

УДК 51-76+618.36

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ВЗАИМОСВЯЗИ МАРКЕРОВ sFLT-1 И PlGF ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

© 2021 г. В. М. Гурьева¹, Ю. Б. Котов², М. О. Матвеев¹, Т. А. Семенова^{3,*}, А. А. Травкина¹, Т. С. Будыкина¹

¹ Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, Москва, 101000, Россия

² Институт прикладной математики им. М.В. Келдыша РАН, Москва, 125047, Россия

³ Национальный исследовательский ядерный университет “МИФИ”, Москва, 115409, Россия

*e-mail: contreraskosha@yandex.ru

Поступила в редакцию 02.04.2021 г.

После доработки 02.04.2021 г.

Принята к публикации 13.04.2021 г.

В статье приведен один из результатов массового скрининга беременных женщин Московской области, целью которого было обнаружение прогностических признаков тяжелого осложнения беременности — преэклампсии. В процессе скрининга у каждой пациентки измерялись в сыворотке крови концентрации плацентарных белков: ангиогенного белка PlGF и анти-ангиогенного sFLT-1. Согласно медицинской литературе эти белки могут служить указателями (маркерами) риска развития преэклампсии. Инструментами разработанного авторами метода логических симптомов проведена статистическая обработка данных скрининга. По выборке, содержащей 564 пациентки без преэклампсии, получены динамические характеристики каждого из маркеров: зависимость их концентрации от срока беременности (гестационного срока). Построена математическая модель развития взаимосвязи между концентрациями маркеров в течение беременности. Модель демонстрирует, что в первой половине беременности у пациенток без преэклампсии концентрация маркера sFLT-1 “отслеживает” рост концентрации маркера PlGF, монотонно возрастая вместе с ним, и продолжает монотонно нарастать во второй половине беременности, когда PlGF убывает. У пациенток с преэклампсией поведение концентрации маркера-ингибитора sFLT-1 катастрофически изменяется: во второй половине беременности его концентрация резко нарастает и остается высокой до конца беременности. Тем самым подтверждена эффективность этих маркеров в роли признаков преэклампсии на поздних сроках беременности.

Ключевые слова: метод логических симптомов, маркеры преэклампсии, плацентарные белки sFLT-1 и PlGF

DOI: 10.1134/S2304487X21020024

ВВЕДЕНИЕ

Авторами разработан метод [1, 2] обработки медицинских баз данных, позволяющий лечащему врачу принять решение в случаях сложных заболеваний и выделить признаки, пригодные для ранней диагностики возможных осложнений. Метод основан на непараметрической и нечисловой статистике, использует трехзначную логику, позволяющую обрабатывать массивы, содержащие пробелы (неизвестные или не измеренные параметры). Использование нечисловой статистики позволяет работать с массивами, в которых в качестве элементов базы служат словесные выражения: утверждения врачей, медицинские заключения или термины. Каждое утверждение или физическая величина является логическим элементом базы и называется симптомом. Совокупность симптомов образует логический вектор,

описывающий каждого пациента исследуемой популяции. При статистической обработке создается образец (прототип, маска) популяции. Для сравнения каждого пациента (его логического вектора) с образцом введено логическое расстояние, названное “неотличимостью” от образца. Неотличимость принимает значения от 0 до 1. При полном совпадении логического вектора с маской неотличимость равна единице.

В настоящее время мы используем метод логических симптомов для поиска **ранних** признаков тяжелого осложнения беременных — преэклампсии (ПЭ), которая может привести к гибели ребенка и/или матери. Эффективного лечения преэклампсии в настоящее время не существует, для ее излечения необходимо прервать беременность. При больших гестационных сроках (более 32 недель) прогноз для плода относительно благопри-

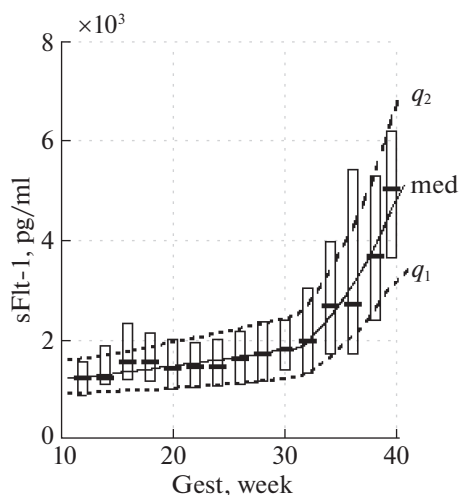


Рис. 1. Зависимость концентрации sFLT-1 от срока беременности.

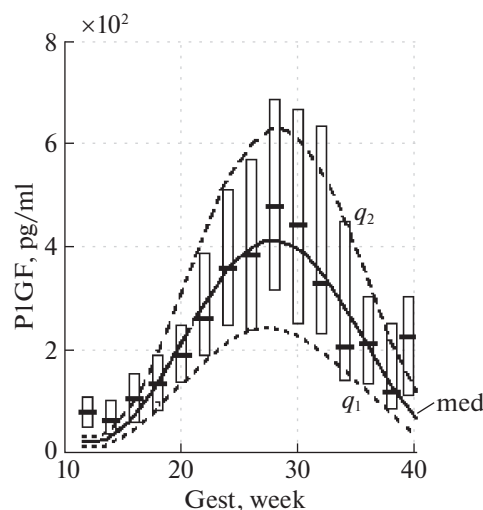


Рис. 2. Зависимость концентрации PlGF от срока беременности.

ятный, а в более ранние сроки прерывание беременности может приводить к гибели ребенка в связи с его низкой жизнеспособностью. Наиболее эффективный врачебный подход — профилактика преэклампсии у женщин с высоким риском ее развития. Поэтому решение задачи — найти прогностические правила, достоверно предсказывающие риск развития преэклампсии, имеет большое значение для практического акушерства.

О СКРИНИНГЕ

Врачами МОНИИАГ проводится массовый скрининг беременных женщин Московской области. При осмотрах пациенток в разные сроки беременности им измеряют концентрацию белков PlGF и sFLT-1 в сыворотке крови. Эти белки считаются маркерами возможной преэклампсии [3]. Первый из них (PlGF) это фактор роста (ангиогенеза) кровеносных сосудов в плаценте. Вторым — анти-ангиогенный (sFLT-1) — ингибитор первого и тормозит развитие кровеносной сети плаценты. В медицинском сообществе для прогнозирования и диагностики преэклампсии используется их отношение

$$k = \text{sFLT-1}/\text{PlGF}. \quad (1)$$

В литературе [3–8] широко обсуждаются проблемы диагностики и прогноза ПЭ с помощью этих маркеров, но до сих пор не выработаны четкие диагностические и прогностические критерии. Можно предположить, что это связано с динамическими изменениями PlGF и sFLT-1 по ходу беременности и их значительными индивидуальными колебаниями. В работе [4] мы привели первые результаты скрининга пациенток, завершив-

ших беременность в 2019 году и первой четверти 2020 года.

На данном этапе работы использованы измерения концентрации белков PlGF и sFLT-1 у 623 пациенток, наблюдавшихся в женских консультациях, в МОНИИАГ и завершивших беременность в течение 2019–2020 гг. Из них 564 пациентки не имели диагноза преэклампсии, а 59 пациенткам был поставлен диагноз — преэклампсия. Концентрация белков измерялась при каждом визите пациенток. В результате на сегодняшний день находятся в обработке 1152 записи маркеров.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБРАБОТКИ ИЗМЕРЕНИЙ

На рис. 1 и 2 построены понедельные распределения каждого из маркеров для женщин без преэклампсии. Рассчитаны медианы и квартильные интервалы для всех сроков беременности (гестационных сроков).

Прозрачные прямоугольники на рис. 1 и 2 указывают квартили понедельных распределений. Черные пояски изображают медианы распределений параметра SFLT-1 или PlGF по всем не имевшим ПЭ пациенткам на каждой неделе. Сплошные линии (med) аппроксимируют зависимость медиан от гестационного срока, пунктирные — сглаженные зависимости нижнего (q_1) и верхнего квартилей (q_2) от гестационного срока.

Антиангиогенный фактор sFLT-1 очень медленно нарастает в течение первых двух триместров беременности, а затем начинается ускоренный его рост после тридцатой недели беременности. Второй фактор — PlGF — начинает быстро расти примерно с двенадцатой недели, достигает мак-

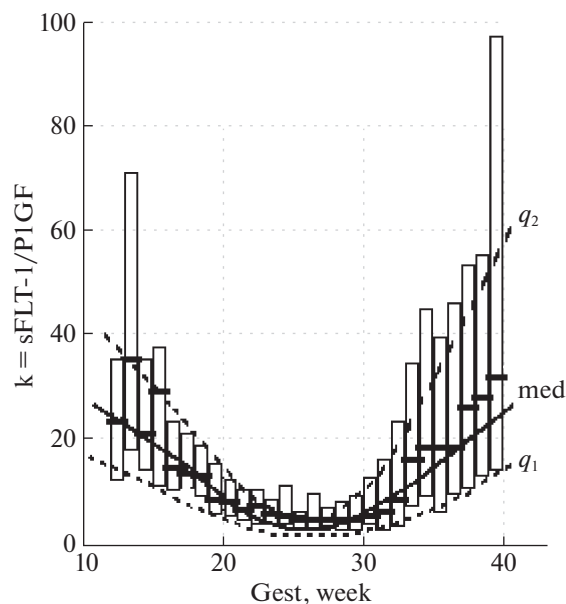


Рис. 3. Зависимость коэффициента $k = \text{sFLT-1}/\text{PlGF}$ от гестационного срока.

симула вблизи 28–30 недель, затем быстро убывает. При этом в течение беременности концентрация фактора-ингибитора (sFLT-1) примерно в 10–20 раз превышает концентрацию фактора роста кровеносных сосудов плаценты. Отношение (1) этих маркеров представлено для женщин без преэклампсии на рис. 3.

Для этой зависимости характерен глубокий минимум в середине беременности и высокие значения в первом и третьем триместрах беременности.

В работе по иммунологии беременности [5], проведенной на мышах, показано, что быстрый рост ингибитора sFLT-1 обусловлен активацией комплемента C5a, которая вызывает нарушение регуляции ангиогенных факторов, необходимых для нормального развития плаценты. Активация комплемента приводит к выкидышам, задержке роста плода, а ингибирование ее спасало беременность у мышей.

Нас заинтересовала непосредственная связь между фактором роста PlGF и ингибитором sFLT-1. По данным для женщин без преэклампсии, представленным на рис. 1 и 2, были получены функциональные зависимости параметров PlGF и sFLT-1 от гестационного срока, аппроксимирующие поведение медиан рис. 1 и 2. На рис. 4 недельные значения этих функций указаны точками – кружками (сплошная линия 1). По оси абсцисс отложены недельные значения сглаженной медианы фактора PlGF, по оси ординат значения сглаженной медианы sFLT-1. Около точек указаны номера недель беременности (третья переменная). У женщин без преэклампсии фактор sFLT-1 очень слабо зависит от фактора PlGF, медленно возрастая вместе с ним. С двадцать девятой недели картина резко изменяется. После двадцать девятой недели в зависимости обнаруживается

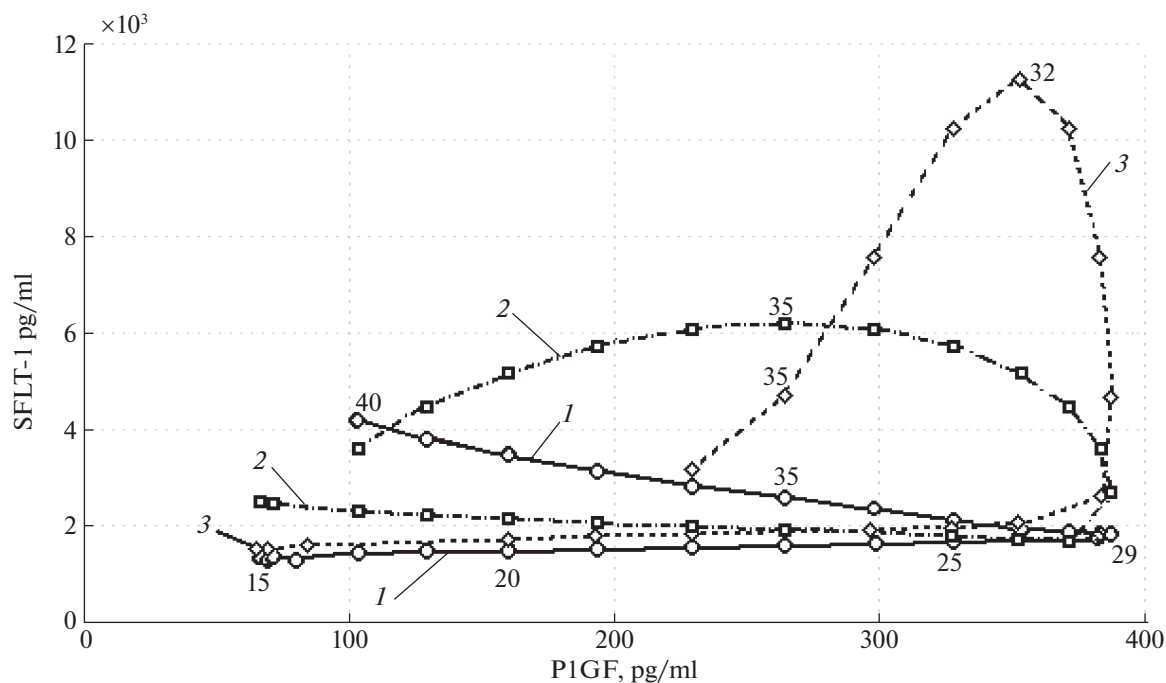


Рис. 4. Модель, иллюстрирующая взаимосвязь маркеров преэклампсии: 1 – для пациенток без ПЭ, 2 – для пациенток с умеренной ПЭ и 3 – для пациенток с тяжелой формой ПЭ.

излом: PIGF начинает падать, а sFLT-1 возрастать, достигая к концу беременности (на сороковой неделе) значений, более чем в 20 раз превышающих соответствующие значения PIGF. Такая явная связь между этими параметрами, по-видимому, имеет какое-то серьезное физиологическое объяснение. Поэтому были построены аналогичные зависимости для пациенток с поставленным диагнозом ПЭ. Результат представлен на рис. 4 кривыми 2 и 3. Кривая 2 (точки — квадраты) построена для пациенток с умеренной преэклампсией. Кривая 3 (точки — ромбы) дает ту же зависимость для пациенток с тяжелой ПЭ.

Обе кривые, относящиеся к пациенткам с ПЭ, резко меняют свое поведение в сроках, превышающих 25 недель: начинается бурный рост концентрации ингибирующего фактора на фоне снижения концентрации плацентарного фактора роста. Особенно резко нарастает концентрация sFLT-1 у пациенток с тяжелой формой ПЭ (кривая 3). Эта кривая и обрывается рано (около тридцать шестой недели) в связи с досрочным родоразрешением.

Следует сказать, что аппроксимация зависимости медиан маркеров от гестационного срока у пациенток с преэклампсией представляла собой более сложную задачу, чем у пациенток без ПЭ. Выборки, содержащие пациенток с осложнением, гораздо меньше, чем выборки, содержащие пациенток без ПЭ (всего 59 осложненных течений против 623 без ПЭ). Поэтому строить аппроксимации для пациенток с ПЭ приходилось с учетом “веса” измерений, принимая во внимание в первую очередь те недели гестационных сроков, на которых были многократные измерения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате скрининга по большому числу измерений (1152 записи) впервые получены динамические характеристики маркеров PIGF, sFLT-1. Проведена математическая аппроксимация поведения медиан и квартильных границ для каждого из маркеров преэклампсии.

Построена математическая модель, устанавливающая соответствие между маркерами sFLT-1 и PIGF в разные гестационные сроки для трех групп пациентов: без ПЭ, с умеренной преэклампсией ПЭ и с тяжелым течением ПЭ. Модель подтверждает принятую в медицинском мире точку зрения, что на поздних сроках беременности (свыше двадцать девятой недели) отношение (1) хорошо отделяет тяжелых больных от пациенток без преэклампсии. Действительно, если на кривой 1 рис. 4 (пациентки без ПЭ) маркер sFLT-1 после двадцать девятой недели отслеживает убывание маркера PIGF, монотонно нарастая, то на кривых пациенток с ПЭ в эти сроки маркер sFLT-1

выписывает крутые петли с экстремумами (кривые 2 и 3). То есть в поздние сроки беременности (в третьем триместре) оба маркера сигнализируют о неполадке в организме. В организме без преэклампсии существует динамическое равновесие между факторами, регулирующими развитие кровеносной системы плаценты. По-видимому, нарушение равновесия, отягощенное хроническими болезнями матери и, возможно, генетической предрасположенностью, приводят в совокупности к серьезному осложнению в форме ПЭ.

Полученные результаты предварительной обработки материала будут использованы в дальнейшей работе как динамический прототип физиологических процессов, протекающих у пациенток без ПЭ для сравнения с ним процессов, происходящих в организмах пациенток с преэклампсией, и выработки прогностических правил. Однако, нам интересны в первую очередь ранние признаки возможной ПЭ. На начальной стадии беременности (до двадцать пятой недели), а особенно до двадцатой заметна некоторая разница между кривыми 2, 3 рис. 4 и кривой 1. Мы надеемся выделить методом логических симптомов эти признаки. Задача осложняется тем, что на ранних сроках редкие беременные приходят на осмотр, и выборки, как правило, в эти сроки малы.

Работа выполнена при поддержке программы Повышения конкурентоспособности НИЯУ МИФИ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Котов Ю.Б. Новые математические подходы к задачам медицинской диагностики. М.: Едиториал УРСС, 2004. 328 с.
2. Kotov Yu., Semenova T. Mathematical Methods for Solving Cognitive Problems in Medical Diagnosis // BICA 2020: Brain-Inspired Cognitive Architectures for Artificial Intelligence: BICA*AI 2020 pp. 453–465. Advances in Intelligent Systems and Computing, vol. 1310. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-65596-9_54.
3. 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.
4. Гурьева В.М., Котов Ю.Б., Матвеев М.О., Семёнова Т.А., Травкина А.А., Будыкина Т.С. Математический анализ результатов скрининга пациенток в целях прогнозирования преэклампсии // Вестник НИЯУ МИФИ. 2020. Т. 9. № 6. С. 567–576.
5. Girardi G., Yarin D., Thurman J.M. et al. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction // JEM © The Rockefeller University Press. 2006. V. 203. № 9. P. 2165–2175. www.jem.org/cgi/doi/10.1084/jem.20061022.
6. Verlohren S., Herraiz I., Lapaire O., Schlembach D., Moertl M., Zeisler H., Calda P., Holzgreve W., Galindo A.,

- Engels T., Denk B., Stepan H. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012. V. 206. P. 58.e1-8.
7. Caillon H., Tardif C., Dumontet E., Winer N. et al. // Evaluation of sFlt-1/PlGF Ratio for Predicting and Improving Clinical Management of Pre-eclampsia: Experience in a Specialized Perinatal Care Center // *Ann. Lab. Med.* 2018. V. 38. P. 95–101.
<https://doi.org/>. ISSN 2234-3806 • eISSN 2234-3814.
<https://doi.org/10.3343/alm.2018.38.2.95>
8. Stepan H. et al. Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2015. V. 45. № 3.

Vestnik Nacional'nogo Issledovatel'skogo Yadernogo Universiteta "MIFI", 2021, vol. 10, no. 2, pp. 129–134

Mathematical Model of the Relationship between Preeclampsia Markers SFLT-1 and PLGF

V. M. Guryeva^a, Yu. B. Kotov^b, M. O. Matveev^a, T. A. Semenova^{c, #}, A. A. Travkina^a, and T. S. Budykina^a

^a Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, 101000 Russia

^b Keldysh Institute of Applied Mathematics, Russian Academy of Sciences, Moscow, 125047 Russia

^c National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow, 115409 Russia

[#]e-mail: contreraskosha@yandex.ru

Received April 2, 2021; revised April 2, 2021; accepted April 13, 2021

Abstract—One of the results of mass screening of pregnant women in the Moscow region has been reported. The screening purpose is to detect prognostic signs of preeclampsia, which is a severe pregnancy complication. In the screening process for each patient, the placental concentrations of angiogenic PLGF protein and anti-angiogenic SFLT-1 protein in blood serum have been measured. According to the medical literature, these proteins can serve as signs (markers) of possible preeclampsia development. Statistical processing of screening data has been carried out using tools of our logical symptom method. In a sample containing 564 patients without preeclampsia, the dependence of the concentration of each of the markers on the gestational period has been obtained. A mathematical model of the relationship between the concentrations of markers during pregnancy is constructed. The model demonstrates that the concentration of the SFLT-1 marker in the first half of pregnancy in patients without preeclampsia monotonously “follows” an increase in the concentration of the PLGF marker. The former concentration continues to monotonically increase in the second half of pregnancy, when the latter concentration decreases. In patients with preeclampsia, the behavior of the concentration of the SFLT-1 marker inhibitor is catastrophically changed: in the second half of the pregnancy, its concentration increases sharply and remains high until the end of pregnancy. Thus, the effectiveness of these markers is confirmed as signs of preeclampsia in the late periods of pregnancy.

Keywords: logical symptoms method, preeclampsia markers, placental SFLT-1 and PLGF proteins

DOI: 10.1134/S2304487X21020024

REFERENCES

1. Kotov Yu.B., *Novye matematicheskiye podkhody k zadacham meditsinskoj diagnostiki* [New mathematical approach to medical diagnostic problems], Moscow, Editorial URSS Publ., 2004. 328 p.
2. Kotov Yu., Semenova T., *Mathematical Methods for Solving Cognitive Problems in Medical Diagnosis, BICA 2020: Brain-Inspired Cognitive Architectures for Artificial Intelligence: BICA*AI. 2020.* pp. 453–465, *Advances in Intelligent Systems and Computing*, vol. 1310, Springer, Cham.
https://doi.org/10.1007/978-3-030-65596-9_54.
3. Ivanets T.Yu., Alekseeva M.L., Loginova N.S. et al., Platsentarnyi faktor rosta i fms-podobnaya tirokinasa-1 kak markery pre-eklampsii 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)
4. Guryeva V.M., Kotov Yu.B., Matveev M.O., Semenova T.A., Travkina A.A., and Budykina T.S., *Mathematical analiz rezultatov scrinninga patsientok v tseliah prognozirovania preeklampsii* [Mathematical Analysis of Patient Screening Results to Predict Preeclampsia], *Vestnik NIYaU MIFI*, 2020, no. 5, pp. 485–494. (in Russian)
5. Girardi G., Yarilin D., Thurman J.M. et al., Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction,

- JEM © *The Rockefeller University Press*, vol. 203, no. 9, September 4, 2006, pp. 2165–2175, www.jem.org/cgi/doi/10.1084/jem.20061022.
6. Verlohren S., Herraiz I., Lapaire O., Schlembach D., Moertl M., Zeisler H., Calda P., Holzgreve W., Galindo A., Engels T., Denk B., Stepan H., The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2012, vol. 206, pp. 58.e1-8.
 7. Caillon H., Tardif C., Dumontet E., Winer N. et al., Evaluation of sFlt-1/PlGF Ratio for Predicting and Improving Clinical Management of Pre-eclampsia: Experience in a Specialized Perinatal Care Center, *Ann. Lab. Med.*, 2018, vol. 38, pp. 95–101, <https://doi.org/10.3343/alm.2018.38.2.95> ISSN 2234-3806 • eISSN 2234-3814.
 8. Stepan H. et al., Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice, *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2015, vol. 45, no. 3.