

УДК 618.2/3.-07

**К.В. ЯНАКОВА<sup>1</sup>, Л.Е. ТЕРЕГУЛОВА<sup>2,3</sup>, З.И. ВАФИНА<sup>2</sup>, М.Г. ТУХБАТУЛЛИН<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Городская клиническая больница № 7, 420136, г. Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 54<sup>2</sup>Республиканская клиническая больница МЗ РТ, 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138<sup>3</sup>Казанская государственная медицинская академия, 420012, г. Казань, ул. Бултерова, д. 36

## Сопоставление результатов трансвагинальной эхометрии шейки матки с уровнем биохимических маркеров при пренатальном скрининге I триместра по модулю FMF

**Янакова Кристина Васильевна** — аспирант кафедры ультразвуковой диагностики, тел. +7-905-377-11-69, e-mail: xristinaki\_80@hotmail.com<sup>1</sup>

**Терегулова Лилиана Ефимовна** — доцент кафедры ультразвуковой диагностики КГМА, заведующая отделением ультразвуковых исследований РКБ, тел. (843) 264-54-14, e-mail: tereg1@mail.ru<sup>2,3</sup>

**Вафина Зульфия Ильсуровна** — заведующая медико-генетическим центром, тел. +7-917-265-82-20, e-mail: vzulfia@mail.ru<sup>2</sup>

**Тухбатуллин Мунир Габдулфатович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ультразвуковой диагностики, тел. +7-900-326-20-03, e-mail: Munir.Tuhbatullin@tatar.ru<sup>3</sup>

*В статье представлены результаты ультразвукового исследования шейки матки 100 беременных женщин на сроке 11-13,6 недель беременности. Измерение шейки матки произведено по стандартам, рекомендованным Фондом медицины плода. В рамках комбинированного скрининга I триместра беременности определен уровень биохимических маркеров хромосомных аномалий:  $\beta$ -ХГЧ (хорионический гонадотропин), PAPP-A (ассоциированный с беременностью протеин плазмы). Получены данные о прямой корреляции длины шейки матки с уровнем PAPP-A (гормона ассоциированного с беременностью), а также об отсутствии корреляции с уровнем  $\beta$ -ХГЧ.*

**Ключевые слова:** комбинированный скрининг I триместра, шейка матки, биохимические маркеры хромосомных аномалий,  $\beta$ -ХГЧ (хорионический гонадотропин), PAPP-A (ассоциированный с беременностью протеин плазмы).

**K.V. YANAKOVA<sup>1</sup>, L.E. TEREGULOVA<sup>2,3</sup>, Z.I. VAFINA<sup>2</sup>, M.G. TUKHBATULLIN<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Municipal Clinical Hospital № 7, 54 Marshal Chuykov St., Kazan, Russian Federation 420136<sup>2</sup>Republican Clinical Hospital of Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, 138 Orenburgskiy Trakt, Kazan, Russian Federation 420064<sup>3</sup>Kazan State Medical Academy, 36 Butlerov St., Kazan, Russian Federation 420012

## Comparison of the results of transvaginal of cervix uterine with the level of biochemical markers in case of prenatal screening of the first trimester in FMF module

**Yanakova K.V.** — postgraduate student of the Department of Ultrasound Diagnosis, tel. +7-905-377-11-69, e-mail: xristinaki\_80@hotmail.com<sup>1</sup>

**Teregulova L.E.** — Assistant Professor of the Department of Ultrasonic Diagnosis of Kazan State Medical Academy, Head of Department of Ultrasonic Investigation of Republican Clinical Hospital, tel. (843) 264-54-14, e-mail: tereg1@mail.ru<sup>2,3</sup>

**Vafina Z.I.** — Head of Medicogenetic Center, tel. +7-917-265-82-20, e-mail: vzulfia@mail.ru<sup>2</sup>

**Tukhbatullin M.G.** — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Ultrasound Diagnosis, tel. +7-900-326-20-03, e-mail: Munir.Tuhbatullin@tatar.ru<sup>3</sup>

The article presents the results of ultrasound investigation of the cervix uteri of 100 pregnant women at 11-13,6 weeks of pregnancy. Measurement of the cervix uteri was made by standards recommended by the Fetal Medicine Foundation. In the framework of a combined screening of the first trimester was defined the level of biochemical markers of chromosomal abnormalities:  $\beta$ -hCG (chorionic gonadotropin), PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein-A). Were obtained data of direct correlation of length of the cervix and the level of PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein-A), as well as of no correlation with the level of  $\beta$ -hCG.

**Key words:** combined screening of the first trimester, cervix uteri, biochemical markers of chromosomal abnormalities,  $\beta$ -hCG (chorionic gonadotropin), PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein-A).

Врожденные нарушения развития плода встречаются достаточно часто. По данным ВОЗ, примерно у 1 из 33 новорожденных детей наблюдаются пороки развития, то есть ежегодно примерно 3,2 млн детей имеют какие-либо формы инвалидности, обусловленные пороками развития. Частота врожденной и наследственной патологии с неблагоприятным перинатальным прогнозом составляет 2,5% среди новорожденных. Большинство таких новорожденных подвержены инвалидизации с детства, что влечет за собой тяжелые психологические последствия для семьи и требует значительной финансовой поддержки со стороны государства [1, 2].

Спонтанный характер возникновения врожденных нарушений развития определяет важность развития современных профилактических мероприятий и поиск новых эффективных алгоритмов акушерского мониторинга в проведении ранней качественной пренатальной диагностики [3]. Наиболее действенным методом профилактики врожденных нарушений развития плода и сохранения генофонда России в настоящее время является медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика конкретного заболевания с последующей элиминацией пораженного плода. В качестве путей совершенствования массовой пренатальной диагностики врожденных пороков и хромосомных болезней у детей МЗ РФ был выбран стандарт, разработанный авторитетной организацией Фонд медицины плода (FMF) под руководством профессора К. Николаидеса (Великобритания) [4, 5]. Схема скрининга представлена на рисунке 1.

**Рисунок 1.**  
**Схема пренатального скрининга**



Суть этой системы заключается в проведении ультразвукового исследования плода по определенному алгоритму при обязательном соблюдении всех необходимых критериев визуализации с одновременным биохимическим анализом крови беременной на  $\beta$ -ХГЧ и PAPP-A. Данные УЗИ и биохимического анализа обрабатываются в программном продукте Астрайя, основанном на модуле FMF, рассчитывается риск основных хромосомных аномалий: синдрома Дауна, синдрома Эдвардса, синдрома Патау [6].

### Материнские сывороточные маркеры в первом триместре беременности

Во время беременности в крови женщины циркулирует большое количество белков, большинство из которых секретируются и модифицируются хорионом, а затем плацентой. Уровень некоторых из них изменяется при наличии хромосомных аномалий у плода. Наиболее прогностически значимыми в этом отношении были признаны  $\beta$ -ХГЧ и PAPP-A. Они получили название биохимических маркеров [7].

Ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы (PAPP-A) относится к цинксодержащим ферментам (металлопротеиназам). Во время беременности он в больших количествах вырабатывается фибробластами в наружном слое плаценты и в децидуальной оболочке и обнаруживается в материнском кровотоке в виде высокомолекулярной белковой фракции [8]. Фермент PAPP-A отщепляет от инсулиноподобного фактора роста белковые фрагменты и повышает его биологическую активность, благодаря этому обеспечивается полноценный рост и развитие плаценты. Кроме того, он способен инактивировать некоторые ферменты в крови (трипсин, эластазу, плазмин) и модулировать иммунный ответ материнского организма. Его содержание в крови увеличивается с прогрессированием беременности. Оно существенно не зависит от таких параметров, как пол и масса ребенка. Только в период интенсивного формирования плаценты (7–14-я неделя беременности) отмечается сильная взаимосвязь между уровнем PAPP-A и концентрацией эстрадиола. После родов PAPP-A быстро снижается в течение нескольких дней [9]. При хромосомных аномалиях с пороками развития плода концентрация PAPP-A в крови значительно уменьшается с 8 по 14-ю недели беременности. Наиболее резкое снижение отмечается при трисомиях по 21, 18 и 13-й хромосомам. При синдроме Дауна показатель PAPP-A на порядок ниже, чем при норме. Еще более резко уровень PAPP-A в сыворотке крови матери падает при наличии у плода генетической патологии с множественными пороками развития — синдроме Корнелии де Ланге [10]. Низкий уровень PAPP-A связан с аномальной функцией плаценты, а также с такими осложнениями беременности, как преждевременные роды, задержка внутриутробного развития плода и гестационной гипертензией и протеинурией. Некоторые исследования, однако, доказывают о том, что низкий уровень данного белка не связан со снижением его секреции, поэтому механизм снижения концентрации PAPP-A при хромосомной патологии остается до конца неясным [7]. Отдельное определение PAPP-A наиболее информативно на 8–9-й неделях. После 14 недель беременности цен-

**Таблица 1.**  
**Данные беременных в группах первородящих и повторнородящих**

Группы беременных	n	Возраст, лет	Шейка, мм	ХГЧ МЕ/л	ХГЧ МОМ	PAPP-A МЕ/л	PAP-A МОМ
Первобеременные	43	25,8±3,5	39,6±4,59	56,4±34,9	1,35±0,69	4,34±2,08	0,965±0,49
повторнородящие	57	29,9±4,34	39,2±5,68	41,9±26,9	1,17±0,86	4,35±2,5	1,06±0,63
p		<0,001	0,706	0,021	0,263	0,983	0,415

Примечание: p — вероятность различия показателей между группами беременных

ность данного показателя в качестве маркера риска хромосомных аномалий утрачивается, так как его уровень соответствует норме даже при патологии.

Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) — это гормон, который вырабатывается в плодной оболочке человеческого эмбриона. Его производят клетки хориона сразу после его прикрепления к стенке матки. Он является важным показателем развития беременности и ее отклонений. ХГЧ стимулирует выработку большого количества прогестерона желтым телом, стимулирует продукцию эстрогенов и слабых андрогенов клетками яичников, способствует развитию функциональной активности самого хориона, а в дальнейшем и плаценты, которая образуется в результате созревания и разрастания хориональной ткани, улучшая ее собственное питание и увеличивая количество ворсин хориона. Таким образом, хорионический гонадотропин специфически и многосторонне воздействует на организм женщины и плода в целях успешного течения беременности [11].

По химическому строению ХГЧ является соединением белка и сложных углеводов, состоящим из двух частей (субъединиц): альфы и беты. Альфа-субъединица хорионического гонадотропина полностью идентична альфа-субъединицам лютеинизирующего, фолликулостимулирующего и тиреотропного гормонов гипофиза, которые выполняют функции, во многом сходные с функцией ХГЧ, но не при беременности. Бета-субъединица ХГЧ уникальна, что, с одной стороны, обуславливает определенную специфичность его действия, а с другой — позволяет обнаруживать его в биологических средах. Поэтому данный тест носит название «бета-субъединица хорионического гонадотропина (β-ХГЧ)» [10]. Уровень β-ХГЧ достигает максимума к 10-11 неделе беременности, а затем постепенно снижается. Это происходит в связи с тем, что с начала II триместра беременности плацента начинает самостоятельно продуцировать достаточное количество эстрогенов и прогестерона, при участии которых эндометрий функционирует нормально, независимо от секреции гормонов в желтом теле яичников. Причиной повышенного содержания β-ХГЧ может быть токсикоз, сахарный диабет или неправильно установленный срок беременности [11]. Уровень β-ХГЧ резко повышается при трисомии 21 и снижается при наличии синдромов Эдвардса и Патау у плода [7]. Все трисомии связаны с понижением уровня PAPP-A, тогда как уровень β-ХГЧ резко повышается при трисомии 21 и снижается при наличии синдрома Эдвардса и Патау у плода [7]. Известно, что большинство беременностей с хромосомной патологией прерываются самопроизвольно на ранних сроках.

### Значение длины шейки матки

Измерение длины шейки матки стало важным компонентом скрининговых программ [12, 13]. Укорочение шейки матки или короткая шейка матки в настоящее время является самым весомым прогностическим признаком спонтанных преждевременных родов. Связи между короткой шейкой матки и преждевременными родами были посвящены многочисленные исследования. И хотя существует разница в чувствительности и прогностической силе данного измерения, подавляющее большинство исследований указывают на наличие связи между риском преждевременных родов и уменьшением длины шейки матки. Cut-off в исследовании разнится от 25 до 15 мм в зависимости от характеристик пациента и гестационного срока.

Длина шейки матки является более чувствительным прогностическим признаком для ранних форм (до 32 недель) преждевременных родов, нежели для поздних форм (после 32 недель). Наиболее информативным является измерение длины шейки матки на сроке 18-24 недели беременности. Трансвагинальное измерение шейки матки является одним из наиболее эффективных методов прогнозирования преждевременных родов. При этом должна использоваться правильная техника оценки. Чувствительность этого скринингового теста колеблется в широких пределах в зависимости от популяции. Тем не менее во всех популяциях, чем короче длина шейки матки и чем раньше это было обнаружено во время беременности, тем выше частота преждевременных родов [13].

В течение последних двадцати лет ультразвуковой метод оценки длины шейки матки считается более информативным и достоверным по сравнению с пальцевым исследованием. В последние годы стало очевидно, что измерение шейки матки в I триместре беременности также может быть полезным для прогнозирования преждевременных родов. Дискутабельным является вопрос стандартизации измерения шейки матки. Он включает стандартизированный срез, идентификацию шейки матки и локализацию внутреннего зева. Так как определить точно ориентиры для измерения шейки матки в I триместре сложнее, чем во втором, методика измерения шейки в первом триместре считается более операторозависимой. В большинстве случаев короткая шейка матки во II триместре является прямой, однако в I триместре даже короткая шейка матки может иметь некоторую степень кривизны. Поэтому правильность оценки особенно важна в первом триместре. Это объясняет противоречивые данные некоторых опубликованных исследований о значимости измерения длины шейки матки в первом триместре [14]. В данном исследовании измерение



шейки матки проводилось согласно стандартам разработанным Фондом медицины плода под руководством профессора К. Николаидеса.

Как показывает анализ литературных данных, до сих пор измерение шейки матки, в основном, применялось с целью прогнозирования преждевременных родов, а также для оценки эффективности родовой деятельности. Измерению же шейки матки в первом триместре посвящены единичные работы, которые также ставили цель определить риск самопроизвольного выкидыша.

В доступной литературе мы не обнаружили работ, посвященных измерению длины шейки матки в I триместре беременности и сопоставлению этих результатов с уровнем маркерных белков беременности, определяемых в рамках комбинированного скрининга I триместра беременности, проводимого с целью выявления хромосомной патологии у плода.

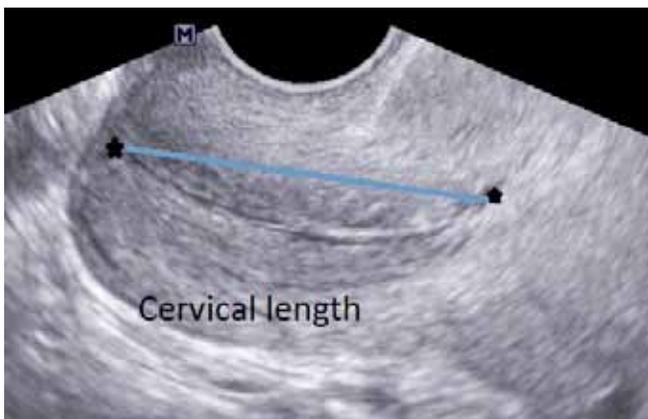
**Цель исследования** — сопоставить результаты уровня плазменных маркерных белков беременности ( $\beta$ -ХГЧ и РАРР-А) с результатами трансвагинального измерения шейки матки в рамках скрининга I триместра беременности по модулю FMF.

#### Материалы и методы

Трансвагинальная эхография проведена у 100 беременных в возрасте от 19 до 38 лет, средний возраст  $28,1 \pm 4,5$  (M $\pm$  $\sigma$ ). Из них 62 (62%) женщины были повторнобеременны, а 38 (38%) — первобеременны. Всем беременным проведен комбинированный пренатальный скрининг I триместра, включающий УЗИ плода при копчико-теменном размере (КТР) в диапазоне 45-84 мм (11-14 недель беременности) по алгоритму FMF с одновременным анализом крови для определения маркерных белков беременности ( $\beta$ -ХГЧ и РАРР-А). Измерение длины шейки матки проводилось трансвагинальным доступом по стандарту FMF (рис. 2), при этом определялась длина отрезка прямой между калиперами, установленными в проекции внутреннего и наружного зева шейки матки.

#### Рисунок 2.

**Эхограмма шейки матки с измерением ее длины по алгоритму FMF**



#### ЛИТЕРАТУРА

- 1 Nicolaides K.H. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks / K.H. Nicolaides // Prenat. Diagn. — 2011. — № 31 (1). — P. 7-15.
2. Косовцова Н.В. Диагностические возможности эхографии в выявлении врожденных пороков развития в ранние сроки беременности: автореф. дис. ... док. мед. наук. — Москва — 2007. — 32 с.
3. Тамазян Г.В. Организация мероприятий пренатального скрининга врожденных пороков развития в Московской области /

Для ультразвуковых исследований использовали ультразвуковую систему экспертного класса Acuvix XG фирмы Медисон, оснащенную трансабдоминальными и трансвагинальными датчиками. Определение уровня сывороточных маркеров  $\beta$ -ХГЧ и РАРР-А проводилось на сертифицированном FMF анализаторе Kriptor BRAHMS (Германия). Обработка данных комбинированного скрининга I триместра проводилась с помощью автоматизированной системы расчета риска хромосомных аномалий Астрайя. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерных программ Statistica 8.0 и Biostat. Вероятность межгрупповых различий определяли с помощью критериев Стьюдента, для корреляционного анализа использовали метод Пирсона.

#### Результаты

По результатам трансвагинального ультразвукового исследования, длина шейки матки была от 25 до 54 мм, в среднем  $39,4 \pm 5,21$  (M $\pm$  $\sigma$ ) мм. При биохимическом исследовании плазменных белков беременности уровень ХГЧ был от 0,3 до 5,32 Мом, в среднем  $1,25 \pm 0,79$  (M $\pm$  $\sigma$ ) Мом, уровень РАРР-А был от 0,115 до 3,478 Мом, в среднем  $1,02 \pm 0,57$  (M $\pm$  $\sigma$ ) Мом.

Проведен корреляционный анализ данных изменений шейки матки при сопоставлении с уровнем биохимических маркеров в Мом.

При сопоставлении результатов обнаружена прямая корреляция между длиной шейки матки и уровнем РАРР-А ( $r=41$ ,  $p<0,001$ ). Не выявлена связь между длиной шейки матки и уровнем  $\beta$ -ХГЧ ( $r=0,19$ ,  $p=0,061$ ).

Проведен анализ данных скрининга в группах первобеременных и повторнобеременных. Возраст повторнобеременных был достоверно выше возраста первобеременных. Не выявлено статистически значимых различий длины шейки матки, уровня  $\beta$ -ХГЧ (МОМ) и РАРР-А между группами первобеременных и повторнобеременных (табл. 1).

Выявленная корреляция уровня РАРР-А с длиной шейки матки отражает совокупность нарушений маточно-плацентарного комплекса, реализуемое в укорочении шейки матки, которое приводит и к прерыванию беременности при хромосомной патологии, и невынашиванию на более поздних сроках при нормальном кариотипе плода. Отсутствие статистически значимых различий длины шейки матки и уровня биохимических маркеров в группах первобеременных и повторнобеременных указывает на отсутствие связи этих показателей с количеством предыдущих родов в анамнезе и определяется только особенностями настоящей беременности. Создание нормативов длины шейки в соответствии со сроками беременности в периоде, соответствующем скринингу I триместра, определение медианы длины шейки матки для каждого срока беременности и использование этих данных при расчете риска хромосомных аномалий в программе Астрайя, возможно, поможет еще больше повысить эффективность пренатального скрининга I триместра.

Г.В. Тамазян, Л.А. Жученко // Журнал акушерства и женских болезней. — 2009. — Том LVIII, выпуск 6. — С. 76-80.

4. Жученко Л.А. Реализация мероприятий Национального проекта «Пренатальная (дородовая) диагностика нарушений развития ребенка» в Московской области / Л.А. Жученко, Е.Н. Андреева, Е.Ю. Воскобоева // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2013. — № 4. — С. 6-12.



5. Никифоровский Н.К. Роль современных методов пренатальной диагностики в выявлении хромосомных аномалий у плода / Н.К. Никифоровский, Е.А. Степанькова, Н.В. Лукина // Охрана материнства и детства. — Витебск, 2009. — № 1 (13). — С. 54-56.

6. Терегулова Л.Е. Анализ результатов массового централизованного пренатального скрининга I триместра беременности в Республике Татарстан за 2012 год / Л.Е. Терегулова, З.И. Вафина, А.В. Абуева и др. // Практическая медицина. — 2013. — Т. 2, № 1, 2. — С. 150-155.

7. Shiefa S. First Trimester Maternal Serum Screening Using Biochemical Markers PAPP-A and Free  $\beta$ -hCG for Down Syndrome, Patau Syndrome and Edward Syndrome / S. Shiefa, M. Amargandh // Indian J. Clin. Biochem. — 2013. — № 28 (1). — P. 3-12.

8. Brügger-Andersen T. The activity of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) as expressed by immunohistochemistry in atherothrombotic plaques obtained by aspiration thrombectomy in patients presenting with a ST-elevation myocardial infarction: a brief communication / T. Brügger-Andersen, L. Bostad // Thromb J. — 2010. — № 8 (1) — P. 1.

9. Body R., Ferguson C. Pregnancy associated plasma protein A: a novel cardiac marker with promise // Emerg. Med. J. — 2006 November. — № 23 (11). — P. 875-877.

10. Joyce LeFever Kee. Laboratory and Diagnostic. — Prentice Hall, 8-e ed. 2010. — 876 p.

11. Wendy L. Arneson, Jean M. Brickell. Clinical Chemistry. A Laboratory Perspective. — F.A. Davis Company, 2007.

12. Celik E. Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment / E. Celik, A.M. To, K. Gajewska et al. // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2008. — Vol. 31. — P. 549-54.

13. Souka A.P. A predictive model of short cervix at 20-24 weeks using first-trimester cervical length measurement and maternal history. / A.P. Souka, I. Papastefanou, V. Michalitsi et al. // Prenat. Diagn. — 2011. — Vol. 31. — P. 202-206.

14. Greco E. First trimester screening for spontaneous preterm delivery with maternal characteristics and cervical length / E. Greco, R. Gupta, A. Syngelaki et al. // Fetal Diagn. Ther. — 2012. — Vol. 31. — P. 154-161.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

### НА МЕДОСМОТРАХ УДАЕТСЯ ОБНАРУЖИТЬ ЛИШЬ ДВЕ ТРЕТИ СЛУЧАЕВ ПРОФЗАБОЛЕВАНИЙ

Российские врачи зарегистрировали 162 тысячи случаев профессиональных болезней по данным за прошлый год, рассказала глава Минздрава Вероника Скворцова. В министерстве встревожены тем, что у каждого шестого работника впервые обнаружено два и более профзаболевания. Причем 17,5 процента сотрудников из-за работы стали инвалидами, половина из них — женщины.

Ежегодно медики ставят шесть–восемь тысяч новых диагнозов, связанных с профессиональной деятельностью пациентов, сообщила Скворцова. Химические факторы чаще всего приводят к бронхитам, интоксикациям, бронхиальной астме и болезням кожи. Физические факторы провоцируют заболевания органов слуха, опорно-двигательного аппарата и нервной системы. При интеллектуальной нагрузке и монотонной работе обычно страдают сердечно-сосудистая и нервная системы. Всего утвержденный перечень профзаболеваний включает 190 нозологических форм.

При этом всего две трети случаев профзаболеваний врачам удастся обнаружить во время профилактических медосмотров. О каждом третьем случае становится известно, только когда больной вынужден сам обратиться за медицинской помощью. Из-за того, что медики не могут вовремя поставить диагноз, в стране растет количество хронических заболеваний.

По словам министра здравоохранения, эта статистика заставила власти пересмотреть всю систему диспансеризации трудоспособного населения. Например, для работников с вредными условиями труда составили особый порядок регулярных медицинских осмотров. Кроме того, Минздрав сократил медицинские показания к допуску граждан на работу, в том числе инвалидов по слуху, и ввел специальную должность главного внештатного специалиста — профпатолога.

Тем не менее в ведомстве признают, что этого мало: нужно как минимум создать больше центров профпатологии (сегодня их 85 на всю страну) и придумать, как координировать их работу, поскольку пока они подчиняются только местным властям.

Источник: Medportal.ru