

УДК 51-76+618.36

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ ВЫДЕЛЕНИЕ РАННИХ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ПРЕЭКЛАМПСИИ

© 2021 г. В. М. Гурьева¹, Ю. Б. Котов², Т. А. Семенова^{3,*}, А. А. Травкина¹, М. О. Матвеев¹, Л. С. Морохотова¹, 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 14.09.2021 г.

После доработки 07.10.2021 г.

Принята к публикации 12.10.2021 г.

В статье обсуждаются проблемы обнаружения ранних (до 27 недели беременности) признаков риска развития тяжелого осложнения беременных – преэклампсии. Используются результаты скрининга беременных женщин Московской области. При скрининге измерялась концентрация ангиогенного белка PIGF и антиангиогенного белка sFLT-1 в сыворотке крови. Эти белки в современной медицине считаются маркерами преэклампсии: белок PIGF стимулирует рост кровеносных сосудов в плаценте матери, белок sFLT-1 подавляет рост сосудов. Пациентки были разбиты в соответствии с диагнозами врачей на три группы (класса): контрольная группа (пациентки без преэклампсии), группа с умеренной формой осложнения и группа с тяжелой формой преэклампсии. Получены интегральные распределения пациенток по значениям белков PIGF и sFLT-1. Рассчитаны пороги, разделяющие группы пациенток с тяжелой формой, с умеренной формой преэклампсии и группы без преэклампсии. Показана возможность выделения ранних признаков риска осложнения. Затем исследована динамика изменения концентрации белков PIGF и sFLT-1 в течение второго триместра беременности у пациенток с преэклампсией. Проведено сравнение с динамикой их развития у пациенток без преэклампсии. Сформулировано прогностическое правило, указывающее на риск развития преэклампсии с увеличением срока беременности. Правило поможет лечащему врачу обратить особое внимание на лечение пациенток с риском осложнения.

Ключевые слова: распределения, критерий Смирнова, преэклампсия, факторы PIGF и sFLT-1

DOI: 10.1134/S2304487X21040040

ВВЕДЕНИЕ

Эта статья посвящена математической проблеме поиска прогностических признаков возможных в будущем тяжелых заболеваний на примере риска грозного заболевания – преэклампсии.

Преэклампсия (ПЭ) – тяжелое осложнение беременности [1, 2], сопровождающееся высокой гипертензией, протеинурией (более 0.3 г/л белка в моче), отеками и полиорганной недостаточностью. Оно может привести к гибели ребенка и/или матери. Эффективного лечения преэклампсии в настоящее время не существует, приходится прерывать беременность. При сроках беременности (гестационных сроках) свыше 32 недель прерывание беременности позволяет спасти и мать, и плод. При прерывании в более ранние сроки ребенок, как правило, не жизнеспособен. Единственный эффективный врачебный подход – профилактика преэклампсии у женщин с высо-

ким риском ее развития. Поэтому решение задачи для ранних сроков (до 27 недели) – найти прогностические правила, предсказывающие риск развития преэклампсии – имеет большое значение для практического акушерства.

В последние годы медицина активно использовала для прогнозирования преэклампсии два плацентарных фактора [3–10], определяющих качество кровоснабжения плода. Первый из них PIGF (Placental Growth Factor) – это фактор роста (ангиогенеза) кровеносных сосудов в плаценте. Второй – антиангиогенный фактор sFLT-1 (soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1) – ингибитор первого, он блокирует развитие кровеносной сети плаценты. В литературе [3–10] обсуждаются проблемы диагностики и прогноза ПЭ с помощью этих маркеров. Но для ранних гестационных сроков еще не выработаны диагностические и прогностические критерии.

В 2019–2020 гг. врачами МОНИИАГ проведен скрининг беременных женщин Московской области для установления связи между состоянием беременных и концентрациями белков PIGF и sFLT-1. У пациенток измерялись концентрации белков PIGF и sFLT-1 в сыворотке крови.

В работах [11–14] приведены результаты скрининга пациенток. В измерениях участвовали 564 женщины, благополучно завершивших беременность. Получено 1018 записей значений концентрации факторов PIGF и sFLT-1 у пациенток без ПЭ. По ним построены динамические характеристики исследуемых белков. Установлено, что у благополучных пациенток концентрация ангиогенного фактора PIGF в крови нарастает с увеличением гестационного срока, достигает максимума в сроках 28–30 недель беременности (в начале третьего триместра), а затем монотонно падает вплоть до момента родов [8, 9]. То есть до 28 недели разрастается сеть кровеносных сосудов плаценты, питающих плод. После 30 недели беременности постепенно прекращается стимулирование роста сосудов. Уровень концентрации антиангиогенного фактора sFLT-1 не изменяется до 28 недели беременности и быстро возрастает после 28–30 недель, подавляя действие фактора роста PIGF.

В работе [14] построена математическая модель взаимосвязи между концентрациями PIGF и sFLT-1 для пациенток без ПЭ (класс O) и двух классов с ПЭ. Одну часть пациенток врачи выделили по завершении беременности в класс с умеренной ПЭ (класс L), вторую – в класс с тяжелой формой ПЭ (класс G). Для этих классов пациенток построены для всего срока беременности графики концентрации sFLT-1 как функции концентрации PIGF. Они состоят из двух ветвей. На первой ветви (первые 28 недель) – концентрация sFLT-1 монотонно и медленно растет вслед за ростом концентрации PIGF у всех классов. Далее картина резко меняется. В классе O (без ПЭ), когда уровень PIGF падает, концентрация sFLT-1 монотонно и быстро нарастает. Кардинально меняется картина после 28 недели в классах L и G. В классе L уровень sFLT-1 очень быстро возрастает до 35-й недели, а затем плавно убывает к 40-й неделе. В классе G концентрация sFLT-1 нарастает еще быстрее до 32 недели, а затем быстро убывает к 36 неделе, на которой обрывается в связи с оперативным прерыванием беременности. Таким образом, модель, приведенная в работе [14], подтверждает быстрый рост отношения уровней sFLT-1/PIGF на гестационных сроках свыше 29 недель у пациенток с ПЭ и оправдывает использование врачами этого отношения во второй половине беременности [3–10]. Также из модели работы [14] следует возможность обнаружения более ранних признаков риска ПЭ на сроках до 28 недели по поведению факторов PIGF и sFLT-1.

Данная статья посвящена предварительным результатам поиска признаков ПЭ до 28 недели беременности. Анализы сыворотки крови на концентрацию маркеров PIGF и sFLT-1 – дорогостоящая процедура. Аппаратура и наборы химикатов для этих анализов поставляет швейцарская фирма Roche. У обычных родильных центров нет средств для многократных анализов крови у каждой беременной. В нашем случае закупка аппаратуры и химических наборов финансировалась Московской областью.

Из скрининговой базы данных использованы измерения концентраций PIGF и sFLT-1 с 14 недели беременности (более ранних записей нет) по 27 неделю включительно. Контингент исследуемых пациенток состоит из 402 пациенток без ПЭ (591 запись, класс O), 22 пациенток (57 записей) с легкой формой ПЭ (класс L), и 12 пациенток с тяжелой формой ПЭ (26 записей, класс G).

РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПАЦИЕНТОК ПО КОНЦЕНТРАЦИЯМ PIGF И SFLT-1

Для сроков с 14 по 27 неделю беременности построены для каждого класса пациенток интегральные функции распределения $F(\text{PIGF})$ по значениям концентрации белка PIGF (рис. 1). Сплошная кривая 1 представляет распределение пациенток без ПЭ по концентрациям PIGF (класс O). Кривая 2 построена для класса L пациенток с умеренной ПЭ. Класс G пациенток с тяжелой ПЭ представлен кривой 3. Из рис. 1 видно, что распределения по PIGF отличаются друг от друга, особенно сильно от класса пациенток без ПЭ отличается распределение для класса G.

Для тех же классов построены интегральные распределения $F(\text{sFLT-1})$ по фактору sFLT-1 (рис. 2). В начальной части распределений кривые близки друг к другу. Заметное различие между кривой 1 и распределениями 2 и 3 начинается лишь при концентрации sFLT-1 около 1000 пг/мл. Далее кривые 2 и 3 у пациенток с ПЭ идут почти одинаково, но ниже кривой 1.

Обратим внимание, что у части пациенток с ПЭ концентрация sFLT-1 на рис. 2 достигает очень больших значений. В классе L она достигает значений около 15 тысяч пг/мл, а в классе G – почти 10 тысяч пг/мл. Тогда как концентрация в распределении по пациенткам без ПЭ не поднимается выше 8 тысяч пг/мл.

Различия в интегральных функциях распределения у разных классов указывает на возможность разделения классов методами непараметрической статистики. Это разделение по каждому из факторов PIGF и sFLT-1 приведено на рис. 3 и 4 в виде диаграмм. В верхних строках диаграмм проставлена шкала концентрации каждого из факторов в пг/мл. Слева от диаграммы у каждой

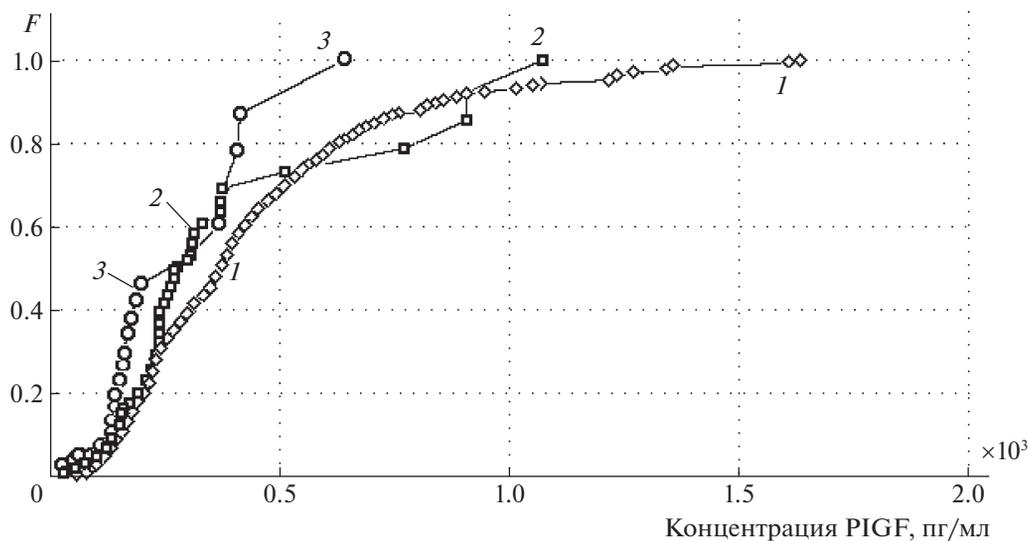


Рис. 1. Распределение по значениям концентрации PLGF: 1 – распределение у пациенток без ПЭ (класс O), 2 – у пациенток с умеренной ПЭ (класс L), 3 – у пациенток с тяжелой ПЭ (класс G).

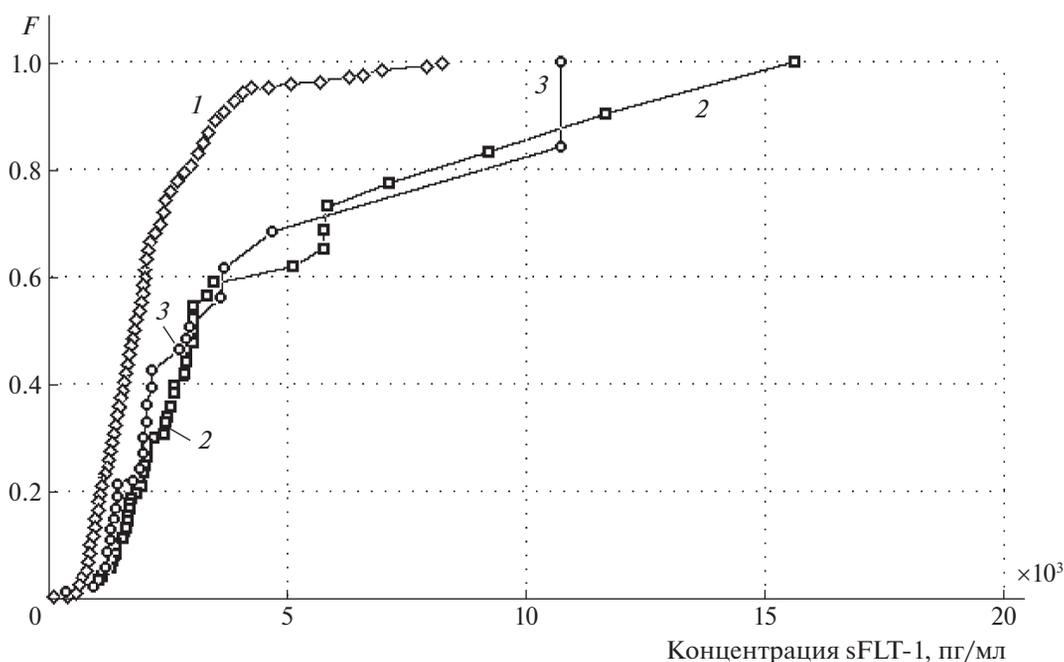


Рис. 2. Распределение по значениям концентрации sFLT-1: 1 – распределение у пациенток без ПЭ (класс O), 2 – у пациенток с умеренной ПЭ (класс L), 3 – у пациенток с тяжелой ПЭ (класс G).

ее строки указаны классы: G (тяжелая ПЭ), L (умеренная ПЭ) и O (нет ПЭ).

Под диаграммами на рис. 3 и 4 помещены таблицы, в которых для каждого из классов даны значения числа записей N в каждом классе, минимальные (min) и максимальные (max) значения концентрации белков, медианы распределения (med), нижний (q1) и верхний (q2) квартили распределений.

Из рис. 3 видно, что и на диаграмме (звездочки), и в таблице к ней медианы распределений в классах L и O практически совпадают. Медиана распределения в классе G заметно ниже, но квартильные интервалы у всех классов перекрываются. При этом максимальные значения концентрации PLGF в классе G значительно меньше максимумов концентрации остальных двух классов.

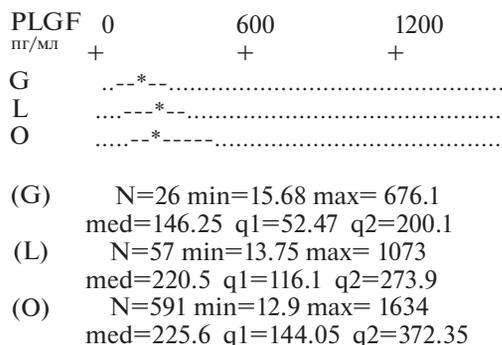


Рис. 3. Диаграмма распределений концентрации PIGF по классам.

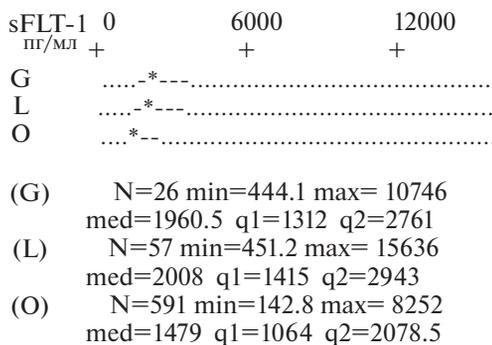


Рис. 4. Диаграмма распределений концентрации sFLT-1 по классам.

На рис. 4 медиана концентрации sFLT-1 класса O, наоборот, оказалась меньше медиан двух других классов, а значения медиан в классах G и L близки друг к другу.

Используем программу [15] одномерного анализа для попарного сравнения классов (G:L, G:O и L:O), вычисления порогов между парами классов и визуальной оценки качества разделения. На рис. 5 приведена диаграмма распределений концентрации белка PIGF для объединенных классов G и L и класса O (GL:O). Справа вверху рисунка указаны три порога разделения в пг/мл. В верхней строке над диаграммой указана вероятность разделения $ps \sim 0.006$ по двухвыборочному критерию Смирнова [15, 16]. На оси абсцисс примерно указаны положения порогов. На рисунке видны 4 столбца, дающих для всех классов визуальное представление о распределении значений концентрации PIGF между порогами. Ниже порога 1 (<173.4 пг/мл) попадает много значений PIGF у

пациенток с тяжелой ПЭ (G – самый высокий столбик). У пациенток с умеренной ПЭ (L) столбик в этом столбце пониже, а у пациенток без ПЭ (O) еще ниже. В интервале между первым и вторым порогом ($173.4 < PIGF < 220.3$) пг/мл оказалось очень мало значений PIGF (второй столбец). Класс L в этом масштабе не отобразился. Аналогично, между вторым и третьим порогами ($220.3 < PIGF < 332.5$) пг/мл не отобразились значения PIGF у пациенток класса G. В столбце со значениями PIGF выше третьего порога преобладает класс пациенток без ПЭ.

Также это разделение представлено в таблице, расположенной в левой части рис. 5. Каждому классу в таблице отведено две строки. В верхней строке класса (отмечена знаком #) указано число записей PIGF, попавших в интервалы, определяемые порогами 1, 2 и 3. Во второй строке (знак %) представлена процентная доля значений PIGF в каждом интервале из общего числа записей дан-

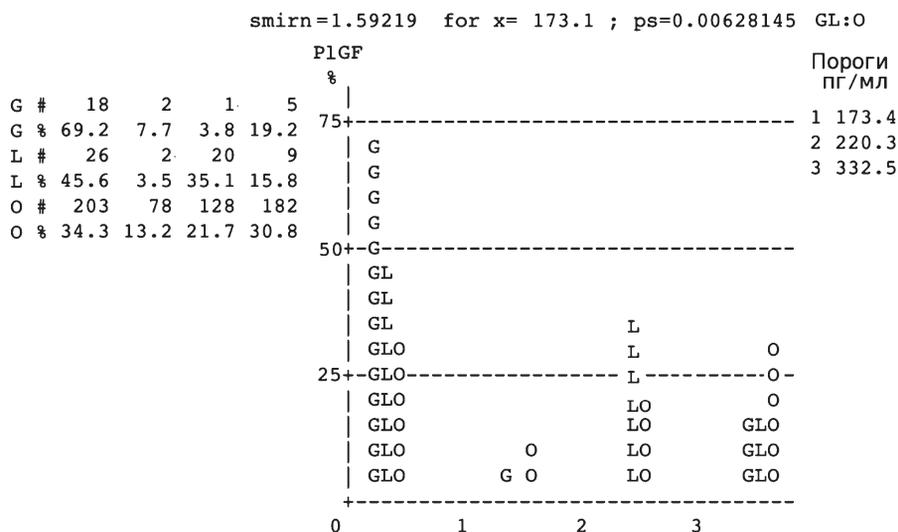


Рис. 5. Диаграмма разделения объединенных классов GL (с ПЭ) и класса O (без ПЭ) по концентрациям PIGF.

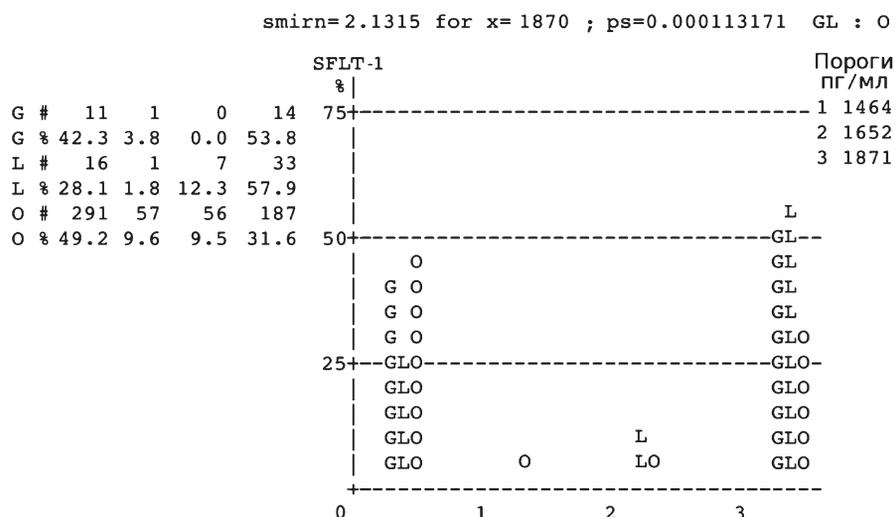


Рис. 6. Диаграмма разделения объединенных классов GL (с ПЭ) и класса O (без ПЭ) по концентрациям sFLT-1.

ного класса. Например, в первых двух строках таблицы 18 записей концентрации PIGF класса G оказались ниже первого порога. Это составило примерно 69% общего числа записей класса G. В интервале значений ($173.4 < \text{PIGF} < 220.3$) пг/мл — две записи класса G, что составило приблизительно 8%. В интервале между вторым и третьим порогом в классе G есть одно измерение, но визуально оно не отразилось на рис. 5.

Анализ распределений демонстрирует возможность выделения значительной части значений концентрации PIGF у пациенток с ПЭ из других классов, но это разделение не чистое. Можно говорить лишь о преобладании одной части результатов над другими в каждом из интервалов.

Аналогичное исследование проведено для белка sFLT-1. Его результаты представлены на рис. 6. Здесь также получены три порога разделения, но с вероятностью по Смирнову повыше, чем у PIGF: $ps \sim 0.0001$.

Из рис. 6 видно, что большинство значений концентрации sFLT-1 во всех классах оказывается либо ниже нижнего порога (< 1464 пг/мл), либо выше верхнего (> 1871 пг/мл). В диапазон значений PIGF ниже первого порога попало больше представителей с тяжелой ПЭ и без ПЭ, чем представителей класса L. Выше третьего порога оказалось значительно больше пациенток с ПЭ, чем без ПЭ.

Анализ рис. 5 и 6 приводит к выводу, что в первую очередь нужно обратить внимание на области значений PIGF и sFLT-1, лежащих вне области порогов 1–3.

Проведенное исследование — статическое. Оно проведено по всему диапазону сроков бере-

менности от 14 по 27 неделю и не связано с индивидуальными гестационными сроками пациенток. Получены грубые оценки порогов для выделения пациенток с ПЭ. По ним можно сформулировать грубое правило:

Возможен риск возможного развития ПЭ, если

- 1) концентрация PIGF $n_1 < 173.4$ пг/мл или $n_2 > 220.3$ пг/мл;
- 2) концентрация sFLT-1 $m_1 < 1464$ пг/мл или $m_2 > 1871$ пг/мл.

Результаты статического анализа не позволяют уточнить правило, поскольку в рассмотренных распределениях не указаны ни конкретные пациентки, ни сроки измерений факторов PIGF и sFLT-1. Для более точного разделения выборок, проведем полукачественное исследование концентраций белков PIGF и sFLT-1 в динамике.

ДИНАМИЧЕСКОЕ СРАВНЕНИЕ ПАЦИЕНТОК РАЗНЫХ КЛАССОВ

Далее используем полученные при скрининге зависимости концентраций PIGF и sFLT-1 от гестационного срока [11, 14]. Нас интересует динамика развития их концентраций на гестационных сроках второго триместра. На рисунках 7–9 изображены точками концентрации PIGF и sFLT-1 только у тех пациенток, у которых за второй триместр они были измерены не менее двух раз. Некоторые пациентки представлены лишь двумя измерениями, у некоторых было до 6 измерений. Исключение из рассмотрения однократных измерений сократило число использованных записей пациенток с ПЭ: осталось 14 пациенток с диагнозом ПЭ.

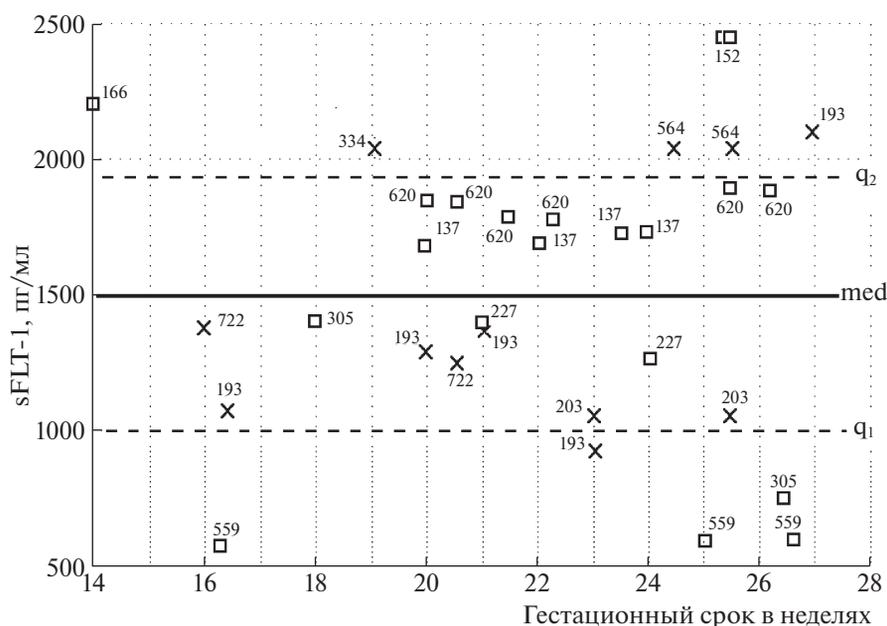


Рис. 9. Увеличенная нижняя часть рисунка 8.

На рис. 7 сплошной линией изображена медиана med значений концентрации $PIGF$ в зависимости от гестационного срока. Она получена по результатам скрининга пациенток без ПЭ в работах [11, 14]. Пунктирные линии изображают нижний q_1 и верхний q_2 квартили распределений пациенток без ПЭ. Интервал между двумя квартилями увеличивается по мере роста гестационного срока. Из рис. 7 видно, что нижний квартиль возрастает от значений ~ 30 пг/мл на 14 неделе до ~ 250 пг/мл на 27 неделе. Верхний квартиль за те же сроки изменяется от 70 пг/мл до 630 пг/мл. Внутри этого квартильного интервала находится 50% всех значений $PIGF$ пациенток без ПЭ.

Рис. 8 показывает динамику развития концентрации белка $sFLT-1$ у пациенток с ПЭ. Видно, что большинство измеренных значений белка концентрируется вблизи сплошной линии — медианы (med), построенной для пациенток без ПЭ по результатам работ [11, 14]. За время второго триместра у пациенток без ПЭ концентрация фактора $sFLT-1$ остается постоянной. Ее быстрый рост наблюдается после 28 недели [11, 14]. Поэтому линия медианы параллельна оси абсцисс. С другой стороны, у некоторых пациенток с ПЭ наблюдаются гигантские значения концентрации $sFLT-1$, достигающие иногда 10–15 тысяч пг/мл. Из-за огромного разброса значений на рис. 4 невозможно изобразить межквартильный интервал для $sFLT-1$. Поэтому для наглядности на рис. 9 дана нижняя часть рисунка 8 в увеличенном масштабе. На рис. 9 в те же гестационные сроки показаны медиана и квартильные границы концентраций $sFLT-1$ для пациенток без ПЭ.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Мы полагаем, что недостаточно провести разовые измерения, необходимо иметь представление о динамике изменений концентрации маркеров. Поэтому исследования концентраций $PIGF$ и $sFLT-1$ нужно проводить не менее двух раз до 27 недели. Хорошо бы, чтобы интервал между последовательными измерениями составлял около 4 недель. Например, первый анализ — на 18–19 неделях и затем — на 23–24 неделях. Отслеживание динамики важно: у одной из пациенток до 23 недели концентрация маркера $PIGF$ возрастала как у благополучных пациенток, а потом резко упала. При однократном измерении это невозможно увидеть. Врач не может знать заранее, у кого начнется осложнение, тем более он не знает, у кого из пациенток ПЭ будет в легкой форме, а у кого в тяжелой. Поэтому на рис. 7–9 размещены вместе измерения, проведенные в классах G и L .

Рассмотрим подробнее поведение маркеров $PIGF$ и $sFLT-1$ у пациенток с ПЭ.

1 группа. Резкие изменения одного или сразу двух маркеров в динамике

1. Пациентка № 137. Первое измерение $PIGF$ на 20 неделе дало значение, лежащее на линии квартиля q_2 (рис. 7). Два других измерения на 23 и 24 неделях с интервалом в половину недели дали одинаковые высокие значения концентрации $PIGF$: 907 пг/мл (рис. 7). По $sFLT-1$ все измерения принадлежат квартильному интервалу q_1 – q_2 (рис. 8 и 9). Ко времени родоразрешения поставлен диагноз — “умеренная ПЭ”. Ребенок весом 1950 г, ростом 45 см.

2. Пациентка № 166 (рис. 7) имеет в течение всего второго триместра очень низкие значения концентрации PIGF (<20 пг/мл), гораздо ниже квартиля q_1 . При этом, как следует из рис. 9, концентрация белка sFLT-1 быстро нарастает до высоких значений (>15000 пг/мл). Диагноз – “**умеренная ПЭ**”. Ребенок: 670 г, рост не измерен (вероятно, погиб).

3. У пациентки № 193 концентрация PIGF монотонно возрастала (рис. 7), практически оставаясь в пределах межквартильного интервала q_1 – q_2 . При этом концентрация sFLT-1 (рис. 9) у нее тоже нарастала и к 26 неделе превысила верхний квартиль q_2 (диагноз – “**тяжелая ПЭ**”). Ребенок: 1550 г, 41 см.

4. У пациентки № 305 концентрация PIGF от первого ко второму измерению (на 18 и 26 неделях) увеличилась почти в 5 раз (рис. 7), оба раза превышая квартиль q_2 . В этот же период концентрация sFLT-1 (рис. 9) уменьшилась почти в два раза, опустившись ниже квартиля q_1 (диагноз – “**умеренная ПЭ**”). Ребенок 3310 г, 49 см.

5. У пациентки № 722 концентрация PIGF за два измерения (на 16 и 21 неделях) увеличилась почти в 2 раза (рис. 7) и превышала квартиль q_2 (диагноз – “**умеренная ПЭ**”). Ребенок 2080 г, 44 см.

II группа. Очень низкие концентрации PIGF и одновременно высокие значения sFLT-1 в динамике

1. У пациентки № 38 (рис. 7) два измерения проведены в конце второго триместра с недельным интервалом (24 и 25 недели). О динамике судить трудно. Значения концентрации PIGF много ниже квартиля q_1 (на рис. 7 вторая точка совпала с точкой пациентки № 166), а концентрации sFLT-1 > 10 тысяч пг/мл (рис. 8). (Диагноз – “**тяжелая ПЭ**”). Родоразрешена на 25 неделе. Ребенок 490 г, роста нет, повидимому, погиб.

2. Пациентка № 151 (рис. 7) имеет в течение всего второго триместра очень низкие значения концентрации PIGF, гораздо ниже квартиля q_1 . Концентрация sFLT-1 > 5000 пг/мл – почти вдвое выше квартиля q_2 , но постоянна в течение исследуемого срока (диагноз – “**умеренная ПЭ**”). Ребенок 2420 г, рост 48 см.

3. Пациентка № 334 (рис. 7) имеет в течение второго триместра значения концентрации PIGF ниже квартиля q_1 . Из рис. 8 и 9 следует, что на 19 неделе концентрация sFLT-1 > 2000 пг/мл (выше квартиля q_2), а затем нарастает почти до 4 тысяч пг/мл. (Диагноз – “**тяжелая ПЭ**”). Ребенок: 1641 г, 32 см.

4. У пациентки № 564 (рис. 7) два измерения проведены в конце второго триместра с недельным интервалом (24 и 25 недели). О динамике судить трудно. Значения концентрации PIGF ниже квартиля q_1 , а концентрации sFLT-1 выше кварти-

ля q_2 (рис. 9). (Диагноз – “**тяжелая ПЭ**”). Ребенок: 1480 г, 44 см.

III группа. Один из маркеров принадлежит квартильному интервалу q_1 – q_2 , второй вне него

1. У пациентки № 152 значения концентрации PIGF медленно нарастают с увеличением гестационного срока, переходя от значения, лежащего на верхнем квартиле q_2 на 18 неделе, до точки, лежащей на нижнем квартиле q_1 на 26.5 неделе (рис. 7). А все значения концентрации sFLT-1, мало меняясь, заметно превышали значения верхнего квартиля (рис. 8). Диагноз – “**умеренная ПЭ**”. Ребенок 1810 г, 43 см.

2. У пациентки № 559 проведены 3 измерения маркеров на 16.5, 25.5 и 26.5 неделях. Все три значения концентрации PIGF лежат вблизи медианы (рис. 7) и возрастают. А значения концентрации sFLT-1 (рис. 9) очень низки – чуть выше 500 пг/мл, вдвое ниже нижнего q_1 . Диагноз – “**умеренная ПЭ**”. Ребенок 3190 г, 51 см.

Три пациентки не принадлежат ни одной из трех групп: значения концентраций PIGF и sFLT-1 пациенток №№ 203, 227 и 620 лежат внутри соответствующих квартильных интервалов (см. рис. 7–9). По этим пациенткам нельзя построить прогноза.

У пациентки № 203 два измерения PIGF на 23 и 25.5 неделях демонстрируют несколько замедленный рост внутри квартильного интервала q_1 – q_2 (рис. 7). Значения концентрации sFLT-1 в те же сроки лежат вблизи нижнего квартиля (рис. 8, 9), но внутри интервала q_1 – q_2 . Диагноз – “**тяжелая ПЭ**”. Ребенок: 2050 г., 44 см.

У пациентки № 227 два ее измерения маркера PIGF на 21 и 24 неделях демонстрируют хороший рост концентрации между линией медианы и нижним квартилем (рис. 7). Аналогично ведет себя белок sFLT-1, немного изменяясь внутри квартильного интервала q_1 – q_2 (рис. 9). Диагноз – “**умеренная ПЭ**”. Ребенок: 2959 г, 48 см.

У пациентки № 620 проведены несколько измерений PIGF с полунедельными интервалами с 20 недели по 26.5 неделе (рис. 7). Концентрация PIGF замедленно растет, оставаясь внутри коридора квартилей q_1 – q_2 . При этом sFLT-1 почти не меняется, находясь внутри межквартильного коридора вблизи верхнего квартиля q_2 (рис. 9). Диагноз – “**умеренная ПЭ**”. Ребенок: 3900 г, 55 см.

Таким образом, в 11 из 14 рассмотренных случаев подтвердилась прогностическая связь между динамикой маркеров PIGF и sFLT-1 и окончательным диагнозом – преэклампсией в той или иной форме. В трех случаях значения концентрации обоих маркеров не выходили за пределы межквартильного интервала пациенток без ПЭ.

Из общего числа 34 пациенток с тяжелой и легкой ПЭ удалось изучить динамику маркеров PIGF

Недели	Медиана, пг/мл	Квартили (25–75)% пг/мл
14.5	50	30–71
15.5	64	38–90
16.5	80	47–113
17.5	99	58–140
18.5	121	70–171
19.5	146	85–207
20.5	175	101–249
21.5	208	119–296
22.5	244	140–349
23.5	286	164–408
24.5	332	189–475
25.5	384	218–549
26.5	440	250–631

Рис. 10. Медианы и квартили значений концентрации PIGF в зависимости от гестационного срока у пациенток без ПЭ.

и sFLT-1 лишь у 14 человек. У остальных пациенток в течение второго триместра было сделано по одному измерению маркеров.

Приведем численные значения медиан и квартилей концентраций белков PIGF и sFLT-1, представленных линиями на рис. 7–9 и полученных по всему контингенту пациенток без ПЭ в работах [11, 14].

Концентрация sFLT-1 у пациенток без ПЭ не изменяется в течение второго триместра беременности [11, 14]. Ее медианное значение равно

$$\begin{aligned} \text{med}(s\text{FLT} - 1) &= 1500 \text{ пг/мл,} \\ \text{межквартильный интервал:} & \quad (1) \\ & (1000–1930) \text{ пг/мл.} \end{aligned}$$

Медианы и квартили q_1 и q_2 концентрации PIGF для пациенток без ПЭ в зависимости от гестационного срока в неделях приведены на рис. 10.

Динамика исследуемых параметров представлена наглядно на рис. 7–9. Врачу удобнее пользоваться условием (1) и таблицей рис. 10.

На основании проведенного анализа можно сформулировать **предварительное грубое правило** выделения на ранних стадиях пациенток с угрозой ПЭ.

ПРАВИЛО

(следует проводить не менее двух измерений во втором триместре с интервалом между ними порядка ~4 недели).

Высокий риск развития ПЭ возможен в тех случаях, когда последовательно измеренные значения концентрации хотя бы одного из маркеров PIGF и

sFLT-1 оказываются вне соответствующих квартильных интервалов, полученных для пациенток без ПЭ (нарушено для sFLT-1 условие (1) или концентрации PIGF лежат вне межквартильных интервалов таблицы рис. 10 в соответствующих неделях).

Это правило выполнено для всех пациенток групп I, II, III. Оно не выполнено у трех пациенток №№ 203, 227 и 620.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методами непараметрической статистики проведен поиск ранних прогностических признаков риска развития преэклампсии. Для прогноза использованы результаты измерений во втором триместре беременности концентрации ангиогенных белков PIGF и sFLT-1 в сыворотке крови. Контингент пациенток классифицирован по исходам беременности: пациентки без ПЭ (контрольный класс), класс пациенток с умеренной формой ПЭ и класс с тяжелой ПЭ.

Построены интегральные распределения по концентрациям белков PIGF и sFLT-1 в гестационных сроках 14–27 недель. Показано, что эти белки могут быть использованы в качестве ранних признаков возможного риска развития ПЭ. Получены пороговые значения концентраций белков, разделяющие пациенток с осложнением и контрольный класс с вероятностью по Смирнову не лучше 1e–3. Разделение не строгое. В каждом классе присутствуют представители других классов. Можно проводить дальнейшее разделение на подклассы (качественный аналог каскадного разделения изотопов урана), однако для этого классы с ПЭ слишком малочисленны.

Представлена визуально картина распределения концентраций белков у пациенток с ПЭ в ди-

намике. Проведено сравнение этих пациенток с контрольным классом в гестационных сроках 14–27 недель. Указан квартильный интервал значений концентрации sFLT-1 в контрольном классе. Приведены понедельные числовые значения медиан и квартилей концентрации белков PIGF контрольного класса.

Сформулировано предварительное грубое правило прогноза возможного развития ПЭ. Это правило не является жесткой рекомендацией. Оно позволяет врачу насторожиться и отнестись к пациентке с предсказанным риском более внимательно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Преэклампсия и эклампсия: современная классификация, этиопатогенез, диагностика, лечение и неотложная помощь. Минск: БГМУ. 2017. 20 с.
2. Сидорова И.С. Гестоз. М. Медицина. 2007. 342 с.
3. Иванец Т.Ю., Алексеева М.Л., Гончарова, Е.А. и др. Маркеры преэклампсии в I и II триместрах беременности // Проблемы репродукции. 2012. № 3. С. 83–87.
4. 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.
5. Яковлева Н.Ю., Хазова Е.Л., Васильева Е.Ю., Зазерская И.Е. Соотношение ангиогенных и антиангиогенного факторов при преэклампсии // Артериальная гипертензия. 2016. Т. 22. № 5. С. 489–494.
6. 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.
<https://doi.org/10.1084/jem.20061022>
7. Verlohren S., Herraiz I., Lapaire O. et al. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients // Am J Obstet Gynecol., 2012. Jan; 206 (1): 58.e1–8.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.07.037>
8. 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; 38: 95–101.
<https://doi.org/10.3343/alm.2018.38.2.95> ISSN 2234-3806 • eISSN 2234-3814.
9. Stepan H., Herraiz I., Schlembach D. 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. P. 241–246.
<https://doi.org/10.1002/uog.14799>
10. Mayer-Pickel K., Kolovetsiou-Kreiner V., Stern C. et al. Effect of Low-Dose Aspirin on Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase 1/Placental Growth Factor (sFlt-1/PlGF Ratio) in Pregnancies at High Risk for the Development of Preeclampsia // J. Clin. Med., 2019, 8, 1429.
11. Гурьева В.М., Котов Ю.Б., Матвеев М.О. и др. Математический анализ результатов скрининга пациенток в целях прогнозирования преэклампсии // Вестник НИЯУ “МИФИ”. 2020. Т. 9. № 6. С. 567–576.
<https://doi.org/10.1134/S2304487X20050041>
12. Guryeva V.M., Travkina A.A., Matveev M.O. et al. Opportunities for preeclampsia prevention: today and tomorrow. Reproductive Endocrinology, 2021. No. 55. P. 99–104.
<https://doi.org/10.18370/2309-4117.2020.55.99>
13. Гурьева В.М., Травкина А.А., Матвеев М.О. и др. Клиническое значение sFLT-1 и PIGF в диагностике и прогнозировании преэклампсии // Акушерство и гинекология, 2021. № 7. С. 194–200.
<https://doi.org/10.18565/aig.2021.7>
14. Гурьева В.М., Котов Ю.Б., Матвеев М.О. и др. Математическая модель взаимосвязи маркеров sFLT-1 и PIGF при преэклампсии // Вестник НИЯУ МИФИ. 2021. Т. 10. № 2. С. 129–134.
<https://doi.org/10.1134/S2304487X21020024>
15. Котов Ю.Б. Новые математические подходы к задачам медицинской диагностики. М.: Едиториал УРСС, 2004. 328 с.
16. Нечисловая статистика. М.: МЗ-Пресс. 2004. 513 с.

Vestnik Natsional'nogo issledovatel'skogo yadernogo universiteta “MIFI”, 2021, vol. 10, no. 4, pp. 338–348

Mathematical Identification of Early Prognostic Signs of Preeclampsia

V. M. Guryeva^a, Yu. B. Kotov^b, T. A. Semenova^{c, #}, A. A. Travkina^a, M. O. Matveev^a,
L. S. Morokhotova^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 September 14, 2021; revised October 7, 2021; accepted October 12, 2021

Abstract—Problems in detecting early (up to 27 weeks of pregnancy) risk signs of developing preeclampsia, which is a severe complication of pregnant women, are discussed using screening results for pregnant women in the Moscow region. Screening involves the measurement of the concentration of angio- and antiangiogen-

ic proteins PIGF and sFlt-1 in the blood serum. These proteins are considered as preeclampsia markers in contemporary medicine. The PIGF protein stimulates the blood vessel growth in the mother's placenta, whereas the sFLT-1 protein suppresses vascular growth. Patients are divided according to doctor's diagnoses into three groups (classes): a control group (patients without preeclampsia), a group with a moderate complication form, and a group with a severe preeclampsia form. Integral distributions of patients on PIGF and sFLT-1 proteins are obtained. Calculated thresholds separating patient's classes point to the possibility of detecting early preeclampsia signs. Then, the dynamics of the concentration of the PIGF and sFLT-1 proteins during the second trimester of pregnancy is investigated and is compared with the dynamics of their development for patients without preeclampsia. A prognostic rule is formulated indicating the risk of developing preeclampsia with an increase in the pregnancy period. The rule will help the treating doctor pay special attention to the treatment of patients at risk of complication.

Keywords: distributions, Smirnov criterion, preeclampsia, PIGF and sFlt-1 factors

DOI: 10.1134/S2304487X21040040

REFERENCES

1. *Preeklampsiya i eclampsiya: sovremennaya klassifikatsiya, etiopatogenes, diagnostika, lechenie i neotlozhnaya pomosch* [Preeclampsia and eclampsia: contemporary classification, etiopathogenesis, diagnosis, treatment and emergency care]. Minsk, BSMU publ., 2017. 20 p. (in Russian)
2. Sidorova I.S. *Gestoz*. [Gestoz]. Moscow, Medicine publ., 2007. 342 p. (in Russian)
3. Ivanetz T.Ju, Alekseeva M.L., Goncharova E.A. et al. Markery preeklampsii v I i II trimestrach beremennosti [Preeclampsia markers in I and II periods]. *Reprod. Problems*, 2012. № 3. С. 83–87. (in Russian)
4. Ivanetz T.Ju, Alekseeva M.L., Loginova N.S. et al. Platsentarnyj faktor rosta i fms-podobnaya tirozinkinaza-1 kak markery pre-clampsii v dinamike preeklampsii [Placental growth factor and fms-like tyrosine kinase-1 as markers of preeclampsia in pregnancy dynamics]. *Klinich. Labor. Diagnostika*, 2013, no 8, pp. 14–17. (in Russian)
5. Yakovleva N.Y., Khazova E.L., Vasilyeva E.Y., Zazerskaya I.E. Sootnosheniye angiogennykh i antiangiogenogo faktorov pri preeklampsii [Relation of angiogenic and antiangiogenic factors in preeclampsia]. *Arterial Hypertension*, 2016. vol. 22, no. 5, pp. 489–494. (in Russian)
6. Girardi G., Yarilin D., Thurman J.M. et al. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. *J. Exp. Med. Of Rockefeller University Press*. vol. 203, no. 9, September 4, 2006 2165–2175 www.jem.org/cgi/doi/10.1084/jem.20061022.
7. Verlohren S., Herraiz I., Lapaire O., Schlembach D., Moertl M., Zeisler H. et al. The sFlt-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:58.e1–8.
8. Caillon H., Tardif C., Dumontet E., Winer N. et al. Evaluation of sFlt-1/PIGF Ratio for Predicting and Improving Clinical Management of Pre-eclampsia: Experience in a Specialized Perinatal Care Center. *Ann Lab Med* 2018; 38: 95–101. <https://doi.org/10.3343/alm.2018.38.2.95> ISSN 2234-3806 eISSN 2234-3814.
9. Stepan H., Herraiz I., Schlembach D. et al. Implementation of the sFlt-1/PIGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2015. vol. 45. no. 3. pp. 241–246.
10. Mayer-Pickel K., Kolovetsiou-Kreiner V., Stern C. et al. Effect of Low-Dose Aspirin on Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase 1/Placental Growth Factor (sFlt-1/PIGF Ratio) in Pregnancies at High Risk for the Development of Preeclampsia. *J. Clin. Med.*, 2019. 8. pp. 14291441.
11. Guryeva V.M., Kotov Y.B., Matveev M.O. et al. Matematicheskij analiz rezultatov skrininga patsientok v tseliakh prognozirovanija preerlampsii [Mathematical analysis of patient screening results to predict preeclampsia]. *Vestnik NIYaU MIFI*, 2020. vol. 9. no. 6. pp. 567–576. <https://doi.org/10.1134/S2304487X20050041>. (in Russian)
12. Guryeva V.M., Travkina A.A., Matveev M.O. et al. Opportunities for preeclampsia prevention: today and tomorrow. *Reproductive Endocrinology*, 2021. no. 55. pp. 99–104. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2020.55.99>
13. Guryeva V.M., Travkina A.A., Matveev M.O. et al. Klinicheskoe znachenie sFLT-1/PLGF v diagnostike i prognozirovanii preeklampsii [Clinical significance of sFLT-1/PLGF in the diagnosis and prediction of preeclampsia]. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2021, no. 7, pp. 194–200. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.7>. (in Russian)
14. Guryeva V.M., Kotov Y.B., Matveev M.O. et al. Matematicheskaja model vzaimosvjazi markerov SFLT-1 and PLGF pri preeklampsii [Mathematical Model of the Relationship of Pre-eclampsia Markers SFLT-1 and PLGF]. *Vestnik NIYaU MIFI*. 2021. vol. 10. no 2. pp. 129–134. <https://doi.org/10.1134/S2304487X21020024> (in Russian)
15. Kotov Yu.B. *Novye matematicheskiye podkhody k zadacham meditsinskoj diagnostiki* [New mathematical approach to medical diagnostic problems]. Moscow, Editorial URSS, 2004. 328 p. (in Russian)
16. Orlov A.I. *Nechislovaya statistika* [Non-numeric statistics]. Moscow: MZ-Press Publ., 2004. 513 p. (in Russian)