

© В. В. Дорофейков,  
Г. О. Керкешко

ФГБУ «НИИ акушерства и гинекологии  
имени Д. О. Отта» СЗО РАМН,  
г. Санкт-Петербург

## ПЕРСПЕКТИВЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ В АКУШЕРСТВЕ (ПО МАТЕРИАЛАМ 20-ГО ЕВРОПЕЙСКОГО КОНГРЕССА ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ХИМИИ И ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЕ — EUROMEDLAB 2013)

УДК: 618.3-06]-07

■ Проведен анализ перспектив, проблем диагностики и контроля лечения у беременных на разных сроках. Описаны перспективные лабораторные методы оценки протекания гестозов, задержки развития плода, в том числе голотранскобаламина, высокочувствительного сердечного тропонина, мозгового натрийуретического пептида, витамина D(OH), плацентарного фактора роста, липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов.

■ **Ключевые слова:** голотранскобаламин; мозговой натрийуретический пептид; витамин D(OH); плацентарный фактор роста, высокочувствительный тропонин; липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов.

19–23 мая 2013 г. В Милане успешно прошел 20-й Европейский конгресс по клинической химии и лабораторной медицине — EuroMedLab. Рекордное количество участников форума — более 4780 делегатов из 101 страны, среди которых 30 заведующих клинико-диагностическими лабораториями от России, приняли участие в 5 пленарных заседаниях и 23 симпозиумах, делегаты представили 1239 постерных докладов.

Главное внимание специалистов было уделено диагностике и контролю лечения анемий. Пленарный доклад «Метаболизм железа и патофизиология» [PL1] о перспективах в диагностике, лечении и профилактике анемий сделал известный исследователь **гепсидина** профессор медицины и патологии Университета Калифорнии Томас Ганц (Thomas Ganz). Диагностике анемий беременных и хронических состояний также было уделено важное место на форуме. Новый тест на определение уровня **активной формы витамина В<sub>12</sub> (голотранскобаламин)** активно внедряется в Европе и США. Витамин В<sub>12</sub> (кобаламин) в сыворотке крови связан с двумя белками: транскобаламином (ТС) и гаптокоррином (НС). Комплекс транскобаламин–витамин В<sub>12</sub> называется голотранскобаламином (HoloTC). HoloTC содержит биологически доступный кобаламин, так как только HoloTC обеспечивает поступление кобаламина во все клетки через специальные рецепторы. Напротив, более значительная фракция (около 80%) кобаламина, переносимая НС, считается метаболически неактивной, потому что только в печени существуют специальные рецепторы к ней. Генетическое отсутствие НС встречается редко и не рассматривается как серьезное состояние. Однако генетическое отсутствие или отклонения от нормы ТС обычно свидетельствуют о гематологических, неврологических и метаболических патологиях дефицита кобаламина, требующих интенсивной терапии, даже если результаты анализа сыворотки крови показывают нормальные концентрации кобаламина. Более короткий период полураспада циркулирующего HoloTC по сравнению с периодом полураспада гологаптокоррина (HoloHC) делает снижение уровня HoloTC одним из самых ранних маркеров дефицита кобаламина. Измерения уровня общего кобаламина в сыворотке крови имеют ряд ограничений; в частности, большая часть измеряемого кобаламина связана с НС. В ряде докладов утверждается, что HoloTC является лучшим индикатором статуса витамина В<sub>12</sub>, чем общий кобаламин в сыворотке крови. Были разработаны методики на основе специфических антител против ТС, подтверждающие полезность HoloTC в диагностике дефицита В<sub>12</sub>. Как и предполагалось, у пациентов с биохимическими признаками дефицита вита-

мина  $V_{12}$  уровни HoloTC низкие. В частности, сообщалось о низких значениях у вегетарианцев и у населения с низким потреблением витамина  $V_{12}$ . Кроме того, на конгрессе сообщалось о более низких уровнях HoloTC (но не витамина  $V_{12}$ ) в сыворотке крови у пациентов с синдромом Альцгеймера по сравнению с уровнями HoloTC у контрольной группы здоровых людей. Уровни HoloTC являются отражением статуса витамина  $V_{12}$ , не зависимым от недавнего потребления витамина. В 2013 г. тест-системы зарегистрированы в МЗ РФ и с осени анализ будет доступен в лаборатории биохимии НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта для пациентов наряду с определением витамина  $V_{12}$ , фолиевой кислоты, витамина D (ОН) в крови.

Среди традиционно используемых маркеров преэклампсии на Конгрессе в ряде сообщений упоминались **плацентарный фактор роста** (Placental Growth Factor, **PIGF**), **растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1** (soluble fms-like tyrosine kinase 1, **sFLT-1**). Также оценивалось прогностическое значение отношения **sFLT-1/PIGF**. Плацентарный фактор роста — проангиогенный фактор, принадлежащий к семейству белков фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, **VEGF**). Главным источником **PIGF** во время беременности является плацентарный трофобласт. **sFlt-1** (также известный как растворимый **VEGF** рецептор-1) связывает свободно циркулирующий **PIGF** (и другие белки семейства **VEGF**), таким образом снижая уровень проангиогенных факторов в крови. При нормальном течении беременности уровень в крови **PIGF** повышается в течение первых двух триместров беременности, а затем по мере приближения к родам снижается. Уровень же антиангиогенного фактора **sFlt-1** остается постоянным на протяжении ранних и средних сроков беременности, повышаясь к моменту родов. У женщин, страдающих преэклампсией, отмечается повышение уровня в крови **sFlt-1** одновременно со снижением уровня **PIGF**. Причем изменения этих показателей наблюдаются даже раньше, чем возникают клинические проявления преэклампсии. В первом триместре беременности (11–13-я неделя) прогностической способностью обладает в большей степени **PIGF** [T224], во втором же и третьем триместрах более успешным для прогнозирования преэклампсии является показатель **sFLT-1/PIGF** [T204, T217].

Еще одним фактором риска развития преэклампсии является **недостаток витамина D**. Активная форма этого витамина — 1,25-дигидрокси-холекальциферол (кальцитриол) стимулирует

ангиогенез, возможно, за счет повышения экспрессии витамин D-связывающего белка (**VEGF**). Однако в представленных результатах не было обнаружено корреляции между уровнем 25-гидрокси-холекальциферола (предшественника кальцитриола) и уровнем **sFLT-1** или **PIGF** при преэклампсии [T204]. Одним из маркеров преэклампсии на форуме рассматривали уровень в крови **ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)**. АПФ — циркулирующий во внеклеточном пространстве фермент (экзопептидаза), катализирующий расщепление декапептида ангиотензина I до ангиотензина II. Обе формы ангиотензина играют важнейшую роль в работе ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), регулирующей кровяное давление в организме. Установлено, что при нормально протекающей беременности происходит повышение уровня в крови большинства компонентов РААС как компенсаторный механизм для обеспечения нормальной перфузии плаценты. Исключение составляет АПФ, уровень которого при беременности без осложнений либо снижается, либо остается неизменным. При преэклампсии наблюдаются значительные изменения в функционировании РААС. Уровень большинства компонентов этой системы снижен по сравнению с неосложненной беременностью. Однако до последнего времени считалось, что уровень АПФ при преэклампсии не изменяется. Данные, доложенные на Конгрессе [T222], показали наличие значительного повышения уровня в крови АПФ на 19–21-й неделе беременности у женщин с развившейся позднее преэклампсией. Авторы сделали вывод, что АПФ можно рассматривать как еще один маркер данного заболевания.

Перспективным маркером развития преэклампсии может стать **липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов** (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, **NGAL**). **NGAL** известен как наиболее ранний и независимый показатель острого повреждения почек, индикатор тяжести метаболических нарушений и хронической сердечной недостаточности, а также белок острой фазы воспалительного ответа. Уровень **NGAL** повышен у небеременных женщин с гипертонией и коррелирует с уровнем ангиогенных факторов. Все это позволяет предположить вовлеченность этой молекулы в развитие осложнений беременности, связанных с гипертонией, в частности, преэклампсии. Тест будет также доступен для пациентов с осени 2013 г. в лаборатории биохимии НИИАГ им. Д. О. Отта. В представленных на Конгрессе данных было показано значительное повышение концентрации **NGAL** во втором

триместре беременности (20–26 неделя беременности) у женщин с преэклампсией и сделан вывод, что NGAL является эффективным прогностическим маркером этого заболевания [T233]. В том же сообщении было отмечено повышение уровня асимметричного диметиларгинина в случае преэклампсии, однако это изменение было не настолько выражено, чтобы сделать вывод о его прогностической значимости.

Ряд сообщений на Конгрессе был посвящен поиску биохимических маркеров задержки внутриутробного развития плода (ЗВУР). Уровень маркера преэклампсии PlGF и отношение sFlt-1/PlGF в первом триместре беременности (11–13-я неделя беременности) не обладают прогностической ценностью для выявления последующей ЗВУР [T224]. Новый неспецифический, но высокочувствительный биомаркер стрессорного ответа **копептин** был также исследован при беременности, осложненной ЗВУР [T216]. Копептин — нейрогормон из семейства аргинин-вазопрессина (АВП), образующийся из общего с вазопрессином предшественника, является суррогатным индикатором уровня АВП в крови. При нормально протекающей беременности уровень копептина в крови матери не изменялся между 12-й и 19-й неделями беременности, в то время как в условиях ЗВУР происходило снижение этого показателя к 19-й неделе. Вместе с тем не было обнаружено значительных отличий между нормой и патологией в обеих временных точках. Авторы сделали вывод, что копептин, являясь неспецифическим биомаркером, не может быть использован в отдельности для прогнозирования ЗВУР.

Метаболический синдром матери может влиять на метаболизм плода. Обнаружена корреляция между липидным профилем матери и плода [T207]. У новорожденных с пониженным весом и ЗВУР отмечалось повышение уровня в крови триглицеридов, а также окисленных липопротеидов низкой плотности. В другом исследовании у новорожденных с ЗВУР, рожденных от матерей с различными патологиями, наблюдалось повышение в крови уровня триглицеридов, холестерина, мочевой кислоты, билирубина, аспаратаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы с одновременным снижением уровня креатинина, общего белка и альбумина [T230].

**Натрийуретический пептид В-типа (BNP)** относится к семейству пептидных гормонов, сходных по структуре и участвующих в регуляции объема крови, кровяного давления (мощный вазодилататор) и водно-солевого баланса организма. BNP продуцируется клетками желу-

дочков сердца кардиомиоцитами в форме предшественника, proBNP, в ответ на перегрузку сердца объемом или давлением. Под действием специфической протеазы proBNP расщепляется на два фрагмента — физиологически активный С-концевой фрагмент (BNP77–108) и N-концевой фрагмент (**NT-proBNP**), физиологическая активность которого к настоящему моменту не установлена. Все три пептида — BNP, NT-proBNP и proBNP — присутствуют в кровотоке. Определение МНП обладает высокой отрицательной прогностической способностью (>90%) в диагностике сердечной недостаточности. Это связано с тем, что натрийуретические пептиды В-типа секретируются в желудочках сердца, непосредственно отражая нагрузку на миокард. Концентрация BNP и NT-proBNP в крови здоровых доноров не превышает 100 и 200 пг/мл соответственно у взрослых. Однако при развитии сердечной недостаточности уровень синтеза и секреции BNP и NT-proBNP значительно увеличивается и может достигать 10 нг/мл в случае BNP и нескольких десятков нг/мл в случае NT-proBNP. В настоящее время широко обсуждается значимость определения BNP и NT-proBNP для диагностики и лечения врожденных пороков сердца (**ВПС**) у новорожденных и детей на первых месяцах жизни. В одном из сообщений на Конгрессе было представлено исследование уровней NT-proBNP у здоровых новорожденных и у новорожденных с ВПС [T202]. У контрольной группы содержание NT-proBNP было максимальным в первые несколько дней после рождения, затем постепенно снижалось вплоть до окончания неонатального периода. Было показано, что уровень NT-proBNP у новорожденных с ВПС ( $31,2 \pm 36,8$  нг/мл) значительно повышается по сравнению с контрольной группой ( $6,9 \pm 8,1$  пг/мл,  $P < 0,001$ ). У новорожденных с ВПС с сопутствующей низкой фракцией укорочения левого желудочка содержание NT-proBNP было значительно повышенным по сравнению с детьми, страдающими только ВПС. Таким образом, повышенный уровень NT-proBNP может использоваться для диагностики ВПС у новорожденных. Измерение NT-proBNP или BNP не может заменить методов визуализации сердца (включающих эхокардиографию, ангиографию и магнитный резонанс), но предоставляет дополнительную независимую и очень важную информацию для оценки функции сердца у новорожденных.

На конгрессе обсуждались возможности использования для оценки нарушения сердечной функции у новорожденных высокочувствительного **сердечного тропонина I (cardiac**

**Troponin I, cTnI**), что может иметь высокую прогностическую значимость аналогично оценке состояния миокарда у взрослых.

В актуальной научной литературе также указывается на диагностическую ценность определения NT-proBNP и BNP при преэклампсии [Seong W.J. et al. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in hypertensive disorders complicating pregnancy. *Hypertens Pregnancy*. 2011; 30 (3): 287–94], однако на форуме не было сообщений, посвященных этому вопросу.

Более подробно тезисы докладов и стендовых сообщений можно прочитать на сайте сообществ специалистов по лабораторной медицине IFCC, EFLM и в специальном приложении к журналу «Biochimica clinica» V.37, Suppl.13, 2013 г. (<http://www.sibioc.it/bc/numero/bcnum/132>). В данной статье в квадратных скобках даны коды обсуждаемых тезисов так, как они обозначены в соответствующем выпуске журнала «Biochimica clinica». Очередной 21-й съезд Европейского общества клинической химии и лабораторной медицины состоится в июне 2015 г. в Париже.

Статья представлена Э.К. Айламазяном,  
ФГБУ «НИИАГ им. Д.О. Отта» СЗО РАМН,  
Санкт-Петербург

PROSPECTS OF LABORATORY DIAGNOSTICS IN OBSTETRICS (ACCORDING TO THE MATERIALS OF THE 20-TH EUROPEAN CONGRESS OF CLINICAL CHEMISTRY AND LABORATORY MEDICINE, EUROMEDLAB 2013)

Dorofeykov V. V., Kerkeshko G. O.

■ **Summary:** Diagnostic and therapy monitoring perspectives and challenges with pregnant women of different gestational age have been analysed and reviewed. The advanced laboratory techniques for the prediction of preeclampsia and fetal growth restriction, as well as such biomarkers as placental growth factor, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, holotranscobalamin, 25-hydroxyvitamin D, B-type natriuretic peptide and cardiac troponin I are discussed.

■ **Key words:** Holotranscobalamin; Brain natriuretic peptide; vitamin D (OH); Placental Growth Factor; high sensitive troponin, NGAL.

■ Адреса авторов для переписки

*Дорофейков Владимир Владимирович* — д. м. н., доцент, заведующий лабораторией биохимии с клинико-диагностическим отделением. ФГБУ «НИИ акушерства и гинекологии имени Д.О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Менделеевская линия, д. 3, Санкт-Петербург, Россия. **E-mail:** vdorofeykov@ya.ru

*Керкешко Глеб Олегович* — к. б. н., н. с. лаборатории биохимии с клинико-диагностическим отделением. ФГБУ «НИИ акушерства и гинекологии имени Д.О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Менделеевская линия, д. 3, Санкт-Петербург, Россия. **E-mail:** gkerkeshko@ya.ru

*Dorofeykov Vladimir Vladimirovich* — MD, PhD, head of department of biochemistry D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 3 Mendeleevskaya Line, 199034, St. Petersburg, Russia, **E-mail:** vdorofeykov@ya.ru

*Kerkeshko Gleb Olegovich* — PhD, researcher of department of biochemistry D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 3 Mendeleevskaya Line, 199034, St. Petersburg, Russia, **E-mail:** gkerkeshko@ya.ru