

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН В НОРМЕ И ПРИ ХРОМОСОМНОЙ ПАТОЛОГИИ ПЛОДА

О. И. Рытенкова*, А. Н. Волков***

*Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия

**Кемеровский государственный медицинский университет, г. Кемерово, Россия

Аннотация

В рамках пренатального скрининга I триместра беременности проведен анализ биохимических показателей крови у 1214 женщин. Уровень сывороточных маркеров β -ХГЧ и РАРР-А у беременных является чувствительными индикаторами хромосомной патологии плода. При трисомии по 21-й хромосоме часто наблюдается повышение содержания β -ХГЧ и снижение уровня РАРР-А в крови пациентки. При трисомии плода по хромосоме 18 оба показателя демонстрируют тенденцию к существенному снижению относительно нормы. Следует учитывать, что как при эуплоидии плода, так и при хромосомных аномалиях могут устанавливаться атипичные значения индикаторов, что требует привлечения к анализу дополнительных маркеров. В любом случае биохимический анализ лишь позволяет установить вероятность наличия патологии плода и отнести беременность к группе риска. Окончательное заключения о наличии или отсутствии хромосомной патологии может дать только цитогенетический анализ плодного материала.

Ключевые слова: пренатальный скрининг, β -ХГЧ, РАРР-А, трисомия, цитогенетический анализ

Снижение частоты врожденной и наследственной патологии у человека является одной из приоритетных задач современной медицины. Профилактика таких заболеваний возможна на различных этапах онтогенеза – от преконцепционного до постнатального. Многолетняя практика деятельности здравоохранения показывает, что для большинства неизлечимых и инвалидизирующих наследственных заболеваний единственно эффективной может быть профилактика на пренатальном этапе, основанная на выявлении и ранней элиминации плодов с тяжелыми генетическими дефектами. В России, как и в большинстве развитых стран мира, на протяжении почти полувека выполняются государственные программы пренатального генетического скрининга наследственных и врожденных заболеваний. Они основаны на выявлении маркеров повышенного риска наличия генетических аномалий путем проведения биохимического исследования крови матери и ультразвукового исследования плода. Женщинам, оказавшимся в группе повышенного риска показана инвазивная генетическая диагностика, основанная на цитогенетическом исследовании плодного материала [1, 2].

Из биохимических маркеров патологии плода наилучшим образом себя зарекомендовали хорионический гонадотропин человека, β -субъединица (β -ХГЧ) и ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы (РАРР-А), которые обнаруживаются в крови беременной женщины. Исследование концентрации данных веществ в материнской крови в период 11-14 недель беременности позволяет косвенным образом оценить состояние здоровья плода, в том числе в его генетическом аспекте [3]. Несмотря на многолетнюю практику изучения β -ХГЧ и РАРР-А у беременных, до сих пор остаются не вполне ясными причины как ложноотрицательных, так и ложноположительных результатов тестов, основанных на биохимическом исследовании. Для решения этих и других вопросов требуется всестороннее изучение закономерностей распределения показателей в норме и при патологии плода. Целью данного исследования стало сопоставление некоторых статистических

характеристик, описывающих уровень β -ХГЧ и РАРР-А в крови женщин, беременных плодом без хромосомных аномалий и при наличии у плода трисомии по 21 или 18 хромосомам.

В исследование включены 1214 женщин, проходивших обследования в рамках пренатального скрининга 1 триместра беременности на базе медико-генетической лаборатории ГАУЗ КОКБ в период 2013-2022 гг. Группа сравнения (далее – группа 1) включала 1000 случайно отобранных из базы данных женщин, беременных плодом без хромосомных аномалий. Группа 2 была сформирована из всех женщин с пренатально или постнатально установленной трисомией по хромосоме 21 у плода или новорожденного. Наконец, группа 3 охватывала женщин, имеющих на период обследования плод с трисомией по хромосоме 18 или родивших ребенка с этой аномалией.

Возраст обследованных находился в пределах 18,4 – 45,9 лет (таб. 1). Срок беременности обследованных варьировал от 73 до 99 дней. Срок беременности устанавливался врачами УЗ-диагностики на основании измерения величины копчико-теменного размера плода. Всем женщинам проводилось биохимическое исследование сыворотки крови для установления концентрации маркеров беременности β -ХГЧ и РАРР-А. Инструментальные исследования выполнялись на автоматическом флуориметрическом анализаторе AutoDELTA согласно протоколам разработчиков биохимических тест-систем. Концентрация биохимических маркеров крови выражалась в международных единицах на литр (МЕ/л).

В ходе цитогенетического исследования готовили препараты ворсин хориона, клеток амниотической жидкости или лимфоцитов пуповинной крови (при кариотипировании плода) или препараты периферической крови (в случае постнатального кариотипирования). Распознавание и отбор метафазных пластин выполнялось с использованием автоматического аппаратно-программного комплекса Axio Imager/Metafer, а кариотипирование – с помощью исследовательских микроскопов Axio Scope и графического программного обеспечения Ikaros. Для статистического анализа и графического представления данных использовали программные приложения STATISTICA v.7. и Excel. При описании групп обследованных рассчитывались выборочные показатели. Сравнение групп проводилось с использованием непараметрических методов на основе расчета критерия χ^2 после предварительной группировки данных. Отличия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Таблица 1

Характеристика групп обследованных

	Группа 1 (n=1000)	Группа 2 (n=170)	Группа 3 (n=44)
Возраст, лет			
минимальный	19,9	18,4	21,0
максимальный	45,5	44,4	45,9
средний \pm стандартная ошибка	31,7 \pm 0,13	34,1 \pm 0,49	34,7 \pm 0,85
Срок беременности, дней			
минимальный	77	73	76
максимальный	99	99	98
средний \pm стандартная ошибка	89,4 \pm 0,14	89,0 \pm 0,38	85,8 \pm 0,64

Концентрация хорионического гонадотропина- β в сыворотке крови женщин, беременных нормальным плодом, находилась в пределах 0,28-262 МЕ/л (таб. 2). Такой широкий диапазон варьирования показателя определяется многочисленными физиологическими факторами и патологическими причинами, иногда сопутствующими беременности [4]. При этом распределение индивидуальных значений отличалось от

нормального. Более 75% обследованных имели концентрацию маркера в пределах 20-80 МЕ/л. У 11,4% обследованных значение показателя было менее 20 МЕ/л. Доля лиц с превышающим 80 МЕ/л уровнем β -ХГЧ составила 12,9%. В такой ситуации среднее значение концентрации вещества не является показательной характеристикой для выборки в целом, вместо нее обычно используют величину медианы, которая в данной выборке составила 39,3 МЕ/л. Это значение следует принять за эталон для оценивания степени отклонения показателя от нормы и установления риска патологии беременности в каждом случае.

Таблица 2

Биохимические показатели сыворотки крови в группах обследованных

	Группа 1	Группа 2	Группа 3
концентрация β -ХГЧ, МЕ/л			
минимальная	0,28	16,7	1,8
максимальная	262	360,4	95
средняя \pm стандартная ошибка	47,8 \pm 0,99	94,5 \pm 4,39	14,9 \pm 2,35
медиана	39,3	76,5	10,7
концентрация PAPP-A, МЕ/л			
минимальная	0,26	0,19	0,12
максимальная	14,8	10,2	4,2
средняя \pm стандартная ошибка	3,1 \pm 0,07	1,8 \pm 0,13	0,7 \pm 0,11
медиана	2,61	1,27	0,49

Как установлено, у женщин из группы 2 распределение концентрации β -ХГЧ в образцах сыворотки крови в целом смещено в сторону повышения. При этом 47% образцов имели величину маркера более 80 МЕ/л и лишь 1,18% менее 20 МЕ/л. Медиальное значение концентрации вещества в данной группе составило 76,5 МЕ/л, что почти вдвое превышает нормальную величину. Противоположная тенденция наблюдалась в группе 3. Снижение концентрации β -ХГЧ до 20 МЕ/л и менее наблюдалось в 81,8% образцов крови. Медиана составила 10,7 МЕ/л. Очевидно, наличие хромосомной аномалии является существенным фактором, влияющим на концентрацию β -ХГЧ в сыворотке крови беременной. Трисомия по хромосоме 21 обычно приводит к повышению концентрации вещества, а при наличии плода с трисомией-18 наблюдается стойкое снижение показателя. Учитывая полученные данные, маркер можно признать информативным при установлении риска хромосомной аномалии плода. При этом в каждом отдельном случае рекомендуется рассчитывать величину МоМ (multiples of median), которая характеризует степень превышения (или снижения) индивидуального уровня β -ХГЧ по отношению к нормальной медиане.

На следующем этапе исследования были рассчитаны значения МоМ концентрации β -ХГЧ (далее – МоМ β -ХГЧ) для всех обследованных (рис. 1). Поскольку группа 1 являлась эталоном при расчете нормальной медианы, большинство обследованных (76,3%) имели значение МоМ в пределах 0,5-2. При этом настороженность могут вызвать очень высокие значения показателя у некоторых беременных. В данной выборке максимальное значение МоМ β -ХГЧ составило 6,74, что дает повод для внесения данную женщину в группу риска по хромосомной патологии плода. В дальнейшем таким пациенткам показана инвазивная пренатальная диагностика с цитогенетическим исследованием плодного материала. Только в этом случае удастся установить, связано ли повышение концентрации сывороточного маркера с хромосомной аномалией или вызвано иными причинами.

Распределение сгруппированных значений МоМ β -ХГЧ при хромосомной патологии плода достоверно отличалось от распределения в контрольной группе ($p < 0,05$ для групп 2 и 3 по сравнению с группой 1). Анализ распределения МоМ β -ХГЧ у женщин, несущих плод с трисомией по 21-й хромосоме показал, что значительное количество обследованных (41,2%) демонстрировали невысокое значение показателя, в пределах 1-2. Такие значения могут привести к ложному заключению о благополучии протекающей беременности и при отсутствии анализа других маркеров хромосомной патологии и последующего цитогенетического исследования привести к рождению ребенка с трисомией. Тем не менее, 47,6% обследованных из группы 2 имели значение МоМ более 2, тогда как в контрольной группе доля таких женщин составила лишь 13,1%.

Более чувствительным данный маркер оказался при выявлении трисомии по 18-й хромосоме у плода. У 95,5% обследованных из группы 3 установлены значения МоМ β -ХГЧ менее 1 с очень высокой долей образцов со снижением МоМ менее 0,5. Как и в предыдущем случае небольшая часть обследованных с аномальным плодом имела нормальное значение МоМ, что указывает на необходимость использования дополнительных маркеров патологии беременности при анализе индивидуальной ситуации.

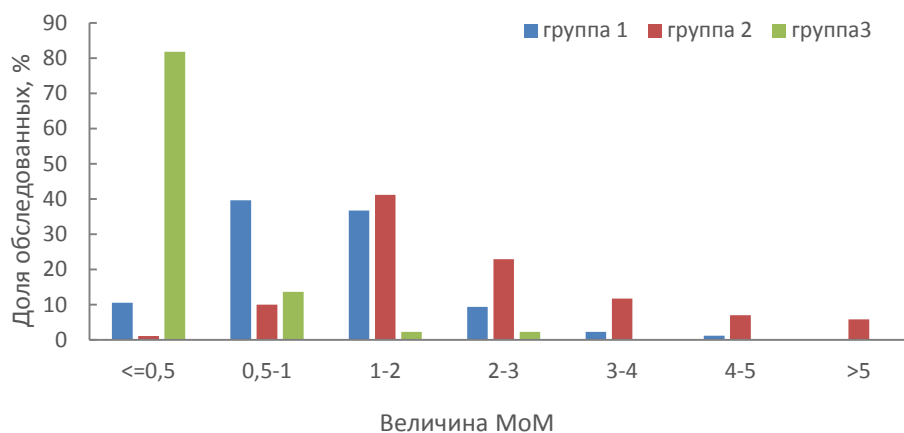


Рисунок 1. Величина МоМ концентрации β -ХГЧ у беременных из обследованных групп

Концентрация протеина, ассоциированного с беременностью, у женщин группы 1 находилась в пределах 0,26 – 14,8 МЕ/л (таб. 2). Как и в случае с β -ХГЧ распределение отличалось от нормального, что обосновывает сложившуюся практику использования медианы как выборочной характеристики показателя. Медиана показателя в контрольной группе составила 2,61 МЕ/л. Ожидается, почти половина обследованных имели концентрацию РАРР-А в диапазоне 1-3 МЕ/л включительно. Менее 10% образцов характеризовались сниженным (менее 1 МЕ/л) значением показателя. С другой стороны, медиана концентрации РАРР-А в обеих группах с патологией плода заметно снижалась, в группе 2 ее значение составило 1,27, а в группе 3 – 0,49. Очевидно, рассмотренные трисомии у плода приводят к существенному снижению выработки белка относительно нормы. Так, сниженное менее 1 МЕ/л значение РАРР-А наблюдалось у 41,2% беременных при трисомии-21 и у 79,5%(!) беременных при трисомии-18.

Распределение сгруппированных значений МоМ концентрации РАРР-А (далее – МоМ РАРР-А) при хромосомной патологии плода достоверно отличалось от распределения в контрольной группе ($p < 0,05$ для групп 2 и 3 по сравнению с группой 1). Анализ распределения значения МоМ РАРР-А показал, что при беременности нормальным плодом более 70% обследованных женщин демонстрируют величину индекса в пределах 0,5-2 (рис.

2). Обращает на себя внимание значительная доля образцов с величиной МоМ менее 0,5 (16,6%). Напротив, лишь 11,7% обследованных из группы 1 имели повышенное более 2 значение МоМ PAPP-A. По имеющимся к настоящему времени данным сниженное содержание PAPP-A в сыворотке крови ассоциировано у некоторых пациенток с отклонениями протекания беременности вплоть до угрозы прерывания вследствие различных причин [4, 5]. Можно заключить, что в силу естественных особенностей синтеза и распределения в тканях PAPP-A при беременности эуплоидным плодом в большинстве случаев можно ожидать нормальное или пониженное значение индекса МоМ.

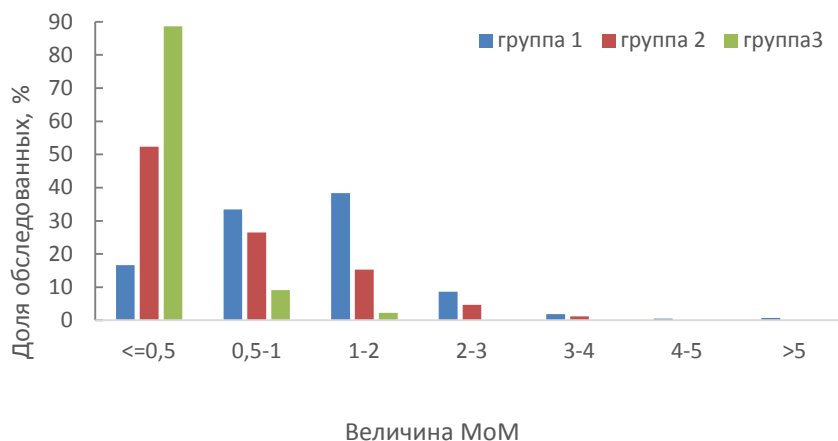


Рисунок 2. Величина МоМ концентрации PAPP-A у беременных из обследованных групп

Указанная тенденция многократно усиливается при наличии хромосомной патологии плода. Особенно показательно увеличение доли образцов со сниженным менее 0,5 уровнем МоМ PAPP-A. Так, при наличии у плода трисомии-21 в эту категорию попадает 52,4% образцов, а при трисомии-18 – 88,6%(!). При этом в обеих группах с патологией плода выявлялись образцы с нормальным значением МоМ. Доля образцов с величиной МоМ от 0,5 до 2 в группе 2 составила 41,8%, а в группе 3 – 11,4%. Этот факт указывает на необходимость комплексного подхода при анализе генетического статуса плода. Использование единичных индикаторов может привести как к ложноположительному, так и ложноотрицательному заключению при установлении риска наличия у него хромосомной трисомии.

На основании проведенного анализа можно заключить, что биохимические показатели крови β -ХГЧ и PAPP-A у беременных являются чувствительными индикаторами хромосомной патологии плода. При трисомии по 21-й хромосоме часто наблюдается повышение содержания β -ХГЧ и снижение уровня PAPP-A в крови пациентки. При трисомии плода по хромосоме 18 оба показателя демонстрируют тенденцию к существенному снижению относительно нормы. При этом следует учитывать, что как при эуплоидии плода, так и при хромосомных аномалиях могут устанавливаться атипичные значения индикаторов, что требует привлечения к анализу дополнительных маркеров. В любом случае биохимический анализ лишь позволяет установить вероятность наличия патологии плода и отнести беременность к группе риска. Окончательное заключения о наличии или отсутствии хромосомной патологии может дать только цитогенетический анализ плодного материала.

Список литературы

1. Филиппов О.С., Андреева Е.Н., Голошубов П.А., Калашникова Е.А., Одегова Н.О., Жученко Л.А. Современный пренатальный скрининг на врожденные пороки развития и хромосомные аномалии в Российской Федерации. Результаты Аудита-2017 // Медицинская генетика. 2017. Т.16, №11. С. 7-10.

2. Nicolaides K. H. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks // *Prenat Diagn.* 2011. Vol. 31. P. 7–15. <https://doi.org/10.1002/pd.2637>
3. Wright D., Syngelaki A., Bradbury I., Akolekar R., Nicolaides K.H. First-trimester screening for trisomies 21, 18 and 13 by ultrasound and biochemical testing // *Fetal Diagnosis and Therapy.* Vol. 35, No 2. pp. 118–126. doi:10.1159/000357430
4. Donovan B.M., Nidey N.L., Jasper E.A., Robinson J.G., Bao W., Saftlas A.F First trimester prenatal screening biomarkers and gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis // *PLoS ONE.* 2018. Vol. 13, No 7. e0201319. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201319>
5. Luewan S, Teja-intr M, Sirichotiyakul S, Tongsong T Low maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A as a risk factor of preeclampsia // *Singapore Med J.* 2018. Vol. 59, No 1. pp. 55–59. doi: 10.11622/smedj.2017034

BIOCHEMICAL PARAMETERS OF BLOOD IN PREGNANT WOMEN NORMALLY AND WITH CHROMOSOMAL PATHOLOGY OF THE FETUS

O. I. Rytenkova*, A. N. Volkov***

*Kuzbass Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia

**Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Abstract

As part of the prenatal screening of the first trimester of pregnancy, biochemical parameters of blood were analyzed in 1214 women. The level of serum markers β -hCG and PAPP-A in pregnant women are sensitive indicators of chromosomal pathology of the fetus. With trisomy on the 21st chromosome, an increase in the content of β -hCG and a decrease in the level of PAPP-A are often observed in the patient's blood. With fetal trisomy on chromosome 18, both indicators show a tendency to a significant decrease relative to the norm. It should be taken in account that both with fetal euploidy and with chromosomal abnormalities, atypical values of indicators can be established, which requires the involvement of additional markers in the analysis. In any case, biochemical analysis allows only to establish the likelihood of the presence of pathology of the fetus and attribute pregnancy to the risk group. The final conclusion about the presence or absence of chromosomal pathology can only be given by a cytogenetic analysis of the fetal material.

Keywords: prenatal screening, β -hCG, PAPP-A, trisomy, cytogenetic analysis

References

1. Filippov O.S., Andreeva E.N., Goloshubov P.A., Kalashnikova E.A., Odegova N.O., Zhuchenko L.A. Modern prenatal screening for congenital malformations and chromosomal abnormalities in the Russian Federation. Results of the Audit-2017 // *Medical Genetics.* 2017. Vol. 16, No 11. pp. 7-10.
2. Nicolaides K. H. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks // *Prenat Diagn.* 2011. Vol. 31. P. 7–15. <https://doi.org/10.1002/pd.2637>
3. Wright D., Syngelaki A., Bradbury I., Akolekar R., Nicolaides K.H. First-trimester screening for trisomies 21, 18 and 13 by ultrasound and biochemical testing // *Fetal Diagnosis and Therapy.* Vol. 35, No 2. pp. 118–126. doi:10.1159/000357430
4. Donovan B.M., Nidey N.L., Jasper E.A., Robinson J.G., Bao W., Saftlas A.F First trimester prenatal screening biomarkers and gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis // *PLoS ONE.* 2018. Vol. 13, No 7. e0201319. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201319>
5. Luewan S, Teja-intr M, Sirichotiyakul S, Tongsong T Low maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A as a risk factor of preeclampsia // *Singapore Med J.* 2018. Vol. 59, No 1. pp. 55–59. doi: 10.11622/smedj.2017034