

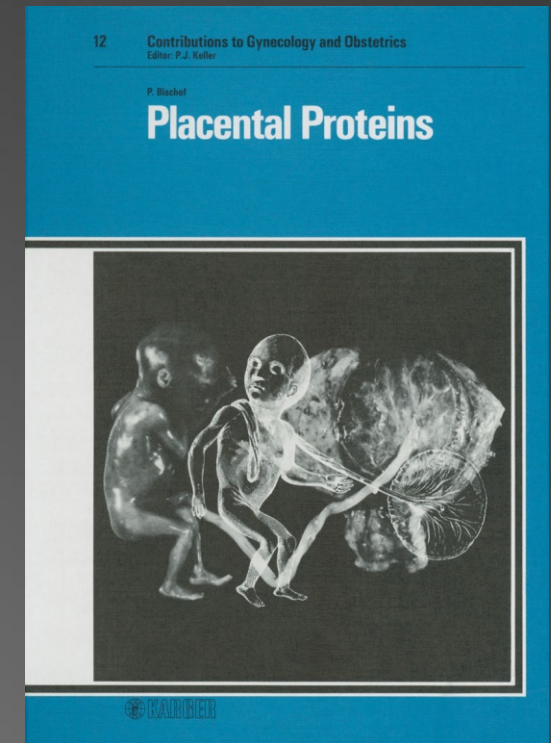
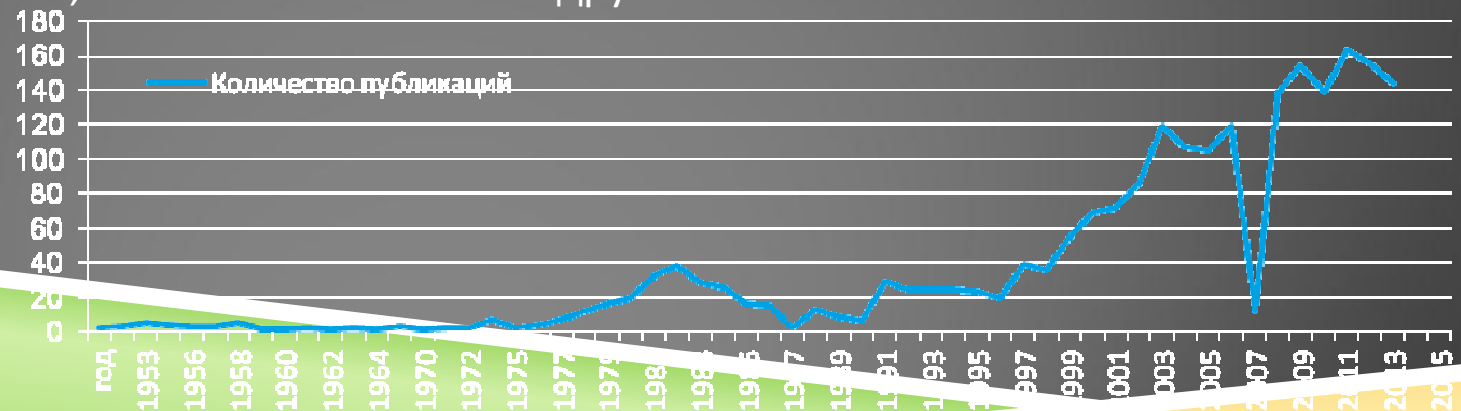
ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ PAPP-A ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ ЛАБОРАТОРИИ ЦИР

И.И. Гузов, Н.Н. Синтюрина, Е.Ю. Печерина
Лаборатории ЦИР, Москва

Юбилейный XX Форум «Национальные дни
лабораторной медицины России - 2016

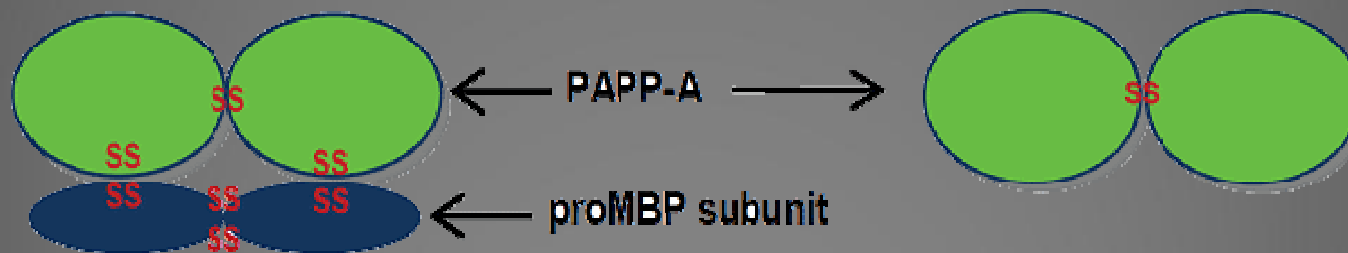
ИСТОРИЯ

- ▶ Белок РАРР-А был впервые выделен в 1974 г., среди четырех белков плацентарного происхождения, найденных в высоких концентрациях в крови беременных женщин (А, В, С (трофобластический гликопротеин) и D (плацентарный лактоген)) как гомотетрамер.
- ▶ Чувствительный радиоиммунный анализ Sinosich разработал в 1982 году.
- ▶ В 1993 г. определили, что РАРР-А – гетеротетрамер, состоящий из двух гомодимеров.
- ▶ В 1995 году К. Farra и J. Grudzinskas пришли к заключению о целесообразности использования РАРР-А для ранней пренатальной диагностики синдрома Дауна и других хромосомных заболеваний плода.
- ▶ У беременных изучается роль РАРР-А в развитии осложнений.
- ▶ Изучается РАРР-А при диабетической нефропатии, сердечно-сосудистых заболеваниях, заболеваниях легких и других заболеваниях.



PAPP-A

- ▶ Pregnancy-associated plasma protein A, то есть ассоциированный с беременностью плазменный белок A, – это цинкосодержащая металлопротеиназа
- ▶ Активная форма PAPP-A, обладающая протеолитической активностью, представляет собой крупный гомодимер.
- ▶ Активная фракция составляет 1% PAPP-A.
- ▶ Неактивный гетеротетрамерный комплекс состоит из двух молекул PAPP-A и двух молекул proMBP (предшественник главного щелочного белка эозинофилов).



РАРР-А В ОРГАНИЗМЕ

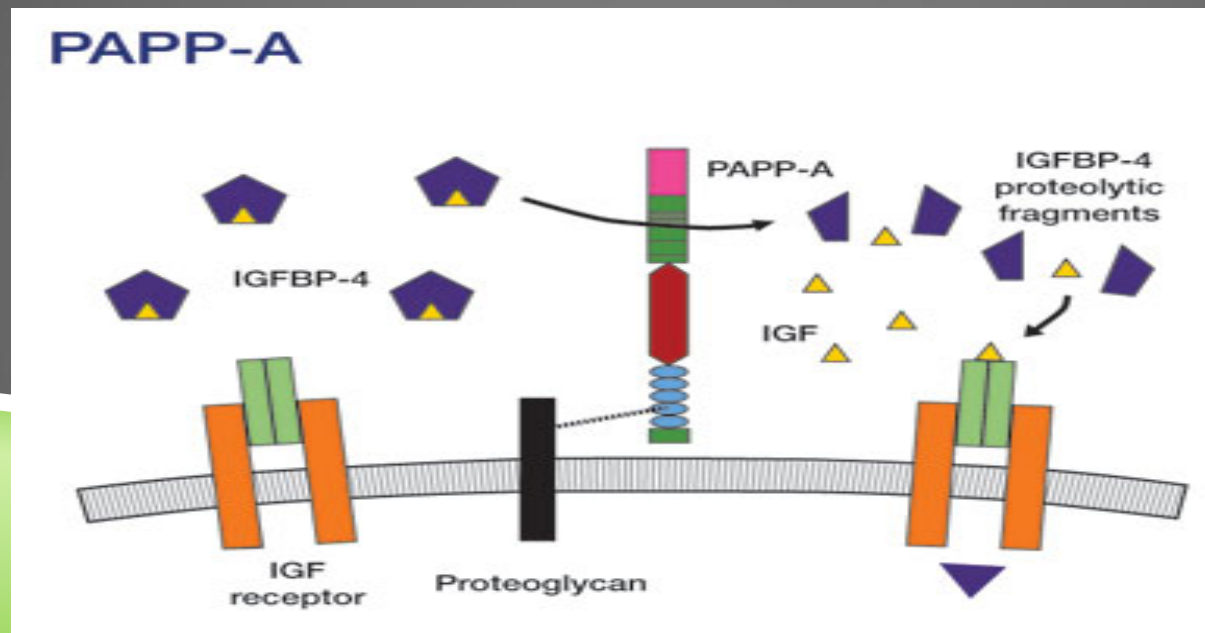
- ▶ Молекула секретируется в кровь клетками трофобласта в виде гомодимера.
- ▶ РАРР-А обнаруживается во многих типах тканей (как репродуктивных, так и нерепродуктивных), в том числе в толстой кишке, почках, печени, поджелудочной железе, миокарде, селезенке, костном мозге, гладкомышечных клетках стенок сосудов, остеобластах, предстательной железе, молочной железе. У женщин - в жидкости фолликулов яичников, а также в слизистых оболочках маточных труб, шейки матки и эндометрия.
- ▶ Значительное повышение уровня РАРР-А в плазме крови наблюдается у женщин во время беременности.

РАРР-А И ХРОМОСОМНЫЕ АНОМАЛИИ

- Трисомия 21: Median MoM : **0.41** (N=12 публикаций)
- Трисомия 18: Median MoM : **0.16** (N=45, 1-й триместр)
: **0.11** (N=70, 2-й триместр)
- Трисомия 13: Median MoM : **0.25** (N=42)
- Триплоидия
 - Тип I (отцовский) Median MoM : **0.75**
 - Тип II (материнский) Median MoM : **0.06**
- Шерешевского-Тернера (45,X) MoM : **0.49**
- Другие аномалии половых хромосом :
47 (XXX,XXY,XYX) Median MoM : **0.88**

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

- ▶ PAPP-A – специфически разрушает белки 4 и 5 (IGFBP-4 и IGFBP-5), связывающие инсулиноподобные факторы роста. Разрушение белка 4 наиболее существенно.
- ▶ Предполагается, что PAPP-A участвует также в модуляции иммунного ответа материнского организма при беременности.
- ▶ Минерализация костного матрикса

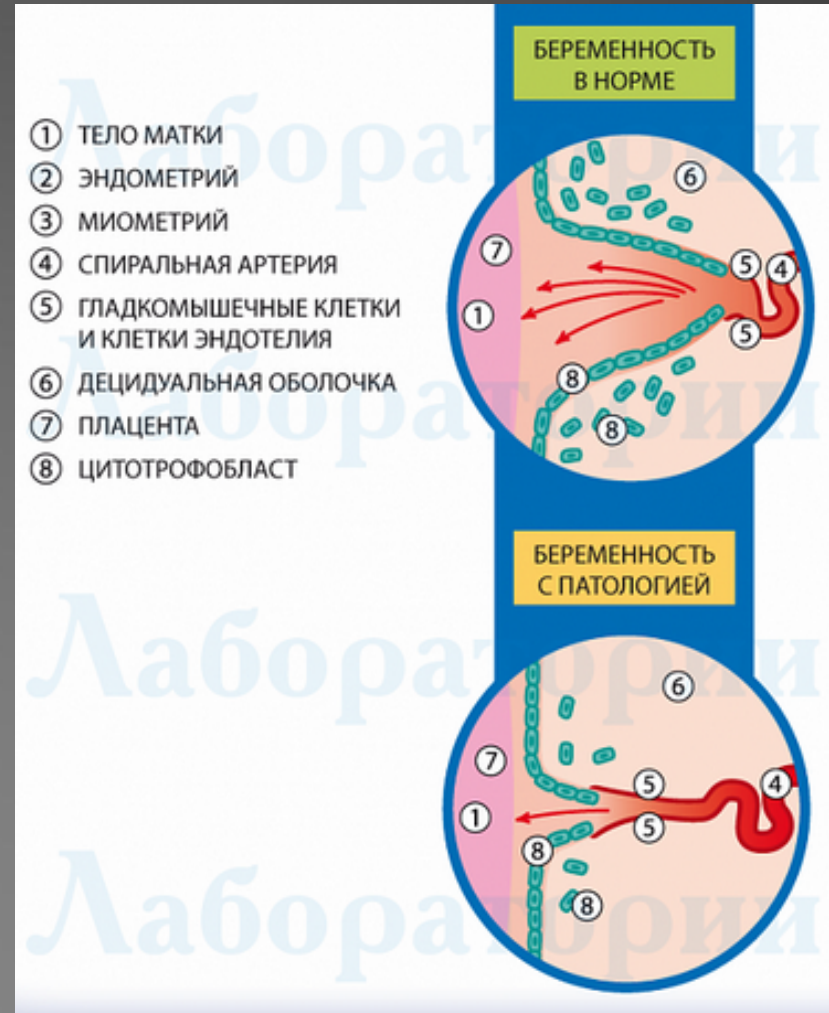


ИНСУЛИНОПОДОБНЫЕ ФАКТОРЫ РОСТА

- ▶ Факторы роста участвуют в плацентации, регуляции обмена веществ
- ▶ PAPP-A является одним из ключевых белков, которые обеспечивают правильную плацентацию.
- ▶ PAPP-A разрушает один из важных белков, который уменьшает активность инсулиноподобных факторов роста и, таким образом, активность инсулиноподобных факторов роста становится выше.
- ▶ Низкие уровни PAPP-A приводят к снижению активности инсулиноподобных факторов роста 1 и 2, участвующих в плацентации, и снижение активности PAPP-A является маркером нарушения плацентации в первом триместре беременности, что может приводить к декомпенсации плацентарной функции в дальнейшем и быть причиной осложнения беременности.

НИЗКИЙ УРОВЕНЬ PAPP-A

- ▶ Нарушение плацентации - инвазии ворсин трофобласта и ремоделирования спиральных артерий
- ▶ Повышение риска гестоза
- ▶ Повышение риска преждевременных родов
- ▶ Задержка внутриутробного роста плода
- ▶ Мертворождение



МОМ PAPP-A

Нормальная беременность	1,009 MoM
Самопроизвольные выкидыши (до 22 недель беременности)	0,740 MoM
Преждевременные роды (22-37 недель)	0,875 MoM
Кардиопатии	0,78 MoM

- ▶ [Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.](#) 2004 May 10;114(1):35-8.
- ▶ First trimester screening for trisomy 21; Do the parameters used detect more pathologies than just Down syndrome?
- ▶ [Kabali G¹](#), [Stricker R](#), [Stricker R](#), [Extermann P](#), [Bischof P](#).

НИЗКИЙ УРОВЕНЬ PAPP-A

Повышение риска осложнений беременности при PAPP-A меньше 5 перцентили, определенного на сроке 8-14 недель

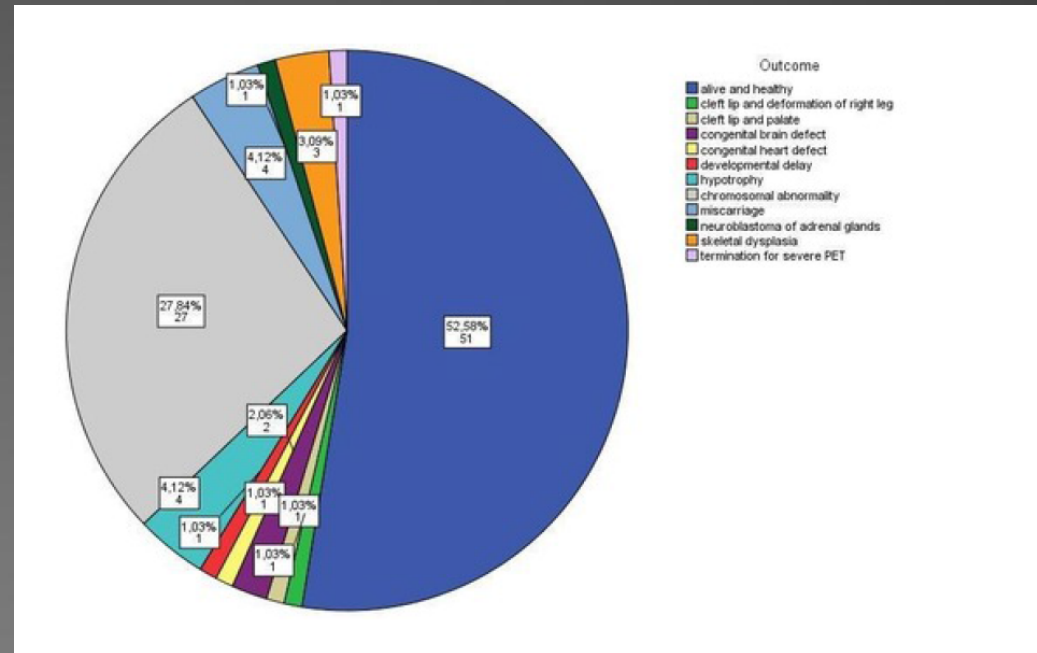
Задержка внутриутробного роста плода	2,9
Недонашивание беременности с 24 по 32 недели	2,9
Недонашивание беременности с 33 по 36 недель	2,4
Гестоз	2,3
Мертворождение	3,6

Early Pregnancy Levels of Pregnancy-Associated Plasma Protein A and the Risk of Intrauterine Growth Restriction, Premature Birth, Preeclampsia, and Stillbirth Gordon C. S. Smith, Emily J. Stenhouse, Jennifer A. Crossley, David A. Aitken, Alan D. Cameron, and J. Michael Connor 2002

НИЗКИЙ УРОВЕНЬ PAPP-A

Pregnancy outcome among women with low first trimester PAPP-A levels

Dhaifalah I, Markova I, Streitova, R, Curtisova V
Department of Medical Genetics and Fetal Medicine, Olomouc, Czechia



If the PAPP-A level is $<$ or $=$ 0.2 MoM and the karyotype is normal, there is an increased risk of adverse outcome. Even with PAPP-A below 0.1 MoM, a good outcome can be expected in 60% of cases. Careful morphological assessment is suggested and later monitoring of fetal growth and well-being.

- ▶ [Aust N Z J Obstet Gynaecol.](#) 2009 Jun;49(3):258-62. doi: 10.1111/j.1479-828X.2009.01001.x.
- ▶ Pregnancy outcome in the setting of extremely low first trimester PAPP-A levels.
- ▶ [Scott F¹](#), [Coates A](#), [McLennan A](#).

ЧТО ВЛИЯЕТ НА УРОВЕНЬ PAPP-A

- ▶ Значимое независимое влияние на уровень PAPP-A оказывали возраст, вес, рост, расовая принадлежность, курение, диабет, способ зачатия, наличие позднего гестоза в предыдущую беременность и вес новорожденного в предыдущую беременность.
- ▶ У некоторых факторов эффект в разные триместры был схож, тогда как для других факторов он различался.

[Ultrasound Obstet Gynecol.](#) 2015 Jul;46(1):42-50. doi: 10.1002/uog.14870. Epub 2015 Jun 3.

Serum pregnancy-associated plasma protein-A in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history.

[Wright D](#)¹, [Silva M](#)², [Papadopoulos S](#)², [Wright A](#)¹, [Nicolaidis KH](#)².

[+ Author information](#)

[Open/close author information list](#)

Abstract

OBJECTIVE: To define the contribution of maternal variables which influence the measured level of maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) in screening for pregnancy complications.

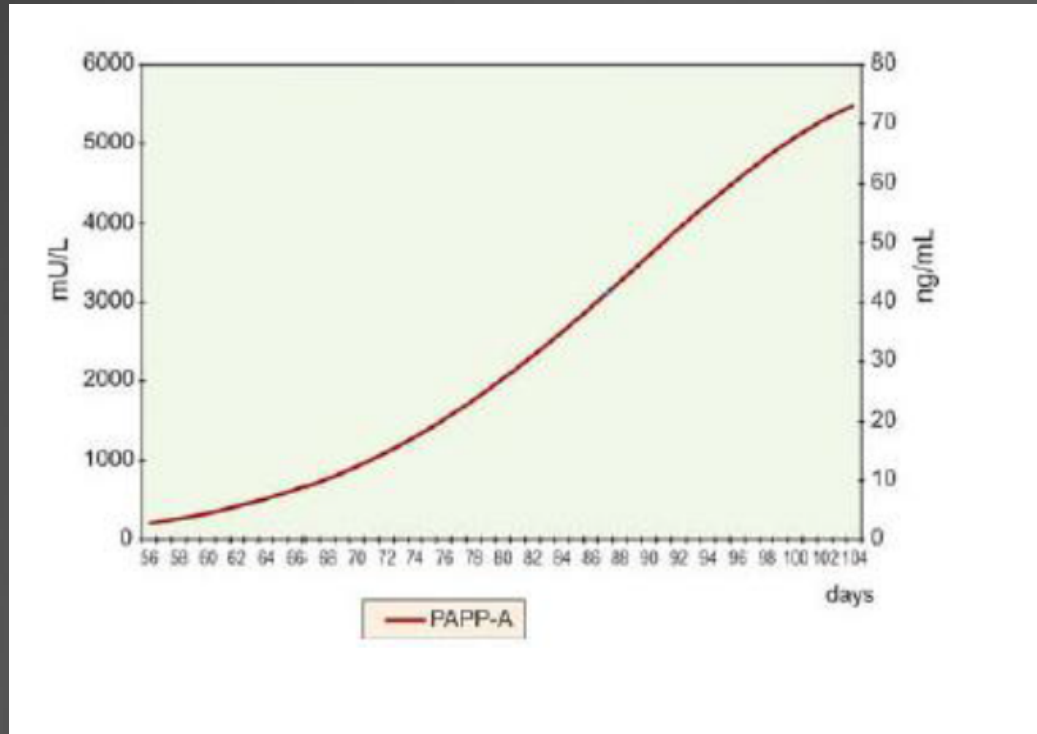
RESULTS: Serum PAPP-A was measured in 94,966 cases in the first trimester, 7785 in the second trimester and 8286 in the third trimester. Significant independent contributions to serum PAPP-A were provided by gestational age, maternal weight, height, racial origin, cigarette smoking, diabetes mellitus, method of conception, previous pregnancy with or without pre-eclampsia (PE) and birth-weight Z-score of the neonate in the previous pregnancy. The effects of some variables were similar and those for others differed in the three different trimesters. Random-effects multiple regression analysis was used to define the contribution of maternal variables that influence the measured level of serum PAPP-A and express the values as multiples of the median (MoMs). The model was shown to provide an adequate fit of MoM values for all covariates, both in pregnancies that developed PE and in those without this pregnancy complication.

CONCLUSIONS: A model was fitted to express the measured serum PAPP-A across the three trimesters of pregnancy as MoMs, after adjusting for variables from maternal characteristics and medical history that affect this measurement.

ЧТО ВЛИЯЕТ НА УРОВЕНЬ PAPP-A

- ▶ Медианы уровней PAPP-A демонстрировали криволинейную зависимость от срока беременности; увеличение в первом и втором триместре с максимумом на 30 недель.
- ▶ Выше у негроидов и монголоидов по сравнению с европеоидами.
- ▶ Ниже у курящих по сравнению с некурящими.
- ▶ У женщин, у которых зачатие произошло с применением стимуляции овуляции, в первом триместре уровень PAPP-A был низким, а в третьем триместре – повышался.
- ▶ У женщин, зачавших с применением ЭКО, уровень PAPP-A был низким в первом триместре и высоким во втором и третьем.
- ▶ У женщин с диабетом PAPP-A был снижен, еще более значительное снижение наблюдалось у пациенток с диабетом II типа, применявших инсулин.
- ▶ У рожавших женщин с наличием или отсутствием гестоза в анамнезе, уровень был ниже, чем у нерожавших женщин
- ▶ Уровень PAPP-A возрастал соответственно росту веса новорожденного.
- ▶ Должен быть точно определен вес матери.

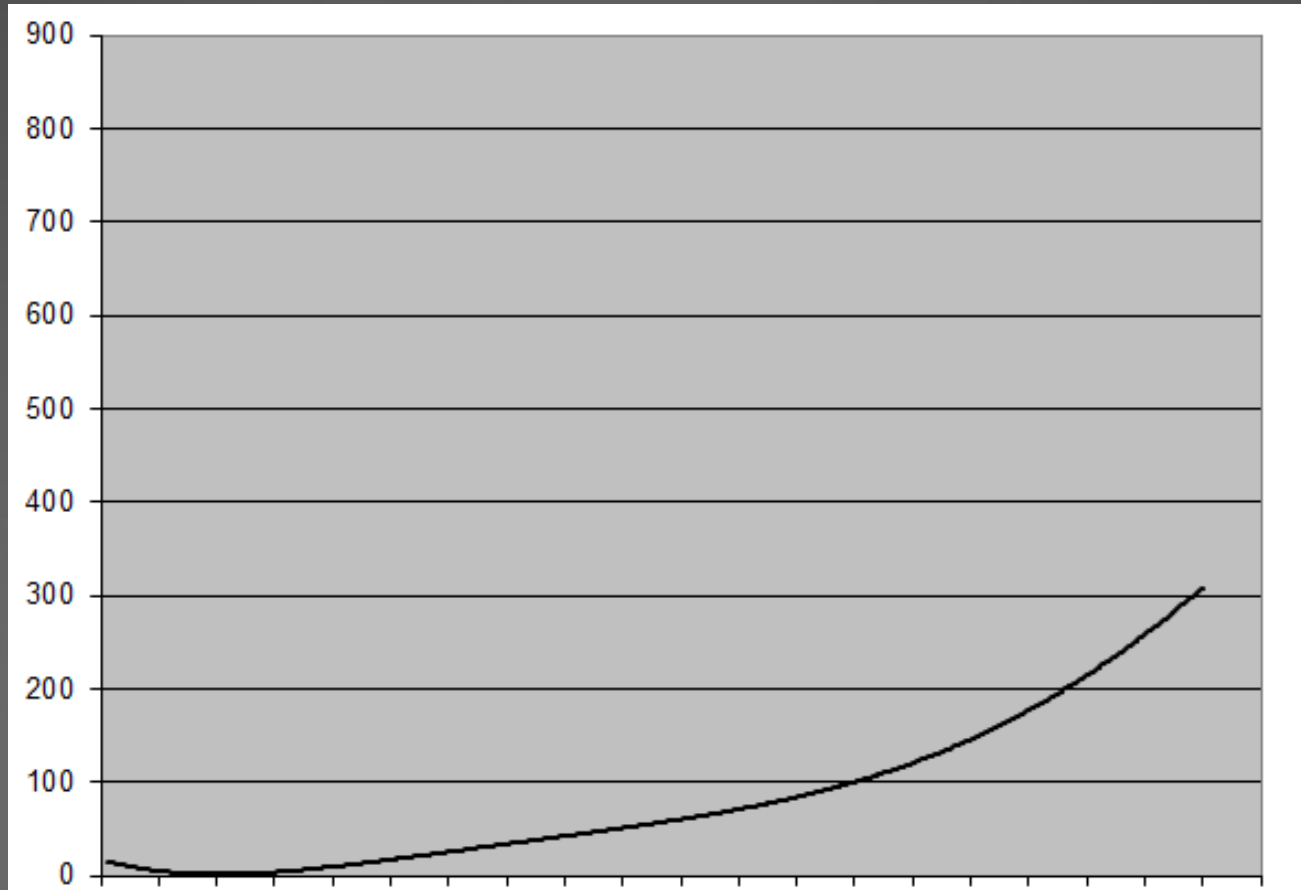
PAPP-A ПО СРОКАМ БЕРЕМЕННОСТИ



- ▶ Maternal serum levels of PAPP-A in 8- 15 weeks of pregnancy
- ▶ (Comas, Carmen; Rodríguez, M. Angeles; et al. Impact of ductus venosus assessment in screening Down syndrome. Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology . Apr-Jun2009, Vol. 3 Issue 2, page 12)

РАРР-А С 6 ПО 10 НЕДЕЛЮ БЕРЕМЕННОСТИ

► mU/l



НЕОБХОДИМОСТЬ РАСЧЕТА МОМ

Показатель	Пациентка 1	Пациентка 2
Возраст	35	35
Раса	Европейская	Негроидная
Срок	11 недель	11 недель
Зачатие	естественное	естественное
Курение	нет	Нет
Вес	60 кг	60 кг
Рост	160 см	160 см
PAPP-A	0,9 МЕ/л	0,9 МЕ/л
MoM PAPP-A	0,81	0,48

Ultrasound Obstet Gynecol 2015; 46: 42–50

Serum pregnancy-associated plasma protein-A in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history

D. WRIGHT*, M. SILVA†, S. PAPADOPOULOS†, A. WRIGHT* and K. H. NICOLAIDES†

НИЗКИЙ PAPP-A В РАЗНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

- ▶ FASTER (First and Second Trimester Evaluation of Risk trial)
 - ▶ Низкий уровень - < 5 персентиля - 0.4 MoM
- ▶ SAMSAS (South Australian Maternal Serum Antenatal Screening):
 - ▶ Низкий уровень - < 5 персентиля - 0.37 MoM
 - ▶ Экстремально низкий уровень - < 1 персентиля $MOM \leq 0.2$ MoM

АВСТРАЛИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 2016 Г.

- ▶ Снижение уровня PAPP-A повышает риск акушерских осложнений, существенное повышение риска наблюдается при уровне менее 1 персентила

Management of PAPP-A below the 5th percentile (< 0.37 MoM)

