

На правах рукописи



Скоробогатова Оксана Витальевна

**Клиническое значение ММП-9 в прогнозировании
экстремально ранних и ранних преждевременных родов**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2026

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, доцент

Белоусова Вера Сергеевна

Официальные оппоненты:

Кан Наталья Енкыновна - доктор медицинских наук, профессор, 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

Артымук Наталья Владимировна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Защита диссертации состоится «15» июня 2026 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.28 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Федерации Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « » _____ 2026 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета ДСУ 208.001.28

доктор медицинских наук., профессор

Семиков Василий Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Преждевременные роды остаются одной из наиболее значимых проблем в современном акушерстве и являются основной причиной неонатальной заболеваемости и смертности. Особую медико-социальную значимость представляют экстремально ранние и очень ранние преждевременные роды, которые ассоциированы с наибольшим количеством неблагоприятных перинатальных исходов. Во всем мире ежегодно преждевременными родами заканчивается от 5 до 18% всех беременностей. Данный показатель зависит от уровня социально-экономического развития и доступности современной медицинской помощи в стране [Я. А. Парфенова, Н.В. Артымук, Т. Ю. Марочко и др.]. Проблема преждевременных родов, прежде всего, ассоциирована с высокими показателями перинатальной заболеваемости и смертности. По данным литературы перинатальная смертность недоношенных детей находится в прямой зависимости от гестационного возраста. Наиболее значимые показатели перинатальной смертности регистрируются при экстремально ранних ПР (22-27⁶ недель). В увеличение гестационного срока отмечается снижение перинатальной смертности (ПС) [M. Norman, D. Nilsson, J. Trygg. et al].

Так, среди недоношенных детей, рожденных на сроке 22-27⁶ недели, ПС достигает 48,6%, снижаясь к срокам 28-31⁶ недели более чем в 20 раз до 2,4% [M. Norman, D. Nilsson, J. Trygg. et al]. По данным C.V. Ananth (2018) перинатальная смертность недоношенных детей, рожденных в США в период 2007-2015 гг. на сроках 22-27 недель существенно не менялась и составила около 5,6%. С увеличением гестационного срока до 28-31 недель отмечено 4-х кратное снижение перинатальной смертности до 1,2%. И данная тенденция снижения перинатальной смертности сохранялась и далее с увеличением срока гестации [C.V. Ananth, R.L. Goldenberg, A.M. Friedman, A.M. Vintzileos].

Преждевременные роды представляют собой не только проблему высокой перинатальной смертности, но и перинатальной заболеваемости. Примерно у 40 % недоношенных новорожденных развивается бронхолегочная дисплазия, у 25 % происходят внутрижелудочковые кровоизлияния различной степени тяжести [B. Piccolo, M. Marchignoli, F. Pisani]. Отдалённые последствия ПР также являются серьезной медицинской проблемой для детей и их семей: когнитивные нарушения, задержка психомоторного развития, потеря слуха и зрения имеют более 50% недоношенных детей. Нарушения развития нервной системы это не только детский церебральный паралич (ДЦП), проблемы со слухом и речью, но и проблемы с поведением, мелкой моторикой и концентрацией внимания, которые впоследствии усложняют процесс социализации и обучения. Таким детям сложнее писать, усваивать материал, общаться со

сверстниками, что приводит к необходимости индивидуального обучения. [О. В. Скоробогатова, В. С. Белоусова, И. В. Игнатко [и др.], S.W. Kim, L. Andronis, A.V. Seppanen [et al], V. Pierrat, L. Marchand-Martin, S. Marret [et al.]. С увеличением гестационного возраста частота перинатальных осложнений уменьшается, поэтому вопросы своевременной диагностики ПР, профилактики и пролонгирования беременности при угрожающих ПР является крайне актуальными [Р. У. Ancel, F. Goffinet, P. Kuhn [et al.]. Как преждевременные, так и своевременные роды объединяет единый патофизиологический механизм – «созревание» шейки матки, которое является сложной специфической воспалительной реакцией и сопровождается повышением уровня провоспалительных цитокинов [Habelrih T, Augustin TL, Mauffette-Whyte F. et al.; Parizek A, Koucky M, Duskoва M. [et al.]. Цитокины активируют клетки, которые секретируют матриксные металлопротеиназы. Одной из них является матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9), концентрация которой повышается в шейке матки, околоплодных водах и амниотических оболочках во время родов. Размягчение, укорочение и раскрытие шейки матки происходит за счет распада коллагеновых волокон, который происходит из-за деградации внеклеточного матрикса под воздействием матриксных металлопротеиназ [J.M. Gonzalez, C.W. Franzke, F. Yang et al.]. Поскольку в настоящее время крайне важной и актуальной проблемой медицины является поиск маркеров для раннего прогнозирования патологических процессов, одним из таких маркеров преждевременного прерывания беременности может стать ММП-9. Определение ее концентрации в цервикагинальной жидкости и плазме крови матери поможет своевременно диагностировать угрожающие преждевременные роды, начать их профилактику и снизить частоту экстремально ранних и очень ранних преждевременных родов, что в конечном итоге приведет к снижению перинатальной заболеваемости и смертности и улучшению отдалённых исходов преждевременных родов. Только совместными усилиями врачей и ученых можно добиться значительного снижения частоты преждевременных родов. Для решения этой проблемы необходимы комплексные меры, включающие улучшение качества дородового наблюдения, повышение уровня информирования будущих матерей о факторах риска, а также развитие современных методов раннего и простого в применении прогнозирования и диагностики [В. Л. Тютюнник, А. М. Красный, Н. Е. Кан и др.].

Разработка новых, универсальных методов раннего прогнозирования преждевременных родов особенно актуальна для медицинских учреждений, удаленных от современных перинатальных центров.

Степень разработанности темы исследования

Существующие на сегодняшний день методы прогнозирования преждевременных родов включают в себя ограниченное количество маркеров, которые не всегда точно могут определить

начало преждевременных родов. В настоящее время для прогнозирования ПР согласно клиническим рекомендациям РФ применяют измерение длины шейки матки (ультразвуковая цервикометрия), а также определение биомаркеров ПР в цервикагинальной жидкости. К таким биомаркерам относятся фосфорилированный инсулиноподобный фактор роста- связывающего белка-1 (ПСИФР-1), плацентарный альфа-микроглобулин-1 (ПАМГ-1) и ИЛ-6 [Клинические рекомендации. Здоровый новорожденный, рожденный в условиях стационара]. Поэтому поиск новых маркеров для раннего прогнозирования экстремально ранних и очень ранних преждевременных родов остается актуальной задачей. Такие маркеры позволят снизить частоту ПР, а вслед за этим и перинатальную заболеваемость и смертность. Поскольку процесс укорочения шейки матки происходит за счет деградации внеклеточного матрикса, в котором участвуют ММП-9, изучение ее в качестве маркера преждевременных родов является актуальным [J.A. Davis, D. Baker, T. Peresleni [et al.]. Раннюю диагностику путем определения маркеров ПР целесообразно проводить с минимальными рисками для матери и плода, поэтому определение его в цервикагинальной жидкости и плазме крови является малоинвазивной процедурой [Песегова, С.В. 2023]. Взятие образцов плазмы крови и цервикагинальной жидкости является рутинной манипуляцией в медицинской практике родильных домов. В немногочисленных исследованиях проводилось определение ММП-9 в околоплодных водах и плазме крови в качестве предиктора преждевременных родов и полученные данные оказались противоречивыми. Таким образом, изучение концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости и плазме крови у беременных с угрожающими экстремально ранними и очень ранними преждевременными родами, а также ее динамика на фоне токолитической терапии, может помочь в понимании патогенеза ПР и быть рассмотрена в качестве маркера для прогнозирования ПР.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: определить значение концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости и плазме крови беременных с угрожающими экстремально ранними и очень ранними преждевременными родами с целью повышения эффективности раннего прогнозирования и диагностики, а также оценить динамику концентрации ММП-9 после проведения токолитической терапии.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи исследования:

1. Провести проспективное исследование клинико-анамнестических особенностей течения беременности, родов и перинатальных исходов у женщин с симптомами угрожающих экстремально ранних и очень ранних преждевременных родов

2. Сравнить значение концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости и плазме крови у беременных с симптомами угрожающих экстремально ранних и очень ранних ПР и при физиологическом течении беременности
3. Выявить взаимосвязь между укорочением шейки матки и концентрацией ММП-9 в цервикагинальной жидкости и плазме крови
4. Определить значение ММП-9 как возможного маркера для прогнозирования и ранней диагностики экстремально ранних и очень ранних преждевременных родов
5. Оценить влияние токолитической терапии гексопреналином и индометацином на изменение концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости и плазме крови.

Научная новизна

Впервые ММП-9 изучена в качестве потенциального маркера для прогнозирования экстремально ранних и очень ранних преждевременных родов в цервикагинальной жидкости и плазме крови матери. В данном исследовании показано, что концентрация ММП-9 в плазме крови не может являться маркером ПР, поскольку ее концентрация имеет постоянный уровень.

Напротив, концентрация ММП-9 в цервикагинальной жидкости достоверно повышается у беременных с угрожающими преждевременными родами по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью. Впервые выявлена прямая взаимосвязь между динамикой укорочения шейки матки и увеличением концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости у беременных с угрожающими преждевременными родами.

Проведена оценка динамики данного маркера на фоне токолитической терапии: выявлено статистически значимое снижение концентрации ММП-9 у беременных с угрожающими преждевременными родами на фоне проводимой токолитической терапии как гексопреналином, так и индометацином до уровня значений концентрации ММП-9 у женщин с физиологически протекающей беременностью.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе нашего исследования было установлено, что ММП-9 принимает непосредственно участие в процессе ремоделирования шейки матки при преждевременных родах. Обнаружено, что концентрация ММП-9 в цервикагинальной жидкости у беременных с экстремально ранними и очень ранними ПР многократно выше, чем у женщин с физиологическим течением беременности. Определено, что еще при сохранении шейки матки длиной более 25 мм, уже происходит повышение концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости. В последующем по мере прогрессирования укорочения шейки матки выявлено постепенное увеличение концентрации ММП-9. Полученные данные имеют важное практическое значение: определение

ММП-9 в цервикагинальной жидкости может быть использовано в качестве маркера угрожающих преждевременных родов. При этом нами выявлено, что концентрация ММП-9 в плазме имеет одинаковый уровень у пациенток с клиникой ПР и при физиологическом течении беременности, и поэтому определение ММП-9 в плазме крови, к сожалению, не может быть маркером ПР.

После проведения токолитической терапии, как гексопреналином, так и индометацином, отмечено одинаковое снижение концентрации ММП-9 до уровня значений при физиологическом течении беременности, что позволяет говорить о том, что оба препарата оказывают одинаковое воздействие на снижение ММП-9 в шейке матки. Полученные данные позволили получить более точное представление о патогенетических механизмах ПР, в частности о процессе ремоделирования шейки матки, что дало нам возможность понять клиническую симптоматику, течение и прогноз заболевания, а также оценить эффективность различных токолитических препаратов. Результаты нашего исследования могут иметь важную практическую значимость: создание как однокомпонентных тестов с участием только ММП-9, так и комбинированной тест-системы для более точного прогнозирования экстремально ранних и очень ранних ПР.

Методология и методы исследования

Обследование всех беременных производилось в соответствии с приказом министерства здравоохранения РФ 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (от 20.10.2020). Объектом исследования являлись беременные женщины с признаками угрожающих экстремально ранних и очень ранних преждевременных родов (сроки гестации 24-31⁶ недель). Полученные результаты значений концентрации и данные обследования пациенток были предметом исследования. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения компании «Microsoft» пакета Microsoft Office Excel 2016 и статистической программы StatTech v. 4.1.2 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Все методы статистического анализа были выбраны в соответствии с типом анализируемых данных. Проведение исследования было одобрено Комитетом по этике ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (выписка из протокола ЛЭК от 03.11.2022 г. № 22-22).

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в выборе направления исследования, также определял его дизайн и разрабатывал цели и задачи. Автором был проведен самостоятельный обзор отечественной и зарубежной литературы по исследуемой теме, а также самостоятельный сбор анамнеза у пациенток, забор и хранение биологического материала до проведения

исследования. Самостоятельно проведен анализ и интерпретация полученных результатов. Лично автором проведена статистическая обработка полученных данных.

Положения, выносимые на защиту

1. При сравнении концентрации ММП-9 в плазме крови у беременных с угрожающими преждевременными родами и при физиологическом течении беременности их значения оказались статистически не значимы, поэтому определение ММП-9 в плазме крови не может быть рассмотрена в качестве маркера ПР

2. Определение концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости у беременных с угрожающими экстремально ранним и очень ранними преждевременными родами достоверно выше, чем при физиологическом течении беременности

3. Существует прямая корреляционная связь между укорочением шейки матки и увеличением концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости: чем короче шейка матки, тем выше концентрация ММП-9

4. Значение концентрации ММП-9 после проведения токолитической терапии гексопреналином или индометацином достоверно снижается до показателей концентрации у женщин с физиологическим течением беременности.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности – 3.1.4. Акушерство и гинекология. Направления исследования п.2 - физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины; п.4 - разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний.

Степень достоверности и апробация результатов

Диссертационная работа выполнена с соблюдением этических норм и принципов доказательной медицины. Методология диссертационной работы предусматривала разработку дизайна исследования, определение объема выборки для обеспечения ее репрезентативности. Статистическая обработка полученных данных проводилась в соответствии с применением современных методов статистического анализа. Достоверность результатов обеспечена достаточным количеством обследованных пациентов и использованием современных лабораторных и инструментальных методов диагностики.

Основные результаты научной работы были представлены на:

- XI Ежегодной научно-практической конференции молодых исследователей «Персианиновские чтения-2023» (Москва, май 2023 г)

- XII Ежегодной научно-практической конференции молодых исследователей «Персианиновские чтения-2024» (Москва, май 2024 г)
- XXV Юбилейном Всероссийском научно-образовательном форуме Мать и Дитя (Москва, октябрь 2024 г)
- III Научно-практической конференции молодежного совета «Молодежь. Медицина. Москва» (Москва, октябрь 2024 г)
- XXXI Всероссийском Конгрессе «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (Москва, март 2025г).

Публикации по теме диссертации

Основные результаты диссертационного исследования отражены в 7 печатных работах. Из них: 1 научная статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 научные статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 4 публикации в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 113 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов исследования, главу с результатами собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы.

Список цитируемой литературы содержит 138 источников, в том числе 35 отечественных и 103 зарубежных источников. Работа содержит 19 рисунков и 14 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование было выполнено на базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерство здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Сбор материала для исследования проводился на базе приемного отделения и акушерского отделения патологии беременности №1 и №3 Перинатального центра Государственное бюджетное учреждение

здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы».

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом при федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерство здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (выписка из протокола ЛЭК от 03.11.2022 г. № 22-22). Нами было проведено проспективное сравнительное когортное нерандомизированное исследование 239 беременных женщин, которые обращались за медицинской помощью в приемное отделение перинатального центра ГБУЗ «Городской клинической больницы имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы». В основную группу исследования были включены 93 пациентки с признаками угрожающих преждевременных родов на сроках гестации 24 недели - 31 неделя и 6 дней беременности. Пациентки основной группы были разделены на две подгруппы в зависимости от выбранной токолитической терапии:

1-ая подгруппа - 48 женщин, получавших гексопреналин;

2-яя подгруппа - 45 женщин, получавших индометацин.

Группу контроля составили 146 пациенток с физиологическим течением беременности на тех же гестационных сроках.

Критериями включения пациенток в основную группу исследования были:

- возраст пациентки старше 18 лет
- согласие пациентки на участие в исследовании
- одноплодная самопроизвольная беременность
- срок гестации 24 недели - 31 неделя 6 дней
- признаки угрожающих преждевременных родов
- укорочение шейки матки ≤ 25 мм по данным цервикометрии

Критериями включения пациенток в контрольную группу исследования являлись:

- возраст пациентки старше 18 лет
- согласие пациентки на участие в исследовании
- одноплодная самопроизвольная беременность
- неотягощенный акушерско-гинекологический анамнез
- срок гестации 24 недели -31 неделя и 6 дней
- отсутствие признаков угрожающих преждевременных родов

Критериями невключения пациенток в исследование были:

- Многоплодная беременность

- Беременность, наступившая в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий
- Патологические выделения из половых путей на момент забора биоматериала
- Наличие острых или обострение хронических инфекционных заболеваний
- Преждевременное излитие околоплодных вод
- Онкологические заболевания в момент проведения исследования
- Срок беременности менее 24 недель и более 31 недель 6 дней
- Тяжелая соматическая патология и обострение хронических заболеваний
- Преэклампсия и ее осложнения
- Хромосомные аномалии и врожденные пороки развития плода

Критерием исключения пациентов из исследования был только отказ от участия в исследовании.

Всем беременным было проведено обследование и лечение (согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ), а также дополнительные исследования концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости и плазме крови. В полученных образцах цервикагинальной жидкости и плазмы крови с помощью иммуноферментного анализа были проанализированы значения концентраций ММП-9.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения компании «Microsoft» пакета Microsoft Office Excel 2016 и статистической программы StatTech v. 4.1.2 (разработчик - ООО «Статтех», Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика акушерских и перинатальных исходов

С целью изучения ММП-9, как возможного маркера преждевременных родов нами было проведено нерандомизированное проспективное сравнительное когортное исследование 239 беременных женщин. В основную группу вошли 93 беременные с признаками угрожающих преждевременных родов на сроках гестации 24 – 31 неделя 6 дней.

Пациентки основной группы получали токолитическую терапию, в связи с чем были разделены на две подгруппы. Первая подгруппа составила 48 беременных женщин, которые получали токолитическую терапию гексопреналином. Вторая подгруппа составила 45 беременных, получавших индометацин.

Контрольную группу составили 146 пациенток с физиологическим течением беременности на тех же гестационных сроках.

Всем исследуемым проводилось исследование концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости и плазмы крови.

Медиана сроков обращения в группах практически не отличалась и составила 27 (25;29) недель в основной группе и 26 (25;28) недель в контрольной группе.

При сравнении длины шейки матки при поступлении были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Так, медиана длины шейки матки при поступлении в основной группе составила 20,00 мм ($Q_1 - Q_3$ 19,00 – 23,00), а в контрольной группе 28 мм ($Q_1 - Q_3$ 26,00-32,00).

Медиана сроков родоразрешения в основной и контрольной группе была одинаковой и составила 39 недель (Q_1-Q_3 38 – 40) (Рисунок 1).

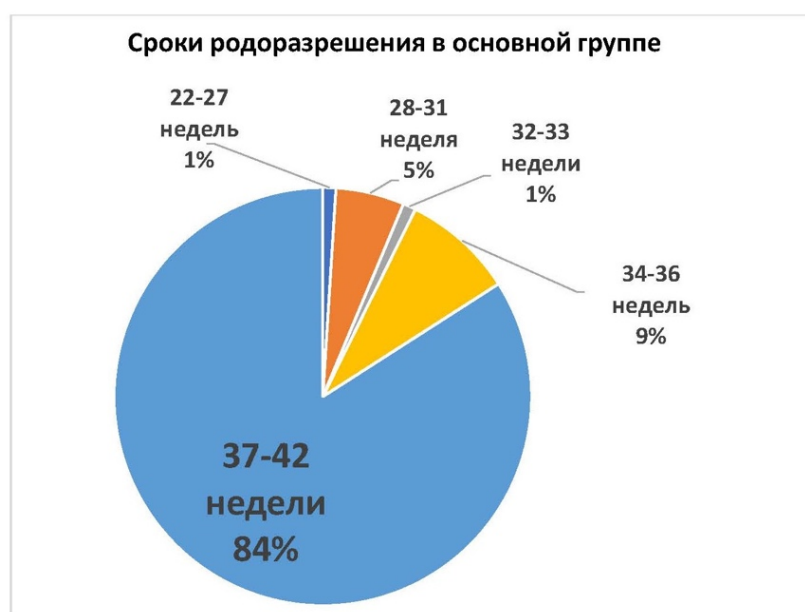


Рисунок 1 – Сроки родоразрешения в основной группе

У 15 (16,1%) пациенток основной группы беременность завершилась преждевременными родами (рисунок 3.1). В контрольной группе у всех 146 пациенток роды наступили своевременно. При этом роды через естественные родовые пути произошли у 78 (83,9%) женщин основной группы, а в группе контроля у 133 (91,1%). Оперативные роды в основной группе составили 16,1%, а в группе контроля 8,9%.

Результаты исследования концентрации ММП-9 в сыворотке крови

Для оценки прогностической значимости ММП-9 как маркера преждевременных родов мы определяли концентрацию ММП-9 в сыворотке крови у беременных с угрожающими преждевременными родами ($n=93$) и физиологическим течением беременности ($n=146$) на сроках 24 – 31 неделя и 6 дней. Забор венозной крови проводился при поступлении пациенток в приемное отделение родильного дома.

В основной группе пациенток с угрожающими ПР медиана концентрации ММП-9 в плазме крови составила 126,8 нг/мл (Q1-Q3 94,79-145) (Рисунок 2).

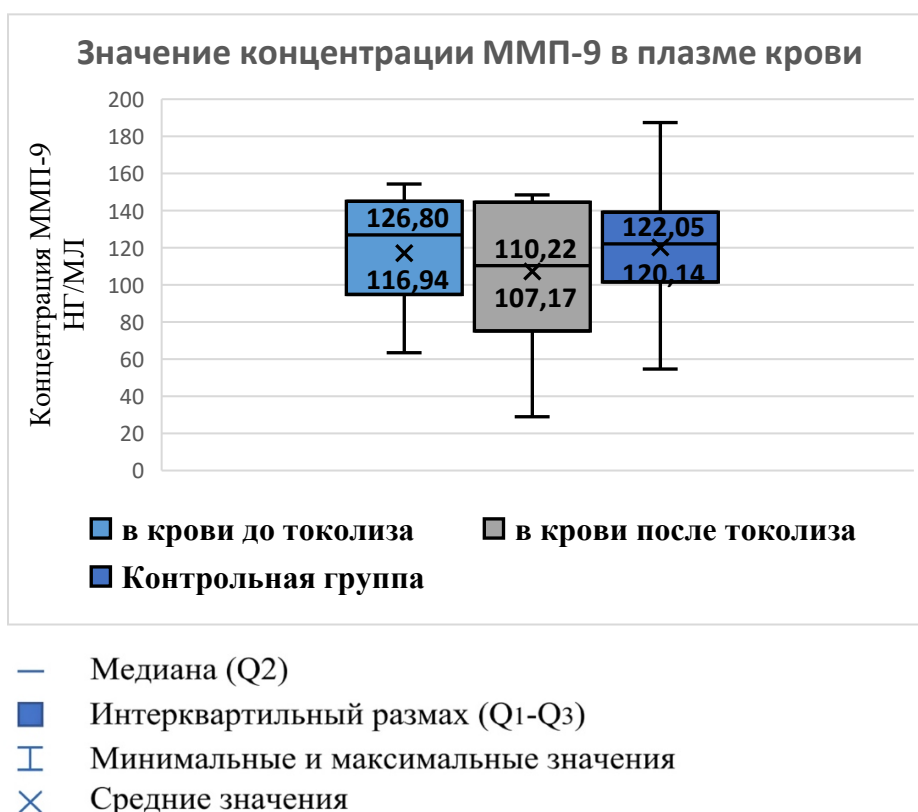


Рисунок 2 – Значение концентрации ММП-9 в плазме крови до токолитической терапии

В группе контроля данные показатели имели следующие значения: медиана концентрации ММП-9 составила 122,05 нг/мл (Q1-Q3 101,4-139) (рисунок 1).

Таким образом, до начала токолитической терапии нами не было выявлено статистически значимых различий между значениями концентрации ММП-9 в плазме крови у беременных женщин с признаками угрозы преждевременных родов и беременными с физиологическим течением беременности (Таблица 1). После проведения токолитической терапии в основной группе у беременных с признаками угрожающих преждевременных родов, значения концентрации ММП-9 в плазме крови также не имели динамики: значение медианы концентрации было 110,22 нг/мл (Q1-Q3 75,09-144,41).

Таблица 1 – Значение концентрации ММП-9 в плазме крови основной и контрольной группы до и после проведения токолиза

	n	Концентрация ММП-9	Статистическая значимость (p)
Основная группа До токолитической терапии нг/мл (Q1-Q3)	93	126,8 (94,79-145)	p=0,18

Продолжение Таблицы 1

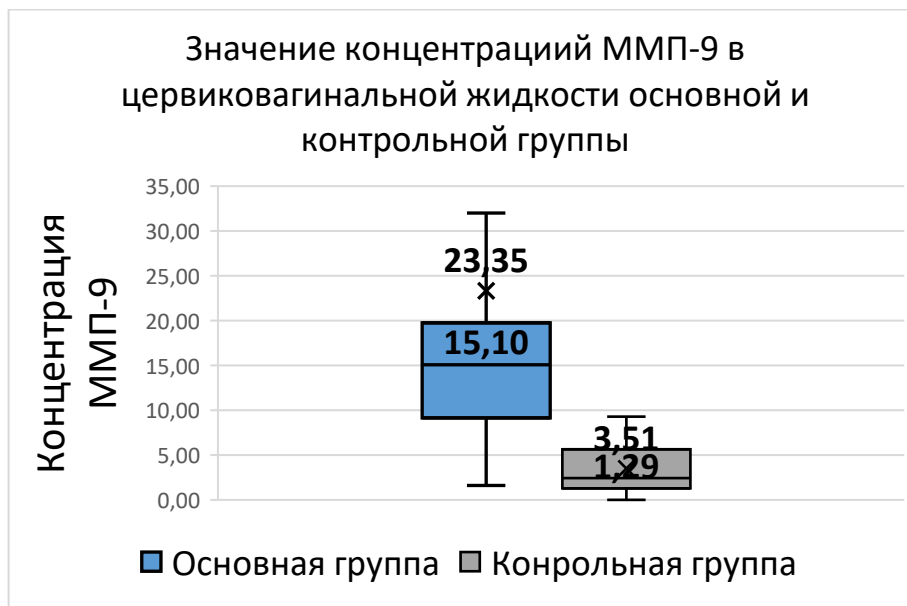
Основная группа После токолитической терапии нг/мл (Q1-Q3)	93	110,22 (75,09-144,41)	
---	----	-----------------------	--

Таким образом, нами не было обнаружено различий концентрации ММП-9 в плазме крови у беременных женщин с признаками угрозы преждевременных родов и беременными с физиологическим течением беременности, а также не было динамики данного показателя после проведенной токолитической терапии.

Результаты исследования концентрации ММП-9 в цервикагоинальной жидкости в основной и контрольной группе

С целью изучения концентрации ММП-9 в цервикагоинальной жидкости как возможного маркера преждевременных родов, мы провели анализ полученных значений концентрации ММП-9 у беременных с признаками угрожающих преждевременных родов и беременных с физиологическим течением беременности (Рисунок 3).

Значение медианы концентрации ММП-9 в цервикагоинальной жидкости у беременных с признаками угрожающих преждевременных родов составило 15,1 пг/г (Q1-Q3 9,14 - 19,77), а у беременных с физиологически протекающей беременностью 1,29 пг/г (Q1-Q3 1,29 - 3,51).



- Медиана (Q2)
- Интерквартильный размах (Q1-Q3)
- ┌─┐ Минимальные и максимальные значения
- × Средние значения

Рисунок 3 – Сравнение концентрации ММП-9 в основной и контрольной группах до начала терапии

Поскольку концентрация ММП-9 в цервикагинальной жидкости у пациенток с угрожающими ПР была в 11,7 раз выше и полученные данные являются статистически значимыми, это позволяет сделать вывод, что определение концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости может быть рассмотрено в качестве потенциального маркера преждевременных родов (Таблица 2).

Таблица 2 – Сравнение концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости

	n	Концентрация ММП-9	Статистическая значимость (p)
Основная группа, пг/г (Q1-Q3)	93	15,1 (9,14 - 19,77)	p=0,001
Контрольная группа, пг/г (Q1-Q3)	146	1,29 (1,29 - 3,51)	

Результаты исследования значения концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости в зависимости от длины шейки матки

С целью изучения взаимосвязи между укорочением шейки матки и концентрацией ММП-9 в цервикагинальной жидкости мы проанализировали данные концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости в зависимости от длины шейки матки. Всех беременных с признаками угрожающих преждевременных родов мы разделили на 4 подгруппы в зависимости от длины шейки матки. У первой подгруппы длина шейки матки была более 25 мм, во второй подгруппе - от 24 до 20 мм, в третьей - от 19 до 15 мм и в четвертой - менее 15 мм. В каждой подгруппе оценивали медиану концентрации ММП-9. У женщин с клиническими симптомами угрожающих ПР при длине шейки матки более 25 мм значение медианы концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости составило 3,26 пг/г (Q1-Q3 1,32-6,161). Данные значения были в 2,53 раза выше, чем у беременных с физиологически протекающей беременностью (1,29 пг/г (Q1-Q3 1,29-3,51); (p<0,05).

В диапазоне длины шейки матки от 24 до 20 мм медиана концентрации ММП-9 была 12,5 пг/г (Q1-Q3 6,18-16,7). Таким образом, при укорочении шейки матки с 24 до 20 мм мы наблюдали повышение концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости в 3,8 раз: с 3,26 пг/г до 12,5 пг/г (p<0,05). При длине шейки матки от 19 до 15 мм значение медианы концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости составило 18 пг/г (Q1-Q3 13,6-36,6). Это значение было в 5,5 раз выше, чем в группе с длиной шейки матки 25 мм и более (3,26 и 18 пг/г) и в 1,44 раза выше, чем при длине шейки матки 24-20 мм (12,5 и 18 пг/г) (p<0,05). При длине шейки матки менее 15 мм медиана концентрации была самая высокая и составила 21,39 пг/г (Q1-Q3 15,1-37,02), что было в 6,5 раз выше, чем при длине шейки матки 25 и более мм (p<0,05) (Рисунок 4).

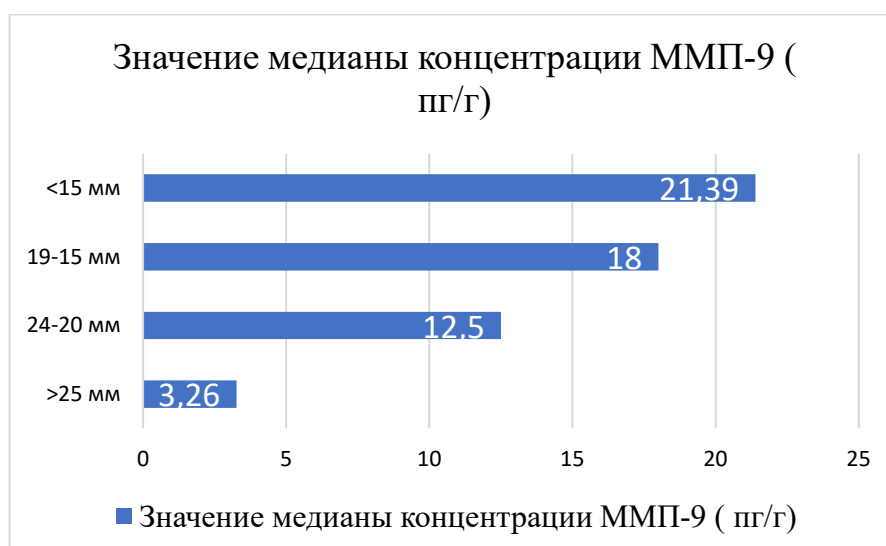


Рисунок – 4 Сравнение значения концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости в зависимости от длины шейки матки

Полученные нами данные показывают, что при укорочении шейки матки концентрация ММП-9 в цервикагинальной жидкости достоверно повышается.

Полученные данные показали, что при появлении клинических признаков угрожающих ПР, а также при укорочении шейки матки по данным УЗ-цервикометрии происходит статистически значимое повышение концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости (Таблица 3).

Таблица 3 - Сравнение концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости при различной длине шейки матки и в группе контроля

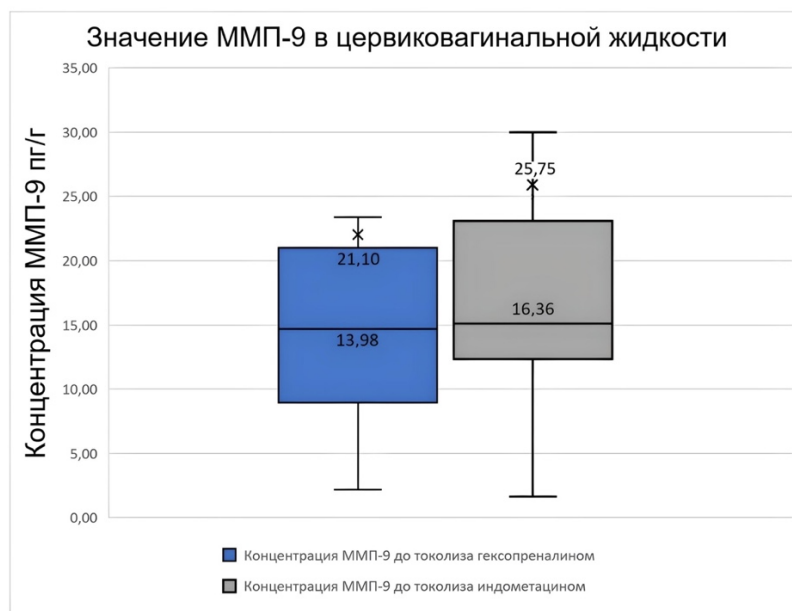
Длина шейки матки, мм	n	Значения концентрации ММП-9, (Ме (Q1-Q3) пг/г	Статистическая значимость (p)
Контрольная группа, более 25 мм	146	1,29 (1,29-3,51)	-
Основная группа, более 25 мм	13	3,26 (1,32-6,161)	p=0,003
Основная группа, 24-20 мм	36	12,55 (6,18-16,7)	p=0,001
Основная группа, 19-15 мм	26	18,07 (13,6-36,6)	p=0,001
Основная группа, менее 15 мм	18	21,39 (15,1-37,02)	p=0,001

Оценка эффективности токолитической терапии на основании значений концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости

С целью оценки эффективности токолитической терапии мы оценили значения концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости до и через 48 часов после проведения токолитической терапии в обеих подгруппах.

Для решения данной задачи мы разделили пациенток с угрожающими ПР на 2 подгруппы в зависимости от полученной токолитической терапии: 48 беременных получили токолитическую терапию гексопреналином и 45 беременных - индометацин.

Для того чтобы оценить эффективность токолитической терапии, мы сравнили каждую подгруппу до и после проведенного токолиза (Рисунок 5).



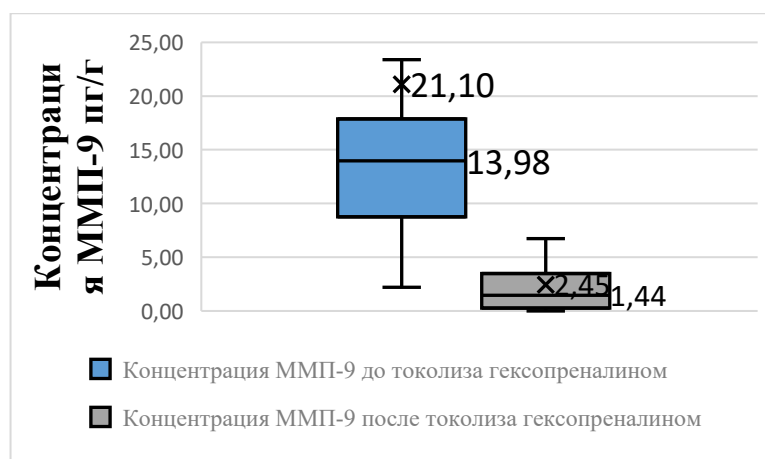
- Медиана (Q2)
- Интерквартильный размах (Q1-Q3)
- I Минимальные и максимальные значения
- × Средние значения

Рисунок 5 – Сравнение концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости до токолитической терапии в обеих подгруппах

Медиана концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости в обеих группах была сопоставима и составила в первой подгруппе беременных с угрожающими ПР 16,36 пг/г, а медиана концентрации ММП-9 во второй подгруппе была 13,98 пг/г (рис.3.6).

Полученные данные показали, что концентрация ММП-9 в цервикагинальной жидкости в обеих подгруппах была практически на одинаковом уровне, что позволяет сравнить данные подгруппы после проведения токолиза.

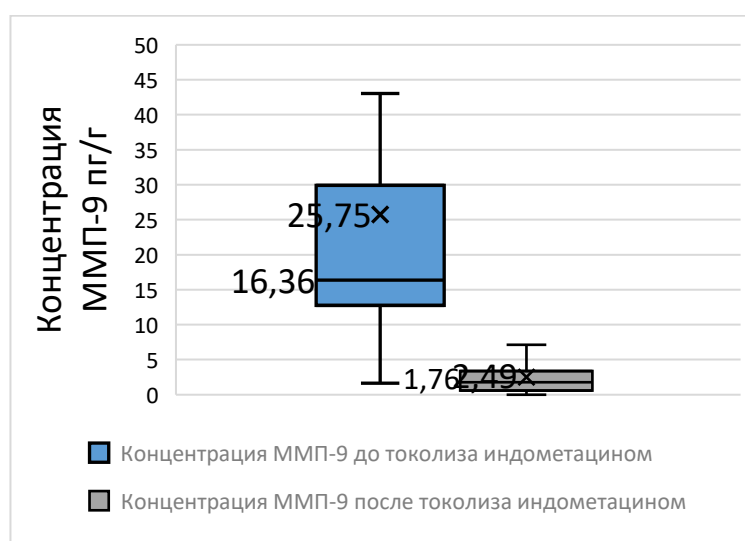
В подгруппе, где беременные получали терапию гексопреналином, медиана концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости до токолиза составила 13,98 пг/г (Q1-Q3 8,77-17,86). После проведения токолиза нами отмечено снижение медианы концентрации ММП-9 в 9,7 раз до 1,44 пг/г (Q1-Q3 0,3-3,39) (Рисунок 6).



- Медиана (Q2)
- Интерквартильный размах (Q1-Q3)
- ┌─┐ Минимальные и максимальные значения
- × Средние значения

Рисунок 6 – Динамика концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости до и после токолитической терапии гексопреналином

Во второй подгруппе с токолитической терапией индометацином значение медианы концентрации ММП-9 до терапии составила 16,36 пг/г (Q1-Q3 12,93-27,79). После терапии отмечено снижение медианы концентрации ММП-9 в 9,3 раз, что составило 1,76 пг/г (Q1-Q3 0,57-3,33) (Рисунок 7). Полученная концентрация ММП-9 после токолиза была сопоставима с концентрацией ММП-9 у пациенток с физиологическим течением беременности, у которых данное значение было 1,76 пг/г.



- Медиана (Q2)
- Интерквартильный размах (Q1-Q3)
- ┌─┐ Минимальные и максимальные значения
- × Средние значения

Рисунок 7 – Динамика концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости до и после токолитической терапии индометацином

Полученные значения концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости после токолиза были сопоставимы с концентрацией ММП-9 у пациенток с физиологическим течением беременности. В группе контроля медиана концентрации ММП-9 была 2,44 пг/г (Q1-Q3 1,29-5,65). После проведенной токолитической терапии гексопреналином у беременных с признаками угрозы преждевременных родов медиана концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости снизилась до 1,44 пг/г (Q1-Q3 0,26-3,49). После индометацина значение медианы концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости также снизилась практически до такого же уровня и составила 1,76 пг/г (Q1-Q3 0,56-3,35). При сравнении полученных значений концентрации ММП-9 в зависимости от проведенной токолитической терапии, мы не выявили статистически значимых различий. Концентрация ММП-9 в цервикагинальной жидкости снижалась после токолитической терапии независимо от выбранного нами препарата. Также мы сравнили полученные данные значений концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости у беременных с угрожающими ПР после токолитической терапии в обеих подгруппах с значениями концентрации ММП-9 у беременных с физиологическим течением беременности (Рисунок 8). В группе контроля медиана концентрации ММП-9 была 2,44 пг/г (Q1-Q3 1,29-5,65). В подгруппе после терапии гексопреналином медиана концентрации ММП-9 была 1,44 пг/г (Q1-Q3 0,26-3,49). После токолитической терапии индометацином концентрация ММП-9 в цервикагинальной жидкости была практически на одинаковом уровне с значениями концентрации в группе контроля и равнялась 1,76 пг/г.

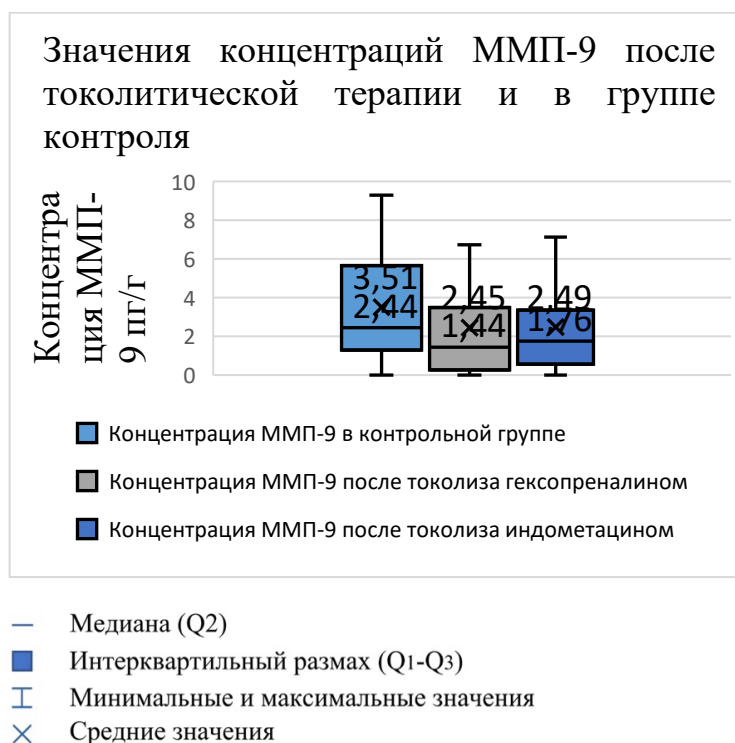


Рисунок 8 – Сравнение концентраций ММП-9 после токолитической терапии с группой контроля

Таким образом, мы обнаружили, что изменения медианы концентрации ММП-9 после проведенной токолитической терапии практически не различались и были статистически не значимыми. Концентрация ММП-9 после токолиза снижалась до «нормы» в обеих подгруппах.

Полученные данные показали, что независимо от выбранного токолитического препарата (гексопреналин или индометацин) происходит снижение концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости до значений, характерных для физиологического течения беременности.

Определение пороговой величины концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости у групп высокого риска ПР

Для определения пороговой величины концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости у группы высокого риска ПР нами была построена прогностическая ROC – кривая (Рисунок 9).

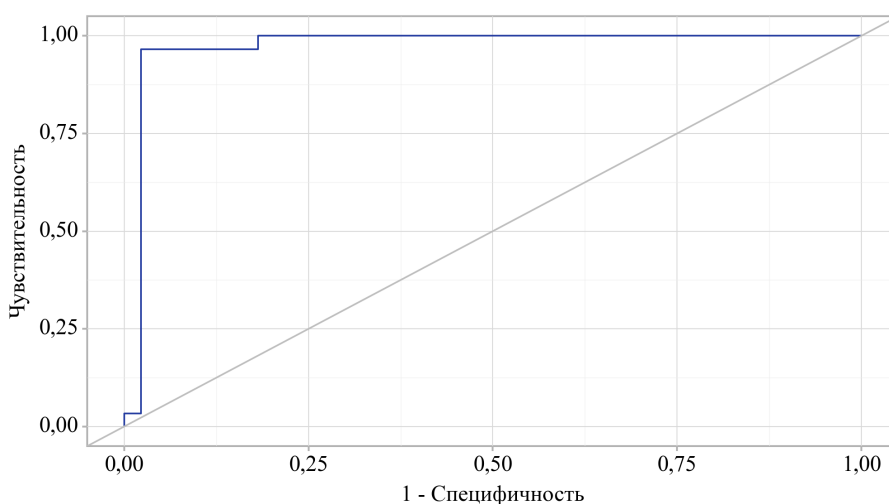


Рисунок 9 – ROC-кривая, отражающая зависимость развития преждевременных родов от значений концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости

Полученная ROC-кривая, характеризовалась площадью (AUC = 0,973; 95% ДИ: 0,942 – 1,000) и была статистически значима ($p < 0,001$).

Пороговая концентрация ММП-9 в цервикагинальной жидкости в точке cut-off у группы высокого риска составила 12,156 пг/г. Это свидетельствует о том, что при концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости более 12,156 пг/г у пациенток с угрожающими ПР с высокой вероятностью прогнозировались преждевременные роды, а при значениях концентрации ММП-9 ниже данной пороговой величины риск развития ПР был низким.

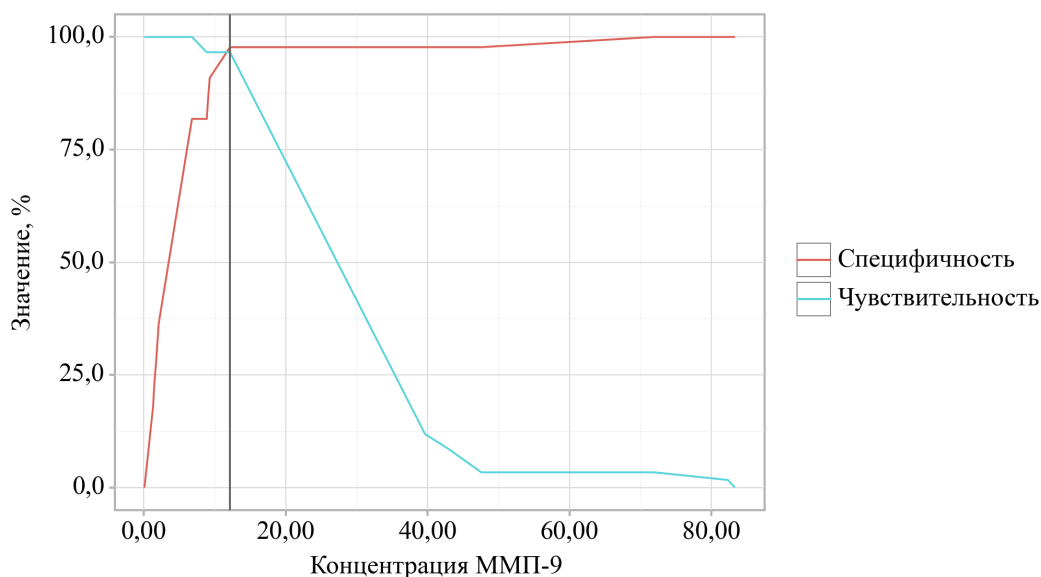


Рисунок 10 – Анализ чувствительности и специфичности определения концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости у беременных высокого риска

Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) при полученном пороговом значении концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости у беременных с угрожающими ПР составили 96,6% и 97,7%, соответственно (рисунок 10).

Определенные пороговые значения концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости позволят выявлять пациенток с высоким риском развития преждевременных родов.

Принимая во внимание полученные результаты исследования, целесообразно говорить об информативности определения концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости у пациенток с угрожающими ПР для раннего выявления беременных, нуждающихся в более тщательном наблюдении для пролонгирования беременности.

ВЫВОДЫ

1. Для снижения частоты преждевременных родов, которая остается высокой (5-18% в мире), необходим поиск новых маркеров для своевременного их прогнозирования, диагностики и лечения с целью снижения неблагоприятных перинатальных и отдаленных их исходов.

2. При исследовании концентрации ММП-9 в плазме крови у беременных с угрожающими преждевременными родами мы не обнаружили статистически значимого отличия от значений концентрации ММП-9 у беременных с физиологическим течением беременности (126,8 нг/мл и 122,05; $p=0,8$), поэтому определение концентрации ММП-9 в плазме крови неинформативно в качестве прогностического маркера экстремально ранних и очень ранних преждевременных родов.

3. Значение концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости у пациенток с угрожающими экстремально ранними и очень ранними преждевременными родами было в 11,7 раз выше, чем при физиологическом течении беременности (15,1 пг/г и 1,29 пг/г, соответственно; $p=0,001$), поэтому определение концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости может быть использовано в качестве маркера для прогнозирования экстремально ранних и очень ранних преждевременных родов.

4. В результате проведения корреляционного анализа была установлена статистически значимая обратная зависимость между укорочением шейки матки и увеличением концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости. Так, при длине шейки матки более 25 мм значение медианы концентрации составило 3,26 пг/г, а при длине менее 15 мм в 6,5 раз выше и составило 21,39 пг/г. Полученные данные говорят о том, что ММП-9 играет важную роль в процессе ремоделирования шейки матки при преждевременных родах.

5. При сравнении концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости у беременных с угрожающими преждевременными родами до и после проведения токолитической терапии гексопреналином и индометацином, было выявлено статистически значимое снижение концентрации ММП-9 после проведенной терапии (13,98 пг/г и 1,44 пг/г; $p=0,038$; 16,36 пг/г и 1,76 пг/г; $p=0,001$) и концентрация ММП-9 после токолиза была сопоставима со значениями концентрации при физиологическом течении беременности (1,44 пг/г; 1,76 пг/г и 2,44 пг/г соответственно). Полученные данные свидетельствуют о том, что оба вида токолитических препаратов одинаково эффективны в терапии угрожающих ПР.

6. Учитывая статистически значимую корреляцию концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости с укорочением шейки матки и ее значительное повышение у беременных с угрожающими преждевременными родами, данный биохимический маркер может быть использован для прогнозирования экстремально ранних и очень ранних преждевременных родов в качестве моно-теста или компонента комбинированных тест-систем в сочетании с ультразвуковой цервикометрией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Беременным группы риска по развитию преждевременных родов, а также беременным с наличием симптомов угрожающих преждевременных родов (тянущие боли в нижних отделах живота и/или укорочение сомкнутой части шейки матки менее 25 мм) рекомендовано определение концентрации ММП-9 в цервикагинальной жидкости с целью прогнозирования экстремально ранних и очень ранних преждевременных родов.

2. При значениях концентрации $\geq 12,156$ пг/г – крайне высокий риск экстремально ранних и очень ранних преждевременных родов, и пациенткам должна быть рекомендована

госпитализация для проведения токолитической терапией. При значениях ММП-9 $\leq 3,26$ пг/г риск развития ПР низкий и возможно продолжить консервативное ведение беременности.

3. Определение концентрации ММП-9 в плазме крови беременным группы риска по развитию преждевременных родов, а также беременным с наличием симптомов угрожающих преждевременных родов (тянущие боли в нижних отделах живота и/или укорочение сомкнутой части шейки матки менее 25 мм) неинформативно.

4. Определение концентрации ММП-9 в цервикальной жидкости до и после проведения токолитической терапии следует использовать в качестве одного из ведущих критериев эффективности последней вне зависимости от сроков беременности и выбранного препарата.

5. Для прогнозирования преждевременных родов, в том числе с наиболее неблагоприятным перинатальным прогнозом (экстремально ранних и очень ранних) рекомендовано разработать тест-систему с использованием ММП-9 в качестве биохимического маркера.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Скоробогатова О. В.** Матриксная металло-протеиназа-9 как потенциальный маркер преждевременных родов / **О. В. Скоробогатова**, В. С. Белоусова, И. В. Игнатко [и др.] // **Акушерство и гинекология**. – 2024. – № 7. – С. 74-80. – DOI 10.18565/aig.2024.66 [Scopus].

2. **Skorobogatova, O.V.** Caspase-3, Caspase-8 and XIAP Gene Expression in the Placenta: Exploring the Causes of Spontaneous Preterm Labour / V. Belousova, O. Svittich, E. Timokhina, I. Ignatko, I. Bogomazova, S. Pesegova, T. Silaeva, T. Kuzmina, **O. Skorobogatova** // **International Journal of Molecular Sciences**. – 2023. – Vol. 24, No. 2. – P. 1692. – DOI 10.3390/ijms24021692 [Scopus].

3. **Skorobogatova, O.V.** Combined First-Trimester PAPP-A and Free β -hCG Levels for the Early Diagnosis of Placenta Accreta Spectrum and Placenta Previa: A Case-Control Study / V. Belousova, I. Ignatko, I. Bogomazova, E. Zarova, S. Pesegova, A. Samusevich, M. Kardanova, **O. Skorobogatova**, T. Kuzmina, N. Kireeva, A. Maltseva // **International Journal of Molecular Sciences**. – 2025. – Vol. 26, No. 13. – DOI 10.3390/ijms26136187 [Scopus].

4. **Скоробогатова О. В.** Матриксная металлопротеиназа-9 в цервикальном секрете при угрожающих преждевременных родах / **О. В. Скоробогатова**, В. С. Белоусова, И. М. Богомазова [и др.] // XVIII Международный конгресс по репродуктивной медицине : Сборник тезисов, Москва, 16–19 января 2024 года. – Москва: ООО «МЕДИ Экспо», 2024. – С. 228-229.

5. **Скоробогатова О. В.** Матриксная металлопротеиназа-9 в сыворотке крови у беременных как возможный маркер преждевременных родов / **О. В. Скоробогатова**, В. С.

Белоусова, И. М. Богомазова [и др.] // XVIII Международный конгресс по репродуктивной медицине : Сборник тезисов, Москва, 16–19 января 2024 года. – Москва: ООО «МЕДИ Экспо», 2024. – С. 227-228.

6. **Скоробогатова О. В.** Динамика концентрации ММП-9 на фоне токолитической терапии гексопреналином / **О. В. Скоробогатова**, В. С. Белоусова, И. М. Богомазова [и др.] // *Мать и Дитя - 2024* : Сборник тезисов XXV Юбилейного Всероссийского научно-образовательного форума, Москва, «Технопарк «Сколково», 01–03 октября 2024 года. – Москва: ООО «МЕДИ Экспо», 2024. – С. 73-74.

7. **Скоробогатова О. В.** Изменение концентрации ММП-9 на фоне токолиза индометацином и гексопреналином / **О. В. Скоробогатова**, В. С. Белоусова, И. М. Богомазова [и др.] // XIX Международный конгресс по репродуктивной медицине : Материалы конгресса, Москва, 21–24 января 2025 года. – Москва: ООО «МЕДИ Экспо», 2025. – С. 138-140.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ПР – Преждевременные роды

ПС – Перинатальная смертность

ММП-9 – матриксная металлопротеиназа - 9