



<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.229>

Прогнозирование преэклампсии с использованием технологий искусственного интеллекта

А.А. Ившин¹, Т.З. Багаудин¹, А.В. Гусев²

¹ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет»;

Россия, 185031 Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33

³ООО «К-Скай»; Россия, 185910 Петрозаводск, набережная Варкауса, д. 17

Для контактов: Александр Анатольевич Ившин, e-mail: scipeople@mail.ru

Резюме

Стратегия сохранения репродуктивного потенциала Российской Федерации сфокусирована на персонифицированной охране здоровья женщины и основана на доклиническом выявлении гинекологических заболеваний и больших акушерских синдромов на этапе предикции неблагоприятных исходов и последующих превентивных мероприятиях, способных уменьшить материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность, снизить инвалидизацию женщин и новорожденных, существенно сократить при этом чрезвычайно высокие расходы на лечение недоношенных. Поиски путей эффективного прогнозирования преэклампсии (ПЭ) на этапе прекоцепции и в I триместре беременности вызваны стремлением выявить женщин с высоким риском развития гипертензивных расстройств с целью как можно раньше принять необходимые эффективные меры профилактики патологии плацентации и таким образом предотвратить или уменьшить частоту возникновения ПЭ. Вместе с тем выявление беременных группы высокого риска позволит рационально спланировать дородовое наблюдение, своевременно распознать возникновение полиорганной дисфункции и немедленно приступить к патогенетической терапии. Принимая во внимание отечественный и мировой опыт использования интегральных систем предиктивной аналитики, доказывающий их эффективность в репродуктивной медицине, логично предположить, что конверсия прогнозирования в цифровой формат с использованием алгоритмов искусственного интеллекта (ИИ) откроет новые возможности для повышения точности расчета индивидуального риска ПЭ, отвечая современной

Мы предоставляем данную авторскую версию для обеспечения раннего доступа к статье. Эта рукопись была принята к публикации и прошла процесс рецензирования, но не прошла процесс редактирования, верстки, присвоения порядковой нумерации и корректуры, что может привести к различиям между данной версией и окончательной отредактированной версией статьи.

We are providing this an author-produced version to give early visibility of the article. This manuscript has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the final typeset and edited version of the article.

парадигме персонифицированной профилактической медицины. Представленный научный обзор отечественной и зарубежной литературы имеет своей целью информирование широкого круга специалистов в области акушерства и гинекологии о достижениях технологий ИИ и перспективах машинного обучения в прогнозировании ПЭ.

Ключевые слова: искусственный интеллект, ИИ, прогнозирование, большие акушерские синдромы, преэклампсия, ПЭ, машинное обучение, нейронные сети, алгоритмы, факторы риска

Для цитирования: Ившин А.А., Багаудин Т.З., Гусев А.В. Прогнозирование преэклампсии с использованием технологий искусственного интеллекта. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15:[принятая рукопись]. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.229>.

Predicting preeclampsia using artificial intelligence technologies

Alexander A. Ivshin¹, Tavat Z. Bagaudin¹, Alexander V. Gusev²

¹Petrozavodsk State University; 33 Lenin Avenue, Petrozavodsk 185031, Russia;

²К-Skay LLC; 17 Varkaus Embankment, Petrozavodsk 185901, Russia

Corresponding author: Alexander A. Ivshin, e-mail: scipeople@mail.ru

Abstract

Russian Federation's strategy for the conservation of reproductive potential is focused on the personalized health care for women and is based on the preclinical detection of gynecological diseases and major obstetric syndromes at the prediction of adverse outcomes and subsequent preventive measures that can reduce maternal and perinatal morbidity and mortality, decrease women and newborn disability and significantly reduce the extremely high costs of care of the premature infants. The search for effective methods of prediction of preeclampsia at the stage of preconception and in the first trimester of pregnancy is driven by the desire to identify women who have a greater risk of developing hypertensive disorders in order to take the necessary effective measures to prevent placental pathology as early as possible and thus prevent or reduce the rate of preeclampsia. At the same time, identification of women in the high-risk group will allow to plan a rational prenatal care, timely recognize the occurrence of multiple organ dysfunction and immediately begin pathogenetic and symptomatic therapy. Taking into account the national and world experience in the use of predictive analytics software, that has proven the success of these methods in reproductive medicine, it is reasonable to conclude that the conversion of prognosis into a digital format using artificial intelligence algorithms will open new possibilities of increasing the accuracy of individual risk calculation for preeclampsia, corresponding to modern trends of personalized preventive medicine. This scientific review of the Russian and international

publications aims to inform a wide group of obstetrician-gynecologists on the achievements of artificial intelligence technologies and the prospects for machine learning in the prediction of preeclampsia.

Keywords: artificial intelligence, prediction, great obstetrical syndromes, preeclampsia, machine learning, neural networks, algorithms, risk factors

For citation: Ivshin A.A., Bagaudin T.Z., Alexander V. Gusev A.V. Predicting preeclampsia using artificial intelligence technologies. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15:[accepted manuscript]. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.229>.

Основные моменты	Highlights
Что уже известно об этой теме?	What is already known about this subject?
Преэклампсия (ПЭ) – жизнеугрожающее состояние, являющееся одной из наиболее частых причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Качественная оценка риска развития ПЭ позволит обеспечить надежное прогнозирование, более точную диагностику, своевременную профилактику и эффективную лечебную тактику.	Preeclampsia (PE) is a life-threatening condition and is one of the most common causes of maternal and perinatal morbidity and mortality. Qualitative assessment of PE risk will provide reliable prognosis, more accurate diagnosis, timely prevention and effective treatment tactics.
В качестве инструментов для расчета риска развития ПЭ наибольшую практическую ценность приобрели современные разработки на основе технологий искусственного интеллекта. В настоящее время основной целью многочисленных научных исследований в данной области является поиск значимых факторов риска и предикторов, оказывающих наибольшее влияние на развитие ПЭ у беременных с различными сроками гестации.	The most practical tools for calculating PE risk are the modern developments based on artificial intelligence technologies. Today, the main goal of numerous scientific studies in this field is to identify significant risk factors and predictors that have the largest impact on PE development in pregnant women of different gestational age.
Что нового дает статья?	What are the new findings?
Представленный научный обзор отечественной и зарубежной литературы нацелен на информирование широкого круга специалистов в области акушерства и гинекологии о достижениях технологий искусственного интеллекта (ИИ) и перспективах машинного обучения в прогнозировании ПЭ.	This scientific review of the Russian and international publications aims to inform a wide group of obstetrician-gynecologists on the achievements of artificial intelligence technologies and the prospects for machine learning in PE prediction.
Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?	How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?
Принимая во внимание отечественный и мировой опыт использования интегральных систем предиктивной аналитики, доказывающий их эффективность в репродуктивной медицине, логично предположить, что конверсия прогнозирования в цифровой формат с использованием алгоритмов ИИ откроет новые возможности для повышения точности расчета индивидуального риска ПЭ, отвечая современной парадигме персонифицированной профилактической медицины.	Taking into account the national and world experience in the use of predictive analytics software, that has proven the success of these methods in reproductive medicine, it is reasonable to conclude that the conversion of prognosis into a digital format using artificial intelligence algorithms will open new possibilities of increasing the accuracy of individual risk calculation for preeclampsia, corresponding to modern trends of personalized preventive medicine.

Выявление беременных группы высокого риска позволит рационально спланировать дородовое наблюдение, своевременно распознать возникновение полиорганной дисфункции и немедленно приступить к патогенетической терапии.	Identification of women in the high-risk group will allow to plan a rational prenatal care, timely recognize the occurrence of multiple organ dysfunction and immediately begin pathogenetic and symptomatic therapy.
--	---

Введение

Стратегия сохранения репродуктивного потенциала России неразрывно связана с достижениями активно развивающегося направления «4П-медицины», базирующейся на принципах персонализированного подхода к здоровью человека и интегрирующей индивидуальный подход к каждому пациенту, вероятностный прогноз здоровья, профилактику заболеваний и мотивированное участие пациента в процессе лечения. Принципы 4П-медицины в последние годы широко внедряются в акушерство и гинекологию и составляют основу Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» (зарегистрирован 12.11.2020 № 60869).

Базовая концепция сохранения репродуктивного потенциала сфокусирована на персонализированной охране здоровья женщины и основана на доклиническом выявлении гинекологических заболеваний и осложнений беременности на этапе прогнозирования (предикции) неблагоприятных исходов и последующих превентивных мероприятиях, способных уменьшить материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность, снизить инвалидизацию женщин и новорожденных, существенно сократив при этом чрезвычайно высокие расходы на лечение недоношенных.

Для установления персональной степени акушерского риска, согласно действующего Приказа №1130н, всех беременных по особым критериям принято делить на группы высокого, среднего и низкого риска. Стратификация персонализированного риска необходима в первую очередь для соблюдения правильной маршрутизации на лечение и родоразрешение: ведь ошибка госпитализации в непрофильный стационар может привести к фатальному исходу для матери или ребенка в том случае, если беременная с тяжелыми акушерскими осложнениями и/или экстрагенитальными заболеваниями окажется в учреждении первого уровня, где надлежащую специализированную медицинскую помощь ей оказать невозможно. Данная система определения индивидуального риска проста, благодаря чему легче исполняема, но пригодна только для решения одной задачи – маршрутизации, поскольку применить обозначенный перечень сгруппированных факторов риска при выборе лечебной тактики ведения беременности и родов не представляется возможным.

Сегодня ключевое значение в улучшении исходов беременности приобретает предикция и своевременная профилактика «больших акушерских синдромов» (БАС) [1]. К БАС относят целый спектр заболеваний и осложнений в акушерстве и перинатологии. В их числе преэклампсия (ПЭ), преждевременные роды, задержка роста плода, мертворождение, гестационный сахарный диабет и некоторые другие состояния [2]. Перечисленные акушерские проблемы являются конечными клиническими точками нескольких основных патогенетических механизмов: инфекции, воспалительного ответа, тромбозов, эндокринных нарушений, иммунологических реакций, генетических нарушений, внешне-средовых факторов и др. Это приводит к повреждению и нарушению функции многих органов и систем у женщины, плода и новорожденного [3]. Между тем наличие длительной субклинической фазы БАС позволяет использовать бессимптомный интервал для своевременной профилактики и ранней диагностики тяжелых осложнений, что обеспечивает снижение уровня перинатальной и материнской заболеваемости и смертности, улучшает показатели рождаемости [2].

Наиболее тяжелым течением и неблагоприятными исходами в числе БАС отличается преэклампсия (ПЭ) – гетерогенное мультисистемное заболевание, осложняющее беременность и являющееся одной из главных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, особенно при раннем начале [4]. ПЭ ежегодно уносит около 70 тыс. материнских жизней и приводит к гибели более 500 тыс. новорождённых [5, 6]. В настоящее время эффективным способом профилактики ПЭ, рекомендованным международным врачебным сообществом, является прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) пациентками из группы высокого риска развития ПЭ, начиная с I триместра беременности [7, 8]. По данным L. Duley с соавт., прием антитромбоцитарных средств снижает риск развития ПЭ на 17 % [9]. Таким образом, прогнозирование и своевременная оценка риска ПЭ позволит эффективно предотвратить патологию плацентации у беременных и снизить частоту возникновения тяжёлых осложнений. Помимо своевременной профилактики, выявление пациенток из группы высокого риска предоставит возможность грамотно организовать для них дородовое наблюдение, раньше выявить симптомы полиорганной недостаточности, а значит, незамедлительно приступить к патогенетической терапии.

Российское общество акушеров-гинекологов, опираясь на мнение экспертов FIGO (англ. International Federation of Gynaecology and Obstetrics, Международная федерация гинекологии и акушерства), рекомендует универсальный одноэтапный скрининг, включающий определение факторов риска, УЗ-маркеров и биомаркеров (Клинические рекомендации «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные

расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде», 2020 г.) [10]. Наилучшим считается комплексный скрининг, включающий измерение среднего артериального давления, плацентарного фактора роста, пульсационного индекса в маточной артерии и материнские факторы: поздний репродуктивный возраст; ожирение; афро-карибский и южно-азиатский этнос; семейный анамнез по ПЭ и артериальной гипертензии (АГ); беременность после вспомогательных репродуктивных технологий; ранняя или тяжелая ПЭ; АГ; системная красная волчанка; антифосфолипидный синдром; сахарный диабет 1-го (СД-1) и 2-го (СД-2) типа, прием инсулина. Эксперты международного медицинского сообщества находятся в непрерывном поиске независимых значимых предикторов, которые можно использовать до наступления беременности или в ранние сроки с целью выявления их связи с возможными рисками неблагоприятного исхода [11].

Принимая во внимание отечественный и мировой опыт использования интегральных систем предиктивной аналитики, доказывающий их эффективность в репродуктивной медицине, логично предположить, что конверсия прогнозирования в цифровой формат с использованием технологий искусственного интеллекта (ИИ) откроет новые возможности для повышения точности расчета индивидуального риска ПЭ, отвечая современной парадигме персонифицированной профилактической медицины [12].

Представленный научный обзор отечественной и зарубежной литературы имеет своей целью информирование широкого круга специалистов в области акушерства и гинекологии о достижениях технологий искусственного интеллекта и перспективах машинного обучения в прогнозировании ПЭ.

Основы понятия «искусственный интеллект»

Понятие «искусственный интеллект» впервые было предложено в 1956 г. на конференции в Дартмутском колледже. Американский информатик Джон Маккарти определил ИИ (англ. Artificial Intelligence) как науку и технологию создания интеллектуальных программ. При этом слово «intelligence» подразумевало «вычислительную способность достигать определенных целей», которая может быть присуща как человеку, так и машине.

Основной класс методов ИИ – это методы машинного обучения (МО, англ. Machine Learning). Они могут быть использованы для широкого спектра задач, в том числе для составления прогноза. Это становится возможным благодаря обработке больших баз данных с помощью компьютерных алгоритмов.

Выделяют 2 основные техники машинного обучения: supervised learning («обучение с учителем» или «контролируемое обучение») и unsupervised learning («обучение без учителя», именуемое также «неконтролируемым обучением»):

- обучение с учителем подразумевает тренировку модели на размеченных входных данных/признаках (англ. features), связанных с известными выходными данными/метками (англ. labels); в качестве входных данных могут выступать некоторые характеристики пациента – возраст, вес, индекс массы тела (ИМТ) и др., в качестве выходных данных – исходы [13];
- обучение без учителя, напротив, не подразумевает наличия выходных данных, или меток; алгоритм самостоятельно находит паттерны во входных данных без поддержки со стороны пользователя [14].

Процесс работы алгоритма машинного обучения выглядит следующим образом: обработка входных данных; обучение модели (совокупность математических формул и статистических допущений, которые определяют правила обучения) и проверка готовой модели на новой информации с целью формирования прогноза. Таким образом, процесс работы алгоритма заключается в поиске таких параметров модели, которые обеспечат успешный поиск взаимосвязей между входными и выходными данными. Тренировка заключается в повторяющихся циклах обучения, тестирования модели и коррекции найденных ошибок и продолжается до тех пор, пока не будут исчерпаны все доступные способы совершенствования модели [13].

Процесс создания модели машинного обучения включает следующие этапы [15, 16]:

- 1) подготовка и обработка набора данных;
- 2) создание моделей различными алгоритмами машинного обучения для получения наилучшей версии модели;
- 3) тестирование модели машинного обучения;
- 4) оценка чувствительности, специфичности, а также точности алгоритмов. На этом этапе также производят построение кривой рабочих характеристик приёмника (кривой ошибок). ROC-кривая (англ. Receiver Operating Characteristic, ROC) демонстрирует зависимость между чувствительностью и специфичностью модели. Однако универсальным показателем, используемым исследователями, является площадь под ROC-кривой (англ. Area under ROC-curve, AUC). Значение AUC демонстрирует, с какой вероятностью случайный образец данных будет верно классифицирован алгоритмом;
- 5) валидация модели на данных реальной клинической практики или независимых ретроспективных данных с целью проверки метрик модели;
- 6) применение готовой модели на новых данных.

Современные стандарты прогнозирования преэклампсии

В настоящее время существуют 3 наиболее распространенные системы оценки риска (СОР) преэклампсии:

- 1) система оценки риска NICE (англ. National Institute for Health and Clinical Excellence, Национальный институт здоровья и клинического совершенствования медицинской помощи Великобритании);
- 2) система оценки риска ACOG (англ. American College of Obstetricians and Gynecologists, Американская коллегия акушеров и гинекологов);
- 3) система оценки риска FMF (англ. Fetal Medicine Foundation, Фонд медицины плода).

СОР NICE позволяет сформировать группу пациенток умеренного и высокого риска по следующим факторам: возраст не менее 40 лет; ИМТ не менее 35 кг/м²; отсутствие родов в анамнезе; ПЭ в семейном анамнезе; период между беременностями более 10 лет; гипертензивные расстройства во время предыдущих беременностей; хроническая АГ; хроническая болезнь почек; сахарный диабет и аутоиммунные заболевания [17].

СОР ACOG позволяет сформировать группу пациенток умеренного и высокого риска по следующим факторам: возраст не менее 35 лет; ИМТ более 30 кг/м²; первая беременность; ПЭ в семейном анамнезе; хроническая АГ; заболевания почек; аутоиммунные заболевания; СД-1 или СЛ-2 [18].

Согласно рекомендациям FIGO, для составления прогноза риска развития ПЭ необходимо руководствоваться сведениями из анамнеза пациентки и факторами риска, выявленными в результате пренатального скрининга в I триместре беременности [19].

В исследовании N. O’Gorman с соавт. проведена оценка точности прогноза, составленного с помощью шкал NICE и ACOG [20]. В результате, уровень выявления беременных с ПЭ при недоношенной беременности и ПЭ при доношенной беременности при использовании шкалы NICE составил 39 и 34% соответственно. Соответствующие значения при использовании шкалы ACOG составили 90 и 89 % при количестве ложноположительных результатов 64,3 %.

Прогнозирование преэклампсии с помощью алгоритмов искусственного интеллекта

В связи с недостаточно высокой эффективностью методов прогнозирования ПЭ, предложенных ведущими международными организациями в области акушерства и гинекологии – NICE и ACOG [19], научные лаборатории во всем мире продолжают поиск надежных способов оценки риска ПЭ, базирующихся на биофизических факторах, биохимических маркерах и алгоритмах ИИ [21]. Такой подход должен обеспечить не только

более высокую точность прогнозирования, но также обеспечить расчет индивидуального риска. В настоящее время в список рекомендованных FIGO параметров для скрининга в I триместре одноплодной беременности входят:

- характеристики матери, анамнез, сопутствующая патология;
- плацентарный фактор роста (ПФР), секретируемый клетками трофобласта;
- ассоциированный с беременностью плазменный белок А (англ. pregnancy-associated plasma protein-A, PAPP-A), секретируемый синцитиотрофобластом;
- пульсационный индекс (ПИ) кровотока в маточных артериях;
- среднее артериальное давление.

Одними из первых, кто предпринял попытку объединить оценку биохимических маркеров и работу алгоритмов машинного обучения для создания модели прогноза ПЭ, были L.C. Kenny с соавт. [22]. Исследователи использовали генетическое программирование, чтобы обнаружить закономерности в изменении уровня метаболитов плазмы крови пациенток с ПЭ. Для анализа были собраны 87 образцов плазмы беременных с ПЭ и 87 контрольных образцов плазмы здоровых женщин. Далее проведена газовая хроматография, а полученные данные подвергнуты обработке алгоритмами генетического программирования. В результате получена модель, обладающая чувствительностью и специфичностью, равными 100 и 98 %, соответственно.

Для создания прогноза могут быть использованы различные комбинации данных анамнеза матери, инструментальных исследований или лабораторных маркеров. Каждая команда исследователей самостоятельно определяет, какие именно из имеющихся признаков будут использованы для создания модели.

S.M.J. Van Kuijk с соавт. в своем исследовании ограничили список переменных, используемых для прогнозирования рецидивирующей ранней ПЭ [23]. Для создания модели ими использованы только 5 признаков: ИМТ, срок беременности при предыдущих родах, уровень глюкозы в крови натощак, наличие АГ, малый для гестационного возраста вес новорожденного от предыдущей беременности. Как утверждают авторы исследования, ограниченный спектр признаков необходим для того, чтобы предупредить переобучение модели на небольшой выборке пациенток. В базу данных включены 407 беременных, у которых во время предыдущей беременности была зарегистрирована ранняя ПЭ, вызвавшая преждевременные роды. После статистической обработки данных создана предиктивная модель, способная, используя 5 обозначенных выше переменных, идентифицировать пациенток из группы низкого риска развития рецидивирующей ПЭ. Значение AUC составило

0,65. Поскольку модель разработана на данных небольшой выборки, авторы призывают коллег к проведению внешней валидации модели на большем объеме данных.

P.M. Villa с соавт. провели исследование, целью которого был поиск факторов, влияющих на риск возникновения ПЭ, а также на степень ее тяжести [24]. Базу данных составили 903 истории беременных с известными факторами риска ПЭ. Ученые использовали Байесовский алгоритм для проведения кластерного анализа и таким образом классифицировали беременных на группы, в зависимости от того, какие факторы риска ПЭ наблюдались у каждой пациентки. В результате получены 25 комбинаций факторов риска. Далее для каждой группы были рассчитаны степени риска отдельных форм ПЭ; для визуализации полученных данных составлена тепловая карта. Исследователи установили, что риск развития ПЭ возрастает экспоненциально с увеличением количества факторов риска у пациентки. Отмечено, что профили факторов риска у пациенток с тяжелой ПЭ и преждевременными родами отличаются от профилей пациенток с доношенной беременностью.

Результаты двух следующих исследований в области прогнозирования ПЭ базируются на технологии нейронных сетей. E. Tejera с соавт. предложили использовать индекс вариабельности сердечного ритма для классификации пациенток на группы с нормальным артериальным давлением (АД), АГ и ПЭ [25]. Собраны 568 коротких записей электрокардиограмм (ЭКГ) 217 беременных, при этом сроки гестации варьировались; учтены данные материнского анамнеза и уровень АД. Наилучшие результаты показала предиктивная модель на основе искусственной нейронной сети (AUC = 0,95). С.К. Neocleous с соавт. использовали нейронные сети с многослойной структурой (англ. multi-slab neural structure) [26]. Базу данных составили 6838 истории родов. В качестве входных данных использовано 15 признаков: среднее АД, ПИ маточных артерий, расовая и этническая принадлежность и др. Полученная модель продемонстрировала высокие показатели точности: 83,6 % в тренировочном наборе данных и 93,8 % в тестовом наборе.

Масштабное исследование оценки риска ПЭ проведено авторским коллективом во главе с I. Marić [27]. Массив данных представлен 16370 историями родов, а в качестве факторов риска были выделены 67 переменных (характеристики матери, результаты лабораторных исследований, данные о приеме лекарственных препаратов и т. д.). Эластическая сеть и алгоритм градиентного бустинга выступили в качестве алгоритма создания прогностической модели, определяющей степень риска развития ранней и поздней ПЭ. Показатели AUC составили 0,89 и 0,79, соответственно.

P.C. Pracianode Souza с соавт. предложили включить в список параметров, учитываемых при оценке риска развития ПЭ, данные доплерографии глазничной артерии

беременной [28]. Гиперперфузия центральной нервной системы матери, диагностируемая с помощью вышеупомянутого исследования, имеет строгую корреляцию с патофизиологическими механизмами ПЭ. Для проведения исследования собрана информация о 415 одноплодных беременностях при сроке беременности от 18 до 23 нед. Всем пациенткам проведено доплерографическое исследование маточных и глазничных артерий. Авторы включили в список переменных для расчета риска следующие признаки: анамнез матери, среднее АД, ПИ маточных артерий, данные доплерографии глазничных артерий. В результате статистической обработки созданы несколько многомерных предиктивных моделей для прогнозирования ПЭ. Первая модель производит расчет риска лишь на основе анамнестических данных матери, вторая использует также значения среднего АД и ПИ маточных артерий. Однако наилучший результат продемонстрировала третья модель, которая составляет прогноз, учитывая анамнестические данные матери, среднее АД, ПИ маточных артерий и данные доплерографии глазничных артерий (AUC = 0,71).

M.F. Gompa с соавт. исследовали роль биомаркеров плазмы крови и параметров доплерографии маточных артерий в прогнозировании ПЭ [29]. В частности, измерены значения фактора некроза опухоли α (ФНО- α) в плазме крови 500 пациенток на сроке гестации 11–13 нед. Также у данных пациенток проведена доплерография, в результате которой вычислено среднее значение ПИ маточных артерий. При пороговом значении ФНО- $\alpha \geq 14$ пг/мл чувствительность и специфичность прогноза ПЭ составили 67,8 и 98 % соответственно. Среднее значение ПИ маточных артерий $\geq 1,7$ продемонстрировало чувствительность 100 % и специфичность прогноза 84,4 %. Однако главной целью исследования было измерение точности прогноза ПЭ при использовании комбинации ФНО- α и среднего значения ПИ маточных артерий: получены новые значения чувствительности и специфичности – 88,6 и 100 % соответственно. Таким образом, одновременное использование двух параметров увеличивает точность прогноза ПЭ.

Команда исследователей во главе с J. Zhou оценили влияние некоторых биохимических показателей плазмы крови – содержание триацилглицеролов (ТАГ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), а также мочевой кислоты на точность прогнозирования ПЭ [30]. Для проверки гипотезы у 1000 женщин с одноплодной беременностью на 20-й неделе гестации проведен биохимический анализ крови с целью измерения уровня липидов и мочевой кислоты. Наблюдение каждой из пациенток продолжалось до родоразрешения. После получения информации об исходах беременностей и различного рода осложнений проведена статистическая обработка данных. Выделены три наиболее значимых биомаркера, а также вычислены чувствительность и специфичность каждого: ТАГ (чувствительность 75 %, специфичность 53 %), ЛПВП (чувствительность 82

%, специфичность 34 %), мочева кислота (чувствительность 54 %, специфичность 65 %). Чувствительность и специфичность комбинации сразу трех биомаркеров составили 92 и 50 % соответственно. Так как только у комбинации биомаркеров AUC превысила значение 0,7, с точки зрения теории статистики лишь комбинация биомаркеров может быть использована для эффективного прогноза ПЭ.

Недавнее исследование J.H. Jhee с соавт. посвящено созданию предиктивной модели поздней ПЭ: накоплен датасет медицинских записей 11006 пациенток [31]. При этом из первоначально отобранных факторов риска для создания модели использованы 14 признаков (систолическое АД, уровни азота мочевины крови, креатинина и др.). В экспериментальной работе задействован ансамблевый подход и использовано несколько алгоритмов ИИ: дерево решений (англ. decision tree), логистическая регрессия (англ. logistic regression), наивный байесовский классификатор (англ. naive Bayes classifier), метод опорных векторов (англ. support vector machine), случайный лес (англ. random forest), стохастический градиентный бустинг (англ. stochastic gradient boosting). Наилучшие показатели точности прогноза продемонстрировала модель на основе стохастического градиентного бустинга (AUC = 0,973).

Создание модели конкурирующих рисков для прогноза преэклампсии

D. Wright с соавт. предложили новый подход к оценке риска развития ПЭ на основе создания модели конкурирующих рисков [32]. Для реализации научного замысла исследователи сформировали базу данных из записей о 58884 беременных при сроке гестации 11–13 недель. Собрана подробная информация о респондентах (анамнез, вес, рост, расовая принадлежность и др.). Для полученных значений среднего артериального давления и ПИ маточных артерий были вычислены значения, кратные медиане (англ. Multiple of Median, MoM) – статистический показатель, отражающий степень отклонения значения определенного признака у беременной от средних значений на данном сроке беременности. При создании модели конкурирующих рисков предполагается, что срок гестации – непрерывная величина. Таким образом, если бы беременность длилась бесконечно долго, абсолютно у всех беременных рано или поздно возникла бы ПЭ. Произойдет ли это на определенном сроке гестации, зависит от того, как располагаются на временной шкале срок родов и срок возникновения ПЭ относительно друг друга. Построена непрерывная модель распределения Гаусса для срока родов с ПЭ. В данном подходе роль факторов риска заключается в смещении кривой распределения. Так, у пациенток из группы низкого риска ПЭ кривая смещается вправо. Это означает, что роды в подавляющем большинстве случаев произойдут до развития ПЭ. У пациенток из группы высокого риска, напротив, кривая смещается влево, что обуславливает обратный неблагоприятный прогноз ПЭ. Построенная

модель обнаружила 90 % случаев ПЭ при недоношенной беременности и 57 % всех случаев ПЭ при 10 % ложноположительных результатов.

В следующей работе прежняя группа исследователей вновь использовала модель конкурирующих рисков для прогноза ПЭ [33]. Однако на этот раз в список оцениваемых факторов риска были также включены плацентарный фактор роста (англ. placental growth factor, PIGF) и PAPP-A. Разработанная модель идентифицировала 96 % случаев ПЭ при недоношенной беременности и 54 % всех случаев ПЭ при фиксированном показателе ложноположительных результатов в 10 %. В дальнейшем исследования D. Wright с соавт. продолжились с использованием различных вариаций факторов риска [34, 35].

В качестве примера, имеющего общие черты с двумя предыдущими исследованиями, может быть предложена работа S. Andrietti с соавт. [36]. Для прогнозирования также использована модель конкурирующих рисков. В качестве переменных выступили характеристики матери и некоторые биофизические и биохимические показатели, полученные в результате скрининга в 35–37 недель гестации. При анализе точности прогноза обнаружено следующее: модель на основе комбинации характеристик матери и показателей биомаркеров превосходит модель на основе исключительно характеристик матери (84 % против 35 %).

В результате перечисленных выше исследований Фондом медицины плода был разработан алгоритм для расчета риска развития ПЭ (англ. Fetal Medicine Foundation Algorithm). После введения входных данных (характеристики беременных, данные инструментальных и лабораторных исследований, данные анамнеза и др.) специалист получает выходные данные в виде степени риска развития ПЭ у конкретной пациентки.

M.Y. Tan с соавт. выдвинули гипотезу о том, что скрининг с использованием модели конкурирующих рисков превосходит в точности метод оценки, предложенный NICE. В ходе проверки гипотеза действительно подтвердилась, так как во всех трех сравнениях модель конкурирующих рисков превзошла систему оценки NICE. В первом случае прогноз с использованием параметров матери, значений среднего АД и PAPP-A обеспечил разницу в 12,1 %. Замена PAPP-A на PIGF увеличила разрыв до 28,2 %. В заключительном, третьем наборе к предыдущим факторам риска добавлен ПИ маточных артерий, что обусловило еще большую точность модели конкурирующих рисков. В результате разница в точности выявления ПЭ составила 41,6 % [37].

С целью сравнения эффективности калькулятора FMF и двух других общепринятых систем оценки риска ПЭ (рекомендаций NICE и ACOG) группа ученых во главе с L.C. Roop собрали данные о 34573 пациентках. В результате проведенного анализа сделаны следующие важные выводы: риск развития ПЭ при недоношенной беременности у женщин с

положительными результатами по системам оценки NICE и ACOG, но негативными результатами по алгоритму FMF снижается до фонового уровня или ниже. Как считают авторы исследования, это доказывает более высокую эффективность метода, основанного на модели конкурирующих рисков [38].

Следует отметить, что исследования, посвященные способам внедрения модели конкурирующих рисков в реальную врачебную практику, также продемонстрировали обнадеживающие результаты [39]. Работа в этом направлении представляется весьма перспективной и должна быть продолжена.

Заключение

Ежегодно в мире около полумиллиона женщин погибают от причин, связанных с развитием БАС, и примерно 12 % материнских потерь являются следствием многочисленных тяжёлых осложнений гипертензивных расстройств при беременности. Несмотря на разработанные эффективные меры профилактики, ПЭ и эклампсия по-прежнему занимают лидирующие позиции в числе главных причин материнской заболеваемости и смертности из-за отсутствия точных методов оценки риска и прогнозирования. Данные Росстата, касающиеся рождаемости, также неутешительны – снижение перинатальной смертности от последствий БАС в последние годы достигается в основном за счет сокращения ранней неонатальной смертности, что объясняется существенными успехами в области интенсивной терапии и реанимации новорожденных. Напротив, в акушерстве и гинекологии отсутствуют значимые прорывы, которые должны быть направлены на уменьшение мертворождаемости, причиной тому отсутствие достижений в лечении БАС, что объясняется невозможностью повлиять на патогенез БАС после завершения плацентации.

Таким образом, внедрение прогнозной аналитики и системы поддержки принятия врачебных решений в акушерство и гинекологию с использованием алгоритмов ИИ и разработкой высокоточных итерационных предиктивных моделей, уточняющих риск с появлением новых данных диагностики, позволит с этапа прекоцепции до II триместра беременности выстроить последовательную цепочку эффективных профилактических мер по предупреждению ПЭ и других осложнений беременности из числа БАС, что благоприятно отразится на сохранении репродуктивного потенциала и демографической ситуации в Российской Федерации.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 08.06.2021. В доработанном виде: 17.08.2021. Принята к печати: 26.08.2021. Опубликована онлайн: .27.08.2021.	Received: 08.06.2021. Revision received: 17.08.2021. Accepted: 26.08.2021. Published online: 27.08.2021.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы внести равный вклад в написание и подготовку рукописи.	All authors contributed equally to the article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный	All authors have read and approved the final version of the

вариант рукописи.	manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	Authors declare no conflict of interest.
Финансирование	Funding
Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Соглашения № 075-15-2021-665.	This research was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation Theme № 075-15-2021-665.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература / References:

1. Di Renzo G.C. The great obstetrical syndromes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(8):633–5. <https://doi.org/10.1080/14767050902866804>.
2. Brosens I., Pijnenborg R., Vervruysse L., Romero R. The «Great obstetrical syndromes» are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(3):193–201. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.08.009>.
3. Mastrolia S.A., Mazor M., Loverro G. et al. Placental vascular pathology and increased thrombin generation as mechanisms of disease in obstetrical syndromes. *Perr J.* 2014;18(2):e653. <https://doi.org/10.7717/peerj.653>.
4. Walker J.J. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2000;356(9237):1260–5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02800-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02800-2).
5. Ghulmiyyah L., Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin Perinatol.* 2012;36(1):56–9. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2011.09.011>.
6. Kuklina E.V., Ayala C., Callaghan W.M. Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States. *Obstet Gynecol.* 2009;113(6):1299–306. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181a45b25>.
7. ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;132(1):e44–e52. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002708>.
8. Rolnik D.L., Wright D., Poon L.C. et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017;377(7):613–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704559>.
9. Duley L., Meher S., Hunter K.E. et al. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(10):CD004659. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004659.pub3>.
10. Клинические рекомендации «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде». *Минздрав России*, 2021. 79 с.

11. Duhig K., Vandermolen B., Shennan A. Recent advances in the diagnosis and management of pre-eclampsia. *F1000Res*. 2018;7:242. <https://doi.org/10.12688/f1000research.12249.1>.
12. Schork N.J. Artificial intelligence and personalized medicine. *Cancer Treat Res*. 2019;178:265–83. https://doi.org/10.1007/978-3-030-16391-4_11.
13. Camacho D.M., Collins K.M., Powers R.K. et al. Next-generation machine learning for biological networks. *Cell*. 2018;173(7):1581–92. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.05.015>.
14. Sidey-Gibbons J., Sidey-Gibbons C. Machine learning in medicine: a practical introduction. *BMC Med Res Methodol*. 2019;19(1):64. <https://doi.org/10.1186/s12874-019-0681-4>.
15. Ившин А.А., Гусев А.В., Новицкий Р.Э. Искусственный интеллект: предиктивная аналитика перинатального риска. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020;19(6):133–44. <http://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-6-133-144>.
16. Ившин А.А., Багаудин Т.З., Гусев А.В. Искусственный интеллект на страже репродуктивного здоровья. *Акушерство и гинекология*. 2021;(5):17–24. <http://doi.org/10.18565/aig.2021.5.17-24>.
17. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. *London: RCOG Press*, 2010.
18. LeFevre M.L.; U.S. Preventive Services Task Force. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;161(11):819–26. <https://doi.org/10.7326/M14-1884>.
19. Poon L.C., Shennan A., Hyett J.A. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention [published correction appears in *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;146(3):390–1]. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;145(Suppl 1):1–33. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12802>.
20. O’Gorman N., Wright D., Poon L.C. et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks’ gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(6):756–60. <https://doi.org/10.1002/uog.17455>.
21. Kleinrouweler C.E., Cheong-See F.M., Collins G.S. et al. Prognostic models in obstetrics: available, but far from applicable. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(1):79–90.e36. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.06.013>.

22. Kenny L.C., Dunn W.B., Ellis D.I. et al. Novel biomarkers for pre-eclampsia detected using metabolomics and machine learning. *Metabolomics*. 2005;1(3):227–34. <https://doi.org/10.1007/s11306-005-0003-1>.
23. van Kuijk S.M., Delahaije D.H., Dirksen C.D. et al. External validation of a model for periconceptual prediction of recurrent early-onset preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2014;33(3):265–76. <https://doi.org/10.3109/10641955.2013.872253>.
24. Villa P.M., Marttinen P., Gillberg J. et al. Cluster analysis to estimate the risk of preeclampsia in the high-risk Prediction and Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction (PREDO) study. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174399. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174399>.
25. Tejera E., Areias J.M., Rodrigues A. et al. Artificial neural network for normal, hypertensive, and preeclamptic pregnancy classification using maternal heart rate variability indexes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(9):1147–51. <https://doi.org/10.3109/14767058.2010.545916>.
26. Neocleous C.K., Anastasopoulos P., Nikolaides K.H. et al. Neural networks to estimate the risk for preeclampsia occurrence. *International Joint Conference on Neural Networks*. Atlanta, Georgia, USA, 14–19 June 2009. 2221–5. <https://doi.org/10.1109/IJCNN.2009.5178820>.
27. Marić I., Tsur A., Aghaeepour N. et al. Early prediction of preeclampsia via machine learning. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(2):100100. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100100>.
28. Praciano de Souza P.C., Gurgel Alves J.A., Holanda Moura S. et al. Second trimester screening of preeclampsia using maternal characteristics and uterine and ophthalmic artery Doppler. *Ultraschall Med*. 2018;39(2):190–7. <http://doi.org/10.1055/s-0042-104649>.
29. Gomaa M.F., Naguib A.H., Swedan K.H., Abdellatif S.S. Serum tumor necrosis factor- α level and uterine artery Doppler indices at 11-13 weeks' gestation for preeclampsia screening in low-risk pregnancies: a prospective observational study. *J Reprod Immunol*. 2015;109:31–5. <http://doi.org/10.1016/j.jri.2015.02.007>.
30. Zhou J., Zhao X., Wang Z., Hu Y. Combination of lipids and uric acid in mid-second trimester can be used to predict adverse pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(12):2633–8. <http://doi.org/10.3109/14767058.2012.704447>.
31. Jhee J.H., Lee S., Park Y. et al. Prediction model development of late-onset preeclampsia using machine learning-based methods. *PLoS One*. 2019;14(8):e0221202. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221202>.

32. Wright D., Akolekar R., Syngelaki A. et al. A competing risks model in early screening for preeclampsia [published correction appears in *Fetal Diagn Ther.* 2013;34(1):18]. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(3):171–8. <https://doi.org/10.1159/000338470>.
33. Akolekar R., Syngelaki A., Poon L. et al. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers [published correction appears in *Fetal Diagn Ther.* 2013;34(1):43]. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(1):8–15. <https://doi.org/10.1159/000341264>.
34. Wright A., Wright D., Syngelaki A. et al. Two-stage screening for preterm preeclampsia at 11–13 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(2):197.e1–197.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.10.092>.
35. Wright D., Tan M.Y., O'Gorman N. et al. Predictive performance of the competing risk model in screening for preeclampsia [published correction appears in *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Apr 24]. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(2):199.e1–199.e13. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.11.1087>.
36. Andrietti S., Silva M., Wright A. et al. Competing-risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 35–37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(1):72–9. <https://doi.org/10.1002/uog.15812>.
37. Tan M.Y., Wright D., Syngelaki A. et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6):743–50. <https://doi.org/10.1002/uog.19039>.
38. Poon L.C., Rolnik D.L., Tan M.Y. et al. ASPRE trial: incidence of preterm pre-eclampsia in patients fulfilling ACOG and NICE criteria according to risk by FMF algorithm. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6):738–42. <https://doi.org/10.1002/uog.19019>.
39. Sonek J., Krantz D., Carmichael J. et al. First-trimester screening for early and late preeclampsia using maternal characteristics, biomarkers, and estimated placental volume. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(1):126.e1–126.e13. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.10.024>.

Сведения об авторах:

Ившин Александр Анатольевич – к.м.н., доцент, и.о. зав. кафедрой акушерства и гинекологии, дерматовенерологии медицинского института ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия. E-mail: scipeople@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7834-096X>.

Багаудин Тават Зулкаидовна – студент медицинского института ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0603-3570>.

Гусев Александр Владимирович – к.т.н., директор по развитию бизнеса ООО «К-Скай». Петрозаводск, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7380-8460>.

About the authors:

Alexander A. Ivshin – MD, PhD, Associate Professor, Acting Head of the Department of Obstetrics and Gynecology and Dermatovenerology, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia. E-mail: scipeople@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7834-096X>.

Tavat Z. Bagaudin – Student, Medical Institute, Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0603-3570>.

Alexander V. Gusev – PhD (Engineering), Business Development Director, "K-Skay" LLC, Petrozavodsk, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7380-8460>.