

**Закрытое акционерное общество  
«Вектор-Бест»**

**Диагностическая значимость  
выявления маркёров  
фетоплацентарного комплекса  
в контроле развития беременности  
и онкозаболеваний**

Научно-методический сборник

Кольцово, 2005

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ИММУНОФЕРМЕНТНЫЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ХОРИОНИЧЕСКОГО ГОНАДРОПИНА ЧЕЛОВЕКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОЛИКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ</b> .....	3
<i>Э.А. Юркина, В.И. Офицеров, В.В. Самуков, Л.М. Дедкова, Г.А. Мизенко, С.С. Решетников, С.Б. Фролова, В.В. Калашников, А.Н. Сабиров, В.И. Рус</i>	
<b>ОПЫТ РАБОТЫ С НАБОРАМИ «ПРЕГНАТЕСТ»</b> .....	8
<i>Е.Е. Абрамова</i>	
<b>ИММУНОФЕРМЕНТНЫЙ АНАЛИЗ АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИНА, ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА</b> .....	9
<i>С.С. Решетников</i>	
<b>ОПРЕДЕЛЕНИЕ АФП И ХГЧ В ДИАГНОСТИКЕ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ПЛОДА И ОНКОЗАБОЛЕВАНИЙ</b> .....	31
<i>Р.Н. Лебедева, О.Б. Дубленников, М.Г. Алексеева, В.И. Ликтанов, А.Г. Маркдорф</i>	
<b>ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ В КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН УРОВНЕЙ ХОРИОНИЧЕСКОГО ГОНАДРОПИНА, АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИНА И ЛАКТОФЕРРИНА</b> .....	34
<i>Л.А. Мерзликина, Л.А. Акинфеева, Э.А. Юркина, С.С. Решетников, С.В. Бородихина, В.И. Офицеров</i>	
<b>КОНЦЕНТРАЦИЯ ЛАКТОФЕРРИНА В КРОВИ РОЖЕНИЦ И В ПУПОВИННОЙ КРОВИ НОВОРОЖДЕННЫХ</b> .....	41
<i>Е.Ю. Божин, И.О. Маринкин, А.Н. Трунов</i>	
<b>ХОРИОНИЧЕСКИЙ ГОНАДРОПИН ЧЕЛОВЕКА В ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИНГЕ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ</b> .....	45
<i>С.Э. Красильников, Н.В. Юкляева, Э.А. Юркина, Ю.Э. Наров, Г.Г. Роньжин</i>	
<b>ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИЙ БЕТА-1-ГЛИКОПРОТЕИН В ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ОНКОЛОГИИ</b> .....	48
<i>Р.Н. Богданович, И.В. Чикаловец, С.В. Мороз, Э.А. Юркина</i>	
<b>АНАЛИЗ ТБГ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ФУНКЦИИ ПЛАЦЕНТЫ</b> .....	65
<i>А.Г. Кудряшов, Е.В. Печковский, Л.И. Еремеева, Т.В. Киселева, Н.М. Пасман</i>	
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ</b> .....	74

## ИММУНОФЕРМЕНТНЫЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ХОРИОНИЧЕСКОГО ГОНАДРОПИНА ЧЕЛОВЕКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОЛИКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

*Э.А. Юркина<sup>1</sup>, В.И. Офицеров<sup>1</sup>, В.В. Самуков<sup>2</sup>, Л.М. Дедкова<sup>1</sup>, Г.А. Мизенко<sup>1</sup>, С.С. Решетников<sup>1</sup>, С.Б. Фролова<sup>1</sup>, В.В. Калашников<sup>2</sup>, А.Н. Сабиров<sup>2</sup>, В.И. Рус<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup>ЗАО «Вектор-Бест»,*

*<sup>2</sup>ГНЦ ВБ «Вектор»*

*<sup>3</sup>Медсанчасть № 163, п. Кольцово Новосибирской области*

Анализ содержания хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в биологических жидкостях проводят для ранней диагностики беременности и наблюдения за ее развитием, выявления внематочной беременности, угрожающего выкидыша и другой патологии беременности. В онкологии определение ХГЧ используется для раннего обнаружения и мониторинга опухолей трофобластического (хориокарцинома, пузырный занос и др.) и нетрофобластического (лимфома, рак желудка, печени, кишечника, легких, молочной железы и др.) происхождения [5, 6, 8].

ХГЧ относится к группе гонадотропных гормонов, включающей лютеинизирующий (ЛГ), фолликулолестимулирующий (ФСГ) и другие гормоны. Гормоны этой группы являются гликозилированными белками, состоящими из двух субъединиц, причем  $\beta$ -субъединица у них идентична, а  $\beta$ -субъединицы имеют высокий уровень гомологии. Поэтому гонадотропные гормоны имеют высокий уровень иммунологического перекреста [7]. Вместе с тем в С-концевой области Р-субъединицы ХГЧ находится дополнительный участок длиной в 30 аминокислотных остатков, отсутствующий в других гонадотропных гормонах [7]. Антитела к этой области молекулы  $\beta$ -субъединицы ХГЧ применяются в настоящее время для иммунохимического определения ХГЧ в биологических жидкостях человека. Так, в конкурентном варианте иммуноферментного анализа ХГЧ используются поликлональные антитела, специфичные к участку  $\beta$ -субъединицы ХГЧ со 122-й по 145-ю аминокислоту, и конъюгат  $\beta$ -галактозидазы или щелочной фосфатазы с пептидом, соответствующим этой аминокислотной последовательности [2].

Описаны способы иммуноферментного определения ХГЧ, основанные на применении двух моноклональных антител раз-

личной специфичности. Одно из антител направлено на эпитоп, локализованный в пределах 109–145-й аминокислот  $\beta$ -субъединицы ХГЧ, другое антитело специфично к одной из антигенных детерминант молекулы ХГЧ вне этой области. Для иммуноферментной детекции гормона используют конъюгат пероксидазы хрена,  $\beta$ -галактозидазы и других ферментов с одним из этих антител [1, 3, 4]. Такой иммунометрический способ анализа ХГЧ характеризуется высокой специфичностью и чувствительностью, однако получение устойчивых и продуктивных гибридных клонов, вырабатывающих моноклональные антитела к необходимым антигенным детерминантам ХГЧ, является сложным и трудоемким процессом. Кроме того, многие моноклональные антитела характеризуются низкой стабильностью в процессе хранения или при изменении рН и температуры.

Цель настоящего исследования — разработка метода получения поликлональных антител, взаимодействующих с разными участками молекулы ХГЧ, и создание на их основе иммунометрического способа определения ХГЧ.

Антисыворотка к ХГЧ, полученная при иммунизации кроликов высокоочищенным гормоном, была использована в качестве исходного материала для получения двух типов антител к ХГЧ, способных одновременно взаимодействовать с различными участками молекулы ХГЧ без интерференции. Для выделения антител к С-концевому участку  $\beta$ -субъединицы (антитела I типа) нами был синтезирован и иммобилизован на нерастворимую матрицу пептид, соответствующий аминокислотной последовательности 115–145  $\beta$ -субъединицы ХГЧ. Антитела, выделенные из антисыворотки путем аффинной хроматографии на пептидном сорбенте, оказались высокоспецифичными к  $\beta$ -субъединице ХГЧ и не реагировали с другими гонадотропными гормонами. Антитела II типа, взаимодействующие с антигенными детерминантами молекулы ХГЧ, расположенными вне С-концевого участка  $\beta$ -субъединицы, были выделены из фракции антисыворотки, не связавшейся с пептидным сорбентом. Очистку антител II типа проводили методом аффинной хроматографии на иммобилизованном ХГЧ. Таким образом, оба типа антител были получены из одного источника — поликлональной антисыворотки к ХГЧ.

Для иммунометрического анализа ХГЧ антитела II типа в подобранных оптимальных концентрациях были адсорбированы на поверхности лунок планшета, а антитела к ХГЧ I типа конъю-

гированы с пероксидазой хрена. В процессе анализа ХГЧ из исследуемой пробы одна из антигенных детерминант взаимодействует с антителами, иммобилизованными на твердой фазе, а другая — с антителами, конъюгированными с ферментной меткой. Активность фермента в составе иммунных комплексов определяется с помощью субстратной смеси, содержащей перекись водорода и ортофенилендиамин, который окисляется с образованием желтого красителя. Интенсивность окраски пропорциональна количеству ХГЧ в анализируемом образце.

Разработанный метод определения ХГЧ позволяет измерять концентрацию ХГЧ в образцах мочи и в сыворотке (плазме) крови человека с чувствительностью 10–15 МЕ/л (см. рисунок). В качестве стандартизованных образцов для определения чувствительности метода использовали «рабочий стандартный образец — гонадотропин хорионический, для биологических испытаний», полученный из Государственного НИИ по стандартизации и контролю лекарственных средств (Москва), и калибровочные пробы из набора реактивов «бета-ХГЧ ИФА» «ДИАплюс» (Москва).

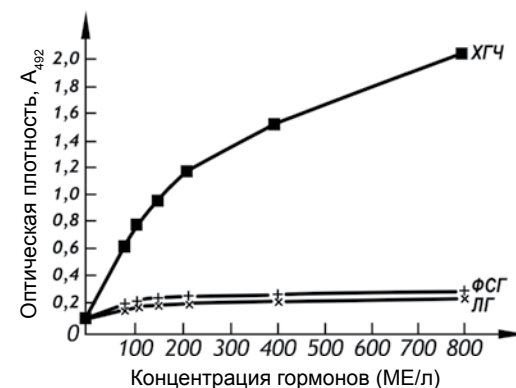


Рис. Чувствительность и специфичность метода определения ХГЧ.

Для определения специфичности разработанного метода анализа ХГЧ были использованы высокоочищенные препараты ЛГ и ФСГ, которые вносили в лунки планшета в концентрациях до 1000 МЕ/л, что многократно превышает максимальное содержание этих гормонов в моче (физиологический пик во время овуляции составляет для ЛГ 70 МЕ/л, для ФСГ 15 МЕ/л). Как видно на рисунке, даже высокие концентрации ЛГ и ФСГ не влияют на

результаты определения ХГЧ разработанным иммунометрическим методом.

Метод был опробован при исследовании образцов мочи на содержание ХГЧ у трех групп женщин. Первую группу составили 66 пациенток, обратившихся в женскую консультацию с подозрением на наличие беременности малого срока. 34 женщинам, у которых был выявлен в моче ХГЧ, была произведена операция вакуум-аспирации содержимого полости матки (мини-аборт). При гистологическом исследовании полученного аспирата во всех случаях было подтверждено наличие беременности. У 32 женщин 1-й группы с отрицательным анализом на ХГЧ впоследствии беременность не обнаружена.

Вторую группу составляли 86 женщин с разными сроками беременности (от 5 до 34 нед.), третью группу — 38 женщин с гинекологическими заболеваниями, не связанными с беременностью. В образцах мочи у всех 86 женщин 2-й группы был обнаружен ХГЧ, положительных анализов на ХГЧ в 3-й группе не было.

Количественное определение ХГЧ в моче у 5 женщин с явлениями угрозы прерывания беременности (находящихся на лечении в стационаре) проводили еженедельно параллельно с исследованием гормональных цитологических мазков. Низкий уровень ХГЧ в моче обследуемых женщин (менее 5000 МЕ/л) во II и III триместрах беременности соответствовал недостаточной степени гормональной стимуляции и явным клиническим проявлениям угрозы ее прерывания.

У больной К. проводили количественное определение ХГЧ в образцах мочи в течение 3 мес. после операции инструментальной ревизии стенок полости матки с удалением ткани пузырного заноса. На следующий день после операции концентрация ХГЧ составляла 5000 МЕ/л, через неделю было зафиксировано снижение уровня ХГЧ до 70 МЕ/л, через 2 нед. ХГЧ в моче уже не выявлялся. При проведении мониторинга в течение двух последующих месяцев не было обнаружено возобновления секреции гормона.

Таким образом, как показали исследования, разработанный метод определения ХГЧ позволяет надежно диагностировать беременность на ранних сроках (с 7-го дня до ожидаемой менструации) и проводить наблюдение за ее развитием (своевременная диагностика недостаточности плаценты, угрожающего выкиды-

ша и другой патологии). Метод также может быть использован в онкологии для ранней диагностики и оценки эффективности лечения некоторых опухолей, продуцирующих ХГЧ.

Авторы выражают благодарность Н.А. Лазаревой, Н. Е. Арбузовой и М.Е. Сизиковой за помощь в работе.

## Литература

1. Заявка 0158973 ЕПВ, МКИ G 01 33/543.
2. Пат. 4517290 США, МКИ G 01 33/54.
3. Armstrong E. G., Ehrlich P. K., Birken S. et al. // *J. clin. Endocr.* — 1984. — Vol. 59. — P. 867–880.
4. Bellet D. #., Ozturk M., Bidart J. M. et al. // *Ibid.* — 1986. — Vol. 63. — P. 1319–1330.
5. Carreiro-Lewandowski E. // *J. med. Technol.* — 1986. — Vol. 3. — P. 473–476.
6. Kreig A., Wenk R. // *Clinical Diagnosis and Management* / Ed. J.B. Henry. — Philadelphia, 1984. — P. 493–499.
7. Pierce J. G., Parsons T. F. // *Ann. Rev. Biochem.* — 1981. — Vol. 50. — P. 465–495.
8. Warkentin D. L. // *Dia'gn. Med.* — 1984. — Vol. 7. — P. 35–43.

## ОПЫТ РАБОТЫ С НАБОРАМИ «ПРЕГНАТЕСТ»

*Е.Е. Абрамова,*

*зав. лабораторией городского Центра клинической иммунологии и профилактики СПИД г. Новокузнецка*

Иммуноферментные наборы «Прегнатест» для определения содержания хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в моче используются в лаборатории Центра с 1993 г. Женщины с подозрением на наличие беременности малого срока направляются к нам для проведения анализа на ХГЧ из женских консультаций № 1, 2, 3 и клинической больницы № 29. Между врачами лаборатории и гинекологами женских консультаций существует постоянный обмен информацией и, до настоящего времени, претензий со стороны акушеров-гинекологов по поводу неадекватных результатов теста не было.

За 4 года (1993–1996 гг.) мы провели анализ по определению ХГЧ для 14221 пациента, в 31,7% случаев (у 4519 человек) результаты тестирования были положительными. У нескольких женщин, получивших предварительно направление на проведение мини-аборта, анализы мочи на наличие ХГЧ дали отрицательный результат. Все они в последующие 2–5 дней информировали нас о естественной нормализации менструального цикла. Таким образом, оперативного вмешательства не потребовалось.

Пациентка Т., которой с помощью УЗИ в Центре охраны матери и ребенка был поставлен диагноз «беременность» и дано направление на мини-аборт, обратилась с жалобой на «неправильный» отрицательный результат анализа на ХГЧ. Однако после вакуум-аспирации, проведенной в женской консультации № 2, наличие беременности не подтвердилось.

В 1993 г. женскими консультациями города для выявления ХГЧ к нам было направлено 530 человек, при тестировании образцов мочи которых получено 145 положительных анализов, в 1994 г. – 1766 (715 положительных), в 1995 г. – 3745 (1367 положительных), в 1996 г. – 4090 (2292 положительных). Эти данные показывают, что экспресс-диагностика беременности на ранних сроках с помощью набора «Прегнатест» является надежным методом, приобретающим все большую популярность среди акушеров-гинекологов г. Новокузнецка.

## ИММУНОФЕРМЕНТНЫЙ АНАЛИЗ АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИНА, ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА

*С.С. Решетников, заведующий лабораторией иммунохимии*

Альфа-фетопротеин (АФП) – онкофетальный гликопротеин с молекулярной массой около 70 кД. Нормальный уровень АФП в сыворотке крови взрослых от 0 до 12 МЕ/мл. Высокие значения АФП определяются в крови плода и в амниотической жидкости, в крови беременных женщин после 12–15 недель беременности, а также при некоторых онкологических заболеваниях.

В эмбриогенезе АФП синтезируется, главным образом, клетками печени и желточного мешка плода [1, 24]. Из тканей плода АФП проникает в амниотическую жидкость и через плаценту – в кровь матери. У здорового взрослого человека АФП может присутствовать в крови вследствие активизации каких-то репаративных процессов и связанной с ними клеточной пролиферации [7, 74]. Отчасти сходная картина наблюдается и при онкозаболеваниях, когда с возникновением в организме клона малигнизированных клеток немедленно включаются гомеостатические механизмы защитно-регуляторного характера [5, 7]. Однако во многих случаях главную роль в увеличении уровня АФП в организме играют сами раковые клетки, «озлокачествление» которых в той или иной мере сопровождается возвратом к своему рода эмбриональному фенотипу с экспрессией фетальных белков [4, 14]. Особенно характерна гиперпродукция АФП для гепатоцеллюлярного рака и эмбрионально-клеточных опухолей, когда концентрация его может достигать сотен тысяч МЕ/мл [6, 19, 52].

### Свойства и биологическая активность АФП

С помощью моноклональных антител в молекуле АФП человека обнаруживают от 5 до 8 антигенных эпитопов [21, 82, 84], причём только 2 из них являются видоспецифическими, остальные имеют перекрест с аналогами АФП одного или нескольких видов животных (мыши, крысы, телёнка, свиньи, собаки, кошки) [84]. До 38% молекулы АФП идентично молекуле сывороточного альбумина [32].

АФП представляет собой гликозилированный белок, причем гликозидная часть имеет непостоянную структуру и состав. При определённых физиологических и патологических состояниях

антигенная и гликозидная гетерогенность АФП начинает проявляться особенно ярко. Так, сывороточный АФП при хроническом гепатите содержит 4–6% фракции АФП с моносиаловым остатком, а АФП из крови больных гепатоцеллюлярной карциномой – до 30% такой фракции [28]. Очевидно, особенности метаболизма разных по происхождению клеток обуславливают различное представление ими структурных эпитопов АФП. По присутствию фракций АФП с определёнными антигенными или биохимическими характеристиками можно чётко выделить ряд онкологических заболеваний [28, 66, 68, 70].

На уровне организма АФП – многофункциональный белок с селективной клеточной стимулирующей и ингибирующей активностью [1, 24]. Многие растущие эмбриональные и неопластические клетки не только продуцируют, но и поглощают большое количество АФП [2, 3, 65]. Связывание АФП с определёнными рецепторами на мембране запускает рост и пролиферацию клеток или воздействует на процесс клеточной дифференциации [44, 49]. При этом, в зависимости от стадии дифференциации или активации клетки начинают делиться или супрессируются.

Разнообразные проявления активности АФП отчасти можно связать с его свойствами транспортного белка, способного образовывать нековалентные комплексы с полиненасыщенными жирными кислотами, билирубином, лектинами, некоторыми стероидными гормонами и другими биологически активными лигандами [1, 15, 24, 53]. Показано, что АФП осуществляет транспорт через мембраны, взаимодействуя с высокоаффинными АФП-рецепторами клеток-мишеней или клеток-экспортёров биологически активных веществ [31, 43, 51].

Установлено, что АФП оказывает влияние на активность клеток иммунной системы, причем он воздействует, как правило, на пролиферирующие клетки [1, 36, 46, 57, 58], не затрагивая их зрелые формы, в частности, Т- и В-лимфоциты [73]. В зависимости от активации клеток АФП стимулирует или супрессирует определённые клоны специфических Т-хелперов и Т-супрессоров [46, 50, 57, 72], подавляет наработку антител и созревание цитотоксических Т-лимфоцитов [57], подавляет пролиферацию лимфоцитов в ответ на митоген [23]. АФП модулирует фагоцитирующую активность макрофагов [56], оказывает влияние на синтез цитокинов моноцитами и другими клетками [16, 56, 57, 80]. *In vitro* АФП снижает активность натуральных киллеров [20, 36].

Показано его стимулирующее воздействие на рост и пролиферацию фибробластов [3, 63].

Регулирующее влияние АФП на синтез в организме ряда факторов дополняется его синергизмом по отношению к некоторым из них. Например, он способен значительно усиливать активность эпидермального, трансформирующего и инсулиноподобного факторов роста [38, 39, 45]. Установлено, что АФП оказывает влияние на метаболизм стероидных гормонов [16, 17]. Наконец, АФП, также как и фактор некроза опухолей, способен активировать ген апоптоза и запускать механизм запрограммированной гибели раковой клетки. Показано, что эта активность не связана напрямую с его транспортной функцией и опосредуется образованием комплекса АФП с особыми рецепторами на поверхности чувствительной клетки [63, 71].

АФП может препятствовать связыванию вирусов с мембранами лимфоцитов, а в ряде случаев он способен ограничивать атаку аутоантител на специфические сайты и рецепторы клетки [18].

Некоторые исследователи считают, что, действуя на уровне организма, определённые белки могут восстанавливать иммунный гомеостаз вне зависимости от направления первоначального отклонения [12]. По-видимому, это в полной мере можно отнести и на счёт АФП [9]. Иммуномодулирующая активность АФП используется в медицинской практике (препарат Альфетин) для лечения заболеваний с развитой аутоиммунной компонентой (аутоиммунные поражения щитовидной и поджелудочной желез, спаячная болезнь, гепатиты, артриты, артрозы, астма, постинфекционные поражения сердца и почек, *myasthenia gravis* и т.д.).

В эмбриональном развитии АФП, очевидно, играет важную роль в регуляции роста и дифференцировки тканей плода, в защите плода и матери от встречной атаки иммунных систем, в ограничении влияния стероидных гормонов, в частности эстрогенов матери, на плод [1, 12, 24, 72]. По мере завершения органогенеза синтез АФП снижается [26].

При раке активация онкогенов, являющихся по сути заблокированными в норме эмбриональными генами, приводит к продукции эмбриональных форм ферментов, других белковых факторов, обеспечивающих аутокринную регуляцию роста и пролиферации клеток. Экспрессия АФП раковыми клетками – хороший пример действия такого механизма [24]. Подобная актива-

ция синтеза АФП, очевидно, происходит и при физиологической регенерации [7, 11, 74]. У взрослых людей без онкологических заболеваний фоновые значения АФП, по-видимому, объясняются именно репаративными процессами в организме. Однако, большая часть АФП при этом скорее всего быстро расходуется в тканях и не поступает в кровоток. Исключения составляют цирроз и гепатиты В и С, при которых уровень АФП в крови больных может возрасти в 10 и более раз [59, 76]. Таким образом, при онкологических заболеваниях АФП может появиться в крови и как компонент репаративного механизма, и как продукт экспрессии раковых клеток. Интенсивнее всего АФП могут продуцировать клетки весьма агрессивных гепатоцеллюлярной карциномы и гепатобластомы печени, а также клетки эмбрионально-клеточных опухолей [19, 28, 53, 54, 59, 76]. Вместе с тем, раковые клетки не только продуцируют, но и поглощают АФП, что четко выявлено для клеток рака толстой кишки, рака груди, рака лёгкого [26, 65]. Показано, что структура синтезируемого раковыми клетками АФП отличается от структуры физиологического АФП [24, 66, 70]. Можно предположить, что у них разная биологическая роль на уровне опухоли и на уровне целого организма: онкологический АФП обеспечивает рост и защиту опухоли от репаративной системы организма, а физиологический АФП – как раз является компонентом этой системы. В этой связи хочется отметить имеющийся положительный опыт применения АФП и моноклональных антител (МКАТ) к нему для лечения опухолей, клетки которых аккумулируют АФП на своей поверхности. Причём, если в одних случаях терапевтический эффект можно объяснить адресным воздействием цитостатиков, которые были использованы в составе различных комплексов с АФП или с МКАТ к нему, то в других – положительный результат достигается просто введением АФП или МКАТ к определенным его эпитопам [10, 34, 54].

### Уровни АФП в организме. Диагностическая значимость

Разнообразие свойств и особенности проявлений функциональной активности АФП привлекают к нему все большее внимание, как диагностическому маркеру ряда заболеваний и физиологических состояний организма. Наибольшее распространение получили иммуноферментные методы определения общего АФП в

сыворотке крови и амниотической жидкости. Главные направления АФП-диагностики – это, во-первых, мониторинг беременности и выявление генетических и соматических пороков развития плода, во-вторых, выявление и контроль эффективности лечения некоторых онкологических заболеваний.

В амниотической жидкости концентрация АФП достигает максимума обычно на 10 неделе беременности [27]. В крови здоровых беременных женщин повышение уровня АФП наблюдается с 11–14 до 31–32 недели беременности, а затем постепенно снижается (табл. 1). Через несколько недель после родов АФП в сыворотке крови матери определяется в очень малых количествах [61, 64].

Таблица 1

### Медиальные значения концентраций АФП при нормальной беременности

Срок беременности (недели)	Концентрация АФП (МЕ/мл)*	
	сыворотка крови	амниотическая жидкость
15	29	14,2
16	33	12,3
17	38	10,6
18	43	9Д
19	48	7,7
20	53	6,6

\* — 1 МЕ соответствует 1,25 нг АФП [52].

Пренатальный скрининг аномалий развития плода по уровню АФП в сыворотке крови матери целесообразно проводить на 15–20 неделе беременности, когда концентрации АФП в крови в большинстве случаев уже достаточно велики и, в основном, коррелируют с состоянием плода. Обычно за нормальный уровень АФП при такого рода скрининге принимают концентрацию АФП в сыворотке не ниже 70% и не выше 200% от среднестатистического (медиального) значения для данного срока беременности (т.е. в пределах от 0,7 до 2,0 МоМ) [8,18,64]. Выход за пределы этого интервала считается зоной риска и требует наблюдения и повторных обследований, а выход за пределы интервала 0,5–2,5 МоМ с достоверностью не менее 90% свидетельствует о

наличии патологии у плода или у матери (рак, цирроз, гепатит и др.) [8, 61].

Следует отметить, что в разных регионах и в разных группах населения пределы зоны риска и медиальные величины уровня АФП в крови матери могут несколько отличаться. Поэтому диагностические лаборатории на местах должны определить и использовать в расчетах «свой» нормальный уровень АФП. С другой стороны, для каждой внутриутробной патологии могут быть установлены более точные индивидуальные диагностические и прогностические границы.

Повышенный уровень АФП в сыворотке крови матери, как правило, связан с наличием у плода дефектов развития нервной трубки (анэнцефалия, расщепления позвоночника, гидроцефалия), дефектов передней брюшной стенки, врождённых заболеваний почек (поликистоз, нефроз). При этом АФП поступает в амниотическую жидкость и плаценту в аномально большом количестве из-за нарушения структуры органов плода. Высокий уровень АФП дают тератомы плода. Пониженный или низкий уровень АФП отмечается при пузырном заносе и неразвивающейся беременности. Он также может свидетельствовать о наличии у плода синдрома Дауна [61, 67].

Определение АФП в более поздние сроки целесообразно для наблюдения за беременными, попавшими в группу риска, и для прогнозирования угрозы гибели плода у женщин с хроническими нарушениями функций плаценты. Резкое повышение концентрации АФП в крови матери (но не в амниотической жидкости), как правило, сопровождается вагинальным кровотечением, обычно наблюдается за 10–14 дней до внутриутробной гибели плода [64].

Раньше для надежной постановки диагноза преждевременно-го разрыва мембран амниона было необходимо довольно длительное обследование беременной с учетом результатов ряда взаимодополняющих анализов. Не так давно с этой целью было предложено использовать лишь один тест – определение АФП (диагностический уровень 30 нг/мл) в вагинальном или цервикальном секрете [24, 42, 81]. Этот метод даже при минимальном истечении амниотической жидкости обеспечивает высокую достоверность диагноза (95–100%) [29]. Кроме надежности и скорости этот тест является наименее инвазивным и травмирующим.

При наблюдении за недоношенными новорождёнными детьми показатели уровня АФП в их крови могут быть использованы для прогнозирования и диагностики рецидивирующего апноэ [35].

АФП является важным онкологическим маркером. Повышенные уровни АФП могут наблюдаться у больных с различными формами рака, однако наиболее характерны они при гепатоцеллюлярной карциноме и гепатобластоме печени, эмбрионально-клеточных опухолях яичка и яичников, а также при плоскоклеточном раке пищевода и при метастазировании некоторых раков в печень. Поскольку период полужизни АФП в организме составляет около 5 суток, наблюдение концентрации АФП в сыворотке крови в течение нескольких недель после удаления опухоли, лучевой терапии или химиотерапии позволяет контролировать их эффективность. Постоянно увеличивающийся уровень коррелирует с плохим прогнозом, медленно снижающийся или замерший – с остаточной опухолью или её метастазами [52].

Надёжность постановки диагноза в онкологии с помощью определения АФП зависит не только от вида рака, но и от стадии его развития, дифференцированности, интенсивности метастазирования, активности иммунной системы и т.д. Например, надёжность теста на АФП при первичной карциноме печени (при дискриминирующем уровне АФП – 50 нг/мл) в целом по всем стадиям составляет 70–72%, тогда как при первой и второй стадиях – только 15–40%, а при 3-ей и 4-ой – до 90 % [6, 59, 76]. Вероятно, при высокой активности иммунной системы может нарабатываться большое количество антител к «раковым» изоформам АФП, которые, связывая его в иммунные комплексы [75], повышают процент ложноотрицательных результатов.

Другой аспект демонстрирует большая группа опухолей (рак груди, лёгкого, желудка, толстого кишечника, поджелудочной железы и др.), при наличии которых увеличение уровня АФП в крови отмечается лишь периодически и в концентрациях лишь в 1,5–4 раза превышающих норму (10–12 нг/мл) [79]. По-видимому, существенную часть общего пула АФП этих мало- и среднепродукующих АФП опухолей составляет не раковый, а физиологический АФП, синтезирующийся в результате работы гомеостатического механизма. Кроме того, многие раковые клетки имеют рецепторы к АФП и способны поглощать его, снижая концентрацию АФП в кровотоке [26, 63, 65].



В онкологической практике зачастую справедливо следующее правило: постепенное стойкое увеличение концентрации АФП в крови больных свидетельствует о прогрессировании опухоли или/и об истощении иммунной системы; резкое возрастание концентрации – об агрессивном метастазировании или о внезапной активизации продуцирующей АФП опухоли; непостоянные, невысокие и колеблющиеся уровни – о наличии низкопродуцирующей, не продуцирующей или поглощающей АФП опухоли.

Не следует забывать, что умеренно повышенные уровни АФП (20–400 нг/мл) могут быть зафиксированы при заболеваниях печени нераковой природы с интенсивной регенерацией её тканей (гепатиты В и С, цирроз) [76, 91]. Обычно незначительное и непродолжительное увеличение концентрации АФП в крови иногда может быть зафиксировано и при репаративных процессах в других тканях организма [74].

Определение АФП в сыворотке крови методом ИФА – лишь один из способов контроля его продукции и метаболизма в организме. Однако этот метод в силу своей простоты, доступности, а также довольно высокой информативности получил наибольшее распространение. В настоящее время мы выпускаем набор реагентов «АФП–ИФА–Бест–400–стрип», с помощью которого можно определить концентрацию АФП в исследуемых пробах в диапазоне от 0 до 400 МЕ/мл. Стрипированный набор рассчитан на 96 анализов, включая постановку калибровочных проб, а его комплектация позволяет разделить набор на 3 или 4 части, которые могут быть использованы независимо.

#### **Примеры комплексной диагностики с использованием тестов на АФП вместе с тестами на ХГЧ и другие маркеры.**

Возможности дифференциальной диагностики и диагностическая значимость результата анализа как при мониторинге беременности, так и при выявлении онкопатологий существенно возрастают в случае комплексного определения АФП вместе с хоригонадотропином, другими онкофетальными маркерами и в сочетании с другими методами диагностики.

Скрининговое определение АФП в большинстве случаев недостаточно для постановки диагноза и может служить основанием лишь для предварительного формирования групп риска. Например, при мониторинге беременности, всех женщин, у которых концентрация АФП выходит за рамки интервала 0,7–2,0 МоМ, объединяют в одну группу риска. Она обычно составляет 5–10%

от общего числа беременных. Преодоление пороговых значений 0,5–2,5 МоМ означает выход в зону очень большого риска с достоверностью факта патологических отклонений не менее 90%. Принимая во внимание направленность отклонения уровня АФП и дополнительно учитывая клинику и анамнез, можно внутри этой группы выделить акушерскую и генетическую группы риска, группу риска по онкологии матери, алиментарную группу риска и т.д. Однако, уровень АФП в крови подвержен воздействию большого числа факторов и, как правило, демонстрирует значительные индивидуальные колебания. На самом деле, «мягкие» границы многих групп риска могут находиться внутри нормальной зоны, границы же других групп риска получаются размытыми и сильно перекрываются. Поэтому, чтобы отнести конкретный случай в определенную группу риска, однократного определения АФП или лишь наличия клинических проявлений обычно бывает недостаточно. Необходим многофакторный подход, который помогает надёжно дифференцировать разные группы по патологиям, а также поставить или уточнить диагноз. В принципе, всех пациентов, уровень АФП у которых отклоняется от среднестатистического хотя бы на 10–20% (ошибка метода), можно отнести к определённой группе риска при наличии дополнительных показателей.

Это можно проиллюстрировать на примере диагностики синдрома Дауна (трисомия по 21-ой хромосоме). Показатели АФП в сыворотке крови матери при этой патологии плода не очень часто опускаются ниже 0,7 МоМ, наоборот, нередко они лишь чуть ниже среднестатистических [8, 25]. Клиника пациента тоже не позволяет прояснить ситуацию. Если врач всё-таки выделил данный случай в группу риска по этой патологии, то после подтверждения пониженного уровня АФП в крови матери или в амниотической жидкости, врач может назначить амниоцентез с хромосомным анализом и поставить окончательный диагноз.

Если же скрининг вести одновременно по АФП и хорионическому гонадотропину человека (ХГЧ), то, учитывая разнонаправленные тенденции изменения показателей АФП (ниже нормы) и ХГЧ (выше нормы), можно сразу и существенно понизить вероятность ошибки и сформировать группу риска по синдрому Дауна с большими основаниями [8, 25, 78]. Если в контроле использовать триаду АФП-ХГЧ-нЕЗ (неконъюгированный эстриол), то с учётом срока беременности со слов матери можно сформировать группу риска, в которой около 60% диагнозов подт-

верждаются другими методами, и лишь 5% – ложнопозитивны [78, 79]. Если в таком анализе вместо ХГЧ контролировать его свободные  $\beta$ -субъединицы, достоверность анализа увеличивается до 65%, а количество ложнопозитивов снижается до 3%. Наконец, если срок беременности регистрировать не со слов матери, а по УЗИ, то достоверность анализа составляет 72% при 2% ложнопозитивов [79].

При использовании в скрининге на синдром Дауна связки тестов «АФП – (свободный  $\beta$ -протеин ХГЧ)–УЗИ» удавалось получить до 80% достоверных результатов (при сроке беременности более 17 недель) [48]. Триада тестов «УЗИ–(ИФА-АФП)–(ИФА-ХГЧ)» доступна сейчас во многих диагностических центрах и лабораториях России. Комплексное обследование женщин по этим показателям позволяет очень быстро сформировать ряд дифференцированных групп риска [78], быстрее поставить обоснованный диагноз (например, в случае пузырного заноса и внематочной беременности).

Приведём ещё один пример использования взаимодополняющих тестов для уточнения диагноза. Дефекты нервной трубки обычно дают высокие значения концентрации АФП в крови матери (табл. 2). Однако, высокие уровни АФП отмечаются и при менее тяжёлых патологиях, а также при многоплодии. Эта проблема может быть решена, если в группе риска с уровнем АФП 2,0 МоМ и выше провести дополнительный анализ на содержание в крови матери высокоспецифичного маркера – ацетилхолинэстеразы (АХЭ) [47, 77]. Такой подход позволяет увеличить процент выявления *spina bifida* (расщепление позвоночника) с 90% до 96% при снижении количества ложнопозитивов до 0,14%, а процент выявления анэнцефалии – до 98% и более [77]. Предложен также вариант диагностики, по которому тест на АХЭ используется для отбора группы риска по врождённым патологиям, а определение АФП применяется в качестве уточняющего теста [47]. Авторы утверждают, что при таком подходе процент выявляемости *spina bifida* и анэнцефалии максимален (~100%), а в случае дефекта передней брюшной стенки составляет 20%.

В онкологии мультимаркерный анализ, также как и в пренатальной диагностике, резко повышает выявляемость заболеваний при массовом скрининге, помогает снизить частоту ложноположительных и ложноотрицательных результатов, позволяет

Таблица 2

Уровни ХГЧ и АФП при некоторых аномалиях развития плода и патологиях беременности

	Диагноз	ХГЧ в крови	АФП в крови	АФП в амниотической жидкости	Примечания
1	Анэнцефалия, открытые черепномозговые дефекты	N*	3,6–32N**		Выявление: 90% по анализу АФП в крови; ~99% по анализу АФП в амниотической жидкости
2	Открытая <i>Spina Bifida</i>	N	3,8–9,8 N		Выявление: 75–85% по анализу АФП в крови; ~97% по анализу АФП в амниотической жидкости
3	Закрытые дефекты нервной трубки	N	N–2 N (часто 1,5–2,0 N)		Необходимо эхографическое обследование
4	Три-, тетра- и полиплоидии плода	часто >N	обычно »2,5N (до 40N)		
5	Синдром Дауна	>N	<N (часто <0,7N)		Желателен дополнительный анализ на неконъюгированный эстриол (пЕЗ), концентрация которого должна быть понижена, уточнение срока беременности по УЗИ, хромосомный анализ
6	Синдром Эдварса	<N	<N (часто <0,5N)		
7	Множественные врожденные уродства и пороки развития плода в том числе: поликистоз почек аплазия кожи	N N N	>2N (до 12N)  2,8–3,7 N 3,5–12 N		Выявление: до 30%. Желательно уточнение диагноза по УЗИ и хромосомный анализ

8	Многоплодие, крупноплодие, особенно для мальчиков	N, редко >N	2-3-4 N		Желательно уточнение диагноза другими методами
			<0,7N или >2N	N	
9	Патологии плаценты	часто <N или >N	<0,7N или >2N	N	
10	Внематочная беременность (1 триместр)	«N	<0,7N редко >2N	—	
11	Ранний токсикоз беременных	>N	N*-2,5N	—	
12	Острая плацентарная недостаточность, прогноз развития синдрома задержки внутриутробного развития плода и преждевременных родов, резус-конфликт (15-18 нед. беременности)	>N	1,5-5N	часто N	
13	Хроническая плацентарная недостаточность	<N	0,3-0,7N	часто N	
14	Задержка внутриутробного развития плода	часто <N	0,5-1N	часто N*	
15	Угрожающий аборт	<N	1,5-3N	N	
16	Прогноз внутриутробной гибели плода (за 1-2 месяца)	<N или >N	0,7N_0,3N (прогрессирующее снижение)	часто N	
17	Угроза внутриутробной гибели плода в течение 10-14 дней	<N	2,5-10 N (резко увеличивается)	N±	

18	Внутриутробная гибель плода (через 3-10 дней)	<<N (стойкое снижение)	5-20 N (вначале возрастает, потом падает)		
19	Неразвивающаяся беременность (1 триместр)	<<N	<N (постоянно понижается)	—	
20	Функциональная незрелость плода (у пациенток с невынашиванием и гестозами), прогноз асфиксии плода при родах (35-40 нед. беременности)	часто N	>N (замедление темпов снижения уровня АПФ)		
21	Возможность мертворождения, преждевременных родов, дистресса плода при родах, гибели ребенка в неонатальном периоде (30-35 нед. беременности)	часто <N или >N	2,5-3 MOM (вероят. ~20%) 3-5 MOM (вероят. ~30%) >5 MOM (вероят. ~70%)		
22	Физиологическая незрелость плода (35-40 нед. беременности)	N	1,4-1,7 MOM		
23	Перезрелость плода (перенашивание беременности)	N	0,3-0,7 MOM		
24	Зревший плод	N	0,7-1 N		
25	Резковыраженное маловодие	N	1,5-3 N		
26	Резковыраженное многоводие	N	0,4-0,7 N		
27	Нарушение целостности оболочек амниона	N	≥30 нг/мл		АФП определяют в цервикальном или вагинальном секрете
28	Тератомы	N, редко >> N	4-30 N		

29	Задержка трофобластической ткани после родов или аборта	>N не нормализуется)	→10 МЕ/мл	—	Уровень АФП в крови быстро понижается от уровня, предшествующего родам или аборту; уровень ХГЧ не нормализуется
30	Нарушение менструального цикла	≤15 нг/мл	≤10 МЕ/мл		
31	Соматические болезни беременной (артериальная гипотония, заболевания щитовидной железы, аллергии и некот. др.)	—	<0,7N или >2N	N	

\*ХГЧ: N – нормальный уровень, N<sup>+</sup> – сколько выше верхнего предела нормы, N<sup>±</sup> – колебания вблизи верхнего предела нормы (см. инструкцию тест-системы «Прегнамон»);

\*\*АФП: нормальный уровень N ≈ МОМ

правильнее ставить диагноз и эффективнее контролировать результат лечения [13, 22, 37, 83]. Вообще, в диагностике рака в настоящее время используются тесты на большое число онкомаркеров. В настоящей статье мы приводим совместное использование тестов на АФП и ХГЧ по двум простым причинам. Во-первых, тест-системы на эти маркеры, универсальные как для пренатальной диагностики, так и для онкологии, уже получили широкое распространение в России и поэтому достаточно доступны для организации скрининговых обследований. Во-вторых, эти тест-системы выпускаются нашей фирмой.

ХГЧ синтезируется в хорионе, поэтому в крови здоровых мужчин и небеременных женщин он обычно не определяется, впрочем его уровень до 15 МЕ/мл ещё считается нормальным. Наиболее характерно его появление в крови при опухолях трофобласта, пузырном заносе, хориоэпителиомах, тератогенных карциномах и их метастазах. Достаточно часто ХГЧ определяется при раке желудка и других опухолях ЖКТ (аномальный эктопический синтез раковыми клетками).

Параллельное определение уровней АФП и ХГЧ позволяет чётко дифференцировать тератогенные карциномы от трофобластических опухолей и хориоэпителиомы, гепатоцеллюлярную карциному и гепатобластому от опухолей ЖКТ (табл. 2, 3). В других случаях это помогает быстро сформировать дифференцированные группы риска и повысить выявляемость заболеваний при скрининговых обследованиях. При контроле эффективности терапии одновременный анализ АФП и ХГЧ помогает застраховаться от опасности неполного излечения комбинированного заболевания, когда в организме, например, развивались две опухоли, одна из которых продуцировала АФП, а другая – ХГЧ.

Параллельный контроль АФП и ХГЧ может оказаться полезным и при диагностике заболеваний нераковой природы, в частности, при выявлении фоновых заболеваний шейки матки (табл. 3).

В заключение остановимся на некоторых новых направлениях АФП-диагностики. Последние успехи в изучении АФП при разных заболеваниях привели к развитию диагностики, основанной на определении содержания его гетерогенных форм [28, 40, 55, 66-69]. Такой подход можно, очевидно, отнести к разновидности многофакторного или мультимаркерного анализа. Во многих случаях он позволяет очень точно определить происхождение

**Уровни ХГЧ и АФП при онкологических заболеваниях и некоторых заболеваниях  
нераковой природы**

№ п/п	Диагноз	Результаты определения в сыворотке крови концентрации*		Примечания
		ХГЧ	АФП	
1.	Пузырный занос	от 2–3 N до 20 N	N <sup>±</sup>	
2.	Хориоэпителиома	от 2–3 N до 30 N	от N до N <sup>+</sup>	
3.	Опухоли трофобласта	от N <sup>+</sup> до 100N и более	N	
4.	Гепатоцеллюлярная карцинома	N (очень редко появляется в следовых количествах)	от 4–5 N до нескольких сотен N	
5.	Гепатобластома	N <sup>-</sup>	от N <sup>±</sup> до 4–5 N	
6.	Фиброламмеллярные карциномы	от N <sup>+</sup> до N <sup>+</sup>	от N <sup>±</sup> до 2–3 N	
7.	Рак пищевода	N	N <sup>±</sup> , иногда до 10N	Необходимы дополнительные анализы на РЭА и СА 19-9
8.	Предраковое состояние слизистой шейки матки	N <sup>+</sup>	от N <sup>±</sup> до 2–3 N	Необходим дополнительный анализ на РЭА
9.	Группа риска по заболеваниям ЖКТ: рак желудка, рак прямой кишки, рак толстой кишки	от N <sup>±</sup> до 10N	от N <sup>±</sup> до нескольких сотен N	Необходимы дополнительные анализы на РЭА и СА 19-9. По этим четырем маркерам и их соотношению можно достаточно надёжно дифференцировать рак толстой кишки, рак прямой кишки и рак желудка.

1.	Рак почки, рак молочной железы, рак лёгкого, лимфомы, рак поджелудочной железы	N <sup>±</sup> , чаще N <sup>+</sup>	N <sup>±</sup> , чаще N <sup>+</sup> , иногда до 10N	Для скрининга онкологических (не диагностический признак)
2.	Цирроз печени	N <sup>-</sup>	от N <sup>±</sup> до 40 N	
3.	Гепатит в стадии регенерации печени	N <sup>-</sup>	от N <sup>±</sup> до 20 N	
4.	Острые заболевания печени (гепатохолецистит, колиты, неинфекционный гепетит и др.)	N <sup>-</sup>	от N <sup>±</sup> до N <sup>+</sup>	
5.	Фоновые заболевания шейки матки	N <sup>-</sup>	от N <sup>±</sup> до N <sup>+</sup>	У женщин с нормальным уровнем АФП ниже 2-5 МЕ/мл концентрация возрастает до верхней границы нормы, у женщин с более низким нормальным уровнем (0-2 МЕ/мл) АФП Начинает надёжно определяться.

\*N для ХГЧ: 0–15 нг/мл, N для АФП: 0–12 нг/мл или 0–10 МЕ/мл.

N<sup>-</sup> – ниже, а N<sup>+</sup> – несколько выше верхнего предела нормы; N<sup>±</sup> – колебания вблизи верхнего предела нормы, при беременности N-уровни равны MOM.

ние опухоли и оценить её состояние, дифференцировать одно заболевание от другого.

Так, например, если у больного при уровне общего АФП больше 100 нг/мл доля фукозилированного АФП составляет более 20%, то у него практически со 100%-ной вероятностью гепатоцеллюлярная карцинома [66]. Определяя в пуле общего АФП долю, способную связывать конканавалин А, можно чётко разграничить АФП-продуцирующие метастазы герминативных раков в печени и гепатоцеллюлярную карциному [62].

Значительную проблему представляет собой определение гепатоцеллюлярной карциномы в начальной стадии развития, когда продукция АФП ещё низка. Особенно трудно это сделать, когда опухоль развивается на фоне острого и хронического гепатитов или цирроза печени. Оказалось, что это можно осуществить, анализируя гетерогенность сывороточного АФП по средству к двум разным лектинам – агглютинирующему фитогемагглютинирующему лектину из *Lens culinaris* и эритрогемагглютинирующему лектину из *Phaseolus mungo*. Причём, авторам удалось ускорить обнаружение гепатоцеллюлярной карциномы на 4–5 месяцев и строго дифференцировать её от цирроза печени и гепатитов [70]. Наконец, оказалось, что сами цирроз и хронический гепатит можно различить по изменению пропорции разных лектин-связывающих форм АФП [40]. Однако, в большинстве этих случаев использовались довольно сложные методики, которые, вероятно, ещё не очень скоро получают распространение в диагностических и клинических лабораториях.

Хочется отметить, что ЗАО «Вектор-Бест» старается не отставать от времени и проводит в настоящее время исследования по новым направлениям многофакторной ИФА-диагностики. Наш подход основан на параллельном определении уровней свободного АФП, антител к АФП и АФП, циркулирующего в составе комплексов с рецептором и антителами. Известно, что при онкологических и ряде других заболеваний АФП удерживается в тканях и почти не поступает в свободном виде в кровь. При этом, однако, он достаточно часто циркулирует в крови в виде сложных иммунных комплексов, которые менее доступны для анализа [75].

Ожидается, что такой подход повысит выявляемость заболеваний при скрининге, снизит количество ложнонегативов в диагностике раковых заболеваний, поможет разобраться в некоторых проблемах терапии и вообще расширит круг диагностиру-

емых состояний (не только в онкологии), которые в той или иной мере связаны с изменением в синтезе АФП в организме.

## Литература

1. Абелев Г.И. Онтогенез, 1989, т.20, № 6, с. 607–615.
2. Батрак С.П. Врачебное дело, 1971, № 10, с. 127–129.
3. Бахуташивили В.И. и др. Вопросы вирусологии, 1985, т.30, № 6, с. 693–697.
4. Винницкий В.Б. Экспериментальная онкология, 1989, т. 11, № 6, с. 59–66.
5. Горский Ю.М. и др. В кн. «Гомеостатика живых, технических, социальных и экологических систем». Новосибирск, Наука, 1990.
6. Гриневич Ю.А., Каменец Л.Я. «Основы клинической иммунологии опухолей». Киев, «Здоровье», 1986, с. 159.
7. Корыстов Ю.Н. Успехи современной биологии, 1994, т.114, вып. 5, с. 412–415.
8. Лебедева Р.Н. и др. Новости «Вектор-Бест», № 5, 1997, с. 12.
9. Меклер Л.Б. Успехи современной биологии, 1978, т. 85, вып. 1, с. 134–151.
10. Пак Н.А. и др. «О перспективе использования фетальных протеинов в терапии злокачественных опухолей». Новосибирск, 1997.
11. Рощин Е.М. и др. «Материалы 3-й конференции хирургов-гепатологов. Санкт-Петербург, 1995, с. 201–202.
12. Слепушкин В.Д. и др. «Гомеостатика живых и технических систем». Тезисы докладов VII Всесоюзного семинара, Иркутск, 1989.
13. Тезисы докладов Всесоюзной конференции «Применение ИФА-диагностики в практическом здравоохранении», Москва, 1990, стр. 23–43.
14. Ширшов С.В. Успехи современной биологии. 1993, т. 113, вып. 2, с. 230–246.
15. Эренпрейс Я.Г. Экспериментальная онкология. 1982, т. 4, № 6, с. 13–18.
16. Aussel C., Masseyeff R. Biochem. Biophys. Res. Commun. 119, 1984, 1122–1127.
17. Aussel C., Fehlmann M. Prostaglandins Leukot. Med. 1987, v. 28, № 3, 325–336.
18. Baldini L., Brambilla G. Pharm. Res. Commun. 1972, v. 4, № 1, 31–36.
19. Brenner T. et al. Tumour Biol. 1984, v. 5, № 5, 263–274.

20. Brumm C. et al. *Histopathology*. 1989, 14(5), 503–513.
21. Cardoso E. et al. *J. Clin. Lab. Immunol.* 1991, 34(4), 183–188.
22. Cattini R. et al. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1993, 31(8), 517–524.
23. Chacraborty M. et al. *Mol. Immunol.* 1991, 28(7), 703–710.
24. Deutsch H., F. *Adv. Canc. Res.* 1991, 56, 253–312.
25. Drugan A. et al. *Obstet. Gynecologi.*, 1989, 73, 271.
26. Esteban C. et al. *Int. J. Cancer.* 1991, 49(3), 425–430.
27. Fischman W. H., Singer R. M. *Cancer Res.* 1976, 36(11), 4256–4261.
28. Fujii V. et al. *Tumour Biol.* 1993, 14(5), 319–324.
29. Gaucheraud P. et al. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1994, 73(6), 456–459.
30. Gazit A. et al. *Cell.* 1984, 39(1), 89–97.
31. Geuskens M. et al. *Microscopy Res. and Technique.* 1994, 28, 297–307.
32. Guillian M., M. et al. *Protein Eng.* 1989, 2(8), 605–610.
33. Grechanina O. et al. *Tsitol. Genet.* 1992, 26(4), 20–24.
34. Hamada H. et al. *Gan To Kagaku Ruoho.* 1989, 16(8pt2), 2783–2787.
35. Harrison V.C., Peat G.M., *Early Hum. Development.* 1989, 20, 175–182.
36. Hooper D.C. et al. In: *Biological activities of alpha-fetoprotein*. Vol. 1 (Mezejewsky G.J. and Jakobson H. I., eds). CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida. 1987, 153–167.
37. Hoshino N., Miyai K. *J. Clin. Pathol.* 1992, 45(3), 213–216.
38. Keel B.A. et al. *Mol. Reprod. Dev.* 1991, 30(2), 112–118.
39. Keel B.A. et al. *Endocrinology.* 1991, 129, 217–225.
40. Kinoshita N. et al. *Clin. Chim. Acta*, 1989, 179(2), 143–151.
41. Kishida T. *Hokkaido Igaku Zasshi.* 1994, 69(4), 913–926.
42. Kishida T. et al. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1995, 58(1), 67–72.
43. Laborda J. et al. *Int. J. Cancer.* 1987, 40, 314–318.
44. Laderoute M.P. *Carcinogenesis.* 1994, 10, 125–133.
45. Leal J.A. et al. *Endocrinology.* 1990, 126(1), 669–671.
46. Littman B.H. et al. *Cell. Immunol.* 1977, 30, 35–42.
47. Loft A.G. et al. *Prenat. Diagn.*, 1993, 13(2), 93–109.
48. Macri J.N. et al. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990, 163(4Pt1), 1248–1253.
49. Moro R. et al. *Tumor Biol.* 1993, 14, 116–130.
50. Murgita R.A. et al. *Nature*, 1977, 267(5608), 257–259.
51. Naval J. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1985, 82, 3301–3305.
52. Nomura N. et al. *Cancer.* 1989, 64(8), 1700–1707.
53. Nunez N.A. et al. *Biological activities of alpha-fetoprotein*. Vol. 1 (Mezejewsky G.J. and Jakobson H.J., eds) CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida, 1987, 3–19.
54. Ohkawa K. et al. *Int. J. Cancer.* 1989, 44(3), 489–493.
55. Ohkawa K. et al. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 1989, 27(5), 337–341.
56. Olinesku A. et al. *Scand. J. Immunol.* 1978, 8, 397–415.
57. Peck A.B. et al. *J. Immunol.* 1982, 128, 1134–1140.
58. Penninger J.M., Mak T.W. *Immunol. Rev.* 1994, 142, 231–272.
59. Piantino P. et al. *J. Nucl. Med. Allied. Sci.* 1989, 33(3), 34–38.
60. Report of callabor. *Stady. Clin. Chim. Acta.* 1979, 96, 59–65.
61. Ruoslahti E., Seppaela M. *Adv. Cancer Res.* 1979, 29, 275–346.
62. Saraswathi A., Malati T. *Cancer Detect. Prev.* 1994, 18(6), 447–454.
63. Semenкова L. et al. *International Science Tech. Center*, grant 091, 1996.
64. Seppaela M., Ruoslahti E. *Resent Progress in obstetrics and gynaecology*, Amsterdam, 1974, 449–462.
65. Springolo E. et al. *Hepatology.* 1989, 9(1), 116–120.
66. Suzuki Y. et al. *Ann. Clin. Biochem.* 1990, 27(2), 121–128.
67. Tabor A. et al. *Brit Obstet Gynaecology*, 1987, 94.
68. Taketa K., Hirai H. *Electrophoresis*, 1989, 10(8–9), 262–267.
69. Taketa K. et al. *Tumor Biol.*, 1989, 10(5), 275–280.
70. Taketa E. et al. *Cancer Res.* 1993, 53(22), 5419–5923.
71. Thompson C.B. *Science.* 1995, 267(1456–1462).
72. Toder V. et al. *Transplantation.* 1982, 33(1), 41–44.
73. Torres J.V. et al. *Mol. Immunol.* 1989, 26, 851–857.
74. Trojan J. et al. *Br. J. Exp. Pathol.* 1989, 70(4), 469–478.
75. Tsai J.F. et al. *Gastroenterology Jpn.* 1990, 25(3), 388–393.
76. Villalta D. et al. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1991, 29(3), 193–196.
77. Wald N.J. et al. *Prenat. Diagn.*, 1989, 9(12), 813–829.
78. Wald N.J., Kennard A. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 1992, 4(2), 302–307.
79. Wald N.J. et al. *Prenat. Diagn.*, 1994, 14(8), 707–716.

80. Wang W., Albert E. Hepatology, 1995, 22(3), 921–928.
81. Yamada H., Fujimoto S. Arch. Gynecol. Obstet. 1995, 256(2), 57–61.
82. Yazova A.K. et al. Immunol. Lett. 1990, 25(4), 325–330.
83. Ychon V. et al. Ann. Chir., 1989, 43(3), 517–523.
84. Zeng C.Q., Alpert E. Tumour Biol. 1989, 10(1), 4–11.

## **ОПРЕДЕЛЕНИЕ АФП И ХГЧ В ДИАГНОСТИКЕ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ПЛОДА И ОНКОЗАБОЛЕВАНИЙ**

*Р.Н. Лебедева, О.Б. Дубленников, М.Г. Алексеева,  
В.И. Ликстанов, А.Г. Маркдорф*

*Центр охраны здоровья матери и ребенка, г. Новокузнецк*

В последнее время для диагностики состояния плода применяется комбинированное скрининговое обследование беременных женщин, в котором используется определение уровней сывороточного альфа-фетопротеина (АФП) и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в сыворотке крови. Высокая информативность и безвредность для матери и ребенка характеризует его как один из наиболее перспективных методов диагностики врожденных пороков развития плода (ВПР).

В нашем Центре массовым обследованием охвачено ежегодно около 5000 женщин со сроком беременности от 14 до 28 недель. Скрининг проводится с помощью наборов для иммуноферментного анализа АФП и ХГЧ производства ЗАО «Вектор-Бест», которые используются нами с 1992 года.

Известно, что увеличение уровня АФП может свидетельствовать о наличии пороков развития плода, дефектов передней брюшной стенки и отслойки плаценты. Значимым принято считать повышение уровня АФП в 2,5 раза и более от среднего значения для конкретного срока беременности. Нами получены средние значения концентрации АФП для оптимальных сроков скринингования при нормально протекающей беременности. За норму были приняты значения АФП, не превышающие дискриминационную кривую 2,0 МоМ и не ниже 0,7 МоМ.

При тестировании у 36,5% беременных содержание АФП превысило значения 2,0 МоМ, у 10,2% – 3 МоМ, у 5,4% – оказалось ниже значений 0,7 МоМ. При повторном исследовании через 1–2 недели концентрация АФП оказалась нормальной у 19,4% беременных с первоначально повышенными значениями.

Превышение дискриминационной кривой 2,0 МоМ у женщин со сроком беременности более 24 недель при нормальном течении составило 52%, в то время, как при сроках 16–23 недели только 13,5%. По мере увеличения срока беременности число ложноположительных результатов возрастает, и после 23 неде-



ли определение уровня АФП в крови скринингового значения не имеет.

За период работы с 1993 по 1996 год выявлены следующие случаи аномального развития плода:

- анэнцефалия – 24 случая со средним значением концентрации АФП 4,8 МоМ;
- гидроцефалия – 13 случаев со средним значением АФП 3,8 МоМ;
- менингоцеле – 14 случаев со средним значением АФП 4,1 МоМ;
- спина бифида – 7 случаев со средним значением АФП 3,5 МоМ;
- множественные пороки развития плода – 5 случаев, в 3 случаях из пяти концентрация АФП в сыворотке крови матери превышала дискриминационную кривую 2,5 МоМ.

Хотя в литературе приводятся данные о понижении концентрации АФП в крови матери при синдроме Дауна, в наших исследованиях в выявленных случаях синдрома Дауна снижения уровня АФП не наблюдалось (среднее значение АФП составило 1,3 МоМ).

Мы наблюдали повышение уровня АФП при врожденном нефрозе, пупочной грыже, многоплодной беременности, а также при рождении ребенка с массой менее 2,5 кг. Пониженный уровень АФП и ХГЧ был определен у женщин с избыточным весом и пузырным заносом.

Приведенный опыт выявления ВПР свидетельствует о высокой эффективности комплексного применения современных методов пренатальной диагностики, поскольку скрининговое определение АФП и ХГЧ помогает обнаружить до 90% случаев врожденных пороков развития плода.

В 1995 году мы начали исследования по использованию набора реагентов «ПРЕГНАТЕСТ» для выявления опухолей, продуцирующих ХГЧ (пузырный занос, хориоэпителиома, эмбрионально-клеточные опухоли яичек, яичников и др.). Из 100 обследованных у 69 женщин была выявлена патология (пузырный занос – 43 случая, киста яичника – 3, хориоэпителиома – 11, дисфункция яичников – 2, полипы эндометрия – 7, опухоль яичников – 3). У остальных 31 содержание ХГЧ было в норме.

В 1996 году с помощью набора «ПРЕГНАТЕСТ» обследовано 93 больных (сделано 364 анализа) и выявлено 36 случаев

патологии: пузырный занос – 13 случаев (подтверждены биопсией после диагностического выскабливания); задержка трофобластической ткани после родов или аборта – 5; ЭКО – 2; миомы – 2; эпителиомы – 2 (из них одна с повышенной концентрацией АФП и РЭА), замершая беременность – 3 (во всех уровень АФП был понижен); внематочная беременность – 2; нарушение менструального цикла (бесплодие) – 4.

Эти данные, на наш взгляд, убедительно подтверждают необходимость внедрения в онкологическую практику тестов по иммуноферментному определению ХГЧ и АФП, которые позволяют осуществить раннее выявление некоторых злокачественных новообразований.

## ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ В КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН УРОВНЕЙ ХОРИОНИЧЕСКОГО ГОНАДРОПИНА, АЛФА-ФЕТОПРОТЕИНА И ЛАКТОФЕРРИНА

Л.А. Мерзликина<sup>1</sup>, Л.А. Акинфеева<sup>2</sup>, Э.А. Юркина<sup>3</sup>,  
С.С. Решетников<sup>3</sup>, С.В. Бородихина<sup>3</sup>, В.И. Офицеров<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Акушерско-гинекологический отдел поликлиники  
Новосибирского научного центра;

<sup>2</sup> МСЧ № 163, п. Кольцово, Новосибирская область;

<sup>3</sup> ЗАО «Вектор-Бест», п. Кольцово, Новосибирская область

По данным Всемирной Организации Здравоохранения около 2,5% всех рожденных в мире детей имеют различные пороки развития. В нашей стране из каждой тысячи новорожденных 17 не доживают до года [1]. Решающая роль в комплексе мероприятий по профилактике и предупреждению наследственных и врожденных болезней принадлежит пренатальной диагностике, включающей количественное определение маркерных белков в сыворотках крови беременных женщин.

В настоящей работе приведены данные по изучению содержания в сыворотке крови беременных женщин (сроки беременности от 14 до 24 недель) хорошо известных специфических маркёров беременности – хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и альфа-фетопротеина (АФП), а также относительно малоизученного маркёра – сывороточного лактоферрина (ЛФ) – железосвязывающего гликопротеина с молекулярной массой 83 кДа, участвующего в регуляции гуморальных и клеточных иммунологических реакций [2, 3]. Количественное определение этих белков проводили с помощью твердофазного иммуноферментного анализа, используя наборы реагентов «ПРЕГНАМОН-стрип», «АФП-ИФА-БЕСТ-400-стрип» и «ЛАКТОФЕРРИН-стрип» производства ЗАО «Вектор-Бест».

Для исследований была выбрана группа из 37 беременных женщин, которым было рекомендовано проведение дополнительного обследования в связи с различной экстрагенитальной патологией и отклонениями в акушерско-гинекологическом анамнезе (заболевания мочеполовой системы, острые и хронические заболевания мочевыводящих путей: хронический уретрит, цистит, пиелонефрит и т.д.).

Как показали проведенные нами ранее исследования, концентрация лактоферрина в сыворотке крови здоровых небеременных женщин и здоровых мужчин Новосибирской области колеблется в пределах от 700 до 1500 нг/мл [4]. Исходя из этого и результатов определения лактоферрина у обследуемых беременных женщин, последние были разделены на четыре группы:

- с низкой концентрацией ЛФ (< 700 нг/мл), 3 пациента (8%);
- с «нормальным» уровнем ЛФ (от 700 до 1300 нг/мл), 11 пациентов (30%);
- с высокой концентрацией ЛФ (от 1700 до 2900 нг/мл), 11 пациентов (30%);
- с очень высоким уровнем ЛФ (от 3600 до 7000 нг/мл), 12 пациентнов (32 %).

При дополнительном обследовании всех женщин наименьшее количество различных видов фетоплацентарной недостаточности – 2 из 11 (18%) и состояний угрозы выкидыша плода – 3 из 11 (27%), а также наибольшее число родов без особенностей – 8 из 11 (73%) было обнаружено в 3-ей группе (уровень ЛФ от 1700 до 2900 нг/мл). Как более низкие (1-ая и 2-ая группы), так и более высокие концентрации сывороточного ЛФ у беременных женщин (4-ая группа) коррелировали с ростом количества патологий беременности и случаев родов с различными осложнениями.

Ограниченность выборки обследуемых женщин не позволила нам зафиксировать зависимость уровней ЛФ от срока беременности или от вида патологии. Однако концентрацию ЛФ в пределах 1700–2900 нг/мл в данной конкретной выборке, по-видимому, можно считать оптимальной для компенсаторного регулирования иммунной системы. Возможно, что именно такой уровень сывороточного лактоферрина при беременности следует оценивать как нормальный.

Уровни АФП и ХГЧ в крови беременных женщин являются одним из классических критериев оценки характера протекания беременности и контроля развития плода. Отклонения от нормы могут свидетельствовать о наличии патологии у беременной или о хромосомных и иных аномалиях развития плода.

Среди наиболее часто встречающихся патологий беременности с изменением уровня АФП достаточно чётко коррелируют угроза выкидыша, поздний гестоз, преждевременные роды, многоводие, наличие мочеполовых инфекций. Достоверно чаще наблюдаются

также различные акушерские осложнения (слабость родовой деятельности, несвоевременное излитие околоплодных вод, гипоксия плода и т. п.). Изменённый уровень АФП в крови наблюдается и у женщин с некоторыми соматическими патологиями, например, при артериальной гипотонии, заболеваниях мочеполовой системы и заболеваниях щитовидной железы. Не следует забывать, однако, и об индивидуальных особенностях. В принципе, всех пациенток, уровень АФП у которых отклоняется от среднестатистического (1 МОМ) хотя бы на 20%, уже можно отнести к определённой группе риска при наличии дополнительных показателей. В данной работе мы рассматривали как группу риска женщин, чьи показатели АФП выходили за рамки интервала 0,7–1,5 МОМа [5, 6]. Таких женщин в обследуемой группе оказалось 21. Причём у 20 из 37 женщин (54%) был повышенный уровень АФП, а у 1 (2,7%) – пониженный

В результате дополнительных обследований у 19 женщин из 21 (90%) были обнаружены мочеполовые инфекции (бактериальный вагиноз, кандидозный кольпит, хламидиоз, кандидозный эутермоз, гарднереллёз, уреоплазмоз). У 9 женщин из 20 (45%) с повышенным уровнем АФП были выявлены различные виды фетоплацентарной недостаточности (плацентит, толщина плаценты больше нормы, преждевременное старение плаценты). Всего в выборке с таким диагнозом было 13 обследуемых, т.е. почти у 70% из них уровень АФП был выше нормы.

У 6 женщин из 20 (30%) было выявлено состояние угрозы выкидыша плода. Они составляли 43% от 14 обследуемых с таким диагнозом из всей группы.

Роды без особенностей прошли только у половины женщин с изменённым уровнем АФП. Одна беременность была прервана по результатам классической триады анализов – АФП + ХГЧ + УЗИ, а остальные после своевременно проведённого этиотропного лечения закончились родами. Концентрация АФП в крови была повышена у всех трёх рожениц со слабой родовой деятельностью, а также у 5 из 7 женщин (71%) с поздним гестозом. Подобный процент случаев повышенного уровня АФП отмечен при многоводии (75%). Концентрация АФП была выше нормы у 4-х из 5 женщин (80%) с диагнозом хронический пиелонефрит (соматическая патология, влияющая на исход родов).

Третий маркер, используемый нами при проведении исследования – хорионический гонадотропин человека – является

одним из белковых гормонов, синтезируемых плацентой человека. В спектре гормональной продукции трофобласта этот гормон занимает ведущее место. Он начинает вырабатываться еще на стадии морулы (6–8 день после оплодотворения яйцеклетки, сразу же после имплантации эмбриона) и секретруется на протяжении всей беременности. При возникновении различных видов патологии беременности концентрация ХГЧ в сыворотке крови женщины может как резко возрастать, так и снижаться. Увеличение содержания ХГЧ в крови в 1 триместре наблюдается при раннем токсикозе беременных. Обнаружение повышенных концентраций гормона при скрининге на 15–18 неделе беременности указывает на возможность возникновения в последующем синдрома задержки развития плода и преждевременных родов. Возрастание содержания в материнской сыворотке ХГЧ отмечено при недлительном позднем гестозе, изосерологическом конфликте, сахарном диабете, острой плацентарной недостаточности. Повышение содержания в крови беременной ХГЧ может возникать при хромосомной патологии плода (наиболее часто это наблюдается при наличии у плода триплоидного или тетраплоидного кариотипов – синдром Дауна, синдром Эдвардса, множественные пороки развития плода и т.д.). Снижение выработки ХГЧ наблюдается при длительном течении позднего гестоза, истинном перенашивании беременности, хронической плацентарной недостаточности, при внематочной и неразвивающейся беременности (в I триместре), при антенатальной гибели плода (во II–III триместрах) [7].

В данной работе у 27 из 37 беременных женщин (73,0%) было выявлено повышенное содержание ХГЧ в сыворотке крови. При сроке беременности 13–24 недели считается нормальной концентрация ХГЧ от 3 000 до 50 000 МЕ/л [8]. Пониженного уровня ХГЧ не было обнаружено ни у одной из 37 обследуемых беременных женщин. Группа из 27 беременных женщин с повышенным уровнем ХГЧ была дополнительно обследована с помощью УЗИ, исследования мазков на наличие урогенитальных инфекций, а также иммуноферментного анализа. В результате проведенного обследования у 22 из них (81,5%) были выявлены внутриматочные инфекции, у 10 (37%) – состояние угрозы выкидыша плода, у 6 (22,2%) – различные виды фетоплацентарной недостаточности, у 5 (18,5%) – многоводие, у 5 (18,5%) – анемия беременных.

Беременным женщинам с очень высокой концентрацией ХГЧ в сыворотке крови (более 200000 МЕ/л) было проведено этиотропное лечение и после этого повторно определен уровень хорионгонадотропина. Было отмечено снижение концентрации ХГЧ до нормальных значений, коррелирующее с общим улучшением состояния беременных, а также нормализация показателей параклинического обследования (анализ крови, мазки на флору и внутриматочные инфекции).

После своевременно проведенного этиотропного лечения 26 беременностей закончились родами (в группе из 27 женщин с повышенным уровнем ХГЧ в сыворотке крови при сроке беременности 14–27 недель). У 19 женщин (73%) роды прошли без особенностей. У всех 7 рожениц с различными осложнениями во время родов, концентрация ХГЧ была для соответствующего срока беременности в 1,9–5,6 раз выше верхней границы нормы. У 4 женщин (15,4%) наблюдался поздний гестоз, у 4 (15,4%) – хронический пиелонефрит. Двум женщинам, у которых уровень ХГЧ был 114 000 и 200 000 МЕ/л, была сделана операция кесарева сечения. У трех, с концентрацией сывороточного ХГЧ около 200 000 МЕ/л, – родились дети с большим весом (крупный плод).

В одном, уже упоминавшемся выше, случае беременность была прервана по медицинским показаниям: концентрация ХГЧ в сыворотке крови 125 000 МЕ/л, АФП – 92 МЕ/мл, данные ультразвукового обследования выявили наличие врожденных пороков развития у плода – гидронефроз, право-, левосторонняя пиелэктазия, многоводие. Патологоанатомический диагноз подтвердил наличие врожденных пороков развития: аплазия мочеточника правой почки, кистозное перерождение правой почки, асцит, косолапость, саблевидная деформация костей голени.

Результаты работы наглядно демонстрируют эффективность многомаркерного анализа при мониторинге беременности. Так, если контролировать только один из приведенных в этой работе маркеров, то по отклонению его уровня от нормы можно выявить от 56,8 до 73,0% беременных с угрожающими исходу беременности патологиями (табл. 1). Если у беременных контролировать содержание в крови двух маркерных белков, то выявляемость патологий увеличивается до 89,2–91,9% (табл. 2). Однако, если же мониторинг вести сразу по трём маркерам (ЛФ, АФП, ХГЧ), то оказывается, что только у 1 беременной из нашей выборки

Таблица 1

**Количество выявляемых патологий у беременных, обследуемых только по одному маркёру**

Маркёр	Количество женщин с отклонением уровня маркёра от нормы	% от общего числа беременных с патологией
ЛФ	26	70,3
АФП	21	56,8
ХГЧ	27	73,0

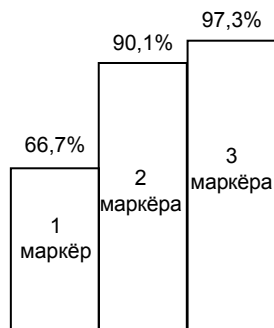
Таблица 2

**Количество выявляемых патологий у беременных, обследуемых только по двум маркёрам**

Маркёр	Количество женщин с отклонением уровня маркёра от нормы	% от общего числа беременных с патологией
ЛФ	33	89,2
АФП	33	89,2
ХГЧ	34	91,9

(37) их показатели в норме. В остальных же случаях (т.е. в 97,3%) наблюдалось отклонение от нормы хотя бы по одному маркёру (диаграмма 1).

Таким образом, проведенные нами исследования показывают, что определения в сыворотке крови беременных женщин уровней ЛФ, ХГЧ и АФП являются эффективными методами пренатальной диагностики, позволяющими выявлять отклонения в развитии беременности. Поэтому их результаты могут быть использованы для прогнозирования исхода беременности, с целью снижения риска рождения детей с пороками развития, для назначения дополнительного обследования и своевременного проведения этиотропного лечения, для контроля за его эффективностью.



**Диаграмма 1.** Процент патологий, выявляемых у беременных, в зависимости от числа контролируемых маркёров.

## Литература

1. Справочник «Медицинская лабораторная диагностика» / под ред. А.И. Карпищенко, С-Петербург, «Интермедика». 1997. С. 180.
2. Сухарев А.Е., Николаев А.А., Васильев М.Ю. Уровень сывороточного лактоферрина в норме и при патологии. //Вопр. медиц. хим. 1990. № 3. С. 81–83.
3. Сухарев А.Е. Лактоферрин, его свойства и значение в патологии. //Пат. физиология и экспер. терапия. 1992. № 3. С. 55–59.
4. Юркина Э.А., Жевачевский Н.Г., Гребенщиков Л.В. и др. Мониторинг уровня сывороточного лактоферрина при соматической и инфекционной патологии // Пробл. инф. патологии в регионах Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера – Тез. докл. научн. конф. Новосибирск, 1998. С. 210–211.
5. Ларичева И.П., Витушко С.А. Новые технологии в диагностике и лечении. Суздаль, 1995. С. 61.
6. Анастасьева В.Г. Морфофункциональные нарушения фето-плацентарного комплекса при плацентарной недостаточности. Новосибирск, 1997. С. 107.
7. Анастасьева В.Г. Там же. С. 95-98.
8. Таранов А.Г. Лабораторная диагностика. Иммуноферментные и радиоиммунологические методы анализа. Новосибирск, 1995. С. 96–97.

## КОНЦЕНТРАЦИЯ ЛАКТОФЕРРИНА В КРОВИ РОЖЕНИЦ И В ПУПОВИННОЙ КРОВИ НОВОРОЖДЕННЫХ

*Е.Ю. Божин<sup>1</sup>; И.О. Маринкин<sup>2</sup>, д.м.н., профессор;  
А.Н. Трунов<sup>3</sup>, д.м.н., профессор;*

*<sup>1</sup> Родильное отделение ОКБ, г. Новосибирск;*

*<sup>2</sup> Кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета НГМА*

*<sup>3</sup> Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН*

Известно, что концентрация лактоферрина (ЛФ) в крови человека значительно изменяется при различных заболеваниях, поэтому определение ЛФ в последнее время получило достаточно широкое применение в лабораторной диагностике [1–5]. Лактоферрин – полифункциональный белок, принимающий участие в воспалительном и патологическом процессах в целом. Показано, что содержание ЛФ в крови при инфекционно-воспалительных заболеваниях, в том числе в стадии клинической ремиссии, возрастает и коррелирует с концентрацией провоспалительных цитокинов. Поэтому определение ЛФ может быть использовано в качестве маркёра активации процесса воспаления [4].

Цель настоящей работы – изучение возможности применения количественного анализа этого белка в сыворотке крови рожениц с хроническими воспалительными заболеваниями в стадии ремиссии для выявления у них скрытой активации очага хронического воспаления. Параллельно была исследована зависимость содержания ЛФ в пуповинной крови новорожденного от концентрации ЛФ в крови матери.

Исследования проводились на двух группах рожениц из родильного дома областной клинической больницы.

Первая (контрольная) группа состояла из 12 здоровых рожениц, не имеющих клинических проявлений хронических инфекционно-воспалительных заболеваний. Относительно небольшая выборка данной группы обусловлена тем, что подавляющее число женщин, поступающих в настоящее время в родильные отделения, имеют очаги хронического воспаления, либо острые воспалительные заболевания наблюдались у них в более ранние сроки беременности.

Вторая группа включала в себя 86 рожениц, имеющих сопутствующую хроническую инфекционно-воспалительную патологию.

Верификация диагноза у женщин обеих групп была проведена заведующим кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета Новосибирской государственной медицинской академии доктором медицинских наук, профессором И.О. Маринкиным и заведующей неонатологическим отделением областного родильного дома, врачом высшей категории О.А. Юрковой.

В исследованиях были использованы наборы реагентов «Лактоферрин-стрип» для количественного иммуноферментного определения лактоферрина в сыворотке крови человека производства ЗАО «Вектор-Бест». В качестве нормативных значений ЛФ были использованы данные, полученные разработчиками набора для здоровых жителей г. Новосибирска [6].

В результате проведенных исследований (данные приведены в таблице) было определено, что «средняя» концентрации лактоферрина в образцах сывороток крови 12 здоровых рожениц контрольной группы составила  $1125 \pm 216$  нг/мл, что достоверно не отличается от нормативных значений ( $1100 \pm 400$  нг/мл), и лишь у одной женщины уровень ЛФ был выше 1500 нг/мл (верхней границы нормы). В целом, эти результаты соответствуют данным анамнеза и клинического обследования рожениц контрольной группы, на основании которых был сделан вывод об отсутствии у них хронических инфекционно-воспалительных заболеваний.

Таблица

**Концентрация ЛФ в сыворотке крови рожениц и пуповинной крови новорожденных**

№	Обследуемые группы	Кол-во пациентов в группе	М ± m нг/мл*	<1500 нг/мл	>1500 нг/мл
1	Здоровые роженицы	12	$1125 \pm 216$	11 (91,7%)	1 (8,3%)
2	Роженицы с инфекционно-воспалительной патологией	86	$2343 \pm 130$	21 (24,4%)	65 (75,6%)
3	Дети рожениц 1 группы	12	$845 \pm 149$	12 (100%)	0
4	Дети рожениц 2 группы	86	$1569 \pm 161$	12 (13,95%)	74 (86,05%)

\*значение для здоровых доноров г. Новосибирска составляет  $1100 \pm 400$  нг/мл

Содержание ЛФ у 65 рожениц (75,6% от общего числа) второй группы, имеющих сопутствующую хроническую инфекционно-воспалительную патологию, было выше верхней границы нормативных значений ЛФ для жителей г. Новосибирска (1500 нг/мл), а у 21 роженицы (24,4%) – в пределах нормы. В целом же «средняя» концентрации лактоферрина для этой группы ( $2343 \pm 130$  нг/мл) была достоверно ( $p < 0,001$ ) выше «средней» концентрации лактоферрина в образцах сывороток крови контрольной группы здоровых рожениц ( $1125 \pm 216$  нг/мл).

На следующем этапе исследования было проведено количественное определение ЛФ в образцах сывороток пуповинной крови новорожденных от женщин первой (контрольной) и второй групп. При этом у новорожденных контрольной группы «средняя» концентрации ЛФ составила  $845 \pm 149$  нг/мл, а аналогичный показатель для 86 новорожденных второй группы был достоверно выше ( $p < 0,01$ ) и имел значение  $1569 \pm 161$  нг/мл.

Полученные данные показывают, что при нормально протекающей беременности не отличающиеся от нормальных значений уровни ЛФ у здоровых рожениц и в пуповинной крови их новорожденных могут быть использованы в качестве объективного критерия отсутствия воспалительных процессов в организме беременных женщин, а также в системе «мать–плацента–плод». С другой стороны, повышенные концентрации ЛФ в пуповинной крови новорожденных и рожениц второй группы с сопутствующей хронической инфекционно-воспалительной патологией имеют патогенетически значимую взаимосвязь и, как показал проведенный нами корреляционный анализ, находится в прямой зависимости ( $0,31$ ;  $p < 0,01$ ). Следует отметить, что в контрольной группе здоровых рожениц и их новорожденных аналогичные коррелятивные взаимосвязи выявить не удалось. Поэтому повышенные концентрации ЛФ в пуповинной крови второй группы новорожденных и рожениц могут свидетельствовать о наличии у обследованных женщин воспалительных процессов и очагов хронической инфекции, даже вне обострения заболевания. Выявление же для некоторых пациентов этой группы нормальных концентраций лактоферрина в крови, вероятно, указывает на адекватность проведенной им терапии.

## Литература

1. Сухарев А.Е., Николаев А.А., Васильев М.Ю. // Вопросы медиц. химии. 1990. Т. 36. № 3. С. 81–83.
2. Немцова Е.Р. Иванова Л.М., Якубовская Р.И. и др. // Там же. 1995. Т. 41. № 3. С. 58–61
3. Жевачевский Н.Г. // Новости «Вектор-Бест». 1998. № 1(7). С. 10–12.
4. Трунов А.Н., Кудрявцева И.В. // Там же. 2000. № 2(16). С. 9–10.
5. Зорина В.Н., Коньшева Т.В., Левченко В.Г. и др. // Там же. 2001. № 3(21). С. 9–12.
6. Юркина Э.А. Жевачевский Н.Г., Гребенщиков Л.В. и др. // Тез. докл. научной. конф «Проблемы инфекц. патологии в регионах Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера». Новосибирск, 1998. С. 210–211.

## ХОРИОНИЧЕСКИЙ ГОНАДОТРОПИН ЧЕЛОВЕКА В ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИНГЕ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

*С.Э. Красильников, к.м.н.; Н.В. Юкляева, к.м.н.;  
Э.А. Юркина\*; Ю.Э. Наров, к.м.н.;  
Г.Г. Роньжин, Заслуженный врач России*

*Областной онкологический диспансер, г. Новосибирск;  
\* ЗАО «Вектор-Бест»*

Трофобластические опухоли издавна привлекали к себе внимание врачей в связи с крайне злокачественным и своеобразным течением. Первое сообщение о данном заболевании опубликовано в 1775 году, в нем приводились данные о метастатическом поражении легких после удаления пузырного заноса.

В настоящее время под названием «трофобластические болезни» объединены патологические состояния трофобласта: пузырный занос, деструктирующий пузырный занос и хорионкарцинома. Одним из признаков трофобластической болезни у 50–86% больных является несоответствие размеров матки предполагаемому сроку беременности. Важный признак трофобластической болезни – образование лютеиновых кист яичников, наблюдающихся в 50% случаев. При пузырном заносе лютеиновые кисты могут появляться в течение первых 2 недель. Их регресс происходит в течение 3 месяцев после удаления пузырного заноса.

Пузырный занос чаще всего поражает женщин в возрасте 20–24 лет, пик заболевания его инвазивной формой наблюдается в 40–49 лет (К. Bagshawe, 1968). Инвазивный пузырный занос до 60-х годов прошлого столетия в 20% случаев приводил к летальному исходу.

Хорионкарцинома (современное название хорионэпителиомы) развивается преимущественно в возрасте 25–30 лет. Ранее от хорионкарциномы без метастазов в короткие сроки умирало 60% больных, при её метастазированных формах в течение первого года после операции умирало 90% больных, а к 5 годам оставались живы лишь 2%.

За последние десятилетия в диагностике и лечении трофобластической болезни достигнут наиболее заметный прогресс по сравнению с другими разделами клинической онкологии. Это в немалой степени связано с разработкой и широким применением

в онкологической практике тестов по количественному определению хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). ХГЧ используется как опухолевый маркер для ранней диагностики трофобластической болезни, контроля за эффективностью химиотерапии и стабильностью ремиссии. По мнению Е.Е. Вишневской (1994), диагностика и лечение больных трофобластической болезнью без определения ХГЧ равносильна ведению больных сахарным диабетом без восстановления уровня сахара в крови.

Выявление злокачественной разновидности трофобластической болезни значительно осложняется тем, что отсутствуют патномоничные ей симптомы. Гистологическая форма пузырного заноса также не может служить критерием для прогнозирования исхода заболевания. Поэтому в настоящее время считают, что злокачественная трансформация пузырного заноса более вероятна при следующих факторах: возраст больных старше 40 лет, несоответствие размеров матки сроку беременности, наличие лютеиновых кист яичников, стойкое повышение уровня хорионического гонадотропина, не снижающееся после эвакуации пузырного заноса. Наличие трех и более указанных признаков резко увеличивает риск возникновения злокачественной разновидности трофобластической болезни.

В Новосибирском областном онкологическом диспансере при постановке диагноза трофобластической болезни принята следующая тактика:

- подробный сбор анамнестических данных;
- тщательный анализ состояния слизистой влагалища (осмотр с применением только ложкообразного зеркала и подъемника, отказ от применения зеркала Куско, не позволяющего надлежащим образом осмотреть переднюю и заднюю стенки влагалища);
- проведение УЗИ органов малого таза и печени;
- проведение рентгеноскопии (но не флюорографии!) легких;
- определение концентрации ХГЧ в крови пациента с интервалом 2 недели после эвакуации пузырного заноса до получения двух отрицательных результатов, последующий ежемесячный мониторинг ХГЧ в течение 2 лет;
- рекомендация пациентам обязательно применять в течение 2 лет барьерную контрацепцию, поскольку гормональная контрацепция, по нашему мнению, неприемлема за счет того, что межменструальные выделения на фоне приема гормонов

могут стимулировать прогрессирование трофобластической болезни.

Для количественного определения ХГЧ в образцах сыворотки крови пациентов применяли иммуноферментный набор реагентов «Прегнамон-стрип» производства ЗАО «Вектор-Бест». Полученные результаты анализа ХГЧ использовали для определения показаний к применению химиотерапии, которую при пузырном заносе проводили, руководствуясь рекомендациями ВОЗ, в следующих случаях:

- высокая (более 20 000 МЕ/л) концентрация ХГЧ в крови в течение 4–8 недель после удаления пузырного заноса; после 8 недель – более 70 МЕ/л (при норме – 0–15 МЕ/л);
- постоянное повышение уровня ХГЧ, наблюдаемое в любой отрезок времени после эвакуации пузырного заноса при трехкратном определении в течение 1 месяца;
- гистологическое подтверждение хорионкарциномы или обнаружение метастазов.

Таким образом, даже при отсутствии отдаленных метастазов и клинических данных, свидетельствующих о прогрессировании процесса, то есть при бессимптомном течении болезни, лабораторное определение уровня ХГЧ в сыворотке крови является одним из основных критериев, определяющих показания к проведению химиотерапии. Количественный анализ ХГЧ, кроме того, дает возможность оценить эффективность проведенного лечения, позволяет и врачам-гинекологам, и онкологам осуществлять длительный мониторинг состояния пролеченных пациентов без применения дорогостоящих инвазивных методов.



## ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИЙ БЕТА-1-ГЛИКОПРОТЕИН В ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ОНКОЛОГИИ

*Р.Н. Богданович<sup>1</sup>, к.б.н.; И.В. Чикаловец<sup>2</sup>, к.х.н.;*

*С.В. Мороз<sup>2</sup>, к.х.н.; Э.А. Юркина<sup>3</sup>*

*<sup>1</sup> КДЛ Медицинского объединения Дальневосточного  
Отделения РАН,*

*<sup>2</sup> Лаборатория химии неинфекционного иммунитета  
Тихоокеанского института биоорганической химии  
Дальневосточного Отделения РАН,*

*<sup>3</sup> ЗАО «Вектор-Бест»*

В настоящее время в России значительно возросла патология репродуктивной системы женщин. За последние 7 лет только количество воспалительных заболеваний половых органов у подростков увеличилось в 5 раз, а у взрослых – в 1,3 раза [1]. Следствием этого явилось возросшее число осложнений во время беременности и родов. Так, за этот период времени количество проводимых операций «кесарево сечение» (КС) увеличилось с 4–7% до 20–30%, причём основным показанием к КС стала внутриутробная гипоксия плода. Процент нормальных родов в России к 1999 г. снизился до 31,1%, что повлекло за собой развитие неблагоприятных тенденций в состоянии здоровья новорожденных детей [1, 2].

Широкое применение в клинической практике экономически развитых стран Запада современных методов оценки состояния плода привело к снижению перинатальной смертности до 0,6–0,9%. В России аналогичный показатель равен 1,6–1,8‰, что во многом связано с недостаточным вниманием к внедрению современных пренатальных технологий [3].

Решающая роль в комплексе мероприятий по профилактике наследственных и врождённых болезней принадлежит пренатальной диагностике, предусматривающей регулярное наблюдение за женщинами в течение всей беременности и включающей обязательное определение содержания в крови беременных женщин специфических маркёров беременности в соответствии с Приказом МЗ РФ № 457 от 20.12.00 г. [2–4, 39].

Трофобластический бета-1-гликопротеин (ТБГ) является одним из наиболее информативных специфических маркёров беременности [5, 6]. Впервые ТБГ был обнаружен Ю.С. Татариновым в сыворотке крови рожениц, в 1971 г. он был выделен из

экстрактов плаценты, а в 1974 г. – обнаружен в сыворотке больных с трофобластическими опухолями [7].

ТБГ синтезируется клетками цито- и синцитиотрофобласта и секретируется в кровоток матери. Эктопический синтез ТБГ-подобного белка отмечен в культурах фибробластов, клетках мозга, клетках эпидермальной опухоли шейки матки, хориокарциномы, карциномы почки, цистаденокарциномы яичника, амниотических клетках, клеточных линиях миелоидного происхождения и других. Он найден в области шероховатого эндоплазматического ретикулума, на внешней поверхности микроворсинок, на апикальных плазматических мембранах внутри везикул [5, 8].

В зависимости от локализации, ТБГ, по-видимому, способен выполнять различные биологические функции в организме: подавлять активность материнских лимфоцитов, защищая зародыш от атаки иммунной системы матери; регулировать рост и пролиферацию плацентарных клеток и клеток трофобласта; участвовать в процессах межклеточного узнавания; контролировать процесс развития и дифференцировки, активировать или угнетать иммунологические реакции; взаимодействовать с половыми гормонами; участвовать в активации антисвертывающего потенциала крови [7–9, 38].

Исследования по разработке и применению иммуноферментного анализа (ИФА) для количественного определения ТБГ в сыворотке крови были начаты в лаборатории химии неинфекционного иммунитета Тихоокеанского института биоорганической химии Дальневосточного Отделения РАН совместно с клинико-диагностической лабораторией Медицинского объединения Дальневосточного Отделения РАН в 1989 году [10–15]. На их основе в ЗАО «Вектор-Бест» разработана технология промышленного производства набора реагентов для количественного определения трофобластического бета-1-гликопротеина в сыворотке крови человека «ТБГ–ИФА–БЕСТ–стрип». Набор реагентов укомплектован всеми необходимыми для анализа компонентами и рассчитан на 96 определений, включая контроли. Для исследования небольшого числа проб возможны 12 независимых постановок ИФА по 8 анализов.

В настоящем сообщении приводятся собственные и литературные данные об эффективности применения теста по определению ТБГ в лабораторной практике для диагностики и монито-

ринга беременности, состояний, связанных с угрозой прерывания беременности и патологией трофобласта.

## 1. Диагностика и мониторинг беременности

**Нормальная (физиологически протекающая) беременность.** ТБГ синтезируется плацентой беременных женщин, и его концентрация в сыворотке крови коррелирует со сроком беременности. Поэтому количественное определение ТБГ позволяет объективно оценить функцию фетоплацентарной системы на всех этапах развития беременности. Кроме того, данный тест применяется для дифференциальной диагностики беременности и фибромиомы матки, нарушений менструальной функции, воспалительных процессов придатков матки, опухолей яичников [5].

Для определения ТБГ используют иммунодиффузию, а также радиоиммунологический, иммунофлюоресцентный и иммуноферментный методы [5–7, 16, 17]. Следует отметить, что значения концентрации ТБГ в сыворотке, полученные в процессе его определения, зависят от используемого метода [9, 17–19]. Поэтому на первом этапе исследования нами было проведено определение ТБГ с помощью разработанного метода ИФА у женщин в различные сроки физиологически протекающей беременности (табл. 1). Было показано, что ИФА позволяет обнаруживать ТБГ в сыворотке крови женщин, начиная с 15–20 дня после оплодотворения яйцеклетки, при этом его концентрация варьирует от 0,02 до 0,5 мкг/мл. В течение каждой последующей недели беременности концентрация ТБГ возрастает в 3–4 раза. Со 2–3 недели ТБГ определяется у 55% женщин, с 3–4 недели – у 82% женщин, с 5 недели – у 100% женщин.

**Диагностика нарушений состояния плода при различных патологиях беременности.** Определение концентрации ТБГ на протяжении всего периода гестации позволяет вести мониторинг функции трофобласта. При патологической беременности характер секреции ТБГ и его концентрация в крови значительно изменяются. Даже при отсутствии клинических симптомов использование теста на ТБГ позволяет своевременно диагностировать угрозу выкидыша. Установлено, что при резком (более чем 6-кратном) снижении уровня ТБГ спонтанное прерывание беременности происходит в 100% случаев, а при его снижении в 2–4 раза – в 33%. Концентрация ТБГ ниже нормальной при сроке беременности 35–40 недель является прогностически важным

Таблица 1

Концентрация ТБГ в сыворотке крови женщин с физиологическим течением беременности

Срок беременности (от оплодотворения, в неделях)	Концентрация ТБГ в сыворотке крови (мкг/мл)
2–3	0,02–0,5
3–5	0,5–4,5
6–8	5–12
8–10	8–16
10–12	16–26
12–14	22–38
14–16	38–48
16–18	48–50
18–20	50–56
20–22	56–58
22–24	58–65
24–26	65–80
26–28	80–100
28–30	100–150
32–34	158–190
36–38	210–240
38–40	240–250

признаком возникновения осложнений для матери и плода в родах [5, 20].

**Привычное невынашивание (произвольное прерывание беременности).** Антенатальная охрана плода при привычном невынашивании беременности включает раннюю диагностику и профилактику плацентарной недостаточности (ПН). Раннее формирование ПН, характерное для невынашивания, обусловлено гормональной недостаточностью, функциональной и ферментативной неполноценностью эндометрия, воспалительными процессами, пороками развития, генитальным инфантилизмом и другими факторами [18].

При обследовании группы женщин с патологией беременности нами были получены данные, свидетельствующие о том, что при угрозе прерывания беременности возможно как повышение,

так и понижение концентрации ТБГ в материнской крови относительно уровня, характерного для соответствующего срока физиологически протекающей беременности. Такие изменения уровня ТБГ, по-видимому, отражают компенсаторные возможности синцитиотрофобласта в различные фазы патологического процесса.

Ретроспективная оценка показателей ТБГ в зависимости от течения и исхода беременности показала, что наиболее неблагоприятными для прогноза развития ПН и перинатальной патологии при привычном невынашивании является концентрация ТБГ в 5–10 раз ниже нормы, наблюдающаяся, начиная с I триместра беременности, и не имеющая выраженной тенденции к нарастанию во II и III триместрах [18].

Как видно из таблицы 2, в течение 5–20 недель беременности у женщин с привычным невынашиванием, обусловленным как гипофункцией яичников, так и фетоплацентарной недостаточностью, концентрация ТБГ снижена на 14–60% по сравнению с контрольной группой.

Проведённое нами обследование 26 женщин, страдающих первичным бесплодием, показало, что при наступлении беременности ТБГ начинает обнаруживаться в сыворотке крови на 5–10 дней позже, а концентрация его в I триместре снижена по сравнению с таковой у женщин с нормально протекающей беременностью. Только у 16% женщин с угрозой невынашивания беременности в I триместре была выявлена положительная корреляционная зависимость между повышенной концентрацией ТБГ и появлением в дальнейшем острой ПН.

Таблица 2

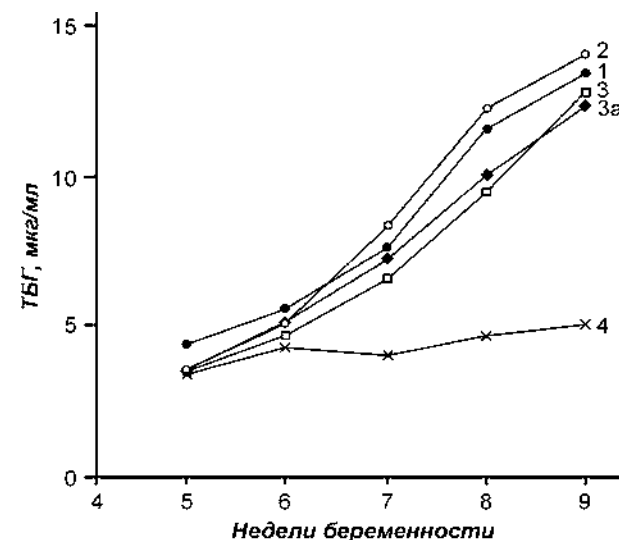
**Концентрация ТБГ в сыворотке крови женщин с невынашиванием беременности**

Группы женщин	Количество женщин в группе	Концентрация ТБГ (мкг/мл)				
		5 недель	8 недель	12 недель	16 недель	20 недель
Привычное невынашивание (гипофункция яичников, смешанная форма)	100	3,8±0,7	9,2±2,0	20±2,2	39,2±3,8	45,0±2,9
Привычное невынашивание (фетоплацентарная недостаточность)	46	2,9±0,6	5,5±1,6	10,8±2,1	24,2±3,9	39,9±3,3
Контрольная группа (физиологически протекающая беременность)	324	4,4±0,4	13,6±4,2	27,2±2,5	49,5±4,9	54,2±2,8

У 25 беременных женщин с содержанием ТБГ в сыворотке крови к 16 неделе на уровне  $14,85 \pm 2,29$  мкг/мл беременность прерывалась в 54% случаев в сроки от 20 до 30 недель беременности.

**Начавшийся выкидыш.** Важнейшей задачей акушерской практики является сохранение беременности у женщин с начавшимся выкидышем. Как показали наши исследования, анализ содержания ТБГ в крови таких женщин позволяет определить правильную тактику ведения этих больных, а также судить об эффективности проводимого лечения.

На рисунке представлены результаты определения ТБГ в сыворотке крови беременных с угрозой выкидыша на 5 неделе беременности после проведения иммунотерапии взвесью лейкоцитов и терапии кофакторами цикла Кребса на фоне патогенети-



**Рис. Динамика концентрации ТБГ после проведения иммунотерапии и метаболической терапии у женщин с угрозой выкидыша в 5 недель беременности.**

- 1 – контрольная группа (60 женщин с физиологически протекающей беременностью);
- 2 – результат иммунотерапии взвесью лейкоцитов от нескольких доноров (25 женщин);
- 3 – результат эффективной иммунотерапии лейкоцитами мужа (60 женщин);
- 3a – результат эффективной метаболической терапии (45 женщин);
- 4 – результат неэффективной терапии лейкоцитами мужа (3 женщины).

ческого лечения (более подробно об иммунотерапии при невынашивании беременности см. в работе [14]). Видно, что при положительном эффекте лечения происходило заметное повышение концентрации ТБГ, которая к 9-ой неделе беременности после иммунотерапии лейкоцитами мужа достигала  $12,9 \pm 0,9$  мкг/мл, иммунотерапии взвесью лейкоцитов нескольких доноров –  $14,2 \pm 1,8$  мкг/мл, метаболической терапии –  $12,6 \pm 0,8$  мкг/мл. Концентрация ТБГ у женщин с физиологически протекающей беременностью (контрольная группа) при этом составляла  $13,6 \pm 4,2$  мкг/мл. Снижение концентрации ТБГ или отсутствие её роста в процессе терапии свидетельствует о неэффективности проводимого лечения.

В целом, полученные данные показывают, что уровень концентрации ТБГ в сыворотке крови беременной женщины отражает и быстро реагирует на любые изменения или нарушения, происходящие в её организме. ТБГ является уникальным и достаточно информативным маркерным белком как для диагностики угрозы выкидыша, так и для оценки эффективности проводимого лечения.

**Вирусные инфекции.** Наши исследования показали, что при цитомегаловирусной инфекции у женщин в ранние сроки беременности уровень ТБГ снижается в 4–8 раз. Такое снижение концентрации ТБГ, по-видимому, связано с частичной гибелью трофобласта. Ткань трофобласта, являясь сильно пролиферирующей, служит мишенью для вируса. Размножение вируса приводит к гибели клеток трофобласта и, следовательно, к снижению их гормональной и метаболической функций, связанных с биосинтезом белка.

## 2. ТБГ и другие маркеры беременности

Анализ литературных данных показывает, что параллельное определение ТБГ и некоторых других серологических маркеров беременности расширяет возможности лабораторной диагностики и повышает её эффективность. Так, для диагностики многоплодной беременности успешно было использовано количественное определение ТБГ и плацентарного лактогена [6]; ТБГ, плацентарного  $\alpha_1$ -микроглобулина (ПАМГ) и  $\alpha_2$ -микроглобулина фертильности (АМГФ) [21]. Показано, что после 30 недель беременности снижение концентрации ТБГ в сыворотке крови и одновременное повышение ПАМГ и АМГФ наиболее неблагоприятно

ны при многоплодии. У женщин, родивших детей в асфиксии, с дефицитом массы тела или выраженным внутрипарным диссоциированным развитием плодов, ранее регистрировались более высокие концентрации ПАМГ и АМГФ в крови и в то же время более низкий уровень ТБГ, чем в контрольной группе.

Показано, что для более точной диагностики врожденных пороков развития плода (синдромы Дауна, Эдвардса, Патау, Клайнфельтера, Корнелии де Ланге, Шерешевского-Тернера и др.) полезно использовать одновременное определение таких маркеров как ТБГ, альфа-фетопротеина (АФП), хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и ассоциированного с беременностью протеина А (РАРР-А) [22–28].

Опубликованы данные изучения содержания ТБГ и эмбрионального преальбумина-1 (ЭПА-1) в сыворотке крови 195 новорожденных [29]. Если у практически здоровых новорожденных в раннем неонатальном периоде отмечалось плавное снижение уровня ТБГ и равномерное увеличение концентрации ЭПА-1, то у детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, динамика изменения концентрации этих белков отличалась и зависела от тяжести и характера перенесенной гипоксии. Результаты такого обследования помогают осуществить дифференцированный подход к выхаживанию новорожденных с различными проявлениями постгипоксического синдрома.

Проведенное нами изучение содержания различных маркеров беременности в крови женщин в процессе гестации позволили выявить сохраняющуюся до 20 недели беременности положительную корреляционную зависимость между ТБГ и плацентарным лактогеном (+0,88), эстрадиолом и эстриолом (+0,86), прогестероном (+0,83), кортизолом (+0,8), и АФП (+0,85). Отмечено также, что при угрозе невынашивания беременности корреляционная связь между ТБГ и данными маркерами усиливается.

В результате исследования была также выявлена положительная корреляционная зависимость ТБГ и таких метаболитов гормонов, как суммарный эстроген (+0,67), прегнандиол (+0,69), 17-оксикортикостероиды (+0,54), дегидроэпиандростерон (+0,40). Отрицательная корреляционная зависимость между ТБГ и ХГЧ (–0,36) свидетельствует о том, что резкое физиологическое снижение уровня ХГЧ не сказывается на активной секреции ТБГ.

Известно, что ХГЧ широко используется в лабораторной практике для диагностики, мониторинга беременности и её на-

рушений. ТБГ пока имеет меньший масштаб применения, что, вероятно, обусловлено недостаточной информированностью специалистов о возможностях, которые предоставляет использование данного теста.

Количественное определение ТБГ позволяет объективно оценить функцию фетоплацентарной системы на всех этапах развития беременности. Это особенно важно при формирующейся фетоплацентарной недостаточности (ФПН), поскольку мониторинг содержания ТБГ позволяет, с одной стороны, выявить угрозу выкидыша, начиная с ранних сроков беременности (даже при отсутствии клинических симптомов), с другой – точно прогнозировать благоприятный исход беременности. Следует отметить, что в том случае, когда ХГЧ был использован в качестве лекарственного средства для индуцирования овуляции или сохранения ранней беременности, только анализ ТБГ дает возможность эффективно диагностировать беременность [5, 18].

Известно, что при нормальном течении беременности концентрация ХГЧ достигает максимальных значений к 8 недели беременности, а затем постепенно снижается. Таким образом, определение ХГЧ, начиная с 9-ой недели беременности, не позволяет адекватно оценить функцию трофобласта.

Динамика нарастания концентрации ТБГ при беременности имеет другой характер, и это позволяет использовать количественное определение данного белка для оценки функции и выявления нарушений трофобласта на протяжении всего периода гестации.

### 3. Экстракорпоральное оплодотворение

Количество бесплодных браков в России достигает 17% и имеет тенденцию к росту. Лечение бесплодия – важная государственная задача и перспектива увеличения репродуктивного потенциала населения страны. Прорывом в лечении бесплодия явилось внедрение в клиническую практику метода экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), который дал возможность реализовать функцию деторождения при различных формах бесплодия, считающихся абсолютно бесперспективными для лечения [1]. Применение ЭКО обязательно должно сопровождаться эффективной профилактикой врожденной и наследственной патологии, включающей в себя всестороннее обследование состояния плода до и после переноса в материнский организм [2, 25, 28].

Как показали результаты наших исследований, определение концентрации ТБГ является весьма перспективным для предимплантационной и пренатальной диагностики. С целью оценки качества преимплантационных эмбрионов, полученных после культивирования *in vitro* оплодотворенных яйцеклеток человека через 72 часа с момента выделения ооцитов из фолликулов, в них определяли содержание ТБГ (был обследован 21 эмбрион). Хотя концентрация ТБГ в эмбрионах была относительно низкой (0–0,01 мкг/мл), всё же удалось выявить положительную корреляцию между концентрацией ТБГ и количеством клеток бластоцист. Известно, что одной из функций данного белка является приживание трофобласта, поэтому наличие ТБГ в бластоцистах свидетельствовало о пригодности эмбриона для имплантации, а его отсутствие показывало, что синтез ТБГ нарушен и эмбрион неперспективен для переноса в организм матери.

При определении концентрации ТБГ в кровотоке матери после имплантации эмбриона было установлено, что на 21–30 день после переноса концентрация ТБГ составляет только 0,015–0,05 мкг/мл (обследовано 127 женщин). Такое пониженное содержание ТБГ может быть обусловлено более поздней имплантацией эмбриона, нарушением кровообращения в системе мать-эмбрион, а также недостаточностью гормональной, метаболической и иммунной систем. Кроме того, не исключено нарушение дифференцировки синцития, а также клеточный стресс, вызванный снижением рН среды, гипоксией или недостатком глюкозы. При прогрессировании беременности наблюдалось быстрое увеличение содержания ТБГ в сыворотке крови матери, к 5–6 неделям его концентрация достигала 0,5–2,0 мкг/мл, а при многоплодии – 5 мкг/мл. При нормальном развитии плода к 8–12 неделям беременности за счет усиления пролиферации трофобласта происходит постепенная нормализация содержания ТБГ в крови.

Полученные нами данные о целесообразности изучения изменения концентраций ТБГ в сыворотке крови матери для наблюдения за постимплантационным развитием искусственно оплодотворенной яйцеклетки подтверждаются другими исследователями [28].

#### 4. Эктопическая (внематочная) беременность

Большую опасность для женщин представляет эктопическая беременность (ЭБ). Диагностика всех видов ЭБ (прогрессирующей, трубного аборта, разрыва маточной трубы) весьма сложна и основана на данных клинической картины. Однако у многих больных ЭБ протекает без четко выраженных клинических проявлений. Диагностика таких форм ЭБ возможна только с использованием ряда дополнительных методов исследования, таких как определение в сыворотке крови и в моче хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) или его  $\beta$ -субъединицы, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза. Сочетание УЗИ и количественного определения ХГЧ считают «золотым стандартом» диагностики ЭБ с чувствительностью 92–98% и специфичностью 73–95% [25, 30–33].

В результате проведенных нами исследований было показано, что концентрация ТБГ в сыворотке крови матери при ЭБ значительно ниже, чем при нормально протекающей беременности. Так, к 5 неделе прогрессирующей ЭБ концентрация ТБГ составляет всего  $0,3 \pm 0,2$  мкг/мл. И хотя с увеличением срока ЭБ концентрация ТБГ постепенно повышается, но все же не достигает значений, характерных для нормально протекающей беременности.

Таким образом, количественное определение ТБГ в сочетании с данными ультразвукового сканирования может быть также успешно использовано для диагностики ЭБ.

#### 5. Онкология (трофобластические болезни)

Известно, что клетки трофобласта у беременных в некоторых случаях способны к перерождению, ведущему к формированию доброкачественной опухоли (пузырный занос), вызывающей гибель плода [7]. Даже при немедленном удалении пузырного заноса существует угроза озлокачествления не удаленных клеток трофобласта и возникновения злокачественной опухоли – хорионэпителиомы матки [7]. Для данного вида рака характерно своеобразное и крайне злокачественное течение заболевания. Ранее от хорионэпителиомы (современное название – хорионкарцинома) при отсутствии лечения в короткие сроки умирало 100% больных, а после хирургического лечения только 30–40% больных проживало около 5 лет [34]. Однако к настоящему времени

установлено, что хорионкарцинома является одной из немногих опухолей, своевременная химиотерапия которых может привести к полному излечению (хорионкарцинома без метастазов излечивается в 95% случаев, при наличии метастазов – в 83%). В связи с этим женщины, перенесшие операцию по удалению пузырного заноса, относятся к группе риска по хорионкарциноме и подлежат регулярному обследованию [35].

В качестве критерия, определяющего необходимость проведения химиотерапии, в настоящее время используется концентрация хорионического гонадотропина в сыворотке крови женщин после удаления пузырного заноса [25, 34–36]. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) рекомендует проводить химиотерапию, если в течение 4–8 недель после удаления пузырного заноса уровень ХГЧ в крови составляет более 20 000 МЕ/л, а после 8 недель – более 70 МЕ/л (при норме 0–15 МЕ/л). Кроме того, её необходимо применять при постоянном повышении концентрации ХГЧ в течении месяца, наблюдаемом в любой отрезок времени после эвакуации пузырного заноса [34].

Поскольку клетки хорионэпителиомы синтезируют и секретируют в кровь не только ХГЧ, но и ТБГ, определение концентрации ТБГ также может быть использовано как для оценки эффективности удаления пузырного заноса после прерывания беременности, так и решения вопроса о необходимости проведения химиотерапии образовавшейся хорионкарциномы [7]. Проведённое нами изучение содержания ТБГ в крови 37 женщин после удаления пузырного заноса показало, что данный метод эффективен для оценки результата операции.

Снижение содержания ТБГ в крови больной после хирургического удаления или химиотерапии хорионкарциномы свидетельствует об эффективности проведенного лечения, а повышение его уровня – о рецидиве заболевания или о метастазировании опухоли. Проведённое нами обследование 5 женщин с диагнозом «хорионэпителиома матки» показало, что в трех случаях концентрация ТБГ в сыворотке крови составила  $1,8 \pm 0,8$  мкг/мл. В двух других случаях содержание ТБГ в сыворотке крови было 12 и 60 мкг/мл, что коррелировало с размерами трофобластической опухоли и степенью ее инвазии в ткани. После оперативного вмешательства и проведения химиотерапии концентрация ТБГ снизилась до  $0,02–0,2$  мкг/мл, а после по-

вторной терапии она не отличалась от нормального значения (<0,1 мкг/мл).

Известно, что определение концентрации ТБГ в сыворотке крови используется для диагностики и мониторинга ряда онкологических заболеваний, а также оценки эффективности проведенного лечения [6, 7, 24, 35, 37]. Обнаружение ТБГ при раке матки и яичников свидетельствует о повышенной злокачественности опухоли [6,35]. Как следует из литературных данных [35], совместное определение концентрации ХГЧ и ТБГ позволяет дифференцировать такие трофобластические болезни, как хорионкарцинома, пузырный и инвазивный заносы (соотношение концентраций ТБГ/ХГЧ составляет при хорионкарциноме – 0,1/1,0; при инвазивном заносе – 1,2/4,5; при пузырном заносе – 6/12).

### Заключение

Приведенные данные показывают, что определение ТБГ имеет важное диагностическое значение для диагностики и мониторинга беременности и онкологических заболеваний, для оценки эффективности проведенного лечения, а также для эпидемиологического обследования населения с целью раннего выявления больных с трофобластическими опухолями.

### Литература

1. В.И. Кулаков, Репродуктивное здоровье населения России // Акушерство и гинекология, 2002, № 2, с. 4–7.
2. В.И. Кулаков, Вспомогательная репродукция: настоящее и будущее // Акушерство и гинекология, 2003, № 1, с. 3–7.
3. В.И. Кулаков, В.Н. Серов, В.Н. Демидов, В.А. Бахарев, Н.Д. Фанченко, Т.В. Лопатина, Алгоритм пренатального мониторинга (пособие для врачей) // Акушерство и гинекология, 2000, № 5, с. 56–59.
4. Справочник «Медицинская лабораторная диагностика» // под редакцией проф. А.И. Карпищенко, С-Петербург, «Интермедика», 1997, с. 180.
5. Посисева Л.В., Специфический трофобластический Р<sub>i</sub> гликопротеин в акушерской практике // Акушерство и гинекология, 1986, № 10, с. 6–7.
6. А.Г. Таранов, Диагностические тест-системы. Радиоиммунный и иммуноферментный методы диагностики, Новосибирск, 2000, с. 162–163.
7. Ю.С. Татаринев, Трофобластический  $\beta_1$ -гликопротеин // Успехи соврем. биол, 1983, т. 95, № 1, с. 57–64.
8. О.О. Гудима, В. В. Ляхов, О.П. Терехов, Г. Т. Сухих, Ю. Ю. Венгерев, Трофобластический  $\beta_1$ -гликопротеин (ТБГ) человека // Иммунология, 1993, № 1, с. 11–14.
9. Н.М. Побединский, Н.И. Размахнина, Л.С. Александров, Ю.Ю. Венгерев, Т. А. Старовойтова, Содержание трофобластического  $\beta_1$ -гликопротеина и  $\alpha$ -фетопротеина в сыворотке крови при физиологически протекающей беременности // Акушерство и гинекология, 1991, № 7, с. 18–21.
10. С.В. Мороз, Выделение, физико-химические характеристики и иммунологические свойства трофобласт специфического бета-1-гликопротеина: Автореф. дис., ...канд. хим. наук. – Владивосток, 1986.
11. Р.Н. Богданович, Т.А. Берестовая, Клиническое значение иммуноферментного определения трофобластического  $\beta_1$ -гликопротеина // Лабораторное дело, 1990, № 9, с. 43–45.
12. Р.Н. Богданович, И.В. Чикаловец, Микрометод иммуноферментного определения трофобластспецифического  $\beta_1$ -гликопротеина // V Российский съезд специалистов по клинической диагностике, 1995, с. 36.
13. Р.Н. Богданович, И.В. Чикаловец, Т.А. Берестовая, Актуальные проблемы репродуктивного здоровья женщин, Владивосток, 1999, с. 231–240.
14. Р.Н. Богданович, И.В. Чикаловец, Т.А. Берестовая, С.В. Мороз, Иммунотерапия при невынашивании беременности // Методические рекомендации, Владивосток, Дальнаука, 2000, 10 с.
15. Р.Н. Богданович, И.В. Чикаловец, Трофобластический  $\beta_1$ -гликопротеин и система гемостаза у беременных с антифосфолипидным синдромом // Бюл. эксперим. биологии и медицины, 2002, т. 134, № 10, с. 460–462.
16. В.В. Калашников, Н.И. Тихомирова, // Акушерство и гинекология, 1985, № 8, с. 69–70.
17. Н.А. Зорин, В.С. Горин, Р.М. Зорина, Н.М. Митрофанов, С.Г. Жабин, О.Б. Дубленников, Н.В. Мальцева, Белки беременности у небеременных, беременных, рожениц и родильниц // Акушерство и гинекология, 1990, № 3, с. 65–67.

18. Н.М. Мамедалиева, Т.И. Калафати, В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих, Значение определения ТБГ для ранней диагностики и прогнозирования плацентарной недостаточности у беременных с привычным невынашиванием // *Акушерство и гинекология*, 1991, № 11, с. 21–24.
19. Л.С. Александров, Н.И. Размахнина, Н.М. Побединский, Т.К. Платонова, Содержание трофобластического  $\beta_1$ -гликопротеина в сыворотке крови при нормальной беременности и нефропатии // *Акушерство и гинекология*, 1994, № 2, с. 47–48.
20. В.М. Щербаков, И.М. Поздняков, Л.И. Еремеева, Э.А. Юркина, Изучение содержания в сыворотке крови некоторых иммунореактивных веществ при позднем гестозе // Приложение к журналу «Открытое образование», Материалы XI Международной конференции и дискуссионного научного клуба «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии», Украина, Крым, Ялта-Гурзуф, 1–10 июня 2003, с. 268–269.
21. Н. М. Побединский, С. Ю. Титов, Е. С. Ляшко, Н.С. Сулейманова, Исследование плацентарных белков при многоплодной беременности // *Акушерство и гинекология*, 2002, № 1, с. 27–31.
22. В.С. Горин, В.Н. Серов, С.Г. Жабин, А.П. Шин, Р.В. Горин, Пренатальная диагностика хромосомных заболеваний: новые направления и методы // *Акушерство и гинекология*, 2001, № 1, с. 5–8.
23. Л. В. Посисеева, А.И. Малышкина, Организация реабилитации репродуктивного здоровья в семье // Материалы II Российского форума «Мать и дитя», Москва, 2000, с. 499.
24. А.Г. Кудряшов, Н.А. Кривенчук, Т.А. Аникина, Е.В. Ананьина, Клинические случаи пренатальной диагностики врожденных пороков развития плода и трофобластической болезни с помощью маркеров фетоплацентарного комплекса // 11-научно-практическая конференция «Актуальные вопросы современной медицины», 2001, с. 52–53.
25. Р.Н. Лебедева, Э.А. Юркина, С.С. Решетников, С.В. Бородихина, В.И. Офицеров, Определение АФП и ХГЧ в диагностике врожденных пороков развития плода и онкозаболеваний // Материалы 2 Российского форума «Мать и дитя», Москва, 18–22 сентября 2000, с. 78–79.
26. Л.А. Мерзликина, Л.А. Акинфеева, Э.А. Юркина, С.С. Решетников, С.В. Бородихина, В.И. Офицеров, Диагностическое значение определения в крови беременных женщин уровней хорионического гонадотропина, альфа-фетопротеина и лактоферрина // *Новости «Вектор-Бест»*, сентябрь 1999, № 3 (13), с. 12–15.
27. Э.А. Юркина, Л.А. Мерзликина, Л.А. Акинфеева, С.С. Решетников, С.В. Бородихина, В.И. Офицеров, Диагностическое значение определения в крови беременных хорионического гонадотропина человека, альфа-фетопротеина и лактоферрина // Материалы 2 Российского форума «Мать и дитя», Москва, 18–22 сентября 2000, с. 177–178.
28. В.С. Горин, В.Н. Серов, С.Г. Жабин, А.П. Шин, Ассоциированный с беременностью протеин-А в диагностике синдрома Дауна и других нарушений перинатального периода // *Акушерство и гинекология*, 2000, № 2, с. 3–6.
29. В.Ф. Демин, А.Ю. Костенко, Л. И. Ильенко, Э.А. Ондар, Динамика содержания эмбрионального преальбумина-1 и трофобластического  $\beta_1$ -гликопротеина в сыворотке крови доношенных новорожденных детей в раннем неонатальном периоде // *Педиатрия*, 1994, № 4, с. 13–17.
30. В.Ф. Беженарь, Н.Н. Рухляда, О.А. Иванова, Ультразвуковое исследование и определение хорионического гонадотропина в предоперационной диагностике эктопической беременности // *Журнал акушерства и женских болезней*, 2000, т. XLIX, выпуск 1, Санкт-Петербург.
31. А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, М.Н. Шахламова, Л.Д. Белоцерковцева, Внематочная беременность // *М., Медицина*, 1998, 216 с.
32. G. Jakiel, P. Wiczorek, M. Bokiniec, S. Bakalczuk, Ectopic pregnancy diagnosis in very high risk patients // *Gynecol. Pol.*, 1998, Jul, 69(7), p. 575–579.
33. Е.Ф. Кира, О.Л. Молчанов, В.Ф. Беженарь, Лабораторные методы диагностики беременности // Под ред. А.И. Карпищенко, СПб, Интермедика, 1998, 256 с.
34. С.Э. Красильников, Н.В. Юкляева, Э.А. Юркина, Ю.Э. Наров, Г.Г. Роньжин, Роль определения концентрации хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в диагностике и мониторинге трофобластической болезни // *Русский журнал «ВИЧ/СПИД и родственные проблемы»*, 2001, т. 5, № 1, с. 26.
35. Справочник «Медицинская лабораторная диагностика» // под редакцией проф. А.И. Карпищенко, С-Петербург, «Интермедика», 1997, с. 235.
36. Р.Н. Лебедева, С.С. Решетников, Э.А. Юркина, С.В. Бородихина, В.И. Офицеров, Эффективность количественного определения хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) при диагностике онкологических заболеваний // *Русский журнал «ВИЧ/СПИД и родственные проблемы»*, 2001, т. 5, № 1, с. 30–31.



37. К.К. Пугачев, В.В. Калашников, И.Б. Шимбирева, Т. А. Белоус, Г.А. Франк, К.П. Шабалов, Иммуногистохимическое изучение экспрессии трофобластического  $\beta_1$ -глобулина в эпителии желудка человека при раке этого органа // Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1991, № 9, с. 330–332.
38. К.В. Шмагель, В.А. Черешнев, Трофобластический  $\beta_1$ -гликопротеин: биологическая роль и клиническое значение в акушерстве // Акушерство и гинекология, 2003, № 6, с. 6–8.
39. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 457 от 28.12.2000 г. «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей».

## АНАЛИЗ ТБГ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ ДЛЯ ОЦЕКИ ФУНКЦИИ ПЛАЦЕНТЫ

**А.Г. Кудряшов<sup>1</sup>, Е.В. Печковский<sup>1</sup>, Л.И. Еремеева<sup>1</sup>,  
Т.В. Киселева<sup>2</sup>, к.м.н.; Н.М. Пасман<sup>3</sup>, д.м.н., профессор;**  
<sup>1</sup> Медицинский центр «Здоровье» г. Новосибирск,  
<sup>2</sup> Новосибирская государственная медицинская академия,  
<sup>3</sup> Мэрия г. Новосибирска

Проблема плацентарной недостаточности (ПН) является одной из наиболее актуальных в акушерстве. ПН выявляется при беременности в 30,6% случаев [6], а при некоторых патологических состояниях – в 100%. ПН сопровождает все нарушения физиологического протекания беременности и является конечным звеном патологического воздействия на плод. От наличия ПН зависит угроза невынашивания и преждевременных родов, достигающих в настоящее время в Новосибирске 7–10%.

Известно, что одним из тестов, применяемых для лабораторной диагностики ПН в различные сроки беременности, является количественное определение трофобластического  $\beta_1$ -гликопротеина (ТБГ) в сыворотке материнской крови [3, 4, 6, 7]. Кроме того, мониторинг ТБГ позволяет осуществлять контроль за эффективностью лечения ПН.

ТБГ – гликопротеин с молекулярной массой 75 кД [5, 12], имеющий электрофоретическую подвижность  $\beta_1$ -глобулина [8, 13]. Синтез его происходит в клетках синцитиотрофобласта [9–12], а локализация в незрелой плаценте в цитоплазме цитотрофобластов и синцитиотрофобластов хориона [15, 16]. В зрелой плаценте ТБГ обнаруживается в остаточном трофобласте и в составе фибриновых островков, а также на внешней поверхности плазматических мембран микроворсинок.

Основной функцией ТБГ является регулирующее воздействие на иммунокомпетентные клетки материнского организма. Вместе с  $\alpha$ -фетопротеином, хорионическим гонадотропином человека, ассоциированным с беременностью протеином-А ТБГ входит в группу белков-иммуносупрессоров, обеспечивающих подавление иммунной реактивности материнского организма к развивающемуся плоду [2, 4, 10]. Другая важнейшая функция ТБГ – транспорт ионов железа, 17- $\beta$ -эстрадиола, эстриола и кортизола [14, 16].

В кровотоке женщины ТБГ начинает обнаруживаться с четырех недель беременности, секреция его не имеет суточного ритма, а период полураспада составляет 42 часа. Концентрация ТБГ возрастает сообразно росту массы плаценты в I–II триместрах беременности (до 29 недель). С III триместра, когда начинается процесс созревания плаценты, уровень ТБГ в крови матери стабилизируется. В конце беременности плацента «старее», что сопровождается снижением синтеза ТБГ. Изменение концентрации ТБГ при физиологически протекающей беременности представлено на рис. 1 [1].

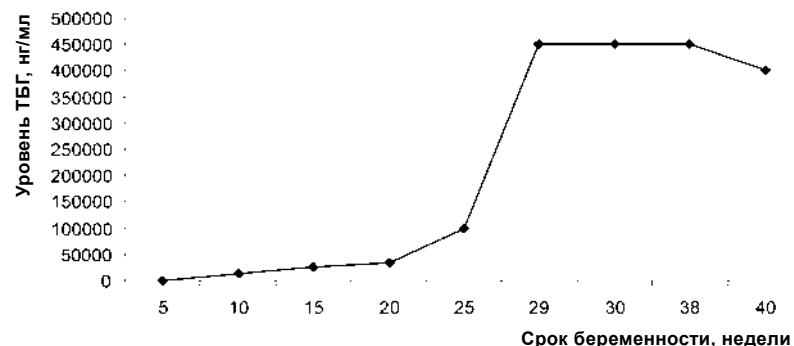


Рис. 1. Динамика изменения концентрации ТБГ в крови в течение нормально протекающей беременности.

В настоящей работе была проведена оценка диагностической значимости количественного определения ТБГ при развитии фетоплацентарного комплекса, сопровождающегося патологическим течением беременности и осложнениями исходов родов для матери и новорожденного. С этой целью определение ТБГ проведено у 1085 женщин с различными сроками беременности, начиная с ранней гестации. Из данной группы 999 человек (92%) имели основной детородный возраст (19–26 лет). Практически все обследуемые в I–II триместрах беременности имели угрозу самопроизвольного выкидыша (УСВ), вне зависимости от наличия отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза (ОАГА). В традиционной трактовке ОАГА, по нашему мнению, не полностью отражает степень риска развития ПН, поэтому для адекватной оценки функции плаценты необходимо использовать комплекс современных высокоточных лабораторных тестов и инструментальных методов.

Для выявления особенностей изменения ТБГ при нормальном и патологическом течении беременности нами проведено сравнительное изучение данных ОАГА женщин экспериментальной группы, характера течения у них беременности и исхода родов, результатов, полученных при проведении инструментальных и лабораторных исследований, в том числе, данных гистологического анализа образцов послеродовых плацент. Все обследованные женщины в зависимости от сроков беременности были разделены на 4 группы. Женщины I триместра беременности, с учётом его особой значимости, были подразделены на подгруппы Ia и Ib.

**Группа Ia** состояла из 109 беременных (n=109), со сроками гестации 4–8 недель (эмбриогенез – ранний плацентогенез).

**Группа Ib** (n=67), сроки гестации 9–14 недель (завершение плацентогенеза). Материал представлен к.м.н. С. А. Макаровой (кафедра акушерства и гинекологии, НГМА, зав. кафедрой – проф. О. Г. Пекарев).

**Группа 2** (n=152), II триместр беременности, сроки гестации 15–28 недель (стадия роста плаценты). Женщины этой группы наблюдались в женской консультации Октябрьского района г. Новосибирска.

**Группа 3** (n=808), III триместр беременности, сроки гестации 35–40 недель (стадия физиологического и патологического старения плаценты). Материал для исследования получен из Муниципального роддома № 2 г. Новосибирска.

Во всех группах проводилось исследование беременных на наличие микрофлоры в генитальном тракте. Для этого из трех точек уретры, влагалища и цервикального канала отбирались мазки. Исследования мазков после окрашивания метиленовым синим на наличие бактериальной флоры и грибка *Candida albicans* дало положительные результаты лишь в единичных случаях, а *Trichomonas vaginalis* обнаружить не удалось. Присутствие в мазках из генитального тракта лейкоцитов, как известно, свидетельствует о воспалительных реакциях. Наличие в поле зрения мазка из влагалища 15 и более лейкоцитов, а из цервикального канала 12 и более лейкоцитов оценивалось нами как подтверждение воспалительного процесса.

Параллельно проводилось тестирование образцов сывороток крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) на наличие иммуноглобулинов классов М и G к антигенам ряда возбудите-

лей инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Для подтверждения положительных результатов ИФА использовали метод полимеразной цепной реакции, с помощью которой в соскобах из генитального тракта пациенток определяли ДНК возбудителей ИППП (*Chl. trachomatis*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *Cytomegalovirus*). Эти анализы были выполнены в Медицинском центре «Лабораторная диагностика».

Количественное определение ТБГ в образцах сыворотки крови беременных проведено в Медицинском центре «Здоровье» с использованием иммуноферментных наборов реагентов «ТБГ-ИФА-БЕСТ-стрип» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск) и «ТБГ-тест» (ЗАО «Биоиммуноген», г. Москва).

Ультразвуковая диагностика выполнена на аппарате «Алока-500» с использованием абдоминального датчика 3,5 МГц и влагалищного датчика 5 МГц. Маркерами инфекции внезародышевых органов были: утолщение (отек) плаценты, много- и маловодие, взвесь в околоплодных водах, расширение межворсинчатого пространства, а инфицирования плода – односторонняя пиелоктазия, умеренная гидроцефалия, расслабление мышц передней брюшной стенки животика плода.

В результате проведенного комплексного исследования было установлено, что при беременности, протекающей с патологическими отклонениями и наличием ПН, происходят процессы, изменяющие концентрацию ТБГ в крови матери как в сторону повышения, так и понижения. Физиологическим фактором, повышающим уровень ТБГ, является многоплодная беременность. Полученные нами данные показывают, что одним из главных факторов, приводящим к ПН с УСВ (особенно в I и II триместрах), является активизация внутриматочной инфекции (ВМИ), вызываемой как возбудителями ИППП, так и банальной микрофлорой.

Изменение концентрации ТБГ в крови беременной женщины зависит от формы и степени выраженности ПН в I–III триместрах.

В I триместре при острой ПН, сопровождающейся УСВ с частичной отслойкой плодного яйца и кровотечением, в сыворотке крови беременных регистрируется повышенный уровень ТБГ (табл. 1). Это происходит за счет деструкции трофобласта и массивного поступления ТБГ в материнский кровоток из разрушенных клеток хориона.

Концентрация ТБГ в крови при патологически протекающей беременности

Группы беременных	Кол-во пациенток в группе	Количество беременных с нижеперечисленными показателями (% от общего числа пациенток в группе)						
		Клиника УСВ, подтверждающая УЗИ		Наличие лейкоцитоза в мазках	Активизация ИППП	Уровень ТБГ в крови**		
		болевого синдрома	кровяные выделения			↑	↓	N
1а	109	100	45	92	87	40	33	27
1б	67	100	24	83,5	63	34	26	40
2	152	44,5	6	40,8	25	10	28	62
3	808	42,6*	4,5*	65	25	0	30	70

\*УСВ в I–II триместрах.

\*\*N – нормальные значения концентрации ТБГ,

↑ – концентрация ТБГ выше нормы,

↓ – концентрация ТБГ ниже нормы.

Во II триместре происходит снижение случаев острой ПН, и, соответственно, до 10% снижается количество беременных с повышенной концентрацией ТБГ в крови. У 28% беременных содержание ТБГ ниже нормальных значений, что характерно для хронической ПН, сопровождающейся снижением интенсивности биосинтеза белков (в том числе и ТБГ) в синцитиотрофобласте.

В III триместре у беременных доминирует хроническая ПН (рис. 2).

Третья группа беременных в зависимости от определенной у них концентрации ТБГ в сыворотке крови была разделена на

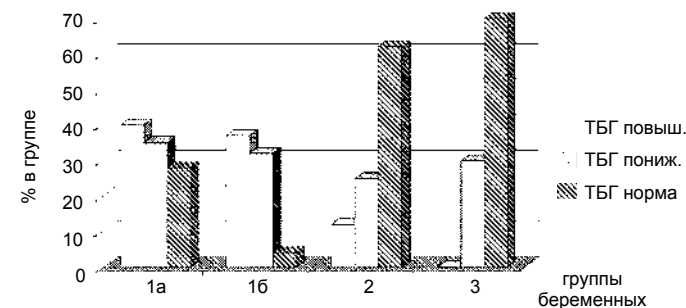


Рис. 2. Количество беременных в группах с различными уровнями ТБГ (% от общего числа в группе).

4 подгруппы (табл. 2). Анализ всей полученной информации о состоянии беременных и исходе у них родов показал тесную взаимосвязь между снижением уровня ТБГ от первой к четвертой подгруппе с увеличением числа ручных обследований полости матки в связи с патологией плацентации, более часто наблюдаемыми аномалиями родовых сил, а также повышением количества рождённых маловесных детей. Весьма показателен рост количества операций кесарева сечения, выполненных по показаниям, связанным с прогрессированием ПН в родах – с 8,6% в подгруппе 3.1 до 27% в подгруппе 3.4. Чем ниже концентрация ТБГ в сыворотке крови перед родами при ПН, тем чувствительнее оказался фето-плацентарный комплекс к снижению маточно-плацентарного кровообращения при схватках, и тем быстрее наступало кислородное голодание внутриутробного плода. Частота операций кесарева сечения без прогрессирования ПН в родах (плановые операции) зависела лишь от объема подгрупп, т.е. превалировала в подгруппе 3.1.

Таблица 2

**Уровни ТБГ в III триместре беременности и осложнения при родах**

Под- группы роже- ниц	ТБГ, (нг/мл)	Коли- чество пациен- тов в группе	Количество беременных с нижеперечисленными осложнениями родов (% от общего числа пациенток в группе)				
			аномалии родовых сил	ручные обследова- ния матки	КС* в связи с прогресс. ПН в родах	КС* без прогресс. ПН в родах	рождение маловесных детей
3.1	404000 (норма)	567	30,5	12,5	8,6	14,3	7,6
3.2	430000– 203000	83	31,0	12,0	13,0	16,9	14,5
3.3	202000– 102000	110	32,0	14,0	13,6	7,2	13,6
3.4	101000 и менее	48	37,5	14,6	27,0	8,3	29,0

\* КС – кесарево сечение (оперативные роды).

Интересные данные были получены при сопоставлении результатов определения у беременных концентрации ТБГ перед родами и морфологическими исследованиями их послеродовых плацент. При понижении уровня ТБГ, отражающего степень ПН у беременных перед родами, заметно снижается количество зрелых интактных плацент – с 13,7% в подгруппе 3.1 до 1% в

подгруппе 3.4 (табл. 3). Одновременно увеличивается число плацент с воспалительными изменениями (плацентиты, хориоамниониты). Инфекционные поражения плацент наиболее часто обусловлены уреамикоплазменной, бактериальной и хламидийной ВМИ. Вирусный плацентит возрастает до 6,3% в подгруппе 3.4.

Таблица 3

**Данные морфологического исследования послеродовых плацент в группах женщин, у которых перед родами регистрировалось различное содержание ТБГ в крови**

	Уровень ТБГ в крови, нг/мл	Морфологический анализ плацент контрольной группы*			
		404000 и выше	403000–102000	102000 и ниже	
Подгруппы	3.1	3.2+3.3	3.4		
Количество беременных в подгруппе	567	193	48		
№ п/п	Гистологическое заключение	Наличие нижеперечисленных показателей (% от общего числа пациенток в подгруппе)			
1	Зрелая плацента	13,7	5,5	1,0	13,4
2	ПН	36,6	37,7	52,0	35,6
3	Микстинфекция	6,9	7,1	—	5,0
4	Бактериальный плацентит	15,0	18,0	10,4	16,0
5	Хламидийный плацентит	10,4	11,5	6,3	9,5
6	Уреамикоплазменный плацентит	15,1	17,5	20,8	18,5
7	Вирусный плацентит	2,3	2,7	6,3	3,0
Всего ВМИ (3+4+5+6+7)		49,7	56,8	43,8	51

\*Группа беременных 1998 г., у которой ТБГ в крови не определяли.

Гистологический анализ плацент в подгруппе 3.4 выявил наибольшее количество дистрофических изменений без их инфицирования, что очевидно связано с успешным противовоспалительным лечением ВМИ во время частых госпитализаций при беременности по поводу УСВ.

**Выводы:**

1. ТБГ – надёжный маркёр ПН. Концентрация ТБГ отражает функциональное состояние клеток паренхимы плаценты.
2. Выявлена положительная взаимосвязь между повышенной концентрацией ТБГ и острой плацентарной недостаточностью (вос-

- паление и деструкция трофобласта, частичная отслойка плодного яйца, кровяные выделения). Патологическое повышение ТБГ характерно для I и, частично, II триместров беременности.
3. Пониженная концентрация ТБГ коррелирует с хронической плацентарной недостаточностью (локальное воспаление плаценты и дистрофические поствоспалительные изменения). Патологическое понижение ТБГ характерно для III триместра беременности.
  4. Обнаружена зависимость роста частоты осложнений в родах для матери и плода от степени снижения ТБГ на 35–40 неделях беременности.
  5. Наиболее частыми инфекционными возбудителями при плацентитах и хориоамнионитах являются уреа- и микоплазмы, хламидии и вирусы.

### Литература

1. Анастасьева В.Г. Морфофункциональные нарушения фето-плацентарного комплекса при плацентарной недостаточности. Новосибирск. 1997. С. 86–95.
2. Головистиков И.Н., Тимофеев В.Т., Кривоносов С.К. и др. // Иммунология. 1987. № 7. С. 76–80.
3. Кудряшов А.Г. и др. / Актуальные вопросы современной медицины. Новосибирск. 1999. С. 32–33.
4. Павленко А.Ф., Мороз С.В., Глазунов В.П. и др. // Биоорг. химия. 1987. Т. 13. № 11. С. 1530–1534.
5. Петров Р.В., Сотникова Н.Ю., Бабенкова Л.А. // Иммунология. 1993. № 3. С. 73–76.
6. Савельева Г.М. с соавторами. Плацентарная недостаточность. Медицина. М., 1991. С. 27–48.
7. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Руководство по практическому акушерству. «МИА». М., 1997. С. 37–41
8. Bohn H. // Scand. J. Immunol. 1978. V. 7. P. 119–126.
9. Horne C., Toeler C., Milnr G. // J. Clin. Path. 1987. V. 30. P. 19–25.
10. Majumbar S., Vapna B., Mapa M. Et al. // Int. J. Fertil. 1982. V. 25. P. 66–74.
11. Morrish D., Meniskavel V., Jewell L., Siy O. // Histochemistry. 1987. V. 88. P. 57–68.
12. Osborne J., Rosen S., Nillson B. Et al. // Biochemistry. 1982. V. 21.

P. 5523–5528.

13. Sasagawa M., Yamazaki T., Endo M. Et al. // Placenta. 1987. V. 8. P. 515–518.
14. Sorensen S. // Tumor Biol. 1984. V. 5. P. 275–277.
15. Tarayama M., Isaka K., Ogava T. Et al. // Gynec. obstet. Invest. 1988. V. 26. P. 274–280.
16. Tatarinov Y., Falaleeva D., Kalashnikov V., Toloknov B. // Nature. 1976. V. 260. P. 263–272.

## Комплексная оценка маркеров беременности

Срок беременности (недели)	Концентрация маркеров беременности в сыворотке крови в норме (N)			Оценка результатов анализов маркеров беременности
	ХГЧ, нг/мл	ТБГ, нг/мл	АФП, МЕ/мл	
0-1	0-100			<p><b>I триместр</b></p> <p><b>ХГЧ ↓, ТБГ ↓</b> – исключить внематочную беременность; гипоплазия трофобласта; неразвивающаяся беременность; возможна внутриматочная инфекция.</p> <p><b>ХГЧ N, ТБГ ↓</b> – снижена реакция трофобласта на ХГЧ; возможна внутриматочная инфекция.</p> <p><b>ХГЧ ↑, ТБГ ↑</b> – трофобластическая болезнь.</p> <p><b>ХГЧ N, ТБГ N</b> – при клинических проявлениях угрозы невынашивания исключить антифосфолипидный синдром, иммунологические причины невынашивания.</p> <p><b>ХГЧ ↑, ТБГ ↑</b> – при многоплодной беременности.</p>
2	50-300			
3	500-6000			
4	5000-30000	500-4500		
5	20000-100000			
6	50000-200000			
7	20000-200000	5000-12000		
8				
9	10000-100000	8000-16000		
10				
11		16000-26000		
12				

## ПРИЛОЖЕНИЕ

13		22000-38000		<p><b>II триместр</b></p> <p><b>ХГЧ ↑, АФП ↓, ТБГ ↓</b> - синдром Дауна.</p> <p><b>ХГЧ ↓, АФП ↓, ТБГ ↓</b> - синдром Эдвардса.</p> <p><b>ХГЧ N, АФП ↑, ТБГ ↑</b> - анэнцефалия, дефекты нервной трубки, передней брюшной стенки, почек плода.</p> <p><b>ХГЧ ↑, АФП ↑, ТБГ ↓</b> - внутриматочная инфекция.</p> <p><b>АФП ↑, ХГЧ ↓, ТБГ ↓</b> - угроза прерывания беременности, патология плаценты, гипотрофия плода, угроза внутриутробной гибели плода.</p>
14				
15		38000-48000	29 (14-58)	
16	3000-50000		33 (16-66)	
17		48000-50000	38 (19-76)	
18			43 (21-86)	
19		50000-56000	48 (24-96)	
20			53 (27-106)	
21		56000-58000		
22				
23		58000-65000		
24				
25		65000-80000		<p><b>II триместр</b></p> <p><b>ТБГ ↓</b> - плацентарная недостаточность, гипоксия, гипотрофия плода.</p> <p><b>ТБГ ↑</b> - перенашивание</p>
26		80000-100000		
27	1000-50000	100000-150000		
28		158000-190000		
29		210000-240000		
30		240000-250000		

**Алгоритм обследования беременных на врожденные пороки развития (ПВР) и наследственные заболевания (НЗ) плода, плацентарной недостаточности и активизации внутриматочной инфекции.**

(Приказ МЗ РФ № 457 от 28. 12.00 г.)

Срок беременности, недели	Первичное обследование	Обоснование обследования
4–6	TORCH-комплекс: токсоплазмоз (IgM/IgG), краснуха (IgG), цитомегаловирус (IgM/IgG), герпес 1 и 2 типов (IgM/IgG), HBsAg.	Широко распространенные системные тератогенные инфекции для I триместра беременности и маркер гепатита В.
4–6	ТТГ, Т <sub>4</sub> общ., Т <sub>4</sub> своб., тестостерон, ДЭАС, волчаночный антикоагулянт, ХГЧ/ТБГ	Факторы невынашивания беременности, стоящие на 2-ом месте после инфекций.
8–10	ПЦР анализы на ИППП: трихомоноз, хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, цитомегаловирус, гарднереллез, вирус герпеса 1 и 2 типов	Широко распространенные инфекции, поражающие плаценту в I-II триместрах беременности, а затем и плод.
10–13	УЗИ с измерением ТВП, желательным, влагалитным датчиком	Первичный УЗ скрининг хромосомной патологии плода (эффективность до 78% случаев).
10–13	PAPP-A	Выявление синдрома Дауна и др. в 70% случаев.
6–12	Консультация генетика	Исключение наследственных синдромов и план пренатальной диагностики.
10–12	Контроль ХГЧ/ТБГ (по показаниям, примерно у 50% беременных)	Контроль за восстановлением функции трофобласта.
15–17	Скрининг АФП/ХГЧ	Массовый пренатальный скрининг на внутриутробные пороки развития плода, синдром Дауна
15–21	ТБГ	Оценка функции плаценты
18–20	Повтор АФП/ХГЧ (по показаниям, примерно у 33% беременных)	Динамический контроль при выявленных изменениях маркеров.
20–22	УЗИ	Исключение органных ВПР плода и патологии плаценты
20–22	Консультация генетика	Заключение по пренатальной диагностике.
29–30	ТБГ	Контроль функции плаценты после окончания ее роста.
29–30	УЗИ	Осмотр структуры плаценты после окончания ее роста
30–40	17-гидроксипрогестерон (17-ОНП)	Скрининг на адреногенитальный синдром (АГС) плода.
34–36	ТБГ и контроль излученности ИППП методом ПЦР из цервикального канала	Предродовая оценка функции плаценты и контроль за излученностью TORCH и ИППП
34–36	УЗИ	Контроль за «старением» плаценты

**Иммуноферментные тест-системы производства «Вектор-Бест» для диагностики и мониторинга беременности**

Кат. №	Тест-система	Назначение
D-4152	«ПРЕГНАТЕСТ-ИФА-ХГЧ-1» 96 определений. Хромоген ТМБ	Определение хорионического гонадотропина в моче человека (качественно)
D-4154	«ПРЕГНАМОН-СТРИП» 96 определений. Хромоген ТМБ	Определение хорионического гонадотропина в сыворотке крови человека (количественно)
D-4156	«ЛАКТОФЕРРИН-СТРИП» 96 определений. Хромоген ТМБ	Определение лактоферрина в сыворотке крови человека (количественно)
X-3960	«ПРОЛАКТИН-ИФА-БЕСТ» 96 определений. Хромоген ТМБ	Определение пролактина в сыворотке крови человека (количественно)
T-8406 T-8456	«АФП-ИФА-БЕСТ-СТРИП» 96 определений. Хромоген ОФД/ТМБ	Определение альфа-фетопротеина в сыворотке крови человека (количественно)
T-8468	«ТБГ-ИФА-БЕСТ-СТРИП» 96 определений. Хромоген ТМБ	Определение трофобластспецифического бета-1-глобулина в сыворотке крови человека (количественно)

Предлагаем широкий спектр тест-систем для иммуноферментной и ПЦР-диагностики вирусных гепатитов А, В, С, D, E, G; TORCH-инфекций, ИППП, определения гормонов и опухолевых маркеров

## Закрытое акционерное общество «Вектор-Бест»

Федеральные лицензии  
№ 15/0033-Л/02, № 99-04-000086

на производство, хранение и реализацию лекарственных средств

### **КРУПНЕЙШИЙ В РОССИИ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ ИММУНОФЕРМЕНТНЫХ ДИАГНОСТИКУМОВ**

ВИЧ-инфекция; вирусные гепатиты А, В, С, D, Е и G; ККГЛ; клещевой энцефалит; токсоплазмоз; ЦМВ-инфекция; герпесная инфекция; лихорадка Западного Нила; сифилис; хламидиоз; трихомониаз; туберкулез; краснуха; корь; токсокароз; эхинококкоз; трихинеллез; описторхоз; лямблиоз; кандидоз; хеликобактериоз; гонорея; гарднереллез; микоплазмоз; уреаплазмоз; боррелиоз; аспергиллез; цитокины; аутоиммунные и системные заболевания; гормоны щитовидной железы; беременность и её мониторинг; опухолевые маркеры; гуморальный иммунный статус

### **ПАБОРОВ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ**

глюкоза, холестерин, мочеви́на, мочева́я кислота, креатинин, общий белок, белок в моче, альбумин, билирубин, кислая и щелочная фосфатазы, АЛТ, АСТ, ЛДГ, железо,  $\alpha$ -амилаза, кальций, хлориды, фосфор, триглицериды, гемоглобин гемихромным методом

### **Качество и точность для Вашей лаборатории!**

**Наш адрес:** ЗАО «Вектор-Бест», 630117, г. Новосибирск, а/н 492  
Тел.: (383) 33-23-710, 33-23-758, 33-23-634  
Факс: (383) 33-26-749, 33-26-752  
E-mail: [vbmarket@vector-best.ru](mailto:vbmarket@vector-best.ru)  
Internet: <http://www.vector-best.ru>

Московское представительство  
«Вектор-Бест-Европа» Тел.: (495) 234-03-37 (многоканальный)  
(800) 200-28-23 (бесплатный междугородний)  
E-mail: [vbeuro@comail.ru](mailto:vbeuro@comail.ru)

Санкт-Петербургское представительство  
«Вектор-Бест-Балтика» Тел./факс: (812) 336-30-01 (многоканальный)  
E-mail: [vbbalt@vbest.ru](mailto:vbbalt@vbest.ru)

Ростовское представительство  
«Вектор-Бест-Юг» Тел./факс: (8632) 951-319  
E-mail: [vectorbest@aaanet.ru](mailto:vectorbest@aaanet.ru)

Екатеринбургское представительство  
«Вектор-Бест-Урал» Тел./факс: (343) 372-90-60  
E-mail: [vbural@scatisp.ru](mailto:vbural@scatisp.ru)

Уфимское представительство  
«Вектор-Бест-Агидель» Тел./факс: (347) 264-18-14  
E-mail: [vbestagidel@ufacom.ru](mailto:vbestagidel@ufacom.ru)

Хабаровское представительство  
«Вектор-Бест-Амур» Тел./факс: (4212) 335-946  
E-mail: [vbamur@vb.khv.ru](mailto:vbamur@vb.khv.ru)

Нижегородское представительство  
«Вектор-Бест-Волга» Тел./факс: (8312) 723-547  
E-mail: [vbvolga@rol.ru](mailto:vbvolga@rol.ru)



**ДЛЯ ЗАМЕТОК**