

ИБРАГИМОВА САПИЯТ МАГОМЕДАЛИЕВНА

**РАННЯЯ И ПОЗДНЯЯ ПРЕЭКЛАМПСИЯ:
ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ, АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Тимохина Елена Владимировна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Кан Наталья Енкиновна

федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по научной работе

доктор медицинских наук, профессор

Ляшко Елена Сергеевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования, профессор

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области

Защита диссертации состоится «__» _____ 2021 года в 14:00 на заседании диссертационного совета Д 208.072.15 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1 и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Хашукоева Асият Зульфировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Преэклампсия (ПЭ) – тяжелое осложнение беременности, характеризующееся нарушением процессов плацентации и развитием эндотелиальной дисфункции и приводящее к высокой материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. [Кан Н.Е. и соавт., 2018; Стрижаков А.Н. и соавт., 2019; Шалина Р.И. и соавт., 2020; Armaly Z. et al., 2018; Poon L. C. et al., 2019; Brown M.A. et al., 2020]

Патогенез ПЭ остается неясным, но общепринято, что ПЭ развивается в два этапа: на первом этапе – нарушение инвазии трофобласта приводит к недостаточной гестационной перестройке спиральных артерий, вследствие развивается ишемия плаценты с последующим выбросом вазоактивных ферментов в системный кровоток. На втором этапе – развивается эндотелиальная дисфункция и клинически проявляется артериальной гипертензией, протеинурией и/или полиорганной недостаточностью. [Макацария А.Д. и соавт., 2017; Стрижаков А.Н. и соавт., 2020; Than NG, Romero R. et al., 2018; Staff A.C., 2019; Liu N. et al., 2020]

Современная классификация выделяет ПЭ по сроку возникновения клинических проявлений: раннюю ПЭ – до 34 недель беременности и позднюю ПЭ – после 34 недель беременности. [Ходжаева З.С. и соавт., 2019; Staff A.C., Redman C.W.G., 2018; Huppertz B. et al., 2018; Burton G.J. et al., 2019]

На сегодняшний день не существует специфического лечения ПЭ, кроме родоразрешения. По этой причине большинство исследований в мире направлены на разработку высокочувствительных прогностических маркеров для предотвращения развития ПЭ и ее осложнений. [Кан Н.Е. и соавт., 2018; Erez O., Romero R., 2017; Tarca AL, Romero R. et al., 2019]

Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой цинк-зависимые ферменты, деградирующие компоненты внеклеточного матрикса. ММП влияют на инвазивную способность трофобластов, участвуют в ремоделировании спиральных артерий, а также они принимают участие в

реализации эндотелиальной дисфункции. [Милованов А.П., 2019; Espino S.Y. et al., 2017; Chen J.R.A. et al., 2017; Gutiérrez J.A. et al., 2019]

Дисбаланс ММП-2, ММП-7 и ММП-9 препятствует инвазии трофобласта и нормальному ремоделированию спиральных артерий на ранних стадиях беременности, что приводит к начальным патофизиологическим изменениям, наблюдаемым при ПЭ. На более поздних сроках беременности ММП-2, ММП-7 и ММП-9 участвуют в реализации эндотелиальной дисфункции. [Feng H. et al., 2017; Laskowska M. et al., 2017; Erez O., Romero R., 2017; Martinez-Fierro M.L. et al., 2018; Timokhina E., Strizhakov A. et al., 2020]

Учитывая участие ММП-2, -7 и -9 типов на двух этапах развития ПЭ, они были предложены в качестве биомаркеров для прогнозирования развития и течения ПЭ.

Степень разработанности темы

Целью проведения исследования является разработка инновационных маркеров для прогнозирования развития ПЭ. ПЭ является тяжелым осложнением беременности, приводящим к высокой смертности и инвалидизации матерей и детей. [ВОЗ, 2019; Brown M.A. et al., 2020]

На сегодняшний день лечения ПЭ не существует и все исследования направлены на изучение ранних предикторов. Традиционные анализируемые факторы риска недостаточно точны, что не позволяет их эффективно использовать для прогнозирования ПЭ. [Espino S.Y. et al., 2017; Chen J.R.A. et al., 2017; Erez O., Romero R., 2017; Martinez-Fierro M.L. et al., 2018; Gutiérrez J.A. et al., 2019]

Выявление женщин группы высокого риска по развитию ПЭ необходимо для своевременного начала профилактических мероприятий с целью предотвращения развития ПЭ и ее осложнений.

Цель исследования

Разработка инновационного метода прогнозирования развития и течения ПЭ с использованием биохимических маркеров – матриксных металлопротеиназ - 2, -7, -9 типов с целью снижения материнской заболеваемости и смертности

Задачи исследования

1. Провести сравнительную клинико-anamnestическую характеристику пациенток с ранней и поздней преэклампсией
2. Определить концентрации матриксных металлопротеиназ -2, -7, -9 типов при преэклампсии и физиологической беременности
3. Исследовать концентрации матриксных металлопротеиназ -2, -7, -9 типов при ранней и поздней ПЭ
4. Установить пороговое значение ММП-2 для прогнозирования нарастания тяжести ранней преэклампсии
5. Изучить концентрации матриксных металлопротеиназ -2, -7, -9 типов у беременных в I триместре при неосложненной беременности, а также с последующим развитием ПЭ
6. Установить пороговые значения матриксных металлопротеиназ -2, -7, -9 типов в I триместре беременности как ранних прогностических маркеров преэклампсии

Научная новизна

На основании результатов, полученных в исследовании, разработана Т-система для раннего прогнозирования развития ПЭ, что позволит снизить акушерские осложнения и улучшить перинатальные исходы. Обосновано проведение комплексного скрининга беременных на ПЭ в 11-13 недель с использованием биохимических маркеров – ММП -2, -7 и -9 типов.

Внедрение разработанного алгоритма прогнозирования развития ПЭ в клиническую практику позволит снизить частоту данной патологии, а также уровень материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Теоретическая значимость и практическая значимость

Полученные результаты исследования позволяют расширить теоретические представления о патогенезе ПЭ, а также клиническое значение матриксных металлопротеиназ в развитии и течении ПЭ. Предложен новый алгоритм прогноза ПЭ, основанный на определении в 11-13 недель беременности

концентраций ММП -2, -7 и -9 типов, обладающий высокой чувствительностью и специфичностью.

Установлены пороговые значения ММП -2, -7 и -9 типов в сроке 11-13 недель для прогнозирования развития ПЭ. Разработанные прогностические биомаркеры применимы в клинической практике с целью выявления группы высокого риска по развитию ПЭ на ранних сроках беременности. Выявление беременных, у которых высокий риск развития ПЭ, позволит начать своевременно профилактические мероприятия для предупреждения и предотвращения развития ПЭ и ее осложнений.

Методология и методы исследования

Методология и методы исследования основаны на комплексной оценке клинических, анамнестических, лабораторно-инструментальных характеристик пациенток с ранней и поздней ПЭ. Для определения концентрации ММП -2, -7 и -9 типов использован иммуноферментный анализ. Биологический образец – плазма, полученная из периферической венозной крови у пациенток с ПЭ, физиологической беременностью и у беременных в сроке 11-13 недель беременности.

Положения, выносимые на защиту

1. Ранняя ПЭ имеет тяжелое течение и неблагоприятные материнские и перинатальные исходы. Поздняя ПЭ развивается на фоне хронических заболеваний матери и характеризуется более благоприятным течением.
2. Концентрации ММП-2, ММП-7 и ММП-9 типа при ПЭ статистически значимо различаются по сравнению с физиологической беременностью. При ранней ПЭ достоверно повышена концентрация ММП-2, а при поздней ПЭ – ММП-7, что подтверждает различный механизм развития двух этих состояний.
3. ММП-2 может быть использована в качестве прогностического маркера течения ранней ПЭ. При концентрации ММП-2 более 379 нг/мл прогнозируется нарастание тяжести ранней ПЭ с чувствительностью и специфичностью метода 70% и 85% соответственно.

4. ММП-2, -7 и -9 типов являются ранними биомаркерами развития ПЭ в 11-13 недель беременности. Высокий риск развития ПЭ прогнозируется при значениях ММП-2 ≥ 102 нг/мл, ММП-7 $\geq 1,5$ нг/мл и ММП-9 ≤ 977 нг/мл.

Степень достоверности результатов исследования

Статистический анализ данных проводился по общепринятым методам вариационной статистики с использованием пакета лицензионных компьютерных программ IBM SPSS Statistics 20, JAMOV 1.1.9.0 и Microsoft Office Excel 2016.

Результаты исследования были статистически обработаны с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Количественные показатели оценивались на нормальное и отличное от нормального распределение.

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95% доверительным интервалом и уровня статистической значимости.

Апробация работы

Основные результаты доложены и обсуждены на: XIII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2019), XXI Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2020), XIV Ежегодном конгрессе специалистов перинатальной медицины (Москва, 2020).

Апробация диссертации состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) и врачей родильного дома ГБУЗ ГКБ имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы от 25 марта 2021 г. протокол №11.

Личный вклад

Диссертантом изучены современные и зарубежные источники литературы. Автором лично проделана работа по сбору фактического материала, анализ клинико-лабораторных и инструментальных исследований, статистическая обработка полученных данных и анализ результатов исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 4, 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Реализация и внедрение результатов работы в практику

Полученные научные и практические данные внедрены в работу родильного дома ГБУЗ ГКБ имени С.С. Юдина (главный врач – Папышева О.В.).

Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе при подготовке студентов, ординаторов и аспирантов на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (заведующий кафедрой, академик РАН, профессор Стрижаков А.Н.)

Публикации по теме работы

По теме опубликовано 9 научных работ, из них 2 – в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ.

Зарегистрированы заявки на получение патентов «Способ прогнозирования преэклампсии в первом триместре беременности» (№2020135117) и «Способ прогнозирования тяжести течения ранней преэклампсии» (№2021105055).

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 120 страницах печатного текста и состоит из введения, 4 глав, состоящих из обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения и обсуждения

полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Библиографический указатель включает 134 источника: 19 – отечественных и 115 зарубежных авторов.

Иллюстративный материал представлен 26 таблицами и 31 рисунками.

Материалы и методы исследования

Настоящая работа выполнена в период с 2017-2019 гг. на клинической базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (заведующий кафедрой, академик РАН, профессор Стрижаков А.Н.); на базе Централизованной лабораторно-диагностической службы ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (руководитель, к.м.н. Гитель Е.П.), на базе родильного дома и филиала женской консультации №16 при ГБУЗ ГКБ имени С.С. Юдина ДЗМ (главный врач – Папышева О.В.).

С целью определения клинического значения ММП-2, -7, -9 типов в прогнозировании развития и течения ПЭ исследование было проведено в 2 этапа.

На первом этапе исследования было установлено клиническое значение ММП -2, -7, -9 типов в течении развившейся ПЭ. Для этого концентрации ММП -2, -7, -9 типов были проспективно исследованы у пациенток со сроком беременности от 26 до 40 недель с уже диагностированной ПЭ, которые составили основную группу (n=61). Контрольную группу составили пациентки с физиологической беременностью (n=31).

В зависимости от срока возникновения клинических проявлений ПЭ были выделены две группы. В первую группу вошли пациентки, у которых ПЭ развилась до 34 недель беременности (n=30), а во вторую группу – пациентки, у которых ПЭ развилась после 34 недель беременности ПЭ (n=31).

Для оценки клинического значения ММП-2 в оценке тяжести ранней выделены 2 подгруппы в зависимости от клинического течения ранней ПЭ: стабильное течение (n=20) и прогрессирующее течение (n=10).

На втором этапе исследования было установлено клиническое значение ММП -2, -7, -9 типов в прогнозировании развития ПЭ. Для этого их концентрации проспективно исследованы у беременных женщин в I триместре в сроке 11-13 недель. После завершения беременности в зависимости от ее исходов сформированы группы: пациентки с развившейся ПЭ (n=34) и пациентки с неосложненной беременностью (n=58).

Критерии включения в исследование: наличие информированного согласия пациентки на участие в исследовании; возраст старше 18 лет; одноплодная самопроизвольная беременность.

Критерии не включения в исследование: беременность с применением вспомогательных репродуктивных технологий; многоплодная беременность; дисплазия соединительной ткани; сахарный диабет; онкологические заболевания; аутоиммунные заболевания; инфекционные заболевания; прием лекарственных препаратов, психостимулирующих препаратов.

Критерии исключения из исследования: отказ пациента от продолжения участия в исследовании; аномалии и пороки развития плода; преждевременные роды; предлежание плаценты. У исследуемых пациенток были проанализированы анамнез, перенесенные заболевания, перенесенные акушерско-гинекологические заболевания, а также проведено лабораторно-диагностическое исследование.

Иммуноферментный анализ проводился с использованием наборов, предназначенных для количественного определения ММП-2 (SEA100Hu), ММП-7 (SEA102Hu), ММП-9 (SEA553Hu), производителя Cloud-Clone Corp. Houston, США.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с помощью программ IBM SPSS Statistics 20, JAMOV 1.1.9.0 и Microsoft Office Excel 2016. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст пациенток с ранним началом ПЭ составил $31,4 \pm 5,48$ лет, а у пациенток с поздним началом ПЭ $30,1 \pm 5,43$ лет ($p=0,355$). Гестационный срок

при рождении составил $30,7 \pm 2,63$ недель в группе ранней ПЭ, а в группе поздней ПЭ – $37,8 \pm 1,53$ недель ($p=0,001$).

При анализе исходов беременности было выявлено, что при ранней ПЭ материнские и перинатальные осложнения развиваются наиболее часто. В наблюдаемых группах развитие эклампсии отмечено только при ранней ПЭ – два случая эклампсии (6,75%). Антенатальная гибель плода выявлено почти в три раза чаще у пациенток с ранним началом ПЭ и составила 10,0% в отличие от поздней ПЭ (3,2%). У 13,3% пациенток с ранним началом ПЭ при поступлении в стационар была диагностирована ПОНРП, а в группе поздней ПЭ – 3,2%.

Исследование концентраций ММП -2, -7, -9 типов при ПЭ и физиологической беременности. Концентрации ММП-2, -7, -9 типов были определены в плазме у пациенток с ПЭ ($n=61$) и с физиологической беременностью ($n=31$). Концентрация ММП-2 (Рисунок 1) составила 413 ± 193 нг/мл и была достоверно выше у пациенток с ПЭ по сравнению с физиологической беременностью – 257 ± 123 нг/мл ($p<0,001$).

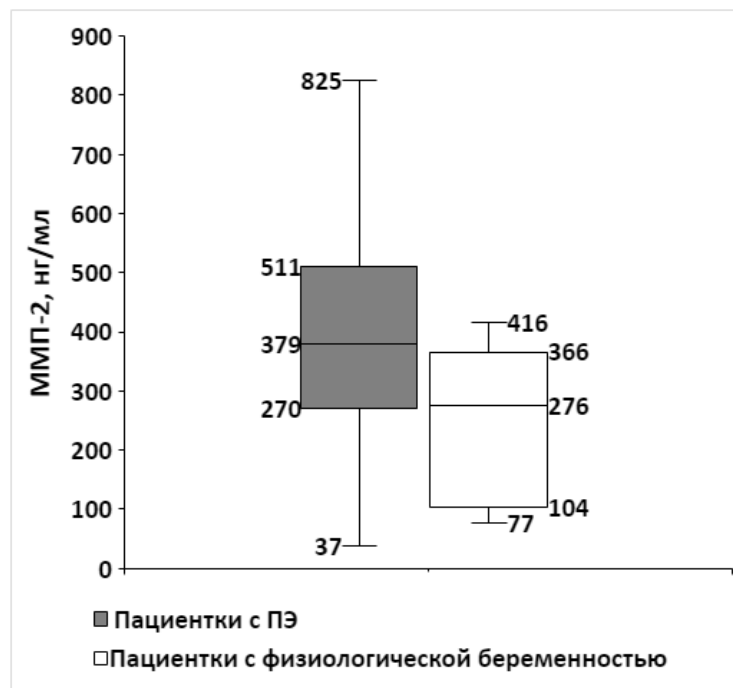


Рисунок 1 – Концентрация ММП-2 у пациенток с ПЭ и физиологической беременностью

Концентрация ММП-7 (Рисунок 2) у пациенток с ПЭ составила $4,45 \pm 2,58$ нг/мл, в то время как, у пациенток с физиологическим течением беременности

концентрация ММП-7 в плазме составила $2,72 \pm 2,89$ нг/мл и была статистически значимо ниже ($p < 0,001$).

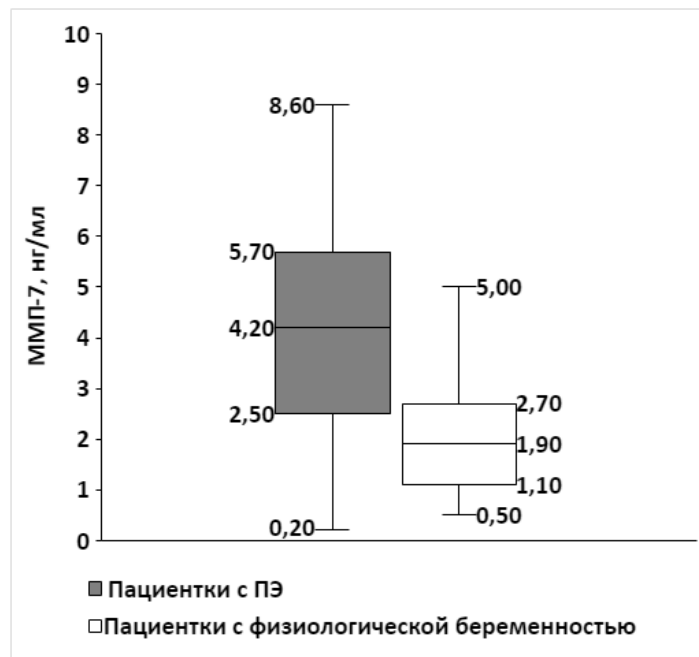


Рисунок 2 – Концентрация ММП-7 у пациенток с ПЭ и физиологической беременностью

Концентрация ММП-9 у пациенток с ПЭ составила 1275 ± 668 нг/мл, а при физиологической беременности – 1391 ± 599 нг/мл. Различия были статистически не значимы ($p = 0,361$).

Таким образом, исследование концентраций ММП-2, -7, -9 в плазме у пациенток с ПЭ и физиологической беременностью выявило достоверное повышение концентраций ММП-2 и ММП-7 группе ПЭ по сравнению с физиологической беременностью, а концентрация ММП-9 не показала статистически значимых различий.

Определение концентраций ММП-2, -7, -9 типов при ранней и поздней ПЭ. Концентрации ММП-2, -7, -9 типов были исследованы в плазме у пациенток с ПЭ с ранним (до 34 недель) и поздним (после 34 недель) дебютом. Концентрация ММП-2 у пациенток с ранним началом ПЭ (Рисунок 3) составила 440 ± 141 нг/мл, а у пациенток с поздним началом ПЭ составила $386 \pm 7,44$ нг/мл ($p < 0,001$). Концентрация ММП-2 у пациенток с ранним началом ПЭ была достоверно выше ($p < 0,001$) по сравнению с физиологической беременностью (257 ± 123 нг/мл).

Концентрация ММП-2 у пациенток с поздним началом ПЭ была также достоверно выше по сравнению с физиологической беременностью ($p < 0,001$).

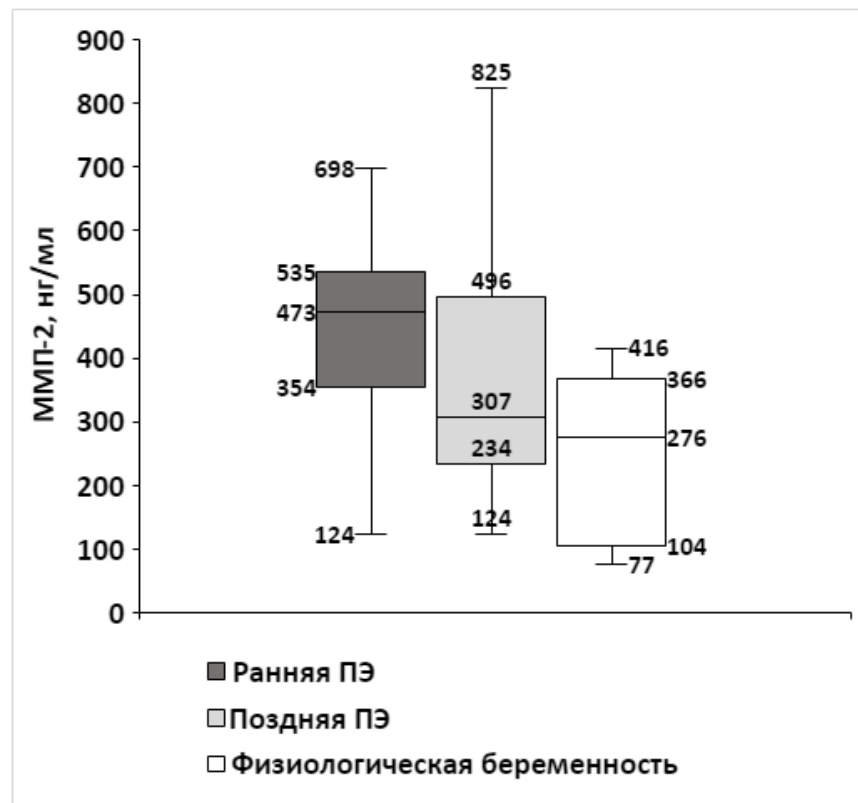


Рисунок 4 – Концентрация ММП-2 при ранней и поздней ПЭ и физиологической беременности

Концентрация ММП-7 (Рисунок 4) достоверно выше в группе ранней ПЭ ($3,45 \pm 2,60$ нг/мл) по сравнению с поздней ПЭ ($5,42 \pm 2,20$ нг/мл). Различия были статистически значимы ($p = 0,001$). При сравнении концентрации ММП-7 при ПЭ с ранним и поздним дебютом с физиологической беременностью ($2,72 \pm 2,89$ нг/мл) было также выявлено статистически значимое повышение концентрации ММП-7 ($p = 0,001$).

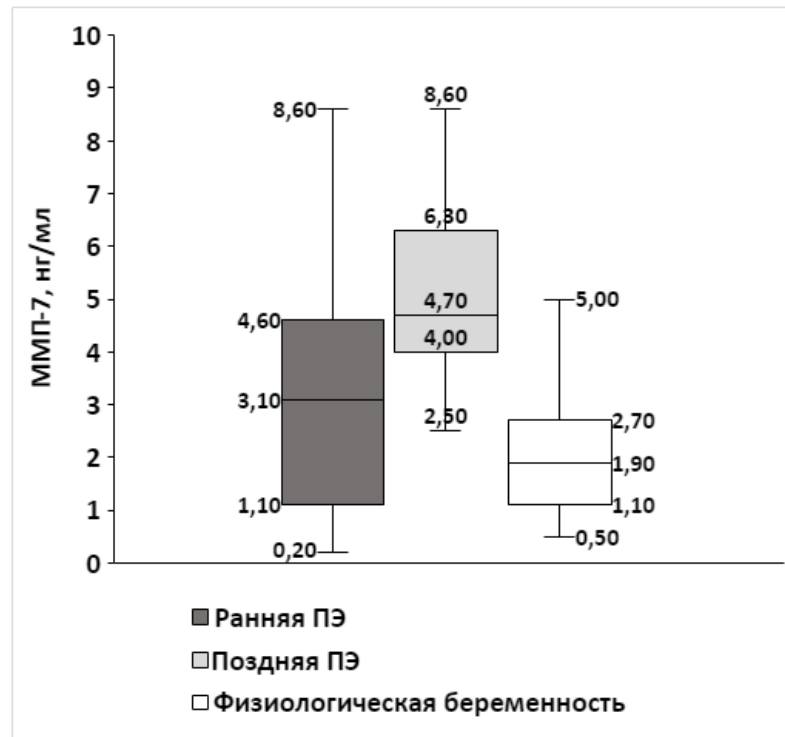


Рисунок 4 – Концентрация ММП-7 при ранней и поздней ПЭ и физиологической беременности

Исследование концентрации ММП-9 не выявило достоверных различий ($p=0,937$) у пациенток с ранней (1299 ± 603 нг/мл) и поздней ПЭ (1252 ± 735 нг/мл). Следует отметить, что концентрация ММП-9 была выше у пациенток с физиологической беременностью (1391 ± 599 нг/мл) по сравнению с ПЭ с ранним и с поздним началом, при этом различия не были статистически значимы ($p=0,698$).

Исследование концентраций ММП-2, ММП-7 и ММП-9 показало, что концентрации ММП-2 и ММП-7 достоверно повышаются у пациенток с ПЭ с ранним и поздним дебютом, а концентрация ММП-9 не показала достоверных различий среди исследуемых групп. Также было выявлено, что для ранней ПЭ характерно значительное повышение концентрации ММП-2, а концентрация ММП-7 была в два раза выше при поздней ПЭ.

Клиническое значение ММП-2 в прогнозировании течения ранней ПЭ.

Для исследования клинического значения ММП-2 как потенциального предиктора прогрессирующего течения ранней ПЭ нами проведено проспективное исследование 30 пациенток с ранней ПЭ. В зависимости от течения ранней ПЭ выделены 2 подгруппы беременных.

В первую подгруппу (n=20) вошли пациентки, у которых отмечен положительный эффект от проводимой антигипертензивной терапии, удовлетворительное состояние плода и отсутствовали симптомы прогрессирования течения ранней ПЭ. Проводимая антигипертензивная терапия, строгий клинический и лабораторный контроль, а также контроль за состоянием плода позволили пролонгировать беременности более чем на 34 недели.

Вторую подгруппу (n=10) составили пациентки с ранней ПЭ, у которых несмотря на проводимую антигипертензивную и магнезиальную терапию ПЭ отмечалось нарастание степени тяжести ранней ПЭ: стойкая АГ и/или нестабильные цифры АД, нарастание протеинурии, тромбоцитопении, печеночных трансаминаз и/или прогрессирование плацентарной недостаточности. В связи с вышеуказанными симптомами данные пациентки были родоразрешены по показаниям до 34 недель беременности. Концентрация ММП-2 была исследована в плазме у пациенток с ранней ПЭ двух указанных подгрупп.

В подгруппе, где наблюдалось стабильное течение ранней ПЭ, концентрация ММП-2 составила 337 ± 132 нг/мл. В подгруппе, где в последующем отмечалось неблагоприятное прогрессирующее течение ранней ПЭ концентрация ММП-2 была в полтора раза выше и составила 509 ± 124 нг/мл. Данные различия были статистически значимы ($p=0,001$) (Рисунок 7).

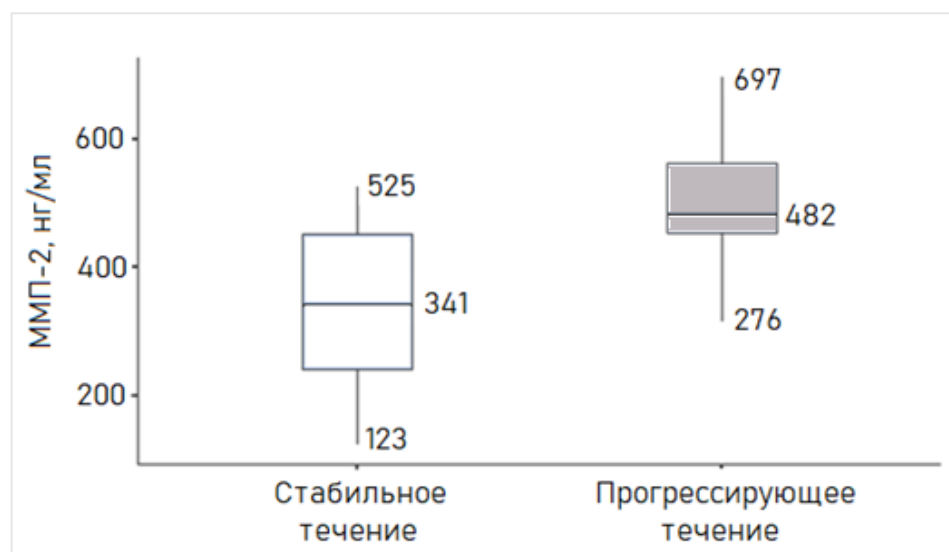


Рисунок 5 – Сравнение концентрации ММП-2 у пациенток со стабильным течением и прогрессирующим течением ранней ПЭ

Так как при сравнении концентрации ММП-2 в нами получены достоверные отличия между двумя данными подгруппами нами проведен ROC-анализ с целью определить пороговую величину ММП-2 (cut-off) для прогнозирования течения ранней ПЭ (Рисунок 6).

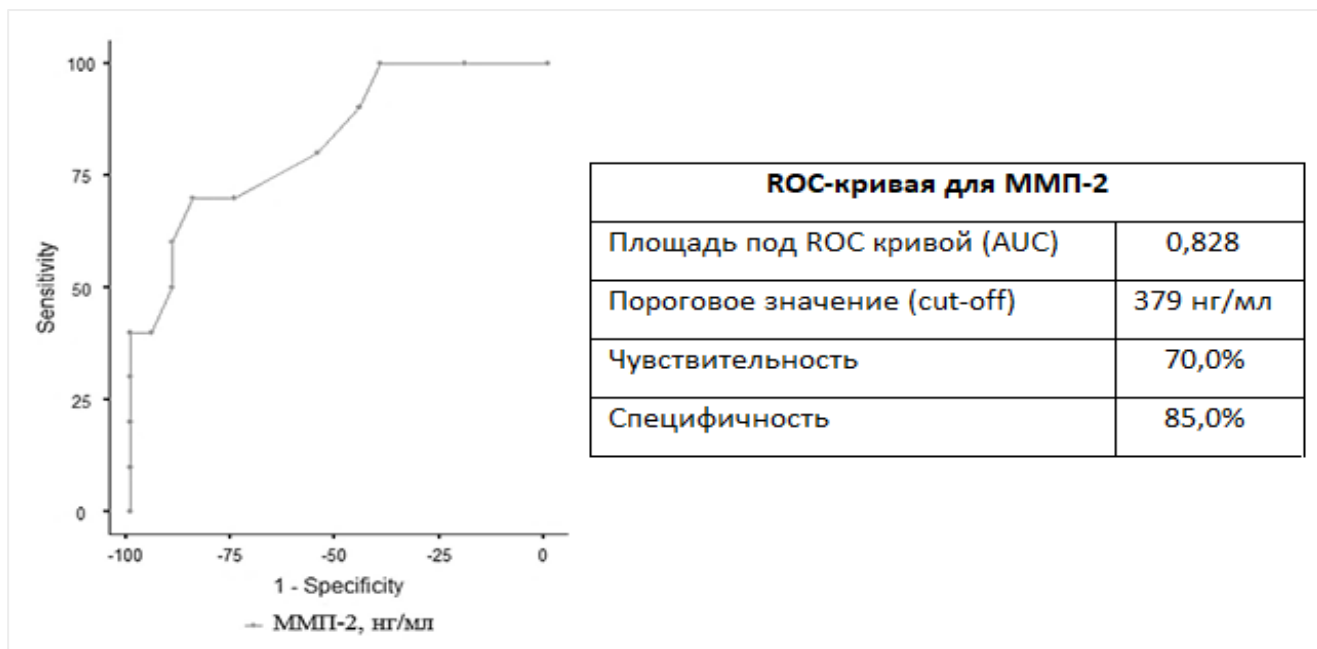


Рисунок 6 – Чувствительность и специфичность ММП-2 в прогнозировании нарастания тяжести ранней ПЭ

Площадь под ROC кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза течения ПЭ и концентрации ММП-2, составила 0,828. Пороговое значение ММП-2 в точке cut-off равно 379 нг/мл. При концентрации ММП-2 равном или превышающем данное значение прогнозируется высокий риск прогрессирования ранней ПЭ. Чувствительность и специфичность метода составили 70% и 85% соответственно (Рисунок 6)

Таким образом, на данном этапе исследования нами установлено, что концентрация ММП-2 достоверно отличается между подгруппами со стабильным и прогрессирующим течением ранней ПЭ. Нами установлено прогностическое значение ММП-2 при прогрессировании ранней ПЭ. Если у беременных с ранней ПЭ концентрация ММП-2 в плазме составляет ≥ 379 нг/мл, то имеется высокий риск прогрессирования ПЭ (чувствительность 75%, специфичность 80%).

Исследование концентраций ММП -2, -7, -9 типов у беременных в сроке 11-13 недель. С целью определения прогностической значимости ММП-2, ММП-7 и ММП-9 как ранних маркеров ПЭ беременным в сроке 11-13 недель с одноплодной беременностью был произведен забор венозной крови. Пациентки находились под нашим наблюдением на протяжении всей беременности до родоразрешения. Забранные образцы крови принимались в работу после завершения беременности исследуемых пациенток. Пациентки, беременность которых впоследствии осложнилась ПЭ, составили основную группу (n=34). Пациентки с неосложненным течением беременности составили контрольную группу (n=58).

Концентрация ММП-2 (Таблица 1) у пациенток с беременностью, осложнившейся ПЭ, составила в среднем $155 \pm 73,4$ нг/мл и была достоверно выше, чем при неосложненной беременности – $75,0 \pm 32,8$ нг/мл ($p < 0,001$). Мы продемонстрировали, что уже на ранних сроках (11-13 недель) концентрация ММП-2 повышается у пациенток, у которых впоследствии развивается ПЭ.

Концентрация ММП-7 (Таблица 1) у пациенток с беременностью, осложнившейся ПЭ, уже в 11-13 недель была два раза выше по сравнению с пациентками с неосложненной беременностью и составила $2,69 \pm 1,72$ нг/мл и $0,81 \pm 0,65$ нг/мл, соответственно. Различия были статистически значимы ($p < 0,001$).

При исследовании концентрации ММП-9 (Таблица 1) мы выявили его достоверное снижение у пациенток с беременностью, осложнившейся ПЭ по сравнению с неосложненной беременностью.

Так, у пациенток с беременностью, осложнившейся ПЭ, концентрация ММП-9 составила 749 ± 296 нг/мл, а среди пациенток с неосложненной беременностью 1667 ± 552 нг/мл. При сравнении исследуемых групп было установлено, что концентрация ММП-9 у пациенток с беременностью, осложнившейся ПЭ, была существенно ниже, чем при неосложненной беременности ($p < 0,001$).

Таблица 1 – Концентрации ММП-2, -7, -9 типов у исследуемых пациенток в сроке 11-13 недель

Концентрации ММП-2, -7, -9 типов	Исследуемые пациентки		<i>p</i>
	Беременность, осложнившаяся ПЭ (n=34)	Неосложненная беременность (n=58)	
ММП-2, нг/мл	155±73,4 Median 122 (77 – 368)	75,0±32,8 Median 75,5 (18– 206)	<0,001*
ММП-7, нг/мл	2,69±1,72 Median 2,2 (1,2 – 4,5)	0,81±0,65 Median 0,5 (0,3 – 2,5)	<0,001*
ММП-9, нг/мл	749±296 Median 778 (137– 1589)	1667±552 Median 1924 (307 – 2200)	<0,001*

Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p<0,05$)

Поскольку по результатам проспективного исследования мы установили достоверные различия по концентрациям ММП-2, -7, -9 типов между пациентками с последующим физиологическим течением и с последующим развитием ПЭ, нами проведена попытка установить пороговые величины ММП-2, -7, и -9 типов для раннего прогнозирования ПЭ уже со срока 11-13 недель.

Определение пороговых величин ММП-2, -7, -9 для прогнозирования ПЭ. С целью установления пороговых величин ММП-2, -7, -9 типов для прогнозирования развития ПЭ был проведен ROC-анализ. Прогностические модели представлены в виде ROC-кривых. ROC-кривая изображает зависимость частоты положительных результатов (*чувствительность*) от частоты ложноположительных (*1-специфичность*).

Диагностическая значимость ММП-2 в прогнозировании ПЭ. Площадь под ROC кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза ПЭ и ММП-2, составила 0,932. Пороговое значение ММП-2 в точке cut-off равно 102 нг/мл. При ММП-2 равном или превышающем данное значение прогнозировался высокий риск ПЭ. Чувствительность и специфичность метода составили 88,24% и 82,76% соответственно (Рисунок 7).

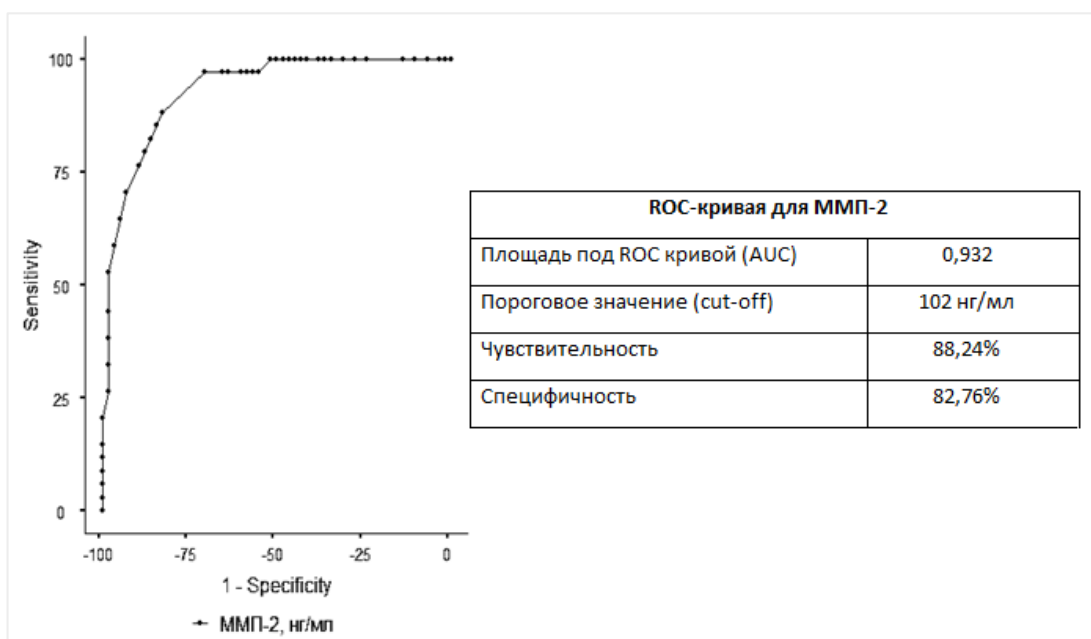


Рисунок 7 – Чувствительность и специфичность ММП-2 в прогнозировании ПЭ

Диагностическая значимость ММП-7 в прогнозировании ПЭ. Площадь под ROC кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза ПЭ и концентрации ММП-7 в 11-13 недель беременности составила 0,917. Пороговое значение ММП-2 в точке cut-off равно 1,5 нг/мл. При ММП-7 равном или превышающем данное значение прогнозировался высокий риск ПЭ. Чувствительность и специфичность метода составили 85,29% и 82,76% соответственно (Рисунок 8).

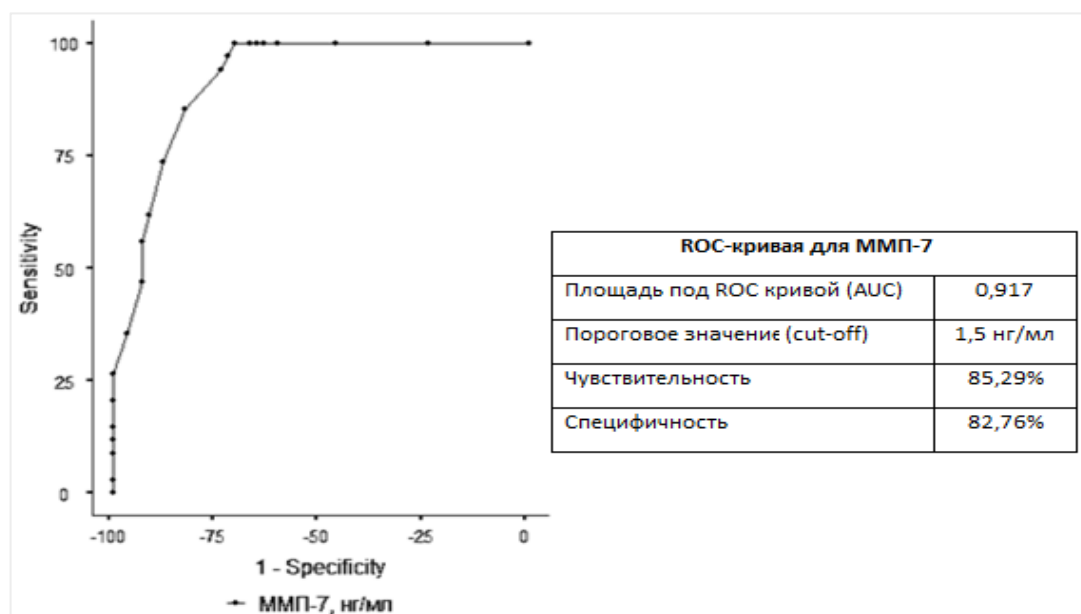


Рисунок 8 – Чувствительность и специфичность ММП-7 в прогнозировании ПЭ

Диагностическая значимость ММП-9 в прогнозировании ПЭ. Площадь под ROC кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза ПЭ и ММП-9, составила 0,887. Пороговое значение ММП-9 в точке cut-off равно 977 нг/мл. При ММП-9 равном или снижающем данное значение прогнозировался высокий риск ПЭ. Чувствительность и специфичность метода составили 77,78% и 89,29% соответственно (Рисунок 9).

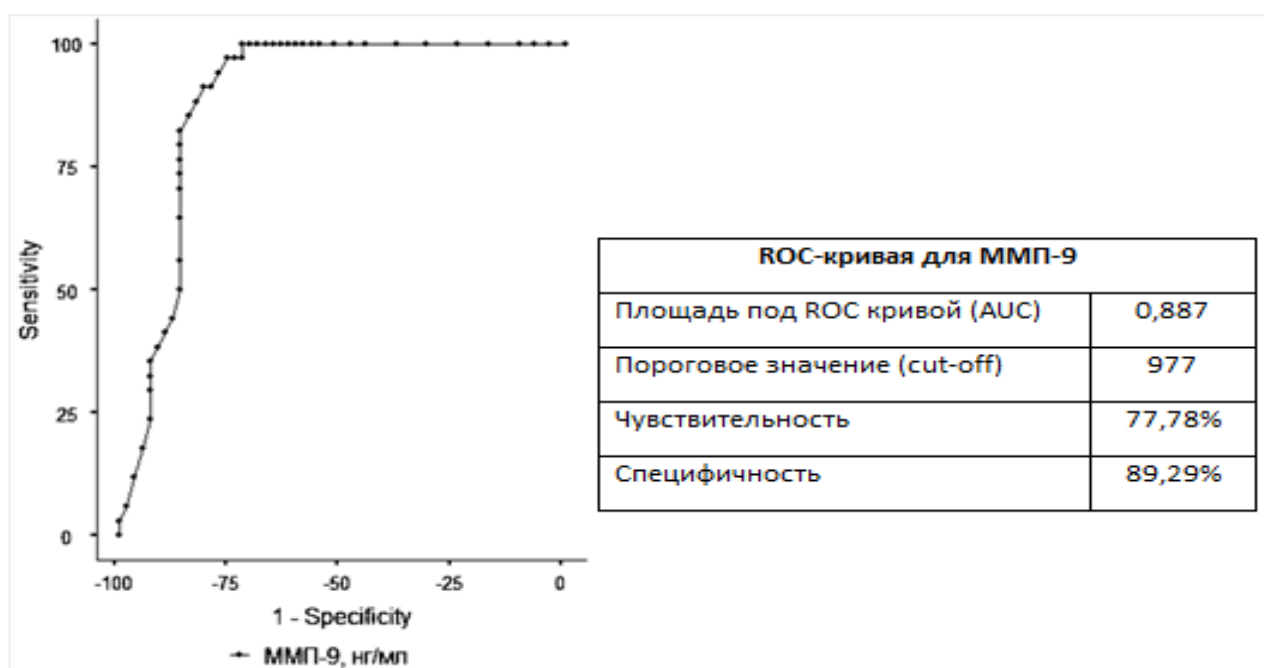


Рисунок 9 – Чувствительность и специфичность ММП-7 в прогнозировании ПЭ

По результатам проведенного нами исследования установлены *пороговые концентрации* ММП-2, ММП-7 и ММП-9 в 11-13 недель беременности для прогнозирования ПЭ.

При концентрации ММП-2 равном или превышающем 102 нг/мл высокий риск развития ПЭ прогнозировался с чувствительностью 88,24% и специфичностью 82,76%.

При концентрации ММП-7 равном или превышающем 1,5 нг/мл высокий риск развития ПЭ прогнозируется с чувствительностью 85,29% и специфичностью 82,76%.

При концентрации ММП-9 равном или ниже 977 нг/мл высокий риск развития прогнозировался с чувствительностью 77,78% и специфичностью 89,29%.

Таким образом, в настоящем исследовании была разработана тест-система прогнозирования ПЭ в сроках беременности от 11 до 13 недель. Использование данной тест-системы может способствовать своевременному началу профилактических мероприятий, направленных на профилактику развития ПЭ и ее осложнений.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективным является дальнейшая разработка и внедрение Т-системы прогнозирования преэклампсии на основе высокочувствительных биомаркеров – матриксных металлопротеиназ – для выявления женщин с высоким риском развития ПЭ, как с ранним, так и с поздним дебютом, прогнозирования степени тяжести этого заболевания и в будущем – как перспективное направление в его лечении с использованием тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ.

ВЫВОДЫ

1. Ранняя преэклампсия (ПЭ) характеризуется достоверно высокой частотой неблагоприятных материнских и перинатальных исходов по сравнению с поздней ПЭ: HELLP-синдром (20% и 9,7%), эклампсия (6,7% и 0,0%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (13,3% и 3,2%), антенатальная гибель плода (10% и 3,2%).
2. Матриксные металлопротеиназы (ММП) являются прогностическими биомаркерами течения ранней и поздней ПЭ. Концентрация ММП-2 (413 нг/мл и 257 нг/мл) и ММП-7 (4,45 и 2,72 нг/мл) в плазме у пациенток с ПЭ достоверно выше по сравнению с физиологической беременностью ($p < 0,001$).
3. Установлено, что при ранней ПЭ повышается концентрация ММП-2 по сравнению с поздней ПЭ (440 и 386 нг/мл, $p < 0,001$), а при поздней ПЭ концентрация ММП-7 достоверно выше по сравнению с ранней ПЭ (5,42 и 3,45 нг/мл, $p < 0,001$).

4. Определено пороговое значение ММП-2 – 379 нг/мл, прогнозирующее нарастание тяжести ранней ПЭ с чувствительностью 70% и специфичностью 85%. У пациенток с ранней ПЭ и концентрацией ММП-2 ≥ 379 нг/мл отмечались прогрессирующая и стойкая АГ, развитие тяжелой ПЭ, потребовавшей досрочного родоразрешения. При концентрации ММП-2 ≤ 379 нг/мл характерно ранняя ПЭ имела стабильное течение ПЭ и отсутствие тяжелых осложнений.
5. Матриксные металлопротеиназы (ММП) могут использоваться как ранние предикторы ПЭ в I триместре. У беременных в сроке 11-13 недель, у которых беременность осложнилась впоследствии ПЭ, было выявлено повышение концентраций ММП-2 (155 и 75,0 нг/мл) и ММП-7 (2,69 и 0,81 нг/мл) и снижение концентрации ММП-9 типа (749 и 1667 нг/мл) по сравнению с неосложненной беременностью. Различия были статистически значимыми ($p < 0,001$).
6. Для беременных женщин в сроке 11-13 недель установлены пороговые значения матриксных металлопротеиназ (ММП), указывающие на высокий риск развития ПЭ. При уровнях ММП-2 ≥ 102 нг/мл, ММП-7 $\geq 1,5$ нг/мл и ММП-9 ≤ 977 нг/мл прогнозируется высокий риск ПЭ с чувствительностью более 77% и специфичностью более 82%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Факторами риска ранней ПЭ являются наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы (хроническая артериальная гипертензия), мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит), нарушений системы гемостаза (генетическая тромбофилия), первая беременность. Для поздней ПЭ факторами риска являются ПЭ в анамнезе, метаболические нарушения, а также сердечно-сосудистые заболевания.
2. У пациенток с ранней преэклампсией следует определять концентрацию матриксной металлопротеиназы 2 типа в плазме для прогнозирования нарастания тяжести и возможности выбора тактики ведения.
3. При концентрации матриксной металлопротеиназы 2 типа равном или превышающем пороговое значение 379 нг/мл высокая вероятность прогрессирования тяжести ранней преэклампсии с чувствительностью 70% и

специфичностью 85%, что требует большей настороженности при наблюдении пациенток с ранней преэклампсией.

4. При концентрации матриксной металлопротеиназы 2 типа менее 379 нг/мл характерно стабильное течение ранней преэклампсии и возможно пролонгирование беременности до 34 недель.

5. Концентрации матриксных металлопротеиназ 2, 7 и 9 типов следует определять беременным в плазме в сроке 11-13 недель с целью прогнозирования развития ПЭ и своевременного начала профилактических мероприятий.

6. При пороговых значениях матриксной металлопротеиназы 2 типа ≥ 102 нг/мл, матриксной металлопротеиназы 7 типа $\geq 1,5$ нг/мл и матриксной металлопротеиназы 9 типа ≤ 977 нг/мл, беременные женщины в сроке 11-13 недель должны быть отнесены в группу высокого риска по развитию преэклампсии для тщательного наблюдения за беременностью, контроля артериального давления и протеинурии и за состоянием плода, своевременной госпитализации и родоразрешения с целью снижения материнской заболеваемости и смертности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ибрагимова, С.М. «Новые возможности дифференциального прогнозирования ранней и поздней преэклампсии», /Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Ибрагимова С.М. и др. // **Журнал Акушерство, гинекология, репродукция**. 2018. – Т.12.- №2 -С. 55-61.DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.055-061
2. Ибрагимова, С.М. «HELLP-синдром как жизнеугрожающее состояние: современные особенности течения» /Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Ибрагимова С.М. и др.// **Журнал Акушерство, гинекология, репродукция**. 2019.- Т. 13.- № 1.-С. 35-42. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.1.035-042
3. Ибрагимова, С.М. «Тромботическая микроангиопатия как проявление тяжелой преэклампсии и HELLP-синдрома» /Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Ибрагимова С.М. и др. // **Журнал Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**, 2017.-Т. 16.-№6.-С.89–92. SCOPUS DOI: 10.20953/1726-1678-2017-6-89-9

4. Ибрагимова, С.М. «Роль матриксных металлопротеиназ при ранней и поздней преэклампсии» /Ибрагимова С.М., Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н. //Журнал **Акушерство и гинекология** 2019.-№4/ Приложение стр. 28 ISSN 0300-9092 (печ. вер.), ISSN 2412-5679 (эл. вер.) **SCOPUS**
5. S. Ibragimova «Matrix Metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 Occupy a New Role in Severe Preeclampsia» /Timokhina E, Strizhakov A, Ibragimova S. at all. //Journal Pregnancy. 2020 Dec 16; 2020: 8369645 DOI: 10.1155/2020/8369645 **SCOPUS**
6. S. Ibragimova, «Risk factors for early and late severe preeclampsia», /S. Ibragimova, E. Timokhina, A. Strizhakov, V. Belousova, P. Garibova, I. Pavlova, //Journal Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health 13 (2018) S50–S150 DOI:10.1016/J.PREGHY.2018.08.343 **SCOPUS**
7. S. Ibragimova, «HELLP-syndrome – Modern features and complications», /S. Ibragimova, E. Timokhina, A. Strizhakov, Y. Samoilova, A. Kechina, //Journal Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health 13 (2018) S50–S150 DOI:10.1016/J.PREGHY.2018.08.344 **SCOPUS**
8. Ибрагимова С.М., Тимохина Е.В., Зафириди Н.В., «Сравнительная характеристика ранней и поздней преэклампсии», стр. 247, Материалы конгресса «XIII Международный конгресс по репродуктивной медицине», Москва, 2019 – с. 581, ISBN 978-5-906484-47-5
9. Ибрагимова С.М., «Новый предиктор преэклампсии», Путь в науку: IX Научно-практическая конференция с международным участием «Путь в науку»: сборник тезисов/ [под ред. А. Куклевой, И. Сычевой]; — Москва: Издательство Сеченовского Университета, 2020. — С.38