



# КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ I ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ ДЛЯ РАЗВИТИЯ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ШЕЙКИ МАТКИ

Ю.Д. Каплан, Т.Н. Захаренкова

Гомельский государственный медицинский университет, Республика Беларусь

## Резюме

У статті наведені результати дослідження сироваткових концентрацій  $\beta$ -ХГЛ, РАРР-А, РЛГФ в рамках біохімічного скринінгу першого триместру у вагітних залежно від розвитку неспроможності шийки матки. Встановлено прогностичний рівень вільної фракції  $\beta$ -ХГЛ на терміни 11-11,6 тижнів для пацієнок із неспроможністю шийки матки.

## Ключові слова

Вагітність, істміко-цервікальна недостатність,  $\beta$ -ХГЛ, РАРР-А, РЛГФ.

Во время беременности в крови женщины начинает циркулировать огромное количество новых белков, имеющих как материнское, так и плодовое происхождение. Анализ некоторых из них нашел повсеместное применение и используется для пренатальной диагностики плода, в частности для выявления хромосомных аномалий. Наиболее значимыми в I триместре беременности признаны  $\beta$ -ХГЧ и РАРР-А, так называемые биохимические маркеры [1-8].

Для интерпретации результатов определения  $\beta$ -ХГЧ и РАРР-А используются не только абсолютные значения. Более приемлемым является представление данных в условных единицах (МоМ — multiples of median) — относительная величина, отражающая соотношение абсолют-

ной концентрации маркера в крови пациента к медиане (норме) для данного срока беременности. Чем ближе показатель МоМ к единице, тем ближе значение к среднему по популяции. В отличие от абсолютных показателей, концентрации, представленные в МоМ, можно сравнивать независимо от срока исследования и лаборатории. Референтными значениями для медиан в плане развития хромосомной патологии плода являются показатели от 0,5 до 2,0 МоМ [3].

Существуют ситуации, когда биохимический скрининг выявляет отклонения концентрации сывороточных маркеров от нормальных величин, не связанные с хромосомной патологией плода. Таким образом, РАРР и  $\beta$ -ХГЧ не являются строго специфичными маркерами и могут изменяться при патологическом течении бере-

менности, наличии экстрагенитальных заболеваний у матери [8-10].

**Хорионический гонадотропин (ХГЧ)** является гликопротеином с молекулярной массой около 46кДа, синтезируется в течение всей беременности синцитиотрофобластом после имплантации эмбриона. ХГЧ состоит из двух субъединиц — альфа ( $\alpha$ ) и бета ( $\beta$ ). Альфа-субъединица идентична альфа-субъединице гормонов гипофиза тиреотропному, фолликулостимулирующему и лютеинизирующему. Бета-субъединица ( $\beta$ -ХГЧ) уникальна и является специфическим гормоном беременности [10].

В первом триместре беременности функция  $\beta$ -ХГЧ подобна работе лютеинизирующего гормона гипофиза и заключается в обеспечении и поддержании синтеза желтым телом прогестерона и эстрогенов, до тех пор, пока хорион, а в дальнейшем плацента не приобретет способность самостоятельно поддерживать необходимый гормональный фон. В последующем  $\beta$ -ХГЧ индуцирует стероидогенез в плаценте и синтез отдельных неферментативных белковых фракций [8, 10]. По данным ряда авторов,  $\beta$ -ХГЧ играет защитную роль в предотвращении отторжения эмбриона [2]. Доказано, что уровень ХГЧ на ранних этапах развития плода может служить прогностическим критерием дальнейшего течения беременности. Снижение концентрации  $\beta$ -ХГЧ отмечается у женщин с эктопической беременностью, при угрозе прерывания беременности, наличии первичной плацентарной недостаточности, синдроме задержки внутриутробного развития плода. Повышение концентрации  $\beta$ -ХГЧ встречается у женщин с сахарным диабетом, ранним токсикозом, при персистенции желтого тела, многоплодной беременности [3-5].

Также выявлено, что под действием фермента нейтрофильной эластазы происходит диссоциация молекул ХГЧ на субъединицы, поэтому при увеличении эластазной активности нейтрофилов уровень  $\beta$ -ХГЧ повышается, что можно рассматривать как признак внутриматочного инфицирования, хориоамнионита, плацентита [8].

**Ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы (РААР-А)** — гликопротеин, относится к цинксодержащим ферментам (металлопротеиназам). С начала беременности он в больших количествах вырабатывается синцитиотрофобластом и децидуальной оболочкой и обнаруживается в материнском кровотоке в виде высокомолекулярной белковой фракции. С увеличением срока беременности концентрация РААР-А в норме постоянно повышается [10, 11].

Во время гестации РААР-А отщепляет от инсулиноподобного фактора роста белковые фрагменты, в результате повышается его биодоступность и обеспечивается полноценный рост и развитие плаценты. Кроме этого, РААР-А способен снижать пролиферативную активность лимфоцитов, что в комплексе с другими белками-иммуносупрессорами (ХГЧ, АФП и др.) обеспечивает подавление иммунологической реактивности материнского организма по отношению к развивающемуся плоду [12]. Уровень РААР-А отражает состояние фетоплацентарного комплекса, его концентрация изменяется при различных патологических процессах. Повышение сывороточной концентрации РААР-А зависит от массы плацентарных клеток. Существенное уменьшение может свидетельствовать о возможных осложнениях беременности, таких как спонтанные аборт, преждевременные роды, эктопическая беременность, задержка внутриутробного развития плода, гипоксия плода, анэмбриония, неразвивающаяся беременность, преэклампсия. Уровень РААР-А более 2 МоМ отображает компенсаторную реакцию хориона при формирующейся плацентарной недостаточности [9, 13-15].

**Плацентарный фактор роста (PLGF)** — гликопротеин, относится к семейству васкулоэндотелиальных факторов роста (VEGF), синтезируется плацентой и обеспечивает ангиогенез у растущего плода. PLGF способствует росту новых сосудов плаценты после травм, ишемических повреждений, при интенсивных физических нагрузках, обеспечивает развитие коллатерального кровоснабжения. Концентрация его при физиологически протекающей беременности увеличивается в 4 раза к концу второго триместра [9].

Доказано, что уровень PLGF достоверно снижается в первом триместре совместно со снижением уровня РААР-А. Повышенные уровни PLGF могут быть обнаружены у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также при различных патологических состояниях, включая заживление ран и образование опухолей.

**Цель** — сопоставить результаты уровня биохимических маркеров беременности ( $\beta$ -ХГЧ, РААР-А и PLGF) с клиническим течением беременности. Определить возможность прогнозирования несостоятельности шейки матки на основе показателей биохимического скрининга I триместра.

## Материалы и методы

Проведен анализ течения беременности у 78 женщин, стоящих на учете в женских кон-



сультациях г. Гомеля и прошедших «Комплексный тест» в I триместре (с 11-й по 13,6-ю недели) в медико-генетическом центре с консультацией брак и семья г. Гомеля. У всех женщин по результатам скрининга первого и второго триместра исключена хромосомная патология плода. В исследование не включались женщины с многоплодной беременностью, были исключены женщины, родившие детей с хромосомной патологией.

Основную группу составили 38 женщин, у которых была диагностирована истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) и проведена коррекция ее хирургическим (шов), консервативным (пессарий) или комбинированным методом. Контрольную группу составили 40 женщин с состоятельной шейкой матки, беременность у которых завершилась срочными родами.

Статистический анализ данных проведен с использованием программы STSTISTICA 8.0. Нормальность распределения количественных показателей определяли методом Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде медианы Me, 25 и 75 перцентилей. Различия между независимыми группами вычисляли с помощью критерия Манна-Уитни (U). Пороговое значение находили методом ROC-анализа. Для наличия различий качественных признаков использовался односторонний критерий Фишера (p). Статистически значимыми считались результаты при значении  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

При биохимическом исследовании плазменных белков нами обнаружены статистически значимые различия в содержании в сыворотке крови свободной  $\beta$ -субъединицы ХГЧ. В отношении других маркеров статистически значимых различий выявлено не было. Данные представлены в табл. 1.

Учитывая тенденцию к снижению  $\beta$ -ХГЧ

**Таблица 1**

Концентрации биохимических маркеров I триместра в сыворотке крови беременных исследуемых групп

Биохимический маркер	Основная группа (n=38)	Контрольная группа (n=40)	Уровень статистической значимости
	Me (25; 75)	Me (25; 75)	
$\beta$ -ХГЧ, ng/mL	40,0 (31,0-52,9)	46,5 (36,9-68,5)	U=588; p=0,083
$\beta$ -ХГЧ, МоМ	0,9 (0,7-1,2)	1,2 (0,8-1,5)	U=564; p=0,05
PAPP-A, m/UL	2991,2 (2235,7-3728,0)	2880,6 (1557,5-4995,2)	U=713; p=0,633
PAPP-A, МоМ	1,3 (0,9-1,8)	1 (0,6-1,7)	U=627; P=0,181
PLGF, pg/mL	28,1 (22,0-34,3)	25,7 (21,4-31,3)	U=372; p=0,345

в группе женщин с несостоятельной шейкой матки (U=564; p=0,05), нами проведен анализ содержания данного маркера в разные сроки гестации: 11-11,6 недель; 12-12,6 недель и 13-13,6 недель. Данный анализ позволил верифицировать женщин, составляющих группу риска развития несостоятельности шейки матки. Результаты представлены в табл. 2.

Низкое содержание маркера  $\beta$ -ХГЧ в группе женщин с несостоятельной шейкой матки на сроке до 11,6 недели (U=12; p=0,004), возможно, обусловлено более низкой пиковой концентрацией данного гликопротеина на 7-8-й неделе беременности. С 8-й недели при физиологической беременности наблюдается постепенное снижение концентрации  $\beta$ -ХГЧ, достигающее плато к 13-15-й неделе, сохраняясь на таком уровне вплоть до конца беременности [6, 9, 10].

Таким образом, для комплексного прогнозирования несостоятельности шейки матки дополнительным критерием может являться концентрация  $\beta$ -ХГЧ, исследованная до 12 недель беременности.

Также определенный интерес представляет исследование пиковой концентрации данного гликопротеина. В более поздних сроках по концентрации  $\beta$ -ХГЧ сложно интерпретировать состояние плацентарной системы, так как смена основного источника синтеза прогестерона уже произошла и наблюдаются низкие концентрации  $\beta$ -ХГЧ как при физиологически, так и при патологически протекающей беременности.

Методом ROC-анализа установлена пороговая концентрация свободной фракции  $\beta$ -ХГЧ

**Таблица 2**

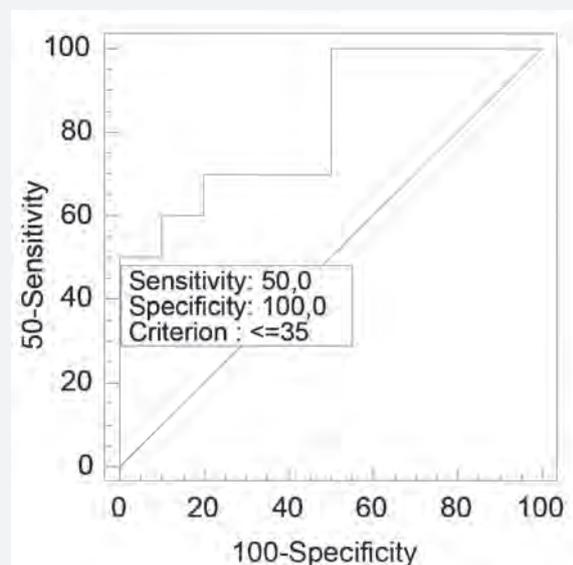
Абсолютные и относительные концентрации  $\beta$ -ХГЧ в сыворотке крови беременных в разные сроки гестации

Биохимический маркер	Основная группа (n=38) n; Me (25; 75)	Контрольная группа (n=40) n; Me (25; 75)	Уровень статистической значимости
$\beta$ -ХГЧ, ng/mL; 11-11,6 недель	10; 37,2 (31,1-49,3)*	10; 55,8 (40,9-73,4)	U=18; p=0,021
$\beta$ -ХГЧ, МоМ; 11-11,6 недель	10; 0,6 (0,6-0,9)*	10; 1,2 (0,8-1,5)	U=12; p=0,004
$\beta$ -ХГЧ, ng/mL; 12-12,6 недель	19; 46,5 (32,7-56,8)	21; 47,1 (32,8-66,5)	U=172; p=0,458
$\beta$ -ХГЧ, МоМ; 12-12,6 недель	19; 1,1 (0,7-1,4)	19; 1,18 (0,8-1,4)	U=183; p=0,653
$\beta$ -ХГЧ, ng/mL; 13-13,6 недель	8; 33,9 (27,6-50,8)	9; 40,3 (27,2-50,6)	U=34; p=0,878
$\beta$ -ХГЧ, МоМ; 13-13,6 недель	8; 1,1 (0,8-1,3)	9; 1,2 (0,8-1,5)	U=33; p=0,831

\* — различия статистически значимые при сравнении с группой контроля.

**Рисунок**

ROC-кривая прогнозирования несостоятельности шейки матки в зависимости от абсолютной концентрации свободной фракции  $\beta$ -ХГЧ в сыворотке крови беременных на сроках 11-11,6 недель



в сыворотке крови беременных с несостоятельностью шейки матки, которая составила в абсолютных значениях меньше или равно 35,0 ng/mL (Se 50%; Sp 100%; AUC=0,82; 95% CI 69,0-100,0;  $p=0,001$ ), в относительных — меньше или равно 0,74 МоМ (Se 70%; Sp 100%; AUC=0,88; 95% CI 66,2-100,0;  $p=0,0001$ ). На рисунке представлена прогностическая модель развития несостоятельности шейки матки в зависимости от уровней  $\beta$ -ХГЧ на сроках 11-11,6 недель.

Площадь под характеристической кривой статистически значимо ( $p=0,001$ ) превышает площадь под диагональю, равную 0,5. Оптимальным порогом концентрации, обеспечивающим максимум чувствительности и специфичности, является уровень  $\beta$ -ХГЧ в сыворотке крови, равный 35 ng/mL. Площадь ограниченная ROC-кривой составила 0,82, следовательно, предсказательную способность предлагаемой модели можно охарактеризовать как очень хорошую.

Снижение концентрации  $\beta$ -ХГЧ у пациенток с несостоятельностью шейки матки может быть обусловлено, с одной стороны, недостаточной функцией хориона, когда развивается первичная плацентарная недостаточность, с другой — недостаточной функцией желтого тела или снижением экспрессии рецепторов прогестерона в эндометрии.

С целью поиска клинических маркеров гормональной недостаточности проведен анализ дан-

**Таблица 3**

Потери предыдущих беременностей до 12 недель у пациенток исследуемых групп, n ( $p \pm s_p$ , %)

Признак	Основная группа (n=38)	Контрольная группа (n=40)	Уровень значимости (p)
Единичный случай потери беременности до 12 недель	9 (23,7 $\pm$ 6,9%)	4 (10,0 $\pm$ 4,7%)	0,089
Привычная потеря беременности до 12 недель	10 (26,3 $\pm$ 7,1%)*	0	0,004
Потеря беременности до 12 недель (всего случаев)	19 (50,0 $\pm$ 8,1%)*	4 (10,0 $\pm$ 4,7%)	0,001

\* — различия статистически значимые при сравнении с группой контроля.

ных акушерско-гинекологического анамнеза исследуемых пациенток, который выявил значимые различия в группах.

На учете по бесплодию в основной группе состояло 7 (18,4%) человек: 1 женщина с вторичным бесплодием и 6 — с первичным. Длительность бесплодия составила 2,5 (2,0-3,0) года. В группе контроля одна пациентка до настоящей беременности страдала бесплодием — 1 (2,5%), что было значимо меньше, чем в основной группе ( $p=0,028$ ). Проведен анализ ранних потерь предыдущих беременностей у исследуемых пациенток (табл. 3).

В анамнезе женщин с несостоятельностью шейки матки потери беременности до 12 недель, в том числе привычные, наблюдались значимо чаще, чем в группе контроля ( $p=0,001$ ,  $p=0,004$ ), что могло быть обусловлено гормональной недостаточностью, причем возникшей до наступления настоящей беременности.

**Выводы**

Для пациенток с несостоятельностью шейки матки характерны более низкие уровни свободной фракции  $\beta$ -субъединицы ХГЧ в сыворотке крови на сроке до 12 недель беременности, чем у пациенток с состоятельной шейкой матки. Относительное значение концентрации  $\beta$ -ХГЧ ниже 0,74 МоМ позволяет прогнозировать несостоятельность шейки матки с вероятностью 70%, при этом отмечена 100% специфичность данного критерия.

Наличие в анамнезе бесплодия, потерь беременности до 12 недель, в том числе привычных, может быть клиническим маркером гормональной недостаточности, функциональным фактором риска развития несостоятельности шейки матки.

Надійшла до редакції 24.05.2016 р.



## Список использованной литературы

1. Внедрение алгоритма комбинированного скрининга хромосомной патологии плода в I триместре беременности. Опыт работы за 4 года / Е.С. Некрасова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2007. — № 1. — С. 28-34.
2. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11-13 weeks / L.C. Poon [et al.] // Prenat Diagn. — 2010. — V. 30, № 3. — P. 216-23.
3. Анализ результатов массового централизованного пренатального скрининга I триместра беременности в Республике Татарстан за 2012 год / Л.Е. Терегулова [и др.] // Практическая медицина. — 2013. — Т. 2, № 1, 2. — С. 150-155.
4. Использование программ пренатального скрининга: Возможности и перспективы / Т.К. Кашеева [и др.] // Справочник заведующего КЛД. — 2008. № 10. — С. 27-34.
5. Региональные нормы уровня сывороточных маркеров крови беременных Ростовской области / Л.В. Гутникова [и др.] // Ученые записи СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. — 2011. — Т. 18, № 1. — С. 86-91.
6. Биохимический скрининг в I триместре при прогнозировании осложнений беременности / Т.А. Заманская [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2009. — № 3. — С. 14-18.
7. Shiefa S. First Trimester Maternal Serum Screening Using Biochemical Markers PAPP-A and Free  $\beta$ -hCG for Down Syndrome, Patau Syndrome and Edward Syndrome / S. Shiefa, M. Amargandh // Indian J. Clin. Biochem. — 2013. — № 28. — P. 3-12.
8. Кудряшов А.Г. Пренатальные исследования в первом триместре беременности с использованием биохимических маркеров фетоплацентарного комплекса А2-МГФ, В-ХГЧ, PAPP-A, ТБГ / А.Г. Кудряшов, Е.В. Печковский // Мать и Дитя в Кузбассе. — 2003. — Т. 14, № 3. — С. 9-14.
9. Нарушение секреции эмбрионспецифических белков в генезе фетальных потерь / К.Ю. Сагамонова [и др.] // Казанский медицинский журнал. — 2011. — Т. 92, № 1. — С. 56-59.
10. Сопоставление результатов трансвагинальной эхометрии шейки матки с уровнем биохимических маркеров при пренатальном скрининге I триместра по модулю FMF / К.В. Янакова [и др.] // Практическая медицина. — 2014. — Т. 79, № 3. — С. 168-172.
11. The efficiency of first-trimester serum analytes and maternal characteristics in predicting fetal growth disorders / K.R. Goetzinger [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2009. — V. 201, № 4. — P. 421-426.
12. Прогнозирование неблагоприятных исходов беременности на основании биохимического скрининга I триместра / И.О. Макаров [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2011. — Т. 5, № 1. — С. 18-21.
13. Хайрутдинова Н.Х. Значение биохимического скрининга в прогнозировании фетоплацентарной недостаточности / Н.Х. Хайрутдинова // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. — 2013. — № 3. — С. 37-39.
14. Тамазян Г.В. Оптимизация тактики ведения пациентов в программе экстракорпорального оплодотворения / Г.В. Тамазян // Эффективная фармакология. — 2014. — № 14. — С. 18-22.
15. Рыков А.А. Пренатальная диагностика: вопросы биохимического скрининга / А.А. Рыков, О.В. Рыкова, И.В. Сидорова // ABC Диагностика. — 2008. — Т. 54, № 8. — С. 108-110.

## Clinical significance of biochemical markers of the first trimester of pregnancy for cervical insufficiency

*Yu.D. Kaplan, T.N. Zakharenkova*

### Summary

The article presents the results of the investigation of serum concentrations of  $\beta$ -hCG, PAPP-A, the PLGF in the first trimester biochemical screening of pregnant women depending on the development of cervical insufficiency. The prognostic level of the free fraction of  $\beta$ -hCG in 11 to 11.6 gestational weeks was established for patients with cervical insufficiency.

**Keywords:** pregnancy, cervical insufficiency,  $\beta$ -hCG, PAPP-A, PLGF.