



Пренатальный скрининг первого триместра при многоплодной беременности. Часть I: сравнительный анализ сывороточных белков PAPP-A и β -ХГЧ при беременности, наступившей спонтанно или в результате экстракорпорального оплодотворения

В.И. Цибизова¹, И.Е. Говоров¹, Т.М. Первунина¹, Э.В. Комличенко¹,
Е.К. Кудряшова², Д.В. Блинов^{3,4}, А.Д. Макацария⁵, Д.К. Ди Ренцо^{5,6}

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

Введение. Определение содержания сывороточных белков PAPP-A (англ. pregnancy-associated plasma protein-A, ассоциированный с беременностью протеин-A плазмы) и β -ХГЧ (свободная бета-субъединица хорионического гонадотропина человека) используется при проведении комбинированного скрининга в I триместре беременности для исключения анеуплоидий у плода, что имеет высокую значимость при обследовании беременных с дихориальными диамниотическими двойнями, у которых процент ложноположительных результатов достигает 5–15 % vs. 3,1 % при одноплодной беременности. Результаты выражают в абсолютных числах и в МоМ (англ. multiples of median – значение, кратное медиане).

Цель исследования: сравнительный анализ уровня сывороточных белков PAPP-A и β -ХГЧ, а также показателей PAPP-A МоМ и β -ХГЧ МоМ в I триместре при беременностях дихориальными диамниотическими двойнями, наступивших спонтанно или в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Пренатальный скрининг первого триместра при многоплодной беременности. Часть I: сравнительный анализ сывороточных белков PAPP-A и β -ХГЧ при беременности, наступившей спонтанно или в результате экстракорпорального оплодотворения

Материалы и методы. Настоящее исследование было ретроспективным и включало беременных двойней, у которых беременность наступила в результате ЭКО (группа ЭКО, 100 женщин) и женщин со спонтанно наступившей беременностью (группа СБ, 121 женщина). Уровни PAPP-A, β -ХГЧ, PAPP-A МоМ и β -ХГЧ МоМ сравнивали с использованием непараметрического U критерия Манна–Уитни.

Результаты. Уровень PAPP-A МоМ был выше в группе ЭКО в сравнении с группой СБ: 1,28 [0,97; 1,89] vs. 1,12 [0,87; 1,40] ($p = 0,007$). Статистически значимых различий в уровнях β -ХГЧ между группами ЭКО и СБ не было.

Заключение. Полученные результаты обосновывают необходимость дальнейшего изучения PAPP-A и β -ХГЧ для установления их связи с неблагоприятными исходами в обеих группах многоплодных беременностей.

Ключевые слова: беременность в результате ЭКО, дихориальные диамниотические двойни, скрининг I триместра, ассоциированный с беременностью протеин-A плазмы, PAPP-A, свободная бета-субъединица хорионического гонадотропина человека, β -ХГЧ

Статья поступила: 28.10.2019; в доработанном виде: 04.12.2019; принята к печати: 13.01.2020.

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 I: сравнительный анализ сывороточных белков PAPP-A и β -ХГЧ при беременности, наступившей спонтанно или в результате экстракорпорального оплодотворения. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(1):25–33. DOI: 10.17749/2313-7347.2020.14.1.25-33.

First trimester prenatal screening in multiple pregnancies. Part I: comparative analysis of serum proteins PAPP-A and β -hCG in pregnancies conceived spontaneously or by in vitro fertilization

*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 194291, 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

Introduction. Serum proteins PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein-A) and β -hCG (the β -subunit of human chorionic gonadotropin) levels are components of the 1st trimester combined screening aimed to detect fetal aneuploidies. In contrast to singleton pregnancies, where the values are well established, this is not the case in twins.

Aim: a comparative analysis of serum proteins PAPP-A and β -hCG levels, as well as parameters PAPP-A MoM and β -hCG MoM in the first trimester during pregnancy with dichorionic diamniotic twins that occurred spontaneously or as a result of in vitro fertilization (IVF).

Materials and methods. The study group included multiple pregnancies as a result of IVF procedure ($n = 100$) and spontaneous multiple pregnancies ($n = 121$) considered as controls. The levels of PAPP-A, β -hCG, PAPP-A MoM and β -hCG MoM were compared using nonparametric Mann–Whitney U test.

Results. The PAPP-A MoM level resulted higher in the group of IVF twins ($p = 0,007$) compared to spontaneous twins: 1.28 [0.97; 1.89] vs. 1.12 [0.87; 1.40] (median [interquartile range]). There were no statistically significant differences in β -hCG levels between the groups of IVF twins and spontaneous twins.

Conclusion. The results justify the need for further study of PAPP-A and β -HCG to establish their association with adverse outcomes in both groups of multiple pregnancies.

Key words: IVF pregnancy, dichorionic diamniotic twins, first trimester screening, pregnancy-associated plasma protein-A, PAPP-A, human chorionic gonadotropin, free β -hCG

Received: 28.10.2019; **in the revised form:** 04.12.2019; **accepted:** 13.01.2020.

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., Komlichenko E.V., Pervunina T.M., 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 I: comparative analysis of serum proteins PAPP-A and β -hCG in pregnancies conceived spontaneously or by in vitro fertilization. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(1):25–33. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.14.1.25-33.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Биохимический скрининг I триместра беременности является эффективным в диагностике хромосомных аномалий у двойни.
- ▶ Уровень сывороточных белков различается в зависимости от способа зачатия.
- ▶ Существуют различные мнения относительно медианы компонентов биохимического скрининга.

Что нового дает статья?

- ▶ Вид зачатия не влияет на показатель MoM белков.
- ▶ Количество монохориальных двоен выше при спонтанном зачатии.
- ▶ Показатель MoM белков биохимического скрининга не отличается от такового при одноплодной беременности.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Изучение содержания PAPP-A и β -hCG важно для прогноза неблагоприятных исходов беременности в двойне.
- ▶ Изучение содержания данных белков позволяет правильно настроить медиану, а следовательно, правильно интерпретировать результаты.
- ▶ Уровень сывороточных белков биохимического скрининга позволит своевременно провести профилактику неблагоприятных исходов беременности.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ Biochemical screening of first trimester is effective diagnosis of chromosomal abnormalities in twins.
- ▶ Level of serum proteins varies depending on the method of conception.
- ▶ There are different opinions regarding the median of biochemical screening components.

What are the new findings?

- ▶ The type of conception does not affect the MoM protein level.
- ▶ The number of monochorionic twins is higher in spontaneous conception.
- ▶ MoM level of biochemical screening protein does not differ from the level of a singleton pregnancy.

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

- ▶ The protein levels are studying in the prognosis of adverse pregnancy outcomes in twins.
- ▶ The study of protein levels allows you to correctly configure the median, and therefore correctly interpret the results.
- ▶ The level of the serum proteins will allow to prevent adverse pregnancy outcomes.

Введение / Introduction

В последние два десятилетия повсеместно, в том числе в нашей стране, возросло количество беременных старшей возрастной группы (старше 35 лет), что привело к увеличению процента беременностей, наступивших в результате вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) – экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ) и других. Зная, что чем старше возраст матери, тем выше риск возникновения хромосомных аномалий, негативно влияющих на здоровье ребенка, и об обусловленном этим моральном бремени, будущие родители хотят быть уверенными в отсутствии хромосомных и наследственных болезней у плода. Поэтому в клинической практике широкое распространение получили высокоэффективные методы проведения скрининга в I триместре для формирования групп высокого риска хромосомной патологии у плода и осложнений беременности. Первый скрининг включает в себя как ультразвуковое исследование (УЗИ), так и оценку маркерных сывороточных белков – PAPP-A (англ. pregnancy-associated plasma protein-A, ассоциированный с беременностью протеин-A плазмы) и β -ХГЧ (свободная бета-субъединица хорионического гонадотропина человека). Еще в начале 2000-х годов было выявлено, что низкие величины PAPP-A и низкие/высокие значения β -ХГЧ, определяющиеся в крови беременной при сроках 11⁺⁰–13⁺⁶ недель гестации, с вероятностью до 72 % определяют наличие хромосомных патологий плода и осложнений беременности [1–3].

PAPP-A является цинксодержащим ферментом (металлопротеиназа). Данный белок вырабатывается фибробластами плаценты и децидуальной оболочкой. В крови он определяется в виде высокомолекулярной белковой фракции. Рост и развитие плаценты зависит от инсулиноподобного фактора, биологическая активность которого повышается за счет открепления белковых фрагментов PAPP-A, и оказывает большое влияние на формирование иммунного ответа беременной. Уровень PAPP-A повышается в течение всей беременности и резко падает после родов [4]. Низкие уровни PAPP-A связаны не только с такими хромосомными патологиями, как трисомии по 21, 18, 13 хромосомам, синдромом Корнелии де Ланге, но и с такими осложнениями беременности, как неразвивающаяся беременность, задержка развития плода, гестоз, преждевременные роды [5]. Снижение PAPP-A на ранних сроках до 50 % может быть предиктором спонтанного абортa, но уровень ХГЧ имеет большую прогностическую значимость [6]. Экстремально низкие значения PAPP-A определяются также при внематочной беременности [7]. Оценка данных маркерных белков в конце I триместра утрачивает свою прогностическую ценность, так как определяется

их нормальное количество даже при беременности, осложненной хромосомной патологией [4].

β -ХГЧ – свободная бета-субъединица ХГЧ, синтез которой происходит в синцитиотрофобласте и составляет примерно 1–3 % от его общего содержания. Увеличение уровня ХГЧ при биохимическом скрининге характерно для таких состояний, как сахарный диабет или неправильно установленный срок беременности, трисомии 21 хромосомы, резус-конфликт, многоплодие, преэклампсия, трофобластическая болезнь, также более высокие уровни определяются при ЭКО. Снижение ХГЧ при биохимическом скрининге характерно для таких синдромов, как Эдвардса и Патау у плода, при эктопической беременности, угрозе прерывания беременности, неразвивающейся беременности, синдроме задержки внутриутробного развития плода [4].

Результаты маркеров пренатального скрининга выражают не в абсолютных числах, а в MoM (англ. multiples of median – значение, кратное медиане, т. е. показатель того, насколько индивидуальный результат теста отклоняется от медианы). Для этого была введена относительная величина уровня маркера, равная измеренной концентрации маркера, поделенной на медиану (норму) для данного срока беременности. Ориентировочными референсными значениями для медиан являются показатели от 0,5 до 2,0 MoM.

Определение MoM PAPP-A и β -ХГЧ при проведении комбинированного скрининга в I триместре при одноплодной спонтанной беременности (СБ) показало высокую чувствительность и специфичность данных белков в выявлении анеуплоидий плода, а частота ложноположительных результатов (ЛПР) при этом составляет 3,1 % [8]. Получая низкие показатели MoM PAPP-A белка, продуцируемого синцитиотрофобластом, требуется исключить хромосомные аномалии и осложнения как со стороны матери (гестационный диабет, преэклампсия, преждевременные роды), так и со стороны плода (внутриутробная задержка развития, антенатальная гибель). Проведение аналогичного скрининга при многоплодной беременности до сих пор является непростой задачей и требует тщательного анализа нескольких факторов.

Согласно практическим рекомендациям Международного общества ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии (англ. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, ISUOG) проведение комбинированного скрининга имеет лимитированный период с 11⁺⁰ по 13⁺⁶ неделю гестации [9]. При этом согласно рекомендациям Фонда медицины плода (англ. Fetal Medicine Foundation, Великобритания), учитывают показатели УЗИ, возраст матери, способ зачатия, этнические и анамнестические данные [9]. Расчет риска анеуплоидий в дихориальной двойне производится для каждого плода отдельно, а в монохориальной расчет проводится, основываясь на среднем риске для обоих плодов. При

гибели одного из плодов в дихориальной двойне комбинированный скрининг выполняется только на основании возраста матери и толщины воротничкового пространства (размера кожной складки позади шеи, где скапливается жидкость), так как уровень сывороточных белков будет не информативен [8, 9].

Частота ЛПР в многоплодной беременности составляет 5 % при СБ и до 15 % при ЭКО, что выше в сравнении с одноплодной беременностью, где эта цифра составляет 3,1 %, а частота анеуплоидий выше в группе многоплодных беременностей как при СБ, так и при ЭКО [8]. Этот факт связывают с более старшим возрастом, который является фактором риска по возникновению хромосомных нарушений, что, как правило, отражается на низком МоМ PAPP-A. По мнению авторов, проведение переноса в том же цикле, что и забор ооцитов, негативно отразится на имплантации в последующем [10]. А именно, образованные желтые тела на месте пунктированных фолликулов выделяют большое количество эстрадиола. В последующем данный фактор препятствует адекватной имплантации плодного яйца в эндометрий, вследствие чего снижается секреция последним PAPP-A. В результате пациентки со сниженным МоМ PAPP-A направляются на инвазивную пренатальную диагностику для кариотипирования. Риски прерывания беременности среди женщин с многоплодной беременностью после инвазивных вмешательств выше, чем в одноплодной. Так, при проведении хорионбиопсии частота прерываний беременности возрастает с 1,5 % при одноплодной беременности до 3,8 % при многоплодной [8].

Частота возникновения анеуплоидий в популяции составляет 1 %, а в группе многоплодных беременностей, наступивших в результате ЭКО, достигает 10–20 %, что связывают с более старшим возрастом беременных [1, 2].

В доступных для анализа источниках имеются ограниченные данные по концентрации PAPP-A и β -ХГЧ у женщин, вынашивающих многоплодную беременность. В частности, мы не встретили детальной оценки содержания указанных сывороточных белков при многоплодных беременностях, наступивших в результате различных методов зачатия, а также взаимосвязи уровней PAPP-A и β -ХГЧ с исходами таких беременностей. Эти потенциальные пробелы научных знаний определили нашу концепцию изучения PAPP-A и β -ХГЧ в пренатальном скрининге I триместра при многоплодной беременности, включающего два ретроспективных исследования. Первое направлено на сравнение концентраций данных сывороточных белков у женщин при многоплодной беременности, наступившей спонтанно или в результате ЭКО. В рамках второго исследования изучено влияние показателей PAPP-A и β -ХГЧ на исходы многоплодных беременностей в меньшей по количеству группе женщин с подтвержденными

исходами (антенатальная гибель плода либо успешное родоразрешение).

Таким образом, учитывая возрастающее количество многоплодных беременностей в популяции, в качестве основного направления первого этапа работы сформулирована необходимость определения диапазона концентрации сывороточных белков, исследуемых при проведении скрининга I триместра. Это позволит выделить среди беременных группы риска по развитию осложнений, а значит предпринимать меры, направленные на снижение заболеваемости матери и плода.

Цель исследования: сравнительный анализ уровня сывороточных белков PAPP-A и β -ХГЧ, а также показателей PAPP-A МоМ и β -ХГЧ МоМ в I триместре при беременностях дихориальными диамниотическими двойнями, наступивших спонтанно или в результате ЭКО.

Материалы и методы / Materials and methods

Настоящее исследование было ретроспективным и включало беременных двойней, которые наблюдались в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ в период 2012–2019 гг. Сравнение проводили между пациентками, у которых беременность двойней наступила в результате ЭКО (группа ЭКО), и женщинами со спонтанно наступившей беременностью (группа СБ).

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: многоплодная беременность (спонтанно наступившая или в результате ЭКО); прохождение комбинированного скрининга I триместра с исследованием концентраций PAPP-A и β -ХГЧ с использованием одного и того же биохимического анализатора; подписанное информированное согласие.

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

Методы исследования / Research methods

Пробы крови для анализа уровня сывороточных белков получали посредством венепункции кубитальной вены в пробирку с активатором свертывания после 15 мин покоя в положении лежа. После этого пробирку центрифугировали при ускорении 3000 г в течение 15 мин. Образец сыворотки крови помещали для анализа в автоматический иммунохимический анализатор КRYPTOR (Brahms, Германия).

Принцип измерения основан на технологии, включающей усиленное излучение криптоата с временным разрешением, т. е. при которой с временной задержкой измеряется сигнал от иммунокомплекса. Основой технологии является безызлучательная передача

энергии от донора (клеткообразная структура с ионом европия в центре – криптит) к акцептору, который является частью химически модифицированного, светособирающего водородослевого протеина (XL 665). Близость донора (криптита) и акцептора (XL 665), когда они являются частью иммунного комплекса, а также перекрывание спектра излучения донора и спектра абсорбции акцептора, с одной стороны, усиливают флуоресцентный сигнал криптита, а с другой стороны, увеличивают время жизни сигнала акцептора, позволяя измерить флуоресценцию с временной задержкой. При возбуждении образца азотным лазером с частотой 337 нм донор (криптит) излучает сигнал большой длительности в миллисекундном диапазоне с частотой 620 нм, тогда как акцептор (XL 665) формирует сигнал малой длительности в наносекундном диапазоне с частотой 665 нм. При соединении двух компонентов в один иммунный комплекс усиление сигнала и увеличение долговечности сигнала акцептора происходит на частоте 665 нм и поэтому может быть измерено в микросекундах. Надёжное предотвращение интерференции неспецифических сигналов, например, сигналы краткосрочного и несвязанного акцептора XL 665 и сигналы со средней специфичной интерференцией в зависимости от естественной флуоресценции пробы исключаются путем временной задержки флуоресцентного измерения. Сигнал, формируемый криптитом на частоте 620 нм, служит как внутреннее опорное значение и измеряется одновременно с сигналом акцептора большой продолжительности с частотой 665 нм, который является специфичным сигналом. Мешающие воздействия, такие как замутнённая сыворотка, автоматически корректируются посредством рассчитанного внутренними средствами соотношения значений интенсивности на этих длинах волн.

Согласно существующим рекомендациям, риск хромосомной патологии при дихориальной двойне рассчитывается для каждого плода отдельно; при гибели одного плода из дихориальной двойни биохимический скрининг не проводится, и расчет рисков хромосомной патологии осуществляется только по материнскому возрасту и толщине воротникового пространства [9].

Этические аспекты / Ethical aspects

Все женщины дали письменное информированное согласие для использования данных их биохимического скрининга для исследований.

Статистический анализ / Statistical analysis

Статистический анализ проводили с использованием пакета программ IBM SPSS 25.0 (IBM, США) для операционной системы Mac OS. Определение нормальности распределения количественных показателей оценивали с помощью метода Колмогорова–Смирнова. Ввиду ненормального распределения всех количественных показателей (кроме возраста) сравне-

ние проводили с помощью непараметрического U критерия Манна–Уитни. Для описания центральной тенденции использовали медиану (Me) и межквартильный размах $[Q_{25}; Q_{75}]$. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты / Results

В группу ЭКО было включено 100 женщин, в группу СБ – 121 пациентка с беременностями двойней. Группы не отличались по возрасту: $31,66 \pm 4,84$ vs. $32,26 \pm 4,30$ в группе ЭКО и группе СБ, соответственно ($p > 0,05$).

Определение PAPP-A в сыворотке крови / Determination of serum PAPP-A

При сравнении уровней сывороточных белков, а также вычисляемых на их основе показателей МоМ обнаружены статистически значимые различия в показателях PAPP-A МоМ. При этом показатель PAPP-A МоМ был достоверно выше в группе ЭКО ($p = 0,007$) в сравнении с группой СБ: $1,28 [0,97; 1,89]$ vs. $1,12 [0,87; 1,40]$. Полученные показатели PAPP-A МоМ в сыворотке крови в группах беременных двойнями представлены на рисунке 1.

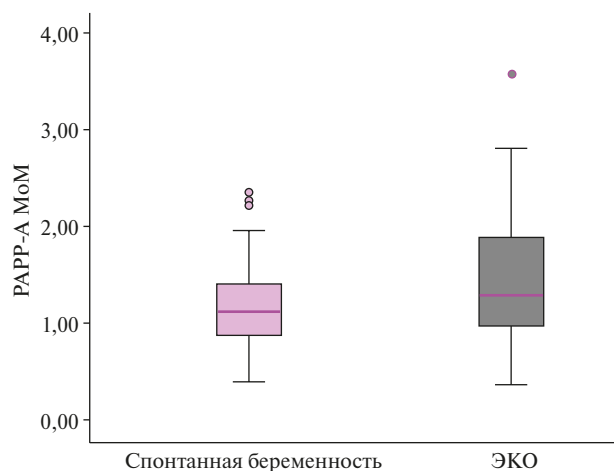


Рисунок 1. Показатели PAPP-A МоМ (англ. pregnancy-associated plasma protein-A, multiple of median – ассоциированный с беременностью протеин-A плазмы, значение, кратное медиане) у беременных двойнями в группах со спонтанно наступившей беременностью и в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Figure 1. PAPP-A MoM (pregnancy-associated plasma protein-A, multiple of median) in women pregnant with twins: groups with spontaneous pregnancy and as a result of in vitro fertilization (ЭКО).

Определение β -ХГЧ в сыворотке крови / Determination of serum β -hCG

При определении β -ХГЧ не удалось обнаружить статистически значимых различий между его уровнями в исследованных группах беременных. Так, содержание свободного β -ХГЧ в группе СБ составило $64,67 [45,63; 96,42]$ МЕ/мл, а в группе ЭКО – $71,04 [54,36; 119,10]$ МЕ/мл ($p = 0,081$); значения β -ХГЧ МоМ в группе СБ составили $0,96 [0,64; 1,40]$, а в группе ЭКО – $0,92 [0,62; 1,38]$, соответственно ($p = 0,82$).

Обсуждение / Discussions

В результате проведения комбинированного скрининга I триместра у беременных двойней в обеих группах (как в группе ЭКО, так и в группе СБ) выявлены показатели PAPP-A MoM, соответствующие допустимым значениям, и не превышавшие более чем в 2 раза значения сывороточных концентраций у женщин с одноплодной беременностью, известные по данным предыдущих исследований [11]. В группе ЭКО показатели PAPP-A MoM оказались выше, чем в группе СБ, с высокой степенью статистической значимости ($p = 0,007$). При этом уровень свободного β -ХГЧ в сыворотке крови, а также показатель β -ХГЧ MoM в сравниваемых группах значимо не различались.

Оценка риска анеуплоидии у плода во время скрининга I триместра с расчетом показателей PAPP-A MoM и β -ХГЧ MoM требует принять во внимание и тщательно проанализировать многие факторы, такие как этническая принадлежность беременной, возраст, вес, рост, анамнестические данные (количество беременностей, наличие/отсутствие системной красной волчанки, антифосфолипидного синдрома, курения, гипертонической болезни, преэклампсии при предыдущей беременности). Следует учитывать способ зачатия с указанием вида ВРТ. Также требуется оценка данных УЗИ согласно рекомендациям Fetal Medicine Foundation [12].

Учет всех этих факторов при расчете риска анеуплоидии позволяет получить незначительное число ЛПР – от 3,1 % при одноплодной до 5 % при многоплодной беременности. Причем при многоплодной беременности, наступившей в результате ЭКО, ЛПР могут достигать 15 %. Более высокие значения ЛПР обусловлены тем, что референтные значения сывороточных концентраций исследуемых биохимических маркеров при многоплодной беременности примерно в 2 раза выше, чем при одноплодной.

Расчет рисков анеуплоидий в дихориальной двойне производится на каждый плод отдельно с учетом ультразвуковой картины. При внутриутробной гибели одного из плодов расчет производится без учета PAPP-A и β -ХГЧ, так как при визуализации плода (даже без регистрации сердцебиения) некоторый уровень принадлежащих погибшему плоду белков сохраняется в сыворотке крови [9].

Все факторы, увеличивающие ЛПР по анеуплоидии плода, приводят к необоснованному стрессу беременной и увеличению количества инвазивной пренатальной диагностики, что ассоциировано с риском прерывания беременности, достигающим при одноплодной беременности 1,5–2 %, а при многоплодной – 3,8 % [13].

Некоторые авторы предлагают гипотезу о более низком сывороточном уровне PAPP-A в группе ЭКО и связывают это с экзогенным использованием гормональных триггеров овуляции и с высоким уровнем эстрадиола ($E_2 > 1300$ пг/мл), влияющим на рост эндометрия и оказывающим вазодилатирующий эффект на маточные артериолы,

который может являться причиной снижения рецепторной регуляции и субоптимальной имплантационной связи «плацента – эндометрий», что впоследствии приводит к снижению уровня PAPP-A [10]. Однако мы в своем исследовании этого не обнаружили. Напротив, в группе ЭКО показатель PAPP-A MoM был выше. В других исследованиях было показано, что более высокие значения содержания PAPP-A были продемонстрированы в многоплодных беременностях с редуцированным вторым плодом. Кроме того, некоторые авторы связывают высокий уровень PAPP-A с неблагоприятными исходами беременности [14]. Учитывая, что большинство ранних потерь беременности связано с анеуплоидией, значительно выше распространенной в более возрастной группе беременных и при многоплодной беременности [15], можно предположить, что именно это является причиной более высоких значений сывороточных концентраций PAPP-A в группе ЭКО нашего исследования.

С учетом пилотного характера исследования, мы не оцениваем в данной работе все рекомендованные Fetal Medicine Foundation факторы, используемые при расчете рисков наличия анеуплоидии, но полученные результаты подтверждают значимость применения в рутинной клинической практике анализа сывороточных белков PAPP-A у женщин с многоплодной беременностью. Необходимы дальнейшие исследования, которые позволят определить ранние клинико-лабораторные проявления неблагоприятных акушерских и неонатальных исходов у беременных из групп высокого риска и разработать практические рекомендации для клиницистов.

Благодарности / Acknowledgments

Мы благодарим сестринский персонал за помощь в сборе образцов крови, а также Елену Михайловну Препелицу за содействие в формировании сводной таблицы.

Заключение / Conclusion

Проведение комбинированного скрининга у беременных в случаях дихориальной диамниотической двойни имеет высокую практическую значимость для выявления анеуплоидий у плодов – также, как и при одноплодной беременности, но с более высоким ЛПР до 5 %.

Полученные нами результаты указывают на более высокие показатели PAPP-A в группе ЭКО в сравнении с группой СБ, что подтверждает необходимость использования анализа сывороточных белков для исключения анеуплоидий в I триместре. Полученные результаты обосновывают необходимость дальнейшего исследования PAPP-A (включая показатель PAPP-A MoM) и β -ХГЧ в когорте женщин с известными исходами для установления их связи с неблагоприятными исходами в обеих группах многоплодных беременностей, что составило вторую часть нашей работы.

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 tsbizova.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.

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 tsbizova.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:

1. Brizot M.L., Carvalho M.H., Liao A.W. et al. First-trimester screening for chromosomal abnormalities by fetal nuchal translucency in a Brazilian population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):652–5. DOI: 10.1046/j.0960-7692.2001.00588.x.
2. Richardson W.S., Wilson M.C., Nishikawa J., Hayward R.S. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club.* 1995;123(3):A12–3.
3. Cuckle H. Time for total shift to first-trimester screening for Down's syndrome. *Lancet.* 2001;358(9294):1658–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06724-1.
4. Маркелова А.Н., Мурадян М.М., Павленко К.И. Оценка возможности использования показателей биохимического скрининга с целью диагностики осложнений беременности. VII Международная научная конференция «Актуальные проблемы медицинской науки и образования (АПМНО-2019)»: сборник статей. Пенза: Изд-во ПГУ, 2019. 309–13. Режим доступа: https://i_med.pnzgu.ru/files/i_med.pnzgu.ru/sbornik_19_apmno.pdf. (Дата доступа: 25.01.2020).
5. Morssink L.P., Kornman L.H., Hallahan T.W. et al. Maternal serum levels of free beta-hCG and PAPP-A in the first trimester of pregnancy are not associated with subsequent fetal growth retardation or preterm delivery. *Prenat Diagn.* 1998;18(2):147–52. DOI: 10.1002/(sici)1097-0223(199802)18:2<147::aid-pd231>3.0.co;2-w.
6. Bersinger N.A., Keller P.J., Naiem A. et al. Pregnancy-specific and pregnancy-associated proteins in threatened abortion. *Gynecol Endocrinol.* 1987;1(4):379–84. DOI: 10.3109/09513598709082711.
7. Poulsen H.K., Westergaard J.G., Teisner B. et al. Measurements of hCG and PAPP-A in uncommon types of ectopic gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1987;26(1):33–7. DOI: 10.1016/0028-2243(87)90007-4.
8. Khalil A., Rodgers M., Baschat A. et al. Практические рекомендации ISUOG: роль ультразвукового исследования при ведении

беременности двойней. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2017;(2):70–103.

9. 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.
10. Tul N., Novak-Antolic Z. 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.
11. Spencer K., Berry E., Crossley J.A. et al. Is maternal serum total hCG a marker of trisomy 21 in the first trimester of pregnancy? *Prenat Diagn.* 2000;20(4):311–7. DOI: 10.1002/(sici)1097-0223(200004)20:4<311::aid-pd809>3.0.co;2-p.
12. Linskens I.H., Spreewenbergen M.D., Blankenstein M.A., van Vugt J.M. Early first-trimester free beta-hCG and PAPP-A serum distributions in monochorionic and dichorionic twins. *Prenat Diagn.* 2009;29(1):74–8. DOI: 10.1002/pd.2184.
13. 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.
14. 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.
15. Wald N.J., Rodeck C., Hackshaw A.K. et al. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *J Med Screen.* 2003;10(2):56–104. DOI: 10.1258/096914103321824133.

References:

1. Brizot M.L., Carvalho M.H., Liao A.W. et al. First-trimester screening for chromosomal abnormalities by fetal nuchal translucency in a Brazilian population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):652–5. DOI: 10.1046/j.0960-7692.2001.00588.x.
2. Richardson W.S., Wilson M.C., Nishikawa J., Hayward R.S. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club.* 1995;123(3):A12–3.
3. Cuckle H. Time for total shift to first-trimester screening for Down's syndrome. *Lancet.* 2001;358(9294):1658–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06724-1.
4. Markelova A.N., Muradyan M.M., Pavlenko K.I. Possibility of using biochemical screening parameters to diagnose pregnancy complications. [Оценка возможности использования показателей биохимического скрининга с целью диагностики осложнений беременности]. VII Mezhdunarodnaya nauchnaya konferenciya «Aktual'nye problemy medicinskoj nauki i obrazovaniya (APMNO-2019)»: sbornik statej. *Penza: Izd-vo PGU*, 2019. 309–13. (In Russ.).

Available at: https://i_med.pnzgu.ru/files/i_med.pnzgu.ru/sbornik_19_apmno.pdf. (Accessed: 25.01.2020).

5. Morssink L.P., Kornman L.H., Hallahan T.W. et al. Maternal serum levels of free beta-hCG and PAPP-A in the first trimester of pregnancy are not associated with subsequent fetal growth retardation or preterm delivery. *Prenat Diagn.* 1998;18(2):147–52. DOI: 10.1002/(sici)1097-0223(199802)18:2<147::aid-pd231>3.0.co;2-w.
6. Bersinger N.A., Keller P.J., Naiem A. et al. Pregnancy-specific and pregnancy-associated proteins in threatened abortion. *Gynecol Endocrinol.* 1987;1(4):379–84. DOI: 10.3109/09513598709082711.
7. Poulsen H.K., Westergaard J.G., Teisner B. et al. Measurements of hCG and PAPP-A in uncommon types of ectopic gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1987;26(1):33–7. DOI: 10.1016/0028-2243(87)90007-4.
8. Khalil A., Rodgers M., Baschat A. et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. [Prakticheskie rekomendacii ISUOG: rol' ul'trazvukovogo issledovaniya pri vedenii beremennosti dvojnej]. *Ul'trazvukovaya i funkcional'naya diagnostika.* 2017;(2):70–103. (In Russ.).

9. 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.
10. Tul N., Novak-Antolic Z. 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.
11. Spencer K., Berry E., Crossley J.A. et al. Is maternal serum total hCG a marker of trisomy 21 in the first trimester of pregnancy? *Prenat Diagn.* 2000;20(4):311–7. DOI: 10.1002/(sici)1097-0223(200004)20:4<311::aid-pd809>3.0.co;2-p.
12. 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 monochorionic and dichorionic twins. *Prenat Diagn.* 2009;29(1):74–8. DOI: 10.1002/pd.2184.
13. 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.
14. 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.
15. Wald N.J., Rodeck C., Hackshaw A.K. et al. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *J Med Screen.* 2003;10(2):56–104. DOI: 10.1258/096914103321824133.

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.