

И.В.КАРЕВА, Т.К. КАЩЕЕВА,
В.Г. ВАХАРЛОВСКИЙ,
Т.В. КУЗНЕЦОВА, Э.К. АЙЛАМАЗЯН,
В.С. БАРАНОВ

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д.О.Отта РАМН,
Санкт-Петербург

ИССЛЕДОВАНИЕ МАРКЕРНЫХ СЫВОРОТОЧНЫХ БЕЛКОВ В ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ХРОМОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Проведено сопоставление результатов исследования маркерных сывороточных белков, ультразвукового скрининга, данных цитогенетического исследования плодного материала, полученных при обследовании 306 беременных, относящихся к группам повышенного риска рождения детей с хромосомной патологией. Сопоставлена частота отдельных анамнестических данных, осложнений и исходов беременности при различных значениях ХГЧ с 13-й по 21-ю нед. беременности. Во всех случаях несбалансированного кариотипа возраст беременных был 35 лет и старше, либо имелись ультразвуковые маркеры хромосомных болезней, что явилось основным показанием к проведению кариотипирования плода. Получены данные о зависимости между повышением ХГЧ в сыворотке крови беременных и частотой неблагоприятных исходов беременности.

Известно, что во время беременности некоторые эмбрионспецифичные белки, продуцируемые клетками самого плода или плаценты, поступают в кровь матери. К таким эмбриональным (маркерным) сывороточным белкам (МСБ) относятся α -фетопротеин (АФП), хорионический (хориальный) гонадотропин человека (ХГЧ), свободный (неконъюгированный) эстриол (СЭ), белок беременности PAPP-A (pregnancy associated plasma protein-A) и некоторые другие. Их концентрация в сыворотке крови беременных изменяется в зависимости от срока беременности, состояния фето-плацентарного комплекса и многих других факторов [4,5,12]. Количественное измерение этих маркерных белков позволяет проводить динамическое наблюдение за течением беременности, а также выявлять отклонения в развитии плода, обусловленные генетическими и экзогенными факторами [6,7,9].

Использование двойного (АФП+ХГЧ) или тройного (АФП+ХГЧ+СЭ) тестов для скрининга всех женщин при сроке 15-16 недель беременности позволяет выявить и предотвратить рождение до 60-80% плодов с болезнью Дауна [9,15]. Таким образом, наряду с УЗ сканированием, скрининг МСБ является важнейшим неинвазивным методом оценки состояния плода, позволяющим проводить рациональную профилактику врожденной и наследственной патологии.

Селективный скрининг АФП в сыворотке крови беременных во 2-м триместре беременности в

Санкт-Петербурге проводится в лаборатории пренатальной диагностики наследственных болезней человека НИИАГ им. Д.О.Отта РАМН с 1989 года. С 1993 года этот скрининг дополнен исследованием содержания ХГЧ.

Настоящая работа является фрагментом ретроспективного анализа полученных результатов. Она посвящена изучению зависимости между содержанием МСБ в сыворотке крови беременных и результатами цитогенетического исследования плодного материала, а также акушерской патологии.

Материал и методы

В работе проанализированы результаты обследования 306 беременных, проходивших инвазивную пренатальную диагностику (ПД) с целью кариотипирования плода в 1-м и 2-м триместрах беременности в лаборатории пренатальной диагностики наследственных болезней человека НИИАГ им. Д.О.Отта РАМН в течение 1996 года.

Все беременные относились к группам повышенного риска рождения детей с хромосомной патологией в соответствии с приказом 316 от 30.12.93 МЗ РСФСР. Наиболее многочисленную группу (171 чел.) составили беременные в возрасте 39 лет и старше. Распределение беременных по другим группам повышенного риска представлено на диаграмме (см. стр.19).

Содержание АФП и ХГЧ в сыворотке крови беременных измеряли стандартным иммуноферментным методом с использова-

Характер изменений МСБ	№ группы	число берем.	% от общего числа (N=173)	Анеуплоидия	Мозаицизм	Структурные перестройки	Прочие
N АПФ, N ХГЧ	1	75	43,3	5	1	1	1
N АПФ, ↓*ХГЧ	2	42	24,3	2	—	—	—
N АПФ, ↑*ХГЧ	3	9	5,2	2	—	—	—
↑АПФ, N ХГЧ	4	24	14,5	—	—	2	—
↑АПФ, ↑ХГЧ	5	4	2,3	—	—	—	—
↑АПФ, ↓ХГЧ	6	17	9,8	—	—	—	—
↓АПФ, N ХГЧ	7	1	0,6	—	—	—	—
↓АПФ, ↓ХГЧ	8	1	0,6	—	—	—	—
всего		173		9	1	3	1

* ↑ - ≥ 2 МоМ
* ↓ - ≤ 0,5 МоМ

Характер изменений МСБ	НАФП NХГЧ	НАФП ↓*ХГЧ	НАФП ↑*ХГЧ	↑АФП ↑ХГЧ	↑АФП ↓ХГЧ	↓АФП ХГЧ	↓АФП NХГЧ	↓АФП ↓ХГЧ
№ группы	1	2	3	4	5	6	7	8
число беременных	79	57	5	38	2	9	1	3
% от общего числа (N=194)	40,7	29,4	2,6	19,6	1,0	4,6	0,5	1,5

* ↑ - ≥ 2 МоМ
* ↓ - ≤ 0,5 МоМ

нием диагностических наборов ИФА-АФП и ИФА-β-ХГЧ «ДИАПЛЮС» фирмы «Рош-Москва». Полученные абсолютные величины содержания АФП и ХГЧ в каждом случае относили к медиане концентрации АФП и ХГЧ в сыворотке крови женщин при данном сроке беременности и выражали в виде кратного медиане, обозначаемого в литературе сокращенно МоМ (от английского «multiples of mediane»). Медианы содержания МСБ при разных сроках беременности были получены ранее при обследовании 2000 беременных (преимущественно жительниц Санкт-Петербурга) [2].

Данные о частоте и характере отклонений от нормы уровней МСБ были получены на основании анализа 173 случаев (группы 1-7, см. диаграмму) однократного определения двух маркерных

белков (АФП и ХГ) с 13-й по 21-ю неделю беременности, в т.ч. в 51 случае в оптимальные диагностические сроки (15-16 недель), рекомендуемые существующими программами биохимического скрининга [14]. Группа беременных, направленных на пренатальную диагностику только по результатам скрининга МСБ, здесь не учитывалась (диаграмма, группа 8). В 27 случаях исследование МСБ проводилось в динамике (через 1-6 недель).

Значимыми отклонениями от нормы, согласно существующим рекомендациям проведения биохимического скрининга [2], считались показатели содержания АФП и ХГЧ менее 0,5 и выше 2,0 МоМ. При наличии таких отклонений и отсутствии других факторов риска вопрос о показании к инвазивному вмешательству в каждом конкретном слу-

чае решался коллегиально (генетиком, акушером-гинекологом) с учетом срока беременности, возраста, анамнеза, особенностей течения беременности и других факторов.

Контрольную группу составили 194 беременные в возрасте до 34 лет включительно, не относящиеся к группам повышенного риска (группы 1-7, табл.) и не подвергавшиеся инвазивной пренатальной диагностике. Измерение МСБ проводилось в те же диагностические сроки (13-21-я недели беременности).

Плодный материал получали путем трансабдоминальной хорионбиопсии, плацентоцентеза (ворсины хориона или плаценты), либо кордоцентеза (пуповинная кровь плода). Хромосомные препараты из биоптатов хориона (плаценты) и лимфоцитов пуповинной крови плода го-

товили методами, описанными ранее [1].

Данные анамнеза, особенности течения беременности и ее исходы исследованы у 65 женщин групп риска (таблица 1) путем анализа историй болезни и специально разработанных анкет.

Результаты

Отклонения от нормальных значений содержания АФП и ХГЧ у беременных групп повышенного риска (1-7 группы, диаграмма) зарегистрированы в 56,7 % (группы 2-8, табл. 1), в контрольной группе в 59,3 % (группы 2-8, табл. 2). Отклонения АФП и ХГЧ от нормальных значений (при изолированной оценке)

встречаются соответственно в 27,1 % (группы 4-8) и в 42,2 % (группы 2,3,5,6,8) у беременных высокого риска и в 27,3% (группы 4-8) и 39,2 % (группы 2,3,5,6,8) случаев в группе сравнения (табл. 1 и 2).

Случаи рождения детей с хромосомной патологией у беременных группы сравнения нам неизвестны.

Следовательно, отклонения значений МСБ встречались примерно с равной частотой у беременных групп высокого риска (группы 1-7, диаграмма) и в контрольной группе. Однако в группах риска эти отклонения сочетались с патологией кариотипа у плода.

При цитогенетическом исследовании

плодного материала выявлено 29 случаев хромосомной патологии (9,5%), из них 9 в 1-м и 20 во 2-м триместрах беременности. Наиболее многочисленной оказалась группа плодов с несбалансированным анеуплоидным кариотипом (17). У 9 плодов зарегистрированы сбалансированные хромосомные перестройки типа инверсии прицентромерной области хромосомы 9 (7 случаев) и 2 случая хромосомных транслокаций (одна из них - *de novo*). Среди анеуплоидных плодов синдром Дауна (трисомия 21) обнаружен у 4-х, синдром Эдвардса (трисомия 18) - у 4-х, синдром Патау (трисомия 13) - у двух, трисомия 7 - у одного, наличие дополнительной маркерной хромосомы

Уровни МСБ беременных при патологии кариотипа у плода

Таблица 3

№	Кариотип	Возраст	Показания	Срок	АФП, М	ХГЧ, М
1	47, XX+21	41	возраст	15	1	0,6
2	47, XY+7	35	ПД гемофилии	13	1	1
3	47, XXУ	40	возраст	19	0,9	0,9
4	45, XO	22	ВПП - гигрома шеи	18	1	1
5	47, XX+21	41	болезнь Дауна у плода при предыдущей беременности, возраст	10	1	0,8
6	46, XY/47, XY+mar (плацента) 46, XY (кровь плода)	40	возраст	18	0,7	0,8
7	47, XX+mar (mat)	31	носитель кар-на 47, XX+mar, привычное	16	1,2	1,2
8	46, XX inv9 (p11;q12) mat	39	носитель кар-на 46, XX	16	1	0,8
9	47, XXX	24	озабоченность состоянием плода	16	1,2	1,2
10	47, XY+18	38	снижение уровня ХГЧ, УЗ-маркеры	21	1	0,1
11	47, XX+18	40	возраст	16	1,4	0,2
12	47, XX+18	28	МВПП плода	27	2	0,1
13	69, XXX	25	синдром задержки развития плода	17	0,6	0,07
14	47, XX+21	37	повышение уровня ХГЧ, маловодие	18	1,2	4,3
15	47, XY+13	41	возраст, МВПП плода	20	1,4	3,6
16	47, XXУ inv 9 (p11;q12)	42	возраст	13	1,5	2,4
17	47, XX+21	40	возраст	11	1,6	2,2
18	47, XX+13	42	возраст	12	0	1,5
19	46, XX t(3;8) <i>de novo</i>	33	носитель кар-на 46, XX inv 9 (p11;q12)	16	2,2	0,7
20	46, XY inv 9 (p11;q12)	30	муж носитель кар-на 46, XY inv 9 (p11;q12)	16		



Уровень ХГ	ХГЧ ≤ 0,5 М	%	0,5 М < ХГЧ < 2 М	%	ХГЧ ≤ 2 М	%
Количество наблюдений	20		24		21	
Средний вес новорожденных (г)	3321		3465		3426	
Кол-во первобеременных	3	14,3	2	8,3	7	33,3
Гормональная терапия в 1 трим-ре	1	4,8	3	12,5	7	33,3
Ранний токсикоз	3	14,3	11	45,8	1	4,8
Операции на придатках в ан-зе	0	0	2	8,3	0	0
Миома матки	5	23,8	9	37,5	3	14,3
Гестоз	11	52,4	12	50,0	10	47,6
Плацентарная недостаточность	4	19,0	2	12,5	4	14,3
Угрожающий выкидыш в 1 трим-ре	3	14,3	7	29,1	7	33,3
ОРЗ в 1-м триместре	6	28,6	2	8,3	5	23,8
Многоводие	2	9,5	3	12,5	1	4,8
Анемия беременных	7	33,3	9	37,5	8	38,1
Гестационный пиелонефрит	3	14,3	1	4,2	3	14,3
Антенатальная гибель плода	0	0	0	0	3	14,3
Преждевременные роды	1	4,8	3	12,5	3	14,3
Срочные роды	19	95,2	21	87,5	18	85,7
Кесарево сечение	4	19,1	7	29,1	6	28,5
Перинатальная энцефалопатия	7	33,3	4	16,7	4	14,3

- у одного, триплоидия - у одного. У 4-х анеуплоидных плодов зарегистрированы числовые нарушения в системе гоносом. Существенно отметить, что во всех случаях анеуплоидии возраст матери был 35 лет и старше (13 случаев), либо имелись ультразвуковые маркеры хромосомных болезней (4 случая).

В 24 случаях (диаграмма, группа 8) первичным показанием к проведению инвазивной пренатальной диагностики явилось наличие значимых отклонений МСБ. Патология кариотипа в этой группе была выявлена в двух случаях. У беременной 38 лет при снижении ХГ на 21-й неделе беременности (0,1 МоМ) и обнаруженными впоследствии (при ультразвуковом исследовании) кистами сосудистых сплетений в боковых желудочках головного мозга, плод имел синдром Эдвардса.

У беременной 37 лет при повышении ХГЧ на 21-й неделе беременности до 7,1 МоМ и признаках маловодия у плода выявлен синдром Дауна.

В 20 случаях патологии кариотипа плода исследовано содержание МСБ в сыворотке крови беременной (табл. 3). В 11 случаях отмечалось отклонение их значений от нормального, а в 9 случаях находились в пределах 0,5-2,0 МоМ, т.е. не отличались от среднепопуляционного уровня для данного срока беременности. Значительные колебания МСБ, главным образом ХГ, были характерны для большинства беременных (8 из 14), плоды которых имели числовые нарушения кариотипа в системе аутосом. В частности, у 2 из 4 с синдромом Дауна, у всех при синдромах Патау и Эдвардса, трисомии 7 и триплоидии. При наличии плода с синдромом

Эдвардса и плода с триплоидным кариотипом отмечалось резкое снижение уровня ХГ, тогда как при выявлении анеуплоидии у 4 других плодов (2 - с синдромом Дауна, 1 - с синдромом Патау, 1 с синдромом Кляйнфельтера) уровень ХГ оказался выше 2,0 МоМ. В отличие от ХГ, отклонения уровня АФП были отмечены только в 3 случаях: очень низкое содержание АФП при наличии у плода трисомии 13 и его повышение более 2,0 МоМ при некоторых структурных перестройках.

При беременности плодом с Тс 7 и в большинстве случаев числовых нарушений в системе половых хромосом исследование МСБ было неинформативным. Мало изменяются концентрации МСБ в случае сбалансированных хромосомных перестроек, при наличии дополнительных маркерных хромосом, как в мозаичном, так

и в «чистом» варианте.

Исследование МСБ в динамике не выявило каких-либо стабильных тенденций. Отмечена как положительная динамика уровней МСБ (нормализация значимых отклонений), так и отрицательная (отклонения выше или ниже пограничных значений ранее нормального уровня МСБ).

Анализ связи между значениями ХГЧ в диагностические сроки и акушерской патологией проведен в 65 случаях, которые в зависимости от уровня ХГ были подразделены на 3 группы (табл. 4: нормальное значение ХГЧ - группа I; ХГЧ менее 0,5 МоМ - группа II; ХГЧ более 2,0 МоМ - группа III). Обращает на себя внимание, что 7 из 21 женщины III группы были первобеременные. В этой группе произошло 3 случая антенатальной гибели плода, чего не отмечено в других группах. В одном случае гибель плода наступила антенатально при доношенном сроке беременности вследствие преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. В двух других случа-

ях антенатальная гибель плода произошла в конце второго триместра беременности на фоне выраженной гипотрофии и плацентарной недостаточности. У беременных группы III чаще диагностировалась клинически выраженная угроза прерывания беременности в 1 триместре, что требовало назначения гормональной терапии (7 случаев из 21). Гормональная терапия беременным I и II групп потребовалась лишь в 4 случаях из 44. Напротив, явления раннего токсикоза в III группе отмечены лишь в одном случае, а в двух других группах - в 14 из 44, причем, в I группе они встречались значительно чаще (11 случаев из 24).

У беременных с отклонениями уровня ХГ (группы II и III) чаще отмечались острые респираторные вирусные инфекции в первом триместре беременности (11 случаев из 41) и гестационный пиелонефрит (6 случаев из 41), по сравнению с беременными I группы (2 и 1 случай из 24 соответственно).

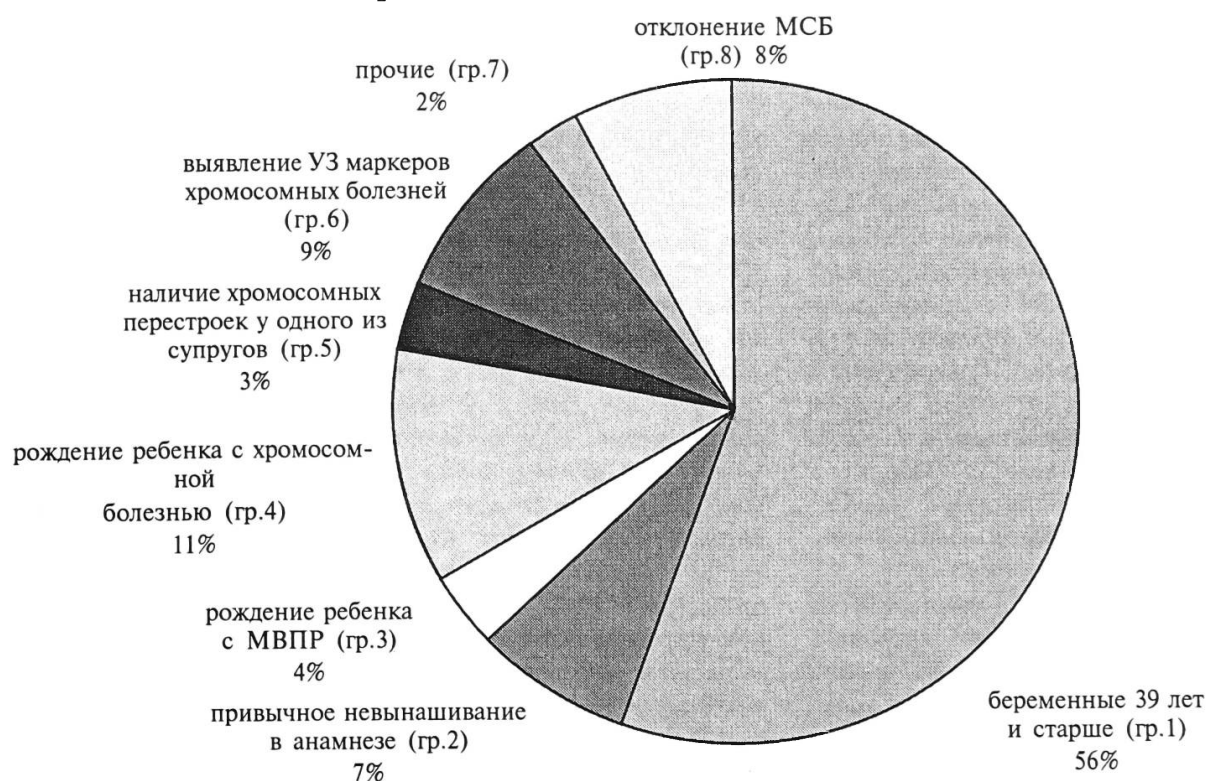
При этом не зафиксировано

существенных различий в частоте таких осложнений беременности, как гестоз, анемия беременных, многоводие. Средний вес новорожденных в этих группах отличался незначительно. Высокая частота абдоминального родоразрешения, по-видимому, связана с тем, что большую часть обследованных составили беременные старше 30 лет, в некоторых случаях с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (невынашивание, операции на придатках, миома матки и пр.) Данные наблюдения относятся в первую очередь к беременным I и II групп.

Обсуждение

Использованный в работе подход исследования МСБ разработан и широко применяется главным образом для выявления женщин групп повышенного риска рождения детей с болезнью Дауна. Оптимальным считается проведение биохимического теста на 15-16-й неделях беременности [2,13,14]. В наших исследованиях содержание МСБ определялось

Распределение беременных по группам риска рождения детей с хромосомной патологией



в более широких пределах - с 10-й по 28-ю неделю беременности. Тем не менее почти в половине случаев обнаружения плодов с нарушениями кариотипа показатели АФП и ХГЧ в крови женщины заметно отличались от среднепопуляционных для данного срока беременности, т. е. выходили за пределы нормальных колебаний 0,5-2,0 МоМ, рекомендованных в качестве интервала нормы в большинстве скринирующих программ. При этом основная часть хромосомных аберраций зарегистрирована у плодов с ультразвуковыми маркерами хромосомных болезней и в группе женщин старше 35 лет. Колебания уровня МСБ зарегистрированы и у 56,7% беременных, не относящихся к общепринятым группам высокого риска рождения ребенка с хромосомной патологией. Вместе с тем, отклонения МСБ у беременных групп риска в большинстве случаев не были связаны с патологией кариотипа плода.

Полученные данные также свидетельствуют об информативности исследования МСБ, особенно ХГЧ, даже в нестандартные сроки скринирования (до 15-й и после 21-й недели беременности). Более раннее определение ХГ, начиная с 12-й недели беременности, может сократить число беременных, направляемых на инвазивную пренатальную диагностику после 20-й недели беременности, когда возможно проведение лишь кордоцентеза - операции, имеющей больший риск осложнений по сравнению с хорионбиопсией и плацентоцентезом. С другой стороны, определение МСБ может быть информативным даже в сроки, превышающие 21 неделю, и служить дополнительным показанием для кариотипирования плода в указанные сроки.

Таким образом, анализ МСБ в группах беременных повышенного риска позволяет с большей точностью прогнозировать наличие хромосомных нарушений у плода.

Действительно, резко сниженный уровень ХГЧ в сочетании с нормальным АФП может указывать на синдром Эдвардса или триплоидию у плода. В то же время нормальный или несколько сниженный уровень АФП в комплексе с высоким ХГЧ более характерен для плодов с синдромом Дауна. Наши результаты хорошо согласуются с многочисленными литературными данными [8,9,10] и позволяют прийти к заключению о том, что скринирование ХГЧ в отличие от АФП является более информативным тестом для выявления плодов с хромосомной патологией.

Отчасти это связано с тем, что колебания уровня АФП в крови матери в значительной мере отражают проницаемость плодных оболочек и клеточных мембран [3], тогда как содержание ХГЧ зависит, в первую очередь, от функции клеток цитотрофобласта хориона (плаценты), где синтезируется этот гормон. Есть основания предполагать, что колебания уровня ХГЧ могут отражать уникальные особенности «клеточного синдрома» в условиях дисбаланса тех или иных хромосом в клетках цитотрофобласта хориона или плаценты. Это предположение требует дальнейших исследований с использованием метода клеточных культур и точной регистрацией содержания ХГЧ *in vitro*.

Согласно нашим наблюдениям, примерно половина случаев хромосомных нарушений у плода вообще не сказывается на уровне МСБ. Нормальные величины МСБ зарегистрированы у 2 из 4 плодов с синдромом Дауна, у большинства плодов с числовыми нарушениями в системе половых хромосом и при структурных хромосомных перестройках. Решающими показаниями для инвазивных процедур в этих случаях были общепринятые факторы высокого риска хромосомной патологии - возраст женщины, ультразвуковые маркеры хромосомных болезней и другие (см. диаграмму).

Возможность влияния определенных акушерских факторов на уровень МСБ привлекает к себе внимание клиницистов. Наличие такой информации позволит избежать проведения инвазивных вмешательств в тех случаях, где отклонения МСБ обусловлены не хромосомной патологией плода, а связаны с другими факторами (угроза прерывания беременности, плацентарная недостаточность, ранний токсикоз, бактериальная и вирусная инфекции и др.). В этих случаях измерение МСБ позволит получить дополнительную информацию о течении беременности, своевременно назначить адекватную терапию, прогнозировать исход беременности.

Полученные данные о зависимости между повышением ХГ в сыворотке крови беременных и частотой неблагоприятных исходов беременности носят предварительный характер. Данная проблема требует дальнейшего изучения, главным образом в плане обнаружения этиопатогенетических механизмов акушерской патологии и их связи с генетическими факторами матери и плода, влияющими на течение беременности.

Изменения МСБ могут отражать состояние комплекса мать - плацента - плод и использоваться для диагностики плацентарной недостаточности на доклинической стадии. Исследования в этой области должны быть продолжены и дополнены сведениями об особенностях гормональной функции плаценты, соматического статуса и особенностях генотипа беременных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В. С., Кузнецова Т. В., Швед Н. Ю., Баранов А. Н. Пренатальная диагностика хромосомных болезней у плода (методические рекомендации). Санкт-Петербург. 1995.
2. Баранов В. С., Кузнецова Т. В.,

Иващенко Т.Э., Кашеева Т.К.
Пренатальная диагностика // Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы). Справочник/ под ред. проф. А.И. Карпищенко. Санкт-Петербург. Интермедика. 1997. С.180-199.

3. Золотухина Т.В., Чивилев И.В., Шилова Н.В., Юдина Е.В., Евдокименков В.Н. Роль скрининговых исследований в пренатальной профилактике врожденной и наследственной патологии// Медико-генетическое консультирование в профилактике наследственных болезней. Сборник тезисов докладов и стендовых сообщений Российской научно-практической конференции. Москва. 12-13 ноября 1997 г.

4. Золотухина Т.В., Костюк Э.В. Роль материнского сывороточного скрининга в профилактике врожденных и наследственных заболеваний// Иммуноферментный анализ в системе лабораторной диагностики. Сборник материалов семинара «Рош Москва». Звенигород, март 1994 г.

5. Ткаченко О.А., Петрунин Д.Д. Иммунохимические исследования системы специфических белков плаценты человека. // Вестник Российской академии медицинских наук. - 1995. - №3. - С.40-44.

6. Чивилев И.В., Золотухина Т.В., Спицын В.А., Нурбаев С.Д., Грибкова Л.Г. Зависимость концентрации материнских сывороточных маркеров от гена гаптоглобина // Генетика. - 1997. - том 33. - №3. - С.399-404.

7. Яманова М.В., Светлаков А.В., Фанченко Н.Д., Базина М.И. Реализация профилактической программы по снижению перинатальной смертности на территории Красноярского края. // Проблемы репродукции. - 1995. - № 2. - С.61-64.

8. Barkai G., Goldman B., Ries L., Chaki R., Zer T., Cuckle H. Expanding multiple marker screening for Down's syndrome to include Edwards syndrome. // Prenatal diagnosis. - 1993. - Vol. 13. - P. 843-850.

9. Goldie D.J., Astley J.P., Beaman J.M., Bickley D.A., Gunneberg A., Jones S.R. Screening for Down's syndrome: the first two years experience in Bristol. // J. of Med. Screening. - 1995. - Vol.2. - N4. - P.207-210.

10. Herrou M., Leporrier N., Leymarie P. Screening for fetal Down Syndrome with maternal serum hCG and oestriol : a prospective study. // Prenatal diagnosis. - 1992. - Vol. 12. - P.887-892.

11. Kulch P., Keener S., Matsumoto M., Crandall B.F. Racial differences in maternal serum human chorionic gonadotropin and unconjugated oestriol levels/ // Prenatal Diagnosis. - 1993. - Vol. 13. - P. 191-195.

12. Morssink L.P., de Wolf B.T., Kornman L.H., Beekhuis J.R., van Hall T.P., Mantingh A. The relation between serum markers in the second trimester and placental pathology. A study on extremely small for gestational age fetuses. Brit. J. Obstet. Gynaek. - 1996. - Vol. 103, N8. - P.779-784.

13. Mikkelsen M., Philip J., Therkelsen A.J. et al. // Prenatale undersogelser in Danmark. - Glostrup. - 1988. - 54p.

14. Report of European study group on prenatal diagnosis. Recommendations and protocols for prenatal diagnosis. - Barselona: Dept. Obstet. and Gynecol. - 1993. - 61p.

15. Verloes A., Schoos R., Herens C., Vintens A., Koulischer L. A prenatal trisomy 21 screening program using alfa-fetoprotein, human chorionic gonadotropin, and free estriol assays on maternal dried blood. // J. Obstet. Gynecol. - 1995. - Vol. 172. - N1. - P. 167-174.