



Пренатальный скрининг первого триместра при многоплодной беременности. Часть II: сывороточные белки РАРР-А и β -ХГЧ как маркеры неблагоприятных исходов беременности

В.И. Цибизова¹, И.Е. Говоров¹, Т.М. Первунина¹, Э.В. Комличенко¹,
Е.К. Кудряшова², Д.В. Блинов^{3,4}, А.Д. Макацария³, Д.К. Ди Ренцо^{3,4}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2;

²ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»;
Россия, 194291 Санкт-Петербург, пр. Луначарского, д. 45–49;

³Институт Превентивной и Социальной Медицины;
Россия, 127006 Москва, ул. Садовая-Триумфальная, д. 4–10;

⁴Клинический госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя»;
Россия, 143081 Московская область, Лапино, 1-ое Успенское шоссе, д. 111;

⁵ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет);
Россия, 109004 Москва, ул. Земляной Вал, д. 62;

⁶Центр пренатальной и репродуктивной медицины Университета Перуджи;
Италия, Умбрия, Перуджа, Piazza Italia

Для контактов: Валентина Ивановна Цибизова, e-mail: tsibizova.v@gmail.com

Резюме

Цель исследования: оценить способность биохимических маркеров сыворотки крови беременной – РАРР-А (англ. pregnancy-associated plasma protein-A, ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы) и β -ХГЧ (свободная бета-субъединица хорионического гонадотропина человека), исследованных в I триместре (11⁺⁰–13⁺⁶) во время комбинированного пренатального скрининга, прогнозировать неблагоприятные перинатальные исходы многоплодной беременности, наступившей спонтанно и в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Материалы и методы. В основную группу вошли 65 женщин, беременность у которых наступила в результате ЭКО; 56 женщин со спонтанно наступившей беременностью составили группу сравнения. Во всех случаях беременности были многоплодными и были известны их исходы. В I триместре измеряли уровни РАРР-А и β -ХГЧ в сыворотке крови. Результаты выражали в абсолютных значениях и в МоМ (англ. multiples of median – значение, кратное медиане). Сравнивали

подгруппы с моно- и дихориальными беременностями, осложненными и неосложненными беременностями, распределенные по показателю МоМ: в пределах референтных значений (0,5–2,0), ниже или выше границ референтных значений.

Результаты. Значения PAPP-A МоМ в группе спонтанных беременностей составили 1,12 [0,8; 1,57], в группе ЭКО – 1,35 [1,11; 1,72] ($p = 0,01$). В подгруппе PAPP-A МоМ ниже референтных значений антенатальная гибель плода встречалась с частотой 50 %, в подгруппе нормального PAPP-A МоМ – 14,58 %, в подгруппе PAPP-A МоМ выше референтных значений – 5,88 % ($p = 0,011$). Кроме того, положительная корреляционная связь выявлена между уровнем PAPP-A в сыворотке и сроком антенатальной гибели плода ($r_s = 0,564$; $p = 0,036$). Низкие показатели PAPP-A МоМ были связаны с 50 % летальностью плода, 75 % из которой приходились на беременности в результате ЭКО.

Заключение. На сегодняшний день выявление неблагоприятных исходов в многоплодной беременности все еще является сложной задачей, но оценка биохимических маркеров сыворотки крови в течение скрининга I триместра может помочь в ранней диагностике с целью определения необходимости и объема мер своевременной профилактики.

Ключевые слова: многоплодная беременность, скрининг I триместра, ассоциированный с беременностью протеин-A плазмы, PAPP-A, свободная бета-субъединица хорионического гонадотропина человека, β -ХГЧ, биохимический скрининг, двойня, экстракорпоральное оплодотворение, ЭКО

Статья поступила: 05.11.2019; в доработанном виде: 23.01.2020; принята к печати: 28.01.2020.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов в подготовку публикации

Цибизова В.И., Первунина Т.М., Комличенко Э.В., Макацария А.Д., Ди Ренцо Д.К. – концепция и дизайн исследования; Кудряшова Е.К. – сбор и обработка материала; Говоров И.Е. – статистическая обработка материала; Цибизова В.И., Блинов Д.В. – написание текста; Цибизова В.И., Говоров И.Е., Первунина Т.М., Комличенко Э.В., Блинов Д.В. – редактирование текста.

Для цитирования: Цибизова В.И., Говоров И.Е., Первунина Т.М., Комличенко Э.В., Кудряшова Е.К., Блинов Д.В., Макацария А.Д., Ди Ренцо Д.К. Пренатальный скрининг первого триместра при многоплодной беременности. Часть II: сывороточные белки PAPP-A и β -ХГЧ как маркеры неблагоприятных исходов беременности. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(1):34–43. DOI: 10.17749/2313-7347.2020.14.1.34-43.

First trimester prenatal screening in multiple pregnancies. Part II: serum proteins PAPP-A and β -hCG as markers of adverse pregnancy outcomes

Valentina I. Tsibizova¹, Igor E. Govorov¹, Tatiana M. Pervunina¹, Eduard V. Komlichenko¹,
Elena K. Kudryashova², Dmitry V. Blinov^{3,4}, Alexander D. Makatsariya⁵, Gian C. Di Renzo^{5,6}

¹Almazov National Medical Research Centre, Health Ministry of Russian Federation;
2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

²Leningrad Regional Clinical Hospital; 45–49 Lunacharsky Ave., Saint Petersburg 19429, Russia;

³Institute for Preventive and Social Medicine;
4–10 Sadovaya-Triumfalnaya St., Moscow 127006, Russia;

⁴Lapino Clinical Hospital, GC «Mother and Child»;
111, 1-e Uspenskoe shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

⁵Sechenov University; 62 St. Zemlyanoi Val, Moscow 109004, Russia;

⁶Center for Prenatal and Reproductive Medicine, University of Perugia;
Italy, Umbria, Perugia, Piazza Italia

Corresponding author: Valentina I. Tsibizova, e-mail: tsibizova.v@gmail.com

Abstract

Aim: to evaluate the ability of serum biochemical markers in pregnant woman – PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein-A) and β -hCG (the β -subunit of human chorionic gonadotropin) studied in the first trimester (11^{+0} – 13^{+6}) during combined prenatal screening to predict adverse perinatal outcomes of multiple pregnancy that occurred spontaneously and as a result of in vitro fertilization (IVF).

Materials and methods. The main group consisted from 65 women with pregnancy occurred as a result of IVF; comparison group included 56 women with spontaneous pregnancy. All pregnancies were multiple and their outcomes were known. Serum PAPP-A and β -hCG levels were measured in the first trimester. The results were expressed in absolute values and in MoM (multiples of median). Subgroups were compared with mono- and dichorionic pregnancies, complicated and uncomplicated pregnancies, distributed according to MoM index: within the reference values (0.5–2.0), below or above the reference values.

Results. PAPP-A MoM values in the spontaneous pregnancy group were 1.12 [0.8; 1.57], in the IVF group – 1.35 [1.11; 1.72] ($p = 0.01$). In subgroup of low PAPP-A MoM antenatal fetal death occurred in 50 %, in subgroup of normal PAPP-A MoM – in 14.58 %, in subgroup of high PAPP-A MoM – in 5.88 % ($p = 0.011$). In addition, a positive correlation was found between serum PAPP-A level and time of fetal death ($r_s = 0.564$; $p = 0.036$). Low PAPP-A MoM values were associated with 50 % fetal mortality, 75 % of them were attributable to pregnancy as a result of IVF.

Conclusion. Identification of adverse outcomes in multiple pregnancies is still a difficult task, but evaluation of serum biochemical markers during the first trimester screening can help in early diagnosis of necessity and extent of timely prophylaxis.

Key words: multiple pregnancy, first trimester screening, pregnancy-associated plasma protein-A, PAPP-A, human chorionic gonadotropin, free β -hCG, biochemical screening, twins, in vitro fertilization, IVF

Received: 05.11.2019; **in the revised form:** 23.01.2020; **accepted:** 28.01.2020.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests with respect to this manuscript.

Authors' contribution

Tsibizova V.I., Pervunina T.M., Komlichenko E.V., Makatsariya A.D., Di Renzo G.K. – conceptualization and design;

Kudryashova E.K. – primary data collection and processing;

Govorov I.E. – statistical analysis;

Tsibizova V.I., Blinov D.V. – drafting the manuscript;

Tsibizova V.I., Govorov I.E., Pervunina T.M., Komlichenko E.V., Blinov D.V. – text editing.

For citation: Tsibizova V.I., Govorov I.E., Pervunina T.M., Komlichenko E.V., Kudryashova E.K., Blinov D.V., Makatsariya A.D., Di Renzo G.K. First trimester prenatal screening in multiple pregnancies. Part II: serum proteins PAPP-A and β -hCG as markers of adverse pregnancy outcomes. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(1):34–43. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2020.14.1.34-43.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Двойня относится к беременности высокого риска.
- ▶ PAPP-A и β -ХГЧ в I триместре отличается в беременности спонтанной и после ЭКО.
- ▶ С внедрением ВРТ возросло количество двоен.

Что нового дает статья?

- ▶ Биохимический скрининг должен быть использован в прогнозе неблагоприятных перинатальных исходах беременности с двойней.
- ▶ Многоплодие при ЭКО не является фактором более высоких рисков неблагоприятных перинатальных исходов беременности.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Поможет в раннем прогнозировании осложнений у двоен.
- ▶ Сфокусирует врачей на профилактике осложнений не только у двоен ЭКО, но и у спонтанных.
- ▶ Расширит знания в области значимости плацентарной функции у двоен.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ Twins refers to high-risk pregnancy.
- ▶ PAPP-A and β -hCG in the first trimester differs in pregnancy spontaneous and after IVF.
- ▶ With the introduction of ART, the number of twins has increased.

What are the new findings?

- ▶ Biochemical screening should be used to predict adverse perinatal pregnancy outcomes with twins.
- ▶ Multiple pregnancy with IVF is not a factor in higher risks of adverse perinatal pregnancy outcomes.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ It will help in the early prediction of complications in twins.
- ▶ Doctors will focus on the prevention of complications not only in IVF twins but also in spontaneous.
- ▶ Extensive knowledge of placental function in twins.

Введение / Introduction

За последние годы количество многоплодных беременностей выросло, что связано не только с ростом вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), этнической принадлежностью, но и с растущим материнским возрастом [1]. Многоплодная беременность относится к группе беременностей высокого риска [2], в первую очередь в связи с более высоким количеством хромосомных аномалий и пороков развития. Во-вторых, из-за возникающих акушерских осложнений – выкидышей, преждевременных родов, внутриутробной задержки развития плода, антенатальной гибели [3, 4], а также свойственных только монохориальной двойне (фето-фетальный трансфузионный синдром, в монохориальной диамниотической частота встречаемости 10–15 %, в моноамниотической реже – до 6 %), из-за селективной внутриутробной задержки развития в 30 % монохориальных двоен. Кроме того, нередки и неонатальные осложнения: неврологические дефициты в группе монохориальных двоен – 5–25 %, в дихориальных двойнях – 1 %.

Целью комбинированного скрининга I триместра, рекомендованного Фондом Медицины плода (англ. Fetal Medicine Foundation), является исключение хромосомной патологии плодов. Скрининг включает определенный алгоритм ультразвукового исследования (УЗИ), учет анамнестических данных и биохимических маркеров сыворотки крови – PAPP-A (англ. pregnancy-associated plasma protein-A, ассоциированный с беременностью протеин-A плазмы) и β -ХГЧ (свободная бета-субъединица хорионического гонадотропина человека). При этом скрининг обладает высокой чувствительностью (до 95 %) при использовании всех предложенных параметров (возраст, этническая принадлежность, вес, способ наступления беременности, оценка толщины воротникового пространства, венозного протока, трикуспидальной регургитации, биохимических маркеров сыворотки крови), а частота ложноположительных результатов не превышает 5 % (для многоплодной беременности). При использовании только двух параметров (возраст матери и толщина воротникового пространства) чувствительность метода снижается до 83 % [5, 6]. Определение хориальности (монохориальная, дихориальная) на основании ультразвукового признака – Т-знака либо λ -знака (определяющийся на стыке оболочек амниотических полостей и плацентарной ткани) является важным в прогнозировании исходов беременности и принятии профилактических и/или активных мероприятий с целью снижения вероятности неблагоприятных акушерских исходов. Оценка показателей биохимических маркеров PAPP-A и свободного β -ХГЧ, вырабатываемого синцитиотрофобластами, напрямую влияющего на имплантацию и развитие плаценты, при проведении скрининга I триместра может быть использована не только для исключения риска хромосомной патологии, но и в прогнозировании развития

состояний, связанных с нарушениями имплантации и плацентации: выкидыши, разрыв плодных оболочек, преждевременные роды, задержка внутриутробного развития, маловесный к сроку, антенатальная гибель одного, двух плодов [7].

Принимая во внимание рост распространенности многоплодных беременностей как спонтанных, так и наступивших в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), а также ограниченные данные о скрининге этих групп женщин в I триместре беременности с использованием биохимических маркеров PAPP-A и β -ХГЧ, представляется актуальным определить значимость этих показателей. В первом исследовании, выполненном в рамках данной работы, нами продемонстрировано двукратное превышение референтных значений PAPP-A в сыворотке крови у женщин с многоплодной беременностью как наступившей спонтанно, так и в результате ЭКО, в сравнении с таковыми у женщин с одноплодной беременностью; достоверно более высокие показатели PAPP-A MoM (англ. multiples of median – значение, кратное медиане) у женщин с беременностью, наступившей в результате ЭКО, чем в группе со спонтанно наступившей беременностью. На следующем этапе большой научный и практический интерес представляет сопоставление показателей PAPP-A MoM и β -ХГЧ MoM с исходами многоплодной беременности, что составило вторую часть нашей работы.

Цель исследования: оценить способность биохимических маркеров сыворотки крови беременной (PAPP-A, β -ХГЧ), исследованных в I триместре (11^{+0} – 13^{+6}) во время комбинированного пренатального скрининга, прогнозировать неблагоприятные перинатальные исходы многоплодной беременности, наступившей спонтанно и в результате ЭКО.

Материалы и методы / Materials and methods

В ретроспективное исследование вошли беременные двойней, наблюдавшиеся в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ в период 2012–2019 гг., с документированными в медицинских картах исходами беременности. Сравнение содержания PAPP-A и β -ХГЧ в сыворотке крови проводили у женщин со спонтанно наступившей многоплодной беременностью и после ЭКО, а также между моно- и дихориальными беременностями. Кроме того, в ходе анализа дополнительно были выделены подгруппы осложненных и неосложненных беременностей, при этом критерием отнесения беременности к той или другой группе служил факт антенатальной гибели одного или двух плодов. Успешно разрешившуюся беременность считали неосложненной. С целью углубленного анализа нами также были выделены подгруппы, в которых показатель MoM (англ. multiples of median – значение, кратное медиане, которое отражает, насколько индивидуальный результат теста отклоня-

ется от медианы) находился в пределах референтных значений (0,5–2,0), был ниже или выше границ его нормальных значений.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Участие в описанном в первой части работы предыдущем исследовании являлось допустимым, но не обязательным условием.

Критерии включения: многоплодная беременность (наступившая спонтанно или в результате ЭКО); прохождение комбинированного скрининга I с исследованием концентраций PAPP-A и β -ХГЧ с использованием одного и того же биохимического анализатора; наличие документированных в медицинских картах сведений о течении и исходе беременности; подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: одноплодная беременность; многоплодная беременность с количеством плодов более двух; редукция второго плода.

Методы исследования / Research methods

Кровь для анализа уровня сывороточных белков получали посредством венопункции кубитальной вены в пробирку с активатором свертывания после 15 мин покоя в положении лежа. После этого пробирку центрифугировали при ускорении 3000 g в течение 15 мин. Полученные образцы исследовали с использованием автоматического анализатора Kryptor (Brahms, Германия) по методике, детально описанной в первой части нашей работы.

В ходе скрининга в I триместре (в период от 11⁺⁰ до 13⁺⁶ недель беременности) можно добиться примерно 90 % обнаружения трисомии хромосомы 21 путем сопоставления возраста матери с результатами УЗИ толщины воротникового пространства (ТВП) и биохимического определения PAPP-A и свободного β -ХГЧ [10]. Таким образом обнаруживаются характерные модели изменений в каждом из биохимических показателей в случае трисомии хромосомы 21, трисомии хромосомы 18, трисомии хромосомы 13 и триплоидии в сравнении с беременностью, при которой отсутствуют хромосомные патологии.

В соответствии с существующими рекомендациями, определенными Фондом медицины плода (англ. Fetal Medicine Foundation, Великобритания), риск хромосомной патологии согласно оценке биохимических маркеров рассчитывают с учетом влияния срока беременности на концентрацию этих белков. При этом полученное значение концентрации белка конвертируется в значение в МоМ. Нормативные значения МоМ получены для каждой недели беременности при измерении содержания данного белка у женщин при неосложненном течении беременности. По существу, получены распределения Гаусса для десятичного логарифма ТВП в МоМ при трисомии 21 и при нормальном кариотипе, и вершина распределения при определенном значении МоМ будет представлять собой вели-

чину отношения правдоподобия для трисомии 21, которую необходимо использовать для вычисления из величины исходного риска по возрасту матери значения индивидуального риска. При дихориальной двойне рассчитывается для каждого плода отдельно; при гибели одного из дихориальной двойни биохимический скрининг не проводится, и расчет производится только по материнскому возрасту и ТВП [6, 8, 9].

Этические аспекты / Ethical aspects

При выполнении скрининга пациентки давали письменное информированное согласие, в котором оговаривалась возможность использования деидентифицированных результатов скрининга в исследовательских целях.

Статистический анализ / Statistical analysis

Статистический анализ проводили при использовании пакета программ IBM SPSS 25.0 для операционной системы MacOS (IBM, США). Поскольку подавляющее большинство параметров имело распределение, отличное от нормального (тест Колмогорова–Смирнова), при расчете центральной тенденции применяли медиану (Me) и межквартильный размах [1-й квартиль; 3-й квартиль]; количественные показатели сравнивали при помощи непараметрического критерия оценки (U-тест Манна–Уитни). С целью статистического изучения связи между переменными использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия расценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты / Results

В настоящее исследование вошли 65 женщин, беременность у которых наступила в результате ЭКО (основная группа), и 56 женщин со спонтанно наступившей беременностью (контрольная группа). В группу монохориальной беременности вошли 19, в группу дихориальной беременности – 102 женщины. Медиана возраста женщин в группе ЭКО оказалась выше, чем в контрольной группе – 32,00 [29,00; 35,50] vs. 30,00 [27,00; 33,00] лет.

Срок родоразрешения в группах не различался ($p = 0,938$), в среднем беременность продолжалась 37 5/7 [33 6/7; 38] недель в контрольной группе и 36 [34; 38 4/7] недель в основной группе. Вместе с тем в группе монохориальных двоен беременность продолжалась 36 [32; 37 4/7] недель, а в группе дихориальных двоен – 38 [34 4/7; 39] недель. Разница при этом была статистически значимой ($p < 0,05$). Всего до 37-й недели роды произошли у 41,32 % (у 50 из 121) женщин.

Родоразрешение путем кесарева сечения составило в контрольной группе 64,2 % (36 женщин из 56), а в основной группе – 63,07 % (41 женщина из 65) ($p > 0,05$). В монохориальных двойнях 68,42 % родились путем операции кесарева сечения (в 13 беремен-

ностях из 19), в группе дихориальных двоен – 62,74 % (в 64 беременностях из 102) ($p > 0,05$).

Вес плодов не различался между основной и контрольной группами ($p = 0,276$ и $p = 0,600$ для первого и второго плода соответственно). При этом вес плодов отличался в группах, сформированных на основе хориальности. Медиана веса плодов в группе монохориальных двоен составила 2100 и 2300 г, в группе дихориальных двоен – 2500 г для каждого из плодов ($p = 0,026$ и $p = 0,047$).

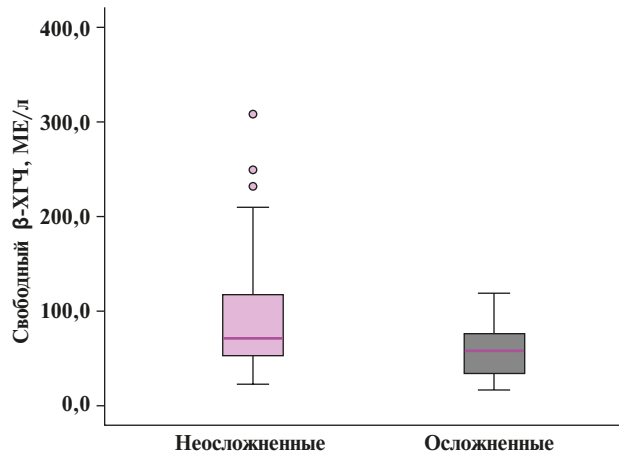


Рисунок 1. Уровни свободной бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) у пациенток, беременности которых протекали нормально (неосложненные) или были осложнены гибелью плода (осложненные): 71,20 [52,76; 117,25] МЕ/л vs. 58,36 [30,50; 76,73] МЕ/л.

Figure 1. Levels of free β -subunit of human chorionic gonadotropin (β -hCG) in patients with uncomplicated pregnancies (proceeded normally) or complicated pregnancies (complicated by fetal death): 71.20 [52.76; 117.25] IU/L vs. 58.36 [30.50; 76.73] IU/L.

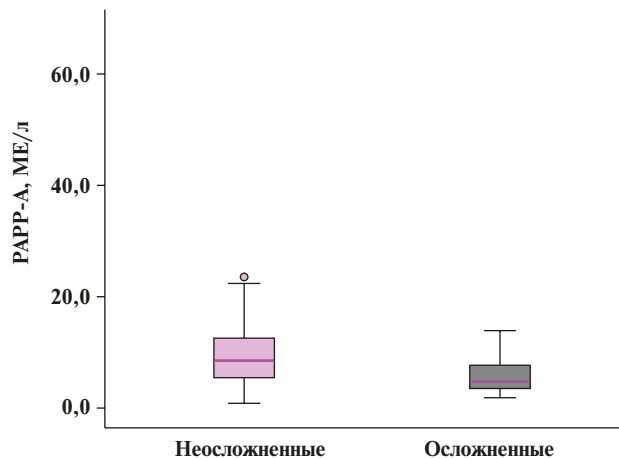


Рисунок 3. Уровни ассоциированного с беременностью протеина-A плазмы (PAPP-A) у пациенток, беременности которых протекали нормально (неосложненные) или были осложнены гибелью плода (осложненные): 8,31 [5,22; 12,39] МЕ/л vs. 4,46 [2,76; 8,86] МЕ/л.

Figure 3. Levels of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) in patients with uncomplicated pregnancies (proceeded normally) or complicated pregnancies (complicated by fetal death): 8.31 [5.22; 12.39] IU/L vs. 4.46 [2.76; 8.86] IU/L.

В контрольной группе монохориальная двойня встречалась с частотой 26,79 % (15 случаев из 56), в то время как в основной группе – в 6,15 % (4 случая из 65) ($p < 0,05$).

PAPP-A MoM в контрольной группе был равен 1,12 [0,8; 1,57], в основной группе – 1,35 [1,11; 1,72]; при этом разница между этими показателями была статистически значимой ($p = 0,01$).

В обследованной когорте женщин были выделены 3 подгруппы: низкого значения PAPP-A MoM ($n = 8$),

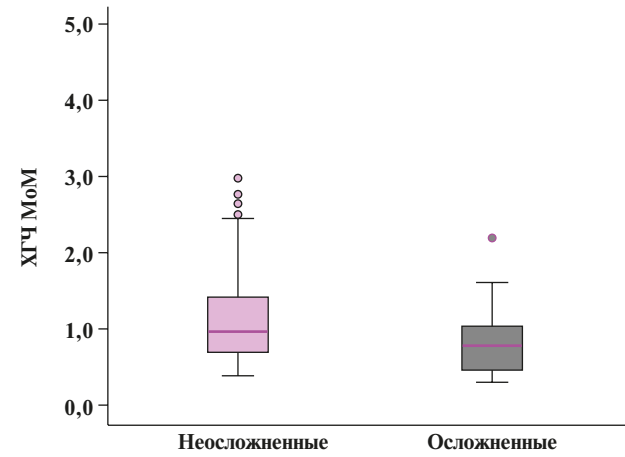


Рисунок 2. Уровни β -ХГЧ MoM (англ. multiple of median) у пациенток, беременности которых протекали нормально (неосложненные) или были осложнены гибелью плода (осложненные): 0,96 [0,67; 1,40] vs. 0,76 [0,44; 1,06].

Figure 2. Levels of β -hCG MoM (multiple of median) in patients with uncomplicated pregnancies (proceeded normally) or complicated pregnancies (complicated by fetal death): 0.96 [0.67; 1.40] vs. 0.76 [0.44; 1.06].

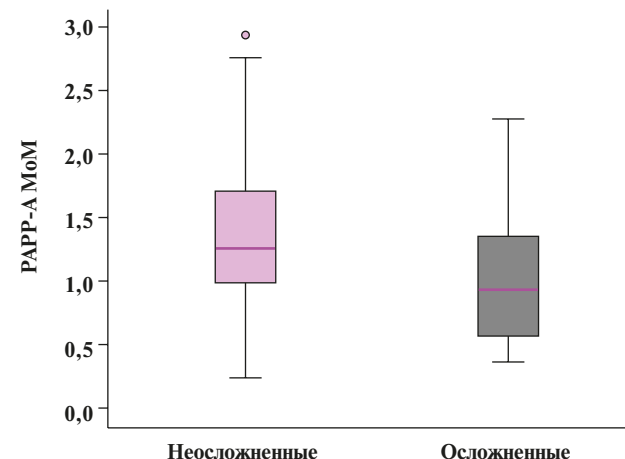


Рисунок 4. Уровни PAPP-A MoM (англ. multiple of median) у пациенток, беременности которых протекали нормально (неосложненные) или были осложнены гибелью плода (осложненные): 1,25 [0,96; 1,71] vs. 0,93 [0,56; 1,43].

Figure 4. Levels of PAPP-A MoM (multiple of median) in patients with uncomplicated pregnancies (proceeded normally) or complicated pregnancies (complicated by fetal death): 1.25 [0.96; 1.71] vs. 0.93 [0.56; 1.43].

нормального значения PAPP-A МоМ ($n = 96$) и высокого значения PAPP-A МоМ ($n = 17$).

У 8 пациенток уровень PAPP-A МоМ оказался ниже значения 0,5. В этой подгруппе низкого значения PAPP-A МоМ 75 % (6 из 8) беременностей наступили в результате ЭКО, а антенатальная гибель плода встречалась в половине случаев. Среди 17 пациенток, у которых уровень PAPP-A МоМ превышал верхнюю границу референтных значений (2,0), у 64,7 % (11 из 17 женщин) беременность наступила в результате ЭКО, а антенатальная гибель плода состоялась в 5,88 % (у 1 из 17 женщин). Таким образом, в группе низкого PAPP-A МоМ антенатальная гибель плода встречалась с частотой 50 % (4 из 8), в группе нормального PAPP-A МоМ – 14,58 % (14 из 96), в группе высокого PAPP-A МоМ – 5,88 % (1 из 17). Различия оказались статистически значимыми ($\chi^2 = 8,439$; $p < 0,05$).

Антенатальная гибель одного плода встречалась с частотой 11,57 % (14 из 121 беременности), двух плодов – 1,65 % (2 из 121 беременности). Частота наступления смерти одного плода не отличалась между двойнями при спонтанно наступившей беременности и двойнями при беременности в результате ЭКО ($p > 0,05$), а также между моно- и дихориальными двойнями ($p > 0,05$).

Среди всех обследованных обнаружена значимая отрицательная корреляционная связь между возрастом матери и сроком антенатальной гибели плода ($r_s = -0,648$; $p = 0,012$). Кроме того, положительная корреляционная связь выявлена между уровнем PAPP-A в сыворотке и сроком антенатальной гибели плода ($r_s = 0,564$; $p = 0,036$).

Значения свободного β -ХГЧ (рис. 1), ХГЧ МоМ (рис. 2), PAPP-A (рис. 3) и PAPP-A МоМ (рис. 4) были статистически значимо выше в группе неосложненных беременностей в сравнении с осложненными.

Обсуждение / Discussions

Использование биохимического скрининга в определении риска хромосомной патологии и будущих исходов беременности является эффективным. Результаты, полученные в ходе нашего исследования, совпадают с данными других публикаций [3]. ЭКО не влияет на увеличение количества монохориальных двоен, преждевременных родов, но риск антенатальной гибели является более высоким (75 %). Сроки родоразрешения не различались и составили 37 5/7 [33 6/7; 38] недель в контрольной группе и 36 [34; 38 4/7] недель в основной группе. Срок родоразрешения был связан с видом хориальности, где в монохориальных медиана соответствует 36 неделям, а в дихориальной – 38 неделям. Количество неблагоприятных исходов выше в монохориальной двойне и не зависит от вида наступления беременности. Низкие показатели PAPP-A МоМ связаны с 50 % летальностью, 75 % из которых приходились на беременности ЭКО [10]. Некоторые авторы предполагают, что при гормональной стимуляции

во время протокола ЭКО уровень эстрадиола может быть повышен ввиду образования множества желтых тел, что в свою очередь снижает уровень PAPP-A [11], а следовательно, и имплантацию и потери беременности раннего срока [12, 13]. Вместе с тем в других исследованиях эта теория опровергается [14].

Выявлена положительная ассоциация между уровнями PAPP-A и антенатальной гибелью ($r_s = 0,564$; $p = 0,036$); причем чем выше этот показатель в I триместре, тем на более поздних сроках наблюдалась гибель плода. Наибольшая частота антенатальной гибели плода встречалась в подгруппе пациенток со значением PAPP-A МоМ ниже референтных значений.

При этом при исследовании расчетного показателя PAPP-A МоМ его сверхнормальный уровень (> 2) был связан с 5,88 % вероятностью антенатальной гибели. Такие же результаты были получены J.В. Qin с соавт. [4]. В некоторых публикациях авторы отмечают случаи высокого PAPP-A, но ассоциируют их с резидуальными способностями плаценты при уже погибшем плоде [15]. Данный аспект требует дальнейшего изучения.

Антенатальная гибель до 37 недель составила 13,22 %, гибель одного плода определялась в 11,57 % случаев, а двух – в 1,65 %. Медиана веса при рождении статистически не отличалась от вида наступления беременности и значительно не различалась в зависимости от хориальности, составляя 2100–2300 г в монохориальных двойнях и 2500 г в дихориальных. С учетом медианы сроков родоразрешения данный вес является достаточно низким и может приводить к неблагоприятным неонатальным последствиям.

Родоразрешение путем кесарева сечения в нашем исследовании составило в контрольной группе 64,2 % (36 случаев из 56), а в основной группе – 63,07 % (41 случай из 65). Соответственно, в группе монохориальных беременностей операция кесарева сечения проведена в 68,42 % (13 из 19 беременных), в группе дихориальных – в 62,74 % (64 из 102 беременных). Сроки родоразрешения не зависели от вида наступления беременности, но значимо различались в зависимости от хориальности. При монохориальной двойне родоразрешение рекомендовано уже начиная с 34 недель, при дихориальной двойне – с 36 недель. В нашей работе медиана родоразрешения соответствовала доношенному сроку вне зависимости от вида наступления беременности и хориальности. Вместе с тем родоразрешение путем операции кесарева сечения заметно превалировало над естественными родами, что соответствует данным литературы [16].

Доля монохориальных двоен была выше при спонтанной беременности (26,79 % vs. 6,15 %), что объясняется частой практикой переноса двух эмбрионов при ЭКО. Одновременно уровень PAPP-A МоМ был выше в группе двоен при беременности, наступившей в результате ЭКО (1,35 vs. 1,12; $p = 0,01$). Антенатальная гибель плодов составила 41,3 % до 37 недель с превалированием в потерях одного плода из двойни, что совпадает с данными других исследований. Такой высокий процент

потерь в многоплодной беременности объясняет, почему данная беременность требует постоянного и тщательного контроля [3]. При этом не было существенных различий в количестве антенатальных потерь между спонтанно наступившей беременностью, и беременностью, наступившей вследствие использования ЭКО.

Исходы беременности в двойне тесно связаны с хориальностью, осложнениями, возникшими в течение беременности, сроками рождения и весом при рождении [17]. Известно, что монохориальная беременность характеризуется специфичными факторами риска – синдромом обратной артериальной перфузии, синдромом селективной внутриутробной задержки развития плода, фето-фетальный трансфузионный синдром (ФФТС), синдром анемии-полицитемии, тем самым демонстрируя более высокие показатели акушерских и неонатальных осложнений. При гибели одного из плодов в монохориальной двойне риск смерти для второго плода в разы выше в сравнении с дихориальной двойней (70 % vs. 12 %). Также в монохориальной двойне увеличивается риск преждевременных родов для оставшегося плода на 68 %, в то время как в дихориальной он составляет 57 %, риск развития детского церебрального паралича – 18 и 1 % соответственно [18].

Вместе с тем ФФТС, селективная задержка роста плода, синдром обратной артериальной перфузии развиваются не так часто, а основными причинами высокой заболеваемости и летальности являются малый вес и недоношенность (7).

Синдром задержки внутриутробного развития (ЗВУР) плодов возникает в 3–10 % в одноплодной беременности, в 9,1 % в дихориальной двойне и в 9,9 % в монохориальной [19]. В случаях ФФТС или селективной ЗВУР диссоциация развития между плодами может достигать 20–25 %. У недоношенных детей в дихориальной двойне неврологические нарушения наблюдаются чаще, чем

Политика раскрытия данных клинических исследований

Протокол исследования, план статистического анализа, принципы анализа и данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, после деидентификации (текст, таблицы, рисунки) будут доступны по запросу исследователей, которые предоставят методологически обоснованное предложение для метаанализа данных индивидуальных участников спустя 3 мес и до 5 лет после публикации статьи. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик tsibizova.v@gmail.com. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки.

Происхождение статьи и рецензирование

Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.

в одноплодной, ввиду частого развития специфических осложнений многоплодной беременности, указанных выше [20]. В монохориальной двойне развитие осложнений связывают с недоношенностью и нарушениями гемодинамики, обусловленными монохориальностью, и возникающими при гибели одного из плодов ФФТС и селективной ЗВУР [18].

На сегодняшний день выявление неблагоприятных исходов в многоплодной беременности все еще является сложной задачей, но правильная оценка биохимических маркеров сыворотки крови в течение скрининга I триместра может помочь своевременным профилактическим мероприятиям.

Благодарности / Acknowledgements

Мы благодарим сестринский персонал за помощь в сборе образцов крови, а также Ольгу Александровну Горчакову за содействие в формировании сводной таблицы.

Заключение / Conclusion

Таким образом, в нашем исследовании была подтверждена значимость определения сывороточных концентраций PAPP-A и β-ХГЧ, которые были статистически достоверно выше в группе неосложненных беременностей. В частности, было продемонстрировано, что уровень PAPP-A прямо коррелирует со сроком антенатальной гибели плода. Вместе с тем низкий уровень рассчитываемого показателя PAPP-A МоМ ассоциирован с чрезвычайно высоким риском антенатальной гибели плода. Эти результаты подтверждают ценность измерения уровня PAPP-A и расчета PAPP-A МоМ у пациенток с многоплодной беременностью для прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов вне зависимости от вида ее наступления и хориальности.

Clinical Trials Disclosure Policy

The research protocol, statistical analysis, plan, analysis principles and data of individual participants underlying the results presented in this article, after de-identification (text, tables, figures) will be available at the request of researchers who will provide a methodologically sound proposal for a meta-analysis of individual participants' data 3 months later and up to 5 years after the publication of the article. Proposals should be sent to the mailbox tsibizova.v@gmail.com. In order to gain access, data requesters will need to sign a data access agreement.

Funding

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding.

Provenance and peer review

Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература / References:

- Alhamdan D., Bora S., Condous G. Diagnosing twins in early pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol.* 2009;23(4):453–6. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2009.02.003.
- Santolaya J., Faro R. Twins-twice more trouble? *Clin Obstet Gynecol.* 2012;55(1):296–306. DOI: 10.1097/GRF.0b013e3182446f51.
- Chauhan S.P., Scardo J.A., Hayes E. et al. Twins: prevalence, problems, and preterm births. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(4):305–15. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.04.031.
- Qin J.B., Wang H., Sheng X. et al. Assisted reproductive technology and risk of adverse obstetric outcomes in dichorionic twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2016;105(5):1180–92. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.12.131.
- Spencer K. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester using free β -hCG and PAPP-A, combined with fetal nuchal translucency thickness. *Prenat Diagn.* 2000;20(2):91–5. DOI: 10.1002/(sici)1097-0223(200002)20:2<91::aid-pd759>3.0.co;2-x.
- Gjerris A.C., Tabor A., Loft A. et al. First trimester prenatal screening among women pregnant after IVF/ICSI. *Hum Reprod Update.* 2012;18(4):350–9. DOI: 10.1093/humupd/dms010.
- Linskens I.H., Spreuwenberg M.D., Blankenstein M.A., van Vugt J.M. Early first-trimester free beta-hCG and PAPP-A serum distributions in monozygotic and dichorionic twins. *Prenat Diagn.* 2009;29(1):74–8. DOI: 10.1002/pd.2184.
- Khalil A., Rodgers M., Baschat A. et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(2):247–63. DOI: 10.1002/uog.15821.
- Gjerris A., Loft A., Pinborg A. et al. The effect of a 'vanishing twin' on biochemical and ultrasound first trimester screening markers for Down's syndrome in pregnancies conceived by assisted reproductive technology. *Hum Reprod.* 2008;24(1):55–62. DOI: 10.1093/humrep/den362.
- Chasen S.T., Martinucci S., Perni S.C., Kalish R.B. First-trimester biochemistry and outcomes in twin pregnancy. *J Reprod Med.* 2009;54(5):312–4.
- Amor D.J., Xu J., Halliday J.L. et al. Pregnancies conceived using assisted reproductive technologies (ART) have low levels of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) leading to a high rate of false-positive results in first trimester screening for Down syndrome. *Hum Reprod.* 2009;24(6):1330–8. DOI: 10.1093/humrep/dep046.
- Giorgetti C., Vanden Meerschaut F., De Roo C. et al. Multivariate analysis identifies the estradiol level at ovulation triggering as an independent predictor of the first trimester pregnancy-associated plasma protein-A level in IVF/ICSI pregnancies. *Hum Reprod.* 2013;28(10):2636–42. DOI: 10.1093/humrep/det295.
- Tul N., Novak-Antolic Ž. Serum PAPP-A levels at 10–14 weeks of gestation are altered in women after assisted conception. *Prenat Diagn.* 2006;26(13):1206–11. DOI: 10.1002/pd.1589.
- Dunne C., Cho K., Shan A. et al. Peak serum estradiol level during controlled ovarian stimulation is not associated with lower levels of pregnancy-associated plasma protein-A or small for gestational age infants: a cohort study. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017;39(10):870–9. DOI: 10.1016/j.jogc.2017.01.031.
- Chasen S.T., Perni S.C., Predanic M. et al. Does a "vanishing twin" affect first-trimester biochemistry in Down syndrome risk assessment? *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(1):236–9. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.01.044.
- Saygan-Karamürsel B., Tekşam Ö., Aksu T. et al. Perinatal outcomes of spontaneous twins compared with twins conceived through intracytoplasmic sperm injection. *J Perinat Med.* 2006;34(2):132–8. DOI: 10.1515/JPM.2006.024.
- Asztalos E.V., Hannah M.E., Hutton E.K. et al. Twin Birth Study: 2-year neurodevelopmental follow-up of the randomized trial of planned cesarean or planned vaginal delivery for twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(3):371.e1–371.e19. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.12.051.
- Corsello G., Piro E. The world of twins: an update. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23(Suppl 3):59–62. DOI: 10.3109/14767058.2010.508218.
- Suhag A., Berghella V. Intrauterine growth restriction (IUGR): etiology and diagnosis. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2013;2(2):102–11. DOI: 10.1007/s13669-013-0041-z.
- Bebbington M., Tiblad E., Huesler-Charles M. et al. Outcomes in a cohort of patients with Stage 1 twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(1):48–51. DOI: 10.1002/uog.7612.

Сведения об авторах:

Цибизова Валентина Ивановна – врач отделения функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: tsibizova.v@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5888-0774>.

Говоров Игорь Евгеньевич – к.м.н., акушер-гинеколог, доктор философии по медицине, НИЛ оперативной гинекологии Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1809-0270>. Scopus Author ID: 57188586021. Researcher ID: P-1257-2015.

Первунина Татьяна Михайловна – к.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия.

Комличенко Эдуард Владимирович – д.м.н., зам. директора Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-0883>. Researcher ID: N-5315-2015.

Кудряшова Елена Константиновна – зав. отделением медико-генетической консультации ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия.

Блинов Дмитрий Владиславович – к.м.н., руководитель по медицинским и научным вопросам, Институт Превентивной и Социальной Медицины, Москва, Россия; врач-невролог, Клинический Госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя», Московская область, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290.

Макацария Александр Давидович – д.м.н., академик РАН, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 6602363216. Researcher ID: M-5660-2016.

Ди Ренцо Джан Карло – профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия; директор Центра пренатальной и репродуктивной медицины Университета Перуджи, Италия; почетный генеральный секретарь Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4467-240X>. Scopus Author ID: 7103191096. Researcher ID: P-3819-2017.

About the authors:

Valentina I. Tsibizova – MD, Departments of Functional and Ultrasound Diagnostics, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia. E-mail: tsibizova.v@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5888-0774>.

Igor E. Govorov – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Research Laboratory of Operative Gynecology, Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1809-0270>. Scopus Author ID: 57188586021. Researcher ID: P-1257-2015.

Tatiana M. Pervunina – MD, PhD, Director of the Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia.

Eduard V. Komlichenko – MD, Dr Sci Med, Deputy Director of the Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-0883>. Researcher ID: N-5315-2015.

Elena K. Kudryashova – Head of the Department of Medical Genetic Counseling, Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint-Petersburg, Russia.

Dmitry V. Blinov – MD, PhD, MBA, Head of Medical and Scientific Affairs, Institute for Preventive and Social Medicine, Moscow, Russia; Neurologist, Lapino Clinic Hospital, GC «Mother and Child», Moscow region, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290.

Alexander D. Makatsariya – MD, Dr Sci Med, Academician of RAS, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>. Scopus Author ID: 6602363216. Researcher ID: M-5660-2016.

Gian Carlo Di Renzo – MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Sechenov University, Moscow, Russia; Director of the Center for Prenatal and Reproductive Medicine, University of Perugia, Italy; Honorary Secretary General of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4467-240X>. Scopus Author ID: 7103191096. Researcher ID: P-3819-2017.