

© А. Г. Тришкин

Кемеровская государственная медицинская академия, кафедра акушерства и гинекологии №2

ИНФОРМАТИВНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПЛАЦЕНТАРНОГО ЛАКТОГЕНА И СВОБОДНОГО ЭСТРИОЛА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

УДК: 618.36-008.64-036.12-07

■ Оценена специфичность и чувствительность определения плацентарного лактогена (ЧПЛ) и свободного эстриола — (ЕЗ) в сыворотке крови беременной для диагностики морфологических изменений при хронической плацентарной недостаточности (ПН). Наибольшую чувствительность в диагностике ПН имеет определение концентрации ЧПЛ — 38,7%, а специфичность — ЕЗ — 79,9%. Однако, определение как ЧПЛ, так и ЕЗ не обладает высокой чувствительностью (25,7–38,7%) при диагностике ПН. Данные результаты могут свидетельствовать о нецелесообразности рутинного применения данных показателей для диагностики ПН.

■ **Ключевые слова:** плацентарная недостаточность; плацентарный лактоген; свободный эстриол; чувствительность, специфичность.

Плацента не имеет иннервационного аппарата, поэтому главными механизмами, регулирующими материнско-плацентарные взаимоотношения, являются гуморальные факторы [10]. Эндокринной и белково-синтетической функции плаценты принадлежит ведущая роль в регуляции обменных процессов и специфических изменений в системе мать–плацента–плод для обеспечения адекватных условий сохранения и нормального прогрессирования беременности [7]. Наличие тесных связей между плацентой, плодом и организмом матери делает возможным на основании определения в крови беременной содержания различных белков беременности и гормонов фетоплацентарного комплекса (ФПК) осуществлять своевременную диагностику хронической плацентарной недостаточности (ПН). Несмотря на то, что в последние годы лабораторная диагностика состояния системы мать–плацента–плод широко вошла в современное практическое акушерство, реальные возможности определения гормонов и белков ФПК в прогнозировании акушерских и перинатальных осложнений остается предметом дискуссий [8].

Цель исследования

Оценить специфичность и чувствительность определения плацентарного лактогена (ЧПЛ) и свободного эстриола — (ЕЗ) в сыворотке крови беременной для диагностики морфологических изменений при хронической ПН.

Материалы и методы исследования

Проведено клиническое, когортное, проспективное исследование. В генеральную совокупность было включено 207 беременных в III триместре гестации, родоразрешенных на базе родильного дома Государственного учреждения здравоохранения «Кемеровская областная клиническая больница» (ГУЗ КОКБ). Исследование проводилось в три этапа. На первом этапе определяли уровни продуктов ФПК в сыворотке крови беременных за 2–7 дней до родов (ЧПЛ — 207 исследований, ЕЗ — 207 исследований), прямым конкурентным иммуноферментным анализом (ИФА) с использованием стандартных тест-систем DRG hPL ELISA (Германия), DRG Free Estriol ELISA (Германия) в соответствии с прилагаемыми инструкциями. Проводилось сопоставление полученных данных с нормативными значениями (снижение показателя, нормальный показатель, повышение показателя). Изменение концентрации в сторону увеличения или уменьшения расценивали как наличие изменений — положительный тест, нормальную концентрацию интерпретировали как отсутствие изменений показателя — отрицательный тест. Исследования проводились на базе генетической лаборатории ГУЗ КОКБ. На втором этапе проведен анализ результатов морфологического исследования

плаценты, который позволил установить гистологические признаки наличия или отсутствия ПН. Морфологическое исследование последов проводилось по стандартной методике формалиновой фиксации, спиртовой проводки и парафиновой заливки с изготовлением срезов толщиной 6–8 мкм и их окраской гематоксилином и эозином. Минимальное количество исследованных объектов плаценты включали в себя 12 кусочков плаценты (по 4 из центральной, парацентральной и периферической зон) [1, 4]. Исследования проведено на базе Кемеровского областного патологоанатомического бюро. На третьем этапе проведена ретроспективная оценка результатов ИФА, определена чувствительность и специфичность определения данных маркеров. Специфичность определяли как вероятность получения отрицательного результата диагностического теста при отсутствии заболевания, чувствительность как вероятность получения положительного результата диагностического теста при наличии патологии. Чувствительность и специфичность теста определяли по формулам: чувствительность $= (a / (a + c)) \times 100\%$; специфичность $= (d / (b + d)) \times 100\%$, где *a* — истинно положительный результат, *b* — ложноположительный результат, *c* — ложноотрицательный результат, *d* — истинно отрицательный результат [5]. Расчет показателей проводился с помощью ППП «Microsoft Excel 2007» и (ППП) «Statistica for Windows 6.0». Исследование проведено при поддержке Гранта Президента РФ МК-1149.2009.7.

Средний срок беременности на момент исследования составил — $38,9 \pm 1,4$ недель. Возраст беременных на момент исследования составил $28,7 \pm 7,3$ лет. У всех пациенток родились живые доношенные дети. Средняя масса новорожденного составила — $3326,8 \pm 490,3$ грамм, длина — $52,5 \pm 3,5$ см. Средняя оценка по шкале Апгар на первой минуте составила — $6,7 \pm 1,2$, на пятой минуте — $7,6 \pm 0,8$ баллов. Масса плаценты при рождении составила $538,2 \pm 128,0$ грамм. У 71,5% пациенток по данным морфологического исследования последа диагностирована хроническая ПН, в 51,0% — компенсированная, в 49,0% — субкомпенсированная форма.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенное исследование показало, что средняя концентрация ЕЗ у обследованных пациенток составила — 22,1–13,6 ng/ml, причем при наличии морфологических признаков ПН уровень гормона составил — 21,8–13,3 ng/ml, при отсутствии — 23,0–14,5 ng/ml ($p=0,569$). В 157 (75,9%) определялась нормальная концентрация гормона,

в 36 (17,4%) сниженная и в 14 (6,8%) случаях — повышенная. В 110 (53,1%) случаях результат оценен как ложноотрицательный, 47 (22,7%) — как истинноотрицательный, 38 (18,4%) — истинноположительный, 12 (5,8%) — ложноположительный (табл. 1). Средняя концентрация ЧПЛ у обследованных пациенток составила — 7,8–4,3 mg/L, причем при наличии морфологических признаков ПН уровень гормона составил — 7,9–4,2 mg/L, при отсутствии — 7,3–4,5 mg/L ($p=0,364$). В 125 (60,4%) определялась нормальная концентрация гормона, в 55 (26,6%) сниженная и 27 (13%) — повышенная. В 92 (44,4%) результат оценен как ложноотрицательный, 58 (28%) — как истинноположительный, 35 (16,9%) — как истинноотрицательный, и 22 (10,6%) — как ложноположительный (табл. 1).

Наибольшее количество как истинноположительных, так и ложноположительных результатов получено при определении ЧПЛ — 58 (28%) и 22 (10,6%), чем при определении ЕЗ — 38 (18,4%) и 12 (5,8%) соответственно ($p=0,02$; $p=0,076$). Больше количество ложноотрицательных и истинноотрицательных результатов получены при определении ЕЗ — 110 (53,1%) и 47 (22,7%), чем при определении ЧПЛ — 92 (44,4%) и 35 (16,9%) соответственно ($p=0,077$; $p=0,139$).

Сравнительная характеристика чувствительности и специфичности определения концентрации ЧПЛ и ЕЗ в диагностике хронической ПН представлено на рис. 1.

Известно, что основным эстрогеном при беременности является ЕЗ, знание концентрации этого гормона важно для оценки состояния фетоплацентарной системы [14, 20]. В 12–15 недель гестации продукция эстрогенов возрастает и среди их фракций преобладает ЕЗ. В конце беременности количество ЕЗ увеличивается в 1000 раз по сравнению с исходным. Синтез гормона осуществляется из холестерина беременной, который в плаценте преобразуется в прегненолон и в прогестерон. Плацентарный прегненолон поступает в организм плода и наряду с плодовым прегненолоном в надпочечниках трансформируется в дигидроэпиандростерон-сульфат. В печени плода дигидроэпиандростерон сульфат гидролизуеться до 16-ОН-дигидроэпиандростерон сульфата, который переходит в плаценту, где под воздействием сульфатазы и ароматазы превращается в эстриол. Физиологическая роль эстрогенов заключается в регуляции биохимических процессов в миометрии, обеспечении нормального роста и развития матки во время беременности, влиянии на сократительную активность матки, увеличении активности ферментных систем, повышении энергетического обмена и утилизации гликогена и аденозинтрифосфата (АТФ), необходимых для

Таблица 1

Результаты определения специфичности и чувствительности плацентарного лактогена и свободного эстриола

Исследуемый гормон	Отклонение концентрации от нормальных значений	ФПН по результатам морфологического исследования плаценты	
		Есть	Нет
ЧПЛ (n=207) Нормативное значение при сроке 38–40 недель: 4,4–11,7 (mg/L)	Есть (снижение или повышение гормона)	Истинноположительный (A=58)	Ложноположительный (B=22)
	Нет (нормальное значение)	Ложноотрицательный (C=92)	Истинноотрицательный (D=35)
Е3 Нормативное значение при сроке 38–40 недель: 7,8–39,0 (ng/ml)	Есть (снижение или повышение гормона)	Истинноположительный (A=38)	Ложноположительный (B=12)
	Нет (нормальное значение)	Ложноотрицательный (C=110)	Истинноотрицательный (D=47)

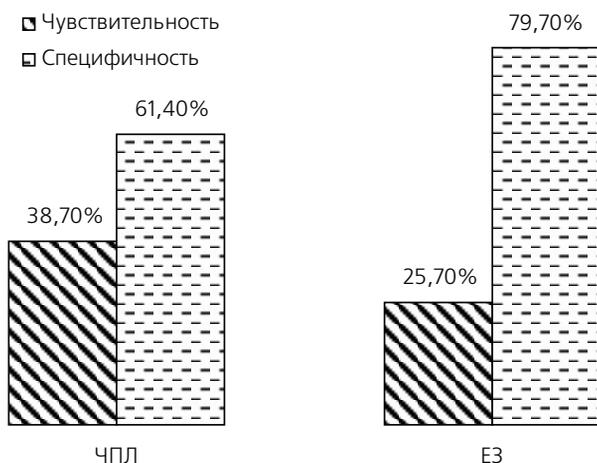


Рис. 1. Сравнительная характеристика чувствительности и специфичности определения концентрации ЧПЛ и Е3 в диагностике хронической ПН

развития плода, участия в подготовке молочных желез к лактации [6]. Снижение Е3, постоянная низкая концентрация его или недостаточный подъем уровня Е3 указывает на нарушения со стороны ФПК [21]. Наиболее часто низкие значения Е3 в крови беременных имеют место при синдроме задержки развития плода (СЗРП), гипоплазии надпочечников плода, анэнцефалии, синдроме Дауна, внутриутробной инфекции, гибели плода, гестозе средней и тяжелой степени. Повышенные значения гормона в крови могут определяться при многоплодной беременности, наличии крупного плода [9]. Биохимическое исследование функции плаценты или ФПК широко использовали в 1960–1970 х гг. во время беременности высокого риска с целью прогноза, и, соответственно, исключения рождения больного ребенка. В настоящее время имеется единственное исследование, включившее 622 женщины с беременностью высокого риска, у которых определяли содержание Е3 в плазме. Между группами женщин, у которых определяли и не определяли уровень гормона в плазме, не было значимой разницы в частоте перинатальной

смертности (ОР 0,88; 95% ДИ 0,36–2,13), а также планового родоразрешения (ОР 0,97; 95% ДИ 0,81–1,15) [3]. В работе Филлипова О. С. (2009) определена диагностическая значимость исследования уровня Е3 в сыворотке крови в прогнозировании хронической гипоксии при СЗРП (чувствительность — 66,01%, специфичность — 86,43%). Однако исследования касались II триместра беременности, и расчеты проводились относительно прогноза СЗРП [8].

ЧПЛ был открыт в 1956 году, а выделен из плаценты человека в 1960 году. Гормон определяется в сыворотке крови беременной, начиная с 5–6 недели, его концентрация возрастает с увеличением функциональной активности и массы плаценты и достигает своего максимума к 36–38 неделе, после этого происходит некоторое снижение его концентрации [2]. После родов уровень ЧПЛ быстро падает в течение первых 9–15 минут, после рождения плаценты его концентрация снижается наполовину. В первом триместре беременности основной синтез ЧПЛ осуществляется вневорсинчатым цитотрофобластом. В более поздние сроки гормон синтезируется синцитиотрофобластом ворсин. Основная часть ЧПЛ, (до 90%) поступает в кровь беременной, а 10% — в околоплодные воды и к плоду. ЧПЛ имеет иммунологическое и биологическое сходство с гормонами гипофиза, гормоном роста и пролактином [15]. Представляет собой простой, исходно мономерный белок. ЧПЛ существует в организме не только в форме мономера, но и в различных посттрансляционных вариантах гомодимеров и гомополимерных агрегатов. Мономерная наиболее активная форма ЧПЛ состоит из 176–200 аминокислотных остатков с их молекулярной массой 20–30 кДа. ЧПЛ отличается от гормона роста по 29 аминокислотным остаткам. ЧПЛ — это основной «метаболический» гормон, обеспечивающий плод питательными веществами. Он регулирует метаболические процессы в организме матери, направленные на мобилизацию энергоресурсов для роста и раз-

вития плода, а также оказывает катаболическое действие и сохраняет адекватное поступление субстратов для метаболических систем плода [16, 18]. Снижение концентрации гормона свидетельствует о нарушении функции плаценты. Так, при ПН страдает эндокринная функция плаценты, что обуславливает падение уровня ЧПЛ во время беременности, это является одним из патогенетических факторов СЗРП [19]. Во второй половине беременности прогностическое значение имеет только низкий уровень ЧПЛ. Выраженная ПН сопровождается падением концентрации ЧПЛ более чем на 50% по сравнению с нормативными показателями, характерными для данного срока гестации [17]. Об антенатальной гибели плода свидетельствует уменьшение концентрации гормона на 80% и более. При угрозе прерывания беременности снижение уровня ЧПЛ является одним из ранних диагностических признаков. Снижение уровня ЧПЛ может быть следствием течения гестоза средней и тяжелой степени. Увеличение концентрации гормона встречается при многоплодной беременности и пропорционально массе и числу плацент. Повышение уровня ЧПЛ более чем на 30% по сравнению с нормативами свидетельствует о тяжелой форме гемолитической болезни плода. Тяжелые формы изосенсибилизации могут сопровождаться ростом ЧПЛ в 1,5–2,0 раза [11, 12, 13].

Анализ имеющихся в настоящее время научных данных свидетельствует о несомненной роли гормонов ФПК в формировании плацентарных нарушений, однако практическое использование в рамках диагностики плацентарных нарушений должно проводиться, вероятно, в группах риска, исключая рутинное назначение этих диагностических тестов.

Вывод

Проведенное исследование показало, что определение как ЧПЛ, так и ЕЗ не обладает высокой чувствительностью (25,7–38,7%) при диагностике плацентарной недостаточности. Наибольшую специфичность — 79,7% имеет определение в сыворотке крови беременной уровня свободного ЕЗ. Данные результаты свидетельствуют о нецелесообразности рутинного применения данных показателей для диагностики плацентарной недостаточности.

Литература

1. Глуховец Н. Г. Механизмы патогенеза и патоморфологическая диагностика восходящего инфицирования фето-плацентарной системы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2004. — 40 с.
2. Князева Т. П., Якимец Р. М. Диагностическое значение определения плацентарного лактогена при угрозе невынашивания беременности // Дальневосточ. мед. журн. — 2000. — №3. — С. 61–64.
3. Кокрановское руководство: беременность и роды: пер. с англ / Д. Ю. Хофмейр, Д. П. Нейлсон, З. Алфирович [и др.]; пер. с англ. В. И. Кандрора, О. В. Ереминой; ред. перевода Г. Т. Сухих. — М.: Логосфера, 2010. — 440 с.
4. Луцый Е. Д. Макромикроскопическая анатомия плаценты при нормальной и осложненной беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Оренбург, 2001. — 19 с.
5. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины: руководство к практическим занятиям: учеб. пособие / ред. В. И. Покровский. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 400 с.
6. Сидорова И. С., Макаров И. О. Фето-плацентарная недостаточность: клинико-диагностические аспекты. — М.: Знание, 2000. — 127 с.
7. Сидорова И. С., Макаров И. О. Клинико-диагностические аспекты фетоплацентарной недостаточности. — М.: МИА, 2005. — 296 с.
8. Филлипов О. С., Плацентарная недостаточность. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 160 с.
9. Филлипов О. С., Карнаухова Е. В., Казанцева А. А. Плацентарная недостаточность: современный взгляд на проблему. — Красноярск, 2005. — 265 с.
10. Шмагель К. В., Черешнев В. А. Иммуитет беременной женщины. — М.: Мед. книга, 2003. — 226 с.
11. Шмагель К. В., Черешнев В. А. Плацентарный лактоген: функция, клиническое значение // Акушерство и гинекология. — 2003. — № 3. — С. 9–12.
12. Bersinger N. A., Groome N., Mutukrishna S. Pregnancy-associated and placental proteins in the placental tissue of normal pregnant women and patients with pre-eclampsia at term // Eur. J. Endocrinol. — 2002. — Vol. 147, №6. — P. 785–793.
13. Correlations between serum assays of human chorionic gonadotrophin (hCG) and human placental lactogen (hPL) and pre-eclampsia or intrauterine growth restriction (IUGR) among nulliparas younger than 38 years / P. Merviel, F. Muller, J. Guibourdenche [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2001. — Vol. 95, № 1. — P. 59–67.
14. Elevated maternal serum alpha-fetoprotein with low unconjugated estriol and the risk for lethal perinatal outcome / P. A. Benn, A. Craffey, D. Horne [et al.] // J. Matern. Fetal. Med. — 2000. — Vol. 9, №3. — P. 165–169.
15. Fuglsang J. Aspects of placental growth hormone physiology // Dan. Med. Bull. — 2005. — Vol. 52, № 4. — P. 256.
16. Handwerker S., Freemark M. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in regulation of human fetal growth and development // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 13, № 4. — P. 343–356.
17. Regnault T. R. Altered arterial concentrations of placental hormones during maximal placental growth in model of placental insufficiency // J. Endocrinol. — 1999. — Vol. 162, №3. — P. 433–442.

18. Roles of the lactogens and somatogens in perinatal and postnatal metabolism and growth: studies of a novel mouse model combining lactogen resistance and growth hormone deficiency / D. Fleenor, J. Oden, P. A. Kelly [et al.] // *Endocrinology*. — 2005. — Vol. 146, № 1. — P. 103–112.
19. Serial measurements of serum human placental lactogen (hPL) and serial ultrasound examinations in the evaluation of fetal growth / S. Sorensen, D. von Tabouillot, V. Schioler [et al.] // *Early Hum. Dev.* — 2000. — Vol. 60, № 1. — P. 25–34.
20. *Shmagel K. V., Chereshnev V. A.* Steroid hormones: their physiological role and diagnostic value during pregnancy // *Usp. Fiziol. Nauk.* — 2004. — Vol. 35, № 3. — P. 61–71.
21. The prediction of adverse pregnancy outcome using low unconjugated estriol in the second trimester of pregnancy without risk of Down's syndrome / S. Y. Kim, S. K. Kim, J. S. Lee [et al.] // *Yonsei. Med. J.* — 2000. — Vol. 41, № 2. — P. 226–269.

Статья представлена О. Н. Аржановой,
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

SPECIFICITY AND SENSITIVITY OF THE DEFINITION OF PLACENTAL LACTOGEN AND FREE ESTRIOL FOR DIAGNOSIS OF CHRONIC PLACENTAL INSUFFICIENCY

Trishkin A. G.

■ **Summary:** Specificity and sensitivity of the definition of placental lactogen (hPL) and free estriol (E3) in serum of the pregnant women for diagnosis of the morphological changes of chronic placental insufficiency (PI) were determined. The highest sensitivity for diagnosis of the PI had the definition of hPL concentration (38,7%) and the highest specificity had E3 (79,9%). However, the definition both hPL and E3 does not possess high sensitivity (25,7–38,7%) for diagnosis of PI. These results allow us to exclude these methods from routine practice in the diagnosis of PI.

■ **Key words:** placental insufficiency; placental lactogen; free estriol; sensitivity; specificity.

■ Адреса авторов для переписки

Тришкин Алексей Геннадьевич — к. м. н. ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2, врач акушер-гинеколог.
ГОУ ВПО КемГМА, Росздрава.
г. Кемерово, Ворошилова 22-а.
E-mail: ale-trishkin@yandex.ru

Trishkin Alexey Gennadevich — candidate of medicine science, the assistant to faculty of obstetrics and gynecology №2, the doctor the obstetrics-gynecologist.
Kemerovo State Medical Academy.
Kemerovo, Voroshilov 22.
E-mail: ale-trishkin@yandex.ru