

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Горошко, Н. В. «Серебряная экономика» как новый тренд мирового развития в условиях глобального старения населения / Н. В. Горошко, С. В. Пацала // Вестник ПНИПУ. Социально-экономические науки. – 2021. – № 2. – С. 198-218.
2. Рабинович, А. Старение и долголетие человека: достижения и проблемы / А. Рабинович // Koinon. – 2021. – Т. 2, № 4. – С. 63-79. – doi: 10.15826/koinon.2021.02.4.040.
3. Привалова, Н. В. Современные тенденции демографического развития Беларуси / Н. В. Привалова, Л. В. Станишевская // Наука и инновации. – 2014. – № 2. – С. 1-8.

РАЗРАБОТКА МНОГОУРОВНЕВОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ПЛАТФОРМЫ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ТРОМБОФИЛИЯХ

Гриневич Т. Н., Кот М. О., Мигдалёнок В. В.

Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. В условиях необходимости перехода к персонализированной медицине актуальной задачей становится создание интегративных диагностических систем, объединяющих мультиуровневые лабораторные данные [1]. Это обуславливает необходимость создания цифровой платформы, интегрирующей мультиуровневые биомаркеры для точного и воспроизводимого прогнозирования гестационных осложнений.

Цель – разработать многоуровневую лабораторную платформу, включающую анализ генетических, морфологических, молекулярных и инфекционно-ассоциированных факторов, для персонализированного прогнозирования перинатальных осложнений.

Методы исследования. Обследовано 493 пациенток: 347 – основная группа (с ПНБ) и 146 – контрольная группа (с физиологическим гестационным течением).

Выделены следующие аналитические блоки:

– генетическая подгруппа – включала 132 женщины, среди которых 96 имели отягощённый акушерский анамнез, а 36 имели физиологическое течение беременности. Проводился анализ полиморфизмов, связанных с нарушениями системы гемостаза (FVL G1691A, протромбин G20210A, MTHFR C677T и A1298C, PAI-1 4G/5G) и внеклеточного матрикса (MMP-2, MMP-9, TIMP-2);

– морфологическая подгруппа – охватывала 94 женщин (58 – с осложнённым течением гестации и 36 – с благоприятным акушерским исходом), у которых проводилось гистоморфологическое и иммуногистохимическое исследование плацентарной ткани;

– молекулярно-биологическая подгруппа – состояла из 132 женщин (96 с нарушением гестационного процесса и 36 с его нормальным течением), у которых оценивалась экспрессия генов, участвующих в ремоделировании плацентарной ткани (MMP-9 и TIMP-2);

– инфекционно-гестационная подгруппа – 172 участницы, из которых 132 перенесли COVID-19-инфекцию на фоне осложнённой беременности, а 40 – на фоне физиологического гестационного процесса. Указанная подгруппа анализировалась обособленно, без перекрёстов с другими блоками. Оценивались параметры коагуляционного гемостаза, включая уровни D-димера, активность антикоагулянтов, а также показатели тромбоэластометрии.

Для лабораторной диагностики использовались методы ПЦР, иммуногистохимии, тромбоэластометрии и биоинформатического анализа. Прогностическая модель строилась с применением алгоритмов машинного обучения (XGBoost, Random Forest). Оценка достоверности выполнялась с использованием χ^2 -теста, t-критерия Стьюдента, ROC-анализа, расчёта OR с 95% доверительными интервалами.

Результаты и их обсуждение. Основные лабораторные различия между группами представлены в таблице 1.

Таблица 1. Сравнительный анализ лабораторных, морфологических и молекулярных показателей у пациенток основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	p-значение	OR / AUC
Аллель FVL G1691A	5,7%	0%	p<0,01	OR=6,09 [1,8–20,3]
Аллель 4G (PAI-1)	66,7%	38,3%	p=0,002	–
Аллель TIMP-2 (C)	29,2%	15,7%	p=0,03	–
Нарушение васкулогенеза (морфология)	87,9%	24,1%	p<0,001	–
H-score MMP-9 (ИГХ)	185 [IQR: 162–210]	122 [IQR: 110–138]	p<0,001	–
H-score TIMP-2 (ИГХ)	88 [IQR: 76–102]	142 [IQR: 120–158]	p<0,001	–
Повышенный D-димер >1000 нг/мл (COVID-группа)	52,3%	15,0%	p<0,001	–
Признаки гиперкоагуляции (тромбоэластометрия)	47,7%	11,8%	p<0,001	–
Прогностическая модель (объединённая выборка)	–	–	–	AUC=0,892
Валидация модели (независимая когорта, n=93)	–	–	–	AUC=0,874

Генетический блок:

– частота аллеля G1691A (FVL) в основной группе составила 5,7%, в контроле не встречался ($p < 0,01$; OR = 6,09 [95% CI: 1,8–20,3]).

– аллель 4G (PAI-1) встречался у 66,7% пациенток основной группы против 38,3% в контроле ($p = 0,002$).

– частота минорного аллеля С полиморфизма TIMP-2 (418G>C) составила 29,2% против 15,7% в контроле ($p = 0,03$).

Полученные данные продемонстрировали высокую прогностическую значимость сочетания лабораторных маркеров. В основной группе достоверно чаще выявлялись генотипы FVL G1691A, PAI-1 4G/4G, а также С-аллель полиморфизма TIMP-2. Морфологические исследования показали выраженные нарушения децидуализации и инвазии трофобласта, подтвержденные увеличенной экспрессией MMP-9 и снижением TIMP-2.

Морфологические и иммуногистохимические данные:

– признаки нарушенной инвазии трофобласта (уменьшение трансформации спиральных артерий) выявлены в 87,9% случаев основной группы против 24,1% в контрольной ($p < 0,001$).

– интенсивность экспрессии MMP-9 по H-score была выше в основной группе: медиана 185 [IQR: 162–210] против 122 [IQR: 110–138]; $p < 0,001$.

– отмечено снижение экспрессии TIMP-2 в ткани плаценты у женщин с неблагоприятным исходом: H-score = 88 [IQR: 76–102] против 142 [IQR: 120–158]; $p < 0,001$.

Молекулярно-биологический блок:

– повышенная экспрессия MMP-9 (>2-кратная по сравнению с контролем) зарегистрирована у 63,9% пациенток основной группы ($p < 0,01$).

– снижение экспрессии TIMP-2 более чем в 1,5 раза выявлено в 58,2% случаев ($p < 0,01$).

Пациентки, перенёвшие COVID-19, продемонстрировали признаки скрытой гиперкоагуляции (повышенный D-димер, снижение уровня антитромбина III).

Инфекционно-гестационная подгруппа:

– повышение D-димера >1000 нг/мл зафиксировано у 52,3% пациенток против 15,0% в контроле ($p < 0,001$).

– уровень антикоагулянтов белка S был снижен в основной группе: медиана = 46% [IQR: 38–56] против 69% [IQR: 64–77]; $p < 0,001$.

– гиперкоагуляционные признаки по тромбоэластометрии (СТ < 60 сек, MCF > 65 мм) встречались в 47,7% случаев против 11,8% в контроле ($p < 0,001$).

Прогностическая модель

На основании полученных данных построена цифровая модель прогнозирования, включающая 15 ключевых лабораторных признаков. Чувствительность модели составила 89%, специфичность – 85%, AUC = 0,892 (95% CI: 0,84–0,94). При валидации на независимой выборке ($n = 93$) показатели воспроизводимости сохранились: AUC = 0,874.

Интеграция всех параметров в цифровую платформу позволила достичь высокой чувствительности и специфичности при прогнозировании (AUC = 0,89), с воспроизводимостью модели при тестировании на независимой когорте. Созданная цифровая модель позволила с высокой точностью дифференцировать пациенток по риску перинатальных осложнений. Наибольший вклад в предикцию внесли генотип FVL, H-score экспрессии MMP-9 и TIMP-2, D-димер и коагулограммы у пациенток с COVID-19 в анамнезе.

Выводы. Разработанная лабораторная платформа позволяет комплексно и персонализировано оценивать риск перинатальных осложнений у женщин с тромбофилиями. Полученные результаты подтверждают эффективность многоуровневого подхода и обосновывают внедрение алгоритма в клиническую практику акушерских учреждений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Breiman, L. Random Forests / L. Breiman // Machine Learning. – 2001. – № 1. – P. 5-32.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Гриневич Т. Н., Кот М. О., Мигдалёнок В. В.

Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. Привычное невынашивание беременности (ПНБ) остаётся одной из наиболее актуальных проблем современной акушерской практики. По данным различных авторов, частота данного состояния составляет от 1 до 2% среди супружеских пар и сопровождается высоким риском повторных репродуктивных потерь [1]. Несмотря на значительный прогресс в изучении причин невынашивания, до 50% случаев остаются идиопатическими, что подчёркивает необходимость поиска новых патогенетических механизмов [1].

Особое внимание уделяется иммунологическим факторам, в частности дисбалансу цитокинов. В норме успешное течение беременности обеспечивается переключением иммунного ответа от провоспалительного Th1-типа к противовоспалительному Th2-типу, а также балансом между Th17- и Treg-клетками. Нарушение этого равновесия сопровождается повышением уровней провоспалительных цитокинов (IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-17A, IL-1 β) и снижением концентрации регуляторных факторов (IL-10, IL-4, TGF- β), что