

© Ю. А. Николаева, Т. К. Кащеева,
В. С. Баранов

ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта»
СЗО РАМН, Санкт-Петербург

ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРНЫХ СЫВОРОТОЧНЫХ БЕЛКОВ ДЛЯ ПРОГНОЗА ПАТОЛОГИИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННОГО

УДК: 618.2+616-053.3]-06-07:575

■ В работе обобщены результаты исследования маркерных (эмбриональных) сывороточных белков (МСБ) первого и второго триместров в крови беременных женщин; суммированы результаты биохимического скрининга основных нарушений течения беременности. Дана критическая оценка использования биохимических маркеров хромосомной патологии плода для формирования групп риска беременных женщин по акушерским осложнениям.

■ **Ключевые слова:** биохимический скрининг; маркерные сывороточные белки беременной; РАРР-А; β -ХГЧ; АФП; ХГЧ; эстриол; угроза прерывания беременности; гестоз; СЗРП; гипотрофия плода.

Введение

В последнее десятилетие стали применяться высокоэффективные параметры проведения скрининга в первом триместре для формирования показаний к инвазивной диагностике хромосомной патологии у плода. Отмечено, что отклонения от средних величин (медиан) МСБ, нередко регистрируемые при нормальном кариотипе плода, в значительном проценте случаев оказываются ассоциированными с различными акушерскими осложнениями или с нарушениями развития, не связанными с хромосомными аномалиями.

Еще в 1990 годах было установлено, что снижение концентрации МСБ РАРР-А (связанного с беременностью протеина плазмы крови А) и повышение или снижение свободной β -субъединицы ХГЧ (хорионического гонадотропина) в крови женщины в 10–14 недель беременности с вероятностью 63–72% сигнализирует о наличии хромосомной патологии у плода [7, 10, 11]. РАРР-А — это гликопротеин, входящий в состав димерного белкового комплекса, который секретируется трофобластом на протяжении всей беременности с момента имплантации. Предполагается, что этот белок играет важную роль в регуляции процессов пролиферации клеток и в формировании межклеточных контактов трофобластом и децидуальной тканью. Концентрация данного маркера снижается не только при хромосомных аномалиях, но и при неразвивающейся беременности, задержке развития и других нарушениях морфогенеза у плода [13]. Снижение концентрации РАРР-А в первом триместре беременности предшествует спонтанным абортam примерно у 50% женщин. Однако прогностическая ценность данного теста ниже, чем с ХГЧ [19]. Крайне низкое содержание РАРР-А и ХГЧ в сыворотке крови отмечается и при эктопической беременности [15]. Это связано с замедлением развития трофобласта вследствие отсутствия его контакта с эндометрием матки и уменьшением кровоснабжения.

У всех женщин с поздними выкидышами уровень ХГЧ в I триместре в 7 раз выше нормального, тогда как во II отмечалось его резкое снижение [3]. Свободная бета-субъединица ХГЧ синтезируется синцитиотрофобластом и составляет примерно 1–3% от общего содержания ХГЧ. Изменения концентрации гормона в течение беременности отражают его основную функцию — поддержание продукции прогестерона желтым телом до начала активной гормональной функции плаценты. Уровень данного маркера повышается в случае преэклампсии, трофобластической болезни и снижается при угрозе прерывания беременности [4]. Определение свободной β -субъединицы ХГЧ в крови имеет значение также для диагностики трофобластической болезни, некоторых опухолей яичка у мужчин, для мониторинга имплантации при проведении ЭКО.

Связь между повышенным уровнем АФП (альфафетопротеина) во втором триместре беременности и низким весом

новорожденных обнаружена давно. Еще в 1979-м английский ученый Дэвид Брок [8] отмечал, что матери новорожденных с весом менее 2500 г имеют уровень АФП выше 2,3 МоМ, что подтвердилось в последующих исследованиях [14]. Согласно Morssink [6], относительный риск рождения младенцев с низким весом (менее 2,3 перцентили) при содержании АФП в крови беременной более 2,5 МоМ равен 4,5%, а СЗРП — при одновременном повышении АФП и ХГЧ составляет 10,9%. Однако повышение уровня АФП во втором триместре отмечается только в 10% всех случаев рождения младенцев с низким весом. У 13% беременных с повышенным уровнем АФП зарегистрирован гестоз [9].

Таким образом, изменения концентрации МСБ при беременности могут в определенной мере сигнализировать не только о наличии хромосомных нарушений у плода, но и возможных нарушениях течения беременности.

Цель исследования дать оценку диагностической значимости отклонений БХМ ХП (биохимических маркеров хромосомной патологии) в первом и втором триместрах беременности при нормальном кариотипе плода для прогнозирования патологии течения беременности и плода.

Материалы и методы

Всего было обследовано 718 беременных. Исключались случаи присутствия острых антител к вирусам краснухи, герпеса, цитомегаловирусу, а также к токсоплазме, хламидиям; воздействия на плод заведомо тератогенных факторов, несовместимых с пролонгированием беременности; сахарного декомпенсированного диабета; тиреотоксикоза; гипотиреоза некомпенсированного; тяжелой соматической патологии. Всем женщинам проводилось скрининговое ультразвуковое исследование, в первом триместре беременности. При биохимическом исследовании сыворотки крови женщин определяли концентрацию РАРР-А и β -субъединицы ХГЧ. Всего проведено 1436 биохимических измерений в первом триместре с последующим расчетом риска рождения ребенка с СД. После измерения толщины воротникового пространства (ТВП) для этих женщин рассчитывали комбинированный риск. При отсутствии показаний к инвазивной пренатальной диагностике, отказе от нее, или при отсутствии ХП у плода по результатам пренатального кариотипирования, а также при отсутствии ВПР плода и благоприятном течении беременности, пациентка подвергалась следующему этапу последовательного скрининга.

Во втором триместре измеряли концентрацию АФП, ХГЧ у 658 беременных с последующим расчетом риска СД (синдрома Дауна), так называемый

«двойной тест», из них у 282 определен уровень свободного эстриола, рассчитывали «трипл-тест» и у 262 — ингибина А с расчетом «квадро-теста». У 615 пациенток рассчитывали интегральный сывороточный (суммарный биохимический риск по РАРР-А и β -ХГЧ и АФП, ХГЧ) и интегральный комбинированный риск СД (с учетом ТВП). У 360 беременных проведена инвазивная пренатальная диагностика с целью исключения хромосомной патологии у плода. К моменту выполнения следующего этапа (диагностическое УЗИ в 18–24 нед. с измерением всех стандартных фетометрических параметров) первоначальная группа составила 643 беременных.

Основное внимание при оценке течения беременности и состояния плода в ходе последовательного скрининга уделялось следующим состояниям: угроза прерывания беременности, гестоз, синдром задержки развития плода (СЗРП), гипотрофия новорожденного.

Клинические группы, течение и исход беременности

В первую группу включены женщины моложе 35 лет (16–34 года), их количество составило 374 человека, средний срок беременности при обследовании — 12 недель 2 дня \pm 8 дней). Вторую — составили 344 женщины старше 35 лет (35–47 лет), средний срок беременности при обследовании — 12 недель 4 дня \pm 8 дней. Средний срок беременности в группах составил: 12 недель и 3 дня и достоверно не различался ($P=0,06$). Более высокое, чем в общей популяции, число женщин старше 35 лет, среди всех обследованных (47,9%), объясняется спецификой направления беременных на пренатальную диагностику [5].

Количество первобеременных и первородящих женщин было достоверно ($<0,0001$) больше в группе 1, тогда, как наличие искусственных абортов в анамнезе было достоверно ($<0,0001$) чаще в группе 2. Вредные факторы на ранних сроках беременности достоверно чаще встречались в анамнезе у женщин группы 1 (8,6%), чем в старшей группе 35 лет (1,7%). Частота беременностей, закончившихся самопроизвольным прерыванием в анамнезе, достоверно различалась между группами и составила 7,8% и 19,2% у женщин группы 1 и 2, соответственно ($p<0,001$), два и более самопроизвольных прерывания беременности у 1,6% и 4,1%, соответственно ($p=0,0449$). Частота миомы матки так же была достоверно выше в группе 2 (5,9% и 23,3% соответственно, $p<0,0001$). Особенности течения беременности и частота СЗРП у женщин в обеих группах представлены в таблице 1.

Частота скрытых инфекций при беременности, а также частота угрозы прерывания беременности и применение гормональной сохраняющей

Таблица 1.

Осложнения течения беременности у женщин разных возрастных групп

Данные анамнеза	Группы				P	абс.	%	Общее
	Моложе 35 лет		35 лет и более					
	Абс	%	Абс	%				
Скрытые инфекции при беременности	7	1,9	9	2,6		16	2,2	718
Ранний токсикоз	22	5,9	18	5,2		40	5,6	718
Гестоз второй половины	81	23,6	86	27,9		167	25,7	651
1 ст. тяжести	50	14,6	44	14,3		94	14,4	651
2 ст. тяжести	22	6,4	34	11,0	0,0356	56	8,6	651
3 ст. тяжести	9	2,6	8	2,6		17	2,6	651
СЗРП	8	2,1	14	4,1		22	3,1	718
Наличие угрозы прерывания беременности	118	31,6	127	36,9		245	34,1	718
в первом триместре	83	22,2	81	23,5		164	22,8	718
во втором триместре	56	16,0	56	18,1		112	17,0	659
в третьем триместре	12	3,5	14	4,6		26	4,0	645
Прием гормональной сохраняющей терапии	85	22,7	87	25,3		172	24,0	718
в первом триместре	68	18,2	63	20,7		131	19,3	679
во втором триместре	23	6,1	27	9,5		50	7,6	659
В третьем триместре — хирургическое лечение	4	1,1	9	3,3	0,0446	13	2,0	645

Таблица 2.

Исходы беременностей обследованных женщин

Исходы беременности	Группы				P	Всего		
	Моложе 35 лет		35 лет и более			абс	(%)	общее
	абс	%	абс	%				
Прерывание по мед. показаниям	19	5,1	27	7,8		46	6,4	718
Самопроизвольный аборт	13	3,5	11	3,2		24	3,3	718
Гипотрофия новорожденного	29	8,5	33	10,8		62	9,6	646
Гипоксия плода	24	7,1	20	6,6		44	6,8	645
Аномалии в родах	26	8,9	20	8,8		46	8,9	518
Срочные роды	320	94,1	275	89,9	0,0456	595	92,1	646
Преждевременные роды	20	5,9	31	10,1		51	7,9	646

терапии в обеих группах не различались, то есть обе группы были однородны по этим характеристикам. Частота гестоза средней степени тяжести была достоверно выше ($p=0,00356$) у женщин группы 2 (11% по сравнению с 6,4% у молодых). Однако общая частота гестоза во второй половине беременности в обеих группах была примерно одинаковой (27,9 и 23,6% соответственно, $p>0,005$). Большую частоту преждевременных родов ($p=0,0456$) в группе женщин старше 35 лет (31 из 51 родов) можно объяснить более отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом в данной возрастной группе. По остальным сравниваемым параметрам достоверных различий между группами выявлено не было. Исходы беременности у женщин обеих возрастных групп представлены в таблице 2.

Всего родилось 648 (100%) детей, интра и антенатальная гибель зарегистрирована в 2 случаях (0,3%). Живых доношенных — 595 (92,1%), недоношенных — 51 (7,9%). С гипотрофией 1 ст. — 46 (7,1%), 2 ст. — 11 (1,7%), 3 ст. — 5 (0,8%) новорожденных. Из них диагноз гипотрофии плода при беременности был установлен в 22 случаях. Гипотрофия на 28-й день новорожденности сохранялась у 19 (3,0%) детей (из 641, выживших 28 дней).

Данные по частоте осложнений в родах и состоянию новорожденных, совпадают со среднестатистическими по Санкт-Петербургу и Ленинградской области. Самопроизвольное прерывание беременности (без ВПР и ИЗ) наблюдалось в 24 (3,3%) случаях. У 2 женщин беременность прервана по их желанию (0,3%), у 46 — по медицинским показаниям (выявленная в ходе

Таблица 3.

Содержание различных МСБ в I и II триместрах беременности при различных акушерско-гинекологических и соматических патологиях у беременных (% %)

N E2	↓ E2	↑ E2	N инг-А	↓ инг-А	↑ инг-А		Патология в %						
67,6	20,3	12,2	76,8	11,6	11,6	Есть	Невынашивание в анамнезе						
80,8	13,5	5,8	76,7	12,4	10,9	Нет							
77,3	15,2	7,4	76,7	12,2	11,1	%							
218	43	21	201	32	29	n							
							Всего						
N PAPP-A	↓ PAPP-A	↑ PAPP-A	N β-ХГЧ	↓ β-ХГЧ	↑ β-ХГЧ	НАФП	↓ АФП	↑ АФП	N ХГЧ	↓ ХГЧ	↑ ХГЧ		Патология в %
64,8	21,1	14,1	62,0	12,7	25,4	84,1	6,3	9,5	82,5	14,3	3,2	Есть	Сердечно-сосудистая
75,3	17,6	7,1	72,8	10,2	17,0	88,1	6,2	5,7	74,8	17,1	8,1	Нет	
71,0	15,3	13,7	71,0	7,3	21,8	90,4	6,1	3,5	76,5	16,5	7,0	Есть	Скрытые инфекции
74,9	18,5	6,6	71,9	11,1	17,0	87,1	6,3	6,6	75,3	16,9	7,7	Нет	
74,2	18,0	7,8	71,7	10,4	17,8	87,7	6,2	6,1	75,5	16,9	7,6	%	Всего
533	129	56	515	75	128	577	41	40	497	111	50	n	

Таблица 4.

Связь снижения уровня PAPP-A с развитием СЗРП

Параметр	Есть СЗРП	Нет СЗРП	Всего
Положительный результат теста (↓PAPP-A)	9	120	129
Отрицательный результат теста (N PAPP)	13	520	533
Всего	22	640	662

обследования хромосомная и моногенная патология, ВПР плода).

Методы статистической обработки: статистический анализ полученных данных проводился с использованием компьютерной программы Microsoft Exel и пакетов программ статистического анализа Statgraphics. Расчет чувствительности, специфичности и прогностической значимости скрининга производился с использованием метода четырехпольных таблиц.

Результаты и обсуждение

Скрининг МСБ в крови матери наряду с УЗИ плода в I и во II триместрах беременности является важным методом для отбора женщин групп высокого риска по хромосомной патологии у плода. В данном исследовании предпринята попытка понять каким образом изменения содержания МСБ в крови беременных могут сигнализировать о неблагоприятном течении беременности и прогнозе состояния плода и новорожденного даже при наличии нормального кариотипа. С этой целью были проанализированы особенности содержания МСБ у всех обследованных женщин с различными соматическими акушерско-гинекологическими нарушениями (табл. 3).

Как следует из приведенных данных, повышенный уровень PAPP-A достоверно чаще

($p=0,0251$) встречался у женщин с наличием патологии сердечно-сосудистой системы, чем в норме (14,1% и 7,1%, соответственно), а также у женщин, имевших скрытые инфекции (13,7% и 6,6%) ($p=0,01$). Высокий уровень свободного эстриола достоверно чаще отмечался у женщин с невынашиванием в анамнезе (12,2% и 5,8%) ($p=0,0432$). Тогда как сниженная концентрация свободного эстриола встречалась у первобеременных женщин достоверно чаще ($p=0,0251$), чем у повторобеременных (7,5% и 18,3%).

Таким образом, уровень маркерного белка PAPP-A коррелирует с наличием у пациентки скрытых инфекций и патологии сердечно-сосудистой системы, тогда как концентрация свободного эстриола зависит от числа предыдущих беременностей, в том числе прервавшихся

Корреляция уровня сывороточных маркерных белков с СЗРП

PAPP-A: Полученные результаты суммированы в таблице 4. При ретроспективном анализе отмечено достоверное снижение уровня PAPP-A у женщин с развитием СЗРП ($p=0,0099$). При концентрации PAPP-A в первом триместре менее 0,5 МоМ СЗРП был выявлен у 9 беременных и отсутствовал у 120, при нормальных же значениях этого маркера данная патология наблюдалась в 13 случаях и отсутствовала в 520 (табл. 4) $p=0,0099$.

Чувствительность снижения концентрации РАРР-А в первом триместре для выявления СЗРП составила — 40,9%, специфичность — 81,3%. Прогностическая значимость положительного результата теста — 7,0%, а отрицательного результата — 97,6%. Отношение правдоподобия составило 2,2. Это означает, что для пациентки, имевшей снижение концентрации РАРР-А в первом триместре риск развития данной патологии у плода увеличивается в 2,2 раза по сравнению с популяционным. Несмотря на то, что критерии эффективности данного теста невысоки, он может быть рекомендован для раннего выявления — СЗРП, так как изолированное уменьшение уровня РАРР-А уже в первом триместре позволяет выявлять до 40% плодов с потенциальной угрозой этой тяжелой патологии внутриутробного развития и своевременно начать ее профилактику.

Альфафетопроtein и неконъюгированный эстрадиол. Анализ МСБ АФП, ХГЧ и НЭ во втором триместре беременности показал, что при повышенном содержании АФП СЗРП встречается достоверно чаще (у 4 из 40 беременных), чем в норме ($p=0,0173$). При нормальных значениях АФП данная патология наблюдалась у 17 беременных и отсутствовала у 560, $p=0,0173$. Чувствительность данного теста не высока — 19,0%, а специфичность — 94,0%. Следует отметить, что коэффициент правдоподобия положительного результата данного теста равен 3,2. Это означает, что при концентрации АФП в два и более раза выше нормы на 15–18-й неделях беременности риск СЗРП увеличивается в 3,2 раза. Аналогичная зависимость прослеживается и в отношении повышенного содержания НЭ. Это означает, что у трети беременных, у которых в дальнейшем развивается СЗРП, содержание НЭ и/или АФП в два и более раз выше нормы.

Таким образом, низкий уровень РАРР-А в I триместре беременности и высокие концентрации АФП и/или НЭ во втором указывают на достоверное (в несколько раз) повышение вероятности СЗРП при дальнейшей прогрессии беременности.

Сочетанные изменения МСБ и СЗРП. Представляло интерес выяснить прогностическую значимость одновременного скрининга сразу нескольких разных маркерных белков как в I, так и во II триместрах. Например, у 3 из 14 женщин, у которых впоследствии был выявлен СЗРП, в I триместре наблюдалось снижение концентрации РАРР-А и повышение уровня β -ХГЧ. При этом чувствительность (37,5%) и специфичность (88,8%) комбинированного теста на СЗРП в случае результатов \downarrow РАРР-А, \uparrow β -ХГЧ оказалась примерно такой же, как и при низких показате-

лях только одного маркера — РАРР-А (табл. 4). Однако прогностическая значимость положительного комбинированного результата оказалась почти в 3 раза выше (21,4% и 7%).

Риск СЗРП возрастает в 5,7 раз у женщин группы 1 (\downarrow РАРР-А, \uparrow β -ХГЧ) и при их сравнении с беременными, имеющими нормальные значения РАРР-А и повышенный β -ХГЧ ($p=0,0013$)

Таким образом, наиболее неблагоприятным является сочетание сниженного РАРР-А и повышенного уровня β -ХГЧ. Именно при таком сочетании МСБ в I триместре, когда проводится стандартный комбинированный скрининг для выявления женщин групп высокого риска по хромосомной патологии у плода, вероятность последующего СЗРП особенно велика. Эти результаты следует учитывать при дальнейшем ведении таких беременностей.

Сниженный уровень РАРР-А в I и высокий АФП во II триместре зарегистрированы в 3 случаях СЗРП, в 5 других таких сочетаниях данной патологии обнаружено не было. При сниженном РАРР-А и нормальном уровне АФП СЗРП наблюдался у 6 и отсутствовал у 76 беременных ($p=0,0066$). Соответственно, чувствительность снижения концентрации РАРР-А и повышение уровня АФП как индикатора СЗРП составила 33,3%, а специфичность теста — 93,8%. Прогностическая значимость сочетания \downarrow РАРР-А, \uparrow АФП равна 37,5%, а вероятность СЗРП при таком сочетании увеличивается более, чем в 5 раз по сравнению с популяционной частотой. При повышенной концентрации β -ХГЧ в первом триместре и снижении общего уровня этого гормона во втором СЗРП наблюдался в 3 случаях и отсутствовал в 9. У беременных с повышенной концентрацией β -ХГЧ в первом триместре и нормальных значениях общего уровня этого гормона во втором СЗРП наблюдался только у 1 и отсутствовал у 75 ($p=0,0003$). Соответственно, чувствительность сочетания \uparrow β -ХГЧ + \downarrow ХГЧ для выявления СЗРП составила 75,0%, а специфичность — 89,3%, прогностическая значимость положительного результата — 25,0%, в вероятность СЗРП при таком сочетании МСБ оказалась в 7 раз выше популяционной (отношение правдоподобия «+» теста = 7,0).

Таким образом, низкий уровень РАРР-А в I и высокий уровень АФП во II, а также сочетание высокого уровня β -ХГЧ в I с низким уровнем общего ХГЧ во II являются неблагоприятными прогностическими признаками СЗРП у плода. Аналогичные выводы в отношении низкого содержания РАРР-А в I триместре и замедлением роста плода до 20 недель беременности и низким весом новорожденного получены недавно и в работах ряда зарубежных авторов [12].

Изменения МСБ и гипотрофия новорожденного (ГН)

Из 646 новорожденных у 62 был поставлен диагноз гипотрофии. Связь данного осложнения с изменениями уровня определенных МСБ и их сочетаниями оказалась вполне достоверной.

РАРР-А: При низкой концентрации РАРР-А в первом триместре беременности гипотрофия новорожденного (ГН) была выявлена у 6 и отсутствовала у 94 новорожденных. При нормальных значениях РАРР-А данная патология наблюдалась только в 5 случаях и 492. Соответственно, чувствительность РАРР-А теста в I триместре для прогноза ГН составляет 54,5%, а его специфичность — 83,8%. Прогностическая значимость положительного результата равна 6,0%. Таким образом, только по уменьшению уровня концентрации РАРР-А в I триместре можно предполагать ГН у 55% плодов и уже на ранних стадиях начать профилактику данного осложнения. Отношение правдоподобия «+» теста показывает, что риск развития данной патологии у плода увеличивается в 3,4 раза по сравнению с индивидуальным риском, и, соответственно, уменьшается в 0,54 раза при нормальных значениях РАРР-А.

Альфа-фетопроtein. Выявлено достоверное повышение концентрации АФП во втором триместре у женщин с диагностированной гипотрофией новорожденного по сравнению с женщинами, имевшими нормальные значения АФП ($p=0,003$). Чувствительность данного теста не высока — 18,6%, а его специфичность — 95%. Прогностическая значимость положительного результата (\uparrow АФП) составляет 22,2%, а отрицательного — 93,8%. При этом отношение правдоподобия «+» теста составляет 3,7, что указывает на увеличение риска гипотрофии почти в 4 раза в случае повышения АФП.

Сочетанные изменения МСБ и ГН

ГН 1-й степени в 3,6 раз встречалась чаще у женщин со сниженным уровнем РАРР-А и одновременно нормальным β -ХГЧ в I триместре по сравнению с женщинами, у которых был нормальный уровень обоих МСБ ($p=0,0039$). Чувствительность снижения концентрации РАРР-А при нормальных показателях β -ХГЧ составила — 57,1% специфичность — 83,9%, а прогностическая значимость положительного результата — 5,4%. отношение правдоподобия «+» теста =3,6.

Положительная корреляция такого сочетания МСБ (\downarrow РАРР и N ХГЧ) была отмечена не только в отношении ГН 1-й степени, но и для более тяжелой формы — ГН 2-й степени, частота которой в группе сниженного РАРР-А оказалась в 6 раз выше, чем при нормальной концентрации

этого белка ($p=0,0053$). Чувствительность составила — 57,1%, специфичность — 83,2%, ложноотрицательные результаты — 0,67%, ложноположительные — 16,55%, прогностическая значимость положительного результата — 5,1%, отрицательного результата — 99,2%, отношение правдоподобия «+» теста =3,4, «-» теста = 0,52. Подобную ассоциацию высокого риска госпитализации в палату интенсивной терапии (33,3% по сравнению с 8%, $p=0,04$) у новорожденных с гипотрофией при уровне РАРР-А в крови менее 5 процентили по сравнению с новорожденными с СЗРП при уровне РАРР-А в крови более 5 процентили обнаружили и зарубежные авторы [16]. Таким образом, снижение МСБ РАРР-А в I триместре примерно с одинаковой вероятностью прогнозирует развитие ГН-1 и ГН-2, и может рассматриваться как прогностический скрининговый тест для выявления новорожденных с низкой массой тела

Корреляция МСБ с развитием гестоза.

Гестоз — одно из наиболее частых осложнений беременности, как правило, сочетается с плацентарной недостаточностью и нередко приводит к досрочному прерыванию беременности. Учитывая большое значение ранней профилактики гестоза представляло интерес определить, в какой мере изменения МСБ могут служить ранними биомаркерами этого тяжелого осложнения беременности. С этой целью нами проведен ретроспективный анализ содержания МСБ у женщин, беременность которых осложнилась гестозом.

РАРР-А: Ретроспективный анализ проведен в общей сложности у 595 беременных, у 148 из которых развился гестоз (24,8%), при этом у 42 женщин с гестозом (42%) отмечались сниженные концентрации РАРР-А в I триместре, а у 106 (21,4%) содержание белка было нормальным. Достоверное снижение уровня РАРР-А отмечалось у женщин, у которых в последствие развивался гестоз легкой (1-й степени) ($p=0,0217$), средней (2-й степени) ($p=0,0270$) и тяжелой степени тяжести (3-й степени) ($p=0,035$). Для гестозов разной степени тяжести чувствительность теста (\downarrow РАРР-А) составила: 25,6%, 28,0% и 43,8% соответственно. Прогностическая значимость положительного результата — 87,7, 14,0 и 7,0 соответственно. Таким образом, при сниженных значениях РАРР-А в первом триместре риск развития гестоза 1-й степени возрастает в 1,7 раза, 2-й степени — в 1,8 раза, 3-й степени — в 2,7 раза. Следовательно, снижение содержания МСБ РАРР-А в первую очередь сигнализирует о предрасположенности к гестозу тяжелой степени.

Альфа-фетопроtein. Выявлена достоверная корреляция высокого или низкого содержания АФП

во II триместре беременности с развитием гестоза. Из 607 женщин гестоз зарегистрирован у 60 (47 — 2-й и 13 — 3-й степени тяжести). Отмечено достоверное снижение уровня АФП у женщин с гестозом средней (2-й степени) ($p=0,002$) и тяжелой степени тяжести (3-й степени) ($p=0,003$). Для гестоза различной тяжести чувствительность снижения АФП составила: 17,0% (2-й степени) и 30,8% (3-й степени) тяжести, при специфичности: 94,5 и 94,1%, соответственно. Достоверное снижение АФП отмечено у женщин с гестозом средней (2-й степени) ($p=0,0001$) и тяжелой степени (3-й степени) ($p=0,0002$). Чувствительность повышения АФП для гестозов различной степени тяжести составила: 18,8% для 2-й степени и 30,8% для 3-й степени, при специфичности: 95,0 и 94,4%, соответственно. Прогностическая ценность повышенной концентрации АФП возрастает для тяжелой степени заболевания: риск развития гестоза 2-й степени увеличивается в 3,7 раза, а 3-й степени — в 5,5 раз.

Сочетания МСБ и вероятность гестоза.

Патогенетические основы гестоза закладываются еще в I триместре беременности, по-видимому, обусловлены нарушениями процессов имплантации и плацентации [1]. В исследованиях с применением для скрининга МСБ квадро-теста (АФП, ХГ, НЭ и нГА) в 15–18 недель беременности установлена возможность прогнозирования гестоза с вероятностью 40% при 6,5% ложноположительных результатов [20]. Нами установлено (см. выше), что снижение уровня РАРР-А в I триместре и существенные отклонения от медианы содержания АФП во II триместре коррелируют с повышенным риском развития гестоза.

Представляло интерес выяснить какова прогностическая сила этих тестов при их совместном использовании. Нами установлено, что снижение РАРР-А в I и повышение АФП во II триместре достоверно чаще ассоциируется с развитием гестоза 2-й степени ($p=0,0413$) и 3-й степени ($p=0,0038$) степеней тяжести. Чувствительность теста (\downarrow РАРР-А/ \uparrow АФП) составила: 25,0% для 2-й степени и 50,0% для 3-й степени тяжести, при специфичности: 93,3 и 92,8%, соответственно; прогностическая значимость положительного результата — 37,5 и 25,0. Прогностическая ценность теста особенно высока для тяжелого гестоза, при котором риск заболевания возрастает почти в 7 раз. Данный тест может иметь практическое значение. Что также подтверждается данными канадской группы авторов, проводившей исследования в группе женщин со сниженным уровнем РАРР-А и высоким АФП и ХГЧ и выявившим у них достоверное увеличение частоты гестационной гипертензии с протеинурией на фоне нарушения параметров доплерометрии [16].

Еще большую прогностическую значимость в отношении тяжелой формы гестоза имеет сочетание сниженных концентраций РАРР-А и АФП ($p=0,0004$). Прогностическая значимость положительного теста (\downarrow РАРР-А/ \downarrow АФП) — 30,0%, а отношение правдоподобия — 7,2 свидетельствует о том, что риск гестоза у беременных с такими значениями возрастает в 7 раз по сравнению с женщинами, имеющими нормальные показатели соответствующих МСБ. Сочетание низких концентраций \downarrow РАРР-А, в I триместре и АФП — во втором в настоящее время можно расценивать, как прогностически наиболее серьезный предиктор развития тяжелой формы гестоза 3-й степени. Достоверными предикторами гестоза оказались и многие другие сочетания МСБ первого или / и второго триместров (N β -ХГЧ и \downarrow РАРР; β -ХГЧ и N-РАРР-А; \uparrow АФП и \uparrow ХГЧ; N ХГЧ и N РАРР-А, однако чувствительность этих тестов была существенно меньше (не превышала 2,5 раза), чем сочетания \downarrow РАРР-А, \downarrow АФП.

Корреляция МСБ с угрозой прерывания беременности (УПБ) и преждевременных родов (ПР).

ПР — серьезная акушерская проблема. Отбор женщин группы высокого риска ПР обычно проводят с учетом анамнеза, состояния матери и вредных привычек (уклада жизни), наличия неблагоприятных генетических факторов, а также признаков воспаления [2]. Все эти признаки ПР прогностически малоинформативны. В 2008 году появились данные о наличии корреляции между УПБ и низкой концентрацией МСБ I триместра (РАРР-А и своб. бета-ХГЧ) [17]. Наши результаты подтвердили это наблюдение и позволили проследить течение беременности у этих женщин при отклонении концентраций БХМ не только в I, но и во II триместрах. При этом изменения уровней белков первого триместра рассматривали как признак развития УПБ, а снижение и повышение АФП/ХГЧ во втором, как возможный предиктор преждевременных родов.

РАРР-А: В случае уменьшения концентрации РАРР-А УПБ в III триместре выявлена у 9,9% беременных, то есть встречалась в 3 раза чаще, чем при нормальных показателях этого МСБ (3,3%). ($p=0,0126$). Следовательно, данный тест позволяет выявить более трети беременных с УПБ и ПР, и уже с первого триместра начать профилактику данного осложнения.

β -ХГ: Как следует из таблицы 5 частота УПБ беременности варьирует в зависимости от концентрации β -ХГЧ.

Вероятность развития УПБ во втором триместре увеличивается в 2,3 раза при снижении концентрации β -ХГЧ, и в 1,8 раза при его повыше-

Таблица 5.

Зависимость УПБ от содержания β-ХГЧ в I триместре беременности

Вид теста и скринируемое состояние	P	Чувств.	Специф.	Ложно «-»	Ложно «+»	Ppv	Npv	+LR	-LR
↓ β-ХГЧ и угроза во II триместре	0,0009	22,6	90,1	11,88	8,41	29,2	86,5	2,3	0,86
↑ β-ХГЧ и угроза во II триместре	0,0025	30,1	83,2	10,94	14,14	25,0	86,5	1,8	0,84
↓ β-ХГЧ и угроза в III триместре	0,0001	38,1	89,4	2,42	10,22	12,7	97,3	3,6	0,69

Таблица 6.

Корреляция МСБ с УПБ во II триместре

Вид теста и скринируемое состояние	P	Чувств.	Специф.	Ложно «-»	Ложно «+»	Ppv	Npv	+LR	-LR
↓ РАРР-А и ↓β-ХГЧ по сравнению с N β-ХГЧ и угроза	0,0116	42,9	85,7	8,79	12,09	35,3	89,2	3,0	0,67
↓ РАРР-А и ↑β-ХГЧ по сравнению с N β-ХГЧ и угроза	0,0001	42,9	94,3	9,52	4,76	60,0	89,2	7,5	0,61
N РАРР-А и ↓ ХГЧ, по сравнению с N ХГЧ и угроза	0,0001	74,2	89,5	3,66	9,03	53,8	95,5	7,1	0,29
↓ РАРР-А и ↓ ХГЧ по сравнению с N ХГЧ и угроза	0,0009	40,0	92,0	10,00	6,67	50,0	88,5	5,0	0,65
↓ РАРР-А и ↑ ХГЧ по сравнению с N ХГЧ и угроза	0,0002	35,7	95,8	10,47	3,49	62,5	88,5	8,6	0,67
↑ РАРР-А и ↓ ХГЧ по сравнению с N ХГЧ и угроза	0,0034	50,0	92,7	6,38	6,38	50,0	92,7	6,8	0,54
↑ РАРР-А и ↑ ХГЧ по сравнению с N ХГЧ и угроза	0,0086	50,0	90,5	6,25	8,33	42,9	92,7	5,3	0,55
↑β-ХГЧ и ↓ РАРР-А по сравнению с N РАРР-А и угроза	0,0089	25,0	94,2	19,35	4,3	60,0	78,3	4,3	0,80
N βХГЧ и ↓ХГЧ по сравнению с N ХГЧ и угроза	0,0001	71,2	91,5	3,33	7,54	52,1	96,1	8,4	0,32
N βХГЧ и ↑ХГЧ по сравнению с N ХГЧ и угроза	0,0001	46,4	96,3	3,69	3,44	48,1	96,1	12,6	0,28
↑ βХГЧ и ↓ХГЧ по сравнению с N ХГЧ и угроза	0,0003	41,2	92,9	11,49	5,75	58,3	86,7	5,8	0,61
↑ βХГЧ и ↑ХГЧ по сравнению с N ХГЧ и угроза	0,0002	52,4	85,5	10,31	11,34	50,0	86,7	3,6	0,56
↓ βХГЧ и ↓ХГЧ по сравнению с N ХГЧ и угроза	0,0002	77,8	73,9	6,25	18,75	53,8	89,5	3,0	0,3
N АФП и ↓ХГЧ по сравнению с N ХГЧ	0,0001	71,0	90,0	3,72	8,75	51,0	95,5	7,1	0,32
N АФП и ↑ХГЧ по сравнению с N ХГЧ	0,0001	39,4	94,6	4,18	5,02	35,1	95,5	7,3	0,64
↑ АФП и ↑ХГЧ по сравнению с N ХГЧ	0,0001	76,9	95,8	8,11	2,70	90,9	88,5	18,5	0,24
↓ АФП и ↓ХГЧ по сравнению с N ХГЧ	0,0182	53,8	83,3	16,22	10,81	63,6	76,9	3,2	0,55

нии. Риск ПР возрастает в 3,6 раз при снижении β-ХГЧ и снижается при нормальной концентрации белка в 0,86, 0,84 и 0,69 раз, соответственно (табл. 5) Следовательно, изменение уровня β-ХГЧ в первом триместре может рассматриваться как дополнительный прогностический признак УПБ во втором и третьем триместре.

ХГЧ: Чувствительность снижения концентрации ХГЧ во II триместре для прогнозирования ПР составила — 34,8%, специфичность — 82,5%, прогностическая значимость положительного результата — 7,4%. Таким образом, только по

уменьшению уровня концентрации ХГЧ во II триместре можно выявить более трети беременных, которым грозят преждевременные роды и начать профилактику данного осложнения. Отношение правдоподобия «+» теста показывает, что риск развития данной патологии увеличивается в 2,0 раза по сравнению с индивидуальным для каждой пациентки, имевшей снижение концентрации ХГЧ в первом триместре.

Сочетания МСБ

В проспективном исследовании была изучена ассоциация УПБ и ПР с различными сочетаниями

Таблица 7.

Связь сывороточных белков с ПР

Вид теста и скринируемое состояние	P	Чувств.	Специф.	Ложно «-»	Ложно «+»	Ppv	Npv	+LR	-LR
N PAPP-A и ↓β-ХГЧ по сравнению с N β-ХГЧ и угроза	0,0001	46,2	90,0	1,69	9,66	13,0	98,1	4,6	0,60
N PAPP-A и ↓ХГЧ по сравнению с N ХГЧ и угроза	0,0001	46,7	81,3	1,74	18,08	7,8	97,8	2,5	0,66
N βХГЧ и ↓ PAPP-A по сравнению с N PAPP-A и угроза	0,0039	46,2	84,1	1,58	15,38	8,1	98,1	2,9	0,64
↑ βХГЧ и ↓ХГЧ по сравнению с N ХГЧ и угроза	0,0237	33,3	88,9	2,38	10,71	10,0	97,3	3,0	0,75
N АФП и ↓β-ХГЧ по сравнению с N β-ХГЧ и угроза	0,0001	43,8	88,8	1,9	10,78	12,1	97,8	3,9	0,63
N ХГЧ и ↓ PAPP-A по сравнению с N PAPP-A и угроза	0,0001	46,7	83,8	1,79	15,7	9,1	97,8	2,9	0,64

МСБ I и II триместров беременности. Полученные результаты суммированы в таблицах 6 и 7. Как следует из приведенных данных, угроза прерывания беременности встречается при самых разных сочетаниях отклонений МСБ. Однако наиболее часто УПБ наблюдается у женщин с одновременным повышением обоих МСБ в первом триместре (табл. 6) При снижении PAPP-A вероятность УПБ увеличивается в 2 раза и при повышении ХГЧ во втором — в 2,2 раза. Таким образом, наиболее значимым критерием для прогнозирования УПБ является снижение PAPP-A и повышение ХГЧ (табл. 6). Прогноз ПР представляется особенно реальным при снижении PAPP-A, даже на фоне нормальных значений β-ХГЧ в первом и общей концентрации ХГЧ во втором триместрах беременности.

Как следует из таблицы 6 УПБ коррелирует со снижением ХГЧ во втором триместре. С уменьшением содержания ХГЧ риск УПБ нарастает. Высокий уровень β-ХГЧ в первом триместре и прогрессивное снижение уровня ХГЧ во II свидетельствуют об истощении компенсаторных возможностей организма.

При сравнении уровней АФП и ХГЧ во II триместре, даже несмотря на невысокие цифры чувствительности, отношение правдоподобия положительного результата является информативным для применения в практике (см. табл. 6 и 7).

Наши результаты хорошо согласуются с данными других авторов, показавших, что роды до 32-й недели беременности (ПР) ассоциированы с высоким уровнем АФП [17, 18]. Вместе с тем, прогностическая значимость проанализированных комбинаций МСБ оказалась существенно менее значимой, чем при их использовании для прогноза УПБ во втором триместре.

Представленные варианты заслуживают внимания практикующих врачей, хотя и не являются сколь-нибудь надежными предикторами ПР.

В ходе нашей работы мы с высокой достоверностью продемонстрировали наличие корреляции между отклонениями различных МСБ в I и II триместрах беременности с такими осложнениями как гипотрофия плода, гестоз и угроза прерывания беременности и преждевременные роды. Установлены отдельные МСБ и их сочетания, которые могут быть рекомендованы не только для формирования группы риска по хромосомной патологии плода, но и по рассмотренным акушерским осложнениям. Последнее обстоятельство приобретает особую актуальность в связи с тем, что в настоящее время пренатальная диагностика смещается со II в I триместр беременности, и биохимический скрининг I триместра приобретает массовый характер. Ретроспективный анализ исходов беременностей при различных показателях содержания МСБ, проведенный на большом контингенте беременных женщин, позволит уже в недалеком будущем оценить прогностическую значимость отклонений МСБ, изученных в данном исследовании, в качестве ранних маркеров акушерской патологии.

Литература

1. Айламазян Э. К., Мозговая Е. В. Гестоз: теория и практика. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — 272 с.
2. Акушерство: национальное руководство / Айламазян Э. К., Кулаков В. И., Радзинский В. Е., Савельева Г. М. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 1216 с.
3. Жабин С. Г., Дубленников О. Б., Краюшкина Н. А. Белки беременности при аномалиях и внутриутробной задержке развития плода у женщин с первично низким расположением плаценты // Прогнозирование и профилактика нарушений здоровья матери и ребенка. — М., 1988. — С. 126–129.
4. Основы пренатальной диагностики / ред. Юдина Е. В., Медведев М. В. — М.: Реальное время, 2002. — 184 с.
5. Современные алгоритмы пренатальной диагностики наследственных болезней: методическое пособие / Баранов В. С. [и др.], ред. Баранов В. С., Айламазян Э. К. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. — 80 с.

6. Abnormal levels of maternal serum HCG and AFP in the second trimester: relation to fetal weight and preterm delivery / Morssink L. P. [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 1995. — Vol. 15. — P. 1041–1046.
7. *Brizot M. L.* First-trimester screening for chromosomal abnormalities by fetal nuchal translucency in a Brazilian population // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 18. — P. 652–655.
8. *Brock D. J. H., Barron L., Duncan P.* Significance of elevated mid-trimester maternal plasma alpha-fetoprotein values // *Lancet.* — 1979. — Vol. I. — P. 1281–1282.
9. *Crandall B. F., Robinson L., Grau P.* Risks associated with an elevated maternal serum alpha-fetoprotein level // *Am. J. Obstet Gynaecol.* — 1991. — Vol. 165, N 3. — P. 581–586.
10. *Cucle H.* Time for total shift to first-trimester screening for Down's syndrome // *Lancet.* — 2001. — Vol. 358. — P. 1658–1659.
11. *Diagnosis and Screening / Sackett D.* [et al.] // *Evidence-based medicine. How to Practice and Teach EBM.* — London.: Churchill Livingstone, 2002. — P. 73
12. Low PAPP-A in the first trimester is associated with reduced fetal growth rate prior to gestational week 20 / Salvig J. D. [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 2010. — Vol. 30. — P. 503–508.
13. Maternal serum levels of free beta-hCG and PAPP-A in the first trimester of pregnancy are not associated with subsequent fetal growth retardation or preterm delivery / Morssink L. P. [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 1998. — Vol. 18. — P. 147–152.
14. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy / Wald N. J. [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 1994. — Vol. 14. — P. 707–716.
15. Measurements of hCG and PAPP-A in uncommon types of ectopic gestation / Poulsen H. K. [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 1987. — Vol. 26. — P. 33–37.
16. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes / Gagnon A. [et al.] // *J. Obstet. Gynecol. Can.* — 2008. — Vol. 30, N10. — P. 918–949.
17. PAPP-A, free β -hCG and early fetal growth identify two pathways leading to preterm delivery / Kirkegaard I. [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 2010. — Vol. 30. — P. 956–963.
18. Placental size and the prediction of severe early-onset intrauterine growth restriction in women with low pregnancy-associated plasma protein-A / Proctor L. K. [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2009. — Vol. 34. — P. 274–282.
19. Pregnancy-specific and pregnancy-associated proteins in threatened abortion / Bersinger N. A. [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* — 1987. — Vol. 1. — P. 379–384.
20. Screening in early pregnancy for pre-eclampsia using Down syndrome quadruple test markers / Wald N. J. [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 2006. — Vol. 26. — P. 559–564.

Статья представлена В. С. Барановым,
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

THE ROLE OF BIOCHEMICAL MATERNAL SERUM MARKERS IN PROGNOSIS OF OBSTETRICAL COMPLICATIONS

Nikolaeva Yu. A., Kascheeva T. K., Baranov V. S.

■ **Summary:** The article represents the combined results of 1-st and 2-nd trimester maternal serum biochemical markers investigation. Associations of biochemical screening results and the main obstetric complications are studied. Authors critically analyzed the using of biochemical markers of the fetal chromosomal abnormalities as indicators for formation of high risk groups of obstetric complications.

■ **Key words:** biochemical screening; maternal serum markers; PAPP-A; β -HCG; HCG; AFP; risk of miscarriage; gestosis; intrauterine fetal growth retardation; newborns hypotrophy.

■ Адреса авторов для переписки

Николаева Юлия Анатольевна — врач акушер-гинеколог лаборатории пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний. ФГБУ «НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, СПб., Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** juliasay@yandex.ru.

Касеева Татьяна Константиновна — д. б. н., вед. науч. сотр. Лаборатории пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний. ФГБУ «НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта». СЗО РАМН, 199034, СПб., Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** tkk@mail.ru.

Баранов Владислав Сергеевич — заведующий лаборатории пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний, д. м. н., член-корр. РАМН, профессор. ФГБУ «НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, СПб., Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** baranov@VB2475.spb.edu.

Nikolaeva Yuliya A. — regular doctor obstetrician-gynecologist of the Laboratory for Prenatal Diagnosis, D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology Northwest Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. 199034, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya liniya,3. **E-mail:** juliasay@yandex.ru.

Kascheeva Tat'yana K. — Doct. Biol. Sci., leading researcher of the Laboratory for Prenatal Diagnosis, D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology Northwest Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. 199034, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya liniya,3. **E-mail:** tkk@mail.ru.

Baranov Vladislav S. — professor, chief of the Laboratory for Prenatal Diagnosis, D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Northwest Branch of the Russian Academy of Medical Sciences 199034, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya liniya,3. **E-mail:** baranov@VB2475.spb.edu.