

ТЕХНОЛОГИИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ

DOI: 10.17691/stm2020.12.5.09

УДК 618.3–06–037:618.2–002

Поступила 21.04.2020 г.



Е.А. Рокотянская, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии;

И.А. Панова, д.м.н., доцент, зав. отделом акушерства и гинекологии;

А.И. Малышкина, д.м.н., профессор, директор;

И.Н. Фетисова, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической биохимии и генетики;

Н.С. Фетисов, к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории клинической биохимии и генетики;

Н.В. Харламова, д.м.н., зав. отделом неонатологии и клинической неврологии детского возраста;

М.В. Кулигина, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела медико-социальных исследований, мониторинга и курации

Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова
Минздрава России, ул. Победы, 20, Иваново, 153045

Цель исследования — разработать технологии прогнозирования развития преэклампсии (ПЭ) на основании определения медико-биологических и молекулярно-генетических предикторов с расчетом индивидуального риска данного осложнения беременности.

Материалы и методы. В исследование включены 457 беременных, из них 147 женщин с хронической артериальной гипертензией (ХАГ), 109 — с ХАГ и присоединившейся ПЭ, 201 пациентка с ПЭ. Контрольную группу составили 105 беременных без гипертензивных расстройств и протеинурии. Проведен ретроспективный анализ течения беременности и исходов родов, расчет факторов риска с применением системы Орел Егі и метода логистической регрессии. В венозной крови определяли полиморфизмы генов, контролирующих тонус сосудистой стенки.

Результаты. Установлены факторы риска развития ПЭ, в том числе у женщин с ХАГ: хронический пиелонефрит; исходные среднее АД выше 95 мм рт. ст. и диастолическое АД выше 80 мм рт. ст.; индекс массы тела более 30; наследственность, отягощенная по артериальной гипертензии. Выявлены дополнительные предикторы ПЭ: перинатальные потери; преждевременные роды; самопроизвольные выкидыши; ПЭ и закрытые черепно-мозговые травмы в анамнезе; угроза прерывания настоящей беременности в I триместре. Обнаружены дополнительные факторы риска присоединения ПЭ у женщин с ХАГ: нерегулярная антигипертензивная терапия до беременности и в I триместре; хронический гастрит; первая беременность; табакокурение.

Сочетанное присутствие в генотипе полиморфных вариантов аллеля *NOS3* (-786)C и гетерозиготного генотипа в гене *AGTR2* 1675G/A ассоциируется с высоким риском развития ХАГ; аллелей *NOS3* (-786)T/C и *NOS3* (-786)C, а также совокупности аллелей *NOS3* (-786)C и *NOS3* 894G/T — с ПЭ; наличие в генотипе аллелей *AGT* 704C, *CYP11B2* (-344)T и *GNB3* 825T/T как по отдельности, так и в сочетании является фактором риска развития ПЭ на фоне ХАГ. Полученные данные позволили разработать способ прогнозирования развития ПЭ у женщин с ХАГ и модель расчета индивидуального риска развития ПЭ, которая легла в основу программы для ЭВМ.

Заключение. Расчет индивидуального риска развития ПЭ по предлагаемым нами технологиям позволит своевременно выявлять беременных, относящихся к группе высокого риска, что обеспечит персонализированный подход, будет способствовать качественному проведению профилактических мероприятий, даст возможность доказать необходимость дополнительного обследования данной категории пациенток.

Ключевые слова: преэклампсия; артериальная гипертензия; генетические полиморфизмы; прогнозирование преэклампсии; осложнение беременности.

Как цитировать: Rokotyanskaya E.A., Panova I.A., Malyshkina A.I., Fetisova I.N., Fetisov N.S., Kharlamova N.V., Kuligina M.V. Technologies for prediction of preeclampsia. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2020; 12(5): 78–86, <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.5.09>

Для контактов: Рокотянская Елена Аркадьевна, e-mail: rokotyanskaya.ea@mail.ru

Technologies for Prediction of Preeclampsia

E.A. Rokotyanskaya, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Neonatology, Anesthesiology, and Reanimatology;
I.A. Panova, MD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology;
A.I. Malyshkina, MD, DSc, Professor, Director;
I.N. Fetisova, MD, DSc, Associate Professor, Leading Researcher, Laboratory of Clinical Biochemistry and Genetics;
N.S. Fetisov, MD, PhD, Junior Researcher, Laboratory of Clinical Biochemistry and Genetics;
N.V. Kharlamova, MD, DSc, Head of the Department of Neonatology and Clinical Pediatric Neurology;
M.V. Kuligina, MD, DSc, Leading Researcher, Department of Medical and Social Research, Monitoring and Supervision

Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov, Ministry of Health of the Russian Federation, 20 Pobeda St., Ivanovo, 153045, Russia

The aim of the study was to develop technologies for predicting the development of preeclampsia (PE) based on biomedical and molecular-genetic predictors and the calculation of individual risks for this pregnancy complication.

Materials and Methods. The study involved 457 pregnant women. Of them, 147 women had chronic arterial hypertension (CAH); 109 pregnant women had CAH and secondary preeclampsia (PE); 201 patients had PE. The control group consisted of 105 pregnant women without hypertensive disorders or proteinuria. We performed a retrospective analysis of gestation course and labor outcomes, calculated risk factors using the Open Epi system and logistic regression method. Polymorphisms of genes controlling the vascular tone were identified in venous blood.

Results. There were identified risk factors for developing PE, including those in women with CAH: chronic pyelonephritis; baseline mean AP above 95 mm Hg and diastolic AP above 80 mm Hg; body mass index over 30; family history of arterial hypertension. The following were identified as additional predictors of PE: perinatal loss; premature labor; spontaneous miscarriage; PE and closed craniocerebral injuries in the past medical history; threatening miscarriage in the first trimester. Additional risk factors for PE in women with CAH were found: lack of regular antihypertensive therapy before pregnancy and in the first trimester; chronic gastritis; first pregnancy; tobacco smoking.

Polymorphic variants of the *NOS3* (-786)C allele in the genotype in combination with the heterozygous genotype in the *AGTR2* 1675G/A gene are associated with a high risk of CAH. The presence of alleles *NOS3* (-786)T/C and *NOS3* (-786)C, as well as a combination of alleles *NOS3* (-786)C and *NOS3* 894G/T, is associated with PE. The presence of alleles *AGT* 704C, *CYP11B2* (-344)T, and *GNB3* 825T/T in the genotype, both individually and in combination, is a risk factor for the development of PE secondary to CAH. The data obtained made it possible to develop a method for predicting the onset of PE in women with CAH and a model for calculating the individual risk of PE, which formed the basis for a computer program.

Conclusion. Calculating the individual risks of PE using the technologies proposed by the authors allows identifying pregnant women belonging to the high-risk group on a timely basis, which ensures high-quality implementation of preventive measures, provides a personalized approach and the possibility to prove the need for additional examination of this category of patients.

Key words: preeclampsia; arterial hypertension; genetic polymorphisms; prediction of preeclampsia; pregnancy complication.

Введение

Преэклампсия (ПЭ) продолжает оставаться одной из главных причин заболеваемости и смертности перинатального периода, несмотря на пристальное внимание ученых. Данная проблема перестала быть только медицинской и приобрела национальные масштабы вследствие высокого риска осложнений, широкой распространенности среди популяции. Гипертензивный синдром, по данным ВОЗ, осложняет беременность у 4–8% женщин; примерно у 5 из 1000 пациенток развивается тяжелая ПЭ; у 5 из 10 000 диагностируется эклампсия [1]. ПЭ занимает стабильное 4-е место в Российской Федерации сре-

ди основных причин акушерских трагедий [2]. Так, на 1000 родов в 2018 г. встречаемость артериальной гипертензии у беременных составила 46,9 случая, умеренной ПЭ — 27,4; тяжелой — 8,4 и эклампсии — 0,12 случая [2].

В основе патогенеза ПЭ лежит сочетание множества факторов. До сих пор существуют несколько различных теорий развития данного осложнения беременности, в связи с чем прогнозирование и профилактика ПЭ по-прежнему далеки от совершенства [3, 4]. Практическим врачам предлагаются к использованию ряд возможных предикторов ПЭ, которые могут быть применены для прогнозирования развития этой патологии как отдельно, так и в совокупности. Однако

информационные характеристики и прогностическая ценность предлагаемых маркеров очень вариабельны, высок процент получения ложноположительных результатов [3]. Поиск одного наиболее значимого фактора риска ПЭ показал свою неэффективность в связи с полиэтиологичным характером этого осложнения гестации, что обуславливает применение комплексного подхода к математической обработке множества выявленных предикторов ПЭ [5]. По данным литературы [6, 7], точность прогнозирования ПЭ, особенно в I триместре беременности, с учетом известных математических моделей варьирует от 46,7 до 100%. Российские ученые [8] провели анализ зарубежных скринингов для прогнозирования ПЭ в I триместре беременности. Некоторые методы показали высокую прогностическую точность, однако ряд предлагаемых способов нуждается в адаптации перед использованием в отечественной практике.

С учетом вышесказанного актуальным представляется поиск современных методов раннего прогнозирования ПЭ для своевременного проведения профилактических мероприятий, назначения углубленного обследования женщинам с высоким риском развития этого осложнения [9, 10]. Разнообразная информация об этиологических факторах, патогенетических механизмах, предикторах ПЭ обуславливает разработку новых методологических подходов к обработке имеющихся многочисленных данных [11]. В настоящее время российские ученые предлагают следующие математические модели расчета индивидуального риска развития ПЭ: модель, основанную на анализе клинико-анамнестических факторов и показателя копептина в крови, определяемого в 11–13 нед беременности (чувствительность — 77%) [12]; модель формирования группы риска развития ПЭ, полученную методом логистической регрессии и учитывающую данные анамнеза (чувствительность — 75%) [13].

Одной из значимых теорий патогенеза ПЭ является генетическая. Доказано, что дочери и внуки женщин, беременность которых была осложнена ПЭ, часто подвержены риску развития данного осложнения гестационного процесса [14]. Имеются сведения, что с развитием ПЭ связано около 100 генных полиморфизмов: гены детоксикации; системы гемостаза; гены, отвечающие за регуляцию функции эндотелия, контроль тонуса сосудов; прочие [14, 15]. Повышенный риск развития ПЭ обнаружен на фоне присутствия в генотипе женщин негативных полиморфизмов в генах ангиотензиногена, альдостеронсинтазы, гуанин-связывающего белка, эндотелиальной синтазы оксида азота, а также при наличии ассоциаций ряда полиморфных вариантов. Однако эти результаты неоднозначны, в ряде случаев не учитывается наличие у пациентки хронической артериальной гипертензии (ХАГ) [14–18].

Совокупность нескольких фенотипических и генетических факторов не всегда обуславливает развитие ПЭ в каждом конкретном случае, имеет место возникновение данного осложнения беременности даже без

наличия известных предикторов, что весьма затрудняет прогнозирование и профилактику [15, 19].

Цель исследования — разработать технологии прогнозирования развития преэклампсии на основании определения медико-биологических и молекулярно-генетических предикторов с расчетом индивидуального риска данного осложнения беременности.

Материалы и методы

Обследовано 457 беременных в сроках 22–36 нед с гипертензивными расстройствами, которые по виду гипертензии были разделены на группы: 1-я — 147 женщин с ХАГ (МКБ-Х О10.0); 2-я — 109 беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ (МКБ-Х О11); 3-я — 201 пациентка с ПЭ (МКБ-Х О14.0). В контрольную группу вошли 105 женщин без гипертензивных расстройств и протеинурии во время всей беременности, родов и послеродового периода. Критерии исключения: вторичная (симптоматическая) артериальная гипертензия.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрено Этическим комитетом Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова. Выполнен ретроспективный анализ течения беременности и исходов родов методом выкопировки данных из индивидуальных карт беременной и родильницы и историй родов.

Материалом для изучения служила периферическая венозная кровь. Молекулярно-генетическое исследование проводили с использованием реактивов «Проба-Рapid-Генетика» («ДНК-технология», Россия). Методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью набора «Кардиогенетика. Гипертония» («ДНК-технология», Россия) определяли полиморфизмы генов, отвечающие за регуляцию тонуса сосудистой стенки: *ADD1* G1378T (rs4961), *AGT* T704C (rs699), *AGT* C521T (rs4762), *AGTR1* A1166C (rs5186), *AGTR2* G1675A (rs1403543), *CYP11B2* C(-344)T (rs1799998), *GNB3* C825T (rs5443), *NOS3* T(-786)C (rs2070744), *NOS3* G894T (rs1799983).

Статистическая обработка данных. Использовали методы описательной статистики в пакете прикладных лицензионных программ Microsoft Office 2010, Statistica 6.0 для Windows и SPSS Statistics. Проверку выборки на нормальность распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Если распределение отличалось от нормального, применяли непараметрический критерий Манна–Уитни, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки значимости распределения качественного признака между группами использовали двусторонний точечный критерий Фишера. Относительный риск (ОР) устанавливали с помощью системы Open Epi (<http://www.openepi.com>) с расчетом 95% доверительного интервала (95% ДИ). Метод логистической регрессии применяли для определения индивидуального вклада

каждого фактора риска в развитие осложнения беременности. Значение вероятности развития ПЭ рассчитывали по следующей формуле:

$$p=1/(1+e^{-z}),$$

где p — значение вероятности; e — основание натурального логарифма ($e=2,72$); $z=\beta_1X_1+\beta_2X_2+\dots+\beta_nX_n+\alpha$; β — коэффициенты регрессии; α — константа; X — значения независимых переменных.

Методом определения площади под ROC-кривой — AUC (area under the curve) — с использованием ROC-анализа проведена оценка качества полученной модели прогнозирования развития ПЭ.

Результаты и обсуждение

Анализ клиничко-анамнестических данных показал, что пациентки, включенные в исследование, находились в возрастном интервале от 18 до 45 лет; при этом у беременных с ХАГ, в том числе с ПЭ, средние цифры возраста были статистически значимо выше, чем в контрольной группе и у женщин только с ПЭ ($p<0,05$ во всех случаях). Никотинозависимость чаще отмечалась в группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ, чем у женщин контрольной группы ($p<0,05$) и пациенток с ХАГ, относительный риск развития ПЭ при этом составил 1,75 (95% ДИ 1,21–2,51; $p<0,05$). Экстрагенитальная патология статистически значимо чаще встречалась в группах с гипертензивными расстройствами, чем в группе контроля ($p<0,05$ во всех случаях). Так, хронический пиелонефрит повышал риск развития ПЭ (ОР — 1,39; 95% ДИ 1,20–1,61) и ее присоединения у женщин с ХАГ (ОР — 1,6; 95% ДИ 1,22–2,11). Хронический гастрит и гастроудоденит чаще наблюдались у беременных с ХАГ и присоединившейся ПЭ в сравнении с контролем и пациентками с ХАГ ($p<0,05$ во всех случаях), что повышало относительный риск присоединения ПЭ (ОР — 1,46; 95% ДИ 1,09–1,96). Ожирение при постановке на учет в женскую консультацию чаще выявляли у беременных с гипертензивными расстройствами, чем в группе контроля ($p<0,05$ во всех случаях), причем преимущественно — у женщин с ХАГ, что, по нашим данным, увеличивало риск присоединения ПЭ (ОР — 1,33; 95% ДИ 1,13–1,56; $p<0,05$). Закрытые черепно-мозговые травмы в анамнезе являются одним из предикторов ПЭ (ОР — 1,26; 95% ДИ 1,04–1,53), они статистически значимо чаще имели место у беременных с ПЭ, чем в контрольной группе ($p<0,05$) и в группе с ХАГ ($p<0,05$). Наследственная предрасположенность к артериальной гипертензии увеличивала риск развития ПЭ (ОР — 1,21; 95% ДИ 1,03–1,42; $p<0,05$), также повышая и вероятность ее присоединения у женщин с ХАГ (ОР — 1,33; 95% ДИ 1,01–1,83; $p<0,05$). ПЭ при предыдущих беременностях чаще встречалась в группе с ПЭ, в том числе на фоне ХАГ, что увеличивало риск развития ПЭ как у пациенток с ХАГ (ОР — 1,45; 95% ДИ 1,09–1,92; $p<0,05$), так и без нее (ОР — 1,52;

95% ДИ 1,34–1,72; $p<0,05$). При анализе акушерско-гинекологического статуса выявлено, что женщины с различными видами артериальной гипертензии чаще имели в анамнезе перинатальные потери, самопроизвольные выкидыши и преждевременные роды относительно группы контроля, что статистически значимо увеличивало риск развития ПЭ (ОР — 1,25; 95% ДИ 1,04–1,51; ОР — 1,40; 95% ДИ 1,14–1,72 и ОР — 1,32; 95% ДИ 1,09–1,59 соответственно; $p<0,05$ во всех случаях). Пациентки с ХАГ и присоединившейся ПЭ в большинстве случаев были первобеременными в отличие от группы с ХАГ, что увеличивало риск развития ПЭ (ОР — 1,34; 95% ДИ 1,01–1,78; $p<0,05$). Обследованные данной группы при постановке на учет имели более высокий индекс массы тела (ИМТ) и показатель среднего АД, чем женщины контрольной группы: среднее АД выше 95 мм рт. ст. и диастолическое АД выше 80 мм рт. ст. ($p<0,05$ во всех случаях), что повышало риск развития ПЭ (ОР — 1,49; 95% ДИ 1,30–1,71 и ОР — 1,41; 95% ДИ 1,21–1,65 соответственно). В группе ХАГ с присоединившейся ПЭ отмечена максимальная частота этих признаков ($p<0,05$ во всех случаях), что, по нашим данным, увеличивает риск присоединения ПЭ (ОР — 1,37; 95% ДИ 1,0–1,86 и ОР — 3,18; 95% ДИ 1,50–6,74 соответственно). Отсутствие регулярного приема антигипертензивных препаратов на предгравидарном этапе и в I триместре беременности чаще наблюдалось в группе с ПЭ на фоне ХАГ, чем у женщин с ХАГ ($p<0,05$), и ассоциировалось с повышенным риском присоединения ПЭ (ОР — 1,45; 95% ДИ 1,09–1,92). У женщин с гипертензивными расстройствами осложнения беременности встречались статистически значимо чаще, чем у пациенток в группе контроля ($p<0,05$): так, угроза прерывания беременности в I триместре повышала риск развития ПЭ (ОР — 1,32; 95% ДИ 1,13–1,54; $p<0,05$).

Таким образом, мы установили предикторы ПЭ независимо от наличия у женщины ХАГ: ИМТ более 30; среднее АД более 95 и диастолическое АД более 80 мм рт. ст. при постановке на учет; наследственность, отягощенная по артериальной гипертензии; хронический пиелонефрит в анамнезе. Дополнительные факторы риска ПЭ, по нашим данным, были следующими: ПЭ, закрытая черепно-мозговая травма, самопроизвольные выкидыши, перинатальные потери, преждевременные роды в анамнезе, а также угроза прерывания настоящей беременности в I триместре. Выявлены следующие маркеры присоединения ПЭ у пациенток с ХАГ: отсутствие регулярной антигипертензивной терапии на предгравидарном этапе и в I триместре беременности, первая беременность, никотинозависимость, хронический гастрит в анамнезе.

Изучение генетических полиморфизмов, регулирующих сосудистый тонус, показало, что гетерозиготное носительство варианта *AGTR2* 1675A статистически значимо чаще имело место в группе с ХАГ (50,0±16,6%) относительно контрольной группы

(18,9±3,2%; ОР — 4,2; 95% ДИ 1,14–15,83; $p < 0,05$). Присутствие в генотипе женщины низкофункционального аллеля 1675A, по литературным данным [20, 21], сочетается с высоким риском развития ПЭ; экспрессия гена *AGTR2* снижается, функциональная активность рецепторов ангиотензина II 2-го типа падает, что способствует развитию артериальной гипертензии. В генотипе у беременных с ПЭ статистически значимо чаще наблюдался аллель *NOS3* (-786)C (40,5±7,9%; ОР — 1,9; 95% ДИ 1,14–3,12; $p < 0,05$), причем независимо от наличия у женщины ХАГ (41,9±15,7%; ОР — 2,0; 95% ДИ 1,09–3,69; $p < 0,05$), в сравнении с контрольной группой (26,4±6,4%). У пациенток с ХАГ и присоединившейся ПЭ в 65,1±38,2% случаев встречался гетерозиготный генотип по полиморфизму *NOS T*(-786)C (ОР — 3,5; 95% ДИ 1,52–8,26; $p < 0,05$), у беременных с ПЭ — в 55,8±15,2% случаев (ОР — 2,4; 95% ДИ 1,21–4,60; $p < 0,05$), что статистически значимо выше, чем в контрольной группе (34,5±11,0%). Гетерозиготный вариант *NOS 894G/T* в группе с ХАГ и присоединившейся ПЭ наблюдался в 48,8±21,4% случаев, что статистически значимо чаще, чем в группе контроля (26,0±6,2%) (ОР — 2,7; 95% ДИ 1,13–6,57; $p < 0,05$). Существуют разные сведения о роли неблагоприятных полиморфизмов в гене *NOS* в развитии гипертензивных осложнений при беременности: одни ученые заявляют об их влиянии на патогенез артериальной гипертензии [22, 23], другие, напротив, опровергают данные факты [24]. Однозначно, что полиморфизмы *NOS 894T* и *NOS* (-786)C обуславливают снижение активности NO-синтазы, в результате чего происходит уменьшение синтеза оксида азота, формируется дисфункция эндотелия, которая играет важную роль в патогенезе ПЭ [14].

Полиморфный вариант *AGT 704C* статистически значимо чаще выявлялся в генотипе у женщин с ХАГ и присоединившейся ПЭ (60,5±33,0%), чем только при ХАГ (42,9±12,2%; ОР — 2,03; 95% ДИ 1,13–3,69; $p < 0,05$). Он обуславливает усиленную экспрессию гена *AGT*, что увеличивает синтез ангиотензиногена и влечет за собой формирование артериальной гипертензии [25]. В генотипе у беременных с ПЭ, независимо от наличия ХАГ, преимущественно встречался аллель *CYP11B2* (-344)T (55,3±14,9 и 61,9±34,6% соответственно) в отличие от пациенток только с ХАГ (42,7±12,1%; ОР — 2,17; 95% ДИ 1,19–3,97; $p < 0,05$ в обоих случаях). Взаимосвязь аллеля *CYP11B2* (-344)T с развитием артериальной гипертензии при беременности является неоднозначным фактом. Возможно, что ее влияние проявляется в сочетании с другими факторами риска ПЭ [26]. Аллель *GNB3 825T/T* статистически значимо чаще была отмечена нами в генотипе женщин с ПЭ на фоне ХАГ, чем в группе с ХАГ (в 14,3±1,7 и 2,0±0,0% случаев соответственно; ОР — 7,8; 95% ДИ 1,09–188,80; $p < 0,05$). Некоторые авторы связывают это с развитием эндотелиальной дисфункции, хотя сведения по данному вопросу неоднозначны [26].

Исследование совокупности полиморфизмов генов показало, что при ХАГ статистически значимо чаще, чем в контрольной группе, наблюдалась ассоциация аллеля *NOS3* (-786)C и генотипа *AGTR2 1675G/A*; при ПЭ — сочетание *NOS3* (-786)T/C и *NOS3* (-786)C; при ПЭ, в том числе у пациенток с ХАГ, — совокупность аллеля *NOS3* (-786)C и полиморфизма *NOS3 894G/T*; при ХАГ и присоединившейся ПЭ статистически значимо чаще, чем у беременных с ХАГ, выявлено наличие в генотипе аллелей *AGT 704C*, *CYP11B2* (-344)T и полиморфизма *GNB3 825T/T* ($p < 0,05$ во всех случаях) как по отдельности, так и в сочетании.

Ранее уточненные нами факторы риска развития ПЭ у беременных с ХАГ позволили разработать нейросетевую систему прогнозирования у них этого осложнения [27, 28], основанную на использовании искусственного интеллекта, в которой учитываются клиничко-анамнестические факторы развития ПЭ и особенности течения гипертонической болезни до наступления беременности.

В настоящем исследовании на основании выявленных полиморфизмов генов ангиотензиногена (*AGT 704C*) и альдостеронсинтазы (*CYP11B2* (-344)T), а также дополнительно уточненных данных анамнеза и клиники методом расчета дискриминантной функции разработана математическая модель индивидуальной оценки риска присоединения ПЭ у беременных с ХАГ начиная с I триместра гестации:

$$Y = 0,21X_1 + 0,18X_2 + 0,31X_3 + 0,29X_4,$$

где X_1 — наличие в генотипе аллеля *AGT 704C*: да — 1 балл, нет — 0 баллов; X_2 — наличие в генотипе аллеля *CYP11B2* (-344)T: да — 1 балл, нет — 0 баллов; X_3 — среднее АД, определенное в I триместре беременности, более 95 мм рт. ст.: да — 1 балл, нет — 0 баллов; X_4 — нерегулярная антигипертензивная терапия на предгравидарном этапе: да — 1 балл, нет — 0 баллов. При значении $Y \geq 0,68$ предполагается повышенный риск присоединения ПЭ у женщин с ХАГ; при $Y < 0,68$ — отсутствие риска развития ПЭ (чувствительность — 67,4%; специфичность — 75,5%; точность — 72,0%). Разработан «Способ прогнозирования риска развития преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией» [29].

Методом определения площади под ROC-кривой AUC с использованием ROC-анализа проведена оценка качества полученной модели прогнозирования развития ПЭ в сравнении с индивидуальным вкладом каждого фактора риска в присоединение ПЭ у беременных с ХАГ (рис. 1). Для модели прогнозирования развития ПЭ получена максимальная площадь под ROC-кривой (AUC=0,811), что свидетельствует об очень хорошем качестве предлагаемой модели; значения площадей под ROC-кривыми отдельно взятых предикторов, входящих в состав данной модели, были неудовлетворительными и варьировали от 0,570 до 0,600.

Для прогнозирования развития ПЭ в I триместре у

женщин без ХАГ использовали метод логистической регрессии. Пошаговое включение в математическую формулу $\rho=1/(1+e^{-z})$ выявленных новых факторов риска позволило определить наиболее значимые предикторы ПЭ. Математическая модель расчета имеет следующий вид:

$$z=0,056+3,261X_1+0,976X_2+3,17X_3+1,116X_4+0,908X_5,$$

где X_1 — ПЭ в анамнезе; X_2 — ИМТ >30 в I триместре; X_3 — среднее АД ≥ 95 мм рт. ст. в I триместре; X_4 — хронический пиелонефрит в анамнезе; X_5 — угроза прерывания настоящей беременности в I триместре. Степень вероятности развития ПЭ определяли с применением 90-го и 10-го перцентилей: $\rho=0-0,49$ — низкая; $\rho=0,50-0,95$ — средняя; $\rho=0,96-1,0$ — высокая вероятность развития ПЭ (чувствительность — 64,7%, специфичность — 75,2% и точность — 68,3%).

Методом определения площади под ROC-кривой AUC проведен анализ качества полученной математической модели прогнозирования развития ПЭ в сравнении с индивидуальным вкладом каждого фактора риска в развитие данного осложнения беременности (рис. 2). Только у математической модели прогнозирования развития ПЭ определена максимальная площадь под кривой, что соответствует хорошему качеству предлагаемой модели (AUC=0,733); значения площадей под ROC-кривыми отдельных предикторов, входящих в состав модели, были неудовлетворительными и колебались от 0,555 до 0,583.

Данные математические модели позволили раз-

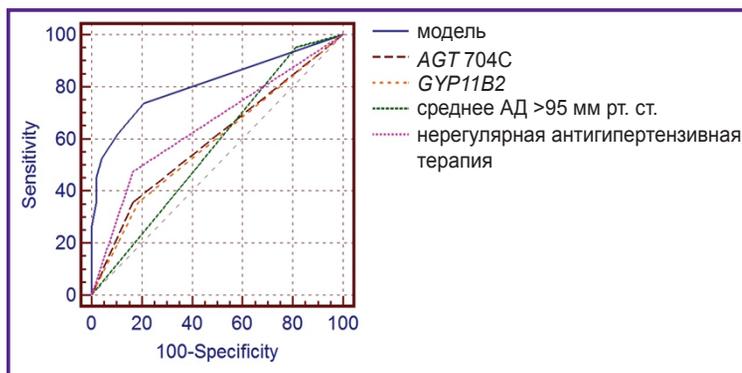


Рис. 1. ROC-кривые для прогнозирования риска развития преэклампсии у женщин с ХАГ с применением разработанной математической модели и отдельных предикторов в I триместре беременности

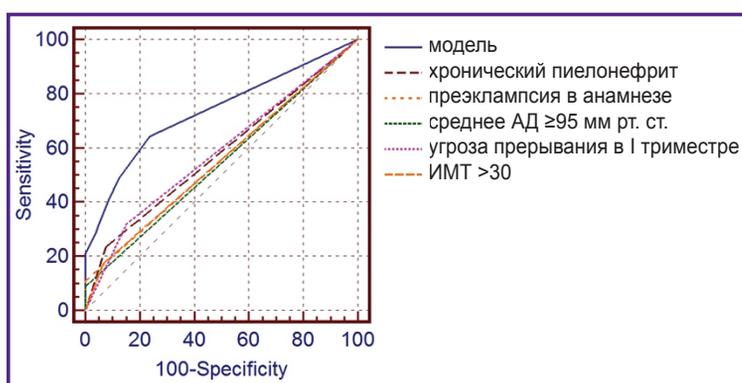


Рис. 2. ROC-кривые для прогнозирования риска развития преэклампсии с применением разработанной математической модели и отдельных предикторов в I триместре беременности

работать калькулятор для расчета индивидуального риска развития ПЭ на базе программы Excel (рис. 3). В графу «Ваши данные» вводится цифровой код «0»

СПИСОК ФАКТОРОВ РИСКА		ВАШИ ДАННЫЕ	ваши данные: 1-есть признак; 0-нет признака
1	Преэклампсия в анамнезе	0	ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТА низкий риск развития преэклампсии $\leq 0,49$ средний риск развития преэклампсии $0,50-0,95$ высокий риск развития преэклампсии $\geq 0,96$
2	ИМТ при постановке на учет до 12 нед. беременности > 30 кг/м ²	0	
3	Среднее АД при постановке на учет до 12 нед. беременности ≥ 95 мм.рт.ст.	0	
4	Хронический пиелонефрит в анамнезе	1	
5	Угроза прерывания беременности в I триместре	1	
Вероятность развития преэклампсии		0,88	

Рис. 3. Пример формирования группы риска с помощью калькулятора: средний риск развития преэклампсии

при отсутствии у пациентки фактора риска или «1», если фактор риска имеется в наличии. Расчет вероятности развития ПЭ происходит автоматически, значение от 0 до 1,0 появляется в соответствующем окне, далее согласно графе «Оценка результата» прогнозируется низкий, средний или высокий риск развития ПЭ.

На основании полученной математической модели и калькулятора расчета разработана «Автоматизированная программа для прогнозирования развития преэклампсии у беременных женщин» для ЭВМ [30]. Программа предлагается для применения врачами акушерами-гинекологами на амбулаторном этапе с целью прогнозирования риска развития ПЭ у женщин начиная с I триместра беременности, с последующим выделением группы высокого риска и своевременным выполнением необходимых профилактических мероприятий, а также дополнительного обследования данной категории пациенток. Во входящих окнах интерфейса программы отражены сведения об анамнезе и данные обследования беременной, которые вводятся в указанные поля. После автоматической обработки врач получает оценку риска развития ПЭ у данной пациентки (рис. 4).

Подробное описание правил работы с автоматизированной программой дано в инструкции пользователя. Проведена проверка на 400 пациентках с помощью скользящей экзаменационной выборки (см. таблицу).

Разработанная математическая модель показала более высокие характеристики, чем исходные: прогностическая ценность положительного результата — 75,0% и отрицательного результата — 80,6%; чувствительность — 82,5%; специфичность — 72,5%; точность — 77,5%.

Уточненные сведения о фенотипических и молекулярно-генетических предикторах ПЭ позволили предложить технологию прогнозирования развития ПЭ начиная с I триместра беременности. В ходе сбо-

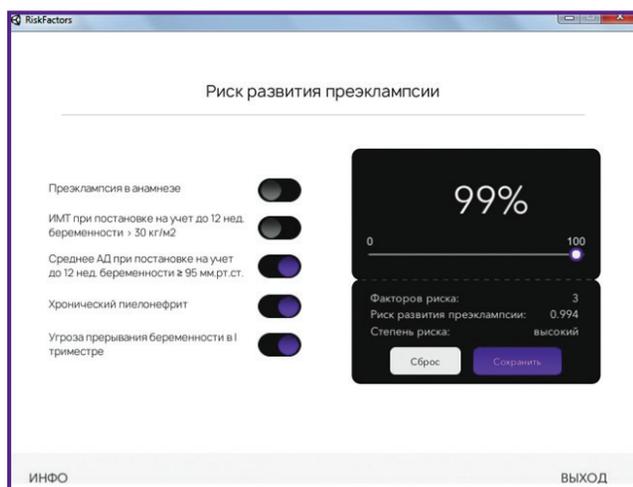


Рис. 4. Экранная форма «Автоматизированной программы прогнозирования риска развития преэклампсии у беременных женщин»: высокий риск развития преэклампсии

Результаты проверки информационных характеристик «Автоматизированной программы для прогнозирования развития преэклампсии у беременных женщин»

Группа	Предсказанная принадлежность к группе, абс. число/%	
	0	1
0 (n=200)	145/72,50	55/27,50
1 (n=200)	35/17,95	165/82,50

Здесь: 0 — нет риска развития ПЭ; 1 — есть риск развития ПЭ.

ра анамнеза врачом акушером-гинекологом на амбулаторном этапе при постановке на учет до 12 нед беременности рекомендуется выяснить наличие в анамнезе женщины ПЭ, хронического пиелонефрита, определить признаки угрозы прерывания беременности в I триместре, а также рассчитать ИМТ, измерить среднее АД и с применением «Автоматизированной программы для прогнозирования развития преэклампсии у беременных женщин» отнести беременную к группе повышенного риска развития ПЭ.

У женщин с ХАГ при постановке на учет для прогнозирования присоединения ПЭ рекомендуется использовать «Нейросетевую систему прогнозирования присоединения преэклампсии у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией Neuro_Chronic» [27]. Дополнительно с оценкой клинко-анамнестических сведений следует определить наличие в венозной крови полиморфизмов генов ангиотензиногена (AGT T04C) и альдостеронсинтазы (CYP11B2 (-344)T) с последующей обработкой данных с помощью дискриминантной функции. Это позволит отнести беременную к группе риска присоединения ПЭ.

Закключение

Разработанные нами технологии позволяют рассчитать индивидуальный риск развития преэклампсии и вовремя выявить пациенток группы высокого риска. Такой персонализированный подход будет способствовать своевременному назначению профилактических мероприятий и проведению дополнительного обследования данной категории пациенток, что улучшит перинатальные исходы.

Финансирование исследования. Работа не получила финансовой поддержки.

Конфликт интересов. У авторов нет конфликта интересов.

Литература/References

1. WHO recommendations: policy of interventionist versus expectant management of severe pre-eclampsia before term. Geneva: World Health Organization; 2018.

2. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубева Т.Ю., Тюрина Е.М., Огрызко Е.В., Шелепова Е.А. *Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации*. М; 2018.
- Polikarpov A.V., Aleksandrova G.A., Golubeva T.Yu., Tyurina E.M., Ogryzko E.V., Shelepova E.A. *Osnovnye pokazateli zdorov'ya materi i rebenka, deyatelnost' sluzhby okhrany detstva i rodovspomozheniya v Rossiyskoy Federatsii* [Main indicators of maternal and child health, the activities of the child welfare and obstetric service in the Russian Federation]. Moscow; 2018.
3. Холин А.М., Ходжаева З.С., Гус А.И. Патологическая плацентация и прогнозирование преэклампсии и задержки роста плода в первом триместре. *Акушерство и гинекология* 2018; 5: 12–19, <https://doi.org/10.18565/aig.2018.5.12-19>.
- Kholin A.M., Khodzhaeva Z.S., Gus A.I. Pathological placentation and prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction in the first trimester. *Akusherstvo i ginekologiya* 2018; 5: 12–19, <https://doi.org/10.18565/aig.2018.5.12-19>.
4. Буштырева И.О., Курочка М.П., Гайда О.В. Прогностические критерии преэклампсии. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2017; 17(2): 59–63, <https://doi.org/10.17116/rosakush201717259-63>.
- Bushtyрева I.O., Kurochka M.P., Gayda O.V. Prognostic criteria for preeclampsia. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2017; 17(2): 59–63, <https://doi.org/10.17116/rosakush201717259-63>.
5. Мунинова К.Т. Возможности неинвазивных постгеномных технологий в прогнозировании и ранней диагностике преэклампсии. *Акушерство и гинекология* 2018; 5: 5–10, <https://doi.org/10.18565/aig.2018.5.5-10>.
- Muminova K.T. Possibilities of non-invasive postgenomics technologies in the prediction and early diagnosis of preeclampsia. *Akusherstvo i ginekologiya* 2018; 5: 5–10, <https://doi.org/10.18565/aig.2018.5.5-10>.
6. Park F.J., Leung C.H., Poon L.C., Williams P.F., Rothwell S.J., Hyett J.A. Clinical evaluation of a first trimester algorithm predicting the risk of hypertensive disease of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2013; 53(6): 532–539, <https://doi.org/10.1111/ajo.12126>.
7. Akolekar R., Syngelaki A., Poon L., Wright D., Nicolaides K.H. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther* 2013; 33(1): 8–15, <https://doi.org/10.1159/000341264>.
8. Холин А.М., Мунинова К.Т., Балашов И.С., Ходжаева З.С., Боровиков П.И., Иванец Т.Ю., Гус А.И. Прогнозирование преэклампсии в первом триместре беременности: валидация алгоритмов скрининга на российской популяции. *Акушерство и гинекология* 2017; 8: 74–84, <https://doi.org/10.18565/aig.2017.8.74-84>.
- Kholin A.M., Muminova K.T., Balashov I.S., Khodzhaeva Z.S., Borovikov P.I., Ivanets T.Yu., Gus A.I. Prediction of preeclampsia in the first trimester of pregnancy: validation of screening algorithms in the Russian population. *Akusherstvo i ginekologiya* 2017; 8: 74–84, <https://doi.org/10.18565/aig.2017.8.74-84>.
9. Холин А.М., Мунинова К.Т., Нагоев Т.М., Ходжаева З.С., Гус А.И. Прогнозирование преэклампсии в первом триместре на основе клинико-анамнестических факторов, биомаркеров и 3D-энергетической доплеровской оценки васкуляризации плацентарного ложа. *Акушерство и гинекология* 2018; 8: 56–65, <https://doi.org/10.18565/aig.2018.8.56-65>.
- Kholin A.M., Muminova K.T., Nagoev T.M., Khodzhaeva Z.S., Gus A.I. First trimester prediction of preeclampsia based on maternal factors, biomarkers and 3D power Doppler of placental bed vascularization. *Akusherstvo i ginekologiya* 2018; 8: 56–65, <https://doi.org/10.18565/aig.2018.8.56-65>.
10. Rolnik D.L., Wright D., Poon L.C., O'Gorman N., Syngelaki A., de Paco Matallana C., Akolekar R., Cicero S., Janga D., Singh M., Molina F.S., Persico N., Jani J.C., Plasencia W., Papaioannou G., Tenenbaum-Gavish K., Meiri H., Gizurason S., Maclagan K., Nicolaides K.H. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017; 377(7): 613–622, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704559>.
11. Волчек Ю.А., Шишко О.Н., Спиридонова О.С., Мохорт Т.В. Положение модели искусственной нейронной сети в медицинских экспертных системах. *Juvenis scientia* 2017; 9: 4–9.
- Volchek Y.A., Shyshko O.N., Spiridonova O.S., Mokhort T.V. Position of the model of the artificial neural network in medical expert systems. *Juvenis scientia* 2017; 9: 4–9.
12. Хлестова Г.В. *Прогнозирование и ранняя диагностика преэклампсии на основе оценки ренин-ангиотензиновой и вазопрессин-аквапориновой систем*. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 2018.
- Khlestova G.V. *Prognozirovanie i rannaya diagnostika preeklampsii na osnove otsenki renin-angiotenzinovoy i vazopressin-akvaporinovoy sistem*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Prediction and early diagnosis of preeclampsia based on the assessment of the renin-angiotensin and vasopressin-aquaporin systems. PhD Thesis]. Moscow; 2018.
13. Прозоровская К.Н. *Особенности профиля микроРНК при преэклампсии различной степени тяжести*. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 2018.
- Prozorovskaya K.N. *Osobennosti profilya mikroRNK pri preeklampsii razlichnoy stepeni tyazhesti*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Features of the microRNA profile in preeclampsia of varying severity. PhD Thesis]. Moscow; 2018.
14. Сивицкая Л.Н., Даниленко Н.Г., Барановская Е.И., Давыденко О.Г. Гестоз: некоторые генетические механизмы его развития. *Медицинская генетика* 2014; 10(148): 3–9.
- Sivitskaya L.N., Danilenko N.G., Baranouskaya E.I., Davydenko O.G. Preeclampsia: some genetic mechanisms of development. *Meditinskaya genetika* 2014; 10(148): 3–9.
15. Фетисова И.Н., Панова И.А., Малышкина А.И., Рокотьянская Е.А., Ратникова С.Ю., Смирнова Е.В., Фетисов Н.С., Назарова А.О. Генетические аспекты преэклампсии. *Современные проблемы науки и образования* 2014; 6, URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=15739>.
- Fetisova I.N., Panova I.A., Malyschkina A.I., Rokotyanskaya E.A., Ratnikova S.Yu., Smirnova E.V., Fetisov N.S., Nazarova A.O. Genetic aspects of the preeclampsia. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2014; 6, URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=15739>.
16. Фетисова И.Н., Панова И.А., Рокотьянская Е.А., Ратникова С.Ю., Смирнова Е.В., Фетисов Н.С. Генетические факторы развития преэклампсии. *Вестник Ивановской медицинской академии* 2015; 20(3): 13–16.
- Fetisova I.N., Panova I.A., Rokotyanskaya E.A.,

Ratnikova S.Yu., Smirnova E.V., Fetisov N.S. The genetic factors which exert influence on preeclampsia development. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoj akademii* 2015; 20(3): 13–16.

17. Lin R., Lei Y., Yuan Z., Ju H., Li D. Angiotensinogen gene M235T and T174M polymorphisms and susceptibility of pre-eclampsia: a meta-analysis. *Ann Hum Genet* 2012; 76(5): 377–386, <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2012.00722.x>.

18. Dusse F., Frey U.H., Bilalic A., Dirkmann D., Görlinger K., Siffert W., Peters J. The GNB3 C825T polymorphism influences platelet aggregation in human whole blood. *Pharmacogenet Genomics* 2012; 22(1): 43–49, <https://doi.org/10.1097/FGC.0b013e32834e1674>.

19. Панова И.А., Малышкина А.И., Рокотянская Е.А., Смирнова Е.В. Факторы риска присоединения преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2014; 14(6): 37–42.

Panova I.A., Malyskhina A.I., Rokotyanskaya E.A., Smirnova E.V. Risk factors for addition of preeclampsia in women with chronic hypertension. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa* 2014; 14(6): 37–42.

20. Долгушина В.Ф., Чулков В.С., Вереина Н.К., Синицын С.П. Акушерские осложнения при различных формах артериальной гипертензии у беременных. *Акушерство и гинекология* 2013; 10: 33–39.

Dolgushina V.F., Chulkov V.S., Vereina N.K., Sinitsyn S.P. Obstetric complications in different forms of hypertension in pregnant women. *Akusherstvo i ginekologiya* 2013; 10: 33–39.

21. Rahimi Z., Aghaei A., Vaisi-Raygani A. AT2R-1332 G:A polymorphism and its interaction with AT1R 1166 A:C, ACE I/D and MMP-9-1562 C:T polymorphisms: risk factors for susceptibility to preeclampsia. *Gene* 2014; 15: 538(1): 176–181, <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.12.013>.

22. Чулков В.С. Прогнозирование и профилактика осложнений при различных формах артериальной гипертензии у беременных. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Екатеринбург; 2016.

Chulkov V.S. *Prognozirovanie i profilaktika oslozhneniy pri razlichnykh formakh arterial'noy gipertenzii u beremennykh*. Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk [Prediction and prevention of complications in various forms of arterial hypertension in pregnant women. DSc Thesis]. Ekaterinburg; 2016.

23. Seremak-Mrozikiewicz A., Drews K., Barlik M., Sieroszewski P., Grzeskowiak E., Mrozikiewicz P. The significance of –786T > C polymorphism of endothelial NO synthase (eNOS) gene in severe preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24(3): 432–436, <https://doi.org/10.3109/14767058.2010.511329>.

24. Hawkins T.L.A., Roberts J.M., Mangos G.J., Davis G.K., Roberts L.M., Brown M.A. Plasma uric acid remains a marker of poor outcome in hypertensive pregnancy: a retrospective cohort study. *BJOG* 2012; 119(4): 484–492, <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.03232.x>.

25. Лоскутова Т.А., Воронин К.В., Турчин В.Н. Прогноз осложнений гестации у беременных с преэклампсией. *Медицинский журнал* 2014; 1: 81–84.

Loskutova T.A., Voronin K.V., Turchin V.N. Prognosis of pregnancy complications in women with preeclampsia. *Meditsinskiy zhurnal* 2014; 1: 81–84.

26. Заварин В.В., Калинин М.Н., Радьков О.В. Роль межгенных взаимодействий вазоактивных генов в формировании предрасположенности к преэклампсии. *Фундаментальные исследования* 2011; 11: 36–38, URL: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=28938>.

Zavarin V.V., Kalinkin M.N., Rad'kov O.V. Role of gene-gene interactions of vasoactive genes in the formation of predisposition to preeclampsia. *Fundamental'nye issledovaniya* 2011; 11: 36–38, URL: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=28938>.

27. Малышкина А.И., Панова И.А., Ясинский И.Ф., Рокотянская Е.А., Назаров С.Б. Нейросетевая система прогнозирования присоединения преэклампсии у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией «Neuro_Chronic». Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ 2018612460. 2018.

Malyskhina A.I., Panova I.A., Yasinskiy I.F., Rokotyanskaya E.A., Nazarov S.B. *Neuro_Chronic neural network system for predicting the addition of preeclampsia in pregnant women with chronic arterial hypertension*. Certificate of state registration of the computer program 2018612460. 2018.

28. Panova I.A., Rokotyanskaya E.A., Yasinskiy I.F., Malyskhina A.I., Nazarov S.B., Pareyshvili V.V., Bogatova I.K. The neural network technology application for prediction of preeclampsia in pregnant women with chronic arterial hypertension. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2018; 10(4): 151, <https://doi.org/10.17691/stm2018.10.4.18>.

29. Фетисова И.Н., Малышкина А.И., Панова И.А., Зинченко Р.А., Фетисов Н.С., Рокотянская Е.А. Способ прогнозирования риска развития преэклампсии у женщин с хронической артериальной гипертензией. Патент РФ 2699974. 2019.

Fetisova I.N., Malyskhina A.I., Panova I.A., Zinchenko R.A., Fetisov N.S., Rokotyanskaya E.A. *A method for predicting the risk of preeclampsia in women with chronic arterial hypertension*. Patent RU 2699974. 2019.

30. Панова И.А., Рокотянская Е.А., Назаров С.Б., Малышкина А.И., Снегирев А.В. Автоматизированная программа для прогнозирования развития преэклампсии у беременных женщин. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ 2019613074. 2019.

Panova I.A., Rokotyanskaya E.A., Nazarov S.B., Malyskhina A.I., Snegirev A.V. *An automated program for predicting the development of preeclampsia in pregnant women*. Certificate of state registration of a computer program 2019613074. 2019.