

ТОЙМ ӨГҮҮЛЭЛ

**МОНГОЛ ЖИРЭМСЭН ЭМЭГТЭЙН ЖИРЭМСНИЙ ХОЁРДУГААР
ГУРВАН САРД ДАУНЫ ХАМШИНЖИЙГ ИЛРҮҮЛЭХ ДӨРВӨЛ
БИОМАРКЕРЫН НОРМАТИВ ЗАГВАР БОЛОВСРУУЛАХ НЬ**

Б.Азжаргал¹, Ц.Үржиндэлгэр², Г.Эрдэнэтуяа³, Ж.Мөнхцэцэг¹

¹АШУҮИС, Био-АС, Биохимийн тэнхим

²Монголын Эх Барих Эмэгтэйчүүдийн Эмч Нарын Холбоо

³АШУҮИС, АУС, Хүүхдийн анагаахын тэнхим

Цахим шуудан: azjargal.bat@gmail.com

99118536

Түлхүүр үг: Дөрвөл биомаркер, үндэстний хүчин зүйл, ДХШ

Үндэслэл: Жирэмсний хоёрдугаар гурван сард ургийн Дауны хамшинжийг (ДХШ) илрүүлэх биохимийн илрүүлгийн гурвал, дөрвөл сорил дэлхий даяар хэрэглэгддэг арга юм. Үндэстний хүчин зүйл, биологийн болон биеийн хэмжээсний ялгаа нь биомаркеруудын ийлдэс дэх концентрацид хүчтэй нөлөөлдөг болохыг хэд хэдэн судалгаагаар баталжээ 1, 2. Цусны ийлдэсний илрүүлэг шинжилгээг өөр үндэстний лавлагаанд суурилан хэрэглэхэд үр дүн багатай байдаг. Гол шалтгаан нь тухайн үндэстний хэвийн түвшинг тодорхойлоход ашигласан нормативын үл тохироотой холбоотой байж магадгүй юм. Ихэнх улс орнууд өөрсдийн өвөрмөц загварыг лавламж болгохын оронд Кавказ үндэстний норматив загварыг ашигладаг. Ази жирэмсэн эмэгтэйчүүдийн гурвалсан сорилын биомаркерийн сийвэн дэх концентрацийн биеийн жинг зассан утга нь Кавказын хүн амынхаас хамаагүй өндөр болохыг харуулсан 3, 4 5. Эхийн цусны ийлдэс дэх биомаркеруудын түвшин эхийн биеийн жингээс хамаарч өөр өөр байдаг. Мөн ихсээс ялгарч буй ийлдэсний хэмжээ ижил боловч эхийн цусан доторх эзлэхүүнээс хамаарч ийлдэсний концентрац ялгаатай байдаг.

Биеийн жин ихтэй эмэгтэйчүүдэд шингэрүүлэлтийн нөлөөгөөр концентрац нь бага байдаг. Эмэгтэйн судсан доторх эзлэхүүний хэмжээ биеийн жингээр бүрэн илэрхийлэгдэх боломжгүй юм. Энэ нөлөөг зөвхөн жинг тохируулсан утгаар засах боломжгүй юм. Ази эмэгтэйчүүдийн биеийн жин бага тул ийлдэсний ихэнх биомаркеруудын концентрац барууны орны эмэгтэйчүүдийнхээс ихэвчлэн өндөр байдаг. Клиникийн практикт Ази эмэгтэйчүүдэд хэрэглэдэг ийлдэсний илрүүлгийн лавламж утга нь Кавказ үндэстний хүчин зүйл, эхийн биеийн жинг тохируулсан утгад суурилдаг. Кавказ үндэстний хүчин зүйлийн тохируулсан утга нь тухайн үндэстэн өөрийн үндэстний хүчин зүйлээр лавламж утгад харьцуулан тооцсон шиг үр нөлөөтэй байдаггүй байна 6. Илрүүлгийг илүү үр дүнтэй байлгахын тулд тухайн үндэстний хэвийн жирэмсэнд ийлдэсний биомаркеруудын дундаж концентрацийн норматив лавлагаа утгыг боловсруулах шаардлагатай. Иймд өөр үндэстнээс авсан стандарт жишиг утгыг ашиглах үед ДХШ-ийн илрүүлгийн үр дүн буурдаг 1. Энэхүү судалгааны зорилго нь Монгол үндэстний цусны ийлдэсний дөрвөл сорилын концентрацыг урьдчилан таамаглах норматив жишиг загварыг бий болгоход оршино. Зорилго: Монгол эмэгтэйчүүдийн жирэмсний хоёрдугаар

гурван сард цусны ийлдэсний дөрвөл биомаркеруудын (альфа-фетопротейн-AFP, хүний цэлмэнгийн гонадотродины чөлөөт бетта нэгж - чөлөөт β -hCG, холбоот бус эстриол - uE3, ингибин A-Inh-A) норматив утгыг тодорхойлох.

Арга, аргачлал: Судалгааг аналитик судалгааны ретроспектив загвараар хийж гүйцэтгэв. Судалгаанд жирэмсний 14-21 долоо хоногтой, нэг урагтай, хромосомын эмгэгийн эрт илрүүлгийн хариу “эрсдэл бага” гарсан, ургийн өсөлт хэвийн, 169 жирэмсэн эмэгтэйг хамруулсан. Судалгаанаас ихэр ураг, эхийн чихрийн шижин, ургийн хромосомын болон бүтцийн өөрчлөлттэй тохиолдлуудыг хассан. Судалгаанд хамрагдсан эмэгтэйчүүдийн дундаж нас 32.5 ± 5.9 жил (20-46 нас), дундаж БЖИ 25.62 ± 4.83 кг/м² байв.

Бид судалгаагаа АШУУИС-ийн Судалгааны ёс зүйн хяналтын хорооны 2021-05-21 (2021/3-06)-ы өдөр зөвшөөрөл авч гүйцэтгэв. Эхийн цусны ийлдэст AFP, чөлөөт β -hCG, uE3 ба Inh-A уургуудын концентрацыг Скрининг оношилгооны төвд Perkin Elmer компанийн цомог ашиглан (Delfia, Perkin

Elmer, Finland) дархан туяарах аргаар (Fluoroimmunoassay) тодорхойлов. Хэт авиан шинжилгээг Влабур мед эмнэлэгт Voluson E-10 (GE, USA) аппаратаар гүйцэтгэв. Хромосомын эмгэгийн эрсдэлийг дээрх шинжилгээний үзүүлэлтүүдэд үндэслэн Benetech Inc (Benetech PRA Software 2022, Toronto, Canada) программыг ашиглан тооцов. Уг программаар Трисоми 21-ийн эрсдэл (<1:250) гарсан тохиолдолд FMF (Fetal Medicine Foundation)-ийн зөвлөмжийн дагуу амниоцентез шинжилгээ хийлгэхийг зөвлөсөн.

Статистик боловсруулалтыг IBM SPSS Statistics 26, Python 3 программаар хийв.

Үр дүн: Жирэмсний 14-21 долоо хоногтой нийт 180 эмэгтэй судалгаанд хамрагдсанаас 11 эмэгтэйд тээлтийн явцад зулбасан, ургийн бүтцийн гажиг, хромосомын эмгэг, мэдээлэл дутуу зэрэг тохиолдлуудыг хасан 169 эмэгтэйн өгөгдлүүдэд боловсруулалт хийн үр дүнг тооцов. Хүн ам зүйн үзүүлэлтийг хүснэгт 1-ээр харуулав. Судалгаанд хамрагдсан эмэгтэйчүүдийн биеийн жин 66.89 ± 12.68 кг, жирэмсний хугацаа 112.22 ± 8.82 хоног байв.

Хүснэгт 1. Судалгаанд оролцогсдын ерөнхий мэдээлэл

Үзүүлэлтүүд	Тоо (%), дундаж $\pm$ (Стандарт хазайлт)
Эхийн нас (жил)	32.53 ± 5.9
Эхийн биеийн жин (кг)	66.89 ± 12.68 (43-119)
Эхийн биеийн өндөр (см)	161.67 ± 5.71 (150-174)
БЖИ (кг/м ²)	25.62 ± 4.83 (15.99-44.24)
Дөрвөл сорил өгсөн жирэмсний хугацаа (хоног)	112.22 ± 8.82 (89-156)
Төрөх үеийн жирэмсний хугацаа (долоо хоног)	38.39 ± 1.09 (35-42)
Төрөх үеийн нярайн биеийн жин (грамм)	3168.62 ± 423.87 (2182-4870)
Төрөлтийн тоо	
· Анхан төрөгч	40 (23.66%)
· Давтан төрөгч	129 (76.33%)
Тамхи таталт	
· Татдаг	5 (2.9%)
· Татдаггүй	164 (97.1%)
Боловсролын түвшин	
· Бага боловсролтой	29 (17.15%)
· Дээд боловсролтой	140 (82.84%)
Эхийн нас	
· Ахимаг насны төрөлт	68 (40.23%)
· Нөхөн үржихүйн насны төрөлт	101 (49.77%)

Дөрвөл сорилын тархалт хэвийн бус байв. Жирэмсний хугацаа болон эхийн биеийн жингээс хамааран бүх биомаркерууд мэдэгдэхүйц өөрчлөгдсөн. Регрессийн янз бүрийн аргуудаас олон хувьсагч хүчин зүйлийн олон гишүүнт аргыг ашиглан хамгийн сайн тохирох алгоритмийн загварыг олохын тулд квантил регрессийн анализ хийсэн бөгөөд үр дүнд нь дөрвөл биомаркерийн хувьд хамгийн сайн R^2 гарсан, хамгийн тохиромжтой загваруудыг доор харуулав.

AFP таамаглах загвар

$$\ln(\text{AFP}) = 3.282 + 0.018 \times (\text{C2} - 112.218) - 0.299 \times (\ln(\text{B2}/100) + 0.418)$$

Эсвэл

$$\text{AFP} = e^{(3.282 + 0.018 \times (\text{C2} - 112.218) - 0.299 \times (\ln(\text{B2}/100) + 0.418))}$$

β -hCG таамаглах загвар

$$\ln(\text{hCG}) = 2.841 - 0.031 \times (\text{C3} - 112.218) - 0.709 \times (\ln(\text{B3}/100) + 0.418)$$

ЭСВЭЛ

$$\text{hCG} = e^{(2.841 - 0.031 \times (\text{C3} - 112.218) - 0.709 \times (\ln(\text{B3}/100) + 0.418))}$$

Inh-A таамаглах загвар

$$\ln(\text{Inhibin-A}) = 11.097 + 778.152 \times ((\text{GA}/10)^{-2} \times \ln(\text{GA}/10) - 0.0194) - 1476.453 \times ((\text{GA}/10)^{-2} -$$

$$0.00807) - 0.001 \times (\text{BW} - 66.8952)$$

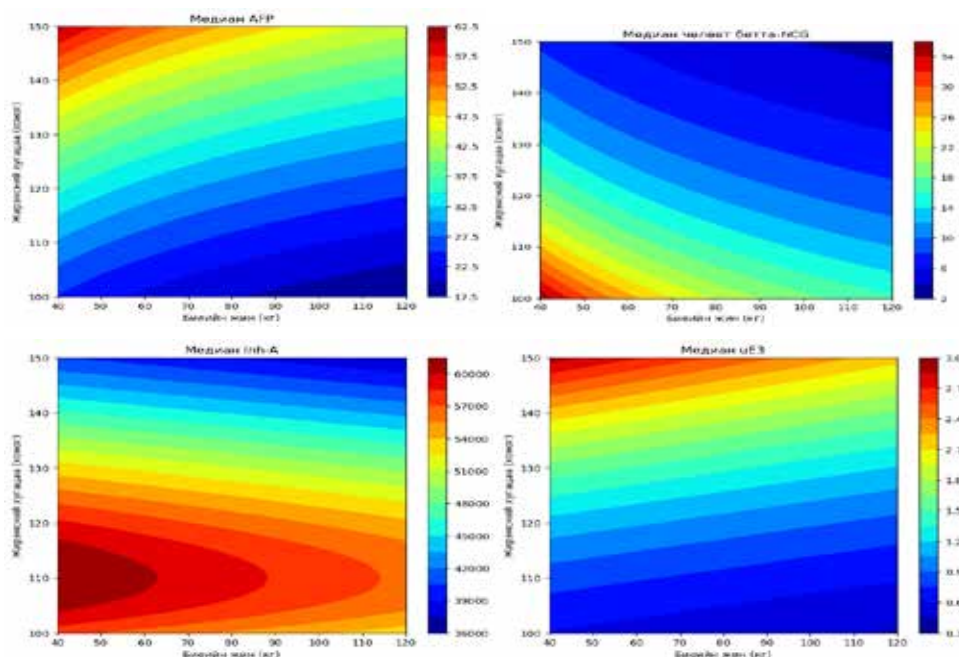
$$\text{Inhibin-A} = e^{11.097 + 778.152 \times ((\text{GA}/10)^{-2} \times \ln(\text{GA}/10) - 0.0194) - 1476.453 \times ((\text{GA}/10)^{-2} - 0.00807) - 0.001 \times (\text{BW} - 66.8952)}$$

uE3 таамаглах загвар

$$\begin{aligned} \text{uE3} = & -7.932 + 6778.479 \times ((\text{GA}/10)^{-3} \times \ln(\text{GA}/10) - \\ & 0.001755) + 12346.874 \times ((\text{GA}/10)^{-3} - \\ & 5.11147) + 0.003 \times (\text{BW} - 66.8952) \end{aligned}$$

$$\text{Inhibin-A} = e^{-7.932 + 6778.479 \times ((\text{GA}/10)^{-3} \times \ln(\text{GA}/10) - 0.001755) + 12346.874 \times ((\text{GA}/10)^{-3} - 5.11147) + 0.003 \times (\text{BW} - 66.8952)}$$

Үүсгэсэн загварууд дээр үндэслэн дөрвөл сорилын хүлээгдэж буй медиан утгыг жирэмсэн эмэгтэй бүрийн биеийн жин, жирэмсний хугацаа тус бүрээр тооцож (зураг 1) -д графикуудыг байгуулав. Эхийн жин нэмэгдэхийн хирээр бүх дөрвөл биомаркерын түвшин буурч (цэнхэр өнгө) байгааг харуулсан, харин жирэмсний хугацаанаас хамаарч өөр өөр хэв маягтай байв. Жирэмсний хугацаа нэмэгдэхийн хирээр AFP-ийн түвшин нэмэгдэж, β -hCG болон Inh-A-ийн түвшин жирэмсний хугацаа нэмэгдэх тусам буурч, uE3 түвшин эхлээд нэмэгдэж, дараа нь буурсан байна.



Зураг 1. Таамаглан зассан Монгол загварын эхийн биеийн жин, жирэмсний хугацаагаар AFP, β -hCG, uE3 ба Inh-A-ийн концентрацын утгууд

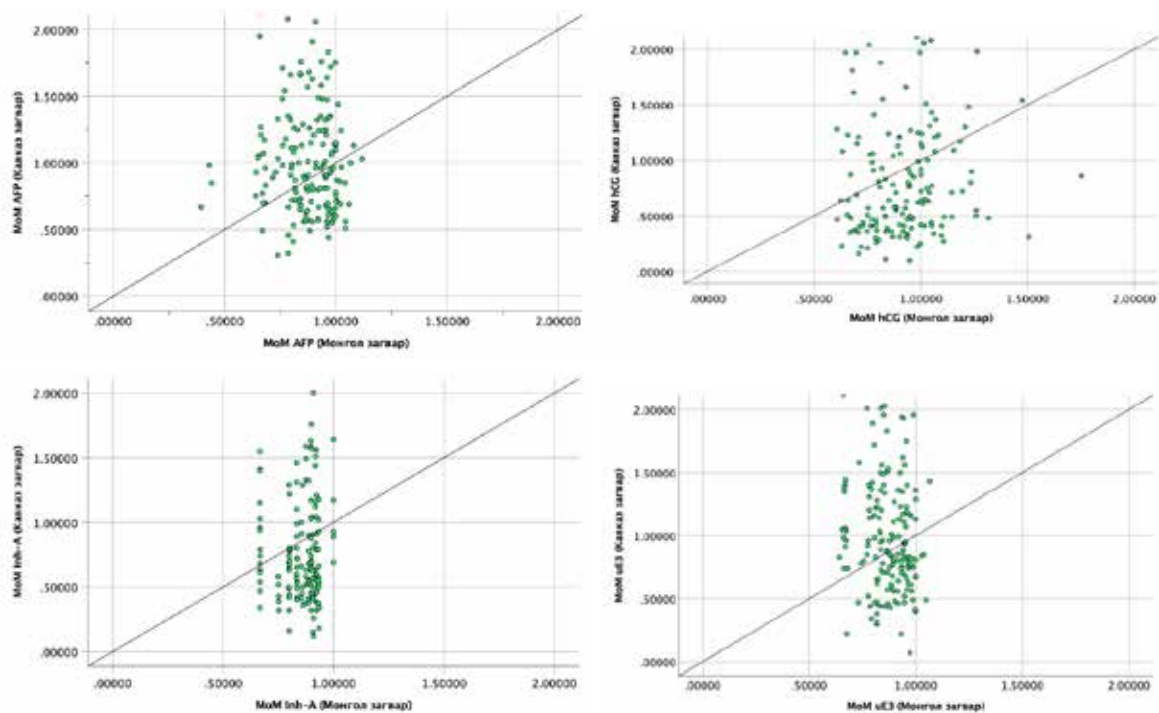
Монгол загварын таамагласан концентрацын утгаас гарган авсан дөрвөл сорилын уургуудын МоМ утгыг Benetech PRA программаар гарган Кавказ үндэстний МоМ утгатай харьцуулсан.

Эдгээр харьцуулсан утгуудыг (хүснэгт 2, зураг 2) -д үзүүлэв. Дөрвөл сорилын биомаркеруудын МоМ утга бүх уурагт статистикийн ач холбогдолтой ялгаатай байв.

Хүснэгт 2. Кавказ загвар, Монгол загварын МоМ утгын харьцуулалт.

Ийлдэсний биомаркерууд	Үзүүлэлтүүд	Кавказ (МоМ)	Монгол (МоМ)	p-утга
AFP	Дундаж	1.048520	0.874488	<0.001
	SD	0.506553	0.124216	
	Медиан	0.960000	0.892922	
	IQR	0.705000	0.803029	
β -hCG	Дундаж	1.008757	0.916143	<0.001
	SD	0.879681	0.189130	
	Медиан	0.720000	0.901855	
	IQR	0.420000	0.773713	
Inh-A	Дундаж	1.069645	0.8575625	<0.001
	SD	1.072889	0.081001	
	Медиан	0.690000	0.887742	
	IQR	0.520000	0.817640	
uE3	Дундаж	1.016923	0.870956	<0.001
	SD	0.491933	0.972823	
	Медиан	0.910000	0.882838	
	IQR	0.685000	0.817003	

Монгол загварын дөрвөл сорилын β -hCG ба Inh-A-ын МоМ утга Кавказ загвараас гаргаж авсан утгаас өндөр байв.



Зураг 2. AFP, β -hCG, uE3 ба Inh-A-ийн МоМ хоорондын хамаарал

Монгол загварыг Х тэнхлэгт, Кавказ загварыг Y тэнхлэгт харуулав. Шулуун шугамаар хүлээгдэж буй МоМ утгыг харуулав. Хэлцэмж: Энэхүү судалгаа нь жирэмсний хугацаа, эхийн биеийн жингээс хамаарсан эхийн цусны ийлдэс дэх дөрвөл биомаркеруудын медиан түвшний норматив загварыг үүсгэлээ. Монгол жирэмсэн эмэгтэйд зориулсан эдгээр загварууд нь үндэстний хүчин зүйлийн тохируулсан утга бүхий тул ердийн норматив загвараас онолын хувьд Монгол хүн амд хэрэглэхэд илүү тохиромжтой. Бидний судалгаа нь Монгол улсад анх удаа дөрвөл сорилын медиан норматив МоМ утгыг тодорхойлж гаргасан. Бидний судалгааны үр дүнгээс харахад уг хоёр загвараас гаргаж авсан дөрвөл сорилын биомаркеруудын МоМ нь илэрхий ялгаатай байгаа тул энэхүү өвөрмөц загвар нь монгол жирэмсэн эмэгтэйчүүдэд лавламж болгон хэрэглэхэд илүү тохиромжтой гэж бид үзэж байна. Хэрэв хоёр аргын МоМ нь мэдэгдэхүйц ялгаатай биш бол Кавказ үндэстний тохируулсан утга бүхий загварыг ашиглах нь тохиромжтой. Дөрвөл сорилын биомаркеруудын илрүүлгийн түвшин болон хуурамч эерэг түвшин нь биомаркерын шинжилгээний нарийвчлал, өндөр найдвартай норматив лавлагаа нь хамгийн чухал асуудал юм. (Зураг 2)-оос харахад дөрвөл сорилын биомаркеруудын МоМ утга Монгол загвартай харьцуулахад Кавказ загварт AFP, uE3-д өндөр байна. Энэ ялгаа нь үндэстний хүчин зүйлийг зохисгүй тохируулснаас үүдэлтэй байж болно. Бид эрсдэлийг тооцоолохдоо суурилуулсан программ хангамж Кавказ загварт суурилсан байдаг ба тохируулсан үндэстний хүчин зүйлийг дахин тохируулах шаардлагатай. Үндэстний онцлогтой эдгээр загваруудын хувьд илрүүлгийн жинхэнэ үр нөлөөг цаашдын судалгаанд эсвэл бодит практикт том түүврийн хэмжээгээр шалгах шаардлагатай байна. Энэхүү судалгааны сул тал нь норматив

загварыг бий болгоход түүврийн хэмжээ цөөн, жирэмсний төгсгөлд төрөлтийн дараах үр дүнг утсаар асуухад зарим тохиолдолд хариулт авах боломжгүй судалгаанаас хасагдсан. Давуу талууд ДХШ-ийн илрүүлэг үр дүнтэй хийгдсэн буюу батлагдсан хариуг ЭХЭМҮТ-ийн НҮЗП-ээс авч оруулсан, квантил регрессийн шинжилгээ нь олон хүчин зүйлийн олон гишүүнт дээр загварууд дээр суурилж, хамгийн өндөр R² гарсан загваруудыг тодорхойлох боломжийг бидэнд олгосон. Дүгнэлт: Монгол эмэгтэйчүүдийн цусны ийлдэсний дөрвөл сорилын биомаркерууд β -hCG ба Inh-A-ын түвшин үндэстний хүчин зүйлээр тохируулсан Кавказ загвараас өндөр байв. Цаашид түүврийн тоо хэмжээг нэмэгдүүлэн практик ач холбогдолтой судалгааг хийх шаардлага байгаа нь харагдаж байна.

Талархал: Судалгаанд техникийн болон санхүүгийн дэмжлэг үзүүлсэн “Влабур” мед клиник, ЭХЭМҮТ-ийн НҮЗП, Монголын Эх Барих Эмэгтэйчүүдийн Эмч Нарын Холбооны хамт олонд чин сэтгэлийн талархал илэрхийлье.

Ном зүй:

1. Wanapirak C, Piyamongkol W, Sirichotiyakul S, et al. Fetal Down syndrome screening models for developing countries; Part I: Performance of Maternal Serum Screening. BMC Health Services Research. 2019;19(1):897.
2. Wetta L, Biggio J, Jr., Owen J. Use of ethnic-specific medians for Hispanic patients reduces ethnic disparities in multiple marker screening. Prenat Diagn. 2011;31(4):331-333.
3. Brooks K, Chik L, O'Brien JE, et al. Variability of adjustments to indices in determining patient risk in biochemical screening. Fetal Diagn Ther. 1999;14(1):41-46.
4. Bryant-Greenwood PK, O'Brien JE, Huang X, et al. Maternal weight differences do not explain ethnic differences in biochemical screening. Fetal Diagn Ther. 1998;13(1):46-48.
5. O'Brien J, Dvorin E, Drugan A, et al. Race-ethnicity-specific variation in multiple-marker biochemical screening: Alpha-fetoprotein, hCG, and estriol. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 1997;57.
6. Lerthiranwong T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, et al. Strong impact of ethnicity on effectiveness of the first trimester maternal serum screen of fetal Down syndrome. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018;31(21):2847-2851.

ABSTRACT

DEVELOPMENT OF A NORMATIVE MODEL FOR QUADRUPLE
MARKERS IN MONGOLIAN WOMEN DURING
THE SECOND TRIMESTER

Azjargal Batdorj^{1, 6}, Urjindelger Tserensambuu², Erdenetuya Ganbaatar³, Gerelmaa Nansal⁴,
Munkhtsetseg Janlav^{1*}

¹ Department of Biochemistry, School of Biomedicine, MNUMS,

² Mongolian Federation of Obstetrics & Gynecology, Ulaanbaatar, Mongolia

³ Department of Pediatrics, School of Medicine, MNUMS

⁴ Department of Laboratory Medicine, Children's Hospital, National Center for Maternal and Child Health,

⁶ Vlabur Med Clinic, Ulaanbaatar, Mongolia

Background: Down syndrome (DS) is a chromosomal disorder and a leading cause of intellectual and physical developmental delay in children. In Mongolia, there is no current national guideline recommending the use of the quadruple biomarker test for prenatal screening of DS. Instead, triple marker testing during the second trimester remains standard practice. However, the quadruple test offers higher specificity and sensitivity. Therefore, this study was conducted to determine gestational age-specific normative values for the quadruple markers, adjusted for ethnic characteristics. Currently, multiple of the median (MoM) values for Mongolian women are calculated using reference medians derived from Caucasian populations. This study aims to establish population-specific reference values for Mongolian women.

Objective: To determine the normative serum levels of second-trimester quadruple biomarkers — alpha-fetoprotein (AFP), free beta-subunit of human chorionic gonadotropin (β -hCG), unconjugated estriol (uE3), and inhibin A (Inh-A) — in Mongolian pregnant women. Methods: A retrospective study was conducted involving pregnant women between 14 and 21 weeks of gestation. The concentrations

of each biomarker were analyzed using multivariable quantile regression models, adjusting for gestational age and maternal weight.

Results: MoM values calculated using the Mongolian model differed significantly from those based on the Caucasian model (Wilcoxon signed-rank test; $p < 0.001$). Specifically, the concentrations and MoM values for AFP and uE3 were significantly lower, while those for β -hCG and Inh-A were notably higher in the Mongolian cohort. Conclusion: The serum levels of β -hCG and Inh-A were significantly elevated in Mongolian pregnant women compared to the ethnicity-adjusted Caucasian reference model, highlighting the importance of using population-specific normative data for accurate prenatal screening.

Keywords: Quadruple biomarker, ethnic factor, Down syndrome