

## **ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИЙ $\beta$ -ГЛИКОПРОТЕИН И КОРТИЗОЛ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ С АНТЕНАТАЛЬНЫМИ, ИНТРАНАТАЛЬНЫМИ И РАННИМИ НЕОНАТАЛЬНЫМИ ПОТЕРЯМИ**

**Сувернева А.А.**

*ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, e-mail: agma@astranet.ru, alya.suverneva@mail.ru.*

Одним из способов стабилизации демографической ситуации могут служить снижение и профилактика перинатальных потерь путем их точного, дифференцированного прогнозирования. Для этого должны быть использованы надежные, патогенетически обоснованные маркеры неблагополучия состояния плода. Наиболее перспективными нам представляются трофобластический  $\beta$ -гликопротеин и кортизол, позволяющие оценить функциональное состояние плаценты и степень напряженности происходящих в ней компенсаторных процессов. Цель исследования: изучить и сравнить уровни трофобластического  $\beta$ -гликопротеина и кортизола в сыворотке крови беременных с последующими антенатальными, интранатальными и ранними неонатальными потерями. Выполнена ретроспективная оценка и проведен сравнительный анализ результатов количественного определения трофобластического  $\beta$ -гликопротеина и кортизола в сыворотке крови беременных с последующими антенатальными (n=55), интранатальными (n=33), ранними неонатальными (n=38) потерями и благоприятным перинатальным исходом (n=45) в качестве контроля. Статистический анализ выполнен с использованием программы «Statistica 10.0». Во всех группах с перинатальными потерями наблюдалось достоверное по сравнению с контрольной группой снижение уровня трофобластического  $\beta$ -гликопротеина в сыворотке крови беременных: в 2,4 раза при антенатальных, в 1,8 раза при интранатальных и в 1,7 раза при ранних неонатальных потерях. Его содержание у пациенток с антенатальной гибелью плода было достоверно ниже, чем у женщин с интранатальными потерями. Отмечено статистически достоверное по сравнению с контролем повышение уровня кортизола при антенатальных (в 1,6 раза) и интранатальных (в 1,3 раза) потерях. Уровень данного маркера у беременных с антенатальной гибелью плода был достоверно выше, чем у пациенток с интранатальной гибелью плода и ранней неонатальной смертью новорожденного. Полученные результаты свидетельствуют о высоком прогностическом потенциале трофобластического  $\beta$ -гликопротеина и кортизола в качестве предикторов неблагоприятных перинатальных исходов и позволяют считать целесообразным применение данных маркеров для дифференцированного прогнозирования антенатальных, интранатальных и ранних неонатальных потерь.

Ключевые слова: антенатальная гибель плода, интранатальная гибель плода, ранняя неонатальная смерть новорожденного, плацентарная недостаточность, трофобластический  $\beta$ -гликопротеин, кортизол.

## **TROPHOBLASTIC $\beta$ -GLYCOPROTEIN AND CORTISOL IN THE BLOOD SERUM OF PREGNANT WOMEN WITH ANTENATAL, INTRAPARTUM AND EARLY NEONATAL LOSSES**

**Suverneva A.A.**

*FGBOU VO «Astrakhan State Medical University» Ministry of Health of Russia, Astrakhan, e-mail: agma@astranet.ru, alya.suverneva@mail.ru.*

Reduction and prevention of perinatal losses through their accurate, differentiated forecasting can serve as one of the ways to stabilize the demographic situation. To do this, we must use reliable markers of fetal distress that are pathogenetically justified. The most promising for us are trophoblastic  $\beta$ -glycoprotein and cortisol, which make it possible to assess the functional state of the placenta and the degree of tension of the compensatory processes occurring in it. Objective of the study: to study and compare the levels of trophoblastic  $\beta$ -glycoprotein and cortisol in the blood serum of pregnant women with subsequent antenatal, intrapartum and early neonatal losses. We conducted a retrospective assessment and comparative analysis of the results of quantitative determination of trophoblastic  $\beta$ -glycoprotein and cortisol in the blood serum of pregnant women with subsequent antenatal (n=55), intrapartum (n=33), early neonatal (n=38) losses and a favorable perinatal outcome (n=45) as a control. We used the program «Statistica 10.0» for statistical processing of the obtained data. The level of trophoblastic  $\beta$ -glycoprotein in the blood serum of pregnant women was significantly reduced in all groups with unfavorable perinatal outcomes: 2.4 times with antenatal losses, 1.8 times with intrapartum losses and 1.7 times with early neonatal losses. Its content in patients with antenatal fetal death was significantly lower than in women with

**intrapartum losses. The level of cortisol was significantly increased with antenatal (1.6 times) and intranatal (1.3 times) losses compared to the control. The content of this marker in pregnant women with antenatal fetal death was significantly higher than in patients with intrapartum fetal death and early neonatal death of a newborn. The obtained results indicate a high prognostic potential of trophoblastic  $\beta$ -glycoprotein and cortisol as predictors of unfavorable perinatal outcomes and allow us to consider it appropriate to use these markers for differentiated prediction of antenatal, intranatal and early neonatal losses.**

Keywords: antepartum fetal death, intrapartum fetal death, early neonatal death of a newborn, placental insufficiency, trophoblastic  $\beta$ -glycoprotein, cortisol.

Современная демографическая ситуация в России характеризуется нестабильностью естественного прироста населения, его прогрессирующим старением. Согласно официальным статистическим данным (Росстат), с 2016 г. в нашей стране наблюдается естественная убыль населения. При этом его средний возраст неуклонно растет на протяжении последних трех десятилетий. В настоящее время величина данного показателя среди женщин составляет 42,4 года [1]. Как результат – сокращается количество женщин активного репродуктивного возраста (20–29 лет). Вместе с тем в последние годы активно снижается суммарный коэффициент рождаемости. Его значение приблизилось к отметке 1,579, что является недостаточным для воспроизводства населения.

В сложившихся условиях одной из приоритетных государственных задач становится забота о перинатальном здоровье населения. В настоящее время перинатальная смертность в России составляет 7,2‰, в 2–2,5 раза превышая показатели развитых европейских стран [1, 2]. Указанные тенденции позволяют рассматривать снижение перинатальной смертности как потенциальный демографический резерв.

Наиболее эффективными способами снижения и профилактики перинатальных потерь могут служить их точное, объективное прогнозирование и рациональная стратегия родоразрешения. К настоящему времени создано и модифицировано множество шкал оценки перинатального риска. Однако все они ориентированы на прогнозирование перинатальной патологии в целом.

Наиболее перспективным нам представляется индивидуальное прогнозирование состояния плода на каждом из этапов перинатального периода. Ранее мы сообщали о целесообразности дифференцированной и персонифицированной оценки перинатального риска, выявили и определили значимость социально-биологических, анамнестических, клинических и ятрогенных факторов в наступлении неблагоприятных антенатальных, интранатальных и ранних неонатальных исходов [3-5]. В то же время нельзя недооценивать роль диагностических технологий в оценке состояния плода. Современное акушерство располагает целым арсеналом лабораторных и инструментальных методов. Однако возможности автономно применяемых диагностических средств в прогнозировании перинатальных потерь существенно ограничены ввиду того, что они обладают

опосредованным прогностическим потенциалом. Как правило, их роль заключается в констатации патологических изменений, потенциально опасных для существования плода. Очевидно, что лишь комплексное использование многофакторных прогностических систем и надежных маркеров неблагополучия состояния плода способно повысить точность прогноза неблагоприятного перинатального исхода.

Из широкого спектра диагностических средств следует выбрать максимально специфичные и патогенетически обоснованные для данного вида патологии. Общеизвестно, что основным звеном патогенеза перинатальных потерь является плацентарная недостаточность. В связи с этим наиболее перспективным для оценки перинатального риска нам представляется использование трофобластического  $\beta$ -гликопротеина – белка из семейства гликопротеинов беременности, продуцируемого клетками цито- и синцитиотрофобласта в материнский кровоток. С помощью данного маркера можно оценивать функциональное состояние плаценты: его концентрация в крови беременных снижается за 3–5 недель до появления клинических симптомов хронической плацентарной недостаточности [6, 7, 8]. Кроме того, мы считаем целесообразным определение уровня стрессового гормона кортизола, способного охарактеризовать степень развития и напряженности компенсаторных процессов в фетоплацентарном комплексе. Известно, что декомпенсация плацентарной недостаточности сопровождается снижением его выработки ввиду истощении функции надпочечников и гипоталамо-гипофизарной системы [9]. Также в научной литературе имеются сведения об использовании трофобластического  $\beta$ -гликопротеина и кортизола для распознавания типа адаптации матери и плода к родовому стрессу [10].

Необходимо провести анализ содержания выбранных маркеров в сыворотке крови беременных при разных видах перинатальных потерь и оценить возможность их применения для прогнозирования состояния плода на антенатальном, интранатальном и раннем неонатальном этапах перинатального периода. Работа в данном направлении позволила бы учесть указанные нюансы плацентарного гомеостаза в дифференцированной оценке перинатального риска.

Цель исследования – изучить и сравнить уровни трофобластического  $\beta$ -гликопротеина и кортизола в сыворотке крови беременных с последующими антенатальными, интранатальными и ранними потерями.

**Материал и методы исследования.** Мы изучили истории родов (уч. форма № 096/у) пациенток Областного перинатального центра Александрo-Мариинской областной клинической больницы и Клинического родильного дома г. Астрахани с антенатальными (n=55), интранатальными (n=33) и ранними неонатальными (n=38) потерями, а также женщин с благоприятным завершением перинатального периода (n=45) в качестве группы контроля.

Проведен анализ 38 историй развития новорожденных (уч. форма № 097/у), умерших в течение первых 168 ч внеутробного существования, а также 126 медицинских свидетельств о перинатальной смерти (уч. форма № 106-2/у-98, № 106-2/у-08).

Выполнены ретроспективная оценка и сравнительный анализ имеющихся в изученных материалах результатов количественного определения трофобластического  $\beta$ -гликопротеина (методом иммуноферментного анализа, концентрация представлена в работе в мг/л) и кортизола (методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах, концентрация указана в нмоль/л) в сыворотке периферической крови беременных всех указанных групп в третьем триместре.

Для статистической обработки данных использованы пакеты программ «Microsoft Office 2010» («Microsoft Corporation», США), «Statistica 10.0» («StatSoft Inc.», США). Оценка характера распределения количественных признаков (концентрации маркеров) выполнена с помощью критерия Шапиро–Уилка. При нормальном или близком к нормальному распределению количественные признаки пописаны в работе в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – средняя величина,  $\sigma$  – выборочное стандартное отклонение. В случае отклонения выборочного распределения от нормального для описания количественных признаков использована форма:  $Me [Q1; Q2]$ , где  $Me$  – медиана;  $Q1$  – (25%) квартиль;  $Q2$  – (75%) квартиль. Значимость различий между двумя сравниваемыми группами по количественным признакам оценивали с помощью параметрического  $t$ -критерия Стьюдента (при нормальном распределении признаков) и непараметрического теста Манна–Уитни (для показателей, не подчиняющихся законам нормального распределения).

**Результаты исследования и их обсуждение.** В исследовании мы установили, что каждая из представленных групп пациенток с перинатальными потерями имеет количественно выраженную в виде значений оцениваемых маркеров характеристику функционального состояния плаценты и развития соответствующих компенсаторных процессов.

Средний уровень трофобластического  $\beta$ -гликопротеина в сыворотке крови беременных с последующей антенатальной гибелью плода составил  $411,5 \pm 107,7$  мг/л. У пациенток с интранатальной гибелью плода он оказался равным  $548,6 \pm 341,5$  мг/л, а у женщин с ранней неонатальной смертью новорожденного достиг  $583,4 \pm 336,6$  мг/л. При этом среднее содержание данного маркера у женщин с благоприятным перинатальным исходом соответствовало  $987,5 \pm 298,3$  мг/л (табл. 1).

Средние показатели трофобластического  $\beta$ -гликопротеина и кортизола в сыворотке периферической крови пациенток с последующими перинатальными потерями и благополучным перинатальным исходом

Показатели	Группы							
	Аntenатальная гибель плода (n=55)		Интранатальная гибель плода (n=33)		Ранняя неонатальная смерть новорожденного (n=38)		Благоприятный перинатальный исход (контроль) (n=45)	
	М	$\sigma$	М	$\sigma$	М	$\sigma$	М	$\sigma$
Трофобластический $\beta$ -гликопротеин (мг/л)	411,5***	107,7	548,6***	341,5	583,4***	336,6	987,5	298,3
Кортизол (нмоль/л)	1571,2 ***	553,5	1274,6**	423	1073,2	586,8	981,3	309,2

Примечание: n – число пациенток в группе; М – выборочная средняя величина;  $\sigma$  – выборочное стандартное отклонение; \*\* – достоверность различий по сравнению с контролем при  $p < 0,01$ ; \*\*\* – достоверность различий по сравнению с контролем при  $p < 0,001$ .

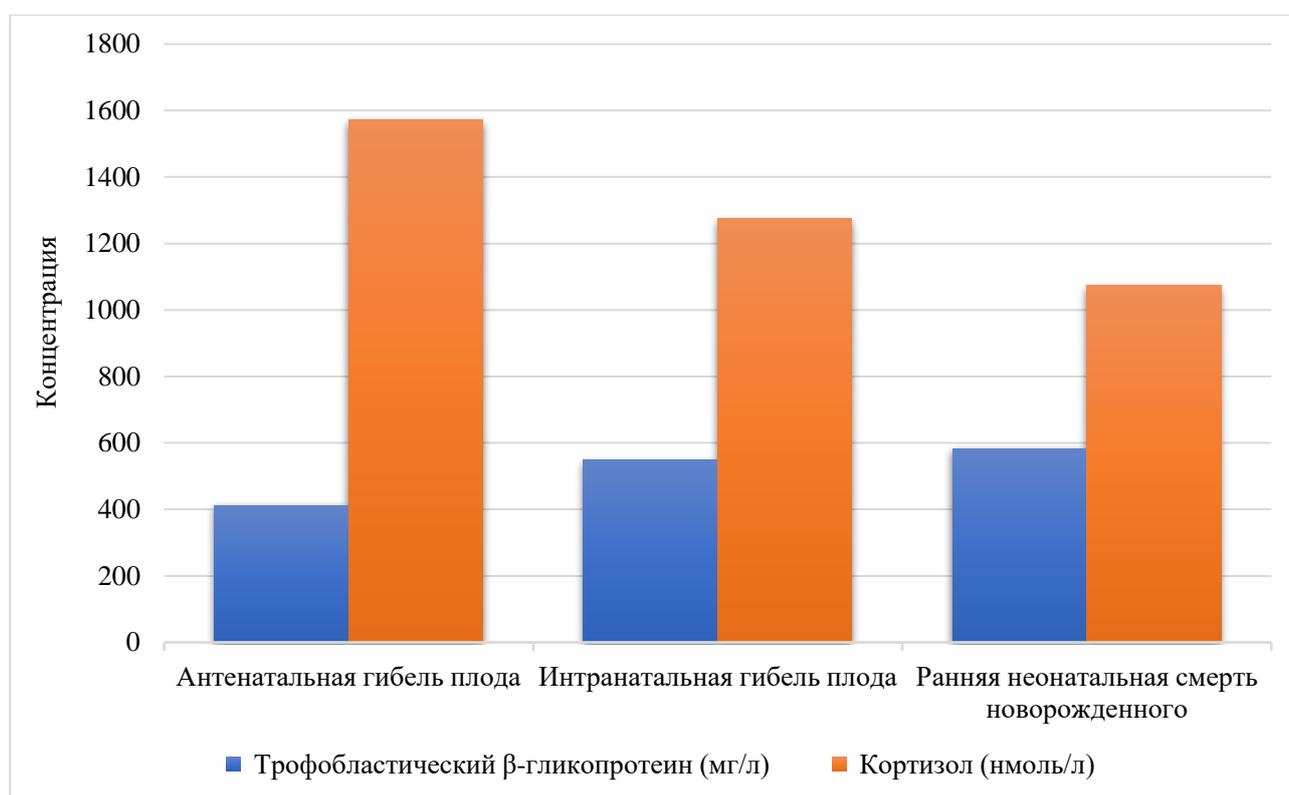
Как видно из представленных данных, во всех группах с перинатальными потерями в третьем триместре наблюдалось статистически достоверное по сравнению с контрольной группой снижение среднего уровня трофобластического  $\beta$ -гликопротеина в сыворотке крови беременных: в 2,4 раза при антенатальной гибели плода (t-критерий: 12,14,  $p < 0,001$ ), в 1,8 раза при интранатальной гибели плода (t-критерий: 5,85,  $p < 0,001$ ) и в 1,7 раза при ранней неонатальной смерти новорожденного (t-критерий: 5,76,  $p < 0,001$ ).

Средний уровень кортизола в сыворотке крови беременных с последующей антенатальной гибелью плода достиг  $1571,2 \pm 553,5$  нмоль/л. При интранатальных потерях он составил  $1274,6 \pm 423$  нмоль/л, а у женщин с ранними неонатальными потерями оказался равным  $1073,2 \pm 586,8$  нмоль/л. При этом среднее содержание данного маркера у пациенток с благоприятным завершением перинатального периода соответствовало  $981,3 \pm 309,2$  нмоль/л. В исследовании зафиксировано статистически достоверное в сравнении с контролем повышение среднего уровня кортизола в сыворотке крови беременных в третьем триместре в 1,6 раза при последующих антенатальных (t-критерий: 6,71,  $p < 0,001$ ) и в 1,3 раза при интранатальных (t-критерий: 2,89,  $p < 0,01$ ) потерях.

Мы провели сравнительный анализ уровней трофобластического  $\beta$ -гликопротеина и кортизола в сыворотке крови беременных с разными видами перинатальных потерь. Интересно, что в сыворотке крови пациенток с антенатальной гибелью плода содержание

трофобластического  $\beta$ -гликопротеина в третьем триместре беременности оказалось достоверно более низким, чем у женщин с интранатальной гибелью плода (t-критерий: 2,22,  $p < 0,05$ ). Вместе с тем содержание кортизола у беременных с антенатальной гибелью плода было достоверно более высоким, чем у пациенток с интранатальной гибелью плода (t-критерий: 3,87,  $p < 0,001$ ) и ранней неонатальной смертью новорожденного (t-критерий: 5,18,  $p < 0,001$ ).

По-видимому, полученные в исследовании результаты могут свидетельствовать о более выраженном нарушении функций плаценты и высокой напряженности компенсаторных процессов в фетоплацентарном комплексе у пациенток с гибелью плода на раннем (антенатальном) этапе перинатального периода. Наиболее наглядно выявленные тенденции графически отражает динамика содержания трофобластического  $\beta$ -гликопротеина и кортизола в сыворотке крови беременных с последующими потерями на антенатальном, интранатальном и раннем неонатальном этапах перинатального периода (рисунок).



*Динамика содержания трофобластического  $\beta$ -гликопротеина и кортизола в сыворотке крови беременных с последующими потерями на антенатальном, интранатальном и раннем неонатальном этапах перинатального периода*

Таким образом, проведенное исследование достаточно убедительно демонстрирует способности данных маркеров и подтверждает целесообразность их сочетанного

использования в последовательной поэтапной оценке состояния плода в интересующие нас временные отрезки его онтогенеза.

### **Заключение**

Полученные результаты свидетельствуют о высоком прогностическом потенциале трофобластического  $\beta$ -гликопротеина и кортизола в качестве предикторов перинатальных потерь. Их способность в количественном эквиваленте характеризовать функциональное состояние плаценты и степень напряженности компенсаторных процессов в фетоплацентарном комплексе играет важную роль в определении характера и времени наступления неблагоприятного перинатального исхода. Это позволяет считать целесообразным применение данных маркеров для дифференцированного прогнозирования перинатальных потерь на антенатальном, интранатальном и раннем неонатальном этапах и рекомендовать их включение в многофакторные прогностические системы оценки перинатального риска. Для реализации данной рекомендации считаем необходимым определить прогностический вес значений концентрации трофобластического  $\beta$ -гликопротеина и кортизола в сыворотке крови беременных при антенатальной гибели плода, интранатальной гибели плода и ранней неонатальной смерти новорожденного. Безусловно, с указанной целью должны быть использованы надежные вероятностно-статистические методы, применение которых позволило бы повысить чувствительность, специфичность и точность прогноза неблагоприятного перинатального исхода.

### **Список литературы**

1. Демографический ежегодник России. 2019: Стат. сб./ Росстат. М., 2019. 252 с. [Электронный ресурс]. URL: [https://www.gks.ru/storage/mediabank/Dem\\_ejegod-2019.pdf](https://www.gks.ru/storage/mediabank/Dem_ejegod-2019.pdf) (дата обращения: 15.11.2021).
2. ВОЗ. Европейская база данных «Здоровье для всех» (Health for all database – HFA-DB) [Электронный ресурс]. URL: [https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfa\\_84-1170-perinatal-deaths-per-1000-births](https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfa_84-1170-perinatal-deaths-per-1000-births) (дата обращения: 15.11.2021).
3. Сувернева А.А. Дифференцированный подход в прогнозировании неблагоприятных перинатальных исходов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2013. № 11-1. С. 69-71.
4. Сувернева А.А., Мамиев О.Б., Шрамкова И.А., Баймуханова Г.Н. Взгляд на проблему ранней неонатальной смертности с позиции материнского организма // Международный журнал экспериментального образования. 2014. № 3-1. С. 78-80.

5. Сувернева А.А., Мамиев О.Б. Некоторые медико-социальные аспекты перинатальной смертности по Астраханской области // *Фундаментальные исследования*. 2013. № 5-1. С. 148-151.
6. Никулина Д.М., Мамиев О.Б., Воробьева Т.Б., Степанов Б.Г. Способ диагностики осложнений беременности и прогнозирования состояния плода и новорожденного // Патент РФ № 2120636. Патентообладатель Администрация Астраханский области, Астраханская государственная медицинская академия. 1998. Бюл. № 29.
7. Сюндюкова Е.Г., Медведев Б.И., Сашенков С.Л., Зайнетдинова Л.Ф., Кирсанов М.С., Яковлева Ю.А., Тарасова Л.Б., Канайкина А.Ю. Трофобластический бета-1-гликопротеин, плацентарный лактоген и свободный эстриол в диагностике хронической плацентарной недостаточности при преэклампсии // *Врач-аспирант*. 2015. № 2.1 (69). С. 124–131.
8. Терентьев А.А., Молдогазиева Н.Т., Комаров О.С. Изучение трофобластического бета-глобулина человека – некоторые итоги и перспективы // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2009. № 6. С. 30-33.
9. Гутикова Л.В., Кухарчик Ю.В. Некоторые биохимические показатели плазмы крови при плацентарной недостаточности на фоне гестоза // *Охрана материнства и детства*. 2011. № 2 (18). С. 89–90.
10. Мамиев О. Б. Клинические и прогностические критерии нормальной и нарушенной адаптации к родовому стрессу у матери и плода: дис. ... докт. мед. наук. Казань, 2006. 289 с.