotein (AFP) /Takayma H. //Hinyokika Kyio. – 1995. – V. 41, N 5. – P. 387-389.

\*\*\*