
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ БИОХИМИЧЕСКОГО СКРИНИНГА I ТРИМЕСТРА

И.О. Макаров, Е.В. Юдина, Е.И. Боровкова, Е.И. Кирпикова

Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ
Кафедра акушерства и гинекологии
ул. Трубецкая, 8-2, Москва, Россия, 119991

Были обследованы 158 женщин с одноплодной беременностью и продукцией РАРР-А и b-ХГЧ в I триместре менее 5-го перцентиля. У 15,2% была диагностирована задержка роста плода и достоверно более высокий риск развития гестоза, преждевременных родов, рождения детей с гипотрофией и низкой оценкой по шкале Апгар (менее 7-го на 1-й минуте).

Ключевые слова: задержка роста плода, ассоциированный с беременностью протеин А, бета-хорионический гонадотропин, двойной тест, гестоз, преждевременные роды, ультразвук, доплерометрическое исследование кровотока.

Целью комбинированного скрининга в I и II триместрах беременности является определение риска хромосомных aberrаций, дефекта нервной трубки, передней брюшной стенки и других ВПР плода [2; 4; 5; 11; 16].

В связи с тем что практически все маркеры, используемые при проведении биохимического скрининга, имеют плодовое происхождение, в частности, продуцируются цитотрофобластом, изменение их синтеза на этапах ранней плацентации может свидетельствовать о нарушении процессов формирования и развития плаценты и, следовательно, служить ранним маркером возможного развития таких осложнений беременности, как фетоплацентарная недостаточность (ФПН) [1; 3; 13; 17; 28; 29], гестоз, преждевременные роды [7–9; 12; 19; 22; 25; 27].

Важное прогностическое значение, по мнению многих авторов, имеет изучение уровня РАРР-А (ассоциированный с беременностью плазменный протеин А) и b-ХГЧ (бета-хорионический гонадотропин человека) [4; 6; 7; 13; 14; 20; 25]. Было установлено, что вероятность задержки роста плода повышается в 5 раз, если уровень РАРР-А в I триместре беременности составляет ниже 1-го перцентиля, и в 3 раза, если уровень свободной β -ХГЧ ниже 1-го перцентиля [26]. Преждевременные роды (ранее 34 нед.) наступают в 2,3 раза чаще у беременных, в крови которых уровень РАРР-А ниже 5-го

перцентиля, и в 3,5 раза – если содержание свободной β -ХГЧ выше 99-го перцентиля [14; 21; 23; 26; 30].

Целью проведенного исследования явилось установление связи и определение риска развития акушерских осложнений и неблагоприятных перинатальных исходов у пациенток с низким уровнем РАРР-А и β -ХГЧ по данным биохимического скрининга I триместра.

С использованием архивного материала Центра перинатальной диагностики при родильном доме № 27 (зав. проф., д.м.н. Е.В. Юдина) нами было проведено ретроспективное исследование, построенное по принципу случай-контроль, подкрепленное обратной связью.

Всего было проанализировано 316 наблюдений, которые были разделены на две группы. Критериями включения пациенток в основную группу было: высокий риск рождения ребенка с ХА по данным биохимического скрининга в 10–13 нед. беременности (уровень РАРР-А в пределах $0,37 \pm 0,3$ МоМ), одноплодная беременность, отсутствие подтвержденных хромосомных отклонений и пороков развития у плода по данным проведенной инвазивной диагностики (кариотипирование). По описанным критериям была сформирована группа наблюдения, включившая 158 случаев. Во всех наблюдениях оценивались уровни биохимических маркеров РАРР-А, β -ХГЧ, альфа-фетопротеин, свободный эстриол в I и II триместрах беременности в единицах МоМ (multiples of median), возраст матери, ее антропометрические показатели, особенности течения данной беременности, родов и перинатальные исходы.

Для установления связи между изучаемыми событиями, нами была сформирована контрольная группа из 158 наблюдений, критериями включения в которую были одноплодная беременность, нормальные показатели биохимического скрининга I триместра, отсутствие хромосомной патологии и пороков развития у плода.

Возраст пациенток основной группы был в пределах от 20 до 45 лет и составил в среднем 33 ± 6 лет. Большинство женщин основной группы находились в среднем и старшем репродуктивном возрасте (57%).

Возраст беременных контрольной группы находился в пределах от 18 до 37 лет и составил в среднем $28 \pm 2,4$ лет. Среди пациенток контрольной группы большинство находилось в среднем репродуктивном возрасте (64%).

В табл. 1 представлены данные обследования беременных основной и контрольной групп.

Большинство обследованных в обеих группах были первобеременными (48,7 и 52,5% соответственно).

Результаты исследования. Данные лабораторного обследования пациенток представлены в табл. 2.

В табл. 3 представлены особенности течения беременности и ее исходы у пациенток отобранных групп.

Таблица 1

Характеристики пациенток

Характеристики	Основная группа (n = 158)	Контрольная группа (n = 158)
Возраст	20–45 лет (33 ± 6)	18–37 лет (28 ± 2,4)
Рост (см)	166 ± 4 см	162 ± 3 см
Масса тела (кг)	66,3 ± 3,2	27,4 ± 2,2
ИМТ (кг/м ²)	23,9 ± 2,4	24 ± 1,2
Паритет беременности:		
– первобеременные	77 (48,7%)	83 (52,5%)
– повторобеременные первородящие	41 (25,9%)	46 (29,1%)
– повторобеременные повторнородящие	40 (25,3%)	28 (17,7%)

Таблица 2

Данные лабораторного обследования пациенток

Показатели	Основная группа (n = 158)	Контрольная группа (n = 158)
Скрининг I триместра		
РАРР-А (МоМ)	0,24–1,9	0,29–4,37
Средние показатели РАРР-А (МоМ)	0,299 ± 0,058	0,764 ± 0,031
Бета-ХГЧ (МоМ)	0,2–5,75	0,35–5,27
Средние показатели бета-ХГЧ (МоМ)	2,69 ± 0,81	2,98 ± 0,12
КТР в 10-13 нед. (мм)	35–67	–
Скрининг II триместра		
АФП (МоМ)	0,26–1,61	0,49–1,47
Средние показатели АФП (МоМ)	0,36 ± 0,041	0,52 ± 0,07
Бета-ХГЧ (МоМ)	0,12–5,8	0,41–4,16
Средние показатели Бета-ХГЧ (МоМ)	1,23 ± 0,034	2,21 ± 0,015
Свободный эстриол (МоМ)	0,53–1,9	0,36–1,7
Средние показатели свободного эстриола (МоМ)	0,41 ± 0,016	0,29 ± 0,016

Таблица 3

Исход настоящей беременности
у пациенток основной и контрольной групп

Исход родов и осложнения беременности	Основная группа n = 158		Контрольная группа n = 158	
	абс.	%	абс.	%
Срочные роды	146	93,7	151	94,9
Преждевременные роды	12*	7,6	7*	4,4
Кесарево сечение	24*	15,2	13*	8,2
Самопроизвольные роды	134	84,8	145	91,7
Гестоз	29	18,4	24	15,2
Нарушение МПК	18*	11,4	13*	8,2
ЗРП	24*	15,2	13*	8,2
Многоводие	14*	8,9	4*	2,5
Маловодие	5	3,2	3	1,9

Примечание: * – разность показателей ($p < 0,05$) достоверна.

Показанием для оперативного родоразрешения путем операции кесарева сечения в основной группе были: рубец на матке (n = 6), смешанное ягодичное предлежание плода (n = 6), тяжелый гестоз (n = 6), декомпенсированная форма ФПН (нарушение состояния плода по данным доплерометрии и КТГ) (n = 4), миопия высокой степени с изменениями на глазном дне (n = 2).

В контрольной группе показанием для кесарева сечения были: тазовое предлежание плода (смешанное и ножное) (n = 3), рубец на матке (n = 4), миопия высокой степени (n = 3), тяжелый гестоз (n = 2), прогрессирующая гипоксия плода (n = 1).

В табл. 4 представлены перинатальные исходы у пациенток обеих групп.

Таблица 4

Перинатальные исходы и осложнения у новорожденных

Показатели	Основная группа (n = 158)	Контрольная группа (n = 158)
Вес новорожденных (г), M ± SD	1800-4260 (3026 ± 43)	2400-4360 (3340 ± 39)*
Оценка по Апгар на 1/5 мин, абс. (%):		
8/8 баллов и более	135 (85,4%)	137(86,7%)
7/8 баллов	20 (12,6%)	21 (13,3%)
6/7 баллов и менее	3 (1,9%)*	0
Гипотрофия новорожденных, абс. (%)	24 (15,2%)*	13 (8,2%)*
Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС	4 (2,5)*	1 (0,6)*
Недоношенность	12 (7,6)*	7 (4,4)*
Аспирационный синдром	2 (1,3)*	0
Морфофункциональная незрелость	16 (10,1)*	9 (5,7)*
Перевод новорожденных на второй этап выхаживания	5 (3,2)*	0

Примечание: * – значимость различий (p < 0,05) достоверна.

По данным табл. 3 и 4 видно, что в группе пациенток с низкими показателями РАРР-А в I триместре беременности, достоверно чаще встречаются такие осложнения, как преждевременные роды, гестоз, ЗВУР.

Нами был рассчитан шанс развития данных осложнений.

Таблица 5

Исследование отношения шансов развития ЗРП у пациенток

Показатели	Группа с низким РАРР-А	Контрольная группа
ЗРП+	24 A	13 B
ЗРП-	134 C	145 D
Всего	158	158

Шанс развития ЗРП у пациенток с низким PAPP-A = $A/C = 24/134 = 0,18$.

Шанс развития ЗРП у пациенток с нормальным PAPP-A = $B/D = 13/145 = 0,09$.

Отношение шансов = $(A/C)/(B/D) = 0,18/0,09 = 2$.

Расчет показал, что в случае низкой экспрессии цитотрофобластом PAPP-A в I триместре, вероятность развития задержки роста плода в последующем возрастает в два раза.

Таблица 6

Отношение шансов развития нарушения МПК у пациенток

Показатели	Группа с низким PAPP-A	Контрольная группа
НМПК+	18 A	13 B
НМПК-	140 C	145 D
Всего	158	158

Шанс развития НМПК у пациенток с низким PAPP-A = $A/C = 18/140 = 0,13$.

Шанс развития НМПК у пациенток с нормальным PAPP-A = $B/D = 13/145 = 0,09$. Отношение шансов = $(A/C)/(B/D) = 0,13/0,09 = 1,5$.

При недостаточной продукции PAPP-A в I триместре повышается вероятность нарушения маточно-плацентарного кровотока в последующем в 1,5 раза.

Таблица 7

Отношение шансов развития гестоза у пациенток

Показатели	Группа с низким PAPP-A	Контрольная группа
Гестоз +	29 A	24 B
Гестоз –	129 C	134 D
Всего	158	158

Шанс развития гестоза у пациенток с низким PAPP-A = $A/C = 29/129 = 0,22$.

Шанс развития гестоза у пациенток с нормальным PAPP-A = $B/D = 24/134 = 0,18$. Отношение шансов = $(A/C)/(B/D) = 0,22/0,18 = 1,2$.

Гестоз в 1,2 раза чаще развивается у беременных с низкими показателями продукции PAPP-A, а риск преждевременных родов возрастает в 1,6 раз.

Отношение шансов развития преждевременных родов у пациенток

Показатели	Группа с низким РАРР-А	Контрольная группа
Преждевременные роды+	12 A	7 B
Преждевременные роды–	146 C	151 D
Всего	158	158

Шанс развития преждевременных родов у пациенток с низким РАРР-А = $A/C = 12/146 = 0,08$.

Шанс развития преждевременных родов у пациенток с нормальным РАРР-А = $B/D = 7/151 = 0,05$.

Отношение шансов = $(A/C)/(B/D) = 0,08/0,05 = 1,6$.

Таким образом, на основании результатов проведенного исследования можно сделать предварительный вывод о том, что женщины со сниженной продукцией РАРР-А и b-ХГЧ в I триместре беременности входят в группу высокого риска по развитию осложнений беременности. Шанс развития гестоза возрастает у них в 1,2 раза, задержки роста плода – в 2 раза, нарушения маточно-плацентарного кровотока – в 1,5, а риск преждевременных родов увеличивается в 1,6 раз.

Следовательно, в процессе наблюдения за беременностью в I триместре в условиях женской консультации, необходимо максимально раннее выявление пациенток групп риска для последующего проведения им экспертного УЗИ с оценкой косвенных маркеров плацентарной дисфункции (мало- или многоводие, нарушение маточно-плацентарного кровотока, отставание темпов роста плода) и проведения корригирующей терапии с целью улучшения перинатальных исходов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заманская Т.А., Евсеева З.П., Евсеев А.В. Биохимический скрининг в I триместре при прогнозировании осложнений беременности // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 3. – С. 14–18.
2. Кащеева Т.К. Пренатальный биохимический скрининг – система, принципы, клинико-диагностические критерии, алгоритмы: Дис.... д.б.н. – СПб, 2009.
3. Кибардина Н.В. Современные возможности прогнозирования перинатальной заболеваемости: Дис.... к.м.н. – М., 2009.
4. Некрасова Е.С., Николаева Ю.А., Кащеева Т.К., Кузнецова Т.В., Баранов В.С. Внедрение алгоритма комбинированного скрининга хромосомной патологии плода в I триместре беременности. Опыт работы за 4 года // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – № 1. – С. 28–34.

5. Некрасова Е.С. Комбинированный ультразвуковой и биохимический скрининг хромосомной патологии в первом триместре беременности у беременных женщин северо-западного региона России: Автореф. дис. ... к.м.н. – СПб, 2005.
6. Солуянова Л.А. Акушерские аспекты биохимического скрининга беременных на альфа-фетопротеин и хорионический гонадотропин: Автореф. дис. ... к.м.н. – Пермь, 2007.
7. Шалина Р.И., Коновалова О.В., Нормантович Т.О., Лебедев Е.В. Прогнозирование гестоза в первом триместре беременности: миф или реальность? // Журнал гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т. 9. – № 4. – С. 82–87.
8. Akolekar R, Etcheharay A, Zhou Y, Maiz N, Nicolaides K.H. Maternal serum activin a at 11–13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy // *Fetal Diagn Ther.* – 2009. – V. 25(3).
9. Akolekar R., Syngelaki A., Beta J., Kocylowski R., Nicolaides K.H. Maternal serum placental protein 13 at 11–13 weeks of gestation in preeclampsia // *Prenat Diagn.* – 2009. – Dec. – V. 29 (12).
10. Gagnon A., Wilson R.D., Audibert F., Allen V.M., Blight C., Brock J.A., Désilets V.A., Johnson J.A., Langlois S. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada Genetics Committee Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes // *Obstet Gynaecol Can.* – 2008, Oct. – V. 30 (10).
11. Breathnach F.M., Malone F.D., Lambert-Messerlian G. et al. First- and second-trimester screening // *Obstet Gynecol.* – 2007.
12. Carty D.M., Delles C., Dominiczak A.F. Novel biomarkers for predicting preeclampsia // *Trends Cardiovasc Med.* – 2008, Jul. – V. 18 (5).
13. Deveci K., Sogut E., Evliyaoglu O., Duras N. Pregnancy-associated plasma protein-A and C-reactive protein levels in pre-eclamptic and normotensive pregnant women at third trimester // *Obstet Gynaecol Res.* – 2009, Feb. – V. 35 (1).
14. Fox N.S., Chasen S.T. First trimester pregnancy associated plasma protein-A as a marker for poor pregnancy outcome in patients with early-onset fetal growth restriction // *Prenat Diagn.* – 2009, Dec. – V. 29 (13).
15. Goetzinger K.R., Singla A., Gerkowicz S., Dicke J.M., Gray D.L., Odibo A.O. The efficiency of first-trimester serum analytes and maternal characteristics in predicting fetal growth disorders // *Obstet Gynecol.* – 2009, Oct. – № 201 (4).
16. Herraiz I., López-Jiménez E.A., García-Burguillo A., Nieto O., Villar O.P., Escribano D., Galindo A. Role of uterine artery Doppler in interpreting low PAPP-A values in first-trimester screening for Down syndrome in pregnancies at high risk of impaired placentation // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2009, May. – V. 33 (5).
17. Jacquemyn Y., Zemtsova O. Risk factors and prediction of preeclampsia // *Acta Clin Belg.* – 2010, Jan.–Feb. – V. 65 (1). – P. 1–12.
18. Kagan K.O., Wright D., Spencer K. et al. First-trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2008. – V. 31.
19. Meloni P. et al. First trimester PAPP-A levels associated with early prediction of pregnancy induced hypertension // *Hypertens Pregnancy.* – 2009, Aug. – № 28 (4).
20. Nasrin B. et al. Early Pregnancy Maternal Serum PAPP-A and Urinary Protein-Creatinine Ratio as Predictive Markers of Pregnancy Induced Hypertension // *Mymensingh Med. J.* – 2010, Jul. – № 19 (2).
21. Nishizawa H. et al. Increased levels of pregnancy-associated plasma protein-A2 in the serum of pre-eclamptic patients // *Mol Hum Reprod.* – 2008, Oct. – № 14 (10).

22. Than N., Romero R., Hillermann R. et al. Prediction of Preeclampsia // A Workshop Report Placenta. – 2008, March. – № 29. – S. 83–85.
23. Poon L.C. et al. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11–13 weeks // Prenat Diagn. – 2010, March. – № 30 (3).
24. Poon L.C. et al. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2009, Jan. – № 33 (1). – P. 23–33.
25. Rizzo G. et al. Histomorphometric characteristics of first trimester chorionic villi in pregnancies with low serum pregnancy-associated plasma protein-A levels: relationship with placental three-dimensional power doppler ultrasonographic vascularization // Matern Fetal Neonatal Med. – 2010, May.
26. Spencer C.A. et al. Low levels of maternal serum PAPP-A in early pregnancy and the risk of adverse outcomes // Prenat. Diagn. – 2008. – № 28 (11).
27. Spencer K. et al. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of preterm or early preterm delivery // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2008. – V. 31.
28. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А. Ранние сроки беременности // Status praesens. – М., 2009
29. Радзинский В.Е., Милованов А.П. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. – М., 2004.
30. Акушерство: Национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна и др. – М., 2007.

PROGNOSTICATION OF POOR OBSTETRIC OUTCOMES BY BIOCHEMICAL FIRST TRIMESTER SCREENING RESULTS

I.O. Makarov, E.V. Yudina, E.I. Borovkova, E.I. Kirpikova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (MSMU)
of the Ministry of Health Care and Social Development
Department of obstetrics and gynecology FPPOV
Trubetskaya Str., 8, Moscow, Russia, 119991

We identified 158 patients with first-trimester PAPP-A and b-HCG < 5th centile. We excluded multiple pregnancies and major anomalies. 15,2% had evidence of fetal growth restriction and had significantly higher rates of gestational hypertension, preterm birth, low birth weight, 1-min Apgar score < 7, neonatal intensive care.

Keywords: fetal growth restriction; pregnancy-associated plasma protein-A, PAPP-A, b-HCG, double test; gestos, premature birth, ultrasound, doppler measurement of blood flow.