

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

2011 • Том 5 • № 1

**Особенности прегравидарной подготовки  
у женщин с инфекционным генезом  
невынашивания беременности**

**Течение беременности и родов  
у пациенток с ожирением**

# ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТИ НА ОСНОВАНИИ БИОХИМИЧЕСКОГО СКРИНИНГА I ТРИМЕСТРА

Макаров И.О., Юдина Е.В., Боровкова Е.И., Мартынова И.В., Кирпикова Е.И.

ФПФОВ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России

*В обзоре рассматриваются цели комбинированного биохимического скрининга неблагоприятных исходов беременности I триместра. Приводится характеристика маркеров пренатального скрининга, в частности,  $\beta$ -ХГЧ (хорионического гонадотропина бета), PAPP-A (ассоциированного с беременностью белка А).*

*Рассматриваются зарубежные и российские подходы к алгоритму проведения пренатального скрининга, представления о прогнозировании осложнений беременности по результатам биохимического скрининга на основании оценки концентрации  $\beta$ -ХГЧ и PAPP-A в сыворотке крови.*

*Ключевые слова:  $\beta$ -ХГЧ, PAPP-A, биохимический скрининг.*

Проведение биохимического скрининга и ультразвукового обследования в строго декретированные сроки беременности, согласно современной концепции профилактической медицины, позволяет своевременно выявить и сформировать группы женщин с высоким риском развития осложнений беременности [1; 8; 14]. Скрининг подразумевает идентификацию не распознанного ранее у пациента заболевания или фактора риска путем опроса, физикального или лабораторного исследования [10; 16].

Целью комбинированного скрининга в I триместре является определение риска развития дефекта нервной трубки и передней брюшной стенки у плода, хромосомных aberrаций (трисомия 18-й и 21-й пары хромосом) и акушерских осложнений (гестоз, ФПН, ЗРП, преждевременные роды). Комбинированный скрининг состоит из биохимического скрининга и УЗИ [5; 13].

Исследование маркеров проводится на определенных сроках беременности и в определенной комбина-

ции. Изменение содержания только одного из них не всегда может свидетельствовать о патологии плода или фетоплацентарного комплекса. Подтверждением диагноза может служить только повторное выявление изменений концентрации не менее чем двух субстанций [4; 6]. С целью осуществления преемственности результатов исследований, с 1976 года результаты маркеров пренатального скрининга выражают не в абсолютных числах, а в МоМ (multiples of median). В практику была введена относительная величина уровня маркера, равная измеренной концентрации маркера, деленной на медиану (норму) для данного срока беременности [6; 7]. Ориентировочными референсными значениями для медиан являются показатели от 0,5 до 2,0 МоМ [7; 15].

## Характеристика маркеров пренатального скрининга

К маркерным сывороточным белкам, отклонения которых позволяют сформировать группу беременных высокого риска по рождению детей с хромосомными нарушениями и/или врожденными пороками развития в I триместре, относятся свободная  $\beta$ -субъединица хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и ассоциированный с беременностью белок А (PAPP-A). Концентрации исследуемых показателей изучают с помощью иммуноферментного анализа (ИФА).

$\beta$ -ХГЧ - гликопротеид с молекулярной массой около 40 кДа, состоящий из 2-х субъединиц - альфа и бета.  $\alpha$ -субъединица идентична у ХГЧ, ЛГ, ФСГ и ТТГ,  $\beta$ -субъединица является специфичной [8; 13]. Гормон появляется через 9 дней после овуляторного пика ЛГ, уже через сутки после имплантации оплодотворенной яйцеклетки. ХГЧ начинает синтезироваться клетками трофобласта на стадии бластоцисты и может быть обнаружен в крови на 5-6-й день после оплодотворения у 60% женщин, а на 10-11-й - у 100%. Секреция

$\beta$ -ХГЧ blastоцистами начинается на 7 день и достигает максимума на 10-й день. Начиная с 8-го дня гестации, концентрация гормона неуклонно растет, удваиваясь каждые 1,7-2,2 дня на протяжении первых 30 дней, достигая пика в 8-10 недель беременности. В результате дифференциации цитотрофобласта и образования плаценты концентрация ХГЧ в крови падает после 10 недели и остается примерно на одном уровне до родов (5000-50000 МЕ/л) с небольшим подъемом на 33-35 неделе. Свободная  $\beta$ -субъединица ХГЧ выявляется в крови женщины в течение всей беременности, при этом соотношение концентраций  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц ХГЧ меняется с увеличением срока, достигая к родам пропорции 12/1 [12].

Синтез ХГЧ теснейшим образом связан с дифференциацией трофобласта и значительно возрастает при напряженности компенсаторных механизмов. Согласно последним исследованиям, при наличии хромосомных аномалий в I триместре уровень свободного  $\beta$ -ХГЧ повышается быстрее, чем уровень интактного ХГЧ, поэтому именно свободный  $\beta$ -ХГЧ используется для пренатального скрининга. Во II триместре с одинаковой информативностью может быть использовано определение общего ХГЧ и свободной  $\beta$ -субъединицы ХГЧ [9].

Установлено, что при трисомии 21 содержание  $\beta$ -субъединицы ХГЧ в крови существенно повышено уже в I триместре беременности (около 2 МоМ). Медиана свободного  $\beta$ -ХГЧ в тканях при трисомии 21 значительно выше, а при трисомии 18 ниже нормы. При синдроме Эдвардса хронически низкие уровни эндогенного ХГЧ способствуют слабой дифференцировке цитотрофобласта [10; 13].

Важнейшей функцией ХГЧ является стимуляция синтеза стероидных гормонов в желтом теле и в плаценте. Предполагается, что ХГЧ влияет на экспрессию ферментов, участвующих в стероидогенезе, или активирует синтез отдельных неферментативных белковых фракций [6]. По данным ряда авторов, ХГЧ играет защитную роль, предотвращая отторжение эмбриона [16]. Доказано, что уровень ХГЧ на ранних этапах развития плода может служить прогностическим критерием дальнейшего течения беременности. При уровне ХГЧ ниже 10-й перцентили ЗРП развивалась в 45,5% случаев, а беременность прерывается в 23,7% случаев [2; 8].

**РАРР-А.** Название РАРР-А (pregnancy associated plasma protein A - ассоциированный с беременностью белок А) появилось в 1974 году для обозначения специфичного для беременных гликопротеина крови [13]. РАРР-А относится к металлоцинковому суперсемейству металлопротеиназ. Для него характерно постоянное нарастание концентрации в сыворотке крови от 0,05 мкг/мл во время имплантации яйцеклетки до 100-150 мкг/мл к моменту родов [7; 9]. После родов концентрация РАРР-А падает практически до нуля в течение трех суток. На ранних стадиях синтез белка происходит в цитотрофобласте, а к концу I

триместра основным местом продукции становится децидуальная ткань, где белок участвует в регуляции процессов клеточного роста и межклеточных отношений [3].

Нормальное содержание протеина в I триместре беременности ассоциировано с благоприятными перинатальными исходами в 99% случаев. При хромосомных аномалиях концентрация РАРР-А в первом и начале второго триместра существенно снижается, причем наиболее выражено это снижение на 10-11 неделе беременности (около 0,5 МоМ) [2]. Максимально выраженное снижение продукции РАРР-А отмечено при трисомиях 13, 18 и 21, и, в меньшей степени, при анеуплоидиях по половым хромосомам и трисомии 22 [3; 11]. Кроме того, значительное снижение продукции РАРР-А выявлено при самостоятельных осложнениях беременности, таких как гестоз, ФПН, угроза преждевременных родов, ЗРП плода при отсутствии хромосомных аномалий у плода [2; 6].

### Алгоритм проведения пренатального скрининга

Пренатальная диагностика, согласно рекомендациям ВОЗ и Европейской ассоциации перинатальной медицины, может быть определена, как «совокупность методов диагностики состояния плода и фетоплацентарного комплекса, которая направлена на дородовое выявление врожденных дефектов, представляющих из себя любые аномалии в морфологическом, структурном, функциональном и молекулярном развитии, диагностируемые при рождении, наружные или внутренние, наследственные или спорадические, единичные или множественные» [1; 6].

В России, согласно приказу № 457 МЗ РФ от 28.12.2000, система пренатальной диагностики включает обязательное трехкратное скрининговое ультразвуковое исследование беременных в сроки 10-14, 20-24 и 32-34 недели и проведение биохимического скрининга в сроки 10-13 и 17-20 недель [1; 4].

Скрининг I триместра имеет свои особенности. Он проводится в сроки 10-13 недель беременности и достаточно жестко ограничен по срокам. Следующим этапом должно быть проведение УЗИ в сроки 10-13 недель беременности. Для расчета рисков используются данные из заключения УЗИ: дата УЗИ, копчиковый размер плода (КТР) и толщина воротничкового пространства (ТВП) [4; 5].

### Прогнозирование осложнений беременности по результатам биохимического скрининга

В связи с тем, что практически все маркеры, используемые при проведении биохимического скрининга, имеют плодовое происхождение, и, в частности, продуцируются цитотрофобластом, изменение их синтеза может свидетельствовать о нарушении процессов формирования и развития плаценты и,

следовательно, служить ранним маркером возможного развития таких осложнений беременности, как ФПН, гестоз и преждевременные роды [6; 11; 16].

Неблагоприятный прогноз возникает как при гипо-, так и гиперсекреции описанных выше факторов и гормонов. Ложноотрицательные и ложноположительные результаты встречаются часто, поэтому возникают трудности в интерпретации получаемых данных, что требует более глубокого осмысления значимости изучаемых тестов неинвазивной диагностики [3].

В настоящее время в доступной литературе имеются разноречивые работы, посвященные изучению риска развития осложнений беременности у пациенток с измененными показателями биохимического скрининга [1; 11].

Важное прогностическое значение имеет изучение уровня PAPP-A. Было установлено, что вероятность задержки роста плода повышается в 5 раз, если содержание PAPP-A ниже 1-го перцентиля и в 3 раза, если уровень свободной  $\beta$ -ХГЧ ниже 1-го перцентиля. Преждевременные роды (ранее 34 недель) наступают в 2,3 раза чаще у беременных, в крови которых уровень PAPP-A ниже 5-го перцентиля и в 3,5 раза – если содержание свободной  $\beta$ -ХГЧ выше 99-го перцентиля. Число фетальных потерь увеличивалось при снижении уровня свободной  $\beta$ -субъединицы ХГЧ и PAPP-A, и повышении величины ТВП [2; 9].

Т.А. Заманская и соавторы [3] установили, что концентрация  $\beta$ -ХГЧ при физиологическом течении гестации в сроки 7-8 недель составляет в среднем 125 000 МЕ/л и достоверно превышает аналогичные показатели при неблагоприятных исходах беременности (85 000 МЕ/л). Авторы не обнаружили достоверных различий в содержании PAPP-A при физиологическом и осложненном (ЗРП, неразвивающаяся беременность, ФПН) течении гестации. Кроме того, статистически значимых различий не выявлено и при сравнительном анализе коэффициентов МоМ. Особый интерес представляют данные о беременных с высокой концентрацией PAPP-A ( $>2,0$  МоМ) в анализируемые сроки. В отличие от данных литературы, свидетельствующих о том, что свойственному различным осложнениям беременности снижению уровня PAPP-A в сыворотке крови матери предшествует его подъем, повышение содержания данного белка было отмечено как у женщин с физиологическим, так и с осложненным течением гестации: у 11,1% здоровых беременных, у 12% пациенток с ЗРП, у 22% женщин с неразвивающейся беременностью и у 13,3% с ВПР. При неразвивающейся беременности, ВПР и ЗРП повышение концентрации PAPP-A сопровождалось снижением уровня  $\beta$ -ХГЧ, причем у последних эти изменения были наиболее выражены. Наоборот, низким уровням PAPP-A соответствовали высокие уровни  $\beta$ -ХГЧ. Авторы сделали выводы, что выявленные особенности исключают целесообразность изолированного определения лишь одного из описанных маркеров и обосновывают необходимость использования сочетанного

теста (PAPP-A и  $\beta$ -ХГЧ) для дифференциальной диагностики физиологической и осложненной беременности. Было показано, что физиологическому течению беременности свойственны однонаправленные изменения данных маркеров: низким концентрациям PAPP-A соответствуют низкие уровни  $\beta$ -ХГЧ, высокие уровни PAPP-A сопровождаются повышением содержания  $\beta$ -ХГЧ. Разнонаправленные изменения PAPP-A и  $\beta$ -ХГЧ позволяют прогнозировать осложненное течение беременности.

Gagnon A. и соавторы [10] опубликовали большое аналитическое исследование, проведенное по материалам Кохрейновской базы данных, охватившее публикации с 1966 по 2007 годы. В представленных выводах показано, что необъяснимое снижение уровня PAPP-A ( $<0,4$  МоМ) и/или  $\beta$ -ХГЧ ( $<0,5$  МоМ) в первом триместре беременности ассоциируется с неблагоприятными акушерскими исходами вне зависимости от проводимой терапии. Во втором триместре необъяснимое повышение уровня сывороточного АФП ( $>2,5$  МоМ),  $\beta$ -ХГЧ ( $>3,0$  МоМ) и/или ингибина А ( $>$  или  $=2,0$  МоМ) и снижение уровня АФП ( $<0,25$  МоМ) и Е3 ( $<0,5$  МоМ) также сопровождается повышением риска акушерских осложнений и требует проведения специфической терапии (низкие дозы аспирина, фраксипарин). У пациенток с повышенным уровнем АФП с большей частотой выявляется патология прикрепления плаценты (полное или неполное ее предлежание, вращение). Если нарушение кровотока в маточных артериях ассоциируется с увеличением сывороточной концентрации АФП,  $\beta$ -ХГЧ или ингибина А, со снижением PAPP-A пациенток относят в группу высокого риска развития ФПН, ЗРП и гестоза. В связи с этим авторы рекомендуют проводить скрининговое доплеровское исследование всем пациенткам с необъяснимыми изменениями показателей сывороточных маркеров. В то же время Pool L.C. и соавторы [16] представили анализ течения и исхода беременности у 8061 пациенток. По результатам исследования не было выявлено увеличения частоты развития гестоза при снижении концентрации PAPP-A. В аналогичной работе Каган К.О. [14] показал значительное повышение риска преждевременных родов (на 33%), ЗРП (на 30%), внутриутробной гибели плода (на 20%) у пациенток со сниженной продукцией PAPP-A (между 10 и 25 перцентилем) в первом триместре беременности. Meloni P. [15] доказал значительное увеличение риска (в каждом 10-м наблюдении) развития гестоза у пациенток с уровнем PAPP-A в первом триместре в пределах 0.53 - 1.08 МоМ. Goetzinger K.R. с соавторами [13] показал, что снижение продукции PAPP-A  $<$  или  $=$  10 перцентиля ассоциируется с риском преждевременных родов, но выявленная связь не настолько сильна, чтобы использовать данный показатель в клинической практике.

Отмечено, что низкий уровень PAPP-A в I триместре беременности также может являться прогностическим маркером развития плацентарной недостаточ-

ности, задержки роста плода, преждевременным прерыванием беременности. Однако представленные выводы носят противоречивый характер и не имеют четко выверенного статистически цифрового эквивалента.

Представленная в литературном обзоре проблема находится в стадии изучения и разработки. Несмотря на многочисленные исследования, в настоящее время еще не сложилось однозначного научного мнения о прогностических возможностях биохимического скри-

нинга. На данном этапе развития науки биохимическое скрининговое исследование позволяет выявить только пациенток с высоким риском рождения детей с хромосомной патологией. Что касается прогнозирования других осложнений беременности, накоплен достаточный объем знаний, требующий уточнения и систематизации для формулирования и разработки четких прогностических критериев развития акушерских осложнений.

## Литература:

1. Белоусова В. Г. Комплексный клинико-биохимический скрининг в диагностике врожденной патологии у детей: дисс. ... к.м.н.: Воронеж.- 2004.- 126 с.
2. Горин В.С., Серов В.Н., Жабин С.Г. Ассоциированный с беременностью протеин А в диагностике синдрома Дауна и других нарушений перинатального периода //Акушерство и гинекология.- 2000.-№ 2.-С. 3-5.
3. Заманская Т. А. Евсеева Э. П. Евсеев А. В. Биохимический скрининг в I триместре при прогнозировании осложнений беременности //Российский вестник акушера-гинеколога.-М.2009.-№3.-С.14-18
4. Кашеева Т.К. Пренатальный биохимический скрининг - система, принципы, клинико-диагностические критерии, алгоритмы. Дисс. ... д.б.н.: СПб.- 2009.-245с.
5. Кибардина Н.В. Современные возможности прогнозирования перинатальной заболеваемости : дисс. к.м.н.:Москва.- 2009.- 103 с.
6. Некрасова Е.С., Николаева Ю.А., Кашеева Т.К., Кузнецова Т.В., Баранов В.С. Внедрение алгоритма комбинированного скрининга хромосомной патологии плода в I триместре беременности. Опыт работы за 4 года.//Журнал акушерства и женских болезней.-2007.№1.-С.28-34
7. Некрасова Е.С. Комбинированный ультразвуковой и биохимический скрининг хромосомной патологии в первом триместре беременности у беременных женщин северо-западного региона России. Автореф. дисс. ... к.м.н.:СПб.-2005.-20с.
8. Солуянова Л.А. Акушерские аспекты биохимического скрининга беременных на альфа-фетопротеин и хорионический гонадотропин. Автореф. дисс. к.м.н.: Пермь.- 2007.-25с.
9. Akolekar R, Etchegaray A, Zhou Y, Maiz N, Nicolaides KH. Maternal serum activin a at 11-13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2009;25(3):320-7.
10. Gagnon A, Wilson RD, Audibert F et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008 Oct;30(10):918-49.
11. Breathnach, FM, Malone, FD, Lambert-Messerlian, G, et al. First- and second-trimester screening. *Obstet Gynecol* 2007; 110:651.
12. Deveci K, Sogut E, Evliyaoğlu O .Pregnancy-associated plasma protein-A and C-reactive protein levels in pre-eclamptic and normotensive pregnant women at third trimester. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009 Feb;35(1):94-8.
13. Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S et al. The efficiency of first-trimester serum analytes and maternal characteristics in predicting fetal growth disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 2009Oct;201(4):412.e1-6.
14. Kagan, KO, Wright, D, Spencer, K, et al. First-trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31:493.
15. Meloni P, D'Angeli I, Piazze J et al. First trimester PAPP-A levels associated with early prediction of pregnancy induced hypertension. *Hypertens Pregnancy.* 2009 Aug;28(4):361-8.
16. Poon LC, Stratiava V, Piras S, et al. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11-13 weeks. *Prenat Diagn.* 2010 Mar;30(3):216-23.

## PREDICTION OF UNFAVORABLE OUTCOMES OF PREGNANCY BASED ON BIOCHEMICAL SCREENING IN TRIMESTER

Makarov I.O., Yudina E.V., Borovkova E.I., Martynova I.V., Kirpikova E.I.

I.M. Sechenov Moscow State Medical University (MSMU), Moscow

*This article reviews the objectives of combination biochemical screening of unfavorable outcomes of pregnancy in trimester I. The characterization of prenatal screening markers is given, for example,  $\beta$ -hCG (beta-human chorionic gonadotropin) and PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A). The international and national approaches to the algorithm of carrying out of prenatal screening and conceptualization about prediction of pregnancy complications based on results of biochemical screening of serum concentrations of  $\beta$ -hCG and PAPP-A, are reviewed.*

**Key words:**  $\beta$ -hCG, PAPP-A, biochemical screening.