

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 618.33:575

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Кучукова О. И.^{1,2}, Цибизова В. И.², Первунина Т. М.²

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 63», Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Кучукова Ольга Игоревна,
ГБУЗ «Городская поликлиника № 63»,
Приозерское шоссе, 18, к. 1,
Санкт-Петербург, Россия, 194362.
E-mail: zolotova995@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 15.02.2023
и принята к печати 27.02.2023.

РЕЗЮМЕ

Маловесность к гестационному сроку и задержка развития плода (ЗРП) — ведущие причины перинатальной заболеваемости и смертности. В настоящее время установлено, что ЗРП — позднее проявление нарушения инвазии и роста плаценты. Доказано, что изменение концентрации материнских маркерных белков при проведении биохимического скрининга в 11⁺⁰–13⁺⁶ недель гестации помогает выделить группу беременных с высоким риском аномального кариотипа. Отмечено, что отклонения в концентрации маркерных сывороточных белков у хромосомно и морфологически нормальных плодов ведут к акушерским осложнениям, таким как выкидыш, ЗРП, маловесность к сроку гестации, преэклампсия, преждевременные роды. Данный обзор имеет прогностическую ценность для выявления беременных женщин с высокими рисками по развитию ЗРП на основании результатов комбинированного первого скрининга с оценкой материнских маркерных сывороточных белков.

Ключевые слова: ассоциированный с беременностью протеин А (РАРР-А), задержка развития плода, маркерные сывороточные белки.

Для цитирования: Кучукова О.И., Цибизова В.И., Первунина Т.М. Биохимические маркеры первого триместра в прогнозировании акушерских осложнений. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2023; 3(2):93-97. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-93-97.

BIOCHEMICAL MARKERS OF THE FIRST TRIMESTER SCREENING IN PREDICTING OBSTETRIC COMPLICATIONS

Kuchukova O. I.^{1,2}, Tsibizova V. I.², Pervunina T. M.²

¹ City Polyclinic 63, Saint Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Kuchukova Olga I.,
City Polyclinic 63,
Priozerskoe highway, 18/1,
Saint Petersburg, Russia, 194362.
E-mail: Zolotova995@yandex.ru

Received 15 February 2023; accepted
27 February 2023.

ABSTRACT

Small for gestational age and fetal growth restriction (FGR) are the leading causes of perinatal morbidity and mortality. It has been established that FGR may be a late manifestation of impaired invasion and growth of the placenta. It has been proven that a change in the maternal biochemical marker's concentration during first-trimester screening at 11⁺⁰–13⁺⁶ weeks of gestation helps to identify pregnant women with a high risk of abnormal karyotype. The deviations in the maternal marker's concentration in chromosomally and morphologically normal fetuses are associated with various obstetric complications, such as miscarriage, FGR, pre-eclampsia, and preterm birth. This review has predictive value in identifying pregnant women at high risk of developing FGR based on the results of a combined first screening.

Key words: fetal growth restriction, maternal marker's, PAPP-A.

For citation: Kuchukova OI, Tsibizova VI, Pervunina TM. Biochemical markers of the first trimester screening in predicting obstetric complications. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(2):93-97. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-2-93-97.

Нарушения внутриутробного роста и развития плода в настоящее время являются одной из актуальных проблем в акушерстве и ультразвуковой диагностике. Значимость данной патологии определяется высокими показателями перинатальной заболеваемости и смертности как среди доношенных, так и среди недоношенных детей.

Репродуктивные потери и затраты на постнатальное лечение детей с задержками развития причиняют значительный социальный и экономический ущерб.

Комбинированный скрининг первого триместра направлен на выявление плодов с хромосомными аномалиями, пороками развития, а также женщин высокой группы риска по преэклампсии и внутриутробной задержке развития плода. Скрининг включает в себя проведение ультразвукового исследования и биохимического анализа крови в установленные сроки (11⁺⁰–13⁺⁶ недель беременности) с определением в крови материнских маркерных сывороточных белков — ассоциированного с беременностью протеина А (РАРР-А) и свободной субъединицы b-фракции хорионического гонадотропина человека (β-ХГЧ).

Результаты материнских маркеров первого скрининга выражают не в абсолютных числах, а в МоМ (англ. multiples of median — значение, кратное медиане, то есть показатель того, насколько индивидуальный результат теста отклоняется от медианы). Референсными значениями для медиан являются показатели от 0,5 до 2,0 МоМ [1].

РАРР-А относится к металлопротеиназам, содержащим в своей структуре цинк [2]. РАРР-А в минимальных концентрациях присутствует в крови у мужчин и небеременных женщин. Во время беременности он в больших количествах вырабатывается клетками соединительной ткани в наружном слое плаценты и в децидуальной оболочке и выявляется в материнском кровотоке в виде высокомолекулярной белковой фракции. Фермент РАРР-А способен отщеплять от инсулиноподобного фактора роста белковые фрагменты и повышать его биологическую активность, опосредуя инвазию трофобласта в децидуальную оболочку, а также регулировать транспорт глюкозы и аминокислот в ворсинах хориона, благодаря чему обеспечивается полноценный рост и развитие плаценты [2, 3].

РАРР-А в сыворотке крови матери определяется в первые дни после имплантации. При этом его уровень прогрессивно повышается с гестационным возрастом, удваиваясь каждые 3–4 дня в течение первых 12 недель беременности. Концентрация РАРР-А достигает максимального уровня к концу третьего триместра беременности [4].

Снижение концентрации РАРР-А при биохимическом скрининге характерно для синдромов Дауна, Эдвардса, Патау, Корнелии де Ланге, выкидыша, аномальной функции плаценты, преждевременных родов, маловесности к гестационному сроку, ЗРП, преэклампсии [2].

β-ХГЧ — гликопротеин, продуцируемый хорионом [2]. β-ХГЧ связывается с рецепторами лютеинизирующего гормона, обуславливая биологический эффект: он оказывает воздействие на синтез прогестерона, имплантацию эмбриона, дифференцировку цитотрофобласта, рост матки, ангиогенез, развитие органов плода, обладает иммуносупрессивными свойствами [5].

Повышение β-ХГЧ в сыворотке крови выше верхней границы нормы при биохимическом скрининге характерно для таких состояний, как сахарный диабет или неправильно установленный срок беременности, трисомия 21, резус-конфликт, многоплодие, преэклампсия, трофобластическая болезнь. Снижение β-ХГЧ характерно для трисомий по 13 и 18 хромосомам у плода, эктопической беременности, угрозы прерывания беременности, неразвивающейся беременности, ЗРП [2].

Н. А. Черепанова с коллегами отметили, что снижение концентрации РАРР-А и повышение или снижение свободной β-ХГЧ в крови женщины в 10–14 недель беременности с вероятностью 63–72 % сигнализируют о наличии хромосомной патологии у плода [6].

Крайне низкое содержание маркерных сывороточных белков РАРР-А и β-ХГЧ отмечается при внематочной беременности [7].

Т. А. Заманская и соавторы установили, что физиологическому течению беременности свойственны однонаправленные изменения данных материнских сывороточных маркеров: низким концентрациям РАРР-А соответствуют низкие уровни β-ХГЧ, высокие уровни РАРР-А сопровождаются повышением содержания β-ХГЧ. Разнонаправленные изменения РАРР-А и β-ХГЧ позволяют прогнозировать осложненное течение беременности [8].

Отмечено, что отклонения от средних величин (медиан) маркерных сывороточных белков, при неизменном кариотипе у плода, в значительном проценте случаев ассоциированы с различными акушерскими осложнениями или с нарушениями развития, не связанными с хромосомными аномалиями [9].

Ю. А. Николаева с коллегами привели данные о том, что повышенный уровень РАРР-А достоверно чаще встречался у женщин с наличием патологии сердечно-сосудистой системы, чем в норме, а также у женщин, имевших скрытые инфекции [9].

Наиболее неблагоприятным является сочетание сниженного PAPP-A и повышенного уровня β -ХГЧ. Именно при таком сочетании маркерных сывороточных белков в первом триместре, когда проводится стандартный комбинированный скрининг для выявления женщин групп высокого риска по хромосомной патологии у плода, вероятность последующей ЗРП особенно велика [9].

В проведенном исследовании А. Н. Маркеловой и соавторов у всех пациенток с повышенным содержанием β -ХГЧ, по данным доплерометрии в сроки 28–32 недели беременности, были выявлены нарушения кровотока в системе мать–плацента–плод [2]. В свою очередь, стойкие нарушения маточно-плацентарного кровообращения негативно сказываются на росте и развитии плода и в итоге приводят к задержке его развития.

А. Н. Маркелова и соавторы установили, что у пациенток, имевших снижение концентрации PAPP-A в первом триместре, риск развития ЗРП увеличивается в 2,2 раза по сравнению с популяционным [2]. Исследование Salvig J. D. и коллег подтверждает, что значения PAPP-A ниже 0,30 МоМ связаны с почти в два раза большим риском снижения скорости роста плода ниже 10-го перцентиля, чем более высокие значения PAPP-A. Также авторы опубликовали данные о том, что более низкие уровни PAPP-A связаны не только с низкой массой тела при рождении в доношенный срок, но и с медленным ростом плода до 20-й недели гестации [10].

Интересные выводы были сделаны после анализа данных Bagret и соавторов. Риск рождения ребенка с низкой массой тела при рождении возрастал в 4,1 раза при значениях МоМ PAPP-A $< 0,3$, риск преждевременных родов — в 2,9 раза, риск прерывания беременности — в 5 раз [11]. Петерсон с коллегами в 2008 году опубликовали результаты своего исследования, демонстрирующие положительную корреляцию между значениями PAPP-A и массой тела при рождении. Значения PAPP-A < 10 -го, 5-го и 1-го перцентилей повышали вероятность рождения ребенка с низкой массой тела в 2,0, 2,4 и 9,3 раза соответственно, в то время как значения PAPP-A > 90 -го перцентиля увеличивали вероятность рождения ребенка с массой тела при рождении $> 4\ 500$ г в 2,9 раза [12]. Данные Fox N. S. и коллег подтверждают, что высокие значения PAPP-A ($\geq 3,0$ МоМ) связаны со скоростью роста плода выше 90-го перцентиля [13].

Наибольшее значение имеет сочетание снижения PAPP-A с патологическими показателями доплерометрии в маточных артериях в сроки 11⁺⁰–13⁺⁶ недель беременности, что повышает диагно-

стическую значимость прогнозирования развития преэклампсии и ЗРП в 3–4 раза [6].

Lin и коллеги показали, что уровни PAPP-A повышаются при преэклампсии, а более поздние исследования установили, что изменения были наиболее заметными при тяжелых стадиях преэклампсии, а повышение PAPP-A предшествовало появлению гипертензии и альбуминурии [14].

Подтверждено, что сывороточные уровни PAPP-A у матерей с сахарным диабетом ниже в первом триместре, что необходимо учитывать при интерпретации результатов биохимического пренатального скрининга [15].

Доказано, что курение отрицательно влияет на внутриутробный рост плода во время беременности и способствует низкой массе тела при рождении, а PAPP-A в первом триместре беременности у курящих женщин ниже, чем у некурящих [16, 17]. Данный аспект необходимо учитывать при оценке полученных данных скрининга первого триместра. Однако, по мнению других авторов, существует небольшая статистически значимая связь между курением и скоростью роста плода [10].

ВЫВОД

Таким образом, в соответствии с проанализированным материалом, мы делаем вывод, что изменение концентрации маркерных сывороточных белков может иметь прогностическую ценность для раннего выявления плодов с задержкой развития и низкой массой тела при рождении. Клиническая польза изменения концентраций биохимических маркеров у хромосомно и морфологически нормальных плодов требует дальнейших исследований. В будущем дополнительные данные о роли PAPP-A и β -ХГЧ помогут улучшить понимание функции данных белков в первые недели беременности и усовершенствовать программы перинатальной помощи беременным женщинам.

Конфликт интересов/ Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Цибизова В.И. и др. Пренатальный скрининг первого триместра при многоплодной беременности. Часть I: сравнительный анализ сывороточных белков PAPP-A и β -ХГЧ при беременности, наступившей спонтанно или в результате экстракорпорально-

го оплодотворения // *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2020. Т. 14. № 1. С. 25–33.

2. Маркелова А.Н., Мурадян М.М., Павленко К.И. Оценка возможности использования показателей биохимического скрининга с целью диагностики развития осложнений беременности // VII Международная научная конференция «Актуальные проблемы медицинской науки и образования (АПМНО-2019)»: сборник статей. Пенза: Изд-во ПГУ. 2019. С. 309–13.

3. Рябова Е.С. Уровень PAPP-A в I триместре и исход беременности у первородящих / Е. С. Рябова, Л. М. Бадалова // *Вестник новых медицинских технологий*. 2017. Т. 24, № 4. С. 131–136.

4. Медведев М.В. Обмен опытом. Прогноз и предупреждение преэклампсии и замедления роста плода в 11–14 недель беременности: анализ 1001 наблюдения / М. В. Медведев, Н. А. Алтынник, П. В. Князев // *Пrenатальная диагностика*. 2018. Т. 17, № 3. С. 261–266.

5. Laurence A. hCG, the wonder of today's science // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012. Vol. 10. e24.

6. Новые возможности прогнозирования задержки развития плода у женщин / Н. А. Черепанова, Р. С. Замалева, Л. И. Мальцева и др. // *Практическая медицина. Акушерство и гинекология*. 2016. № 1 (93). С. 63–67.

7. Тиллаева Ш.З. Биохимические методы пренатальной скрининг-диагностики / Ш. З. Тиллаева, Д. Боймуродова // *Мировая наука*. 2019. № 11(32). С. 319–321.

8. Заманская Т.А., Евсеева З.П., Евсеев А.В. Биохимический скрининг в I триместре при прогнозировании осложнений беременности // *Российский вестник акушера-гинеколога*. М., 2009. № 3. С. 14–18.

9. Николаева Ю.А., Кащеева Т.К., Баранов В.С. Значение маркерных сывороточных белков для прогноза патологии течения беременности и состояния новорожденного // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012. Т. 61. № 3. С. 94–103.

10. Salvig JD, et al. Low PAPP-A in the first trimester is associated with reduced fetal growth rate prior to gestational week 20 // *Prenatal diagnosis*. 2010. Vol. 30. № 6. P. 503–508.

11. Barrett SL, Bower C, Hadlow NC. Use of the combined first-trimester screen result and low PAPP-A to predict risk of adverse fetal outcomes. *Prenatal Diagnosis*. 2008; 28(1): 28–35.

12. Diagnostic validity of a marker model of first trimester in pregnancy in prediction of birth weight / S. Vujovic, A. Šćepanovic, M. Terzic, M. Djurovic. 2022. Vol. 79, No. 2. P. 107–114.

13. Fox NS, Shalom D, Chasen ST. Second-trimester fetal growth as a predictor of poor obstetric and

neonatal outcome in patients with low first-trimester serum pregnancy-associated plasma protein-A and a euploid fetus. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2009; 33(1): 34–38.

14. Lin T-M, Halbert SP, Kiefer D, et al. Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1974; 118(2): 223–236. (Chard T, et al. Other Placental Proteins // *Placental Function Tests*. 1982. С. 70–82).

15. Fialova L, Malbohan IM. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A): theoretical and clinical aspects // *Bratislavske lekarske listy*. 2002. Vol. 103. № 6. P. 194–205.

16. Pakniat H. Relationship between low PAPP-A levels and preterm delivery / H. Pakniat, K. Elmizadeh, N. Senobari. 2019. Vol. 29, No. 175. P. 57–64.

17. Влияние курения табака на течение беременности и перинатальные исходы: анализ результатов регистра беременных БЕРЕГ / Р. И. Стрюк, Э. Э. Локшина, О. В. Крикунова и др. // *Лечебное дело*. 2022. № 2. С. 79–84. DOI 10.24412/2071-5315-2022-12810.

Информация об авторах:

Кучукова Ольга Игоревна, врач ультразвуковой диагностики ГБУЗ «Городская поликлиника № 63»; младший научный сотрудник НИЛ оперативной гинекологии Института перинатологии и педиатрии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Цибизова Валентина Ивановна, врач отделения функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Первунина Татьяна Михайловна, к.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Kuchukova Olga I., Ultrasonologist, MD, City Polyclinic 63; Eldest scientific worker of Scientific Laboratory, Almazov National Medical Research Centre; Tsibizova Valentina I., Doctor, Departments of Functional and Ultrasound Diagnostics, Almazov National Medical Research Centre;

Pervunina Tatiana M., PhD, Director of the Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre.