

Слободина А.В.<sup>1</sup>, Рудакова Е.Б.<sup>1</sup>, Резванцев М.В.<sup>2</sup>, Толкач Ю.В.<sup>2</sup>

## Прогнозирование развития преэклампсии и степени ее тяжести у беременных пациенток при помощи математической модели, основанной на результатах оценки содержания регуляторных аутоантител в крови

1 – Кафедра акушерства и гинекологии №2, ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Омск; 2 – ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», г. Санкт-Петербург

*Slobodina A.V., Rudakova E.B., Rezvancev M.V., Tolkach Y.V.*

## Prognosis of the pre-eclampsia development and it's severity in pregnant women using mathematic model, based on the blood level of the regulatory auto-antibodies

### Резюме

В современном представлении преэклампсия является сложной акушерской патологией, в основе которой лежат иммуно-комплексные нарушения и эндотелиоз в бассейне маточно-плацентарного кровотока. Оценка степени нарушений в работе иммунной системы возможна за счет определения уровня регуляторных аутоантител в крови у беременных пациенток. В данном исследовании проспективно было оценено влияние уровня регуляторных аутоантител, определяемых в ранние сроки беременности, на вероятность развития преэклампсии и степень ее тяжести. Исследование проведено на 202 беременных пациентках. На основании полученной информации была создана математическая модель прогноза развития преэклампсии и тяжести этого осложнения с высокими общими показателями точности. Использование прогностической модели позволит выявлять пациенток с высокой вероятностью развития преэклампсии на ранних сроках беременности и своевременно принимать лечебные меры.

**Ключевые слова:** аутоантитела, беременность, гестоз, степень тяжести, прогнозирование, модель

### Summary

Modern comprehension of the preeclampsia makes us to consider this complication as the complex problem, in the basis of which lie immune-complex disturbances and endotheliosis in the utero-placental blood system. The estimation of these disturbances is possible using the blood level of the regulatory auto-antibodies measurement. This study evaluates in the prospective manner the link between the level of those auto-antibodies (at the beginning of the pregnancy period) and the probability of the preeclampsia formation in the pregnant patients, as well as the severity of this complication. The analysis included 202 pregnant women.

The analysis let us to create a mathematical prognostic model for the prediction of the preeclampsia and it's severity with high accuracy. By means of this model it is now possible to identify those patients who are at risk of the preeclampsia, which warrants the necessary therapy in advance to prevent the serious consequences.

**Key words:** autoantibodies, pregnancy, gestosis, severity, prognosis, model

### Введение

В основе патогенеза преэклампсии, как одного из самых тяжелых состояний в акушерской практике, рассматривается иммунокомплексная патология и острый эндотелиоз в бассейне маточно-плацентарного кровотока, который в дальнейшем распространяется на всю сосудистую систему [1,2,3]. Функциональное состояние

иммунной системы играет определяющую роль, как при физиологическом течении беременности, так и при различных ее осложнениях, поэтому поиск иммунологических маркеров преэклампсии с клинических позиций является весьма перспективным [4].

На сегодняшний день известно, что аутоантитела являются стабильными молекулами и находятся в ор-

ганизме в относительно высоких концентрациях. Согласно литературным данным, изменение содержания некоторых эмбриотропных аутоантител является особенностью женщин с осложненным течением беременности. Естественные антитела, являющиеся биологически активными молекулами, необходимы организму в строго определенных количествах, поэтому, как избыточная, так и недостаточная их продукция может приводить к патологии беременности [5,6].

**Целью** настоящего исследования являлось создание математической модели прогноза развития преэклампсии и, в особенности, прогноза степени ее тяжести у беременных пациенток.

## Материалы и методы

В исследование были включены 202 беременные пациентки с факторами риска развития преэклампсии, наблюдавшиеся на базе Областного перинатального центра при БУЗОО "Областная клиническая больница" г. Омска с января 2009 года по декабрь 2011 года. Исследование носило проспективный характер. Обследование пациенток проводилось на ранних и поздних сроках беременности для получения клинической информации, которая позднее использовалась для создания прогностической модели. На этапе родоразрешения из пациенток, включенных в исследование, на основании исхода беременности были сформированы четыре группы для последующего анализа. Контрольную группу составили 53 здоровых женщины, а в группах женщин с преэклампсией выделены беременные с преэклампсией легкой ( $n=57$ ), средней ( $n=46$ ) и тяжелой ( $n=46$ ) степени тяжести. Все пациентки находились под наблюдением, начиная с I триместра беременности до момента родоразрешения.

Для выполнения поставленной цели мы использовали анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные показатели у женщин в зависимости от степени тяжести возникшей в конце беременности преэклампсии. Следует отметить, что среди этих показателей присутствовали результаты оценки содержания регуляторных аутоантител в крови беременных (показатели ЭЛИ-П-комплекс-12-теста и их интерпретация), которым мы уделяем особое внимание в создании прогностической модели, поскольку этот тест выполнялся на ранних сроках беременности и позволял дать ценную информацию о возможности развития преэклампсии, наряду с анамнестическими факторами.

Данные анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных показателей, которые легли в основу создания прогностической модели, были опубликованы нами ранее [7,8].

Методика определения регуляторных аутоантител в крови

С помощью твердофазного иммуноферментного анализа в I триместре беременности у включенных в исследование пациенток определялось содержание аутоантител класса IgG из набора коммерчески доступной панели ЭЛИ-П-Комплекс-12-теста в сыворотке крови,

взаимодействующих с хорионическим гонадотропином (ХГЧ), двуспиральной ДНК,  $\beta_2$ -гликопротеином ( $\beta_2$ -ГП), Fc-фрагментом иммуноглобулинов (ревматоидный фактор) (Fc), коллагеном (Кл), антигеном сперматозоидов SPR-06, белками S100, антигеном тромбоцитов TrM-03, антигеном эндотелия сосудов ANCA, инсулином (Инс), тиреоглобулином (ТГ) и антигеном почек KiM-05. Значения аутоантител от  $-20$  до  $+10$  считались нормальными; от  $-30$  до  $-20$  и от  $+10$  до  $+20$  характеризовали слабые отклонения от нормы, значения ниже  $-30$  и выше  $+20$  – выраженные отклонения от нормы [5]. В нашей работе мы провели анализ изменений каждого из показателей панели ЭЛИ-П-Комплекс-12-Тест, а также оценку интегральных показателей (таких, как вектор отклонения и степень отклонения от нормы, средняя индивидуальная иммунореактивность), рассчитываемых на основе анализа изменений одновременно всех 12 показателей в составе теста, применительно к факту развитию преэклампсии во время беременности, а также к тяжести этого осложнения.

Математическая модель прогнозирования развития преэклампсии и степени его тяжести

Для создания модели был использован линейный дискриминантный анализ, один из методов многомерной статистики, предназначенный для решения вопросов классификации объектов по группам в зависимости от значений определенного набора показателей.

Для построения диагностической модели были использованы качественные (порядковые) и количественные переменные.

После выбора оптимальной структуры модели была проведена ее валидизация с использованием данных имеющейся статистической матрицы.

Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft®, Inc., USA).

## Результаты и обсуждение

Прогноз вероятного развития преэклампсии при беременности является лишь половиной клинической задачи. Гораздо важнее понимать, какая предполагаемая степень тяжести данного осложнения будет характерна для конкретной пациентки, поскольку, в зависимости от этого, существенным образом может измениться терапевтический подход.

Исходя из структуры матрицы, были сформированы четыре диагностических группы:

- 1 – нормальное течение беременности без преэклампсии;
- 2 – преэклампсия легкой степени тяжести;
- 3 – преэклампсия средней степени тяжести;
- 4 – преэклампсия тяжелой степени тяжести (тяжелая преэклампсия).

По результатам статистической оценки выраженности связи каждого отдельного показателя с состоянием преэклампсии был сформирован ряд наиболее информативных количественных и качественных анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных показателей (указанные данные здесь не приводятся из-

**Таблица 1. Информативность признаков, вошедших в окончательную дискриминантную модель**

Признак	Значение F-критерия	Уровень значимости признака в модели, p
Интерпретация ЭЛИ-П-комплекс теста: вектор отклонения от нормы <sup>1</sup>	41,2	<0,001
Интерпретация ЭЛИ-П-комплекс теста: степень отклонения от нормы <sup>2</sup>	76,1	<0,001
Средняя индивидуальная иммунореактивность	23,2	<0,001
Показатель S100 из ЭЛИ-П-комплекс теста	18,9	<0,001
<b>Суммарная значимость признаков</b>	<b>66,1</b>	<b>&lt;0,001</b>

*Примечания: 1 – интерпретация вектора отклонений включает в себя 4 категории для индивидуальных показателей теста, которые демонстрировали отклонения от установленной нормы (все показатели отрицательные, все показатели положительные, дисбаланс – показатели как положительные, так и отрицательные, норма – нет отклонений показателей); 2 – степень отклонения оценивалась как слабая или выраженная (две категории).*

за ограничений в размере публикации в связи с большим объемом информации).

Для оценки силы связи были использованы однофакторный параметрический и непараметрический дисперсионный анализ и критерий  $\chi^2$  Пирсона. Были определены показатели, демонстрирующие высокий уровень информативности.

Показатели с высоким уровнем информативности были использованы в различных сочетаниях для создания оптимальной модели прогноза на основе дискриминантного анализа. В конечном итоге в составе модели оставались лишь показатели с высоким уровнем информативности и независимой прогностической значимостью. Ряд показателей (чаще всего это касалось отдельных параметров ЭЛИ-П-комплекс теста) показал свой зависимый характер от других переменных в ходе анализа (как правило, интегральных интерпретаций ЭЛИ-П-комплекс теста) и был также исключен, как не имеющий значения для прогноза, несмотря на статистически значимые различия между группами пациенток при первичном анализе.

На основе отобранных показателей с использованием линейного дискриминантного анализа было создано около 20 промежуточных моделей. Среди этих вариантов была отобрана одна модель (Таблица 1), включившая в себя 4 переменные и обладающая самыми высокими показателями точности (безошибочности классификации пациенток по группам на основании определенных прогностических критериев).

Из четырех отобранных переменных наиболее информативными являются интерпретационные (интегральные) показатели степени отклонения параметров ЭЛИ-П-комплекс теста и вектора их отклонений, поскольку они учитывают все 12 показателей теста одновременно. Как видно из таблицы, статистическая значимость модели в целом является очень высокой со значением F-критерия 66,1 (12; 516) и значением  $p < 0,001$ .

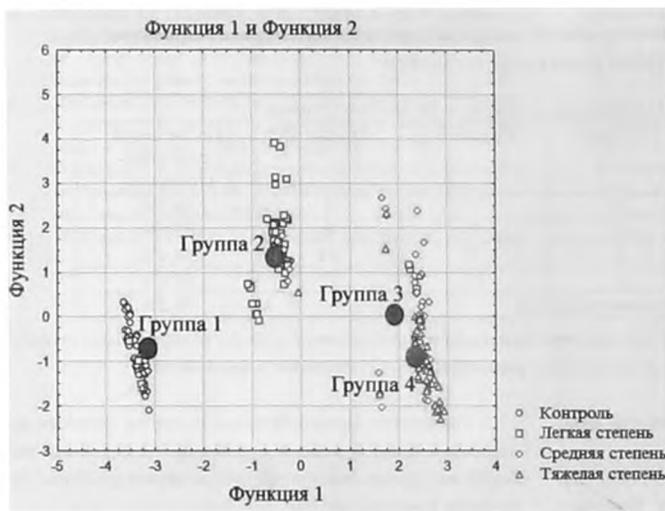
Следует сказать, что большая часть из промежуточных моделей позволяла с высокой точностью классифицировать пациенток в группы 1 и 2 (без преэклампсии и

преэклампсия легкой степени), тогда как основные сложности в создании оптимальной модели прогноза касались поиска показателей, способных достаточно точно разделять пациенток между группами с тяжелой преэклампсией и преэклампсией средней степени тяжести, в виду ограниченного числа статистически значимых показателей, которые могли быть использованы для этих целей. Тем не менее, окончательная версия модели (Таблица 1) обладает высокими показателями безошибочности (общая точность модели составляет 78,2%, то есть 78,2% пациенток из общего числа были правильно классифицированы по степени тяжести преэклампсии, развившейся в конце беременности).

Как видно, в модель не вошел ни один из анамнестических критериев, поскольку эти показатели, обладая сходной с показателями ЭЛИ-П-теста информативностью, демонстрировали слабые возможности в отношении дискриминации между пациентками с тяжелой и средней степенью тяжести преэклампсии.

В ходе выполнения канонического дискриминантного были получены две канонические линейные дискриминантные функции: функция №1 – уровень значимости  $p < 0,001$  (критерий  $\chi^2$  Пирсона = 485,3; число степеней свободы  $df = 12$ ); функция №2 – уровень значимости  $p < 0,001$  (критерий  $\chi^2$  Пирсона = 135,7; число степеней свободы  $df = 6$ ). Факторный анализ функций показал, что функция №1 имеет наибольшую (высокую) корреляцию со степенью отклонения показателей ЭЛИ-П-комплекс теста ( $r = 0,97$ ), тогда как функция №2 – с вектором отклонения показателей внутри теста ( $r = -0,44$ ). Функция №1 по данным графического анализа (Рисунок 1) позволяет решать задачи дискриминации между группами 1, 2, 3 и 4 (между 3 и 4 лишь частично). Функция №2 позволяет дополнительно разграничить пациенток 3 и 4 группы.

Фактически, указанные функции характеризуют координаты точки (соответствующей каждой конкретной пациентке) на графике, отображенном на рисунке 1, который является графическим средством классификации пациенток в математической модели. Каждой группе на



**Рисунок 1. Графическое отображение дискриминации между группами пациенток из анализируемой выборки на основании двух полученных канонических линейных дискриминантных функций. Положение центроидов, характеризующих группы пациенток, на классификационной диаграмме (Группа 1 – контрольная группа, Группа 2 – легкая степень тяжести, Группа 3 – средняя степень тяжести, Группа 4 – тяжелая степень).**

данной диаграмме соответствует центроид (точка, отражающая центр сосредоточения пациенток той или иной группы). Близость полученных на основе функций координат для пациентки к тому или иному центриду отражает прогнозируемую принадлежность к определенной группе.

Для упрощения процедуры выбора принадлежности пациента к одной из рассматриваемых групп на основе анализа факторной структуры, координат центроидов, коэффициентов канонических линейных дискриминантных функций предложены 4 классификационные функции для каждой из групп.

Принцип работы функций заключается в том, что в каждую из функций подставляются значения одной конкретной пациентки. Та функция, значение которой больше у этой пациентки, является функцией той группы, к которой она будет отнесена. К примеру, если большее значение получено для функции первой группы, то беременность наиболее вероятно не будет сопровождаться преэклампсией, а если большее значение получено для функции четвертой группы, то существует высокая вероятность развития тяжелой преэклампсии.

При условии равной априорной вероятности принадлежности пациента к рассматриваемым группам (то есть, вероятность попадания пациентки на этапе до выполнения прогнозирования в 1, 2, 3 или 4 группу равна, соответственно, 25%, 25%, 25% и 25%) получены следующие линейные классификационные дискриминантные функции:

$$F_{group1} = -49,9799 + 0,2013 \cdot X1 + 23,7582 \cdot X2 + 24,6238 \cdot X3 - 0,5079 \cdot X4$$

$$F_{group2} = -36,4430 + 0,1182 \cdot X1 + 18,8530 \cdot X2 + 27,4516 \cdot X3 - 0,4183 \cdot X4$$

$$F_{group3} = -58,9508 + 0,1542 \cdot X1 + 22,2968 \cdot X2 + 37,5897 \cdot X3 - 0,5403 \cdot X4$$

$$F_{group4} = -65,6148 + 0,2140 \cdot X1 + 23,4760 \cdot X2 + 38,9073 \cdot X3 - 0,6180 \cdot X4$$

где:

$X1$  – S100 (значение показателя);

$X2$  – вектор отклонения (1 – дисбаланс, 2 – отрицательный вектор, 3 – положительный вектор, 4 – норма);

$X3$  – степень отклонения (0 – без отклонений, 1 – слабая, 2 – выраженная);

$X4$  – средняя индивидуальная иммунореактивность (значение показателя).

Таким образом, полученная модель позволяет отнести пациентку к той или иной группе в зависимости от результатов обследования.

Продемонстрировать работу модели можно на следующих двух пациентках:

1. Пациентка №1 (нормальное течение беременности)

Значения переменных:

$X1 = -5$

$X2 = 4$

$X3 = 0$

$X4 = -14$

Значения функций:

$F_{group1} = 51,157$

$F_{group2} = 44,234$

$F_{group3} = 37,03$

$F_{group4} = 35,871$

Вывод: значение функции группы 1 наибольшее, прогноз правильный (пациентка отнесена моделью к группе 1)

1. Пациентка №195 (тяжелая преэклампсия):

Значения переменных:

$X1 = 22$

$X2 = 1$

$X3 = 2$

$X4 = -28$

Значения функций:

$F_{group1} = 41,676$

$F_{group2} = 51,626$

$F_{group3} = 57,046$

$F_{group4} = 57,688$

Вывод: значение функции группы 4 наибольшее, прогноз правильный (пациентка отнесена моделью к группе 4).

**Таблица 2. Показатели точности полученной дискриминантной модели прогнозирования степени тяжести преэклампсии**

Группа	Интерпретация результатов прогнозирования*				
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Правильный результат (точность)
Группа 1	50	2	1	0	94,3%
Группа 2	3	51	3	0	89,5%
Группа 3	1	6	25	14	54,4%
Группа 4	1	1	12	32	69,6%
Общая точность модели					78,2%

*Примечание: \* - результат прогнозирования это количество пациентов из известной группы, которые были отнесены к той или иной группе по результатам прогнозирования с использованием модели*

В таблице 2 приведены показатели точности полученной модели.

В клиническом отношении, следует отметить важную деталь, касающуюся созданной модели. Трудность дискриминации между пациентками со средней и тяжелой степенью тяжести преэклампсии имеет под собой клинические корни, что и отражает наша модель в отношении прогноза. Важным положительным моментом является тот факт, что если прогностическая модель неверно интерпретировала результаты обследования пациенток с тяжелой преэклампсией, то она относила этих пациенток к группе со средней степенью тяжести, лишь по 1 пациентке были отнесены к двум другим группам. Эти одиночные пациентки по сути своей являются нетипичными «выбросами» из выборки (у них, при нормальном анамнезе и нормальных показателях ЭЛИ-П-комплекс теста развилась тяжелая преэклампсия). Тем не менее, не следует недооценивать подобные «выбросы», поскольку существует вероятность, что при анализе выборки больших размеров, процент подобных нестандартных ситуаций возрастет, и они будут иметь клиническое значение. Мы намеренно не стали исключать подобные случаи из анализа, несмотря на то, что они, по сути, занижают точность модели, поскольку, по нашему мнению, это может иметь клинический смысл в силу описанных причин.

Важным дополнением к сказанному является то, что мы в первую очередь стремились в балансе между чувствительностью и специфичностью модели в первую очередь выбрать оптимум, позволяющий правильно идентифицировать пациенток с тяжелой преэклампсией, в то же время, уменьшив до минимума гипердиагностику этой формы осложнения.

Валидизация полученной модели проводилась с использованием данных имеющейся группы пациенток (n=202). Эффективность (безошибочность) модели составила 78,2%, что является достаточно высоким показателем (Таблица 2).

Разумеется, целесообразным является внешняя валидизация данной модели в условиях независимой выборки из другого стационара, что позволит уточнить показатели качества модели.

### **Выводы**

Таким образом, на основании полученных в нашем исследовании результатов можно сказать, что полученная математическая модель прогноза позволяет с достаточно высокой точностью выполнить прогнозирование развития преэклампсии у беременных пациенток на ранних сроках беременности (1 триместр) и оценить предполагаемую степень тяжести для своевременного проведения профилактических и лечебных мероприятий.

Наибольшей значимостью для прогнозирования обладают иммунологические показатели (уровень регуляторных аутоантител), несмотря на то, что некоторые анамнестические показатели также показали высокую значимость в отношении определения риска развития преэклампсии, однако в сравнении с иммунологическими показателями оказались неперспективными для прогноза степени тяжести этого осложнения. ■

*Слободина Анна Владимировна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии №2 Омской государственной медицинской академии, г. Омск; Рудакова Елена Борисовна, профессор, д.м.н., Омская государственная медицинская академия, г. Омск; Талкач Юрий Владимирович, к.м.н., ассистент кафедры урологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург; Резванцев Михаил Владимирович, к.м.н., заведующий кафедрой общественного здоровья и экономики военного здравоохранения, доцент, полковник медслужбы, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург; Автор, ответственный за перепечатку - Слободина Анна Владимировна, адрес: 644010, г. Омск, ул. Маслениčkова 72-34, телефон: 8-913-976-14-09. E-mail: anna-slobodina@rambler.ru.*

### **Литература:**

1. Сидорова И.С., Юдина Е.В., Боровкова Е.И., Мартынова И.В., Соловйцын А.Н. Значение нарушений микроциркуляции в патогенезе гестоза. *Вопр. гин. акуш. и перинатол.* 2006; 5(4): 97-100.
2. Sibai B., Dekker G., Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005 ; 365 (9461): 785-99.

3. Goswami D., Tannetta D. S., Vagee L. A. et al. Excess syncytiotrophoblast microparticle shedding is a feature of early-onset preeclampsia, but not normotensive intrauterine growth restriction. *Placenta* 2006; 27(1): 56-61.
4. Шмагель К.В. Черешнев В.А. Роль иммунной системы в адаптации женского организма к беременности. *Russ. J. Immunol.* 2005; 9 (Suppl 2): 136-48.
5. Полетаев А.Б. Иммунофизиология и иммунопатология (избранные главы). М.: ООО «Медицинское информационное агенство»; 2008.
6. Полетаев А.Б. Инновационные подходы к раннему выявлению патологических изменений в организме человека. М.: Мед. исслед. центр «Иммункулус»; 2008.
7. Слободина А.В., Рудакова Е.Б., Долгих В.Т. Изменение содержания регуляторных аутоантител в сыворотке крови у беременных женщин с различной степенью тяжести гестоза. *Уральский медицинский журнал.* 2011; 14:110-5.
8. Слободина А.В., Рудакова Е.Б., Долгих В.Т., Толкач В.П., Толкач А.Б. Факторы риска развития тяжелой преэклампсии. *Сибирский медицинский журнал.* 2012, 112(5): 68-71.