

Получена: 2 сентября 2017 / Принята: 22 сентября 2017 / Опубликовано online: 31 октября 2017

УДК 618.33+618.291-07

ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ СОДЕРЖАНИЯ АССОЦИИРОВАННОГО С БЕРЕМЕННОСТЬЮ ПЛАЗМЕННОГО БЕЛКА-А (РАРР-А) НА РАЗВИТИЕ НАРУШЕНИЙ РОСТА ПЛОДА

Анар С. Кыстаубаева¹, <http://orcid.org/0000-0002-8712-3307>

Гуляш А. Танышева¹, <http://orcid.org/0000-0002-9074-6302>

Мерuert Г. Шарипова¹,

Салтанат С. Кырыкбаева², <http://orcid.org/0000-0001-6151-6025>

Юлия М. Семенова³, <http://orcid.org/0000-0003-1324-7806>

Ион Бологан⁴

Государственный Медицинский университет города Семей,

¹ Кафедра интернатуры по акушерству и гинекологии;

² Кафедра общественного здравоохранения;

³ Кафедра хирургических дисциплин;

г. Семей, Казахстан;

⁴ Государственный университет медицины и фармации имени Н. Тестемицану, Кафедра акушерства и гинекологии № 1, г. Кишинев, Молдова

Введение: Поиск методов, позволяющих прогнозировать нарушения роста плода, являются актуальными для современного акушерства. Ассоциированный с беременностью плазменный белок-А (РАРР-А), вырабатывается трофобластом и используется как один из предикторов хромосомных мутаций у плода. В последние годы изучается связь между снижением содержания РАРР-А в первом триместре беременности и последующим развитием ЗВУР. В Казахстане принятыми границами нормы РАРР-А является содержание МоМ в пределах 0,5-2,05.

Цель исследования: Выявить взаимосвязь между уровнем содержания РАРР-А в анализе первого пренатального биохимического скрининга и развитием ЗВУР плода.

Методы: Дизайн исследования – случай-контроль. Ход исследования одобрен этическим комитетом ГМУ г. Семей (протокол №4 от 14.10.2015 года). Критериями включения в исследование являлось наличие результатов первого пренатального скрининга. Основную группу составили 72 случая родов с синдромом ЗВУР. Контрольную группу составили 288 случаев родов без ЗВУР. Исходы в каждой группе оценивались в зависимости от уровня МоМ РАРР-А: ниже 0,5 или в пределах 0,5-2,05. При анализе результатов использованы описательные статистики, сравнение номинальных данных с представлением χ^2 Пирсона, рассчитано отношение шансов.

Результаты: В проведенном исследовании, беременность, осложненная ЗВУР, в 43 % случаев сопровождалась гипертензивными состояниями, в 25% случаев плацентарными нарушениями, в 3,5 раза чаще имели место угрожающие состояния плода. Перинатальная смертность в группе ЗВУР составила 11,1%, в контрольной группе 0,3%.

Отношение шансов развития ЗВУР при снижении уровня МоМ РАРР-А ниже 0,5 составило 5,46; 95% ДИ (2,80; 10,68), что означает, что шансы развития ЗВУР у беременных с МоМ РАРР-А ниже 0,5 в 5,46 раз выше, чем у беременных с нормальным показателем.

Обсуждение: В последние годы сочетание низкого уровня РАРР-А и развития нарушений роста плода изучается активно. В Казахстане до 90% беременных проходят тест в первом триместре беременности, следовательно его использование для прогнозирования ЗВУР не повлечет дополнительных затрат.

Заключение: Уровень МоМ РАРР-А, может быть использован как один из предикторов синдрома ЗВУР в сочетании с другими методами.

Ключевые слова: Задержка внутриутробного развития, РАРР-А, скрининг.

Summary

**THE INFLUENCE OF PREGNANCY-ASSOCIATED
PLASMA PROTEIN A (PAPP-A)
ON INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION****Anar S. Kystaubayeva**¹, <http://orcid.org/0000-0002-8712-3307>**Gulyash A. Tanysheva**¹, <http://orcid.org/0000-0002-9074-6302>**Meryert G. Sharypova**¹,**Saltanat. S. Kyrykbaeva**², <http://orcid.org/0000-0001-6151-6025>**Yuliya M. Semenova**³, <http://orcid.org/0000-0003-1324-7806>**Ion Bologan**⁴

Semey State Medical University,

¹ Department of internship in obstetrics and gynecology;² Department of Public Health;³ Department of surgical diseases;

Semey, Kazakhstan;

⁴ State University of Medicine and Pharmacy named after N. Testemitanu,

Department of obstetrics and gynecology Nr 1,

Chisinau, Moldova.

Introduction: the search of methods enabling to predict fetal growth impairment is an important issue for modern obstetrics. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) is considered to be one of the predictors of fetal chromosomal mutations. The associations between reduced PAPP-A levels in first pregnancy trimester and the development of intrauterine growth restriction (IUGR) is being extensively studied over the last years. The current normal range of PAPP-A in Kazakhstan is considered to be 0,5-2,05.

Aim: to study the associations between PAPP-A levels in first pregnancy trimester and the development of IUGR.

Methods: this was the case-control study. The study group comprised 72 cases with IGR. The control group comprised 288 cases without IUGR. To study outcomes, the PAPP-A levels were dichotomized as below 0,5 and within 0,5-2,05 range. The data analysis included descriptive statistics, comparison of nominal data with Pearson's chi-square and odds ratio.

Results: the pregnancy associated with IGR was combined with hypertension in 43% of cases, placental impairment in 25% of cases, and was 3,5 times more likely to threaten the fetus state. The perinatal mortality in study group was equal to 11.1%, and in the control group it composed 0,3%.

The odds ratio to have IGR was 5,46 (95% CI 2.80; 10.68) for women with PAPP-A level below 0,5, which means that for this category of pregnant women the chance to develop intrauterine growth retardation was 5,46 times higher than for women with normal PAPP-A range.

Discussion: the associations between PAPP-A levels and IGR are being extensively studied over the last years. Currently around 90% of pregnant women have this test in first pregnancy trimester, which means that its implementation to predict the development of IGR will cause no additional costs.

Conclusions: PAPP-A levels may be used as the predictors of IGR, along with other methods.

Keywords: *intrauterine growth restriction, PAPP-A, screening.*

Түйіндеме

ЖҮКТІЛІККЕ БАЙЛАНЫСТЫ ПЛАЗМАЛЫҚ А - АҚУЫЗЫ (PAPP-A) МӨЛШЕРІНІҢ ҰРЫҚТЫҢ ДАМУ БҰЗЫЛЫСТАРЫНА ӘСЕРІ

Анар С. Кыстаубаева¹, <http://orcid.org/0000-0002-8712-3307>

Гульяш А. Танышева¹, <http://orcid.org/0000-0002-9074-6302>

Меруерт Г. Шарипова¹,

Салтанат С. Кырыкбаева², <http://orcid.org/0000-0001-6151-6025>

Юлия М. Семенова³, <http://orcid.org/0000-0003-1324-7806>

Ион Бологан⁴

Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті,

¹ Акушерия және гинекология бойынша интернатура кафедрасы,

² Қоғамдық денсаулық сақтау кафедрасы

³ Хирургиялық аурулар кафедрасы

Семей қаласы, Қазақстан

⁴Н. Тестемицану атындағы Медицина және Фармация мемлекеттік университеті,

№1 акушерия және гинекология кафедрасы, Кишинев қаласы, Молдова

Кіріспе: Ұрықтың даму қауіпін болжайтын тәсілдерді іздестіру, заманауи акушерліктің өзекті сұрақтарының бірі болып табылады. Жүктілік кезінде трофобластпен өндірілетін плазмалық А-ақуызы (PAPP-A), ұрықтың хромосомдық мутацияларын анықтау предикторы түрінде кеңінен қолданылады. Соңғы жылдары жүктіліктің I ұшайлығында PAPP-A мөлшерінің төмендеуі және артынын ұрықтың жатыршілік дамуының тежелуі (ҰЖІДТ) арасындағы байланыс зерттелуде. Қазақстанда PAPP-A-ның белгіленген шекарасында МоМ мөлшері 0,5-2,05-ке тең.

Зерттеу мақсаты: Жүктіліктің I ұшайлығында тапсырылатын биохимиялық скринингтегі PAPP-A мөлшері мен ҰЖІДТ дамуының бір бірімен байланысын анықтау.

Әдістері: «Жағдай - бақылау» зерттеуі жүргізілді. Зерттеу барысы Семей қалалық ММУ-нің этикалық комитетімен мақұлданған (№ 4 хаттама, 14.10.2015 ж).

Зерттеуге қосу критериясы: Жүктіліктің I ұшайлығында жүргізілген пренатальды скрининг нәтижесі болуы. Негізгі топта ҰЖІДТ синдромымен аяқталған 72 босану. Тексеру тобында ҰЖІДТ синдромы болмаған 288 босану. Әр бір топтың нәтижесі МоМ PAPP-A мөлшеріне сәйкес бағаланған, ол 0,5-тен төмен немесе 0,5-2,05-ке тең. Нәтижелерді талдау кезінде сипаттама статистикасы қолданылған, онда χ^2 Пирсон ұсынған номинальды деректермен мүмкіндік қатынасы саналған.

Нәтижелер: осы зерттеуде ҰЖІДТ синдромымен асқынған жүктіліктердің 43% гипертензивті жағдайлармен, 25% жағдайда плацентарлы бұзылыстармен қатар болған және ұрықтың қауіпті жағдайлары 3,5 рет жиі кездескені айқындалды. ҰЖІДТ синдромы бар топта перинатальды өлім жиілігі 11,1%-ды құраған, ал тексеру тобында ол көрсеткіш 0,3%-ға тең. МоМ PAPP-A 0,5-тен төмен болған жағдайда, ҰЖІДТ синдромы дамуы бойынша мүмкіндік қатынасы 5,46 болады; 95% СИ (2,80; 10,68), ол жүкті әйелде МоМ PAPP-A мөлшері 0,5-тен төмен болса, онда қалыпты мөлшердегі жүкті әйелдерге қарағанда 5,46 ретке жоғары екенін білдіреді.

Талқылау: Соңғы жылдары PAPP-A-ның мөлшерінің төмендеуі мен ұрықтың дамуының бұзылыстарының қосарланып кездесуі белсенді зерттелуде. Қазақстанда жүкті әйелдердің 90%-на дейін I ұшайлықта тестілеуден өтеді, сондықтан мұнда ҰЖІДТ синдромын болжау қосымша қаражатты қажет етпейді.

Қорытынды: Жүктілік кезінде МоМ PAPP-A мөлшерін анықтау, басқа да тәсілдермен бірге ҰЖІДТ синдромының предикторы ретінде қолданылуына болады.

Маңызды сөздер: Ұрықтың жатыршілік дамуының тежелуі, PAPP-A, скрининг.

Библиографическая ссылка:

Кыстаубаева А.С., Танышева Г.А., Шарипова М.Г., Кырыкбаева С.С., Семенова Ю.М., Ион Бологан Влияние уровня содержания ассоциированного с беременностью плазменного белка - А (PAPP-A) на развитие нарушений роста плода // Наука и Здравоохранение. 2017. №5. С. 55-66.

Kystaubayeva A.S., Tanysheva G.A., Sharypova M.G., Kyrykbaeva S.S., Semenova Yu.M., Ion Bologan The influence of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) on intrauterine growth restriction. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 5, pp. 55-66.

Кыстаубаева А.С., Танышева Г.А., Шарипова М.Г., Кырыкбаева С.С., Семенова Ю.М., Ион Бологан Жүктілікке байланысты плазмалық А - ақуызы (PAPP-A) мөлшерінің ұрықтың даму бұзылыстарына әсері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №5. Б. 55-66.

Введение

Прогнозирование и ранняя диагностика нарушений роста плода является важным этапом антенатального наблюдения. Несмотря на стремительный прогресс биомедицинских технологий, в настоящее время, не существует достоверных, высокочувствительных, малоинвазивных и недорогих скрининговых тестов для диагностики малого к гестационному сроку плода (МГВП) и задержки внутриутробного развития (ЗВУР) плода [13]. До сегодняшнего дня не совсем ясен патогенез развития нарушений роста плода, что осложняет поиск методов точной диагностики и патогенетически обоснованного лечения. Известно, что сердечно-сосудистая дезадаптация сопровождается нарушением инвазии спиральных артерий в трофобласт, что приводит к снижению фетоплацентарного кровотока и дисфункции плаценты [12], [13]. Сложность управления нарушениями в фетоплацентарной системе обусловлена тем, что в отличие от других сосудистых бассейнов она не подлежит вегетативной регуляции. Сосудистое сопротивление в плацентарном кровотоке регулируют гуморальные медиаторы, синтезирующиеся эндотелием самого плацентарного комплекса [12]. При развитии ЗВУР происходит дисбаланс вазоактивных медиаторов, что приводит к вазоконстрикции и остановке или развитию реверсного диастолического кровотока в артериях пуповины [12]. Морфологическое исследование плацентарного комплекса детей с ЗВУР демонстрирует наличие патологии ангиогенеза, аномально тонких и вытянутых терминальных ворсин хориона с неразвитым ветвлением [12], сокращение объема интервиллезного пространства, отсутствие

паренхимы и нескольких ворсин хориона [7]. Известно, что преэклампсия, задержка внутриутробного роста плода, перинатальные потери и преждевременные роды, которые происходят до 32-й недели беременности, очень тесно связаны с патологией плаценты [8].

Ассоциированный с беременностью плазменный белок-а (PAPP-A) относится к цинк-зависимым металлопротеазам [13], [15]. Вырабатывается синцитиотрофобластом и экстраворсинным цитотрофобластом на протяжении всей беременности [15]. Концентрация его в сыворотке крови беременных женщин определяется начиная с 28-го дня беременности, резко возрастает в течение первого триместра и постоянно повышается до конца беременности [15], [6]. Низкий уровень содержания PAPP-A при нормальном кариотипе плода является независимым прогностическим фактором неблагоприятных исходов беременности, в том числе преждевременных родов, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, нарушений роста плода, преэклампсии и других состояний [12], [15], [5], [14], [4], [11]. Сочетание с увеличенными значениями толщины воротникового пространства, вероятно указывает на пороки развития плода и наличие генетических синдромов [11]. При этом сочетание снижения MoM PAPP-A ниже 0,4 в сочетании с снижением роста плода ниже 10 перцентилля повышает риск рождения ребенка с МГВП в 6 раз [8].

При трактовке анализа учитывается не истинное значение PAPP-A, а его скорректированное по медиане значение или MoM. Пороговые значения MoM PAPP-A, являющиеся критическими, различны в

работах разных исследователей. Встречаются указания на показатели допустимой нижней границы МоМ PAPP-A от 0,3 [8], 0,4 [3] до 0,7 [10] у разных авторов.

В Казахстане, как и во многих других странах, PAPP-A используется в качестве одного из биохимических маркеров хромосомных аномалий, при первом пренатальном скрининге или «двойном тесте». Забор крови проводится в сроках гестации от 10 недель до 14 недель [2]. При этом норма содержания PAPP-A определена как МоМ 0,5-2,05. Данный анализ используется в качестве предиктора генетических синдромов и анеуплоидий, поэтому диагностическое значение имеет отношение между МоМ PAPP-A и МоМ хорионического гонадотропина (ХГЧ). Дополнительным диагностическим маркером является УЗИ показатель толщины воротникового пространства (ТВП). В качестве предиктора нарушений роста плода маркер не используется.

Цель исследования: Выявить взаимосвязь между уровнем содержания PAPP-A в анализе первого пренатального биохимического скрининга и развитием ЗВУР плода.

Материалы и методы: Дизайн исследования – случай контроль [1].

В качестве материалов исследования мы использовали статистическую документацию родильных стационаров города Семей за 2015 год, ф. № 096/у «История родов», результаты первого биохимического скрининга по PAPP-A.

Расчет основной и контрольной выборок мы провели исходя из генеральной совокупности, за которую приняли все случаи живорождения в г. Семей за 2015 год – а именно 6007 случаев. При расчете выборки, мы использовали пакет программ EpiInfo 6 версии [1].

Уровень статистической значимости задан в принятом для медицинских исследований диапазоне и составил $p=0,05$. Мощность исследования задана на уровне 80%. Ориентировочная доля случаев в контрольной группе задана как 10%, так как в среднем общая распространенность синдрома ЗВУР в популяции по данным литературы составляет до 10% от всех случаев родов. Для увеличения мощности исследования

соотношение «контролей» и случаев было рассчитано как 4:1 [1].

При расчете выборок мы получили следующие цифры предполагаемого количества участников в группах: для основной группы с наличием синдрома ЗВУР – 64 случая, для группы контролей – 256 случаев.

По статистической отчетности родильных домов г. Семей за 2015 год количество случаев детей с синдромом ЗВУР всего составило 84, из которых результаты первого скрининга имели 72 человека. Учитывая незначительное отклонение от требуемого количества пациентов, все они были включены в основную группу. Контрольную группу составили новорожденные, рожденные в срок от одноплодной беременности в родильных домах г. Семей за период с января по декабрь 2015 года включительно, с наличием результатов первого пренатального скрининга. Соотношение случаев и контролей мы оставили прежним 1:4, соответственно контрольную группу составили 288 случаев родов.

Статистическая обработка данных проведена в пакете прикладных программ SPSS, 20 версии, EpiInfo, 6 версии. Для определения состава выборок применены описательные статистики, проведено сравнение номинальных данных с представлением χ^2 Пирсона. Для определения взаимосвязи между содержанием PAPP-A и развитием ЗВУР в последующем, рассчитано отношения шансов. Все данные были проверены на подчинение закону нормального распределения. В тех данных, где распределение не отличалось от нормального, среднее (M) представлено с указанием 95% доверительного интервала. При отклонении распределения данных от нормального распределения, среднее представлено медианой (Me), с указанием межквартильного интервала.

Результаты:

Возраст женщин в основной группе в среднем составил 28,38 лет, 95%ДИ (26,97; 29,80), что на 1,53 лет больше, чем у женщин контрольной группы Me=26,85 (Q1=23,27; Q3=31,62). По росту и весу беременные обеих групп сопоставимы (таблица 1).

Таблица 1.

Антропометрические характеристики беременных и новорожденных в основной и контрольной группах.

группа	ЗВУР (n=72)		Контрольная (n=288)	
	M (Me)	SD	M (Me)	SD
Возраст, лет	28,38 95%ДИ (26,97; 29,80)	6,024	26,85 (Q1=23,27;Q3=31,62)	5,37
Рост, см	160,56 95%ДИ (159,04;162,07)	6,44	160,0 (Q1=156,0;Q3=165,0)	6,47
Вес, кг	58 (Q1=50,0;Q3=73,75)	14,59	57,35 (Q1=52,0;Q3=67,9)	12,8
Вес новорожденного, кг	2090,0 (Q1=1420,0;Q3=2300,0)	634,17	3500,0 (Q1=3200,0; Q3=3880,0)	471,2
Рост новорожденного, см	45 (Q1=38,5;Q3=47,5)	6,24	53 (Q1=51,0;Q3=54,0)	2,33

В обеих группах беременные казахской национальности составили большинство – более 70%: в основной группе – 75% (54 из 72), в контрольной – 78,1% (225 из 288). Количество жительниц города превалировало над количеством жительниц сельской местности в основной группе - 70,8% (51 из 72) в контрольной - 83% (239 из 288). В целом, по основным социальным характеристикам группы также сопоставимы (таблица 2).

Основные сведения по паритету беременных так же отражены в таблице 2. В группе с ЗВУР количество первородящих женщин составило 54,2% (n = 39), в контрольной группе 45,1% (n = 130). В группе ЗВУР четыре и более беременности имели 18% (13 из 72) беременных, из них 4-ая – у 46,2% (6 из 13), 5-ая у 30,8% (4 из 13), 6-ая у 23,1% (3 из 13).

В контрольной группе четыре и более беременностей имели 23,6% (68 из 288) беременных, из них 4-я – у 52,9% (36 из 68), 5-ая – у 26,5% (18 из 68), 6-ая – у 10,3% (7 из 68), 7-ая – у 5,9% (4 из 68), 8-ая – у 2,9% (2 из 68), 11-ая у 1,5% (1 из 68) женщин.

Доля новорожденных мужского пола в группе ЗВУР на 13,8 % больше ($\chi^2=5,96$; $p=0,01$) чем новорожденных женского пола и составила 56,9% (41 из 72) и 43,1% (31 из 72) соответственно. В контрольной группе доля младенцев мужского пола составила – 41% (118 из 288), женского пола – 59% (170 из 288).

Анализ осложнений беременности в обеих группах (рисунок 1) показал более высокие показатели всех осложнений в группе ЗВУР по

сравнению с контрольной. Гипертензивные состояния, то есть преэклампсия (ПЭК), гестационная гипертензия (ГГ) и хроническая артериальная гипертензия (ХАГ) чаще осложняют течение беременности в группе ЗВУР ($\chi^2=43,51$; $p=0,001$). Их частота составила 43,1 % (n = 31), при этом 55,8 % (18 из 31) из которых составляет преэклампсия тяжелой степени. В группе контролей частота развития гипертензивных состояний составила 8,3 % (24 из 288), случаев преэклампсии тяжелой степени зарегистрировано не было. Вторым по частоте встречаемости состоянием является плацентарная недостаточность (ПН). Она зарегистрирована у 25 % (18 из 72) беременных в группе ЗВУР, что в 3,4 раза выше ($\chi^2= 18,7$; $p=0,001$), чем у беременных из группы контроля 7,3% (21 из 288). При этом частота нарушений в маточно-плацентарном кровотоке второй степени (сохранен конечно-диастолический кровоток) в основной группе составила 12,5% (9 из 72), третьей степени (отсутствие кровотока или реверсный диастолический кровоток) – 2,8% (2 из 72), в контрольной группе нарушения второй степени составили 1 % (3 из 288), нарушений третьей степени зарегистрировано не было.

Маловодие, тесно связано с нарастающими плацентарными нарушениями и является одним из подтверждающих признаков развития ЗВУР у плода. В нашем исследовании маловодие зарегистрировано у 11,1% (8 из 72) беременных с ЗВУР и всего в 0,7% (2 из 288) случаев в основной группе. Так

же угрожающие состояния плода (УСП) во время беременности и родов в группе ЗВУР развивались в 3,5 раза чаще чем в контрольной. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП)

отмечена только в группе ЗВУР. Перинатальная смертность (ПС) в основной группе составила 11,1% (8 из 72) по сравнению с 0,3% (1 из 288) в контрольной группе.

Таблица 2.

Социальные и акушерские характеристики беременных в основной и контрольной группах.

		ЗВУР		Контрольная	
		n	%	n	%
Национальность	Казашки	54	75	225	78,1
	Русские	13	18,1	48	16,7
	Другие	5	6,9	15	5,2
Место проживания	Город	51	70,8	239	83,0
	Село	21	29,2	49	17
Образование	Высшее	34	47,2	126	43,8
	Среднее	3	4,2	22	7,6
	Студенты	33	45,8	123	42,7
	Нет сведений	2	2,8	17	5,9
Работа	Есть	40	55,6	180	62,5
	Нет	31	43,0	101	35,1
	Нет сведений	1	1,4	7	2,4
Семейное положение	В браке	58	80,6	251	87,2
	Одинокие	14	19,4	37	12,8
Паритет					
Беременность *min - 1; max - 6; **min - 1; max - 11;	Первая	30	41,7	93	32,3
	Вторая	18	25,0	80	27,8
	Третья	11	15,3	47	16,3
	Четыре и более	13	18,0	68	23,6
Роды *min - 1; max - 4; **min - 1; max - 6;	Первые	39	54,2	130	45,1
	Вторые	22	30,6	102	35,4
	Третьи	10	13,9	42	14,6
	Четыре и более	1	1,4	14	4,9
Аборты *min - 0; max - 5; **min - 0; max - 7;	нет	54	75,0	207	71,9
	1	13	18,1	47	16,3
	2 и более	5	7,0	34	11,8
Пол ребенка	мальчик	41	56,9	118	41,0
	девочка	31	43,1	170	59,0

*- группа ЗВУР

** - группа контрольная

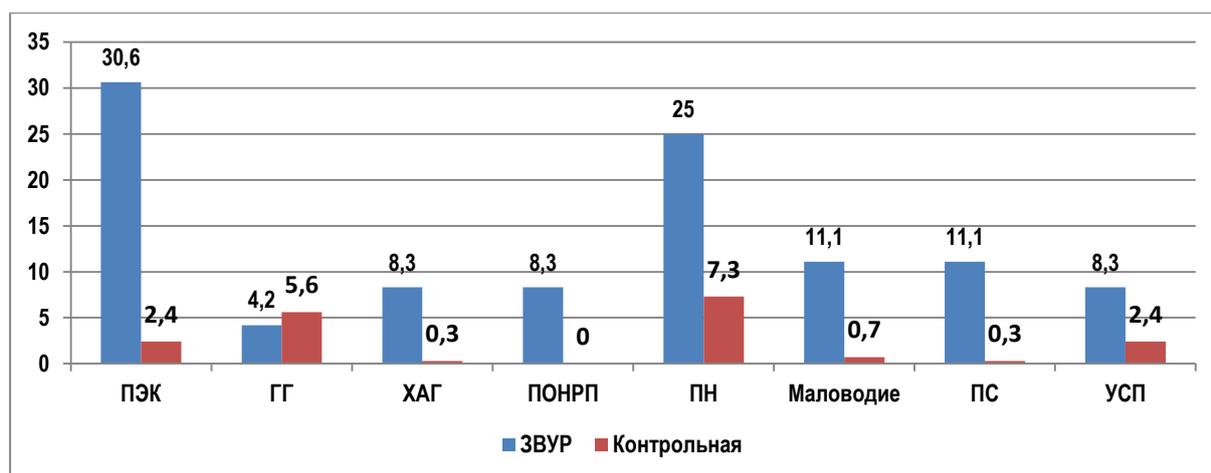


Рисунок 1 Осложнения беременности в основной и контрольной группах (%).

В группе ЗВУР, беременные с содержанием МоМ PAPP-A от 0-0,49 составили более трети

количества всех женщин, в группе контролей менее 10% (рисунок 2)

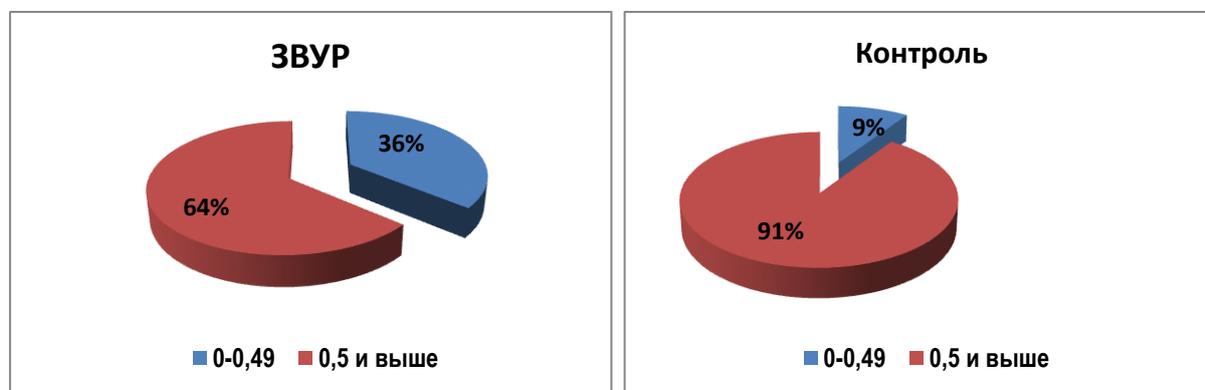


Рисунок 2. Количество беременных в группах в зависимости от содержания МоМ PAPP-A.

В нашем исследовании преждевременные роды в группе ЗВУР встречаются чаще чем контрольной группе ($\chi^2=213,66$; $p=0,001$). По срокам родоразрешения в группах было следующее распределение: в группе ЗВУР 70,8 % (51 из 72) родов представлены преждевременными родами, 66,6 % (34 из 51) из них произошли в сроках до 34 недель, т.е.

до достижения зрелости легких плода (таблица 3).

В группе контролей нет случаев родоразрешения до 34 недель. Количество случаев преждевременных родов составило 1,7% (5 из 288), все остальные роды произошли в доношенном сроке.

Таблица 3.

Распределение по срокам родоразрешения.

Сроки родоразрешения	ЗВУР			Контроль		
	В общем	0-0,49 (n=26)	0,5 и выше (n=46)	В общем	0-0,49 (n=27)	0,5 и выше (n=261)
22 недели - 27 недель 6 дней	12,5% (n=9)	11,5% (n=3)	13,0% (n=6)	0	0	0
28 недель - 33 недель 6 дней	34,7% (n=25)	34,6% (n=9)	34,8% (n=16)	0	0	0
34 недели - 36 недель 6 дней	23,6% (n=17)	15,4% (n=4)	28,3% (n=13)	1,7% (n=5)	7,4% (n=2)	1,1% (n=3)
37 недель и выше	29,2% (n=21)	38,5% (n=10)	23,9% (n=11)	98,3% (n=283)	92,6% (n=25)	98,9% (n=258)

Для определения взаимосвязи между уровнем содержания в сыворотке крови беременной МоМ PAPP-A и развитием синдрома ЗВУР при последующем течении беременности, мы рассчитали шансы и их

отношение [1]. В таблице 4 отражено фактическое количество беременных имеющих или не имеющих снижение МоМ PAPP-A ниже 0,5 в обеих группах.

Таблица 4.

Количество беременных с наличием и отсутствием «фактора риска».

		Исход		
		ЗВУР	Контроли	Всего
Фактор риска МоМ PAPP-A 0-0,49	Действовал	A 26	B 46	A + B 72
	Не действовал	C 27	D 261	C + D 288
	Всего	A + C 53	B + D 307	A + B + C + D 360

Расчет отношения шансов проведен в программе EpiInfo, 6 версии (рисунок 3). Результаты расчетов показали наличие связи между уровнем содержания МоМ PAPP-A в сыворотке беременных женщин в первом триместре беременности и развитием синдрома ЗВУР в последующем на уровне

$\chi^2=32,8$; $p=0,001$. При этом отношение шансов развития ЗВУР при снижении уровня МоМ PAPP-A ниже 0,5 = 5,46 95% ДИ (2,80; 10,68), что означает, что шансы развития ЗВУР у беременных с МоМ PAPP-A на уровне 0-0,49, в 5,46 раз выше, чем у беременных с нормальным показателем МоМ PAPP-A.

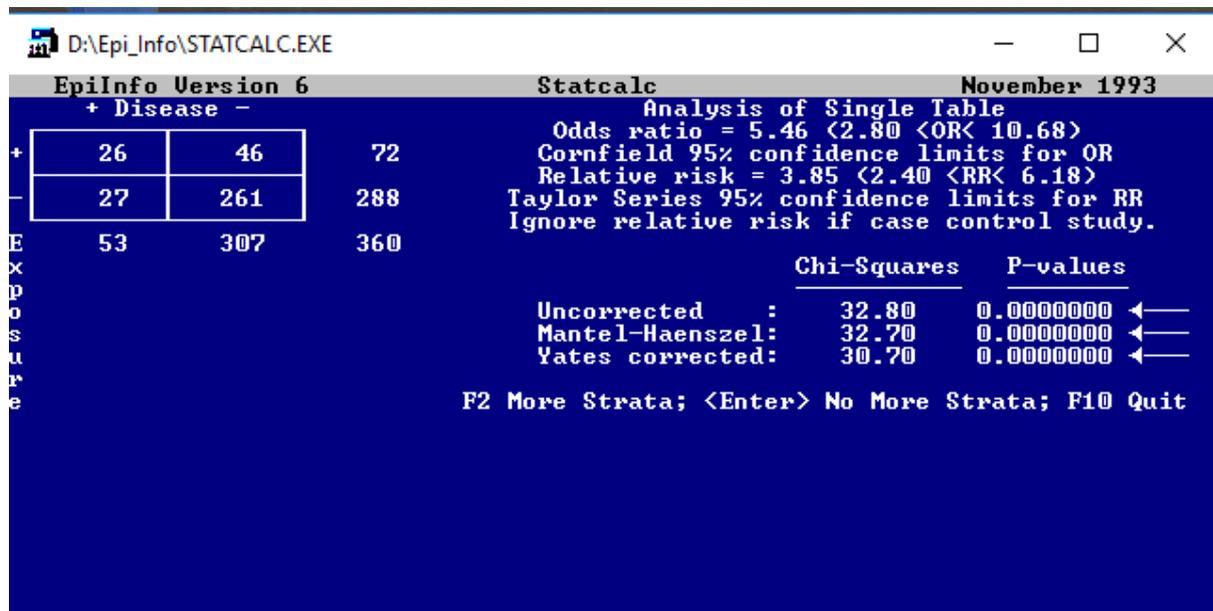


Рисунок 3. Расчет отношения шансов в группах.

Обсуждение: Диагностика нарушений роста плода является одним из актуальных вопросов антенатального наблюдения.

У внутриутробного ребенка или новорожденного с синдромом ЗВУР исход зависит от промежутка времени от диагностики состояния до момента родоразрешения: чем быстрее от диагностики

задержки внутриутробного роста произошли роды, тем благоприятней прогноз [9]. При этом, диагностические мероприятия как правило затягиваются во времени, так как постановка диагноза требует наблюдения во времени, проведения повторных диагностических тестов, их анализ.

При планировании нашего исследования, мы задались вопросом, возможно ли использовать результаты анализов первого биохимического скрининга, а именно PAPP-A, как предиктор развития ЗВУР? Ведь исследование взаимосвязи между снижением уровня PAPP-A и последующим развитием нарушения роста плода изучается авторами во многих странах на протяжении последнего десятилетия.

Пренатальный биохимический скрининг прочно внедрен в рамки антенатального ухода в Казахстане. Основной его целью является выявление группы риска по развитию хромосомных аномалий у плода. Скрининг состоит из двух этапов: «двойного» теста, включающего в себя анализ на уровень содержания β -субъединицы ХГЧ и PAPP-A; «тройного» теста, включающего в себя определение уровня β -субъединицы ХГЧ, альфафетопротеина (АФП) и свободного эстриола. Исследование для женщин является бесплатным и подразумевает, что все беременные женщины, прошедшие диспансеризацию в первом триместре беременности, должны быть обследованы в рамках скрининга. По данным генетической лаборатории Перинатального Центра г. Семей, в 2015 году было проведено 14266 пренатальных диагностических тестов, среди них «Двойной тест» - 7170 случаев, «Тройной тест» 7096 случаев. Учитывая, что по г. Семей случаев живорождения за 2015 год зарегистрировано 6007, перинатальная смертность составила 12,5‰ (<http://medinfo.kz/>), в среднем до 90% беременных проходят пренатальный скрининг.

Результаты расчетов в нашем исследовании показали, что существует взаимосвязь между низким уровнем МоМ PAPP-A и развитием ЗВУР в последующем, что совпадает с результатами исследований других авторов [8], [15], [5].

Выводы

Беременные женщины с содержанием МоМ PAPP-A в результатах первого биохимического пренатального скрининга на уровне 0-0,49 имеют шансы развития ЗВУР плода в 5,46 раз больше, чем беременные, у которых данный показатель находится в пределах нормы. Анализ применяется в качестве скринингового

метода, и результаты его могут быть использованы врачами практического здравоохранения как один из предикторов возможного развития нарушений роста плода в сочетании с другими методами, применяемыми при антенатальном уходе.

Конфликт интересов: Коллектив авторов заявляет об отсутствии потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием статьи.

Вклад авторов:

Кыстаубаева А.С., Шарипова М.Г. – постановка исследования, набор материалов.

Таньшева Г.А., Семенова Ю.М., Бологан И. – общее руководство, коррекция выводов.

Кыстаубаева А.С., Кырыкбаева С.С. – статистический анализ.

Литература:

1. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Исследования типа «случай-контроль» в здравоохранении // Наука и Здравоохранение, 2015. № 4. Р. 5–17.

2. Об утверждении Правил организации скрининга. Приказ № 704 Министра здравоохранения Республики Казахстан от 9 сентября 2010 года. URL: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1000006490> (Дата обращения: 31.07.2017).

3. Angelova M., Todorov I., Kovachev E. Early Prognostic Factors for the Progress of Preeclampsia - Our Experience in the Period 2010-2011 // Open access Maced. J. Med. Sci. ID Design Press, 2016. Vol. 4, № 3. P. 420–422.

4. Balci S. Predictive values of maternal serum PAPP-A level, uterine artery Doppler velocimetry, and fetal biometric measurements for poor pregnancy and poor neonatal outcomes in pregnant women // J. Turkish Ger. Gynecol. Assoc. Turkish German Gynecological Association, 2016. Vol. 17, № 3. P. 143–149.

5. Bilagi A. et al. Association of maternal serum PAPP-A levels, nuchal translucency and crown-rump length in first trimester with adverse pregnancy outcomes: retrospective cohort study // Prenat. Diagn. 2017. Vol. 37, № 7. P. 705–711.

6. Chelchowska M. et al. Serum pregnancy-associated plasma protein A levels in the first, second and third trimester of pregnancy: relation to newborn anthropometric parameters and maternal tobacco smoking // Arch. Med. Sci.

Termedia Publishing, 2016. Vol. 12, № 6. P. 1256–1262.

7. Jackson M.R. et al. Reduced placental villous tree elaboration in small-for-gestational-age pregnancies: relationship with umbilical artery Doppler waveforms // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995. Vol. 172, № 2 Pt 1. P. 518–525.

8. Kirkegaard I., Henriksen T.B., Uldbjerg N. Early fetal growth, PAPP-A and free β -hCG in relation to risk of delivering a small-for-gestational age infant // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* John Wiley & Sons, Ltd., 2011. Vol. 37, № 3. P. 341–347.

9. Monaghan C., Thilaganathan B. Fetal Growth Restriction (FGR): How the Differences Between Early and Late FGR Impact on Clinical Management? // *J. Fetal Med.* Springer India, 2016. Vol. 3, № 3. P. 101–107.

10. Odibo A.O. et al. First-trimester serum analytes, biophysical tests and the association with pathological morphometry in the placenta of pregnancies with preeclampsia and fetal growth restriction // *Placenta.* 2011. Vol. 32, № 4. P. 333–338.

11. Patil M., Panchanadikar T.M., Wagh G. Variation of papp-a level in the first trimester of pregnancy and its clinical outcome // *J. Obstet. Gynaecol. India.* Springer, 2014. Vol. 64, № 2. P. 116–119.

12. Su E.J. Role of the fetoplacental endothelium in fetal growth restriction with abnormal umbilical artery Doppler velocimetry // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 213, № 4. P. S123–S130.

13. Sung K.U. et al. Maternal serum placental growth factor and pregnancy-associated plasma protein A measured in the first trimester as parameters of subsequent pre-eclampsia and small-for-gestational-age infants: A prospective observational study // *Obstet. Gynecol. Sci.* Korean Society of Obstetrics and Gynecology, 2017. Vol. 60, № 2. P. 154–162.

14. Uysal G. et al. Is there any relationship between low PAPP-A levels and measures of umbilical vein and placental thickness during first trimester of pregnancy? // *North. Clin. Istanbul.* 2017. Vol. 4, № 1. P. 60–65.

15. Yu M. et al. Novel function of pregnancy-associated plasma protein A: promotes endometrium receptivity by up-regulating N-fucosylation // *Sci. Rep.* Nature Publishing Group,

2017. Vol. 7, № 1. P. 5315.

References:

1. Grzhibovskij A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Issledovaniya tipa «sluchai-kontrol'» v zdravookhraneni [Case-control studies in health care]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science and Health]. 2015. № 4. P. 5–17. [in Russian]

2. Ob utverzhdenii Pravil organizatsii skringinga. Prikaz № 704 Ministra zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan ot 9 sentyabrya 2010 goda. [On approval of the Rules of the organization of screening. Order No. 704 of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated September 9, 2010]. URL: <http://adilet.zan.kz/rus/docs/V1000006490> (accessed: 31.07.2017). [in Russian]

3. Angelova M., Todorov I., Kovachev E. Early Prognostic Factors for the Progress of Preeclampsia - Our Experience in the Period 2010-2011. Open access Maced. *J. Med. Sci.* ID Design Press, 2016. Vol. 4, № 3. P. 420–422.

4. Balcı S. Predictive values of maternal serum PAPP-A level, uterine artery Doppler velocimetry, and fetal biometric measurements for poor pregnancy and poor neonatal outcomes in pregnant women. *J. Turkish Ger. Gynecol. Assoc. Turkish German Gynecological Association*, 2016. Vol. 17, № 3. P. 143–149.

5. Bilagi A. et al. Association of maternal serum PAPP-A levels, nuchal translucency and crown-rump length in first trimester with adverse pregnancy outcomes: retrospective cohort studyю *Prenat. Diagn.* 2017. Vol. 37, № 7. P. 705–711.

6. Chelchowska M. et al. Serum pregnancy-associated plasma protein A levels in the first, second and third trimester of pregnancy: relation to newborn anthropometric parameters and maternal tobacco smoking. *Arch. Med. Sci. Termedia Publishing*, 2016. Vol. 12, № 6. P. 1256–1262.

7. Jackson M.R. et al. Reduced placental villous tree elaboration in small-for-gestational-age pregnancies: relationship with umbilical artery Doppler waveforms. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995. Vol. 172, № 2 Pt 1. P. 518–525.

8. Kirkegaard I., Henriksen T.B., Uldbjerg N. Early fetal growth, PAPP-A and free β -hCG in relation to risk of delivering a small-for-gestational age infant. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* John Wiley & Sons, Ltd., 2011. Vol. 37, № 3. P. 341–

347.

9. Monaghan C., Thilaganathan B. Fetal Growth Restriction (FGR): How the Differences Between Early and Late FGR Impact on Clinical Management? *J. Fetal Med.* Springer India, 2016. Vol. 3, № 3. P. 101–107.

10. Odibo A.O. et al. First-trimester serum analytes, biophysical tests and the association with pathological morphometry in the placenta of pregnancies with preeclampsia and fetal growth restriction. *Placenta.* 2011. Vol. 32, № 4. P. 333–338.

11. Patil M., Panchanadikar T.M., Wagh G. Variation of papp-a level in the first trimester of pregnancy and its clinical outcome. *J. Obstet. Gynaecol. India.* Springer, 2014. Vol. 64, № 2. P. 116–119.

12. Su E.J. Role of the fetoplacental endothelium in fetal growth restriction with abnormal umbilical artery Doppler velocimetry.

Am. J. Obstet. Gynecol. 2015. Vol. 213, № 4. P. S123–S130.

13. Sung K.U. et al. Maternal serum placental growth factor and pregnancy-associated plasma protein A measured in the first trimester as parameters of subsequent pre-eclampsia and small-for-gestational-age infants: A prospective observational study. *Obstet. Gynecol. Sci.* Korean Society of Obstetrics and Gynecology, 2017. Vol. 60, № 2. P. 154–162.

14. Uysal G. et al. Is there any relationship between low PAPP-A levels and measures of umbilical vein and placental thickness during first trimester of pregnancy? *North. Clin. Istanbul.* 2017. Vol. 4, № 1. P. 60–65.

15. Yu M. et al. Novel function of pregnancy-associated plasma protein A: promotes endometrium receptivity by up-regulating N-fucosylation. *Sci. Rep. Nature Publishing Group,* 2017. Vol. 7, № 1. P. 5315.

Контактная информация:

Кыстаубаева Анар Сериковна - докторант 3-го года обучения по специальности «Медицина» Государственного медицинского университета города Семей.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 010000 г. Астана, ул. Кабанбай батыра 46 «б» - 244.

E-mail: serikovna_anar@mail.ru

Телефон: +77057954099, +77077954099