

УДК 618.3-06:618.396:618.2-071.1:616.8-009.24:6616-092.19
DOI 10.34014/2227-1848-2019-1-53-59

ИНГИБИН А и β -ХОРИОНИЧЕСКИЙ ГОНАДОТРОПИН ЧЕЛОВЕКА КАК ПРЕДИКТОРЫ РАННЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ НА СРОКЕ 16–18 НЕДЕЛЬ ГЕСТАЦИИ*

Л.Д. Белоцерковцева, Л.В. Коваленко, Д.П. Телицын

БУ ВО «Сургутский государственный университет», г. Сургут, Россия

e-mail: telicyndenis@gmail.com

Целью исследования явилось изучение уровней β -хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) и ингибина А как прогностических критериев развития ранней преэклампсии на сроке 16–18 нед. гестации.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены 60 пациенток с одноплодными беременностями, прошедшие первый пренатальный скрининг на сроке 11–13 нед. беременности, отобранные из 300 больных методом сплошной выборки. Согласно течению и исходу беременности пациентки были разделены на 2 группы: первая группа – 45 чел. с неосложненным течением беременности, вторая группа – 15 чел. с развившейся преэклампсией до 34-й нед. На основании расчета индивидуального риска развития преэклампсии до 34-й нед. беременности по результатам программы Astraia ($>1:300$) пациентки на сроке 16–18 нед. гестации дополнительно прошли исследование, включающее определение ингибина А и β -ХГЧ.

Результаты. В обеих группах преобладали отягощенные акушерские и соматические анамнезы. В группе с развившейся преэклампсией до 34-й нед. достоверно чаще встречались миома матки и эктопия шейки матки, а также преобладала угроза прерывания беременности во II триместре. В группе с развившейся преэклампсией до 34-й нед. значения β -ХГЧ и ингибина А составили соответственно >35 нг/мл и >260 нг/мл, что было достоверно больше, чем в группе неосложненного течения беременности.

Выводы. Рассчитанный по программе Astraia индивидуальный риск развития преэклампсии до 34-й нед. $>1:300$ и повышенные уровни ингибина А и β -ХГЧ можно считать предикторами развития ранней преэклампсии.

Ключевые слова: ранняя преэклампсия, ингибин А, β -хорионический гонадотропин человека.

Введение. Преэклампсия возникает в 2–5 % беременностей и является ведущей причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [1].

Учитывая многофакторную причинность возникновения преэклампсии, наиболее перспективным представляется использование расширенной скрининговой модели, включающей в себя комбинацию данных о материнском анамнезе и биофизических и биохимических маркеров [2].

В нашем предыдущем исследовании уровень ингибина А на сроке гестации 30 нед. у пациенток с начальными формами проявления преэклампсии, у которых в последующем развивалась преэклампсия до 34-й нед. беременности, значения ингибина А составили ≥ 2000 нг/мл [3]. На основании полученных данных было сделано предположение, что ингибин А, секретируемый плацентой во время беременности, может указывать на возникновение патологических состояний, которые связаны с нарушением ангиогенеза в плацентарном ложе, на доклиническом этапе.

D. Hui et al. было продемонстрировано использование ингибина А в качестве прогностического маркера преэклампсии в комбинации с α -фетопротеином, β -хорионическим гонадотропином (β -ХГЧ) и неконъюги-

* Исследование выполнено в рамках гранта РФФИ № 18-415-860006 «Влияние генетического полиморфизма и эндотелий-опосредованных факторов на формирование тяжелых плацентарных нарушений при ранней и поздней преэклампсии. Патогенетические подходы к превентивной и персонализированной терапии».

рованным эстриолом, однако авторы отмечают неоднородность используемой выборки, отсутствие сведений об акушерском анамнезе и течении настоящей беременности и, как следствие, низкую прогностическую значимость данного теста в отношении развития ранней преэклампсии [4].

Существует большое количество противоречий, свидетельствующих о неоднозначной роли данных показателей в прогнозе развития ранней преэклампсии. Так, одни авторы указывают на низкую прогностическую значимость маркеров, использованных в модели, включающей в качестве фактора риска преждевременные роды [5].

Другими исследованиями, наоборот, установлено увеличение прогностической ценности теста с использованием данных маркеров, однако он, по заключению авторов, может работать только в условиях абсолютного знания анамнеза пациентки и течения беременности по триместрам [6].

Учитывая появление в крови беременной ингибина А, совпадающее с выходом яйцеклетки на 9-й день оплодотворения, его повышение происходит одновременно с нарастанием концентрации β -ХГЧ. В последующем стимулирование выработки β -ХГЧ осуществляется за счет активина А, который относится, как и ингибин А, к β -семейству трансформирующего фактора роста. Предполагается, что повышенный уровень β -ХГЧ стимулирует повышение ингибина А [7].

Учитывая многообразие выводов об использовании маркеров II пренатального скрининга в выявлении хромосомных анеуплоидий, логично было бы предположить целесообразность использования совокупности материнского анамнеза, показателей скрининга I триместра и изолированного использования β -ХГЧ и ингибина А в начале II триместра для прогнозирования развития ранней преэклампсии. Возможно, приведенный в литературе в качестве маркера развития преэклампсии увеличенный уровень β -ХГЧ (>2 МоМ) во II триместре [8] может иметь более высокую прогностическую ценность совместно с ингибином А.

Таким образом, представляет интерес одновременное изучение β -ХГЧ и ингиби-

на А в качестве маркеров развития ранней преэклампсии.

Цель исследования. Изучение уровней β -ХГЧ и ингибина А как прогностических критериев развития ранней преэклампсии на сроке 16–18 нед. гестации.

Материалы и методы. В проспективное исследование были включены 60 пациенток с одноплодными беременностями, прошедшие первый пренатальный скрининг на сроке 11–13 нед. беременности в Сургутском клиническом перинатальном центре за период с 01.01.2018 по 28.12.2018, отобранные из 300 больных методом сплошной выборки.

Гестационный возраст рассчитывался на основе данных о копчико-теменном размере (КТР), полученных во время выполнения ультразвукового исследования в I триместре. Регистрировались данные о материнском анамнезе и факторах риска, уровне артериального давления (АД), доплерометрии маточных артерий, концентрации в плазме β -ХГЧ и ассоциированного с беременностью протеина плазмы-А (РАРР-А). Измерение проводилось с использованием клинической технологической платформы для скрининга с произвольной выборкой и соответствующими наборами реагентов DELFIA® Xpress FreeBhCG и DELFIA® Xpress PAPP-A (Wallac Oy, Финляндия) на анализаторе DELFIA® Xpress (Финляндия). Исходные данные конвертировались исходя из гестационного возраста, веса матери, этнической принадлежности, курения и метода наступления беременности. Расчет рисков проводился с помощью программы Astraia software for women's health (Германия). Критерием включения пациенток в исследование с помощью квадрато-теста на сроке 16–18 нед. был рассчитанный индивидуальный риск развития преэклампсии до 34-й нед. беременности, превышающий 1:300, согласно данным I пренатального скрининга.

На сроке 16–18 нед. пациентки направлялись на II пренатальный скрининг, включающий определение уровней β -ХГЧ и ингибина А.

Измерение β -ХГЧ (нг/мл) проводилось иммунофлюоресцентным методом с помощью набора реагентов DELFIA® Xpress kit

на анализаторе идентичной фирмы. Для определения ингибина А (пг/мл) применялся иммуноферментный анализ, основанный на принципе «сэндвич», проведенный на аппарате Access с использованием реактивов Access Inhibin A.

По результатам течения беременности пациентки были разделены на две группы: первая группа – 45 чел. с неосложненным течением физиологической беременности, вторая группа – 15 чел. с развившейся преэклампсией до 34-й нед.

Критериями постановки диагноза преэклампсии служили артериальная гипертензия с систолическим АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. и/или диастолическим АД ≥ 90 мм рт. ст. (после 20-й нед.) в сочетании с протеинурией ($\geq 0,3$ г/л белка в суточной моче).

Данные о течении и исходе беременностей собирались в ходе проспективного наблюдения за пациентками, родоразрешенными в Сургутском клиническом перинатальном центре. Выяснялись срок и метод родоразрешения, масса ребенка при рождении.

Исследование выполнялось на базе медицинских организаций при положительном решении этического комитета организации, при соблюдении этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации и директивах Европейского сообщества (8/609ЕС), с получением добровольного информированного согласия на участие в комплексном исследовании.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica-10. Значимость различий вариационных рядов в несвязанных выборках оценивалась с помощью U-критерия Манна-Уитни. Данные представлены в виде медиан

ны (Me), верхнего (75 %) и нижнего (25 %) квартилей: Me (Q1–Q3). Статистически значимыми считались значения при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Распределение пациенток по возрасту представлено в табл. 1. Преобладающее большинство женщин в обеих группах имели возраст от 25 до 34 лет.

При анализе анамнеза пациенток обеих групп была выявлена следующая патология (табл. 2).

Как видно из представленных данных, в обеих группах наблюдались пациентки с отягощенным гинекологическим, соматическим и акушерским анамнезом, что являлось следствием включения в исследование беременных, имеющих факторы риска развития преэклампсии и повышенный индивидуальный риск развития преэклампсии до 34-й нед. по программе Astraia. При структурном анализе выявлено достоверное ($p < 0,05$) преобладание в гинекологическом анамнезе миомы матки и эктопии шейки матки во 2-й группе. Также во 2-й группе отмечалось достоверно большее количество пациенток с различной соматической и акушерской патологией.

При анализе течения беременности было выявлено, что в I триместре угроза прерывания беременности наблюдалась у 10 (22,2 %) пациенток 1-й группы и 4 (26,7 %) женщин 2-й группы ($p > 0,05$); во II триместре – у 8 (17,8 %) и 7 (46,7 %) пациенток соответственно ($p < 0,05$).

Наличие отягощенного течения I и II триместра может являться дополнительным критерием для выделения пациенток в группу риска по развитию преэклампсии.

Результаты проведенного исследования, включающего определение уровней β -ХГЧ и ингибина А, представлены в табл. 3.

Таблица 1

Распределение пациенток по возрасту, n (%)

Возраст, годы	1-я группа, n=45	2-я группа, n=15
18–24	4 (8,9)	2 (13,3)
25–29	21 (46,7)	8 (53,3)
30–34	17 (37,7)*	4 (26,7)
35–40	3 (6,7)	1 (6,7)

Примечание. * – статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$).

Таблица 2

**Структура гинекологических, соматических и акушерских заболеваний
обследуемых пациенток, n (%)**

Патология	1-я группа, n=45	2-я группа, n=15
Гинекологические заболевания		
Субсерозная миома матки	2 (4,4)	2 (13,3)**
Эктопия шейки матки	3 (6,7)	3 (20,0)**
Заболевания, передающиеся половым путем	6 (13,3)	2 (13,3)
Неотягощенный анамнез	34 (75,6)*	8 (53,3)
Соматические заболевания		
Сердечно-сосудистые заболевания	4 (8,9)	5 (33,3)**
Патология почек	8 (17,8)	4 (26,7)*
Сахарный диабет	5 (11,1)	3 (20,0)*
Носительство генов тромбофилии	7 (15,5)	6 (40,0)**
Гипотиреоз субклинический	15 (33,3)	7 (46,7)*
ИМТ \geq 25 кг/м ²	7 (15,5)	4 (26,7)*
Неотягощенный анамнез	7 (15,5)	2 (13,3)
Акушерская патология		
Невынашивание беременности	31 (68,9)	9 (60,0)
Преэклампсия	4 (8,9)	2 (13,3)*
Отслойка плаценты	3 (6,7)	2 (13,3)*
ЭКО	1 (2,2)	0
Неотягощенный анамнез	10 (22,2)*	2 (13,3)

Примечание. Статистически значимые различия между группами при: * – p<0,05, ** – p<0,001.

Таблица 3

**Показатели II пренатального скрининга на сроке 16–18 нед. беременности
и показатели ребенка при рождении, Me (Q1–Q3)**

Показатели	1-я группа, n=45	2-я группа, n=15
β-ХГЧ, нг/мл	10,65 (5,6–15,7)	43,5 (35,7–67,5)**
Ингибин А, пг/мл	153,0 (121,0–186,0)	378,0 (290,0–450,0)**
Срок родов, нед.	39 (38–40)	33 (30–33,5)*
Вес при рождении, г	3350 (3050–3646)	1460 (1342–1912)*
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин, баллы	8 (8–8)	6 (6–7)*
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин, баллы	9 (9–9)	7 (7–8)*

Примечание. Статистически значимые различия между группами при: * – p<0,05, ** – p<0,001.

Приведенные данные показывают, что в 1-й группе концентрация β -ХГЧ и ингибина А на сроке 16–18 нед. беременности была достоверно более низкой, чем во 2-й группе.

Анализ уровня β -ХГЧ во 2-й группе показывает, что при значениях ≥ 35 нг/мл риск развития ранней преэклампсии повышается, при показателях < 30 нг/мл – уменьшается. Анализ содержания ингибина А свидетельствует, что при значениях ≥ 260 пг/мл риск развития ранней преэклампсии увеличивается, при значениях < 200 пг/мл – уменьшается.

Таким образом, проведенным проспективным исследованием установлены факторы риска развития преэклампсии: наличие экстрагенитальных заболеваний, а также осложненное течение беременности в I и II триместрах, что согласуется с результатами нашего исследования [9].

Учитывая механизм появления ингибина А в крови беременных, можно предположить, что увеличение продукции данного маркера у женщин с развивающейся ранней преэклампсией связано с нарушением нормального формирования плаценты на ранних сроках беременности. Являясь пептидом с молекулярной массой 32 000 Да, ингибин А в течение I триместра секретируется плодом, плацентой и плодными оболочками. В течение беременности уровень ингибина А повышается до 10-й нед., несколько снижается с 10-й по 15-ю нед., остается стабильным с 15-й по 25-ю нед., затем повторно возрастает до пиковых значений перед родами [10]. Учитывая стабильные показатели при неосложненном течении беременности, повышение уровня ингибина А, определение которого может быть без больших трудностей осу-

ществлено в практической деятельности, может служить основанием для выделения пациентки в группу риска по развитию преэклампсии.

Обращает на себя внимание совместное повышение β -ХГЧ и ингибина А у пациенток с развившейся преэклампсией до 34-й нед. На данную закономерность также указывает исследование, проведенное другими авторами [11, 12]. Возможно, предположение о повышении ингибина А за счет увеличенного уровня β -ХГЧ в крови матери является верным, что указывает на прогностическую роль ингибина А при повреждении плаценты.

Важным параметром в нашем исследовании было формирование группы риска по развитию преэклампсии на основе готового расчета программой Astraia индивидуального риска по развитию преэклампсии до 34-й нед. ($> 1:300$). Данный скрининг является частью программы I пренатального скрининга и представляет собой стандартизированный метод, что упрощает выявление пациенток высокого риска.

Заключение. Таким образом, проведенное исследование показало, что на сроке 16–18 нед. беременности возможно прогнозирование развития ранней преэклампсии. Принадлежность беременных к группе риска определяется расчетом индивидуального риска развития преэклампсии до 34-й нед. по программе Astraia в I пренатальном скрининге, осложненным течением I и начала II триместра в совокупности со значениями ингибина А ≥ 260 пг/мл и β -ХГЧ ≥ 35 нг/мл на сроке 16–18 нед. гестации.

При полученных значениях ингибина А ≤ 200 пг/мл и β -ХГЧ ≤ 30 нг/мл вероятность развития преэклампсии до 34-й нед. низкая.

Литература

1. Сидорова И.С. Решенные вопросы и нерешенные проблемы преэклампсии в России. Российский вестник акушера-гинеколога. 2015; 15 (2): 4–9.
2. Kleinrouweler C.E., Cheong-See F.M., Collins G.S., Kwee A., Thangaratnam S., Khan K.S. Prognostic models in obstetrics: available, but far from applicable. Am. J. Obstet. Gynecol. 2016; 214 (1): 79–90. E36.
3. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Телицын Д.П. Ингибин А в прогнозировании ранних преэклампсий. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017; 16 (2): 21–25.
4. Hui D., Okun N., Murphy K. Combinations of maternal serum markers to predict preeclampsia, small for gestational age, and stillbirth: a systematic review. J. Obstet. Gynaecol. Can. 2012; 34 (2): 142–153.

5. Hee L. Likelihood ratios for the prediction of preterm delivery with biomarkers. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2011; 90 (11): 1189–1199.
6. Metcalfe A., Langlois S., Macfarlane J., Vallance H., Joseph K.S. Prediction of obstetrical risk using maternal serum markers and clinical risk factors. *Prenat. Diagn.* 2014; 34 (2): 172–179.
7. Sibai B.M., Koch M.A., Freire S. Serum inhibin-A and angiogenic factor levels in pregnancies with previous preeclampsia and / or chronic hypertension: Are they useful markers for prediction of subsequent preeclampsia? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 199: 268e1–e9.
8. Sirikunalai P., Wanapirac C., Sirichotiyaku S., Tongprasert F., Srisupundit K., Luewan S., Traisrisilp K., Tongsong T. Association between maternal serum free beta human chorionic gonadotropin (β -hCG) levels and adverse pregnancy outcomes. *J. of Obstet. Gynecol.* 2016; 36: 178–182.
9. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Телицын Д.П. Ретроспективный анализ ранних преэклампсий в Сургутском клиническом перинатальном центре. *Вестник СурГУ. Медицина.* 2017; 4 (34): 17–21.
10. Birdsall M., Ledger W., Groome N., Abdalla H., Muttukrishna S. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 1557–1560
11. Lambert-Messerlian G.M., Silver H.M., Petraglia F., Luisi S., Pezzani I., Maybruck W.M., Hogge W.A., Hanley-Yanez K., Roberts J.M., Neveux L.M., Canick J.A. Second-trimester levels of maternal serum human chorionic gonadotropin and inhibin A as predictors of preeclampsia in the third trimester of pregnancy. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2000; 7 (3): 170–174.
12. Staff A.C. Circulating predictive biomarkers in preeclampsia. *Pregnancy Hypertension. An International Journal of Women's Cardiovascular Health.* 2011; 1 (1): 28–42.

INHIBIN A AND HUMAN β -CHORIONIC GONADOTROPIN AS PREDICTORS OF EARLY PRE-ECLAMPSIA AT 16–18 WEEKS OF PREGNANCY

L.D. Belotserkovtseva, L.V. Kovalenko, D.P. Telitsyn

Surgut State University, Surgut, Russia

e-mail: telicyndenis@gmail.com

The aim of the study was to examine the levels of human β -chorionic gonadotropin (β -hCG) and inhibin A, as prognostic criteria for the development of early pre-eclampsia at 16–18 weeks of pregnancy.

Materials and Methods. The prospective study included 60 patients with singlet pregnancies who underwent their first prenatal screening at 11–13 weeks. The patients were selected from 300 patients using continuous sampling method. According to the gestation course and outcome, the patients were divided into 2 groups: group 1 included 45 women with uncomplicated birth, group 2 consisted of 15 women with pre-eclampsia which developed before the 34th week. Based on calculations of the individual pre-eclampsia risks up to the 34th week of pregnancy according to the results of Astraia program ($>1:300$), women at 16–18 weeks of pregnancy underwent additional examination to determine inhibin A and β -hCG.

Results. In both groups, burdened obstetric and somatic anamnesis prevailed. Uterus fibroids and cervical ectopia were significantly more common in women with pre-eclampsia, developed up to the 34th week of pregnancy. Moreover, the threatened miscarriage prevailed in the second trimester. In the group with pre-eclampsia developed up to the 34th week, β -hCG and inhibin A values were, respectively, >35 ng/ml and >260 pg/ml. The indicators were significantly higher than in the uncomplicated birth group.

Conclusions. The individual risk of preeclampsia calculated according to the Astraia program up to the 34th week of pregnancy ($>1:300$) and elevated levels of inhibin A and β -hCG can be considered the predictors of the early pre-eclampsia development.

Keywords: early pre-eclampsia, inhibin A, human β -chorionic gonadotropin.

References

1. Sidorova I.S. Reshennye voprosy i nereshennye problemy preeklampsii v Rossii [Resolved issues and unresolved problems of preeclampsia in Russia]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2015; 15 (2): 4–9 (in Russian).
2. Kleinrouweler C.E., Cheong-See F.M., Collins G.S., Kwee A., Thangaratnam S., Khan K.S. Prognostic models in obstetrics: available, but far from applicable. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 214 (1): 79–90. E36.
3. Belotserkovtseva L.D., Kovalenko L.V., Telitsyn D.P. Ingibin A v prognozirovanii rannikh preeklampsiy [Inhibin A in early preeclampsia prediction]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2017; 16 (2): 21–25 (in Russian).
4. Hui D., Okun N., Murphy K. Combinations of maternal serum markers to predict preeclampsia, small for gestational age, and stillbirth: a systematic review. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2012; 34 (2): 142–153.
5. Hee L. Likelihood ratios for the prediction of preterm delivery with biomarkers. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2011; 90 (11): 1189–1199.
6. Metcalfe A., Langlois S., Macfarlane J., Vallance H., Joseph K.S. Prediction of obstetrical risk using maternal serum markers and clinical risk factors. *Prenat. Diagn.* 2014; 34 (2): 172–179.
7. Sibai B.M., Koch M.A., Freire S. Serum inhibin-A and angiogenic factor levels in pregnancies with previous preeclampsia and / or chronic hypertension: Are they useful markers for prediction of subsequent preeclampsia? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 199: 268e1–e9.
8. Sirikunlai P., Wanapirac C., Sirichotiyaku S., Tongprasert F., Srisupundit K., Luewan S., Traisrisilp K., Tongsong T. Association between maternal serum free beta human chorionic gonadotropin (β -hCG) levels and adverse pregnancy outcomes. *J. of Obstet. Gynecol.* 2016; 36: 178–182.
9. Belotserkovtseva L.D., Kovalenko L.V., Telitsyn D.P. Retrospektivnyy analiz rannikh preeklampsiy v Surgutskom klinicheskom perinatal'nom tsentre [Retrospective analysis of early preeclampsia in Surgut clinical perinatal center]. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2017; 4 (34): 17–21 (in Russian).
10. Birdsall M., Ledger W., Groome N., Abdalla H., Muttukrishna S. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 1557–1560.
11. Lambert-Messerlian G.M., Silver H.M., Petraglia F., Luisi S., Pezzani I., Maybruck W.M., Hogge W.A., Hanley-Yanez K., Roberts J.M., Neveux L.M., Canick J.A. Second-trimester levels of maternal serum human chorionic gonadotropin and inhibin A as predictors of preeclampsia in the third trimester of pregnancy. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2000; 7 (3): 170–174.
12. Staff A.C. Circulating predictive biomarkers in preeclampsia. Pregnancy Hypertension. *An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 2011; 1 (1): 28–42.