

УДК 51-76+618.36

## МАТЕМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ СКРИНИНГА ПАЦИЕНТОК В ЦЕЛЯХ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ

© 2020 г. В. М. Гурьева<sup>1</sup>, Ю. Б. Котов<sup>2</sup>, М. О. Матвеев<sup>1</sup>, Т. А. Семенова<sup>3,\*</sup>, А. А. Травкина<sup>1</sup>, Т. С. Будыкина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, Москва, 101000 Россия

<sup>2</sup> Институт прикладной математики им. М.В. Келдыша РАН, Москва, 125047 Россия

<sup>3</sup> Национальный исследовательский ядерный университет “МИФИ”, Москва, 115409 Россия

\*e-mail: [contreraskosha@yandex.ru](mailto:contreraskosha@yandex.ru)

Поступила в редакцию 16.11.2020 г.

После доработки 16.11.2020 г.

Принята к публикации 24.11.2020 г.

Статья является результатом совместной работы математиков и врачей, проводящих скрининг беременных женщин на популяции Московской области. Скрининг проводится в целях обнаружения прогностических признаков преэклампсии — акушерского осложнения, которое при тяжелых формах может приводить к развитию полиорганной недостаточности у матери и материнской и перинатальной смертности. Проведен математический анализ предварительных экспериментальных данных. В качестве признаков (маркеров) возможного осложнения рассмотрены ангио- и антиангиогенные белки PlGF (фактор роста плацентарных сосудов) и sFlt-1 (фактор, подавляющий рост сосудов), а также их отношение. Получены в зависимости от срока беременности скользящие нормативы по пациенткам с благополучной беременностью для каждого из факторов. Для поиска прогностических правил использован метод логических симптомов. Список симптомов содержит концентрации указанных белков в сыворотке крови и их отношения, выраженные в перцентильной шкале и полученные в разные сроки беременности. Построена маска “класса пациенток без преэклампсии против класса с самой тяжелой формой преэклампсии”. Рассчитаны значения неотличимости логических векторов каждой пациентки от маски и получены две границы для неотличимости  $u$ . Показано, что при  $u \lesssim 0.348$  есть риск развития преэклампсии, и пациентки требуют дальнейшего контроля. При  $u \lesssim 0.18$  преэклампсия разовьется почти наверняка.

**Ключевые слова:** маркеры преэклампсии, логические симптомы, непараметрическая статистика, перцентильные скользящие нормативы

DOI: 10.1134/S2304487X20050041

### ВВЕДЕНИЕ

Эта статья является результатом совместной работы врачей Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии и группы математиков. Она посвящена обработке лабораторного материала и клинических данных, полученных в ходе работы по раннему скринингу преэклампсии в Московской области.

Преэклампсия — акушерское осложнение, которое развивается во второй половине беременности, проявляется повышением артериального давления и появлением белка в моче, иногда — отеками и при тяжелом течении может приводить к развитию полиорганной недостаточности у матери и материнской и перинатальной смертности [1]. Кроме того, преэклампсия является важным фактором риска развития сердечно-сосудистых

заболеваний у матери и ее ребенка в отсроченном периоде [2, 3]. Эффективное лечение преэклампсии на сегодняшний день не разработано, единственным способом остановить этот патологический процесс является прерывание беременности, в том числе и в сроках, когда плод еще нежизнеспособен [4]. В современной классификации выделяют умеренную и тяжелую преэклампсию, однако во врачебной практике нередко имеет место недооценка тяжести преэклампсии или ее гипердиагностика, что приводит к ошибкам в ведении беременности и лечения [5]. Наиболее действенной является профилактика этого акушерского осложнения у пациенток группы риска. Поэтому прогнозирование преэклампсии и ее точная диагностика имеет большое значение для практического акушерства.

Исследованиями последних лет показано, что для раннего прогнозирования преэклампсии мо-

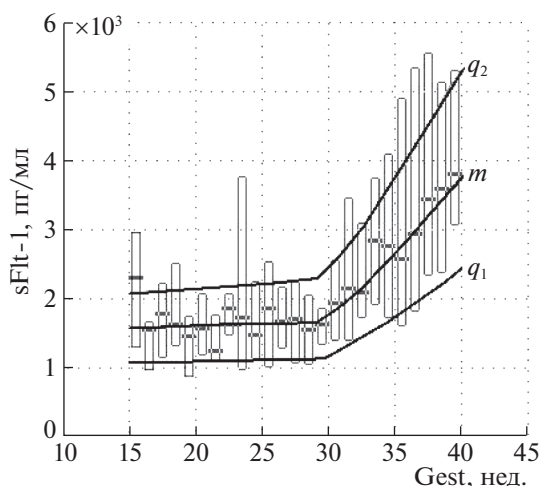


Рис. 1. Зависимость концентрации фактора sFlt-1 в крови от гестационного срока.

гут быть использованы два белка: проангиогенный фактор — плацентарный фактор роста кровеносных сосудов PlGF (placental growth factor) и растворимая фмс-подобная тирозинкиназа-1 sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1) [6–8]. Эти белки далее будем называть возможными **маркерами** будущего заболевания. Основной функцией фактора PlGF является обеспечение ангиогенеза — процесса образования новых кровеносных сосудов в плаценте из уже существующих сосудистых структур во время эмбрионального развития, а sFlt-1 оказывает антиангиогенное действие, подавляя рост сосудов для того, чтобы рост сосудистой сети был контролируемым [9]. Особенно интересным для прогноза оказалось отношение этих маркеров.

Обследование беременных женщин на различных сроках гестации проводилось в рамках выполнения государственной программы Министерства здравоохранения Московской области “Ранний скрининг преэклампсии у беременных Московской области” [10].

Определение плацентарного фактора роста (PlGF) и растворимой тирозинкиназы-1 (sFlt-1) в сыворотке крови выполняли в МОНИИАГ с помощью электрохемилюминесцентных диагностических тестов Elecsys sFlt-1 и Elecsys PlGF компании “Ф. Хоффманн-Ля Рош” (Швейцария) на автоматических анализаторах cobas e411 с последующим расчетом соотношения sFlt-1/PlGF для каждого образца сыворотки.

Ретроспективно по окончании беременности обследованные пациентки в соответствии с заключительным диагнозом были разделены на три группы — без преэклампсии (239 беременных), с умеренной преэклампсией (35 беременных) и тяжелой преэклампсией (12 беременных).

Мы исследуем возможности использования этих факторов для раннего прогнозирования преэклампсии на популяции беременных Московской области. Перед нами стояли две задачи: 1) определить, как меняются по ходу беременности PlGF и sFlt-1 при отсутствии преэклампсии и при ее умеренном и тяжелом течении; 2) найти критерии выделения пациенток с риском тяжелой ПЭ, требующим вмешательства врача.

## МАТЕМАТИЧЕСКИЙ МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ

Медицинский материал содержит результаты исследования 286 женщин в сроки беременности от 14 до 40 недель (всего 577 записей параметров PlGF, sFlt-1 и их отношения). Среди них только у 12 человек (27 сеансов измерений) развилась тяжелая преэклампсия, у 35 (70 сеансов) женщин проявилась преэклампсия в легкой форме. В соответствии с медицинской классификацией мы ввели в рассмотрение три класса пациенток: О — класс благополучных беременных, т.е. не имевших преэклампсии (236 пациенток и 480 сеансов измерений), L — класс пациенток с умеренной формой ПЭ (38 пациенток, 70 сеансов) и G — класс пациенток с тяжелой формой ПЭ (12 человек, 27 сеансов).

Использован математический метод логических симптомов, основанный на трехзначной логике и нечисловой статистике [11–15]. Для сравнения распределений пациенток по классам применены непараметрические статистические критерии. Построена маска O:G (класс пациенток без ПЭ против самых тяжелых пациенток) и выделены самые тяжелые пациентки по степени неотличимости их векторов логических симптомов от маски классов O:G [11, 14].

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 1. Исследование зависимости факторов PlGF и sFlt-1 и их отношения от срока беременности

На рис. 1 и 2 приведены зависимости концентрации маркеров sFlt-1 (рис. 1) и PlGF (рис. 2) в зависимости от гестационного срока (срока беременности), построенные по результатам измерений этих параметров для пациенток без ПЭ.

На графиках указаны черными поясками медианы распределений концентраций факторов во всем пациенткам без ПЭ, рассчитанные для каждой недели. Светлые прямоугольники указывают диапазон квартильных границ на данной неделе. Сплошная линия  $m$  — сглаженная медиана всего процесса, линии  $q_1$  и  $q_2$  — сглаженные квартильные границы процесса. Фактор sFlt-1 очень мало

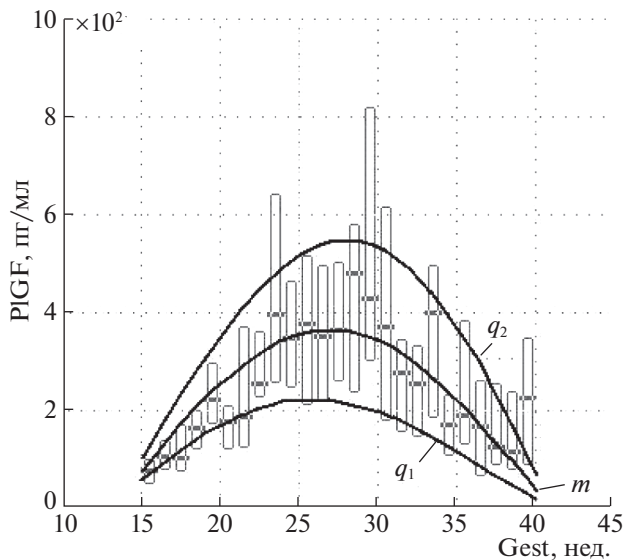


Рис. 2. Зависимость концентрации фактора PIGF в крови от гестационного срока.

изменяется до 30-й недели беременности, а затем быстро возрастает.

Обратим внимание на большой разброс значений этих параметров в разные недели беременности. Справа сверху оси ординат указан множитель к значениям концентрации. Минимальные значения концентрации составляют несколько сотен пг/мл, тогда как в максимуме фактор sFlt\_1 достигает значений ~5–6 тысяч пг/мл. Значительный рост фактора sFlt\_1 к концу беременности приводит к подавлению роста сосудов плаценты.

Зависимость концентрации фактора роста PIGF (рис. 2) от срока беременности имеет совершенно другой характер. Концентрация его возрастает до максимума (примерно 400–600 пг/мл), а в третьем триместре беременности убывает до значений в несколько десятков пг/мл.

В медицинской литературе обсуждается возможность ранней диагностики преэклампсии с помощью отношения этих факторов. В работах [7, 16, 17] представлены результаты исследований, когда тяжелая преэклампсия сопровождалась высокими значениями отношения

$$K = \frac{sFlt-1}{PIGF} \quad (1)$$

По результатам проведенного скрининга мы построили зависимость коэффициента  $K$  в зависимости от гестационного срока для того же контингента пациенток без ПЭ, приведенную на рис. 3. Зависимость фактора  $K$  от гестационного срока имеет провал на сроках 25–30 недель и возрастает к концу беременности. Разброс значений  $K$  тоже сильно возрастает к концу беременности. Эта кривая согласуется с зависимостью,

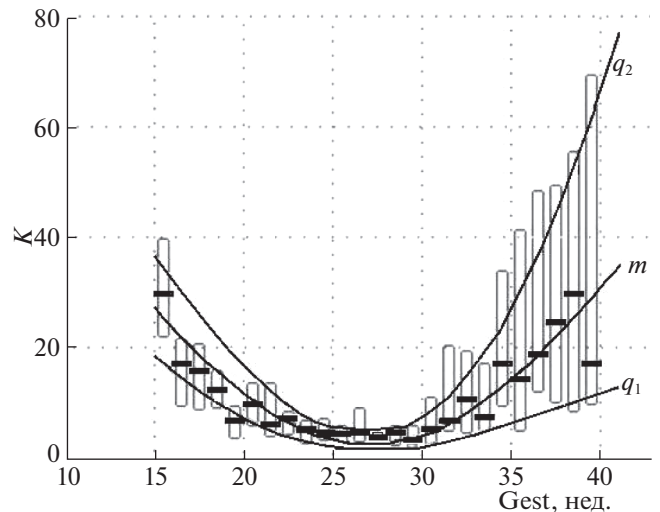


Рис. 3. Зависимость коэффициента  $K = sFlt_1/PIGF$  от гестационного срока.

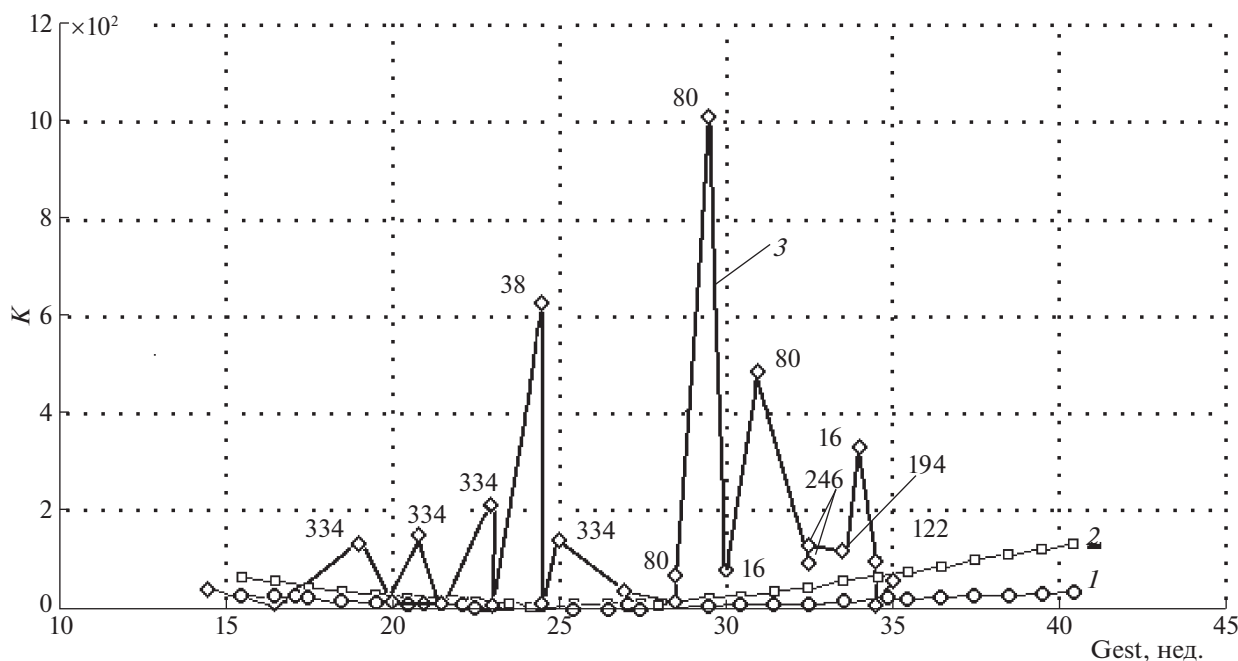
полученной в работах [6, 7]. Для целей прогноза удобно, что интервал значений коэффициента  $K$  изменяется в пределах нескольких десятков, а не сотен и тысяч единиц, как у составляющих его параметров sFlt\_1 и PIGF.

## II. Выделение класса G с тяжелой формой ПЭ из общего контингента беременных

На рис. 4 совмещены три графика зависимости отношения  $K$  исследуемых маркеров от гестационного срока (в неделях). Вверху на оси ординат поставлен множитель 100 к значениям  $K$ . Коэффициент в этом исследовании принимал значения от единиц до нескольких тысяч. Нижняя кривая 1 построена по медианам недельных распределений значений  $K$  для пациенток без ПЭ, сплошная кривая 2 – для пациенток с умеренной ПЭ.

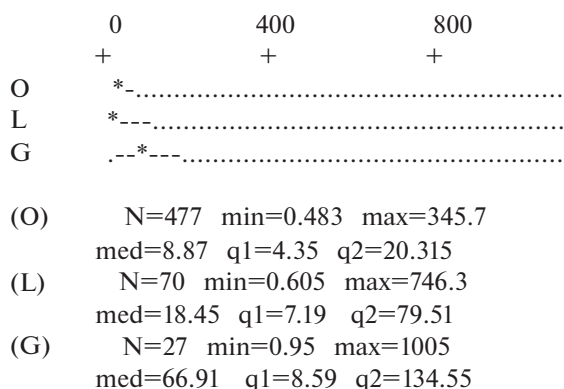
Отдельные точки кривой 3 – для пациенток с тяжелой формой ПЭ (по классификации врачей). Рядом с точками кривой 3 указаны идентификационные номера пациенток, записи которых выделились на фоне кривых 1 и 2.

Пациенток, отнесенных врачами к самому тяжелому классу, всего 12. Для них рассчитаны медианы распределений коэффициента  $K$  по тем неделям, по которым были проведены измерения. Точки редки и соединены прямыми линиями для наглядности. Из рисунка видно, что значительная часть результатов измерений коэффициента  $K$  у тяжелых больных лежит гораздо выше медиан 1 и 2. Однако часть точек, соответствующих тяжелой ПЭ, оказывается в области значений ниже кривой 2.



**Рис. 4.** Зависимость коэффициента  $K = sFlt_1/PLGF$  от гестационного срока: 1 – медиана значений коэффициента у пациенток без преэклампсии, 2 – медиана у пациенток с умеренной формой ПЭ, 3 – медианные значения коэффициента у больных с тяжелой ПЭ.

Для поиска признаков, сопутствующих тяжелой форме ПЭ, на первом этапе были построены распределения каждого из факторов и проведено разделение классов с помощью двухвыборочного критерия Смирнова. Мы приведем одну иллюстрацию полученного разделения классов по коэффициенту  $K$ . На диаграмме рис. 5 построены распределение коэффициента  $K$  по всем пациенткам без ПЭ независимо от срока беременности (класс O) и распределения  $K$  по пациенткам с умеренной (класс L) и тяжелой формами ПЭ (класс G).



**Рис. 5.** Распределение коэффициента  $K$  по классам: O – пациентки без ПЭ, L – с умеренной ПЭ, G – с тяжелой ПЭ.

Под диаграммой указаны основные параметры распределений в каждом классе. Звездочки на диаграмме обозначают медиану распределения, черточки – величины квартильных интервалов. В нижней таблице рис. 5 приведены: число наблюдений по всем пациенткам  $N$ , минимальные ( $\min$ ) и максимальные ( $\max$ ) значения коэффициента  $K$ , медианы распределений ( $\text{med}$ ), а также нижний ( $q_1$ ) и верхний ( $q_2$ ) квартили для каждого класса. Из этого примера видно, что разделение не удовлетворительное: на фоне огромного разброса значений  $K$  (от 0.48 до 1000) медианы близки друг к другу, а квартильные интервалы перекрываются. Однако намечается небольшое возрастание медианы по мере утяжеления ПЭ.

Подобные диаграммы были построены и для факторов  $sFlt_1$  и  $PIGF$  с тем же результатом.

### III. Обработка методом логических симптомов

Воспользуемся теперь методом логических симптомов. Используем рис. 1–3 как скользящие нормативы (в зависимости от гестационного срока), но введем вместо реальных значений параметров  $sFlt_1$ ,  $PIGF$  и  $K$  перцентильные шкалы.

Введение перцентилей позволяет оценить величину еженедельных отклонений параметров от медианы распределения. При таком преобразовании создан список из 30 симптомов, полученных по всем перцентильным интервалам изменения параметров  $PIGF$ ,  $sFlt_1$  и  $K$ .

thr = 0.1;  
 КЛАССЫ @ <= 0.347826 >  
 O 55 422  
 G 18 9  
 pF=1.82332e-010  
 chi-sq=58.3449  
 P(chi)=2.40129e-011

Рис. 6. Таблица разделения классов О и G.

Например:

$$@symptom 003 \text{pcK} > 0 \ \&\& \ \text{pcK} \leq 36.6 \quad (2)$$

$$@symptom 010 () \text{pcplgf} > 13.8 \ \&\& \ \text{pcplgf} \leq 54.5(3)$$

$$@symptom 027 () \text{pcsflt} > 77.2 \ \&\& \ \text{pcsflt} \leq 98.35(4)$$

В симптоме 003 указан один из возможных интервалов значений перцентилей коэффициентов  $K$  (обозначение  $\text{pcK}$ ), в симптоме 010 – интервал перцентилей фактора  $\text{PIGF}$  ( $\text{pcplgf}$ ). В симптоме 027 указан возможный перцентильный интервал фактора  $\text{sFlt}_1$  ( $\text{pcsflt}$ ). Эти симптомы вошли как координаты в векторы логических симптомов, имеющих размерность 30 каждый. Такие векторы построены для всех 577 записей исследуемых пациенток. Далее заново построена маска O:G класса пациенток без ПЭ против класса пациенток с тяжелой формой ПЭ в перцентильных переменных. Затем рассчитаны неотличимости записи каждой из пациенток от маски. При построении маски наилучшее разделение классов O и G получено при уровне значимости  $\text{thr} = 0.1$ , оно приведено на рис. 6 в виде таблицы  $2 \times 2$ .

С помощью двухвыборочного критерия Смирнова найдена граница неотличимости распределения классов O и G:  $u = 0.348$  с вероятностью  $p = 2.4e^{-11}$ . Из рисунка видно, что основная часть записей пациенток без ПЭ (422 из 577) принадлежит своему классу: имеет значения неотличимости выше границы. И только примерно одна восьмая часть попала не в свой класс. В классе G, однако половина записей попала в класс не имевших ПЭ. Реально в классе G 18 записей принадлежат 8 пациенткам из 12. Таким образом, в категорию с низкой неотличимостью от маски попало 2/3 всех пациенток класса G.

На рис. 7 приведен фрагмент матрицы, на котором сверху выписана маска O:G (обозначена буквой A), а ниже представлены все векторы записей только пациенток класса G с тяжелой формой ПЭ. Во втором столбце фрагмента указан номер лабораторной записи. Внизу под векторами в строках, обозначенных именем маски O:G, записаны номера симптомов (читаются сверху вниз). Напомним, что знак X означает, что данный симптом выполнен (значение true), знак равенства (“=”) означает, что этот симптом не выполнен (значение false). В самом правом столбце

F==	T=X	A	X=X==X=XX==XX=X==X=XX=X	u (A)
G	511		X==XX==X====X====X=X=X=	0.57
G	193		==X==X=X====X==X=X==X	0.83
G	334		=X=XX=X==X====X====XX=X=	0.22 *
G	16		X=X=X==X====X====X=X=X=	0.65
G	193		==X=X==X====X====X=X====	0.65
G	425		X=X=X==X====X====X=X=X=	0.65
G	334		=X=XX=X==X====X====X=XX=	0.17 *
G	193		X=X=X==X====X====X=X====	0.70
G	360		==X=X==X==X=X=X==X=X=X=	0.61
G	334		=X=XX=X==X====X====X==X=	0.13 *
G	193		X==XX=X==X====X=X==X=X=	0.48
G	38		=X=XX=X==X====X=XX=X==X=	0.04 *
G	564		=X=XX=X==X====X====XX=X=	0.22 *
G	334		=X=XX=X==X====X====X==X=	0.13 *
G	193		=X=XX=X==X====X====XX=X=	0.22 *
G	194		=X=XX=X==X====X====X=X=	0.35 *
G	564		=X=XX=X==X====X====X==X=	0.13 *
G	80		=X=XX=X==X====X=XX=X==X=	0.04 *
G	16		=X=XX=X==X====X=X==X==X=	0.09 *
000000000000000000000000				
O	: G		00000001111111122222222	
12567890123457803456789				
F==	T=X	A	X=X==X=XX==XX=X==X=XX=X	u (A)
B . . . . .				
G	80		=X=XX=X==X====X=XX=X==X=	0.04 *
G	246		=X=XX=X==X====X=XX=X==X=	0.04 *
G	246		=X=XX=X==X====X=XX=X==X=	0.04 *
G	194		=X=XX=X==X====X====X==X=	0.13 *
G	16		=X=XX=X==X====X=XX=X==X=	0.04 *
G	122		=X=XX=X==X====X=X==X==X=	0.09 *
G	193		==X====X==XX=X==X=X==X=	0.83
G	457		=X=XX==X==X====X=X=	0.35 *
000000000000000000000000				
O	: G		00000001111111122222222	
12567890123457803456789				

Рис. 7. Фрагмент матрицы для пациенток с тяжелой формой ПЭ.

приведены значения неотличимости каждого вектора от маски. Звездочками справа помечены векторы с неотличимостью от маски, меньшей или равной границе разделения по Смирнову. Записи, помеченные звездочкой, указывают на то, что их обладатели имеют самую тяжелую форму ПЭ в соответствии с рис. 6. Напоминаем, что **чем меньше неотличимость пациенток класса от маски, тем дальше они “удалены”** по перцентильной шкале от класса не имевших преэклампсии.

На рис. 8 дана диаграмма распределения неотличимости по всем трем классам. В верхней строке помещена шкала значений неотличимости. Звездочкой помечено положение медианы распределения неотличимости, черточками – квартильные интервалы. Под диаграммой размещена таблица параметров распределений, аналогичная приведенной на рис. 5, но теперь для неотличимости

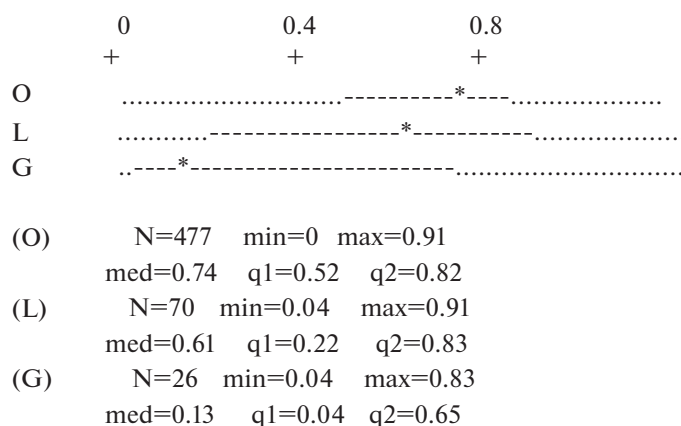


Рис. 8. Диаграмма распределений неотличимости по классам.

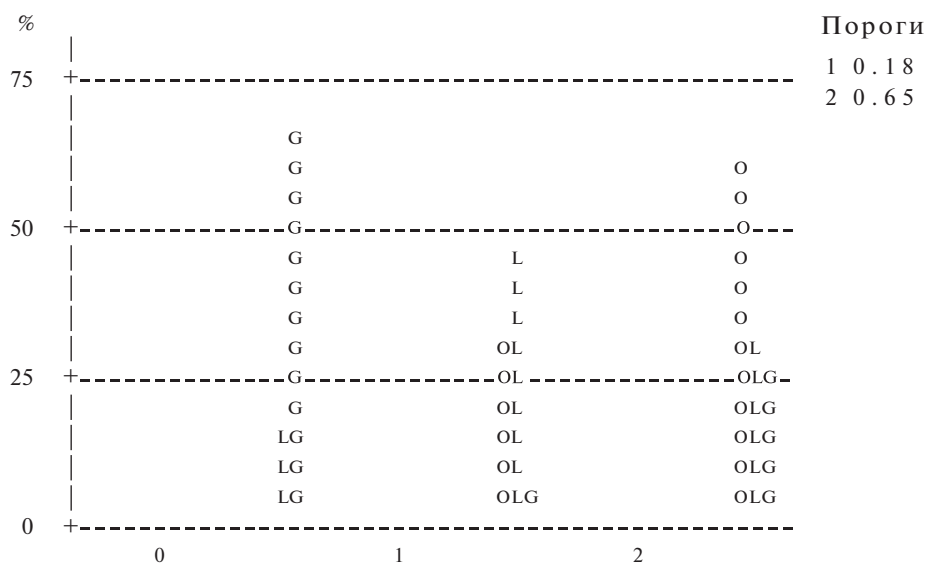


Рис. 9. Диаграмма распределения пациенток разных классов по интервалам неотличимости.

мости в перцентильной шкале: полное число записей в классе (N) минимальное и максимальное значения, медианы (med) распределений и квартили (q1, q2) распределений неотличимости в каждом классе. Видно, что медианы распределений теперь сильно отличаются друг от друга (гораздо лучше, чем в прямых параметрах на рис. 5), хотя квартильные интервалы у всех классов перекрываются.

Из результатов этих исследований следует первое важное формальное правило: **если неотличимость перцентилей записей маркеров пациенток от маски O:G меньше порога  $u = 0.348$ , риск ПЭ велик, и на этих пациенток следует обратить особое внимание.**

Воспользуемся теперь программой одномерного анализа для попарного сравнения классов (O:L, L:G), вычисления порогов между парами

классов, добавления новых порогов и визуальной оценки качества разделения. На рис. 9 изображена диаграмма, показывающая примерное число попаданий пациенток в соответствующие интервалы неотличимости. Уточнены пороги разделения пациенток. Они приведены справа вверху. На шкале ординат число попаданий в интервалы между порогами указано в процентах от всего количества записей.

В класс с минимальной неотличимостью (меньше порога 0.18) не попало ни одной пациентки без ПЭ, там оказалось лишь несколько векторов из класса L умеренных (<20%). В средний столбик рис. 12 (между порогами 0.18 и 0.65) попали пациентки из всех классов, но очень мало из класса тяжелых – в основном с умеренной степенью ПЭ и без ПЭ. Среди пациенток правого столбика диаграммы присутствуют в основном не

Пирог	$u < 0.18$	$0.18 < u < 0.65$	$0.65 < u < 1$
O #	17	157	303
O %	3.6	32.9	63.5
L #	13	33	24
L %	18.6	47.1	34.3
G #	17	2	7
G %	65.4	7.7	26.9

Рис. 10. Распределение числа векторов в классах по интервалам между порогом неотличимости.

№ пациентки	Число сеансов	Гест. срок (нед.)	Неотл. $u$	Сопутствующие заболевания	Исход родов (вес (г) рост (см), Апгар) ребенка
16	3	20	0.65	Артериальная гипертония (АГ) 2-й стадии, сахарный диабет 2-го типа (СД2), тромбофилия, ожирение, анемия, ангиопатия сетчатки др.	ЗВУР (адекватная внутриутробного развития) 1740, 47, 6-7-6
		20	0.09		
		34	0.04		
38	1	24.5	0.04	Тяжелая ПЭ на фоне гипертонии 1 стадии, сахарный диабет 1-го типа (СД1), 2 рубца на матке	ЗВУР 490, - умер
80	2	29.5	0.04	Полное предлежание плаценты, гестационная гипертония, отеки, миома матки	ЗВУР 1300, 41, 5-6-6
		31	0.04		
122	1	34.5	0.09	Миома матки, гипотиреоз, дисплазия шейки матки, тромбофилия, с 33-й нед. АГ, протеинурия	ЗВУР 1700, 42, 7-8-6
246	2	32.5	0.04	ЭКО, полное удвоение почки, хронич. АГ, острое почечное повреждение, тяжелая ПЭ	ЗВУР 2100, 47, 7-8-6
		32.5	0.04		
194	2	28.5	0.35	Рубец на матке, неконтролируемая АГ, гестац. СД, миопия, варикоз, расшир. вен.	ЗВУР 1960, 45, 7-8-6
		32.5	0.13		
334	4	19	0.23	Нет сведений	ЗВУР 1641, 32, 7-7
		21	0.17		
		23	0.13		
		25	0.13		
564	2	24.5	0.22	Ожирение 1 степ., пиелонефрит, гестац. АГ с 5-6 недели	ЗВУР 1820, 44, 7-8-6
		28.5	0.13		

Рис. 11. Характеристики выделенных пациенток с тяжелой формой ПЭ.

имевшие преэклампсии пациентки с неотличимостью, превышающей порог 0.65, но есть примесь векторов и из других классов.

В таблице на рис. 10 приведены распределения неотличимости по всем трем классам пациенток, рассчитанные в перцентильной шкале в соответствии с разделением, представленным на рис. 9.

Верхняя строка указывает уточненные пороговые границы интервалов. В левом столбце выписаны обозначения классов. Каждому классу отведены две строки: в верхней строке класса приведено количество сеансов измерений маркеров внутри каждого из интервалов, во второй строке – это же распределение в процентах.

Видно, что большинство векторов пациенток с тяжелой формой ПЭ имеет неотличимость меньше 0.18 (около 65%) и только 3–4% пациенток без преэклампсии попадает в этот интервал. На рис. 11 приведена таблица, характеризующая пациенток с тяжелой формой ПЭ, выделенных симптомным методом. В нее внесены все записи, отмеченные в матрице рис. 7 звездочками.

В таблице, представленной на рис. 11, приведен список выделенных пациенток с тяжелой формой ПЭ и неотличимостью  $<0.18$  (в перцентильной шкале). Приведены число проведенных сеансов измерений маркеров, сроки беременности на момент измерений, неотличимость от маски O:G, а также сопутствующие беременности заболевания. В последнем столбце указаны исходы родов и основные параметры новорожденных: масса, рост и Апгар (характеристика дыхательной функции, если она меньше 6–7, дыхание затрудненное; самое высокое значение Апгара – 10 самый благоприятный вариант). У всех пациенток кроме пациентки № 334 беременность сопровождалась тяжелыми заболеваниями. Все дети этих пациенток маловесны имеют малый рост и довольно низкую дыхательную функцию (в момент родов и спустя 7 дней после родов). Таким образом, математически выделены действительно самые тяжелые пациентки.

К сожалению, почти нет измерений на ранней стадии беременности от 16 по 25 неделю. Врачи надеются, что в конце первого триместра и в течение второго можно будет по величине коэффициента  $K$  прогнозировать риск развития ПЭ.

Заметим, что у пациентки № 16 (рис. 11) на 20 неделе неотличимость от класса благополучных оказалась слишком высокой и не “сработала” как признак возможной ПЭ. А на 30-й неделе у нее уже развилась преэклампсия.

Зато у пациентки № 334 уже на 19 неделе отношение  $K$  было ниже  $u = 0.348$ , что уже должно было насторожить врачей, и тем более, что оно близко к уточненной границе для прогноза  $K = 0.18$ .

В таблицу рис. 11 вошли 8 (18 сеансов) из 12 пациенток (см. рис. 6). 4 пациентки (9 сеансов измерений) попали на рис. 6 в класс благополучных. Они должны рассматриваться как ошибка метода или нехватка материала. Посмотрим внимательно на этих 4 пациенток.

Так у пациентки № 511 (см. матрицу на рис. 7) было проведено единственное измерение параметров sFlt-1, PlGF и  $K$  на 15 неделе. Неотличимость ее вектора от маски  $u = 0.57$  выше нашей грубой границы риска  $u = 0.348$ . Поэтому на этой стадии беременности заподозрить риск ПЭ было невозможно, но больше сеансов измерений не было. Кроме диагноза “тяжелая ПЭ” нет сведений о сопутствующих заболеваниях и осложне-

ниях. Параметры ребенка: вес 2430 г, рост 47 см, Апгар 7–8.

У пациентки № 457 ( $u = 0.35$ ) единственное измерение параметров sFlt-1, PlGF и  $K$  проведено на 35 неделе и имеет пограничное значение  $u$ . К этому времени у нее уже установлена тяжелая преэклампсия; сведений о сопутствующих заболеваниях и осложнениях нет. Ребенок: 2600 г, 50 см, Апгар 8–9.

У пациентки № 425 (рис. 7) проведено единственное измерение параметров sFlt-1, PlGF и  $K$  на 21 неделе, давшее высокую неотличимость  $u = 0.65$ . Кроме диагноза “тяжелая ПЭ” нет сведений о сопутствующих заболеваниях и осложнениях. Ребенок: 1900 г, 45 см, Апгар 7–8.

У пациентки № 193 (рис. 7) было 6 сеансов измерений параметров sFlt-1, PlGF и  $K$ , и только на одном из них (на 27 неделе) неотличимость оказалась минимальной ( $u = 0.22$ ). Остальные измерения давали колебания неотличимости в пределах от  $u = 0.48$  до  $u = 0.83$ . В ее диагнозе присутствуют: “предлежание плаценты; киста левого яичника. ВСД (вегетативная сосудистая дистония) по гипертоническому типу. Единственная артерия пуповины плода”. Ребенок: 1550 г, 41 см, Апгар 7–8–6.

Таким образом, вероятно, к ошибке математического метода можно отнести только пациентку № 193. Остальные, не выделенные пациентки, не попали в число тяжелых из-за недостаточного числа измерений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предварительные исследования показали, что соотношение sFlt-1/PlGF, которое используется для диагностики и прогнозирования преэклампсии, значительно меняется в зависимости от срока беременности, и эта зависимость носит нелинейный характер, что соответствует исследованиям других авторов [6, 7]. Создание перцентильных нормативов коэффициента sFlt-1/PlGF для различных сроков гестации представляется наиболее перспективным направлением для разработки эффективных диагностических и прогностических критериев преэклампсии.

Методом логических симптомов получено прогностическое правило, позволившее выделить значительную часть пациенток с тяжелой преэклампсией. Симптомы построены на измененных при скрининге ангио- и антиангиогенных факторах в разные сроки беременности. Показано, что наиболее эффективно использование перцентильных шкал для исследуемых факторов. Построена маска O:G (благополучных пациенток против пациенток с самой тяжелой формой ПЭ). Введена неотличимость логических векторов пациенток от маски. Показано, что при неотличи-



мости  $u \leq 0.35$  существует риск развития ПЭ. Получена уточненная граница: если  $u \leq 0.18$ , велик риск развития тяжелой ПЭ.

Работа выполнена при поддержке программы Повышения конкурентоспособности НИЯУ МИФИ.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Say L., Chou D., Gemmill A., Tunçalp O., Moller A.B., Daniels J. et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis // *Lancet Glob Health*. 2014. V. 2. P. e323–33.
2. Bellamy L., Casas J.P., Hingorani A.D., Williams D.J. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. 2007. V. 335. № 7627. P. 974. <https://doi.org/10.1136/bmj.39335.385301.BE>
3. Hollegaard B., Lykke J.A., Boomsma J.J. Time from pre-eclampsia diagnosis to delivery affects future health prospects of children // *Evol. Med. Public Health*. 2017. V. 2017. № 1. P. 53–66. <https://doi.org/10.1093/emph/eox004>
4. Jose Carlos Peracoli, Vera Therezinha Medeiros Borges, Jose Geraldo Lopes Ramos, Ricardo de Carvalho Cavalli, Sergio Hofmeister de Almeida Martins Costa, Leandro Gustavo de Oliveira, Francisco Lazaro Pereira de Souza, Henri Augusto Korke, Ione Rodrigues Brum, Maria Laura Costa, Mario Dias Correa Junior, Nelson Sass, Angelica Lemos Debs Diniz, Caio Antonio de Campos Prado, Edson Viera da Cunha Filho. Pre-eclampsia/Eclampsia // *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2019. V. 41. № 5. P. 318–332. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1687859>
5. Шалина Р.И., Михалева Л.М., Симухина М.А., Коноплянников А.Г., Штабницкий А.М. // Особенности течения тяжелых форм преэклампсии в современных условиях. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. М., 2017. Т. 16. № 6. С. 16–23.
6. Palm M., Basu S., Larsson A. et al. A longitudinal study of plasma levels of soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1), placental growth factor (PlGF), sFlt1: PlGF ratio and vascular endothelial growth factor (VEGF-A) in normal pregnancy // *ACTA Obstetrica et Gynecologica Scand*. 2011. V. 90. № 11. P. 1244–1251.
7. Иванец Т.Ю., Алексеева М.Л., Логинова Н.С. и др. Плацентарный фактор роста и fms-подобная тирозинкиназа-1 как маркеры преэклампсии в динамике беременности // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013. № 8. С. 14–17.
8. Гурьева В.М., Травкина А.А., Матвеев М.О., Морохотова Л.С., Котов Ю.Б., Семенова Т.А. Возможности профилактики преэклампсии: сегодня и завтра // *Фарматека*. 2020. № 6. С. 24–33. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.6.24-32>
9. Burton G.I., Charnock-Jones D.S., Jauniaux E. Regulation of vascular growth and function in the human placenta // *Reproduction*. 2009. V. 138. № 6. P. 895–902.
10. Приказ Министерства здравоохранения Московской области № 1072 от 23.07.2018 г. “Об организации работы по раннему скринингу преэклампсии у беременных в Московской области”.
11. Котов Ю.Б. Новые математические подходы к задаче медицинской диагностики. М.: Едиториал УРСС, 2004. 328 с.
12. Орлов А.И. Нечисловая статистика. М.: МЗ-Пресс, 2004. 513 с.
13. Барина И.В., Котов Ю.Б., Никольская И.Г., Семенова Т.А. Многомерный математический метод классификации пациентов // *Вестник НИЯУ МИФИ*. 2017. Т. 6. № 2. С. 72–79. <https://doi.org/10.1134/S2304487X17020031>
14. Гурьева В.М., Котов Ю.Б., Морохотова Л.С., Семенова Т.А. Технология подбора маски в методе логических симптомов // *Вестник НИЯУ МИФИ*, 2017. Т. 6. № 4. С. 368–376. <https://doi.org/10.1134/S2304487X17040058>
15. Kotov Yu.B., Semenova T. Mathematical Methods for Solving Cognitive Problems in Medical Diagnosis // *VICA2020* (в печати).
16. Stepan H., Herraiz I., Schlembach D., Verloren S., Brennecke S., Chantraine F., Klein E., Lapaire O., Llurba E., Ramoni A., Vatish M., Wertaschnigg D., Galindo A. Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice // *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2015. V. 45. P. 241–246.
17. Gomez-Arriaga P.I., Herraiz I., Lopez-Jimenez E.A., Escribano D., Denk B., Galindo A. Uterine artery Doppler and sFlt-1/PlGF ratio: prognostic value in early-onset pre-eclampsia // *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 2014. V. 43. P. 525–532.

**Vestnik Nacional'nogo Issledovatel'skogo Yadernogo Universiteta “MIFI”, 2020, vol. 9, no. 6, pp. 567–576**

## Mathematical Analysis of Patient Screening Results to Predict Preeclampsia

V. M. Guryeva<sup>a</sup>, Yu. B. Kotov<sup>b</sup>, M. O. Matveev<sup>a</sup>, T. A. Semenova<sup>c, #</sup>, A. A. Travkina<sup>a</sup>, and T. S. Budykina<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, 101000 Russia

<sup>b</sup> Keldysh Institute of Applied Mathematics, Russian Academy of Sciences, Moscow, 125047 Russia

<sup>c</sup> National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow, 115409 Russia

<sup>#</sup>e-mail: contreraskosha@yandex.ru

Received November 16, 2020; revised November 16, 2020; accepted November 24, 2020

**Abstract**—The screening of pregnant women in the Moscow region has been performed jointly by mathematicians and doctors to detect prognostic signs of pre-eclampsia, which is a very serious complication of preg-

nancy, often resulting in the death of the mother and fetus. The mathematical analysis of preliminary experimental data is carried out. As signs (markers) of a possible complication, the angio- and anti-angiogenic proteins PIGF (placental vascular growth factor) and sFlt-1 (a factor inhibiting vascular growth), as well as their ratio, have been considered. Depending on the gestational age, sliding standards have been obtained for patients with a successful pregnancy for each of the factors. The method of logical symptoms has been used to seek prognostic rules. The symptom list contains the concentrations of the indicated proteins in the blood serum and their ratios, expressed on a percentile scale and obtained at different pregnancy periods. A mask of “the class of successful patients versus the class with the most severe form of preeclampsia” has been constructed. The indistinguishability values of logical vectors from the mask have been calculated for each patient. Two boundaries have been obtained for the indistinguishability  $u$ . It has been shown that  $u \lesssim 0.348$  indicates a risk of developing preeclampsia, and the patients require further monitoring. At  $u \lesssim 0.18$ , preeclampsia will almost certainly develop.

*Keywords:* markers of preeclampsia, logical symptoms, nonparametric statistics, percentile sliding standards

DOI: 10.1134/S2304487X20050041

## REFERENCES

1. Say L., Chou D., Gemmill A., Tuncalp O., Moller A.B., Daniels J. et al., Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis, *Lancet Glob Health*, 2014, vol. 2, p. e323–33.
2. Bellamy L., Casas J.P., Hingorani A.D., Williams D.J., Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis, *BMJ*, 2007, vol. 335, no. 7627, p. 974. doi: 10.1136/bmj.39335.385301.BE
3. Hollegaard B., Lykke J.A., Boomsma J.J., Time from pre-eclampsia diagnosis to delivery affects future health prospects of children, *Evol. Med. Public. Health*, 2017, vol. 2017, no. 1, pp. 53–66. doi: 10.1093/emph/eox004
4. Jose Carlos Peracoli, Vera Therezinha Medeiros Borges, Jose Geraldo Lopes Ramos, Ricardo de Carvalho Cavalli, Sergio Hofmeister de Almeida Martins Costa, Leandro Gustavo de Oliveira, Francisco Lazaro Pereira de Souza, Henri Augusto Korkes, Ione Rodrigues Brum, Maria Laura Costa, Mario Dias Correa Junior, Nelson Sass, Angelica Lemos Debs Diniz, Caio Antonio de Campos Prado, Edson Viera da Cunha Filho. Pre-eclampsia/Eclampsia, *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, 2019, vol. 41, no. 5, pp. 318–332. doi: 10.1055/s-0039-1687859
5. Shalina R.I., Mikhaleva L.M., Simukhina M.A., Konopliannikov A.G., Shtabnitkiy A.M., Osobennosti techeniya tiazhelikh form pre-eclampsii d sovremnikh usloviyakh (Features of the course of severe forms of preeclampsia in modern conditions), *Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*, 2017, vol. 16, no. 6, pp. 16–23 (in Russian).
6. Palm M., Basu S., Larsson A. et al., A longitudinal study of plasma levels of soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1), placental growth factor (PIGF), sFlt1:PIGF ratio and vascular endothelial growth factor (VEGF-A) in normal pregnancy, *ACTA Obstetrica et Gynecologica Scand*, 2011, vol. 90, no. 11, pp. 1244–1251.
7. Ivanets T.Yu., Alekseeva M.L., Loginova N.S. et al., Platsentarnyj facyor rosta i fms-odobnaya tirozinkinaza-1 kak markery preeclampsii v dinamike beremennosti (Placental growth factor and fms-like tyrosine kinase-1 as markers of preeclampsia in the dynamics of pregnancy), *Clinical Laboratory Diagnostics*, 2013, no. 8, pp. 14–17 (in Russian).
8. Guryeva V.M., Travkina A.A., Matveev M.O., Morokhotova L.S., Kotov Ju.B., Semenova T.A., Preeclampsia prevention options: today and tomorrow, *Farmateka*, 2020, no. 6, pp. 24–33. <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020.6.24-32> (in Russian)
9. Burton G.I., Charnock-Jones D.S., Jauniaux E., Regulation of vascular growth and function in the human placenta, *Reproduction*, 2009, vol. 138, no. 6, pp. 895–902.
10. Order of the Ministry of Health of the Moscow Region No. 1072 of 23.07.2018 “On the organization of work on early screening of preeclampsia in pregnant women in the Moscow Region”.
11. Kotov Yu.B., *Novye matematicheskiye podkhody k zadacham meditsinskoy diagnostiki* (New mathematical approach to medical diagnostic problems), Moscow: Editorial URSS, 2004, 328 p. (in Russian).
12. Orlov A.I., *Nechislovaya statistika* (Non-Numeric Statistics), Moscow: MZ-Press, 2004, 513 p. (in Russian).
13. Barinova I.V., Kotov Yu.B., Nicol'skaya I.G., Semenova T.A., Mnogomernyj matematicheskiy metod klassifikatsii patsientov (Multivariate Mathematical Method of Patients Classification), *Vestnik NIYaU MIFI*, 2017, vol. 6, no. 2, pp. 183–190. doi: 10.1134/S2304487X17020031 (in Russian).
14. Guryeva V.M., Kotov Yu.B., Morokhotova L.S., Semenova T.A., *Tekhnologiya podbora maski v metode logicheskikh simptomov* (Technology of mask formation in the method of logical symptoms), *Vestnik NIYaU MIFI*, 2017, vol. 6, no. 4, pp. 368–376. doi: 10.1134/S2304487X17040058 (in Russian).
15. Kotov Yu., Semenova T., *Mathematical Methods for Solving Cognitive Problems in Medical Diagnosis*, BICA2020 (в печати).
16. Stepan H., Herraiz I., Schlembach D., Verlohren S., Brennecke S., Chantraine F., Klein E., Lapaire O., Llubra E., Ramoni A., Vatish M., Wertaschnigg D., Galindo A., Implementation of the sFlt-1/PIGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice, *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2015, vol. 45, pp. 241–246.
17. Gomez-Arriaga P.I., Herraiz I., Lopez-Jimenez E.A., Escribano D., Denk B., Galindo A., Uterine artery Doppler and sFlt-1/PIGF ratio: prognostic value in early-onset pre-eclampsia, *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2014, vol. 43, pp. 525–532.