

# Вивчення зв'язку параметрів розширеного комплексного пренатального скринінгу I триместра вагітності з ризиком виникнення найпоширеніших анеуплоїдій

**В.І. Ошовський**

МЦ «Уніклініка»,

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Комплексний пренатальний скринінг I триместра залишається найбільш доступним і ефективним засобом стратифікації ризиків хромосомних аномалій плода у загальній популяції, що має задовільну чутливість та специфічність. Протягом останнього десятиріччя завдяки урахуванню додаткових параметрів (середній пульсаційний індекс кровотоку у маткових артеріях, середній артеріальний тиск, концентрація плацентарного фактора росту, дані акушерського і соматичного анамнезів) він став також інструментом визначення й акушерських ризиків.

**Мета дослідження:** вивчення впливу додаткових параметрів на точність прогнозування виникнення найпоширеніших анеуплоїдій.

**Матеріали та методи.** До когорти увійшли 2164 вагітні у терміні 11<sup>+0</sup> – 13<sup>+6</sup> тижнів гестації, яким проводили розширений комплексний скринінг I триместра, що мав на меті визначення ризику трисомії за 21, 13-ю та 18-ю хромосомами у плода та обчислення ризику перинатальних ускладнень, а саме: передчасних пологів, преєклампсії та затримки росту плода.

**Результати.** Виявлено, що анамнез щодо викидня у терміні 13–22 тиж вагітності ( $P=0,0006$ ), підвищення резистентності у маткових артеріях ( $P=0,0307$ ), зниження концентрації плацентарного фактора росту ( $P<0,0001$ ) та підвищення середнього артеріального тиску ( $P=0,0125$ ) корелюють з високим ризиком трисомії за 21-ю хромосомою. Цукровий діабет 1-го типу у вагітної ( $P=0,0477$ ) корелює з підвищенням ризику трисомії за 18-ю хромосомою. Концентрація плацентарного фактора росту ( $P<0,0001$ ) корелює з підвищенням ризику трисомії за 13-ю хромосомою.

**Заключення.** Отримані дані потребують детального аналізу у контексті можливостей оптимізації математичних моделей прогнозування виникнення анеуплоїдій, а також вивчення зв'язку маркерів інвазії трофобласта та хромосомної патології плода з метою кращого розуміння механізмів плодових втрат I триместра та плацентарної дисфункції у другій половині вагітності.

**Ключові слова:** скринінг, анеуплоїдія, плацентарний фактор росту.

## Study of the relationship between the parameters of complex prenatal screening of the first trimester of pregnancy with a risk of the most common aneuploidies

**V.I. Oshovsky**

Complex prenatal screening of the first trimester remains the most accessible and effective way of stratifying the risks of fetal chromosomal abnormalities in the general population, which has satisfactory sensitivity and specificity. Over the last decade, due to including additional parameters (average pulsation index of blood flow in the uterine arteries, average blood pressure, placental growth factor concentration, obstetric and somatic anamnesis data), it has also become a tool for determining obstetric risks.

**The objective:** to study the effect of these additional parameters on the accuracy of predicting the most common aneuploidies was made.

**Materials and methods.** The cohort included 2164 pregnant women at 11<sup>+0</sup> – 13<sup>+6</sup> weeks of gestation, who underwent extended complex screening of the first trimester, which aimed to determine the risk of trisomy on the 21st, 13th and 18th chromosomes in the fetus and calculation risk of perinatal complications, namely: premature birth, preeclampsia and fetal growth retardation.

**Results.** It was found that the history of miscarriage at 13–22 weeks of pregnancy ( $P=0,0006$ ), increased resistance in the uterine arteries ( $P=0,0307$ ), decreased concentration of placental growth factor ( $P<0,0001$ ) and increased mean blood pressure ( $P=0,0125$ ) correlate with a high risk of trisomy of chromosome 21. Type I diabetes mellitus in pregnant women ( $P=0,0477$ ) correlates with an increased risk of trisomy on chromosome 18. The concentration of placental growth factor ( $P<0,0001$ ) correlates with an increased risk of trisomy on chromosome 13.

**Conclusions.** The data obtained require detailed analysis in the context of the possibility of optimizing mathematical models for predicting aneuploidy, as well as studying the relationship between markers of trophoblast invasion and chromosomal pathology of the fetus to better understand the mechanisms of first trimester fetal loss and placental dysfunction in the second half of pregnancy.

**Keywords:** screening, aneuploidy, placental growth factor.

## Изучение связи параметров расширенного комплексного пренатального скрининга I триместра беременности с риском возникновения распространенных анеуплоидий

**В.И. Ошовский**

Комплексный пренатальный скрининг I триместра остается наиболее доступным и эффективным средством стратификации рисков хромосомных аномалий плода в общей популяции, имеющим удовлетворительную чувствительность и специфичность. В течение последнего десятилетия благодаря учету дополнительных параметров (средний пульсационный индекс кровотока в маточных артериях, среднее артериальное давление, концентрация плацентарного фактора роста, данные акушерского и соматического анамнезов) он стал также весомым инструментом определения и акушерских рисков.

**Цель исследования:** изучение влияния дополнительных параметров на точность прогнозирования возникновения наиболее распространенных анеуплоидий.

**Материалы и методы.** В когорту вошли 2164 беременные в сроке 11<sup>+0</sup> – 13<sup>+6</sup> недель гестации, которым проводили расширенный комплексный скрининг I триместра, имевший целью определение риска трисомии по 21, 13-й и 18-й хромосомам у плода и вычисления риска перинатальных осложнений, а именно: преждевременных родов, преэклампсии и задержки роста плода.

**Результаты.** Виявлено, что анамнез по викидшы в сроке 13–22 нед беременности ( $P=0,0006$ ), повышение резистентности в маточных артеріях ( $P=0,0307$ ), снижение концентрації плацентарного фактора росту ( $P<0,0001$ ) и увеличение среднего артеріального давле-

ния ( $P=0,0125$ ) корелюють з високим ризиком трисомії по 21-й хромосоме. Сахарний діабет 1-го типу у беременній ( $P=0,0477$ ) корелює з підвищенням ризику трисомії по 18-й хромосоме. Концентрація плацентарного фактора росту ( $P<0,0001$ ) корелює з підвищенням ризику трисомії по 13-й хромосоме.

**Заключення.** Полученные данные требуют детального анализа в контексте возможностей оптимизации математических моделей прогнозирования анеуплоидий, а также изучения связи маркеров инвазии трофобласта и хромосомной патологии плода с целью лучшего понимания механизмов плодных потерь I триместра и плацентарной дисфункции во второй половине беременности.

**Ключевые слова:** скрининг, анеуплоидия, плацентарный фактор роста.

Розширений комплексний скринінг I триместра має на меті не тільки визначення ризику хромосомних аномалій, а й прогнозування акушерських ангіогенних ускладнень, таких, як прееклампсія, затримка росту плода, передчасні пологи [1]. До скринінгу окрім стандартних входять додаткові параметри: середній пульсаційний індекс кровотоку у маткових артеріях, середній артеріальний тиск, концентрація плацентарного фактора росту (PIGF) та деякі анамnestичні дані (прееклампсія в анамнезі, цукровий діабет тощо) [2].

**Мета дослідження:** вивчення впливу додаткових параметрів на точність прогнозування виникнення найпоширеніших анеуплоїдій.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на базах медичного центру ТОВ «Уніклініка» та медико-біологічного центру «Геном».

До когорти увійшли 2164 вагітні у терміні  $11^{+0} - 13^{+6}$  тижнів гестації за період від вересня 2014 до вересня 2018 року, яким проводили розширений комплексний скринінг I триместра, що мав на меті визначення ризику виникнення анеуплоїдій плода (для трисомії 21 ризик вважали високим при розрахунковому значенні  $\leq 1:250$ ; для трисомій 13 та 18 –  $\leq 1:100$ ), та обчислення ризику перинатальних ускладнень, а саме: передчасних пологів, прееклампсії і затримки росту плода (ризик вважали високим при розрахунковому значенні  $\leq 1:100$ ).

Критеріями включення у дослідження були: згода жінки на участь у дослідженні, термін вагітності від  $11^{+0}$  до  $13^{+6}$  тижнів на момент звернення.

Схема клініко-лабораторного обстеження включала збір власного та сімейного анамнезів, повне фізикальне обстеження з визначенням антропометричних показників та оцінюванням вітальних функцій; визначення концентрацій білка, асоційованого з вагітністю (PAPP-A), бета-субодиниці хоріонічного гонадотропіну (бета-ХГЛ), плацентарного фактора росту (PIGF). Кожна вагітна проходила експертне УЗД для визначення гестаційного терміну, оцінювання анатомії плода, виключення ехоскопічних маркерів анеуплоїдій, вивчення кровотоку у маткових артеріях (середній показник PI).

Відомості про вагітну, отримані під час візиту, заносили у спеціально розроблений паспорт масиву, що зберігався у форматі ASCII і міг бути експортований до SPSS.

Статистичне оброблення даних виконували у статистичному пакеті SPSS 14. Усі отримані кількісні анамnestичні, клінічні, лабораторні та інструментальні дані оброблені мето-

дами варіаційної статистики. Проводили мультифакторний дисперсійний аналіз, заснований на порівнянні внутрішньогрупових і міжгрупових дисперсій при 95% рівні значущості ( $P<0,05$ ).

Для знаходження відмінностей частот визначали співвідношення шансів (Odds ratio); використовували метод визначення  $\chi^2$  (Пірсона) з поправкою Йетса на безперервність, а також критерії Фішера та Крамера для визначення сили зв'язку. Співвідношення шансів (СШ) розраховували як частку від ділення частоти виникнення випадків в обстежених групах. Для показників співвідношення шансів розраховували 95% довірчий інтервал (ДІ). Показник вважали достовірним, якщо у ДІ не входило значення співвідношення шансів, яке дорівнює 1.

Для аналізу було виділено групи жінок, які потрапили до зони підвищеного ризику однієї з трьох найпоширеніших анеуплоїдій (трисомія 21, трисомія 18, трисомія 13), отриманого згідно зі стандартним алгоритмом Фонду медицини плода (Велика Британія) за допомогою програмного забезпечення «Astraia».

У зазначених групах проведено вивчення як стандартних анамnestичних, ехоскопічних та біохімічних факторів, так і тих, що не належать до стандартної моделі розрахунку ризику виникнення анеуплоїдій, однак входять до програми обчислення перинатального ризику.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У досліджуваній групі з 2164 вагітних 2120 (97,96%) плодів були віднесені до групи популяційного ризику трисомії 21, у той час як 44 (2,04%) – до групи високого ризику трисомії 21. Установлено, що значущий зв'язок з фактом потрапляння до групи високого ризику мали не тільки стандартні параметри прогнозування анеуплоїдій (вік пацієнтки, PAPP-A, бета-ХГЛ, товщина комірцевого простору, наявність носової кістки), але й додаткові фактори перинатального ризику. Так, під час аналізу виявлено, що анамнез щодо викидня у терміні 13–22 тиж вагітності, підвищення PI у маткових артеріях, концентрація PIGF та середній артеріальний тиск корелювали з підвищеним ризиком трисомії 21 ( $p<0,05$ ).

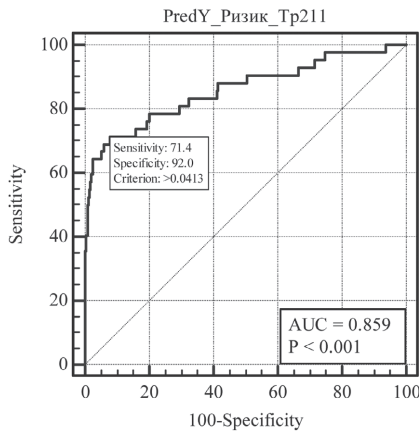
У табл. 1 наведені коефіцієнти кореляції цих маркерів.

Використовуючи ROC-аналіз (receiver operating characteristic), було виявлено, що модель скринінгу, в якій враховуються наведені додаткові фактори перинатального ризику, має площу під ROC-кривою (AUC) 0,859 ( $P<0,001$ )

Таблиця 1

**Коефіцієнти кореляції досліджуваних змінних у групі ризику виникнення трисомії 21**

Параметр	Коефіцієнт кореляції	Стандартна помилка	Тест Вальда	P
Вік пацієнтки	0,16616	0,035241	22,2326	<0,0001
Викидень у 13–22 тиж	1,51991	0,44058	11,9009	0,0006
PI у лівій матковій артерії	0,71218	0,32956	4,6698	0,0307
Вільний бета-ХГЛ, МоМ	0,72265	0,12203	35,0688	<0,0001
PAPP-A, МоМ	-2,30721	0,74977	9,4692	0,0021
PIGF, МоМ	-2,80857	0,66355	17,9152	<0,0001
CAT (середній AT)	0,042476	0,017011	6,2351	0,0125
Константа	-12,29428	2,18677	31,6081	<0,0001



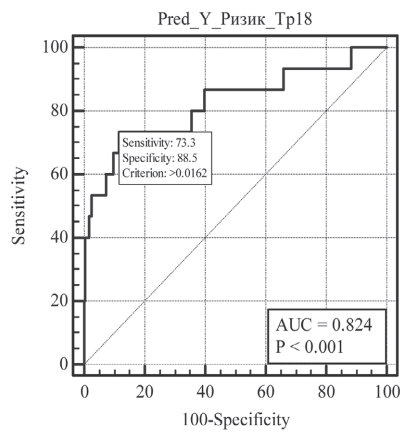
**Рис. 1.** Чутливість та специфічність моделі визначення ризику виникнення трисомії 21 з урахуванням додаткових параметрів

з чутливістю та специфічністю 71,4% та 92,0% відповідно (рис. 1).

У табл. 2 представлено співвідношення шансів настання події (потрапляння до групи підвищеного ризику трисомії 21) за наявності патологічного показника змінної.

У досліджуваній групі розрахунку ризику виникнення трисомії 18 з 2164 випадків 2149 (99,31%) випадків належали до групи низького ризику і 15 (0,69%) випадків – до групи високого ризику.

При прогнозуванні трисомії 18 значущий вплив на потрапляння до групи високого ризику мав окрім стандартних факторів й цукровий діабет 1-го типу ( $p < 0,05$ ).



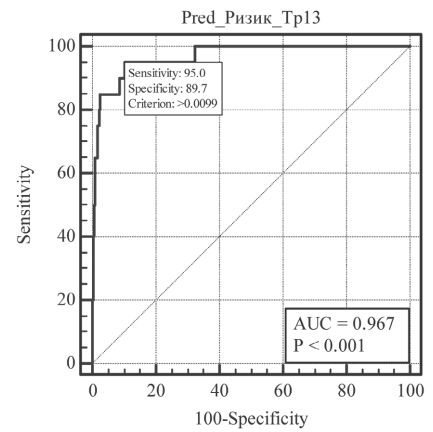
**Рис. 2.** Чутливість та специфічність моделі визначення ризику виникнення трисомії 18 з урахуванням додаткових параметрів

У табл. 3 наведені коефіцієнти кореляції для окремих маркерів.

Використовуючи ROC-аналіз, було виявлено, що модель скринінгу, у якій враховуються наведені додаткові фактори перинатального ризику, має AUC 0,824 ( $P < 0,001$ ) з чутливістю та специфічністю 73,3% та 88,5% відповідно (рис. 2).

У табл. 4 представлено співвідношення шансів настання події (потрапляння до групи підвищеного ризику виникнення трисомії 18) за наявності патологічного показника змінної.

У досліджуваній групі розрахунку ризику виникнення трисомії 13 з 2164 випадків 2144 (99,08%) випадки належали



**Рис. 3.** Чутливість та специфічність моделі визначення ризику виникнення трисомії 13 з урахуванням додаткових параметрів

**Співвідношення шансів та довірчий інтервал потрапляння до групи високого ризику трисомії 21**

Таблиця 2

Параметр	Odds ratio	95% ДІ
Вік пацієнтки	1,1808	1,1020–1,2652
Викидень у 13–22 тиж	4,5718	1,9278–10,8423
PI у лівій матковій артерії	2,0384	1,0685–3,8889
Вільний бета-ХГЛ, МоМ	2,0599	1,6217–2,6165
PAPP-A, МоМ	0,0995	0,0229–0,4327
PIGF, МоМ	0,0603	0,0164–0,2213
CAT (середній AT)	1,0434	1,0092–1,0788

**Коефіцієнти кореляції досліджуваних змінних у групі ризику трисомії 18**

Таблиця 3

Параметр	Коефіцієнт кореляції	Стандартна помилка	Тест Вальда	P
Викидень у 13–22 тиж	0,65608	0,36400	3,2486	0,0715
Цукровий діабет 1-го типу	2,48068	1,25304	3,9193	0,0477
PAPP-A, абс. значення	0,80017	0,24970	10,2692	0,0014
PAPP-A, МоМ	-6,44918	1,67980	14,7399	0,0001
Константа	-2,09604	0,67202	9,7282	0,0018

**Співвідношення шансів та довірчий інтервал (трисомія 18)**

Таблиця 4

Параметр	Odds ratio	95% ДІ
Мимомовільна втрата вагітності у терміні 13–22 тиж	1,9272	0,9442–3,9335
Цукровий діабет 1-го типу	11,9494	1,0250–139,3009
PAPP-A, абс. значення	2,2259	1,3645–3,6312
PAPP-A, МоМ	0,0016	0,0001–0,0426

Коефіцієнти кореляції досліджуваних змінних у групі ризику трисомії 13

Параметр	Коефіцієнт кореляції	Стандартна помилка	Тест Вальда	P
Вік матері	0,079900	0,046860	2,9073	0,0882
PAPP-A, МоМ	-4,27040	1,07228	15,8607	0,0001
PIGF, МоМ	-7,24259	1,46466	24,4520	<0,0001
Систолічний тиск	0,028275	0,016597	2,9023	0,0885
Константа	-2,92600	2,43841	1,4399	0,2302

Співвідношення шансів та довірчий інтервал (трисомія 13)

Параметр	Odds ratio	95% ДІ
Вік пацієнтки	1,0832	0,9881–1,1874
PAPP-A, МоМ	0,0140	0,0017–0,1143
PIGF, МоМ	0,0007	0,0000–0,0126
Систолічний тиск	1,0287	0,9958–1,0627

до групи низького ризику і 20 (0,92%) випадків – до групи високого ризику.

При прогнозуванні трисомії 13 значущий вплив на результат мали не тільки стандартні фактори (концентрація PAPP-A, вік матері), але й додаткові фактори перинатального ризику. Під час аналізу було виявлено, що концентрація PIGF корелює з ризиком виникнення трисомії 13 ( $P < 0,05$ ).

У табл. 5 наведені коефіцієнти кореляції для цих маркерів.

Використовуючи ROC-аналіз, було виявлено, що модель скринінгу, у якій враховуються наведені додаткові фактори перинатального ризику, має AUC 0,967 ( $P < 0,001$ ) з чутливістю та специфічністю 95,0% та 89,7% відповідно (рис. 3).

У табл. 6 представлено співвідношення шансів настання події (потрапляння до групи підвищеного ризику виникнення трисомії 13) за наявності патологічного показника змінної.

## ВИСНОВКИ

У результаті даного дослідження встановлено, що анамнез щодо викидня у терміні 13–22 тиж вагітності ( $P = 0,0006$ ), підвищений PI у маткових артеріях ( $P = 0,0307$ ), зниження концентрації PIGF ( $P = < 0,0001$ ) та підвищення середнього артеріального тиску ( $P = 0,0125$ ) корелюють з підвищенням ризику виникнення трисомії 21. Цукровий діабет 1-го типу у вагітної ( $P = 0,0477$ ) корелює з підвищенням ризику виникнення трисомії 18. Концентрації PIGF ( $P = < 0,0001$ ) корелює з ризиком виникнення трисомії 13.

Отримані дані потребують детального аналізу у контексті можливостей оптимізації математичних моделей прогнозування виникнення анеуплоїдій, а також вивчення зв'язку маркерів інвазії трофобласта та хромосомної патології плода з метою кращого розуміння механізмів плодкових втрат I триместра та плацентарної дисфункції у другій половині вагітності. Існує необхідність подальших досліджень і пошуку оптимальної математичної моделі з урахуванням отриманих даних.

## Відомості про автора

**Ошовський Віктор Іванович** – Медичний центр «Уніклініка», кафедра акушерства, гінекології та медицини плода Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, пр-т Героїв Сталінграда 4, к. 4а/ *E-mail: pirhospr@gmail.com*

## Information about the author

**Oshovsky Victor Ivanovych** – Medical center «Uniclina», Department of Obstetrics, Gynecology and Fetal Medicine P.L. Shupuk memorial NMAPE, Av.Heroiv Stalingrada 4, b.4A. *E-mail: pirhospr@gmail.com*

## Сведения об авторе

**Ошовский Виктор Иванович** – Медицинский центр «Униклиника», кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, пр-т Героев Сталинграда 4, к.4а. *E-mail: pirhospr@gmail.com*

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Gil MM, Revello R, Poon LC, Akolekar R, Nicolaides KH. Clinical implementation of routine screening for fetal trisomies in the UK NHS: cell-free DNA test contingent on results from first-trimester combined test. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47:45–52.
- Colosi E, D'Ambrosio V, Periti E. First trimester contingent screening for trisomies 21, 18, 13: is this model cost efficient and feasible in public health system? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30:2905–2910.

Стаття постуила в редакцію 11.12.2020