

На правах рукописи



ШЕЛЕХИН

Артемий Павлович

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
МОЛЕКУЛ КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ,
ОСЛОЖНЕННОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2023

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, профессор

Баев Олег Радомирович

Официальные оппоненты:

Зазерская Ирина Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии с клиникой Института медицинского образования.

Цахилова Светлана Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Научно-образовательного института клинической медицины имени Н.А. Семашко.

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Защита состоится «20» февраля 2024г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.022.01 на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России

<https://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/Shelekhin%20AP-disser.pdf?1961066043>

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор



Калинина Елена Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Преэклампсия (ПЭ) остаётся опасным осложнением беременности, часто приводящим к тяжелым материнским и перинатальным осложнениям (Шалина и соавт., 2020). Первоочерёдной задачей, стоящей перед исследователями ПЭ, является поиск предикторов и маркеров, способных улучшить прогнозирование и диагностику данного заболевания (Цахилова С.Г. и соавт., 2020). Также актуальным является объективная оценка тяжести преэклампсии и прогнозирование ее исхода, что имеет важное значение для выбора рациональной тактики ведения. Клинико-анамнестические факторы риска, а также ряд разработанных маркеров ПЭ обладают невысокой чувствительностью и специфичностью. В настоящее время из маркеров ПЭ наиболее распространенным является соотношение про- и антиангиогенных факторов (Зазерская И.Е. и соавт., 2023). Вместе с тем, прогностическое значение данное соотношение имеет в течение относительно короткого интервала - 7 дней (Andersen L.T. et al., 2021). Соотношение позволяет исключать ПЭ при низких значениях, однако по данным литературы этот уровень различается (колебания в пределах 21-38); уровень более 85-110 с высокой вероятностью указывает на развитие ПЭ. При этом между 38 и 85-110 остается «серая зона», а между тем большинство результатов обследования показывают значения до 85-110 (Stepan H. et al, 2022; Suresh S. et al, 2023). В связи с этим остается актуальным поиск маркеров, которые позволяют дополнить клинические данные и объективизировать условия для выбора тактики ведения беременных.

Степень разработанности темы исследования. В последние годы показано, что в патогенезе ПЭ важную роль играет течение процесса инвазии трофобласта и состояние формирующегося плацентарного барьера. Молекулы клеточной адгезии (МКА) определяют межклеточные взаимодействия и связь клеток с внеклеточным матриксом, регулируют экстравазацию иммунных клеток, участвуют в инициации и организации сигнальных сетей и, таким образом, являются активными участниками формирования и функционирования развивающегося фето-плацентарного комплекса (Sehring J. et al 2021; Lai T. et al, 2023). При

патологических процессах мембранная форма этих молекул нарушается, после чего в кровь высвобождается их растворимая форма. Таким образом, растворимые формы молекул клеточной адгезии в плазме крови являются маркерами этих процессов (Зиганшина М.М. и соавт., 2011; Biegańska-Hensoldt S. et al, 2017). Учитывая характер патофизиологических нарушений, сопровождающих ПЭ, закономерно ожидать изменения уровня содержания МКА у беременных этой группы, что может являться маркерами ее развития, служить цели диагностики, объективизировать выбор тактики. Вместе с тем, данные о содержании МКА в крови, а также плаценте беременных при ПЭ приведены только в небольшом количестве исследований, носят противоречивый характер, недостаточно связаны с клиническими данными, что ограничивает их практическое применение (Mistry H.D. et al, 2020; Liu B. et al, 2021; Qiuling J. et al, 2023). Таким образом, является актуальным продолжение исследований содержания растворимых форм МКА в плазме крови для выработки критериев диагностики, оценки степени тяжести ПЭ, а также прогнозирования неблагоприятных исходов.

Цель исследования. Оптимизировать диагностику, оценку тяжести и прогнозирование исходов при преэклампсии у беременных на основании определения в плазме крови молекул клеточной адгезии (sVCAM-1, sICAM-1, sE-селектин, sP-селектин, E-кадгерин, sE-кадгерин).

Задачи исследования:

1. Изучить особенности клинической картины и исходы беременностей, осложнённых гипертензивными расстройствами (ретроспективное исследование по данным перинатального центра).
2. Определить содержание молекул клеточной адгезии в плазме крови у женщин с неосложнённым течением беременности и женщин с преэклампсией.
3. Определить содержание E-кадгерина в плаценте у женщин с неосложнённым течением беременности и женщин с преэклампсией.
4. Изучить взаимосвязь соотношения маркеров преэклампсии PlGF (плацентарный фактор роста) / sFlt-1 (растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1) с содержанием

молекул клеточной адгезии в крови беременных с преэклампсией.

5. Разработать подходы к диагностике, оценке тяжести и прогнозированию исходов при преэклампсии на основании определения уровня молекул клеточной адгезии в плазме крови.

Научная новизна исследования. В результате комплексного клинико-лабораторного исследования изучен уровень содержания МКА (sVCAM-1, sICAM-1, sE-селектин, sP-селектин, E-кадгерин, sE-кадгерин) в плазме крови и плаценте у женщин при неосложненной беременности и ПЭ. Продемонстрирована роль молекул клеточной адгезии (sVCAM-1, sICAM-1, sE-селектин, sP-селектин, E-кадгерин, sE-кадгерин) в патогенезе ПЭ. Установлено повышение растворимой формы молекулы адгезии клеток сосудов-1 (sVCAM-1) и растворимой формы E-кадгерина (sE-кадгерина) при ПЭ. Определено значение молекул sVCAM-1 и sE-кадгерина в диагностике ранней и поздней форм ПЭ, оценке ее тяжести и прогнозировании перинатальных исходов.

Теоретическая и практическая значимость. В результате данной работы определены уровни содержания sVCAM-1 и sE-кадгерина в плазме крови беременной, которые позволяют диагностировать ПЭ, отражают ее тяжесть и коррелируют с перинатальным исходом. Разработаны прогностические модели, позволяющие на основе клинических данных (1 триместр), результатов инструментального (2 триместр - УЗИ, доплерография) и лабораторного исследования (3 триместр - уровень МКА) прогнозировать ПЭ и перинатальные исходы. На основе прогностических моделей подготовлен практический алгоритм, позволяющий выделить группу риска, в которой показано проведение уточняющего дополнительного обследования, по результатам которого формируется когорта беременных, требующих специального лабораторного обследования с определением уровня МКА в плазме крови. Данный алгоритм позволит оптимизировать своевременный выбор тактики ведения и родоразрешения беременных с ПЭ, снизить частоту осложнений и улучшить перинатальные исходы.

Положения, выносимые на защиту:

1. Наиболее высокая частота осложнений беременности, родов и неблагоприятных исходов у новорожденных характерна для ПЭ на фоне ХАГ, ранней манифестации и тяжелой формы ПЭ. Из других форм гипертензивных расстройств во время беременности выделяется ХАГ, которая характеризуется высокой частотой оперативного родоразрешения. Совершенствование тактики ведения женщин этой группы представляет резерв для снижения частоты неблагоприятных исходов беременности у женщин с гипертензивными нарушениями.
2. Прогностическая модель ПЭ на основании клинических факторов риска в I триместре беременности (первые предстоящие роды, ПЭ в анамнезе, ранний токсикоз и ОРВИ на ранних сроках) имеет низкую специфичность, но позволяет выделить группу женщин, которым рекомендовано дообследование во 2 триместре. При выявлении во 2 триместре беременности нарушения маточно-и/или фето-плацентарного кровотока, задержки роста плода, специфичность второй прогностической модели повышается до 72,6%, при чувствительности 74,2%.
3. Определение содержания sVCAM-1 в плазме крови имеет важное прогностическое и диагностическое значение. По сравнению с неосложненной беременностью уровень sVCAM-1 при ПЭ значимо выше, коррелирует с фенотипом, возрастает с увеличением ее тяжести, а также при нарушении кровотока в системе мать-плацента-плод и задержке роста плода. Уровень sVCAM-1 выше 749 пг/мл указывает на преэклампсию, выше 981 пг/мл - на высокую вероятность ее ранней формы и развития осложнений в неонатальном периоде.
4. При беременности, осложненной ПЭ повышается содержание растворимой формы Е-кадгерина в плазме крови и плаценте, что является следствием разрушения его мембранной формы и указывает на нарушение межклеточных контактов трофобласта и, следовательно, повышение проницаемости плацентарного барьера.

Личный вклад автора. Автор принимал участие в выборе темы исследования и разработке цели, задач и дизайна исследования. Автором проводился обзор современной литературы, выбор пациенток, включённых в исследование, забор биологического материала и формирование базы данных. Диссертантом была выполнена интерпретация лабораторных исследований и статистическая обработка данных. Также было предложено научное обоснование полученных результатов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 2, 3 и 4 паспорта специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Апробация результатов. Основные положения работы представлены на: XXVIом Всероссийском конгрессе «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья: от менархе до менопаузы» (Москва, 2021); XVIом Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2021); XVом Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2022); XVIIом Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2023). Работа обсуждена на заседании кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (27.06.2023 года, протокол № 6) и на апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава Российской Федерации (далее Центр) (30.10.2023, протокол №11).

Внедрение результатов исследования в практику. Разработанная на основании полученных результатов тактика диагностики преэклампсии используется в практической деятельности акушерских отделений ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 4 статьи в рецензируемых журналах из перечня ВАК РФ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена в традиционной форме. Состоит из оглавления, введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа представлена на 173 страницах машинописного текста, иллюстрирована 86 рисунками, 37 таблицами. Библиографический указатель включает 189 литературных источников, из числа которых 20 – на русском языке и 169 – на английском языке.

Благодарности. Автор выражает особую благодарность своему научному руководителю, д.м.н., профессору Баеву Олегу Радомировичу и к.б.н., заведующему лабораторией цитологии Центра, Красному Алексею Михайловичу за помощь, оказанную на всех этапах работы над диссертацией. Автор благодарен лаборатории сбора и хранения биологического материала (Биобанк) Центра за участие в хранении и предоставлении образцов для исследования.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. На базе Центра в период с 2019 по 2023 год было проведено ретроспективное и проспективное исследование, включающее 493 наблюдения. Для изучения особенностей клинической картины, а также материнских и перинатальных исходов беременностей, осложнённых гипертензивными расстройствами, было проведено ретроспективное исследование случай-контроль по данным перинатального центра. В исследование были включены 358 беременных, которых разделили на 6 групп: 1 группа – контрольная (неосложненная беременность) (60 пациенток); 2 группа – с гестационной артериальной гипертензией (61 пациенток); 3 группа – с хронической артериальной гипертензией (ХАГ, 60 пациенток); 4 группа – с умеренной преэклампсией (60 пациенток); 5 группа – с тяжелой преэклампсией (57 пациенток); 6 группа – с преэклампсией на фоне хронической артериальной гипертензии (ПЭ/ХАГ, 60 пациенток).

Для определения содержания молекул клеточной адгезии в плазме крови и ткани плаценты беременных женщин было проведено проспективное исследование случай-контроль. Для определения содержания sVCAM-1, sICAM-1, sE-селектин, sP-селектин в плазме крови беременных были обследованы 80 беременных женщин, которые были разделены на основную (50 беременных с преэклампсией) и контрольную группы (30 беременных с неосложненной беременностью). Для определения содержания sE-кадгерина в плазме крови, а также E-кадгерина и sE-кадгерина в ткани плаценты обследованы еще 55 беременных, которые также были разделены на основную группу (35 беременных женщин, у которых развилась ПЭ) и контрольную группу (20 беременных с неосложненным течением беременности). В основной группе взятие крови проводилось при поступлении пациентки в стационар с подозрением на ПЭ на разных сроках беременности (26-40 нед), а в группе контроля – в доношенном сроке беременности. Ткани плаценты забирали после родоразрешения. Биоматериал хранился в биобанке Центра.

Во всех наблюдениях проспективного исследования для изучения взаимосвязи МКА и маркеров преэклампсии sFlt-1 (растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1) / PlGF (плацентарного фактора роста) было проведено определение их уровня с последующим выполнением корреляционного анализа. Взятие крови для определения МКА и маркеров ПЭ (sFlt-1, PlGF и их соотношение) происходило одномоментно.

Критерии включения (группа контроля): возраст пациенток 18-45 лет; одноплодная беременность; информированное согласие на участие в исследовании; неосложненное течение беременности и родов.

Критерии включения (основная группа): возраст пациенток 18-45 лет; одноплодная беременность; информированное согласие на участие в исследовании; беременность, осложненная гипертензивными расстройствами (гестационная артериальная гипертензия, хроническая артериальная гипертензия, преэклампсия).

Критерии невключения (для всех групп): многоплодная беременность; аутоиммунные заболевания; тяжелые соматические заболевания (гипертоническая

болезнь III стадии с поражением органов мишеней: сердечная недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения, хроническая почечная недостаточность; ишемическая болезнь сердца: постинфарктный кардиосклероз, нарушения сердечного ритма, стабильная и нестабильная стенокардия; бронхиальная астма 3 и 4 ступеней, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхоэктатическая болезнь и др.); острая фаза и обострение хронических инфекционных заболеваний; онкологические заболевания; пороки развития у плода; отказ от участия в исследовании.

Данные, полученные в результате сбора анамнеза и обследования вносили в индивидуальную карту пациента, а затем дублировали в электронную таблицу «Microsoft Excel». Статистическая обработка проведена при помощи программ «Stattech» (Россия), «IBM SPSS Statistics 21» (США).

Результаты собственных исследований и их обсуждение. В результате ретроспективного анализа течения и исходов беременностей у женщин с гипертензивными нарушениями нами было установлено, что чаще всего к серьезным осложнениям и неблагоприятным исходам беременности приводят тяжелая ПЭ, ПЭ на фоне ХАГ, а также ранняя манифестация этих состояний. В группах тяжелой ПЭ и ПЭ на фоне ХАГ наблюдалась высокая частота досрочного родоразрешения, что отражалось на неонатальных исходах. На основе полученных данных была разработана прогностическая модель развития ПЭ на основе значимо различающихся факторов, которые могут быть определены в I триместре беременности: паритет (первые роды), наличие ПЭ в анамнезе, ранний токсикоз и ОРВИ во время беременности (**Рис. 1**).

$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$
 $z = -0,690 + 0,637X_1 + 1,832X_2 + 0,726X_3 - 0,793X_4$
 где P – вероятность преэклампсии,
 X₁ – Паритет (Первородящая),
 X₂ – ПЭ в анамнезе,
 X₃ – Ранний токсикоз,
 X₄ – ОРВИ.
 Площадь под ROC-кривой составила $0,657 \pm 0,030$
 95% ДИ: 0,599 – 0,715 (p < 0,001).
 Чувствительность 78,8%
 Специфичность 42,3%

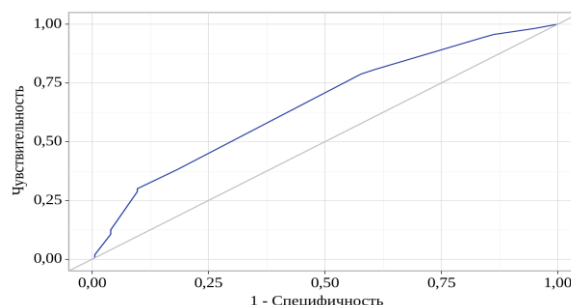


Рис. 1. Вероятность развития преэклампсии в зависимости от факторов риска, выявленных в I триместре

Несмотря на статистическую значимость, данная модель имеет низкую специфичность. В связи с этим, была разработана вторая прогностическая модель, которая, кроме вышеперечисленных факторов включала данные, получаемые при инструментальном обследовании во 2 триместре беременности (24-26 недель) (ЗРП, нарушение маточно- и фето-плацентарного кровотока) (**Рис. 2**).

$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$
 $z = -1,493 + 0,723X_1 + 1,649X_2 + 2,028X_3 + 1,215X_4 + 0,422X_5$
 где P – вероятность ПЭ,
 X₁ – Ранний токсикоз,
 X₂ – ПЭ в анамнезе,
 X₃ – нарушение МПК,
 X₄ – ЗРП,
 X₅ – Паритет (Первородящая).
 Площадь под ROC-кривой составила $0,791 \pm 0,025$
 95% ДИ: 0,743 – 0,840 (p < 0,001).
 Чувствительность 74,2%
 Специфичность 72,6%

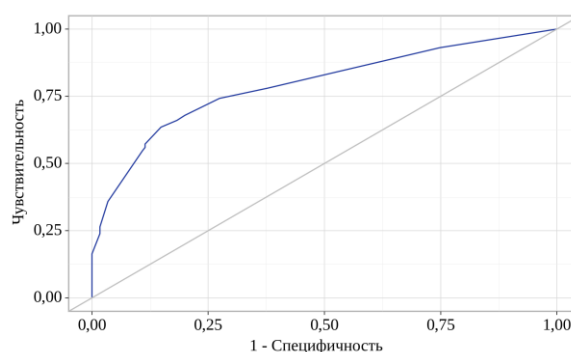


Рис. 2. Вероятность развития преэклампсии в зависимости от ЗРП, нарушения МПК и ФПК

Полученная модель показала, как достаточно высокую чувствительность, так и специфичность (74% и 73%).

Содержание молекул клеточной адгезии (sVCAM-1, sICAM-1, sE-селектин, sP-селектин) в плазме крови

Уровень содержания циркулирующих молекул межклеточной адгезии из семейства селектинов и sICAM-1, специфически экспрессирующихся на

поверхности активированных эндотелиальных клеток не отличался у женщин с неосложненной беременностью и преэклампсией (Рис. 3).

При сравнении содержания растворимой формы молекулы клеточной адгезии sVCAM-1 в плазме крови женщин с неосложненным течением беременности и при ПЭ, было выявлено значимое повышение уровня при ПЭ ($p < 0,001$). Содержание sVCAM-1 в контрольной группе составило 492,0 (393,0;

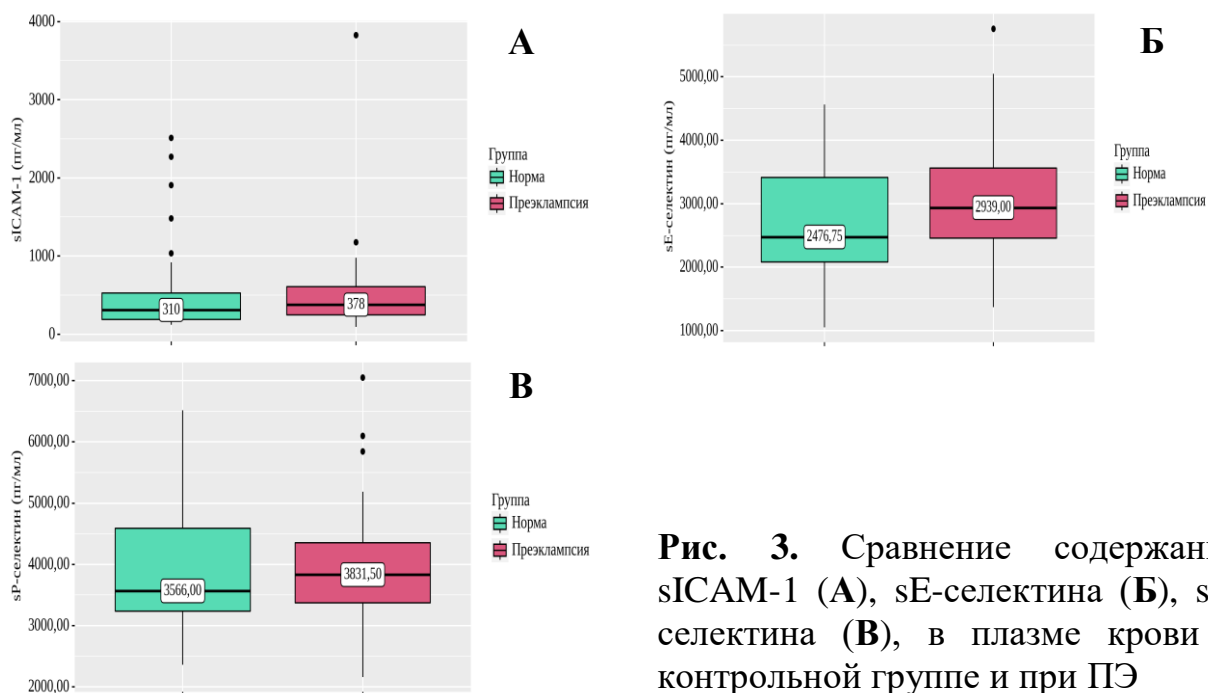


Рис. 3. Сравнение содержания sICAM-1 (А), sE-селектина (Б), sP-селектина (В), в плазме крови в контрольной группе и при ПЭ

586,125) пг/мл, у женщин с ПЭ 987,0 (772,250; 1239, 375) пг/мл ($p < 0,001$) (Рис. 4).

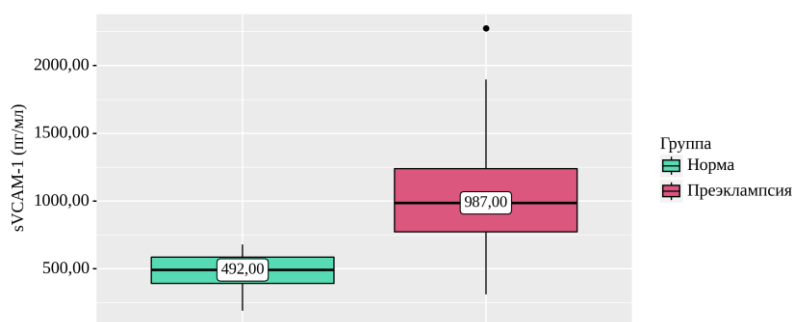


Рис. 4. Содержание sVCAM-1 в группах

На основе полученных данных с целью улучшения качества прогнозирования ПЭ была разработана комбинированная модель на основе клинических данных (отёки, нарушение МПК и ФПК) и уровня sVCAM-1 (Рис. 5).

$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$
 $z = -7,255 + 0,010X_1 + 2,817X_2 + 3,683X_3$
 где P – вероятность ПЭ,
 X_1 – sVCAM-1 (пг/мл),
 X_2 – Отеки,
 X_3 – Нарушение МПК и ФПК.
 Площадь под ROC-кривой составила $0,922 \pm 0,030$
 95% ДИ: 0,864 – 0,980 ($p < 0,001$).
 Чувствительность 80,0%
 Специфичность 100,0%

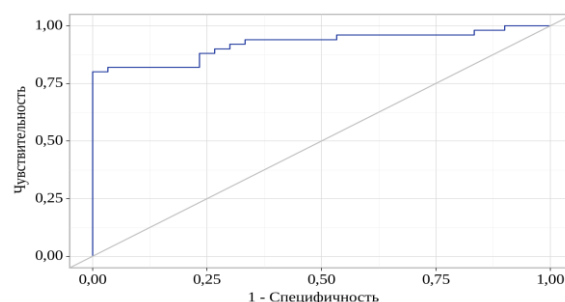


Рис. 5. ROC-кривая, характеризующая вероятность ПЭ от значения логистической функции P в комбинированной модели на основе клинических данных и уровня sVCAM

При сравнении содержания sVCAM-1 в плазме крови женщин в зависимости от тяжести ПЭ установлено, что содержание данной молекулы в группе умеренной ПЭ составило 940,0 (713,750; 1181,50) пг/мл, а при тяжелой - 1174,50 (1065,250; 1318,50) пг/мл ($p=0,014$) (**Рис. 6**).

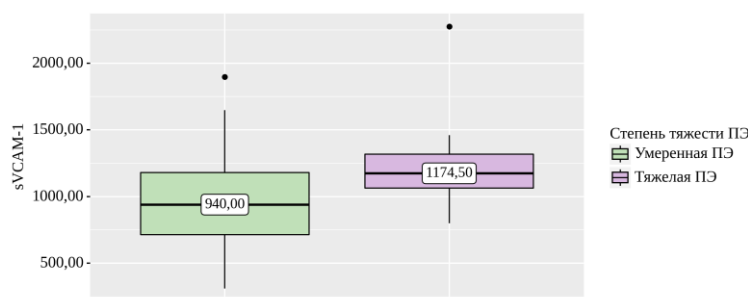


Рис. 6. Содержание sVCAM-1 при разной степени тяжести ПЭ

При определении вероятности формирования тяжелой ПЭ на основании уровня sVCAM-1 с помощью ROC-анализа была получена кривая (**Рис. 7**).

Площадь под ROC-кривой составила $0,744 \pm 0,092$
 95% ДИ: 0,562 – 0,925 ($p = 0,014$).
 Чувствительность 81,8%
 Специфичность 69,2%
 Пороговое значение -1062,000

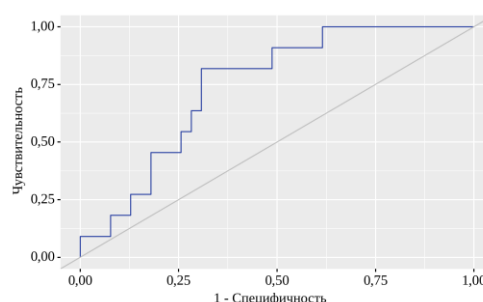


Рис. 7. ROC-кривая, характеризующая вероятность формирования тяжелой ПЭ в зависимости от уровня sVCAM-1

При сравнении в зависимости от фенотипа ПЭ обнаружено, что при ранней форме медиана содержания sVCAM-1 составляла 1151,00 (973,75; 1263,00) пг/мл, при поздней - 931,00 (713,75; 1130,00) пг/мл ($p=0,027$) (**Рис. 8**).

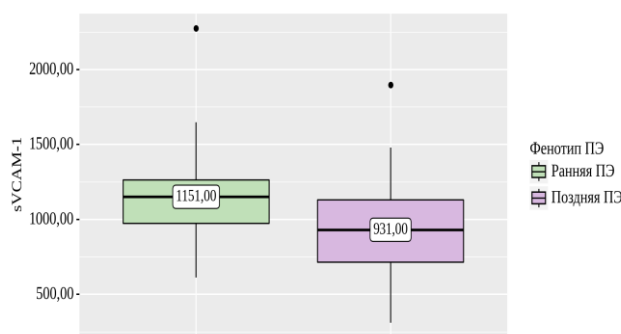


Рис. 8. Содержание sVCAM-1 в зависимости от фенотипа ПЭ (ранняя, поздняя)

Анализ уровня sVCAM-1 показал, что при наличии ЗРП медиана sVCAM-1 составила 1174,50 (993,00; 1268,00) пг/мл. У беременных без ЗРП содержание sVCAM-1 было 940,00 (678,50; 1068,00) пг/мл ($p = 0,016$) (**Рис.9**).

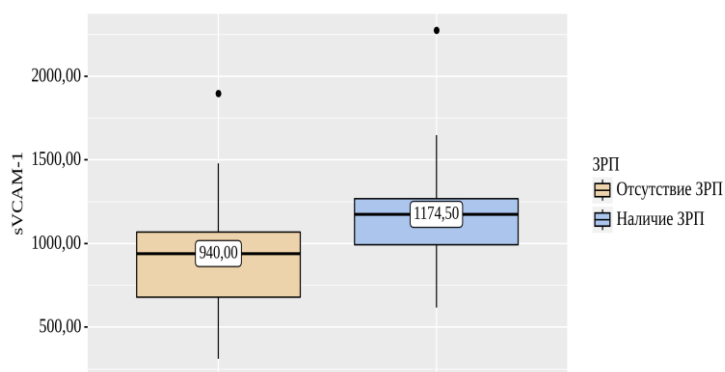


Рис. 9. Содержание sVCAM-1 при задержке роста плода

Также существенные различия выявлены при анализе содержания sVCAM-1 в зависимости от состояния МПК и ФПК ($p=0,011$). Нарушения кровотока были обнаружены у 30/50 беременных. Медиана sVCAM-1 составила 1109,50 (878,00; 1263,25) пг/мл. У 20/50 беременных с нормальными показателями кровотоков медиана sVCAM-1 была 838,50 (612,00; 993,25) пг/мл (**Рис. 10**).

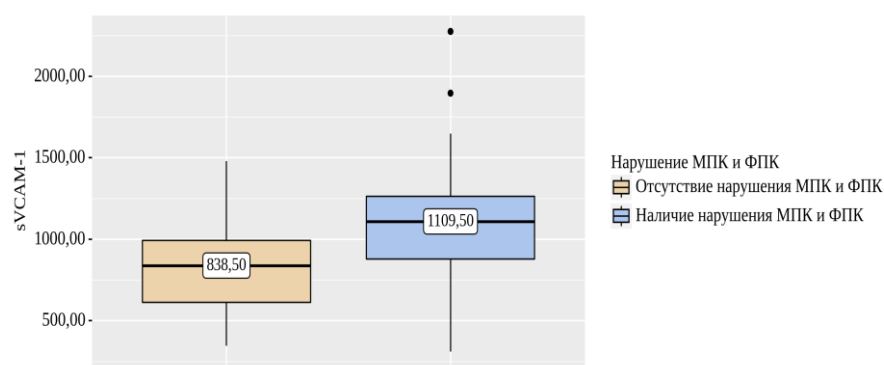


Рис. 10. Анализ sVCAM-1 в зависимости от нарушения МПК и ФПК

При анализе неонатальных осложнений было выявлено, что, хотя бы одно из осложнений неонатального периода (РДС у новорожденного, пневмония, внутрижелудочковое кровоизлияние, гипербилирубинемия, ДВС-синдром, некротический энтероколит) встретилось в 32/50 наблюдениях. Исходя из полученных данных нами был проанализирован комплексный показатель вероятности осложненного течения раннего неонатального периода (наличие одного и более осложнения в неонатальном периоде) (Табл. 1).

Таблица 1 - Анализ уровня sVCAM-1 в зависимости от комплексного показателя осложнений в неонатальном периоде

Показатель	Категории	sVCAM-1			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Комплексный показатель	Отсутствие осложнения	767	594 – 963	18	<0,001*
	Наличие осложнения	1165	948 – 1313	32	

В соответствии с представленной таблицей при анализе sVCAM-1 в зависимости от комплексного показателя, нами были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$). При оценке зависимости вероятности осложненного течения раннего неонатального периода по критерию «комплексный показатель» от sVCAM-1 с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая.

Площадь под ROC-кривой составила $0,832 \pm 0,057$
 95% ДИ: 0,721 – 0,963 ($p < 0,001$).
 Чувствительность 71,9%
 Специфичность 77,8%

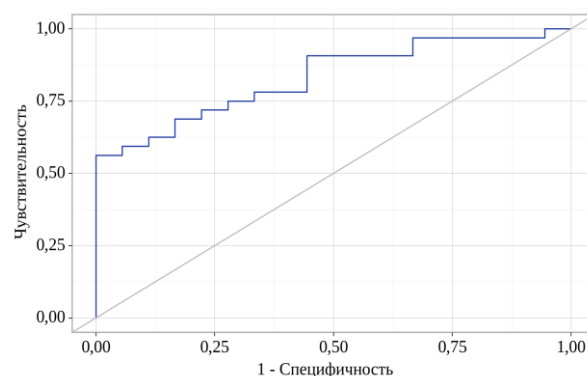


Рис. 11. ROC-кривая, характеризующая связь комплексного показателя неонатальных осложнений и содержания sVCAM-1

Содержание различных форм E-кадгерина в плазме крови и ткани плаценты

Содержание sE-кадгерина в периферической крови женщин контрольной группы составило 3,87 (2,61; 5,79), а у женщин с ПЭ 8,001 (4,99; 11,85) нг/мл ($p < 0,001$) (**Рис. 12**).

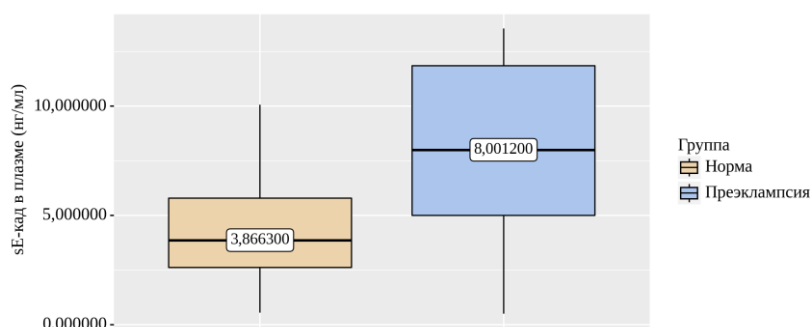


Рис. 12. Содержание sE-кадгерина в плазме крови при неосложненном течении беременности и преэклампсии

Далее мы определили содержание sE-кадгерина и E-кадгерина в тканях плацент с помощью вестерн-блота. Выявлена тенденция к снижению E-кадгерина и статистически значимое снижение sE-кадгерина в группе ПЭ по сравнению с группой контроля, соответственно, 0,98 (0,47; 1,21) отн.ед и 1 (0,7; 1,15) отн. ед.; и 1(0,7; 1,15) отн.ед. и 1,13(0,91; 1,42 отн.ед. ($p=0,037$) (**Рис. 13**).

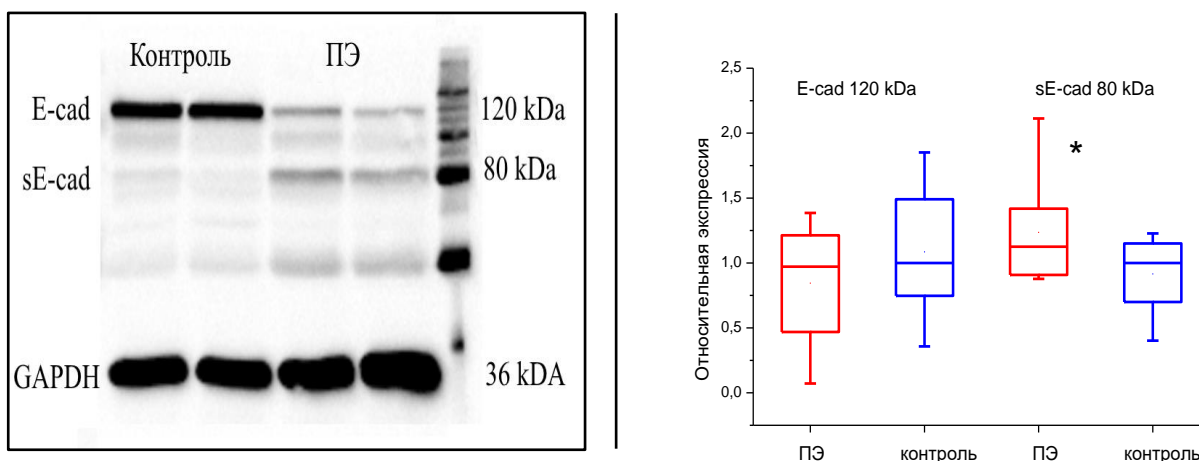


Рис. 13. Содержание мембранной формы E-кадгерина и sE-кадгерина в тканях плацент при неосложненной беременности и при преэклампсии (Вестерн-блот)

Это указывает на нарушение межклеточных контактов, которые образуются с участием E-кадгерина. Его разрушение приводит к образованию его растворимой формы sE-кадгерина, повышенный уровень которого определяется как в плаценте, так и плазме крови.

Корреляционный анализ связи молекул клеточной адгезии с плацентарным фактором роста и растворимой fms-подобной тирозинкиназой-1 при преэклампсии

Для изучения содержания про- и антиангиогенных факторов, а также их соотношения нами был проведён анализ у 135 беременных, которые были включены в проспективный анализ. Группа контроля составила 50 беременных, а группа ПЭ – 85. Умеренная ПЭ имела место в 62 наблюдениях, а тяжелая в 23. При этом ранняя манифестация ПЭ была в 34 наблюдениях, а поздняя в 51. В 2 наблюдениях ПЭ исследование sFlt-1, PlGF не было выполнено, поэтому анализ проведен по результатам 83 наблюдений.

Таблица 2 – Соотношение sFlt-1/PlGF при преэклампсии

	Категории соотношения	Абс.	%	Умеренная ПЭ	Тяжелая ПЭ
Соотношение sFlt-1/PlGF	Норма <38	6	7,2	4	2
	Серая зона 38-85	17	20,5	15	2
	Преэклампсия >85	60	72,3	41	19

По результатам полученных данных нами было выявлено, что у 6 беременных с ПЭ соотношение sFlt-1/PlGF было в пределах нормы (<38). Из них в 2 наблюдениях имела место тяжелая ПЭ. В 17 наблюдениях ПЭ соотношение sFlt-1/PlGF находилось в диапазоне 38-85 (Табл. 2). Таким образом, в 7,2% наблюдений имело место несовпадение клинических данных и результатов определения соотношения sFlt-1/PlGF, в 20,5% результаты лабораторного исследования находились в «серой» зоне. Эти данные указывают на то, что у некоторых беременных с ПЭ будет недостаточно определения соотношения sFlt-1/PlGF для диагностики данного осложнения и потребуются применение дополнительных исследований, возможно – молекул клеточной адгезии.

При изучении взаимосвязи ангиогенных маркеров преэклампсии нами обнаружено увеличение содержания sVCAM-1 параллельно с увеличением значений соотношения sFlt-1/PlGF, обусловленное повышением уровня sFlt-1.

При корреляционном анализе взаимосвязи sVCAM-1 с sFlt-1 и соотношением sFlt-1/PlGF была установлена, соответственно, выраженной и умеренной силы прямая связь (Рис. 14). Наблюдаемая зависимость sFlt-1 от sVCAM-1 описана уравнениями: $Y_{sFlt-1} = 7,871 \times X_{sVCAM-1} + 4297,937$ и $Y_{sVCAM-1} = 0,696 \times X_{PlGF/sFlt-1} + 851,85$.

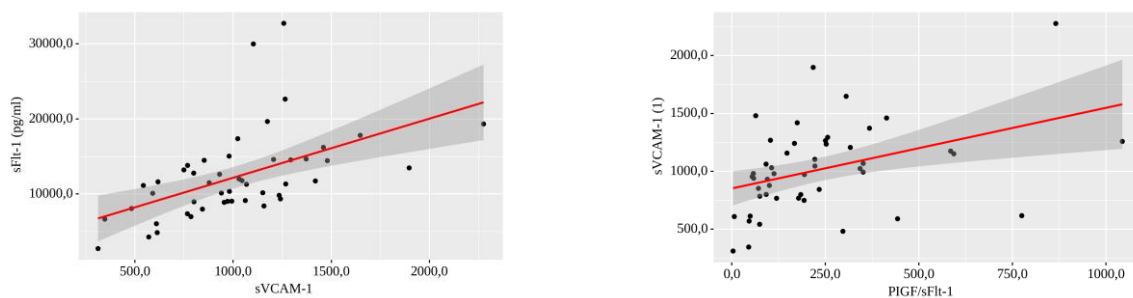


Рис. 14. Графики регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня sVCAM-1 и sFlt-1, sFlt-1/PlGF в крови

Таким образом, построенные на основании клинических и лабораторных результатов прогностические модели обладают достаточной чувствительностью и специфичностью в диагностике, прогнозировании тяжести ПЭ и неблагоприятных неонатальных исходов. Для оценки тяжести и прогнозирования неонатальных исходов при ПЭ оптимально использовать определение уровня sVCAM-1, тогда как sE-кадгерин может использоваться как диагностический маркер ПЭ. На основании полученных данных был разработан алгоритм обследования и ведения беременных группы риска ПЭ (**Приложение**).

ВЫВОДЫ

1. В каждом втором наблюдении ранней манифестации и тяжелого течения преэклампсии имеют место осложнения беременности (кровоотечения на ранних сроках 40,4%, отеки 55,4%, нарушение МПК 49,1% и ФПК 29,8%, ЗРП 28,1%, HELLP 19,3%) и неблагоприятные перинатальные исходы (49,1%). Частота оперативного родоразрешения в этой группе достигает 87,7%.
2. Второе место по частоте осложненного течения беременности (кровоотечения на ранних сроках 40,4%; отеки 46,7%; нарушение МПК 66,7% и ФПК 10,0%; ЗРП 18,3%; HELLP 4,0%) и неблагоприятных перинатальных исходов (41,7%) занимает группа преэклампсии на фоне ХАГ. Частота оперативного родоразрешения в этой группе составляет 66,7%.
3. Среди женщин с гипертензивными нарушениями во время беременности выделяется группа исходной ХАГ, для которой характерен более старший возраст (36,6), ИМТ (30,0), высокая частота преэклампсии в анамнезе (21,7%),

кровотечений на ранних сроках беременности (46,6%) и оперативного родоразрешения (75%).

4. Частота индукции родов у женщин с гипертензивными нарушениями колеблется от 7,0% (группа тяжелой ПЭ) до 40,0% (группа умеренной ПЭ) и в среднем составляет 23,2%. Индукция родов предупреждает прогрессирование осложнения и способствует снижению частоты родоразрешения путем операции кесарева сечения в группе умеренной преэклампсии до 13,1%.

5. Прогностическая модель на основе клинических данных первого триместра прогнозирует развитие преэклампсии с чувствительностью 78,8% и специфичностью 42,3%, что позволяет выделить группу женщин, которым показано дополнительное обследование во 2 триместре беременности (ультразвуковая оценка динамики роста плода и доплеровское исследование кровотока). Прогностическая модель с учетом результатов исследования во 2 триместре прогнозирует преэклампсию с чувствительностью 74,6% и специфичностью 72,6%.

6. При преэклампсии в плазме крови повышается уровень молекулы клеточной адгезии sVCAM-1 (987,0 (772,250; 1239, 375) пг/мл против 492,0 (393,0; 586,125) пг/мл при неосложненной беременности, $p < 0,001$), что позволяет диагностировать преэклампсию с чувствительностью 80,0% и специфичностью 100%, PPV=100%, NPV=75,0%. При этом комбинация уровня sVCAM-1 с клиническими данными улучшает качество модели незначимо (чувствительность 80,0% и специфичность 100%, PPV=100%, NPV=83,3%).

7. Различия в уровне sVCAM-1 позволяют дифференцировать форму, прогнозировать тяжесть преэклампсии и вероятность осложненного течения раннего неонатального периода с высокой чувствительностью и умеренной специфичностью, соответственно 73,7% и 64,5%; 81,8% и 69,2%; 71,0% и 75,5%.

8. Уровень растворимой формы sE-кадгерина в плазме крови и плаценте у женщин с преэклампсией значимо выше такового при неосложненной беременности (8,001 нг/мл (4,99; 11,85) против 3,87 нг/мл (2,61; 5,79) и 1,13 отн.ед. (0,91; 1,42) против 1 отн.ед. (0,7; 1,15), $p < 0,037$). Уровень sE-кадгерина в 3 триместре беременности

позволяет диагностировать преэклампсию с чувствительностью 74,3% и специфичностью 70,0%. Комбинация уровня sE-кадгерина и клинических факторов повышает чувствительность до 90,9%, специфичность до 90,5%.

9. Выявлена выраженная прямая зависимость между sFlt-1 и sVCAM-1 ($p < 0,001$) у беременных с преэклампсией, что указывает на тесную корреляцию антиангиогенной активности и нарушения межклеточных связей в патогенезе эндотелиальной дисфункции при данном осложнении.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью выделения группы риска по развитию преэклампсии, при обследовании женщин в 1 триместре беременности рекомендовано использовать прогностическую модель (I) с порогом отсечки 0,487, чувствительностью 78,8% и специфичностью 42,3%:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -0,690 + 0,637X_{\text{Первородящая}} + 1,832X_{\text{ПЭ в анамнезе}} + 0,726X_{\text{Ранний токсикоз}} - 0,793X_{\text{ОРВИ}}$$

где P – вероятность ПЭ, $X_{\text{Первородящая}}$ – Паритет (0 – Повторнородящая, 1 – Первородящая), $X_{\text{ПЭ в анамн.}}$ – ПЭ в анамн. (0 – Отсутствие ПЭ в анамн., 1 – Наличие ПЭ в анамн.), $X_{\text{Ранний токсикоз}}$ – Ран. токс. (0 – Отсутствие ран. токс, 1 – Наличие ран. токс.), $X_{\text{ОРВИ}}$ – ОРЗ, ОРВИ (в бер) (0 – Отсутствие ОРВИ, 1 – Наличие ОРВИ).

2. В выявленной по результатам обследования в 1 триместре группе рекомендовано проведение уточняющего дополнительного инструментального обследования во 2 триместре беременности (24-26 недель), включающее УЗИ для определения ЗРП и доплерометрическое исследование для выявления нарушений кровотока в системе мать-плацента-плод.

3. Для прогнозирования/диагностики преэклампсии во 2 триместре беременности рекомендовано использовать прогностическую модель (II) с порогом отсечки 0,414, чувствительностью 74,2% и специфичностью 72,6%:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -1,493 + 0,723X_{\text{Ранний токсикоз}} + 1,649X_{\text{ПЭ в анамнезе}} + 2,028X_{\text{Нарушение МПК}} + 1,215X_{\text{ЗРП}} + 0,422X_{\text{Первородящая}}$$

где P – вероятность ПЭ, $X_{\text{Ранний токсикоз}}$ – Ран. токс. (0 – Отсутствие ран. токс., 1 – Наличие ран. токс.), $X_{\text{ПЭ в анамнезе}}$ – ПЭ в анамн. (0 – Отсутствие ПЭ в анамн., 1 – Наличие ПЭ в анамн.), $X_{\text{Нарушение МПК}}$ – МПК (0 – Отсутствие МПК, 1 – Наличие МПК), $X_{\text{ЗРП}}$ – ЗРП (0 – Отсутствие ЗРП, 1 – Наличие ЗРП), $X_{\text{Первородящая}}$ – Паритет (0 – Повторнородящая, 1 – Первородящая).

4. В выделенной по результатам обследования во 2 триместре группе показано проведение лабораторного обследования для определения уровня содержания МКА (sVCAM-1 или sE-кадгерин).

5. При выявлении повышенного уровня sVCAM-1 и/или sE-кадгерина показано наблюдение как группы высокого риска ПЭ, включающее ведение дневника артериального давления, дополнительные исследования на протеинурию, определение соотношения альбумин/креатинин (норма до 30 мг/г), УЗИ и доплерометрию каждые 2-3 недели для контроля состояния кровотока и роста плода.

6. При манифестации таких осложнений беременности как гипертензия, протеинурия, нарушение кровотока в фето-плацентарной системе, ЗРП для диагностики преэклампсии, определения её формы и прогнозирования степени тяжести показано определение в плазме крови sVCAM-1. Уровень содержания в плазме крови sVCAM-1 выше 749,0 пг/мл указывает на развитие преэклампсии, выше 993,0 пг/мл – на её раннюю форму, выше 1062 пг/мл – тяжелую степень тяжести.

7. Для диагностики преэклампсии также может быть использовано определение sE-кадгерина, концентрация которого в плазме крови выше 5,267 нг/мл свидетельствует о ее развитии. При сочетании гипертензивных проявлений с отеками и нарушением кровотока в системе мать-плацента-плод рекомендовано использовать модель с точкой отсечки 0,645, чувствительностью 90,9% и специфичностью 90,5%:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -2,596 + 0,168X_{\text{sE-кадгерин}} + 2,874X_{\text{Отеки}} + 21,839X_{\text{Нарушение МПК и ФПК}}$$

где P – вероятность преэклампсии, $X_{sE\text{-кадгерин}}$ – sE-кадгерин (нг/мл), $X_{\text{Наличие отёков}}$ – Отёки (0 – Отсутствие отёков, 1 – Наличие отёков), $X_{\text{Наличие нарушения МПК и ФПК}}$ – Нарушение МПК и ФПК (0 – Отсутствие нарушения МПК и ФПК, 1 – Наличие нарушения МПК и ФПК).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Роль молекул клеточной адгезии в патогенезе преэклампсии / **Шелехин А.П.**, Баев О.Р., Красный А.М. // **Акушерство и гинекология.** – 2021, №6. – Стр. 22-28
2. Особенности клинической картины, течение беременности и перинатальных исходов при преэклампсии / **Шелехин А.П.**, Баев О.Р. // В сборнике: XVII Всероссийский конгресс «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья: от менархе до менопаузы» - Москва, 2021.
3. Влияние тактики ведения беременных с преэклампсией на материнские и перинатальные исходы / **Шелехин А.П.**, Гайдарова А.Р., Баев О.Р. // В сборнике: XVI Международный конгресс по репродуктивной медицине - Москва, 2021.
4. Исследование содержания E-кадгерина в плазме крови при преэклампсии / **Шелехин А.П.**, Баев О.Р., Садекова А.А., Кокоева Д.Н., Красный А.М. // В сборнике: XV Всероссийский образовательный конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» - Москва, 2022.
5. Гипертензивные расстройства при беременности / **Шелехин А.П.**, Баев О.Р., Красный А.М. // В сборнике: XV Всероссийский образовательный конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» - Москва, 2022.
6. Maternal and perinatal outcomes of pregnancies complicated by preeclampsia / Baev O.R., **Shelekhin A.P.** // European journal of obstetrics and gynecology and reproductive biology. – Volume 270. – 2022.
7. Сравнение течения и исходов беременностей, осложненных гипертензивными расстройствами / **Шелехин А.П.**, Баев О.Р., Красный А.М. // **Акушерство и гинекология.** - 2023, №1. - Стр. 41-47.

8. Роль растворимой формы молекулы клеточной адгезии VCAM в патогенезе преэклампсии / **Шелехин А.П.**, Садекова А.А., Красный А.М., Баев О.Р. // В сборнике: XVII Международный конгресс по репродуктивной медицине - Москва, 2023.
9. Особенности содержания Е-кадгерина в плазме крови и ткани плаценты при преэклампсии / **Шелехин А.П.**, Баев О.Р., Садекова А.А., Кокоева Д.Н., Красный А.М. // **Акушерство и гинекология.** - 2023, №3. - Стр. 36-40.
10. Исследование содержания молекул клеточной адгезии в плазме крови при нормальной беременности и преэклампсии / **Шелехин А.П.**, Баев О.Р., Андреев Ю.В., Садекова А.А., Красный А.М. // **Акушерство и гинекология.** – 2023, №11.

Приложение

Алгоритм обследования и ведения беременных

