

# Предикторы прогнозирования умеренной преэклампсии

Е.И. Манухина, д.м.н., проф.<sup>1</sup>, Л.В. Хрущ<sup>1,2</sup>

Адрес для переписки: Людмила Вадимовна Хрущ, dr.khrushch@yandex.ru

Для цитирования: Манухина Е.И., Хрущ Л.В. Предикторы прогнозирования умеренной преэклампсии. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (35): 6–8.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-35-6-8

*Преэклампсия (ПЭ) является грозным осложнением беременности, лидирующим в структуре материнской и перинатальной смертности в мире. С учетом отсутствия эффективных методов лечения ПЭ и эклампсии и ограниченной доступности скрининговых программ необходимы дальнейшее изучение потенциальных биомаркеров и разработка новых методов прогнозирования для своевременного проведения профилактических мероприятий.*

*Цель* – улучшить возможности предикции ПЭ с помощью оценки уровней биомаркеров, данных анамнеза и клинических показателей для усовершенствования тактики ведения беременных из группы высокого риска по развитию ПЭ.

*Материал и методы.* Определены уровни ADAM-12 (методом иммуноферментного анализа), а также показатели стандартного биохимического скрининга первого триместра 180 беременных. В основную группу вошли 19 пациенток с умеренной ПЭ. В контрольную группу случайным образом были включены 38 женщин без ПЭ. Результаты исследования обрабатывались в программе StatTech 4.5.0.

*Результаты.* При умеренной ПЭ на сроке 11–13 недель определяется более высокий уровень ADAM-12. Уровни PAPP-A в основной и контрольной группах также имели статистически значимые отличия. Установлены важные анамнестические факторы риска, такие как ПЭ в анамнезе, наличие предшествующих гипертензивных расстройств и ожирение ( $p = 0,038$ ,  $p = 0,021$ ,  $p < 0,001$  соответственно). Риски ПЭ выше у беременных старше 28 лет с индексом массы тела более  $23,8 \text{ кг/м}^2$  и уровнем среднего артериального давления более 86 мм рт. ст.

*Заключение.* Предложенная модель с определением уровней ADAM-12, данных антенатального скрининга (уровень PAPP-A) и факторов риска может использоваться в клинической практике для прогнозирования и своевременного проведения профилактических и лечебных мероприятий.

**Ключевые слова:** преэклампсия, беременность, биомаркеры, предикция преэклампсии, ADAM-12

## Введение

Преэклампсия (ПЭ) – грозное осложнение гестации, которое ежегодно лидирует в структуре материнской и перинатальной смертности в мире, осложняя 5–7% беременностей [1, 2]. Преэклампсия и эклампсия входят в группу гипертензивной патологии вместе с гестационной артериальной гипертензией, гипертонической болезнью и хронической артериальной гипертензией. Развиваясь после 20-й недели беременности, ПЭ диагностируется по следующим критериям: гипертензия, протеинурия или полиорганная недостаточность [3].

Несмотря на некоторую положительную динамику в отношении снижения заболеваемости и смертности от ПЭ в развитых странах, общая статистика по-прежнему требует тщательного анализа и поиска потенциальных точек предикции. Особого внимания заслуживают ассоциированные с ПЭ осложнения: HELLP-синдром, преждевременные роды, замедление роста плода [4].

Преэклампсия относится к мультифакторной патологии со сложным этиопатогенезом. Значение имеют не только иммунные и генетические нарушения, но и экологические факторы. Формируемые под воздействием этих механиз-

мов, системный эндотелиоз и гипоперфузия в фетоплацентарном комплексе сопровождаются изменениями экспрессии ангиогенных и антиангиогенных факторов [5]. Наиболее изученными и применяемыми маркерами ПЭ являются проангиогенный фактор PlGF (плацентарный фактор роста) и соотношение антиангиогенного фактора sFlt-1 (fms-подобной тирозинкиназы-1) с PlGF. Эти показатели включены в международные программы скрининга ПЭ, в том числе в Российской Федерации, однако их применение остается достаточно ограниченным [6]. Необходимы дальнейшие поиск и изучение потенциальных патогенетических предикторов ПЭ, что позволит улучшить прогнозирование и материнские и перинатальные исходы.

## Материал и методы

Исследование проводилось с 2019 по 2022 г. на базе женской консультации при Павлово-Посадской больнице. В него были включены 180 беременных, у которых на сроке 11–13 недель определялись уровни ADAM-12 (дезинтегрин и металлопротеиназы 12) в дополнение к стандартному биохимическому скринингу.



В ходе проспективного наблюдения на основании диагностирования ПЭ были сформированы две группы. Основную группу составили 19 пациенток с умеренной ПЭ, контрольную – 38 пациенток без ПЭ, отобранные случайным методом.

Диагноз ПЭ устанавливали на основании следующих критериев: уровни систолического и диастолического артериального давления (АД)  $\geq 140/90$  мм рт. ст. независимо от предшествующих показателей АД, протеинурия  $\geq 3$  мг за 24 часа или в двух порциях мочи, полученных с шестичасовым промежутком [7]. Среди пациенток основной группы случаев поздней ПЭ не зафиксировано, поэтому модель прогнозирования, использованная в данном исследовании, справедлива только для выявления группы риска беременных с поздней ПЭ.

Критерии включения беременных в основную группу:

- возраст старше 18 лет;
- развивающаяся одноплодная беременность без рисков хромосомных аномалий по данным первого скрининга и/или неинвазивного пренатального скрининга;
- наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- пороки развития и хромосомные аномалии, диагностированные после 14 недель;
- многоплодная беременность;
- сопутствующая негинекологическая патология, угрожающая жизни матери;
- невозможность подписания добровольного информированного согласия или его отзыва.

Исследование включало два этапа. На первом этапе анализировали уровни бета-хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и PAPP-A на сроке 11–13 недель, а также уровень ADAM-12 методом иммуноферментного анализа. На втором этапе проводилось проспективное наблюдение. Алгоритм обследования беременных соответствовал действующему на тот момент приказу Минздрава России от 1 ноября 2012 г. № 572Н «Порядок оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология“ (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

Оценивали данные анамнеза, объективного обследования, клинико-лабораторные показатели и результаты инструментального обследования.

На основании полученных данных анализировали общее состояние, течение беременности, устанавливали факт наличия ПЭ и степень ее тяжести.

Полученные данные анализировали с использованием программы StatTech v. 4.5.0. Количественные показатели оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. При сравнительных расчетах использовали t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна – Уитни. Для наиболее значимых показателей выполняли ROC-анализ с построением ROC-кривой. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Данное исследование одобрено межвузовским комитетом по этике (протокол от 13 июня 2019 г. № 06-19) и выполнено с соблюдением этических норм. Каждая беременная подписала добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

## Результаты и обсуждение

При сопоставлении возраста, индекса массы тела (ИМТ) и среднего уровня АД в зависимости от факта последующего развития ПЭ установлены статистически зна-

чимые различия ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  соответственно для каждого из перечисленных показателей). Средний возраст пациенток основной группы составил  $29,32 \pm 3,54$  года, контрольной –  $25,16 \pm 2,65$  года. Проводилась оценка веса с расчетом ИМТ при первичном осмотре. ИМТ в основной группе превышал таковой у пациенток с физиологическим течением беременности –  $29,6$  [25,1–32,2] и  $21,4$  [20,5–22,4]  $\text{кг}/\text{м}^2$  соответственно. Средний уровень АД в основной группе значимо превышал таковой в контрольной группе –  $93$  [88–98] и  $83$  [82–85] мм рт. ст.

Мы провели ROC-анализ для показателя возраста наблюдаемых и получили точку отсечения, равную 28 годам, с чувствительностью 73,7% и специфичностью 81,6%.

Получено пороговое значение 23,8 по показателю ИМТ при построении ROC-кривой с чувствительностью 100% и специфичностью 94,7%.

Кроме того, был проведен ROC-анализ вероятности развития ПЭ в зависимости от среднего уровня АД. Определено среднее значение АД –  $86$  мм рт. ст. При его превышении ПЭ прогнозируется с чувствительностью 84,2% и специфичностью 76,3%.

Оценивали значимость анамнестических факторов при прогнозировании ПЭ. Согласно полученным данным, при сопоставлении ПЭ в анамнезе, наличия предшествующих гипертензивных расстройств, ожирения в зависимости от группы выявлены существенные различия ( $p = 0,038$ ,  $p = 0,021$ ,  $p < 0,001$  соответственно). При анализе паритета, абортов в анамнезе, наличия антифосфолипидного синдрома, системной красной волчанки, заболеваний почек, фактора курения, беременности после применения вспомогательных репродуктивных технологий, эндометрита в анамнезе, инфекции мочевыводящих путей, невынашивания в анамнезе, самопроизвольного выкидыша в анамнезе в зависимости от группы достоверных различий не получено ( $p = 1,000$ ,  $p = 1,000$ ,  $p = 0,333$ ,  $p = 0,333$ ,  $p = 0,107$ ,  $p = 1,000$ ,  $p = 1,000$ ,  $p = 0,103$ ,  $p = 0,275$ ,  $p = 1,000$ ,  $p = 0,675$  соответственно).

Анализ данных продемонстрировал эффективность изучения уровней дезинтегрин, металлопротеиназы 12 и PAPP-A на сроке 11,6–13,6 недели. Получены доказательства наличия статистически значимых отличий в основной и контрольной группах. При этом у пациенток с ПЭ концентрация ADAM-12 оказалась значимо выше. При сопоставлении уровней PAPP-A и ADAM-12 в отношении последующего развития ПЭ получены достоверные различия ( $p = 0,003$ ,  $p < 0,001$  соответственно). Однако прогнозирование по уровню ХГЧ не дает таких надежных результатов ( $p = 0,339$ ).

Для оценки возможности предикции ПЭ по уровню ADAM-12 мы провели ROC-анализ и определили точку отсечения, равную  $1,600$  нг/мл. При уровне дезинтегрин и металлопротеиназы 12 выше  $1,600$  нг/мл существует вероятность развития данного осложнения гестации с чувствительностью 84,2% и специфичностью 100%.

## Заключение

У беременных старше 28 лет со средним уровнем АД  $> 86$  мм рт. ст. и ИМТ  $> 23,8$   $\text{кг}/\text{м}^2$  с гипертензивными расстройствами и ПЭ в анамнезе рекомендуется наряду

с PAPP-A оценивать уровень ADAM-12 для прогнозирования поздней умеренной ПЭ. Данная модель расширяет возможности раннего выявления группы риска для своевременного проведения профилактических мероприятий. В настоящее время для этих целей рекомендуется применение ацетилсалициловой кислоты в дозе 0,15 г/сут с 12-й до 36-й недели гестации [8]. При своевременном назначении препарата снижается частота ранней и тяжелой ПЭ, а также задержки развития плода [9]. Отсутствие эффективных методов лечения ПЭ подчеркивает важность проведения профилактических мероприятий в группе риска [10].

Следует отметить, что для предикции ранней и тяжелой ПЭ, а также при многоплодной беременности используется иной подход, чем при поздней и умеренной ПЭ и одноплодной беременности.

Главное ограничение нашего исследования – небольшое количество пациенток. Использование предложенного комбинированного метода можно рекомендовать для прогнозирования поздней умеренной ПЭ и проведения профилактических мероприятий после дополнительного изучения эффективности на большей выборке с целью улучшения материнских и перинатальных исходов.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Feng W., Luo Y. Preeclampsia and its prediction: traditional versus contemporary predictive methods. *Fetal Neonatal. Med.* 2024; 37 (1): 2388171.
2. Senousy M.A., Shaker O.G., Elmaasrawy A.H., et al. Serum lncRNAs TUG1, H19, and NEAT1 and their target miR-29b/SLC3A1 axis as possible biomarkers of preeclampsia: Potential clinical insights. *Noncoding RNA Res.* 2024; 9 (4): 995–1008.
3. Tomkiewicz J., Darmochwał-Kolarz D.A. Biomarkers for early prediction and management of preeclampsia: a comprehensive review. *Med. Sci. Monit.* 2024; 30: 944104.
4. Siepen C., Brennecke S. Does a sFlt-1/PIGF ratio result > 655 before 34 weeks' gestation necessitate preterm delivery within 2 days? A retrospective observational study. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2024; 3 (1): 2371047.
5. Chen J., Xu X., Xu X., et al. Prediction of preeclampsia using maternal circulating mRNAs in early pregnancy. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2024; 310 (1): 327–335.
6. Zitouni H., Chayeb V., Ben A., et al. Preeclampsia is associated with reduced renin, aldosterone, and PIGF levels, and increased sFlt-1/PIGF ratio, and specific angiotensin-converting enzyme Ins-Del gene variants. *Reprod. Immunol.* 2023; 157: 103924.
7. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации, 2021 // [cr.minzdrav.gov.ru/recomend/637\\_1](http://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/637_1).
8. Mao J.Y., Luo S., Wang L., et al. Impact of low-dose aspirin exposure on obstetrical outcomes: a meta-analysis. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2024; 37 (1): 2345294.
9. Gu W., Lin J., Hou Y.Y., Lin N. Effects of low-dose aspirin on the prevention of preeclampsia and pregnancy outcomes: a randomized controlled trial from Shanghai, China. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2024; 5 (302): 95.
10. D'Antonio F., Khalil A., Rizzo G., et al. Aspirin for prevention of preeclampsia and adverse perinatal outcome in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* 2023; 5 (2): 100803.

## Predictors of Mild Preeclampsia

Ye.I. Manukhina, PhD, Prof.<sup>1</sup>, L.V. Khrushch<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Russian University of Medicine

<sup>2</sup> Pavlovo-Posad Hospital

Contact person: Lyudmila V. Khrushch, [dr.khrushch@yandex.ru](mailto:dr.khrushch@yandex.ru)

*Preeclampsia is a formidable complication of pregnancy, leading in maternal and perinatal mortality in the world. Given the lack of effective treatments for preeclampsia and eclampsia and the limited availability of screening programs, it is necessary to further study possible biomarkers and develop new forecasting methods for timely preventive measures.*

**The aim** is to improve the possibilities of predicting preeclampsia by evaluating biomarker levels, medical history and clinical indicators to improve the management of pregnant women at high risk for the development of preeclampsia.

**Material and methods.** The results of determining the levels of ADAM-12 (by ELISA), as well as indicators of standard biochemical screening of the first trimester of 180 pregnant women are presented. The main group included 19 patients with moderate preeclampsia. 38 women without preeclampsia were randomly included in the control group. The results of the study were processed in the StatTech 4.5.0 program.

**Results.** Data have been obtained indicating that with moderate preeclampsia at 11-13 weeks, a higher level of ADAM-12 is determined. It was shown that PAPP-A levels in the main and control groups also had statistically significant differences. Important anamnestic risk factors such as a history of preeclampsia, the presence of previous hypertensive disorders and obesity were identified ( $p = 0.038$ ,  $p = 0.021$ ,  $p < 0.001$ , respectively). It has been shown that the risks of preeclampsia are higher in pregnant women over 28 years of age with a BMI above 23.8 and with an average blood pressure level of more than 86 mmHg.

**Conclusion.** The results of identifying the risk of preeclampsia based on the proposed model with the determination of ADAM-12 levels, antenatal screening data (PAPP-A level) and risk factors can be used in clinical practice to predict and timely carry out preventive and curative measures.

**Keywords:** preeclampsia, pregnancy, biomarkers, preeclampsia prediction, ADAM-12