

Получена: 01 ноября 2021 / Принята: 24 декабря 2021 / Опубликовано online: 30 декабря 2021

DOI 10.34689/SH.2021.23.6.006

УДК 618.3

## **ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЯЖЕСТИ ПРЕЭКЛАМПСИИ НА ОСНОВАНИИ ПЛАЦЕНТАРНОГО ФАКТОРА РОСТА В МОЧЕ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ: ПРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

**Андрей Н. Гайдай<sup>1</sup>, Акылбек Б. Тусупкалиев<sup>1</sup>, Сагира С. Жумагулова<sup>1</sup>, Назерке Е. Касаева<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан

### **Резюме**

**Цель исследования:** оценка возможности прогнозирования тяжести преэклампсии (ПЭ) на основании концентраций плацентарного фактора роста (placental growth factor - PLGF) в моче в сравнении с концентрациями PLGF в крови, определенных в первом триместре беременности.

**Материалы и методы:** проведено одноцентровое проспективное когортное исследование, в которое были включены 288 беременные без факторов риска развития ПЭ. Всем исследуемым проведено общеклиническое обследование и оценка предыдущих событий со здоровьем. Диагностика ПЭ и оценка ее тяжести проведена согласно критериям Международного общества по изучению гипертонии у беременных. Уровни PLGF в крови и моче определены в сроке гестации 10-14 недель, иммуноферментным анализом на анализаторе Dialab ELX808IU (Dialab, Австрия) с использованием реактивов Human Placental Growth Factor ELISA Kit (Sigma Aldrich, Германия).

**Результаты:** были выявлены в 2,8% (n = 8) умеренная ПЭ и 2,4% (n = 7) тяжелая ПЭ, а 94,8% (n = 273) пациентов на протяжении всей беременности были нормотензивными. Концентрация мочевого PLGF составили при умеренной ПЭ 7,97 (6,35-27,21) пг/мл и не были статистически различимы с нормотензивными беременными, где уровень мочевого PLGF составил 21,4 (14,3-35,1) пг/мл, а также с уровнем сывороточного PLGF при умеренной ПЭ (p > 0,05). При тяжелой ПЭ концентрации мочевого PLGF составили 7,17 (5,24-16,2) пг/мл и были статистически ниже, в сравнении с нормотензивными беременными (p < 0,05) и с сывороточным PLGF (p = 0,0233). ROC-анализ показал оптимальные уровни отсечки при тяжелой ПЭ для мочевого PLGF ≤ 10,8 пг/мл, с диагностическими показателями AUC 0,869, p < 0,0001, Se 71,4%, Sp 87,2%, DOR 16,8.

**Выводы:** определение мочевого PLGF в первом триместре беременности может быть использовано для прогнозирования тяжелой ПЭ, но не для умеренной ПЭ, а также может быть использовано для разработки экспресс тест-систем. Ограничения настоящего исследования требуют дальнейшего изучения мочевого PLGF для прогнозирования ПЭ и ее тяжести.

**Ключевые слова:** беременность, первый триместр, плацентарный фактор роста, кровь, моча, преэклампсия, тяжесть преэклампсии.

### **Abstract**

## **PREDICTION OF THE SEVERITY OF PREECLAMPSIA BASED ON URINARY PLACENTAL GROWTH FACTOR CONCENTRATIONS IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY: A PROSPECTIVE COHORT STUDY**

**Andrei N. Gaidai<sup>1</sup>, Akylbek B. Tusupkaliev<sup>1</sup>, Sagira S. Zhumagulova<sup>1</sup>, Nazerke E. Kasaeva<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov, Aktobe c., Republic of Kazakhstan.

**Objective:** assessment of prediction of the severity of preeclampsia (PE) based on the concentration of placental growth factor (PLGF) in urine in comparison with the concentrations of PLGF in the blood, determined in the first trimester of pregnancy.

**Materials and methods:** it was a single-center prospective cohort study, included 288 pregnant women without risk factors of PE, selected by a simple random sample. All subjects underwent general clinical examination and assessment of previous health events. Diagnosis of PE and assessment of its severity were carried out according to the criteria of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. PLGF levels in blood and urine were determined at a

gestational age of 10-14 weeks by ELISA by the Dialab ELX808IU analyzer (Dialab, Austria) using Human Placental Growth Factor ELISA Kit reagents (Sigma Aldrich, Germany).

**Results:** There were 2.4% (n = 7) mild PE, 2.8% (n = 8) severe PE, and 94.8% (n = 273) of patients were normotensive during pregnancy. The concentrations of urinary PLGF were 7.97 (6.35-27.21) pg/ml in mild PE and was not statistically different from normotensive patients, where the level of urinary PLGF was 21.4 (14.3-35.1) pg/ml, as well as with the level of serum PLGF with mild PE (p > 0.05). In severe PE, urinary PLGF concentrations were 7.17 (5.24-16.2) pg/ml and were statistically lower in comparison with normotensive pregnant women (p < 0.05) and with serum PLGF (p = 0.0233). ROC-analysis showed optimal cut-off levels in severe PE for urinary PLGF  $\leq$  10.8 pg/ml, with diagnostic indicators AUC 0.869, p < 0.0001, Se 71.4%, Sp 87.2%, DOR 16.8.

**Conclusions:** determination of urinary PLGF in the first trimester of pregnancy may be used to prediction of severe PE, but not for mild PE, and may be used to develop express test systems. The limitations of this study warrant further study of urinary PLGF to predict PE and its severity.

**Key words:** pregnancy, first trimester, placental growth factor, blood, urine, preeclampsia, severity of preeclampsia.

Түйіндеме

## ЖҮКТІЛІКТІҢ БІРІНШІ ТРИМЕСТРІНДЕ ЗӘРДЕГІ ПЛАЦЕНТАРЛЫҚ ӨСУ ФАКТОРЫ НЕГІЗІНДЕ ПРЕЭКЛАМПСИЯ АУЫРЛЫҚ ДӘРЕЖЕСІН БОЛЖАУ: ПРОСПЕКТИВТІ КОГОРТТЫҚ ЗЕРТТЕУ

**Андрей Н. Гайдай<sup>1</sup>, Акылбек Б. Тусупкалиев<sup>1</sup>,  
Сагира С. Жумагулова<sup>1</sup>, Назерке Е. Касаева<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті,  
Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы.

**Зерттеу мақсаты:** преэклампсия ауырлығын болжау мүмкіндігін бағалау жүктіліктің бірінші триместрде анықталған зәрдегі плацентарлық өсу факторының концентрациясы негізінде қандағы PLGF концентрациясымен салыстыру арқылы.

**Материалдар мен әдістер:** бір орталықтандырылған проспективті когортты зерттеу жүргізілді, оған Преэклампсия даму қаупі жоқ 288 жүкті әйел қосылды. Барлық зерттелушілерге жалпы клиникалық тексеру жүргізілді және денсаулыққа қатысты өткен жағдайлар бағаланды. Преэклампсия диагностикасы және оның ауырлығын бағалау жүктілерде гипертонияны бағалаудың халықаралық қоғам ұсынған критерияларға сәйкес жүргізілді. Қандағы және зәрдегі PLGF деңгейі жүктіліктің 10-14 аптасында анықталды, иммуноферментті талдау Dialab ELX808IU (Dialab, Австрия) анализаторында, Human Placental Growth Factor ELISA Kit (Sigma Aldrich, Германия) реактивін қолдану арқылы жүзеге асырылды.

**Нәтижесі:** анықталды 2,8% (n = 8) жеңіл ПЭ және 2,4% (n = 7) ауыр ПЭ, ал 94,8% (n = 273) науқаста жүктілік бойына нормотензивті. Зәрдегі PLGF концентрациясы жеңіл ПЭ 7,97 (6,35 - 27,21) пг/мл құрайды және нормотензивті жүктілермен статистикалық айырмашылықтар болмады, зәрдегі PLGF деңгейі 21,4 (14,3-35,1) пг/мл құрайды, сондай-ақ сарысулық PLGF деңгейі жеңіл ПЭ кезінде (p > 0,05). Ауыр ПЭ кезінде зәрдегі PLGF 7,17 (5,24 - 16,2) пг/мл құрайды және статистикалық төмен болды, нормотензивті жүктілермен салыстырғанда (p < 0,05) және сарысулық PLGF (p = 0,0233)

ROC-талдауы ауыр ПЭ кезінде қолайлы шектеу деңгейін көрсетті зәрдегі PLGF  $\leq$  10,8 пг/мл, диагностикалық көрсеткіштерімен AUC 0,869, p < 0,0001, Se 71,4%, Sp 87,2%, DOR 16,8.

**Қорытынды:** жүктіліктің бірінші триместріндегі зәрдегі PLGF анықтау ауыр ПЭ болжамында қолданылуы мүмкін, тек жеңіл ПЭ үшін емес, сондай-ақ экспресс тест-жүйесін жасауда қолданылуы мүмкін.

Қазіргі зерттеудің шектелуі зәрдегі PLGF зерттеу ПЭ болжамы және оның ауырлығын анықтау үшін оның әрмен қарай зерттелуін қажет етеді.

**Түйінді сөздер:** жүктілік, бірінші триместр, плацентарлық өсу факторы, қан, зәр, преэклампсия, преэклампсия ауырлығы.

### Библиографическая ссылка:

Гайдай А.Н., Тусупкалиев А.Б., Жумагулова С.С., Касаева Н.Е. Прогнозирование тяжести преэклампсии на основании плацентарного фактора роста в моче в первом триместре беременности: проспективное когортное исследование // Наука и Здравоохранение. 2021. 6(Т.23). С. 54-62. doi 10.34689/SH.2021.23.6.006

Gaidai A.N., Tusupkaliev A.B., Zhumagulova S.S., Kasaeva N.E. Prediction of the severity of preeclampsia based on urinary placental growth factor concentrations in the first trimester of pregnancy: a prospective cohort study // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2021, (Vol.23) 6, pp. 54-62. doi 10.34689/SH.2021.23.6.006

Гайдай А.Н., Тусупкалиев А.Б., Жумагулова С.С., Касаева Н.Е. Жүктіліктің бірінші триместрінде зәрдегі плацентарлық өсу факторы негізінде преэклампсия ауырлық дәрежесін болжау: проспективті когорттық зерттеу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2021. 6 (Т.23). Б. 54-62. doi 10.34689/SH.2021.23.6.006

**Введение.**

Преэклампсия (ПЭ) - это системное сосудистое осложнение, поражающее от 5% до 10% всех беременностей, характеризующееся артериальной гипертензией в сочетании с протеинурией. ПЭ может поражать практически все системы и органы, вызывая связанные с преэклампсией неблагоприятные осложнения, такие как судороги (эклампсия), HELLP-синдром, отслойка плаценты и ограничение роста плода [28], а также является причиной до 15% преждевременных родов [14]. Некоторые факторы риска могут играть основную роль в этиологии ПЭ, которые включают в себя сахарный диабет, ожирение, избыточный вес, возраст матери, хроническую артериальную гипертензию, гипотиреоз, заболевания почек и ПЭ в семейном анамнезе [24]. Хотя клинические симптомы ПЭ полностью исчезают после родов, недавние данные продемонстрировали значительную связь между ПЭ в анамнезе и будущими рисками сердечно-сосудистых заболеваний [28]. Международное общество по изучению гипертензии у беременных (The International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy - ISSHP) классифицирует ПЭ как умеренную (легкую) и тяжелую [31]. Безусловно, тяжелые формы ПЭ остаются значимой проблемой современной перинатологии и являются главными причинами материнской и неонатальной заболеваемости и смертности [5], [29]. Важным физиологическим процессом, обеспечивающим нормальную перфузию плаценты, является инвазия ворсин трофобласта и перестройка цитотрофобласта из эпителиального в эндотелиальный фенотип, что называется псевдоваскулогенезом [2], [13], [24]. В дальнейшем происходит ремоделирование спиральных артерий, при этом цитотрофобласт усиливает экспрессию эндотелиального фактора роста (Vascular endothelial growth factor - VEGF) и плацентарный фактор роста (Placental growth factor - PLGF) [3]. Несмотря на то, что клинические проявления ПЭ происходят после 20 недель беременности, патогенетические и молекулярные события, приводящие к ее началу, происходят в начале беременности и именно присутствие трофобласта ассоциируется с развитием ПЭ [12], а генерализованная материнская эндотелиальная дисфункция из-за дисбаланса проангиогенных и антиангиогенных факторов играет важную роль в патогенезе ПЭ [25]. За последнее десятилетие было показано, что избыточная концентрация растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (Soluble fms-like tyrosine kinase-1 - sFlt-1), противодействует VEGF и PlGF и вызывает генерализованную эндотелиальную дисфункцию у беременных с ПЭ [12], [16]. В настоящее время предложены модели прогнозирования ПЭ на основании оценки сывороточного PLGF [30], [34], sFlt-1 [30], [27], или соотношения sFlt-1/PLGF [27], [10], [36], гомотеина [7], [1], [32], ассоциированного с беременностью плазменного протеина-A (Pregnancy-associated plasma protein-A - PAPP-A) [20], [21]. Однако, для применения сывороточных маркеров ПЭ требуется сложное оборудование и высококвалифицированный персонал, что считается ограничивающим фактором в

сельской местности или районах с ограниченными техническими и медицинскими ресурсами. Исследования по изучению возможности прогнозирования ПЭ на основании оценки концентраций PLGF в моче показали обнадеживающие результаты [15], [33], [37], однако в проведенных исследованиях не проводилась оценка взаимосвязи между концентрациями PLGF в моче и тяжестью ПЭ. Чтобы прояснить эту проблему необходима разработка модели прогнозирования ПЭ с использованием концентраций мочевого PLGF, что будет иметь большое значение в регионах с ограниченными ресурсами, что также соответствует текущим прагматическим рекомендациям Международной федерации гинекологии и акушерства (The International Federation of Gynecology and Obstetrics - FIGO) [23].

**Целью исследования** являлась оценка возможности прогнозирования тяжести ПЭ на основании концентраций PLGF в моче в сравнении с концентрациями PLGF в крови, определенных в первом триместре беременности.

**Задачами исследования были:**

1. Оценка уровня PLGF в крови в первом триместре беременности.
2. Оценка уровня PLGF в моче в первом триместре беременности.
3. Оценка взаимосвязи уровней PLGF в крови и моче в первом триместре беременности с тяжестью ПЭ.
4. Сравнение диагностической и прогностической значимости мочевого и сывороточного PLGF для тяжести ПЭ.

**Материалы и методы.***Тип исследования.*

Данное исследование является разделом научно-исследовательского проекта «Плацентарный фактор роста-1 как скрининг преэклампсии», финансируемого Западно-Казахстанским медицинским университетом имени Марата Оспанова, одобренного Локальным этическим комитетом (Протокол №20 от 11.09.2017г) и Областным управлением здравоохранения (Протокол №1-7-18/1326 от 05.03.2018г).

Исследование зарегистрировано в Национальном Центре Государственной Научно-Технической экспертизы (0119РКИ0262) и проведено с марта 2018 по ноябрь 2019 года в местных амбулаториях города Актобе и в Областном перинатальном центре города Актобе. Дизайн исследования представлен одноцентровым проспективным когортным исследованием.

Соблюдение этических норм в исследовании обеспечено согласно принципам Хельсинкской декларации и законодательству Республики Казахстан. Все исследуемые подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, после получения полной устной и письменной информации о сути, методах исследования и возможных рисках.

Персональные данные исследуемых были перекодированы и защищены от несанкционированного доступа и не использовались исследовательской группой для публикации или в интересах, не связанных с исследованием.

*Отбор участников исследования.*

В исследование были включены беременные в сроке 10 - 14 недель беременности, проживающие в городе Актобе, которые были отобраны методом простой случайной выборки с использованием генерации случайных чисел, с использованием критериев исключения, которые соответствовали высокому риску развития ПЭ [11]. В результате была сформирована выборка из беременных в возрасте от 18 до 40 лет, с одноплодной беременностью, с индексом массы тела (ИМТ) < 30, не имеющих, аутоиммунных и эндокринологических заболеваний, хронических заболеваний внутренних органов, доброкачественных или злокачественных опухолевых заболеваний, аномалий внутренних и половых органов, не курящих не употребляющих алкоголя или наркотиков, а так же не имеющих хроническую артериальную гипертензию или осложнения при предыдущих беременностях, гипертензивные состояния во время беременности, задержки внутриутробного роста плода, HELLP-синдрома, бесплодия и инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

*Оценка клинических данных.*

Всем исследуемым было проведено общеклиническое обследование (клиническая оценка состояний органов и систем) согласно общепринятым правилам Республики Казахстан и рекомендациям ВОЗ по оценке и обследованию беременных в первом триместре беременности. Так же проведена оценка предыдущих событий со здоровьем, в том числе репродуктивного, наследственности, наличия хронических заболеваний внутренних органов, течения предыдущих беременностей, родов и послеродового периода. Одноплодная беременность была подтверждена ультразвуковым исследованием плода [19], индекс массы тела был оценен по формуле Кетле [35], уровень артериального давления оценивался стандартной методикой с помощью сфигмоманометра (CS Medica CS-106, Россия). Срок беременности был определен: 1. по дате последней менструации по формуле Naegele: от первого дня последней менструации вычиталось три месяца и прибавлялось 7 дней, что соответствовало 40 неделям беременности. 2. по ультразвуковой фетометрии: проводилось трансабдоминальное сканирование на аппарате Mindray DC N6 (Samsung Medison, South Korea) конвексным датчиком C5-Z с диапазоном центральной частоты 2,5/3,1 МГц, в результате чего определен копчиковый размер, который был сравнен с табличными значениями [19]. При разнице между данными в сроке беременности по дате последней менструации и ультразвуковой фетометрии более 5 дней, срок беременности принимался по данным ультразвуковой фетометрии. ПЭ была диагностирована согласно критериям ISSHP [31]: повышение, после 20 недель беременности, систолического артериального давления (САД)  $\geq 140$  мм.рт.ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД)  $\geq 90$  мм.рт.ст. измеренного с интервалом в 30 минут в сочетании с протеинурией  $\geq 0,3$  г/л в разовой или суточной порции мочи. Тяжесть ПЭ была определена по следующим критериям: умеренная ПЭ - сочетание САД 140-159

мм.рт.ст. и/или ДАД 90-109 мм.рт.ст. с протеинурией 0,3 – 4,9 г/л в разовой или суточной порции мочи. Тяжелая ПЭ - сочетание САД  $\geq 160$  мм.рт.ст. и/или ДАД  $\geq 110$  мм.рт.ст. с протеинурией  $\geq 0,3$  г/л в разовой или суточной порции мочи или САД  $\geq 140$  мм.рт.ст. и/или ДАД 90  $\geq$  мм.рт.ст. с протеинурией  $\geq 0,3$  г/л в разовой или суточной порции мочи в сочетании с одним из симптомов: сильная головная боль, нарушение зрения, отек диска зрительного нерва, боль в эпигастральной области и/или тошнота, рвота, судорожная готовность, генерализованные отеки, олигоурия (менее 30 мл/час или менее 500 мл мочи за 24 часа), протеинурия > 5 г/л в суточной моче, болезненность при пальпации печени, количество тромбоцитов ниже  $100 \times 10^9$ /л, повышение уровня печёночных ферментов (АЛТ или АСТ выше 70 МЕ/л), HELLP-синдром [31].

*Оценка лабораторных показателей.*

Определение протеинурии: проводился забор разовой порции утренней средней порции мочи или сбор суточной мочи в стерильный контейнер (GlobalRoll, Китай). Определение уровня протеинурии проведено на анализаторе Uriscan Optima (YD Diagnostics, Южная Корея) измеренной в г/л.

Определение концентрации PLGF: проводился забор 5,0 мл венозной крови в вакуумный контейнер AVATUBE (Eco Pharm International, Казахстан) с гелем активатором, после периода ночного голодания, после чего проводилось центрифугирование образцов при скорости 1500 оборотов в минуту и отделение форменных элементов, не позднее чем через 30 минут от забора образца крови. Проводился забор утренней средней порции мочи в стерильный контейнер (Global Roll, Китай). Образцы крови и мочи хранились при температуре не выше  $-20^{\circ}\text{C}$  до проведения иммуноферментного анализа (ИФА), но не более 8 недель. ИФА проведен на анализаторе Dialab ELX808IU (Dialab, Австрия) с использованием реактивов для научных исследований Human Placental Growth Factor ELISA Kit for serum, plasma cell culture supernatant and urine (Sigma Aldrich, Германия). Оптическая плотность измерялась с помощью микропланшетов поставляемых с реактивами (Sigma Aldrich, Германия) на анализаторе Dialab ELX808IU (Dialab, Австрия). Концентрации белка рассчитывалась по данным оптической плотности с использованием метода стандартной кривой в соответствии с ранее опубликованным протоколом и измерена в пг/мл [4].

*Статистическая оценка показателей.*

Размер выборки рассчитан с использованием программного обеспечения Epi Info (CDC, США). Для расчета размера выборки, были приняты вероятность  $\alpha$ -ошибки на 0,05, мощность на уровне 0,95% и эффективный размер выборки ( $w$ ) на 0,5. Эффективный размер выборки  $\geq 280$  женщин в двух группах (исследуемая группа и контрольная группа) был необходим для получения статистически приемлемого числа.

Данные исследования были обработаны программой статистической обработки Statistica 12.0 (Stat Soft Inc.). Для количественных данных вид распределения определен тестом Shapiro-Wilk. Для данных с распределением, отличным от нормального

определены медианы (Me), 25 и 75 межквартильные интервалы (IQR). Оценка статистической значимости для независимых переменных проведена с помощью U-test Mann-Whitney, для более двух независимых групп использован Kruskal-Wallis тест с оценкой межгрупповой статистической значимости с помощью Tukey post-hoc теста. Для зависимых переменных двух групп использован Wilcoxon тест. Для качественных данных определены доли (%), для оценки статистической значимости использован критерий  $\chi^2$  с поправкой Yates. Для определения оптимальных пороговых уровней концентрации PLGF применялся ROC-анализ, выполненный программой статистической обработки Med Calc (Med Calc Software), который включал оценку чувствительности и специфичности, площади под кривой (AUC), индекса Youden (J), отношения положительного правдоподобия (Positive Likelihood Ratio - PLR), отношения отрицательного правдоподобия (Negative Likelihood Ratio - NLR). Диагностическое отношение шансов (Diagnostic Odds Ratio - DOR) были

рассчитаны и оценены для исследуемых групп в соответствии с ранее опубликованными протоколами [8]. Статистическая значимость для всех тестов была принята на уровне  $p < 0,05$ .

#### Результаты.

Всего в исследование включено 288 беременных в диапазоне сроков беременности 10-14 недель, из которых в 5,2% ( $n = 15$ ) случаях в дальнейшем осложнились ПЭ, в числе которых 2,8% ( $n = 8$ ) умеренной ПЭ и 2,4% ( $n = 7$ ) тяжелой ПЭ, а 94,8% ( $n = 273$ ) пациентов на протяжении всей беременности были нормотензивными. Группы были сопоставимы по возрасту, паритету родов, предыдущим потерям или прерываниям беременности, сроку гестации на момент включения в исследование и этническим признакам ( $p > 0,05$ ) Таблица 1. Исследуемые с тяжелой ПЭ имели более низкие значения срока беременности на момент родов, в сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ ), что вероятнее всего связано с досрочной индукцией родов Таблица 1.

Таблица 1.

#### Анализ клинических и анамнестических характеристик беременных с преэклампсией и нормотензией.

(Table 1. Analysis of clinical and anamnestic characteristics of pregnant women with preeclampsia and normotension).

	уПЭ $n = 8$	тПЭ $n = 7$	Нормотензия $n = 273$	P
Возраст (лет), Me (IQR)	26 (24,0-32,0)	33 (26,0-35,0)	26 (24,0 – 31,0)	0,269 <sup>1</sup>
Первые роды, (n)	6 (75%)	2 (28,6%)	92 (33,7%)	0,05 <sup>2</sup>
Повторные роды, (n)	2 (25%)	5 (71,4%)	181 (66,3%)	0,05 <sup>2</sup>
Предыдущие аборт, (n)	-	2 (28,6%)	56 (20,5%)	0,517 <sup>3</sup>
Предыдущие выкидыши, (n)	1 (12,5%)	1 (14,3%)	41 (15%)	1,0 <sup>2</sup>
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), Me (IQR)	21,3 (19,5-26,4)	21,9 (21,5-24,2)	22,4 (20,4-24,2)	0,919 <sup>1</sup>
Срок беременности на момент включения в исследование (недели), Me (IQR)	12 (10-13)	11 (10-13)	12 (11-12)	0,712 <sup>1</sup>
Срок беременности на момент родов (недели), Me (IQR)	38** (37-38,8)	36* (34-38)	39 (38-40)	0,0003 <sup>1</sup>
Азиаты, (n)	6 (75%)	5 (71,4%)	192 (70,3%)	0,999 <sup>2</sup>
Европейцы, (n)	2 (25%)	2 (28,6%)	81 (29,7%)	0,999 <sup>2</sup>

уПЭ – умеренная преэклампсия, тПЭ – тяжелая преэклампсия, ИМТ – индекс массы тела, Me – медиана, IQR – межквартильный интервал.

<sup>1</sup> - Kruskal-Wallis тест;

<sup>2</sup> – расширение Freeman-Halton для теста Fisher;

<sup>3</sup> - двусторонний Fisher тест.

\* -  $p < 0,05$  post-hoc Tukey тест (тПЭ vs Контроль)

\*\* -  $p > 0,05$  post-hoc Tukey тест (уПЭ vs тПЭ; уПЭ vs Контроль)

Концентрации сывороточного и мочевого PLGF представлены в таблице 2. Концентрации сывороточного и мочевого PLGF в первом триместре беременности у пациентов с предстоящей тяжелой ПЭ были статистически значимо ниже в сравнении с нормотензивными пациентами ( $p < 0,05$ ), однако не было обнаружено каких либо статистически значимых различий в концентрациях PLGF как в крови так и в моче между нормотензивными беременными и с предстоящей умеренной ПЭ ( $p > 0,05$ ) Таблица 2. При сравнительном анализе концентраций PLGF в крови и моче были выявлены статистически значимые низкие показатели мочевого PLGF у беременных в группе с

тяжелой ПЭ ( $p = 0,0233$ ) и нормотензией ( $p < 0,001$ ), а в группе с умеренной ПЭ данные показатели были статистически неразличимы ( $p = 0,288$ ) Таблица 2.

С учетом полученных статистических данных сравнения концентраций PLGF в крови и моче в зависимости от тяжести ПЭ, ROC-анализ проведен только для оценки прогностических критериев тяжелой ПЭ, а значения пациентов с умеренной ПЭ были исключены из анализа.

ROC-анализ показал оптимальные уровни отсечки для прогнозирования тяжелой ПЭ для сывороточного PLGF  $\leq 34,4$  пг/мл, мочевого PLGF  $\leq 10,8$  пг/мл. Таблица 3. Сывороточный PLGF показал высокую

прогностическую эффективность для тяжелой ПЭ, однако мочевого PLGF имел более высокие показатели AUC, а при сравнительном анализе площадей под кривой мы не обнаружили статистически значимой разницы между показателями AUC ( $p = 0,167$ ) Рисунок 1, Таблица 2, хотя PLGF в моче имел более низкий

показатель чувствительности (100% vs 71,4%) и более высокий показатель специфичности (53,8% vs 71,4%). DOR для концентраций PLGF в моче ниже уровня отсечки указывает на то, что вероятность развития ПЭ в 16,8 раз выше, чем у пациентов с уровнями PLGF в моче выше уровня отсечки Таблица 3.

Таблица 2.

**Сравнение концентраций PLGF в крови и моче у пациенток с преэклампсией и нормотензией.**

(Table 2. Compare of PLGF concentrations in blood and urine in patients with preeclampsia and normotension).

	уПЭ n = 8	тПЭ n = 7	Нормотензия n = 273	p
PLGF кровь (пг/мл), Me (IQR)	14,78** (7,35-47,76)	10,24* (8,74-31,6)	36,5 (22,98-51,2)	0,0036 <sup>1</sup>
PLGF моча (пг/мл), Me (IQR)	7,97** (6,35-27,21)	7,17* (5,24-16,2)	21,4 (14,3-35,1)	0,0004 <sup>1</sup>
p	0,288 <sup>2</sup>	0,0233 <sup>2</sup>	< 0,0001 <sup>2</sup>	

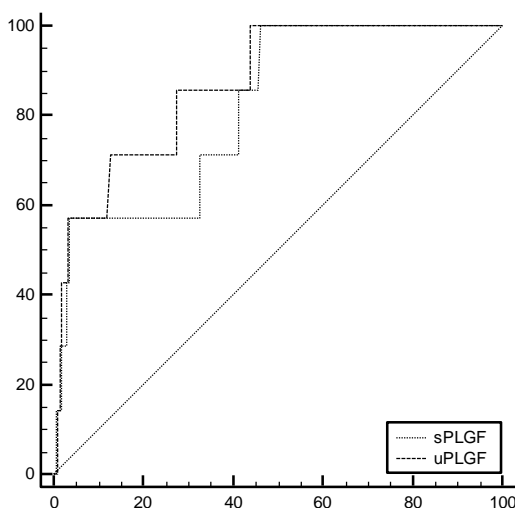
PLGF – плацентарный фактор роста, уПЭ – умеренная преэклампсия, тПЭ – тяжелая преэклампсия; Me – медиана, IQR – межквартильный интервал.

<sup>1</sup> - Kruskal-Wallis тест.

<sup>2</sup> - Wilcoxon тест.

\* -  $p < 0,05$  post-hoc Tukey тест (тПЭ vs Контроль)

\*\* -  $p > 0,05$  post-hoc Tukey тест (уПЭ vs тПЭ; уПЭ vs Контроль)



**Рисунок 1. Сравнительный анализ ROC-кривых концентраций PLGF в крови и моче при тяжелой преэклампсии. sPLGF – сывороточный плацентарный фактор роста. uPLGF – мочевого плацентарный фактор роста**

(Figure 1. Comparative analysis of ROC-curves of PLGF concentrations in blood and urine in severe preeclampsia. sPLGF - serum placental growth factor. uPLGF - urinary placental growth factor)

Таблица 3.

**Результаты ROC-анализа прогнозирования тяжелой преэклампсии на основании концентраций PLGF в крови и моче.**

(Table 3. Results of ROC analysis of prediction of severe preeclampsia based on blood and urinary PLGF concentrations).

	Уровень отсечки (пг/мл)	AUC	Se (%)	Sp (%)	p	J	PLR (95%ДИ)	NLR (95%ДИ)	DOR
PLGF кровь	≤34,4	0,816*	100	53,8	0,0001	0,538	2,17 (1,9-2,5)	0	-
PLGF моча	≤10,8	0,869*	71,4	87,2	<0.0001	0,586	5,57 (3,2-9,8)	0,33 (0,1-1,1)	16,87

PLGF – плацентарный фактор роста, AUC – площадь под кривой, Se – чувствительность, Sp – специфичность, J – индекс Youden, PLR - отношение положительного правдоподобия, NLR - отношение отрицательного правдоподобия, DOR – диагностическое отношение шансов.

\*  $p = 0,167$  сравнение ROC-кривых PLGF кровь vs PLGF моча.

**Обсуждение результатов.**

Цели нашего исследования соответствует текущему положению FIGO, в котором предлагается протестировать PLGF для скрининга ПЭ в условиях ограниченных ресурсов [23]. Не вызывает сомнений,

что для прогнозирования ПЭ может быть использован сывороточный PLGF, определенный в первом триместре беременности, с диагностической эффективностью AUC 0.816, Se 100%, Sp 53,5%, что подтверждается настоящим исследованием, а так же и

другими современными исследованиями, в которых диагностическая эффективность сывороточного PLGF была на уровнях AUC > 0,8 [30], [15], [10], [18].

В этом исследовании мы не продемонстрировали каких-либо конкретных клинических различий у пациенток с ПЭ по сравнению с нормотензивными беременными. Например, в текущем исследовании не было выявлено никаких изменений в отношении количества родов, что согласуется с выводами *Pihl с соавт.* 2020г [22], но отличалось от исследования *Gaccioli с соавт.* 2018г которое выявило корреляцию концентрации PLGF с более высоким риском неблагоприятных исходов у первородящих женщин [6].

Дискутабельным остается вопрос о возможности прогнозирования ПЭ и ее тяжести с помощью мочевого PLGF. Так в более ранних исследованиях *Savidou с соавт.* 2009г и *Widmer с соавт.* 2015г было отмечено, что уровень мочевого PLGF в первом триместре беременности, был значительно выше 20,6 (9,1–32,0) пг/мл и 27,0 (7,0–41,8) пг/мл соответственно, чем в настоящем исследовании 7,17 (5,24–16,2) пг/мл для тяжелой ПЭ и 7,97 (6,35–27,21) пг/мл для умеренной ПЭ и не имел значимых статистических различий с нормотензивными беременными [26], [17]. В более современном исследовании *Martinez-Fierro с соавт.* 2018г отмечены более высокие показатели PLGF в моче в первом триместре беременности при последующей ПЭ  $32,0 \pm 13,3$  пг/мл, значительно отличающиеся от нормотензивных беременных, а диагностическая эффективность при уровне отсечки 35,16 пг/мл была AUC 0,836, Se 83,3%, Sp 75%, отношение шансов 12 (2,2–64,8) [9], в сравнении с настоящим исследованием, где были отмечены более низкие показатели мочевого PLGF при тяжелой ПЭ, но так же значимо отличающиеся от показателей нормотензивных беременных, с диагностической эффективностью AUC 0,869,  $p < 0,0001$ , Se 71,4%, Sp 87,2%, DOR 16,8.

В другом исследовании *Hebert-Schuster с соавт.* 2018г было отмечено, что концентрация мочевого PLGF при ПЭ составляет 102,4 (4,59–159,7) пг/мл [38], что значительно превышает показатели настоящего исследования. На сегодняшний день остаются непонятными причины различий данных настоящего и предыдущих исследований.

В тоже время концентрации PLGF в моче при умеренной ПЭ не были статистически различимы с аналогичными показателями у нормотензивных беременных и с тяжелой ПЭ, а также не отличались от соответствующих показатели концентрации PLGF в крови.

ROC-анализ в настоящем исследовании указывает на более высокие показатели прогнозирования тяжелой ПЭ с помощью сывороточного PLGF определенного в первом триместре беременности в сравнении с мочевым PLGF, однако при сравнении ROC-кривых было обнаружено отсутствие статистических различий ( $p = 0,167$ ), на основании чего может быть сделан вывод, что прогнозирование тяжелой ПЭ с помощью мочевого PLGF не отличается от сывороточного PLGF.

В то же время настоящее исследование имело некоторые ограничения: в критерии исключения были внесены известные факторы риска ПЭ, для

изолированной оценки взаимосвязи концентрации PLGF в крови и моче на развитие ПЭ и исключения вмешивающихся факторов, в результате исследование проведено на беременных низкого риска по развитию ПЭ. Так же остается не понятным, как будет изменяться концентрация PLGF в крови и моче при заболеваниях внутренних органов и возможно ли при этом прогнозирование ПЭ на основании мочевого PLGF. Одним из ограничений исследования так же может быть небольшая выборка исследуемых с ПЭ и преобладание азиатской популяции в данном исследовании.

#### Выводы.

Результаты нашего исследования показывают, что определение мочевого PLGF в первом триместре беременности может быть использовано для прогнозирования тяжелой ПЭ, а также может быть использовано для разработки экспресс тест-систем. Ограничения настоящего исследования требуют дальнейшего изучения мочевого PLGF для прогнозирования ПЭ и ее тяжести.

#### Вклад авторов.

Концепция и дизайн исследования: Тусупкалиев А., Гайдай А.

Сбор данных: Тусупкалиев А., Гайдай А., Жумагулова С., Касаева Н.

Статистический анализ и интерпретация данных: Тусупкалиев А., Гайдай А.

Подготовка и редактирование статьи: Гайдай А., Тусупкалиев А., Жумагулова С., Касаева Н.

Руководство исследованием: Тусупкалиев А.

#### Выражение благодарности.

Авторы выражают благодарность Западно-Казахстанскому медицинскому университету имени Марата Оспанова за финансирование и помощь в проведении исследования, а также Бермагамбетовой С.К. за научное консультирование при проведении исследования.

#### Заявление о конфликте интересов.

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов

#### Литература:

1. Acilmis Y.G., Dikensoy E., Kutlar A.I., Balat O., Cebesoy F.B., Ozturk E., Cicek H., Pence S. Homocysteine, folic acid and vitamin B12 levels in maternal and umbilical cord plasma and homocysteine levels in placenta in pregnant women with pre-eclampsia // J Obstet Gynaecol Res. 2011. N37(1). P. 45-50. doi:10.1111/j.1447-0756.2010.01317.x
2. Boeldt D.S., Bird I.M. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia // J Endocrinol. 2017. N232(1). P. 27-44. doi:10.1530/JOE-16-0340
3. Chun Lam, Lim K.H., Karumanchi S.A. Circulating Angiogenic Factors in the Pathogenesis and Prediction of Preeclampsia // Hypertension. 2005. N46. P. 1077-1085. doi: 10.1161/01.HYP.0000187899.34379.b0
4. Dinets A., Pernemalm M., Kjellin H., Sviatoha V., Sofiadis A., Juhlin C.C., Zedenius J., Larsson C., Lehtio J., Hoog A. Differential protein expression profiles of cyst fluid from papillary thyroid carcinoma and benign thyroid lesions // PLoS One. 2015. N10(5). P. e0126472. doi:10.1371/journal.pone.0126472

5. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia // *Semin Perinatol.* 2009. N33(3). P. 130-137. doi:10.1053/j.semperi.2009.02.010
6. Gaccioli F., Sovio U., Cook E., Hund M., Charnock-Jones D.S., Smith G.C.S. Screening for fetal growth restriction using ultrasound and the sFlt1/PIGF ratio in nulliparous women: a prospective cohort study // *The Lancet Child & Adolescent Health.* 2018. N2(8). P. 569-581. doi:10.1016/s2352-4642(18)30129-9
7. Gaiday A.N., Tussupkaliyev A.B., Bermagambetova S.K., Zhumagulova S.S., Sarsembayeva L.K., Dossimbetova M.B., Daribay Z.Z. Effect of homocysteine on pregnancy: A systematic review // *Chem Biol Interact.* 2018. N293. P. 70-76. doi:10.1016/j.cbi.2018.07.021
8. Glas A.S., Lijmer J.G., Prins M.H., Bonsel G.J., Bossuyt P.M.M. The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance // *Journal of Clinical Epidemiology.* 2003. N56(11). P. 1129-1135. doi:10.1016/s0895-4356(03)00177-x
9. Hebert-Schuster M., Ranaweera T., Fraichard C., Gaudet-Chardonnet A., Tsatsaris V., Guibourdenche J., Lecarpentier E. Urinary sFlt-1 and PIGF levels are strongly correlated to serum sFlt-1/PIGF ratio and serum PIGF in women with preeclampsia // *Pregnancy Hypertens.* 2018. N12. P. 82-83. doi:10.1016/j.preghy.2018.03.011
10. Herraiz I., Simon E., Gomez-Arriaga P.I., Quezada M.S., Garcia-Burguillo A., Lopez-Jimenez E.A., Galindo A. Clinical implementation of the sFlt-1/PIGF ratio to identify preeclampsia and fetal growth restriction: A prospective cohort study // *Pregnancy Hypertens.* 2018. N13. P. 279-285. doi:10.1016/j.preghy.2018.06.017
11. Holness N. High-Risk Pregnancy // *Nurs Clin North Am.* 2018. N53(2). P. 241-251. doi:10.1016/j.cnur.2018.01.010
12. Ji L., Brkic J., Liu M., Fu G., Peng C., Wang Y.L. Placental trophoblast cell differentiation: physiological regulation and pathological relevance to preeclampsia // *Mol Aspects Med.* 2013. N34(5). P. 981-1023. doi:10.1016/j.mam.2012.12.008
13. Jim B., Karumanchi S.A. Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications // *Semin Nephrol.* 2017. N37(4). P. 386-397. doi:10.1016/j.semnephrol.2017.05.011
14. Kim S.Y., Ryu H.M., Yang J.H., Kim M.Y., Han J.Y., Kim J.O., Chung J.H., Park S.Y., Lee M.H., Kim D.J. Increased sFlt-1 to PIGF ratio in women who subsequently develop preeclampsia // *J Korean Med Sci.* 2007. N 22(5). P. 873-877. doi:10.3346/jkms.2007.22.5.873
15. Lecarpentier E., Gris J.C., Cochery-Nouvellon E., Mercier E., Abbas H., Thadhani R., Karumanchi S.A., Haddad B. Urinary Placental Growth Factor for Prediction of Placental Adverse Outcomes in High-Risk Pregnancies // *Obstet Gynecol.* 2019. N134(6). P. 1326-1332. doi:10.1097/AOG.0000000000003547
16. Levine R.J., Maynard S.E., Qian C., Lim K.H., Li J., England K.F., Yu E.F., Thadhani S.R., Sachs B.P., Epstein F.H., Sibai B.M., Sukhatme V.P., Karumanchi S.A. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia // *N Engl J Med.* 2004. N350(7). P. 672-683. doi:10.1056/NEJMoa031884
17. Martinez-Fierro M.L., Castruita-De La Rosa C., Garza-Veloz I., Cardiel-Hernandez R.M., Espinoza-Juarez M.A., Delgado-Enciso I., Castaneda-Lopez M.E., Cardenas-Vargas E., Trejo-Vazquez F., Sotelo-Ham E.I., Castaneda-Miranda R., Cid-Baez M.A., Ortiz-Rodriguez J.M., Solis-Sanchez L.O., Aviles A.G., Ortiz-Castro Y. Early pregnancy protein multiplex screening reflects circulating and urinary divergences associated with the development of preeclampsia // *Hypertens Pregnancy.* 2018. N37(1). P. 37-50. doi:10.1080/10641955.2017.141194637
18. Maynard S.E., Min J.Y., Merchan J., Lim K.H., Li J., Mondal S., Libermann T.A., Morgan J.P., Sellke F.W., Stillman I.E., Epstein F.H., Sukhatme V.P., Karumanchi S.A. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia // *J Clin Invest.* 2003. N111(5). P. 649-658. doi:10.1172/JCI17189
19. Mei J.Y., Afshar Y., Platt L.D. First-Trimester Ultrasound // *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2019. N46(4). P. 829-852. doi:10.1016/j.ogc.2019.07.011
20. Morris R.K., Bilagi A., Devani P., Kilby M.D. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis // *Prenat Diagn.* 2017. N37(3). P. 253-265. doi:10.1002/pd.5001
21. Park H.J., Shim S.S., Cha D.H. Combined Screening for Early Detection of Pre-Eclampsia // *Int J Mol Sci.* 2015. N16(8). P. 17952-17974. doi:10.3390/ijms160817952
22. Pihl K., Sorensen S., Jorgensen F.S. Prediction of Preeclampsia in Nulliparous Women according to First Trimester Maternal Factors and Serum Markers // *Fetal Diagn Ther.* 2020. N47(4). P. 277-283. doi:10.1159/000503229
23. Poon L.C., Shennan A., Hyett J.A., Kapur A., Hadar E., Divakar H., McAuliffe F., da Silva Costa F., von Dadelszen P., McIntyre H.D., Kihara A.B., Di Renzo G.C., Romero R., D'Alton M., Berghella V., Nicolaidis K.H., Hod M. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention // *Int J Gynaecol Obstet.* 2019. N145(Suppl 1). P. 1-33. doi:10.1002/ijgo.12802
24. Poorolajal J., Jenabi E. The association between body mass index and preeclampsia: a meta-analysis // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016. N29(22). P. 3670-3676. doi:10.3109/14767058.2016.1140738
25. Roberts J.M. Endothelial dysfunction in preeclampsia // *Semin Reprod Endocrinol.* 1998. N16(1). P. 5-15. doi:10.1055/s-2007-1016248
26. Savvidou M.D., Akolekar R., Zaragoza E., Poon L.C., Nicolaidis K.H. First trimester urinary placental growth factor and development of pre-eclampsia. *BJOG.* 2009. N116(5). P. 643-647. doi:10.1111/j.1471-0528.2008.02074.x
27. Sherrell H., Dunn L., Clifton V., Kumar S. Systematic review of maternal Placental Growth Factor levels in late pregnancy as a predictor of adverse intrapartum and perinatal outcomes // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018. P. 225:26-34. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.03.059
28. Sibai B., Dekker G., Kupferminc M. Pre-eclampsia // *The Lancet.* 2005. N365(9461). P. 785-799. doi:10.1016/s0140-6736(05)17987-2



29. Steegers E.A.P., Dadelszen P., Duvekot J.J., Pijnenborg R. Pre-eclampsia // *The Lancet*. 2010. N376(9741). P. 631-644. doi:10.1016/s0140-6736(10)60279-6
30. Tan M.Y., Syngelaki A., Poon L.C., Rolnik D.L., O'Gorman N., Delgado J.L., Akolekar R., Konstantinidou L., Tsavdaridou M., Galeva S., Ajdacka U., Molina F.S., Persico N., Jani J.C., Plasencia W., Greco E., Papaioannou G., Wright A., Wright D., Nicolaides K.H. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation // *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018. N52(2). P. 186-195. doi:10.1002/uog.19112
31. Tranquilli A.L., Dekker G., Magee L., Roberts J., Sibai B.M., Steyn W., Zeeman G.G., Brown M.A. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP // *Pregnancy Hypertens*. 2014. N4(2). P. 97-104. doi:10.1016/j.preghy.2014.02.001
32. Tussupkaliyev A., Gaiday A., Bermagambetova S., Aniuliene R. Hypertension of Pregnancy Associated with Hyperhomocysteinemia of the First Trimester of Pregnancy // *Georgian Med News*. 2018. N3(276). P. 40-46.
33. Tussupkaliyev A., Gaiday A., Bermagambetova S., Arenova S., Kaldigulova L., Dinets A. Urinary placental growth factor determined in the first trimester of pregnancy as a predictor of preeclampsia // *Pregnancy Hypertens*. 2020. N21. P. 63-67. doi:10.1016/j.preghy.2020.05.003
34. Veisani Y., Jenabi E., Delpisheh A., Khazaei S. Angiogenic factors and the risk of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis // *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. 2019. N17(1). doi:10.18502/ijrm.v17i1.3815
35. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies // *The Lancet*. 2004. N363(9403). P. 157-163. doi:10.1016/s0140-6736(03)15268-3
36. Yusuf A.M., Kahane A., Ray J.G. First and Second Trimester Serum sFlt-1/PlGF Ratio and Subsequent Preeclampsia: A Systematic Review // *J Obstet Gynaecol Can*. 2018. N40(5). P. 618-626. doi:10.1016/j.jogc.2017.07.014
37. Zen M., Padmanabhan S., Zhang K., Kirby A., Cheung N.W., Lee V.W., Alahakoon T.I. Urinary and Serum Angiogenic Markers in Women With Preexisting Diabetes During Pregnancy and Their Role in Preeclampsia Prediction // *Diabetes Care*. 2020. N43(1). P. 67-73. doi:10.2337/dc19-0967

**Контактная информация:**

Гайдай Андрей Николаевич - PhD, доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова.

Почтовый адрес: 030000, Республика Казахстан, г. Актобе, ул. Маресьева 68.

Тел: +7 775 645 94 95.

E-mail: a.gaiday@mail.ru