

УДК 618.2/.3:612.11-07

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-91-99>

# БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН В НОРМЕ И ПРИ ХРОМОСОМНОЙ ПАТОЛОГИИ ПЛОДА

ВОЛКОВ А.Н.<sup>1\*</sup>, РЫТЕНКОВА О.И.<sup>2</sup>, ЦУРКАН Е.В.<sup>2</sup>, БАБАРЫКИНА Т.А.<sup>2</sup>, СУРЖИКОВА Г.С.<sup>3</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия<sup>2</sup>ГБУЗ «Кузбасская областная клиническая больница» им. С.В. Беляева Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия<sup>3</sup>Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новокузнецк, Россия

## Резюме

**Цель.** Анализ некоторых статистических характеристик, описывающих уровень сывороточных маркеров  $\beta$ -ХГЧ и РАРР-А в крови женщин, беременных плодом без хромосомных аномалий и при наличии у плода трисомии по 21-й или 18-й хромосомам.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ биохимических показателей крови 1214 женщин, ранее проходивших обследования в рамках пренатального скрининга 1 триместра беременности. Все случаи были сгруппированы в зависимости от генетического статуса плода: с нормальным кариотипом, с трисомией по 21-й хромосоме, с трисомией по 18-й хромосоме.

Концентрации сывороточных маркеров  $\beta$ -ХГЧ и РАРР-А у обследуемых устанавливались с использованием автоматического анализатора AutoDELFIA. Цитогенетическое исследование проводилось пренатально (в случае высокого риска хромосомной патологии плода) и постнатально (при выявлении признаков хромосомной патологии у новорожденного). В ходе статистического анализа рассчитывались выборочные показатели. Сравнение групп проводилось с использованием непараметрических методов на основе расчета критерия  $\chi^2$  по-

сле предварительной группировки данных. Отличия считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ . Силу установленных тенденций оценивали путем расчета величины отношения шансов с соответствующим 95% доверительным интервалом.

**Результаты.** У большинства обследованных, имевших плод с трисомией-21, наблюдалось повышение содержания  $\beta$ -ХГЧ относительно нормы. При трисомии плода по 18-й хромосоме концентрация маркера в сыворотке крови беременной снижалась в 95,5% случаев. При хромосомной патологии плода уровень РАРР-А в крови беременных снижался относительно нормы. Так, доля образцов со сниженной вдвое концентрацией РАРР-А составила 52,4% и 88,6% в группах с трисомией-21 и трисомией-18 соответственно.

**Заключение.** Уровень сывороточных маркеров  $\beta$ -ХГЧ и РАРР-А у беременных является чувствительным индикатором хромосомной патологии плода. При трисомии по 21-й хромосоме наблюдается повышение содержания  $\beta$ -ХГЧ и снижение уровня РАРР-А в крови пациентки. При трисомии плода по хромосоме 18 оба показателя демонстрируют тенденцию к снижению относительно нормы.

## Для цитирования:

Волков А.Н., Рытенкова О.И., Цуркан Е.В., Бабарыкина Т.А., Суржикова Г.С. Биохимические показатели крови у беременных женщин в норме и при хромосомной патологии плода. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(4): 91-99. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-91-99>

## \*Корреспонденцию адресовать:

Волков Алексей Николаевич, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, E-mail: [volkov\\_alex@rambler.ru](mailto:volkov_alex@rambler.ru)

© Волков А.Н. и др.

**Ключевые слова:** пренатальный скрининг,  $\beta$ -ХГЧ, PAPP-A, трисомия, цитогенетический анализ

**Источник финансирования**  
Собственные средства

#### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ORIGINAL RESEARCH

# SERUM BIOCHEMICAL PARAMETERS IN PREGNANT WOMEN WITH AND WITHOUT FETAL CHROMOSOMAL ABNORMALITIES

ALEXEY N. VOLKOV<sup>1\*</sup>, OKSANA I. RYTENKOVA<sup>2</sup>, ELENA V. TSURKAN<sup>2</sup>, TATIANA A. BABARYKINA<sup>2</sup>, GALINA S. SURZHKOVA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation;

<sup>2</sup>Kuzbass Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation

<sup>3</sup>Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Education – Branch Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Novokuznetsk, Russian Federation

## English ►

### Abstract

**Aim.** To analyse the levels of serum beta-human chorionic gonadotropin ( $\beta$ -hCG) and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) in pregnant women without fetal chromosomal abnormalities and with fetal trisomy 21 (Down syndrome) or 18 (Edwards syndrome).

**Materials and Methods.** We performed a retrospective analysis of serum biochemical parameters of 1214 women who had previously undergone karyotyping as a part of prenatal or postnatal screening. Patients were stratified into those with a normal fetal karyotype, those carrying a fetus with trisomy 21, and those carrying a fetus with trisomy 18. Levels of serum  $\beta$ -hCG and PAPP-A were estimated using the AutoDELFIA automatic immunoassay system.

**Results.** In most of the women carrying a fetus with trisomy 21, serum  $\beta$ -hCG has been increased as compared to the reference range. In contrast, women carrying a fetus with trisomy 18 generally had reduced serum  $\beta$ -hCG. In both cases, the level of serum PAPP-A has been decreased in com-

parison with a reference range. The proportion of women with a 2-fold reduced serum PAPP-A was 52.4% and 88.6% if carrying fetuses with trisomy 21 and trisomy 18, respectively.

**Conclusion.** Serum  $\beta$ -hCG has been increased as compared to the reference range. In contrast, women carrying a fetus with trisomy 18 generally had reduced serum  $\beta$ -hCG. In both cases, the level of serum PAPP-A has been decreased in comparison with a reference range. The proportion of women with a 2-fold reduced serum PAPP-A was 52.4% and 88.6% if carrying fetuses with trisomy 21 and trisomy 18, respectively.

**Conclusion.** Serum  $\beta$ -hCG and PAPP-A are sensitive markers of fetal trisomy 21 and trisomy 18 in pregnant women.

**Keywords:** prenatal screening,  $\beta$ -hCG, PAPP-A, trisomy, cytogenetic analysis.

#### Conflict of Interest

None declared.

#### Funding

There was no funding for this project.

#### For citation:

Alexey N. Volkov, Oksana I. Rytenkova, Elena V. Tsurkan, Tatiana A. Babarykina, Galina S. Surzhikova. Serum biochemical parameters in pregnant women with and without fetal chromosomal abnormalities. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2022;7(4): 91-99. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-4-91-99>

#### \*Corresponding author:

Dr. Alexey N. Volkov, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: volkov\_alex@rambler.ru

©Alexey N. Volkov, et al.

## Введение

Снижение частоты врожденной и наследственной патологии у человека является одной из приоритетных задач современной медицины. Профилактика таких заболеваний возможна на различных этапах онтогенеза – от прекоцепционного до постнатального. Многолетняя практика деятельности здравоохранения показывает, что для большинства неизлечимых и инвалидизирующих наследственных заболеваний единственно эффективной может быть профилактика на пренатальном этапе, основанная на выявлении и ранней элиминации плодов с тяжелыми генетическими дефектами [1–3].

Основной задачей пренатального генетического скрининга является выявление хромосомных аномалий у развивающегося плода. В постнатальном периоде многие из аномалий аутосом приводят к скорой гибели ребенка (например, при трисомии по 13-й или 18-й хромосомам) [4,5] или совместимы с жизнью при условии интенсивной терапии и дальнейшего сопровождения ребенка на протяжении длительного периода или всей жизни (как при трисомии по 21-й хромосоме) [5,6]. В последнем случае пациент имеет синдром Дауна, пожизненно остается инвалидом и нуждается в постоянной опеке. Численные аномалии других аутосом обычно приводят к спонтанной внутриутробной гибели плода [7,8]. Таким образом, пренатальный генетический скрининг направлен, в первую очередь, на выявление плодов, имеющих трисомии по 13-й, 18-й и 21-й хромосомам или несбалансированные хромосомные перестройки [1,3].

В России, как и в большинстве развитых стран мира, на протяжении почти полувека выполняются государственные программы пренатального генетического скрининга наследственных и врожденных заболеваний. Они основаны на выявлении маркеров повышенного риска наличия генетических аномалий путем проведения биохимического исследования крови матери и ультразвукового исследования плода. Женщинам, оказавшимся в группе повышенного риска, показана инвазивная генетическая диагностика, основанная на цитогенетическом исследовании плодного материала [1]. Надежность современного комбинированного теста на выявление риска хромосомной патологии плода такова, что позволяет распознать до 93–96% патологических беременностей, при этом доля ошибок в виде ложноположитель-

ных результатов может быть снижена до 2,5% [3,9–11].

Из биохимических маркеров патологии плода наилучшим образом себя зарекомендовали  $\beta$ -субъединица хорионического гонадотропина человека ( $\beta$ -ХГЧ) и ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы (РАРР-А), которые обнаруживаются в крови беременной женщины. Исследование концентрации данных веществ в материнской крови в период 11–14 недель беременности позволяет косвенным образом оценить состояние здоровья плода, в том числе в его генетическом аспекте [9–11]. Несмотря на многолетнюю практику изучения  $\beta$ -ХГЧ и РАРР-А у беременных, до сих пор остаются не вполне ясными причины как ложноотрицательных, так и ложноположительных результатов тестов, основанных на биохимическом исследовании. Для решения этих и других вопросов требуется всестороннее изучение показателей в норме и при патологии плода.

## Цель исследования

Анализ некоторых статистических характеристик, описывающих уровень сыровороточных маркеров  $\beta$ -ХГЧ и РАРР-А в крови женщин, беременных плодом без хромосомных аномалий и при наличии у плода трисомии по 21-й или 18-й хромосомам.

## Материалы и методы

В исследование включены 1214 женщин, проходивших обследование в рамках пренатального скрининга 1 триместра беременности на базе медико-генетической лаборатории ГАУЗ КОКБ в период 2013–2022 гг. Группа сравнения (далее – группа 1) включала 1000 случайно отобранных из базы данных женщин, беременных плодом без хромосомных аномалий. Группа 2 была сформирована из всех женщин с пренатально или постнатально установленной трисомией по хромосоме 21 у плода или новорожденного. Наконец, группа 3 охватывала женщин, имеющих на период обследования плод с трисомией по хромосоме 18 или родивших ребенка с этой аномалией. Надо отметить, что в рамках пренатального генетического скрининга в период проведенного исследования выявлялись и другие числовые и структурные аномалии хромосом плода. Однако доля таких случаев относительно низка, что не позволило сформировать соответствующие выборки, по объему достаточные для надежного статистического анализа.

Возраст обследованных находился в пределах 18,4 – 45,9 лет (**таблица 1**). Срок беременности обследованных варьировал от 73 до 99 дней. Срок беременности устанавливался врачами УЗ-диагностики на основании измерения величины копчико-теменного размера плода. Всем женщинам проводилось биохимическое исследование сыворотки крови для установления концентрации маркеров беременности  $\beta$ -ХГЧ и PAPP-A. Инструментальные исследования выполнялись на автоматическом анализаторе AutoDELFIА согласно протоколам разработчиков биохимических тест-систем. Концентрация биохимических маркеров крови выражалась в международных единицах на литр (МЕ/л).

В ходе цитогенетического исследования готовили препараты ворсин хориона, клеток амниотической жидкости или лимфоцитов пуповинной крови (при кариотипировании плода) или препараты периферической крови (в случае постнатального кариотипирования). Распознавание и отбор метафазных пластин выполнялись с использованием автоматического аппаратно-программного комплекса Axio Imager/Metafer, а кариотипирование – с помощью исследовательских микроскопов Axio Scope и графического программного обеспечения Ikaros.

Для статистического анализа и графического представления данных использовали программные приложения STATISTICA v.7. и Excel. Ис-

ходные значения концентраций биохимических показателей пересчитывались в относительные величины MoM (multiple of the median) путем их деления на величину нормальной медианы. При описании групп обследованных рассчитывались выборочные показатели. Сравнение групп проводилось с использованием непараметрических методов на основе расчета критерия  $\chi^2$  после предварительной группировки данных. Отличия считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ . Силу установленных тенденций оценивали путем расчета величины отношения шансов с соответствующим 95% доверительным интервалом (ДИ).

## Результаты и обсуждение

Концентрация хорионического гонадотропина- $\beta$  в сыворотке крови женщин, беременных нормальным плодом, находилась в пределах 0,28-262 МЕ/л (**таблица 2**). Такой широкий диапазон варьирования показателя определяется многочисленными физиологическими факторами и патологическими причинами, иногда сопутствующими беременности [12,13]. При этом распределение индивидуальных значений отличалось от нормального. Более 75% обследованных имели концентрацию маркера в пределах 20-80 МЕ/л. У 11,4% обследованных значение показателя было менее 20 МЕ/л. Доля лиц с превышающим 80 МЕ/л уровнем  $\beta$ -ХГЧ составила 12,9%. В такой ситуации среднее значе-

**Таблица 1.**  
Характеристика групп обследованных.

**Table 1.**  
Characteristics of the studied groups.

|   | Группа 1<br><i>Women without fetal chromosomal abnormalities</i><br>(n = 1000) | Группа 2<br><i>Women carrying a fetus with trisomy 21</i><br>(n = 170) | Группа 3<br><i>Women carrying a fetus with trisomy 18</i><br>(n = 44) |
|---|--|--|---|
| Возраст, лет<br><i>Age, years</i>   |  |  |   |
| Минимальный<br><i>Minimum value</i>   | 19,9   | 18,4   | 21,0  |
| Максимальный<br><i>Maximum value</i>  | 45,5   | 44,4   | 45,9  |
| Средний $\pm$ стандартная ошибка<br><i>Mean <math>\pm</math> standard error</i> | 31,7 $\pm$ 0,13  | 34,1 $\pm$ 0,49  | 34,7 $\pm$ 0,85   |
| Срок беременности, дней<br><i>Pregnancy, days</i>                               |  |  |   |
| Минимальный<br><i>Minimum value</i>   | 77   | 73   | 76  |
| Максимальный<br><i>Maximum value</i>  | 99   | 99   | 98  |
| Средний $\pm$ стандартная ошибка<br><i>Mean <math>\pm</math> standard error</i> | 89,4 $\pm$ 0,14  | 89,0 $\pm$ 0,38  | 85,8 $\pm$ 0,64   |

|   | Группа 1<br><i>Women without<br/>fetal chromosomal<br/>abnormalities</i><br>(n = 1000) | Группа 2<br><i>Women carrying a<br/>fetus with trisomy 21</i><br>(n = 170) | Группа 3<br><i>Women carrying a<br/>fetus with trisomy<br/>18</i><br>(n = 44) |
|---|--|--|---|
| Концентрация б-ХГЧ, МЕ/л<br>serum b-hCG, IU/L         |  |  |   |
| Минимальный<br>Minimum value                          | 0,28   | 16,7   | 1,8   |
| Максимальный<br>Maximum value                         | 262  | 360,4  | 95  |
| Средний ± стандартная ошибка<br>Mean ± standard error | 47,8 ± 0,99  | 94,5 ± 4,39  | 14,9 ± 2,35   |
| Медиана<br>Median                                     | 39,3   | 76,5   | 10,7  |
| Концентрация PAPP-A, МЕ/л<br>Serum PAPP-A, IU/L       |  |  |   |
| Минимальный<br>Minimum value                          | 0,26   | 0,19   | 0,12  |
| Максимальный<br>Maximum value                         | 14,8   | 10,2   | 4,2   |
| Средний ± стандартная ошибка<br>Mean ± standard error | 3,1 ± 0,07   | 1,8 ± 0,13   | 0,7 ± 0,11  |
| Медиана<br>Median                                     | 2,61   | 1,27   | 0,49  |

**Таблица 2.**  
Биохимические  
показатели  
сыворотки  
крови в группах  
обследованных.

**Table 2.**  
Serum  $\beta$ -hCG and  
serum PAPP-A in the  
studied groups.

ние концентрации вещества не является показательной характеристикой для выборки в целом, вместо нее обычно используют величину медианы, которая в данной выборке составила 39,3 МЕ/л. Это значение следует принять за эталон для оценивания степени отклонения показателя от нормы и установления риска патологии беременности в каждом случае.

У женщин из группы 2 распределение концентрации  $\beta$ -ХГЧ в образцах сыворотки крови в целом смещено в сторону повышения. При этом 47% образцов имели величину маркера более 80 МЕ/л и лишь 1,18% менее 20 МЕ/л. Медианное значение концентрации вещества в данной группе составило 76,5 МЕ/л, что почти вдвое превышает нормальную величину. Противоположная тенденция наблюдалась в группе 3. Снижение концентрации  $\beta$ -ХГЧ до 20 МЕ/л и менее наблюдалось в 81,8% образцов крови. Медиана составила 10,7 МЕ/л. Очевидно, наличие хромосомной аномалии является существенным фактором, влияющим на концентрацию  $\beta$ -ХГЧ в сыворотке крови беременной. Трисомия по хромосоме 21 обычно приводит к повышению концентрации вещества, а при наличии плода с трисомией-18 наблюдается стойкое снижение показателя. Учитывая полученные данные, маркер можно признать информативным при установлении риска хромосомной

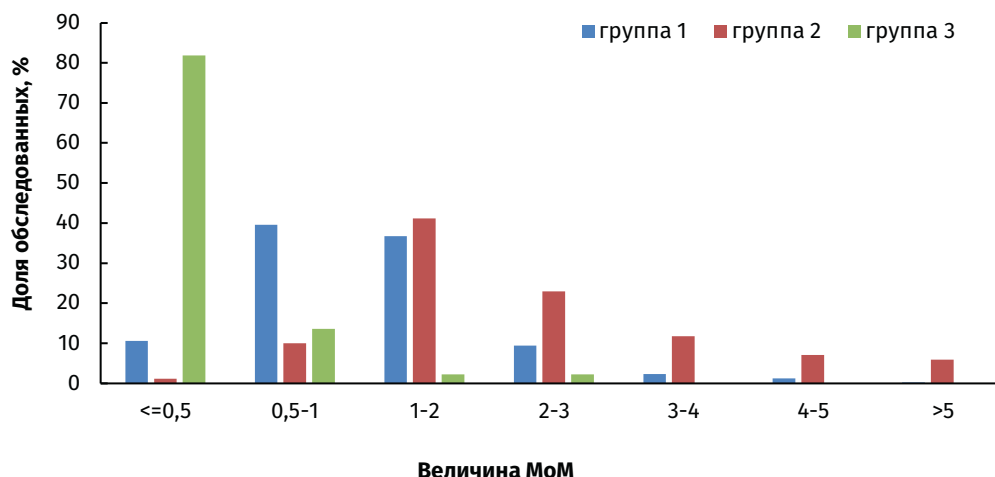
аномалии плода и типа аномалии. При этом в каждом отдельном случае рекомендуется рассчитывать величину MoM (multiples of median), которая характеризует степень превышения (или снижения) индивидуальной концентрации маркера по отношению к нормальной медиане.

На следующем этапе исследования были рассчитаны значения MoM концентрации  $\beta$ -ХГЧ (далее – MoM  $\beta$ -ХГЧ) для всех обследованных (**рисунок 1**). Поскольку группа 1 являлась эталоном при расчете нормальной медианы, большинство обследованных женщин с нормальным плодом (76,3%) имели значение MoM в пределах 0,5–2. При этом настороженность могут вызвать очень высокие значения показателя у некоторых беременных. В данной выборке максимальное значение MoM  $\beta$ -ХГЧ составило 6,74, что дает повод для внесения данного случая в группу риска по хромосомной патологии плода. В дальнейшем таким пациенткам показана инвазивная пренатальная диагностика с цитогенетическим исследованием плодного материала. Только в этом случае удастся установить, связано ли повышение концентрации сывороточного маркера с хромосомной аномалией или вызвано иными причинами.

Распределение сгруппированных значений MoM  $\beta$ -ХГЧ при хромосомной патологии плода достоверно отличалось от распределения в

**Рисунок 1.**  
Величина МоМ  
концентрации  $\beta$ -ХГЧ  
в обследованных  
группах.

**Figure 1.**  
Multiple of the  
median of serum  
 $\beta$ -hCG in the studied  
groups.



контрольной группе ( $p < 0,05$  для групп 2 и 3 по сравнению с группой 1). Анализ распределения МоМ  $\beta$ -ХГЧ у женщин, несущих плод с трисомией по 21-й хромосоме, показал, что значительное количество обследованных (41,2%) демонстрировали невысокое значение показателя – в пределах 1–2, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований [11]. Такие значения могут привести к ложному заключению о благополучии протекающей беременности и при отсутствии анализа других маркеров хромосомной патологии и последующего цитогенетического исследования привести к рождению ребенка с трисомией. Тем не менее, 47,6% обследованных из группы 2 имели значение МоМ более 2, тогда как в контрольной группе доля таких женщин составила лишь 13,1%. Величина отношения шансов наличия трисомии-21 у плода при величине МоМ  $\beta$ -ХГЧ более 2 составила 6,0 (ДИ: 4,2–8,6).

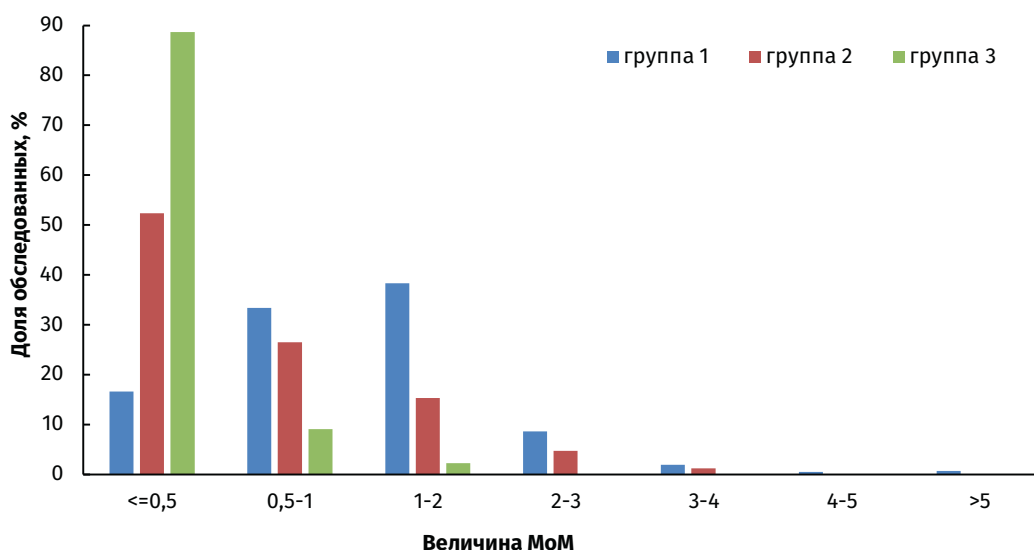
Еще более чувствительным данный маркер оказался при выявлении трисомии по 18-й хромосоме у плода. Однако в этом случае у 95,5% обследованных из группы 3 установлены значения МоМ  $\beta$ -ХГЧ менее 1 с очень высокой долей образцов со снижением МоМ менее 0,5. Медиана значения МоМ в данной группе составила 0,27, что практически совпадает с ранее опубликованными данными [11]. Отношение шансов выявления трисомии по 18-й хромосоме при величине МоМ менее 0,5 достигает 38,0 (ДИ: 17,2–83,8). Тем не менее, небольшая часть обследованных с аномальным плодом имела нормальное значение МоМ, что указывает на необходимость использования дополнительных маркеров патологии беременности при анализе индивидуальной ситуации.

Концентрация протеина, ассоциированного с беременностью, у женщин группы 1 находи-

лась в пределах 0,26 – 14,8 МЕ/л (таблица 2). Как и в случае с  $\beta$ -ХГЧ, распределение индивидуальных значений отличалось от нормального, что обосновывает сложившуюся практику использования медианы как основной выборочной характеристики показателя. Медиана показателя в контрольной группе составила 2,61 МЕ/л. Ожидаемо, почти половина обследованных имели концентрацию РАРР-А в диапазоне 1–3 МЕ/л включительно. Менее 10% образцов характеризовались сниженным (менее 1 МЕ/л) значением показателя. С другой стороны, медиана концентрации РАРР-А в обеих группах с патологией плода заметно снижалась, в группе 2 ее значение составило 1,27, а в группе 3 – 0,49. Очевидно, рассмотренные трисомии у плода приводят к существенному снижению выработки белка относительно нормы. Так, сниженное менее 1 МЕ/л значение РАРР-А наблюдалось у 41,2% беременных при трисомии-21 и у 79,5%(!) беременных при трисомии-18.

Распределение сгруппированных значений МоМ концентрации РАРР-А (далее – МоМ РАРР-А) при хромосомной патологии плода достоверно отличалось от распределения в контрольной группе ( $p < 0,05$  для групп 2 и 3 по сравнению с группой 1). Анализ распределения значения МоМ РАРР-А показал, что при беременности нормальным плодом более 70% обследованных женщин демонстрируют величину индекса в пределах 0,5–2 (рисунок 2). Обращает на себя внимание значительная доля образцов с величиной МоМ менее 0,5 (16,6%). Кроме того, 11,7% обследованных из группы 1 имели повышенное более 2 значение МоМ РАРР-А. По имеющимся к настоящему времени данным сниженное содержание РАРР-А в сыворотке крови ассоциировано у некоторых пациенток





**Рисунок 2.**  
Величина МоМ  
концентрации  
РАРР-А у беременных  
из обследованных  
групп.

**Figure 2.**  
Multiple of the  
median of serum  
PAPP-A in the studied  
groups.

с некоторыми отклонениями протекания беременности – от внутриутробной задержки роста плода вплоть до угрозы прерывания вследствие различных причин [12–15]. Можно заключить, что в силу естественных особенностей синтеза и распределения в тканях РАРР-А при беременности эуплоидным плодом в большинстве случаев можно ожидать нормальное или несколько сниженное значение индекса МоМ. Это требует привлечения к анализу ситуации дополнительных показателей развития плода (как биохимических, так и ультразвуковых), позволяющих установить причину выявленного отклонения.

Медианные значения МоМ РАРР-А в группах 2 и 3 были снижены и составили 0,48 и 0,19 соответственно. Ранее проведенные исследования также продемонстрировали снижение медиан в соответствующих группах до 0,5 и 0,2 [11]. Это позволяет сделать вывод о стойкости выявленной тенденции в двух патологических группах вне зависимости от прочих особенностей изучаемых выборок. Показательно увеличение доли образцов со сниженным менее 0,5 уровнем МоМ РАРР-А. Так, при наличии у плода трисомии-21 в эту категорию попадает 52,4% образцов, а при трисомии-18 – 88,6%(!). Отношение шансов выявления хромосомной трисомии при величине МоМ менее 0,5 для двух групп составило соответственно 5,5 (ДИ: 3,9–7,8) и 39,2 (ДИ: 15,2–100,9).

При этом в обеих группах с патологией плода выявлялись образцы с нормальным значением МоМ. Доля образцов с величиной МоМ от 0,5 до 2 в группе 2 составила 41,8%, а в группе 3 – 11,4%. Этот факт указывает на необхо-

димость комплексного подхода при анализе генетического статуса плода. Использование единичных индикаторов может привести как к ложноположительному, так и ложноотрицательному заключению при установлении риска наличия у плода хромосомной трисомии и в целом снижает чувствительность диагностической процедуры.

## Заключение

В ходе проведенного исследования установлено, что биохимические показатели крови  $\beta$ -ХГЧ и РАРР-А у беременных являются чувствительными индикаторами хромосомной патологии плода. При трисомии по 21-й хромосоме часто наблюдается повышение содержания  $\beta$ -ХГЧ и снижение уровня РАРР-А в крови пациентки. При трисомии плода по хромосоме 18 оба показателя демонстрируют тенденцию к существенному снижению относительно нормы. При этом следует учитывать, что как при эуплоидии плода, так и при хромосомных аномалиях могут устанавливаться атипичные значения индикаторов, что требует привлечения к анализу дополнительных маркеров. В любом случае биохимический анализ лишь позволяет установить вероятность наличия патологии плода и отнести беременность к группе риска. Окончательное заключение о наличии или отсутствии хромосомной патологии может дать только цитогенетическое исследование плодного материала.

## Литература:

1. Филиппов О.С., Андреева Е.Н., Голошубов П.А., Калашникова Е.А., Одегова Н.О., Жученко Л.А. Современный пренатальный скрининг на врожденные пороки развития и хромосомные аномалии в Российской Федерации. Результаты Аудита-2017. *Медицинская генетика*. 2017;16(11):7-10.
2. Шавалиев Р.Ф., Яфарова С. Ш., Волгина С. Я. Профилактика редких болезней: современные аспекты и новые вызовы. *Российский педиатрический журнал*. 2017;20(4):226-232. [http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20\(4\)-226-232](http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20(4)-226-232)
3. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn*. 2011;31(1):7-15. <https://doi.org/10.1002/pd.2637>
4. Goel N, Morris JK, Tucker D, de Walle HEK, Bakker MK. Trisomy 13 and 18 – prevalence and mortality – a multi-registry population based analysis. *Am J Med Genet A*. 2019;179(12):2382-2392. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.61365>
5. Волков А.Н., Рытенкова О.И. Цитогенетические методы в практике современных медико-биологических исследований. ЧАСТЬ III: числовые аномалии кариотипа человека. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2022;7(3):85-96. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-3-85-96>
6. Bull MJ. Down syndrome. *N Engl J Med*. 2020; 382(24):2344-2352. <http://doi.org/10.1056/NEJMr1706537>
7. Волков А.Н., Рытенкова О.И., Бабарыкина Т.А., Лысенко Д.И. Цитогенетическая диагностика хромосомных аномалий при неразвивающейся беременности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017;62(9):553-556.
8. Волков А.Н., Начева Л.В. Случай гипертриплоидии у абортуса при неразвивающейся беременности. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020;5(1):99-102. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-99-102>
9. Wright D, Syngelaki A, Bradbury I, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomies 21, 18 and 13 by ultrasound and biochemical testing. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2014;35(2):118-126. doi:10.1159/000357430
10. Wald NJ, Bestwick JP, Huttly WJ. Improvements in antenatal screening for Down's syndrome *J Med Screen*. 2013;20(1):7-14 <http://doi.org/10.1177/0969141313476496>
11. Kagan KO, Sonek J, Kozlowski P. Antenatal screening for chromosomal abnormalities. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;305(4):825-835. <http://doi.org/10.1007/s00404-022-06477-5>
12. Donovan BM, Nidey NL, Jasper EA, Robinson JG, Bao W, Saftlas AF. First trimester prenatal screening biomarkers and gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2018;13(7):e0201319. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201319>
13. Huang T, Bedford HM, Rashid S, Rasakaram E, Priston M, Mak-Tam E, Gibbons C, Meschino WS, Cuckle H, Mei-Dan E. Modified multiple marker aneuploidy screening as a primary screening test for preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):190. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04514-4>
14. Antsaklis P, Fasoulakis Z, Theodora M. Association of low maternal pregnancy-associated plasma protein A with adverse perinatal outcome. *Cureus*. 2019;11(6):e4912. <https://doi.org/10.7759/cureus.4912>
15. Luewan S, Teja-intr M, Sirichotiyakul S, Tongsong T Low maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A as a risk factor of preeclampsia. *Singapore Med J*. 2018;59(1):55-59. doi: 10.11622/smedj.2017034

## References:

1. Filippov OS, Andreeva EN, Goloshubov PA, Kalashnikova EA, Odegova NO, Zhuchenko LA. Modern prenatal screening for congenital malformations and chromosomal abnormalities in the Russian Federation. Results of the Audit-2017. *Medical Genetics*. 2017;16(11): 7-10. (In Russ).
2. Shavaliyev RF, Yafarova SSh, Volgina SYa. Prevention of orphan diseases: contemporary aspects and new challenges. *Russian Pediatric Journal*. 2017;20(4):226-232. (In Russ). [http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20\(4\)-226-232](http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20(4)-226-232)
3. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn*. 2011;31(1):7-15. <https://doi.org/10.1002/pd.2637>
4. Goel N, Morris JK, Tucker D, de Walle HEK, Bakker MK. Trisomy 13 and 18 – prevalence and mortality – a multi-registry population based analysis. *Am J Med Genet A*. 2019;179(12):2382-2392. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.61365>
5. Volkov AN, Rytenkova OI. Cytogenetic techniques in current biomedical research. PART III: numerical alterations of human karyotype. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2022;7(3):85-96. (In Russ). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2022-7-3-85-96>
6. Bull MJ. Down syndrome. *N Engl J Med*. 2020; 382(24):2344-2352. <http://doi.org/10.1056/NEJMr1706537>
7. Volkov AN, Rytenkova OI, Babarykina TA, Lysenko DI. The cytogenetic diagnostic of chromosome anomalies under non-developing pregnancy. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2017;62(9):553-556. (In Russ).
8. Volkov AN, Nacheva LV. Hypertriploidy as a cause of early embryonic arrest. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020;5(1):99-102. (In Russ). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-99-102>
9. Wright D, Syngelaki A, Bradbury I, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomies 21, 18 and 13 by ultrasound and biochemical testing. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2014;35(2):118-126. doi:10.1159/000357430
10. Wald NJ, Bestwick JP, Huttly WJ. Improvements in antenatal screening for Down's syndrome *J Med Screen*. 2013;20(1):7-14 <http://doi.org/10.1177/0969141313476496>
11. Kagan KO, Sonek J, Kozlowski P. Antenatal screening for chromosomal abnormalities. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;305(4):825-835. <http://doi.org/10.1007/s00404-022-06477-5>
12. Donovan BM, Nidey NL, Jasper EA, Robinson JG, Bao W, Saftlas AF. First trimester prenatal screening biomarkers and gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2018;13(7):e0201319. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201319>
13. Huang T, Bedford HM, Rashid S, Rasakaram E, Priston M, Mak-Tam E, Gibbons C, Meschino WS, Cuckle H, Mei-Dan E. Modified multiple marker aneuploidy screening as a primary screening test for preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):190. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04514-4>
14. Antsaklis P, Fasoulakis Z, Theodora M. Association of low maternal pregnancy-associated plasma protein A with adverse perinatal outcome. *Cureus*. 2019;11(6):e4912. <https://doi.org/10.7759/cureus.4912>
15. Luewan S, Teja-intr M, Sirichotiyakul S, Tongsong T Low maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A as a risk factor of preeclampsia. *Singapore Med J*. 2018;59(1):55-59. doi: 10.11622/smedj.2017034



## Сведения об авторах

**Волков Алексей Николаевич**, кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии с основами генетики и паразитологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

**Вклад в статью:** цитогенетические исследования, написание статьи.

**ORCID:** 0000-0003-1169-715X

**Рытенкова Оксана Ивановна**, врач-лабораторный генетик медико-генетической лаборатории ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница» им. С.В. Беляева Министерства здравоохранения Российской Федерации (650066, Россия, г. Кемерово, Октябрьский пр., д. 22).

**Вклад в статью:** биохимические исследования, цитогенетические исследования, научное консультирование.

**ORCID:** 0000-0003-2171-702X

**Цуркан Елена Владимировна**, биолог медико-генетической лаборатории ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница» им. С.В. Беляева Министерства здравоохранения Российской Федерации (650066, Россия, г. Кемерово, Октябрьский пр., д. 22).

**Вклад в статью:** биохимические исследования.

**ORCID:** 0000-0002-6268-6242

**Бабарыкина Татьяна Андреевна**, фельдшер-лаборант медико-генетической лаборатории ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница» им. С.В. Беляева Министерства здравоохранения Российской Федерации (650066, Россия, г. Кемерово, Октябрьский пр., д. 22).

**Вклад в статью:** постановка клеточных культур, приготовление цитогенетических препаратов.

**ORCID:** 0000-0001-6411-5112

**Суржикова Галина Северьевна**, кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (654005, Россия, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5).

**Вклад в статью:** научное консультирование, написание статьи.

**ORCID:** 0000-0002-4116-5121

Статья поступила: 23.10.2022 г.

Принята в печать: 30.11.2022 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## Authors

**Dr. Alexey N. Volkov**, PhD, Associate Professor, Department of Biology, Genetics, and Parasitology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

**Contribution:** performed the cytogenetic analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0003-1169-715X

**Mrs. Oksana I. Rytenkova**, Geneticist, Medical Genetics Laboratory, Kuzbass Regional Clinical Hospital (22, Oktyabr'skiy Prospekt, Kemerovo, 650066, Russian Federation).

**Contribution:** conducted the biochemical analysis, performed the cytogenetic analysis; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0003-2171-702X

**Mrs. Elena V. Tsurkan**, Biologist, Medical Genetics Laboratory, Kuzbass Regional Clinical Hospital (22, Oktyabr'skiy Prospekt, Kemerovo, 650066, Russian Federation).

**Contribution:** conducted the biochemical analysis.

**ORCID:** 0000-0002-6268-6242

**Mrs. Tatiana A. Babarykina**, Technician, Medical Genetics Laboratory, Kuzbass Regional Clinical Hospital (22, Oktyabr'skiy Prospekt, Kemerovo, 650066, Russian Federation).

**Contribution:** prepared the cell cultures; performed the cytogenetic analysis.

**ORCID:** 0000-0001-6411-5112

**Dr. Galina S. Surzhikova**, MD, PhD, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Education – Branch Russian Medical Academy for Postgraduate Education, Novokuznetsk, Russian Federation (5, Stroiteley Prospekt, Novokuznetsk, 654005, Russian Federation).

**Contribution:** wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-4116-5121

Received: 23.10.2022

Accepted: 30.11.2022

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.