

Плацентарный фактор роста как прогностический маркер развития преэклампсии.

Schmidt Markus¹, Dogan Canan¹, Birdir Cahit¹, Kuhn Ulrich¹, Gellhaus Alexandra², Kimmig Rainer¹, Kasimir-Bauer Sabine¹

¹Отделение Акушерства и Гинекологии, Дуйсбургский Университет, Германия

²Институт Анатомии, Дуйсбургский Университет, Германия

Контакты автора:

Markus Schmidt, MD

Department of Gynecology and Obstetrics

University of Duisburg-Essen

Hufelandstrasse 55

D-45122 Essen, Germany

Phone ++ 49 – 201-723-85290

Fax ++49 – 201-723-5962

Резюме.

Плацентарный фактор роста как прогностический маркер развития преэклампсии.

Предпосылки

Дисбаланс между ангиогенными факторами роста и их антагонистами играет основополагающую роль в патогенезе преэклампсии. Уровень плацентарного фактора роста (ПФР), относящегося к числу ангиогенных, в сыворотке женщин с преэклампсией значительно ниже, чем при неосложненной преэклампсией беременности. Данное исследование должно установить, может ли определение уровня ПФР в начале второго триместра беременности позволить прогнозировать развитие преэклампсии.

Методы

Образцы - сыворотки были взяты у 61 женщины со сроком беременности от 15 до 18 недель. Уровень ПФР определялся методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) и проводилась корреляция с исходом беременности.

Результаты.

Преэклампсия развилась у 7 женщин (11,47%). Уровень ПФР на сроке от 15 до 18 недель у этих пациенток был статистически значимо ниже ($p < 0,0001$) по сравнению с таковым при неосложненной преэклампсией беременности.

Если считать пограничным уровень ПФР, равный 41,84 пг/мл, то чувствительность метода составит 0,87, а специфичность – 0,83.

Заключение.

При беременности, осложненной преэклампсией, еще на сроке гестации 15-18 недель отмечается достоверно более низкий уровень экспрессии ПФР по сравнению с неосложненными преэклампсией беременностями. Предложенный нами метод предоставляет новые возможности прогнозирования преэклампсии.

Сокращения:

ПФР: плацентарный фактор роста (PLGF); **ЭФР:** эндотелиальный фактор роста (VEGF); **sFLT1:** растворимая ФМС-подобная тирозин-киназа; **ELISA:** твердофазный иммуноферментный анализ

Введение

Преэклампсия представляет собой мультисистемную патологию и встречается у 5-10% беременных [1, 2]. Клинически данное заболевание характеризуется гипертензией и протеинурией. Помимо тщательного пренатального наблюдения за беременной [3, 4, 5, 6], родоразрешение является единственным эффективным методом лечения. В зависимости от гестационного возраста плода, его состояния и состояния матери на момент осмотра принимается решение об индукции родов или выжидательной тактике ведения беременности.

Несмотря на то, что в данной области ведутся интенсивные исследования, патофизиология преэклампсии до сих пор остается неясной. Одной из наиболее распространенных гипотез является возникновение преэклампсии в результате поверхностной инвазии вневорсинчатого трофобласта с последующим неполным ремоделированием сосудистых структур матери, что ведет к маточно-плацентарной недостаточности и внутриутробной задержке роста плода [7, 8, 9, 10]. Неполная инвазия, в свою очередь, ведет изменению плацентарного ангиогенеза и, таким образом, играет значительную роль в формировании преэклампсии. Дисбаланс ангиогенных и ростовых факторов в зоне маточно-плацентарного барьера и вытекающий из него дисбаланс этих факторов в кровотоке матери могут приводить к таким клиническим проявлениям, как гипертензия и протеинурия [11, 12, 13, 14]. Дисбаланс ангиогенных факторов, таких, как эндотелиальный фактор роста (ЭФР) или плацентарный фактор роста (ПФР), и факторов, препятствующих ангиогенезу, таких, как растворимая ФМС-подобная тирозин-киназа 1 (sFLT1), играет фундаментальную роль в патогенезе преэклампсии [15, 16]. Ранее нами было показано, что концентрация ПФР при нормально протекающей беременности постепенно нарастает начиная с 15ой недели, достигает максимума на 28-32 неделе, а затем сходным образом снижается. Уровень ПФР в сыворотке пациенток с преэклампсией статистически значимо ниже по сравнению с неосложненными преэклампсией беременностями [16]. В настоящее время женщин с риском развития преэклампсии выявляют на основании эпидемиологических, клинических и анамнестических факторов риска. До сих пор не существует полноценного клинического скринингового метода прогнозирования на ранних сроках беременности развития преэклампсии [17]. Целью всех скрининговых методов для преэклампсии должно быть выявление группы высокого риска на ранних сроках беременности и профилактическое лечение женщин данной группы. Единственным профилактическим мероприятием, позволяющим предотвратить развитие

преэклампсии, является лечение аспирином в малых дозах, которое необходимо начать до полного завершения инвазии трофобласта, которое происходит на 18-20ой неделе [1, 18].

Данное исследование, опираясь на опубликованные нами ранее данные о том, что при неосложненной беременности, начиная с 15ой недели гестации, уровень ПФР возрастает, должно показать, может ли измерение уровня ПФР на сроке от 15 до 18 недель гестации служить для выявления группы высокого риска развития преэклампсии с целью последующего лечения низкими дозами аспирина.

Материалы и методы

В данное исследование была включена 61 женщина с неосложненной одноплодной беременностью на сроке от 15 до 18 недель. В наше отделение эти пациентки были направлены с целью проведения инвазивных пренатальных диагностических исследований. В большинстве случаев показанием для проведения амниоцентеза являлась принадлежность женщин к старшей возрастной группе. Ни одна из женщин не страдала хронической гипертензией, сахарным диабетом, заболеваниями почек или преэклампсией во время предыдущих беременностей. Ни у одного из плодов не было выявлено геномных мутаций. Было получено информированное согласие и разрешение Этического Комитета на проведение теста. Образцы сыворотки были взяты в период с 15 по 18 неделю беременности, уровень ПФР измерялся методом ELISA для ПФР человека (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA; DRG, Marburg, Germany)

Суть метода: Комплект DRG PLGF ELISA предназначен для проведения твердофазного иммуноферментного анализа, основанного на принципе сэндвича. Стенки лунок микропланшета для титрования имеют покрытие из моноклональных антител к специфическому антигену молекулы ПФР. Для обеспечения связывания антигена с иммобилизованным антителом, перед проведением теста в лунках с покрытием в течение 30 минут при комнатной температуре инкубировали 25 мкл сыворотки, контрольных и стандартных растворов с добавлением 250 мкл буферного раствора. После цикла отмывки в лунки на 60 минут добавили 100 мкл связанных с биотином поликлональных антител к ПФР. Для удаления всех антител, не связавшихся с антигеном, провели второй цикл отмывки. Для измерения количества идентифицирующих антител, связавшихся с антигеном, в лунки на 30 минут добавили по 100 мкл комплекса стрептавидина с пероксидазой хрена. После этого несвязанные

ферментативные комплексы удалили путем отмывки, а в лунки на 30 минут добавили по 100 мкл раствора субстрата. Реакцию остановили путем добавления по 100 мкл специального раствора, после чего провели количественный анализ окрашенного продукта реакции методом спектрофотометрии при длине волны 450 нм на считывающем устройстве для микропланшетов (AMP 400 KIN, Asys, Eugendorf, Austria). Интенсивность окрашивания была пропорциональна концентрации ПФР в образце сыворотки.

Исход беременности: Мы отследили исходы беременности всех женщин, вошедших в наше исследование. Преэклампсия определялась согласно классификации Международного Общества Исследования Гипертензии во время Беременности (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy – ISSHP) [19] как гестационная гипертензия (систолическое АД >140 мм рт. ст. или диастолическое АД >90 мм рт. ст., выявленное при двух и более контрольных измерениях после 20 недель гестации) с протеинурией (>300 мг). Кроме того, были собраны все клинические данные пациенток.

Статистический анализ: Статистический анализ проводился на базе программы jmp 6.02, SAS Institute, Cary, NC, USA. Значения граничной концентрации были определены методом рекурсивного последовательного анализа. Для выявления статистически достоверных различий между группами использовали t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при значении p менее 0,05.

Результаты

Клинические данные

Во время беременности у 7 женщин (11,5 %) развилась преэклампсия, у 54 женщин (88,5%) признаков преэклампсии не наблюдалось. В группе женщин без признаков преэклампсии роды происходили в среднем на сроке 40 недель гестации, а средняя масса тела при рождении составляла 3351г. В группе женщин с преэклампсией роды происходили в среднем на сроке 37 недель. У двух женщин наблюдалось ранее начало преэклампсии, родоразрешение произошло на сроке 24 и 26 недель гестации. У оставшихся 5 женщин наблюдалось позднее начало преэклампсии, родоразрешение произошло на сроках от 37 до 41 недели. В случае, когда родоразрешение произошло на сроке 24 недель, признаки преэклампсии начали проявляться еще на 21 неделе гестации. Кроме того, наблюдались такие осложнения, как внутриутробная задержка роста плода и HELLP-синдром с гемолизом, повышением уровня печеночных ферментов и низким уровнем тромбоцитов. Индукция родов была проведена на сроке 24 недели по показаниям для матери, плод весом 300г погиб через несколько минут после родоразрешения. В группе пациенток с преэклампсией вес плода при рождении колебался от 300 до 2959г. Внутриутробная задержка роста наблюдалась только у плода, рожденного на сроке 24 недели в связи с HELLP-синдромом матери. В таблице 1 представлены клинические данные пациенток.

Уровень ПФР при беременности, осложненной преэклампсией.

Средний уровень ПФР у женщин с преэклампсией составлял $42,7 \text{ пг/мл} \pm 23,21 \text{ пг/мл}$. У женщин без признаков преэклампсии средний уровень ПФР на сроке от 15 до 18 недель составлял $80,58 \text{ пг/мл} \pm 35,18 \text{ пг/мл}$ (Рис. 1). Уровень ПФР при беременности, осложненной преэклампсией, был статистически значимо ниже ($p < 0,0001$).

Пограничный уровень ПФР:

Уровень ПФР, являющийся границей между нормально протекающей беременностью и преэклампсией, был рассчитан как равный $41,84 \text{ пг/мл}$. В группе пациенток с преэклампсией у шести женщин на сроке беременности от 15 до 18 недель экспрессия ПФР была ниже указанного уровня, и только у одной пациентки уровень ПФР оказался выше $41,84 \text{ пг/мл}$ (Рис. 2). Уровень ПФР ниже $41,84 \text{ пг/мл}$ указывает на относительный риск, равный 18,4, с вероятностью 30. При пограничном уровне ПФР, равном $41,84 \text{ пг/мл}$, чувствительность метода равна 0,87, а специфичность 0,83. На

рисунке 3 и в таблице 2 показаны характеристики метода при пограничном уровне ПФР 41,84 пг/мл.

Обсуждение результатов

Дисбаланс между факторами, способствующими ангиогенезу, такими, как эндотелиальный фактор роста (ЭФР) или плацентарый фактор роста (ПФР), и факторами, препятствующими ангиогенезу, такими, как растворимая ФМС-подобная тирозин-киназа 1 типа (sFLT1), играет основную роль в патогенезе преэклампсии [15, 16]. При клинически подтвержденной преэклампсии были выявлены пониженные концентрации свободного ПФР и свободного ЭФР [20, 21, 22, 23]. В нескольких исследованиях было показано, что концентрация ПФР начинает снижаться за 9-11 недель до манифестации преэклампсии, значительное снижение концентрации происходит в течение 5 недель до манифестации гипертензии и протеинурии [21, 24, 25]. Эти изменения уровня ПФР более выражены у женщин с ранним началом преэклампсии, и особенно до 26 недель гестации [26, 27]. У пациенток с ранним началом преэклампсии (на сроке менее 34 недель гестации) средний уровень sFLT1 и соотношение sFLT1/ПФР выше по сравнению с женщинами, не проявляющими признаков преэклампсии на 22 неделе гестации и далее [28]. В других исследованиях для выявления пациенток с высоким риском ранней манифестации и/или тяжелого течения преэклампсии применялась комбинация доплерографии сосудов матки с измерением содержания ангиогенных факторов. Espinoza с соавт. показали, что сочетание патологической скорости кровотока по данным доплерографии артерий матки с концентрацией ПФР в плазме крови матери менее 280 пг/мл на сроке беременности от 22 до 26 недель связано с высоким риском преэклампсии [29]. Метод прогнозирования раннего развития преэклампсии, основанный на использовании ультразвуковой доплерографии сосудов матки на сроке беременности около 20 недель в комбинации с измерением концентраций sFlt1 и ПФР, обладает чувствительностью 83% и специфичностью 95% [30].

Основным недостатком всех этих скрининговых методов является ограниченная возможность использования профилактических мероприятий. После 20 недели беременности единственным возможным выходом является более тщательное наблюдение за беременной, выявление преэклампсии на ранних стадиях и немедленное назначение кортикостероидов для ускорения созревания легких плода [28]. Единственным профилактическим мероприятием, позволяющим предотвратить развитие преэклампсии, является лечение аспирином в малых дозах, которое необходимо начать до полного завершения инвазии трофобласта, которое происходит на 18-20ой неделе [1, 18].

Ранее нами было показано, что экспрессия ПФР в первом триместре нормально протекающей беременности является неравномерной. Во втором триместре, начиная с 15ой недели гестации, концентрация ППФ постепенно нарастает вплоть до 30-32 недели [16]. В нашем исследовании изучалась концентрация ПФР у пациенток со сроком беременности от 15 до 18 недель, поступающих в наше отделение для проведения пренатальных инвазивных диагностических процедур. В большинстве случаев показанием для амниоцентеза являлась принадлежность матери к старшей возрастной группе. Относительно высокая частота случаев преэклампсии в данной группе (11%) может быть связана с возрастом матери, который является фактором риска развития преэклампсии. В нашем исследовании мы показали, что уже на сроке от 15 до 18 недель гестации у пациенток, беременность которых в последствии осложнилась преэклампсией, отмечаются статистически значимо более низкие концентрации ПФР по сравнению со случаями, когда преэклампсия не развивалась. Полученные данные позволяют предположить, что у пациенток, беременность которых в последствии осложнилась преэклампсией, на сроке от 15 недель и далее не отмечалось повышения концентрации ПФР в сыворотке. Так как чувствительность метода составляет 0,87, а специфичность – 0,83, то данный метод можно использовать для прогнозирования развития преэклампсии. В связи с тем, что на сроке от 15 до 18 недель инвазия трофобласта еще не завершена, использование данного метода дает возможность предотвращения развития преэклампсии путем применения аспирина в малых дозах. У двух женщин, принявших участие в нашем исследовании, отмечалось ранне начало преэклампсии, у пятерых – позднее. Среди 5 пациенток с поздним началом преэклампсии у 4 концентрации ПФР была ниже пограничного уровня, равного 41,84 пг/мл, у одной пациентки концентрация была выше указанного значения. Принимая во внимание полученные результаты, можно предположить, что концентрация ПФР на сроке от 15 до 18 недель гестации ниже при преэклампсии с ранней и поздней манифестацией. Это противоречит данным, полученным в ряде других исследований, в ходе которых проводилось измерение уровня ПФР на сроке от 20 до 26 недель гестации. В этих исследованиях было высказано предположение о том, что уровень ПФР является прогностическим фактором только для преэклампсии с ранней манифестацией [26, 27, 28, 29] и не является таковым для поздней преэклампсии. Данное расхождение может быть связано с тем, что при беременностях, которые в последствии осложнятся преэклампсией с поздним началом, концентрация ПФР начинает нарастать на более поздних сроках. Этим можно объяснить тот факт, что

существующие на сроке от 15 до 18 недель достоверные различия между случаями с поздней преэклампсией и без нее, не выявляются на более поздних сроках беременности, чего нельзя сказать о случаях с ранней манифестацией преэклампсии. Несмотря на то, что результаты нашего исследования являются перспективными, на данный момент их нельзя рассматривать как репрезентативные для популяции беременных в связи с тем, что выборка была небольшой и нами была рассмотрена группа высокого риска. Для подтверждения полученных результатов для группы среднего и низкого риска необходимо проведение более широкомасштабного исследования.

Благодарности

Авторы благодарят Gisela Koestner и Sieglinde Arndt за отличную техническую помощь.

Литература

1. Sibai BM, Dekker G, Kupferminc M: Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365:785-799.
2. Redman CW, Sargent IL: Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005;308:1592-1594.
3. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Report. *Am J Obstet Gynecol* 2002;183:1-22.
4. Sibai BM: Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;102:181-192.
5. Brown MA, Hague WM, Higgins J, Lowe S, McLowan L, Oats J, Peek MJ, Rowan JA, Walters BN: The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: executive summary. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000;40:133-138.
6. Helewa ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin SW: Report of the Canadian Hypertension Society Consensus conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997;157:715-725.
7. Dietl J: The pathogenesis of pre-eclampsia: new aspects. *J Perinat Med* 2000;28:464-471.
8. Oudejans CBM, Tjoa ML, Westerman BA, Mulders MAM, Van Wijk IJ, Van Vugt JMG: Circulating trophoblast in maternal blood. *Prenat Diagn* 2003;23:111-116.
9. Fisher SJ: The placental problem: linking abnormal cytotrophoblast differentiation to the maternal symptoms of preeclampsia. *Reprod Biol Endocrinol* 2004;2:53-56.
10. Bdolah Y, Karumanchi SA, Sachs BP: Recent advances in understanding of preeclampsia. *Croat Med J* 2005;46:728-736.
11. Sane DC, Anton L, Brosnihan KB: Angiogenic growth factors and hypertension. *Angiogenesis* 2004;7:193-201.
12. Lam C, Lim KH, Karamunanchi SA: Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension* 2005;46:1077-1085.
13. Gellhaus A, Schmidt M, Dunk C, Lye STJ, Kimmig R, Winterhager E: Decreased expression of angiogenic regulators CYR61 (CCN1) and NOV (CCN3) in human placenta is associated with pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod*. 2006; 12: 389-399.
14. Schmidt M, Gellhaus A, Kasimir-Bauer S, Winterhager E, Kimmig R: Angiogenic factors during pregnancy: Indicators of preeclampsia. *Geburtsh Frauenheilk* 2007;67:228-235.

15. Stepan H, Faber R, Dornhöfer N, Huppertz B, Robitzki A, Walther Th: New insights into the biology of preeclampsia. *Biol Reprod* 2006;74:772-776.
16. Schmidt M, Dogan C, Birdir C, Callies R, Kuhn U, Gellhaus A, Janetzko A, Kimmig R, Kasimir-Bauer S: Altered angiogenesis in preeclampsia: evaluation of a new test system for measuring Placental Growth Factor. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45:1504-10.
17. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M: World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004;104:1367-91.
18. Duley L, Henderson-Smart DJ, Knight M, King JF: Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD004659.
19. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM: The classification and diagnosis of hypertensive disorder of pregnancy. Statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertension in Pregnancy*. 2001;20:20-30.
20. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA: Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFLT-1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111:649-58.
21. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP, Karumanchi SA: Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl. J Med* 2004;350:672-683.
22. Bersinger NA, Odegard RA: Second and third-trimester serum levels of placental proteins in preeclampsia and small-for-gestational age pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:37-45.
23. Krauss T, Pauer HU, Augustin HG: Prospective analysis of placenta growth factor (PLGF) concentrations in the plasma of women with normal pregnancy and pregnancies complicated by preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2004;23:101-111.
24. Polliotti BM, Fry AG, Saller DN, Mooney RA, Cox C, Miller RK: Second-trimester maternal serum placental growth factor and vascular endothelial growth factor for predicting severe, early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;101:1266-1274.
25. Taylor RN, Grimwood J, Taylor RS, McMaster MT, Fisher SJ, North RA: Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:177-182.

26. Ohkuchi A, Hirashima C, Matsubara S, Suzuki H, Takahashi K, Arai F, Watanabe T, Kario K, Suzuki M: Alterations in placental growth factor levels before and after the onset of preeclampsia are more pronounced in women with early onset severe preeclampsia. *Hypertens Res* 2007;30:151-159.
27. Crispi F, Llurba E, Domínguez C, Martín-Gallán P, Cabero L, Gratacós E: Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early- versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:301-309.
28. Simas TAM, Crawford SL, Solitro MJ, Frost SC, Meyer BA, Maynard SE: Angiogenic-factors for the prediction of preeclampsia in high-risk women. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:244.e1-244.e8.
29. Espinoza J, Romero R, Nien JK, Gomez R, Kusanovic JP, Goncalves LF, Medina L, Edwin S, Hassan S, Carstens M, Gonzalez R: Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:326.e1-13.
30. Stepan H, Unversucht A, Wessel N, Faber R: Predictive value of maternal angiogenic factors in second trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. *Hypertension* 2007;49:818-824.

Таблицы и рисунки

Таблица 1: Клинические данные пациенток

	Пациентки, беременность которых не осложнилась преэклампсией (n = 54)	Пациентки, у которых развилась преэклампсия (n = 7)
Возраст матери на момент взятия образца сыворотки (полных лет, среднее \pm SD)	35,4 \pm 5,2	32,7 \pm 8,1
Первородящие (%)	19	57,1
Курящие (%)	17,9	25
Систолическое АД (мм рт. ст, среднее \pm SD)	121 \pm 15	158 \pm 22
Диастолическое АД (мм рт. ст, среднее \pm SD)	70 \pm 12	101 \pm 16
Срок родоразрешения (недели, среднее (интервал))	40 (31-42)	37 (24-41)
Масса тела при рождении (г, среднее \pm SD)	3351 \pm 664	2060 \pm 1061

Таблица 2: Концентрация ПФР и характеристики метода при пограничном уровне, равном 41,84 пг/мл

Средняя концентрация ПФР при нормально протекающей беременности	80,58 ± 35,18 пг/мл
Средняя концентрация ПФР при беременности, осложненной преэклампсией	42,70 ± 23,21 пг/мл
Пограничный уровень	41,84 пг/мл
95% доверительный интервал для преэклампсии	21,23 - 64,18 пг/мл
Чувствительность (истинная положительная частота)	0,86
Специфичность (истинная отрицательная частота)	0,83
Ложно-положительная частота	0,17
Ложно-отрицательная частота	0,14
Положительная прогностическая сила	0,4
Отрицательная прогностическая сила	0,98

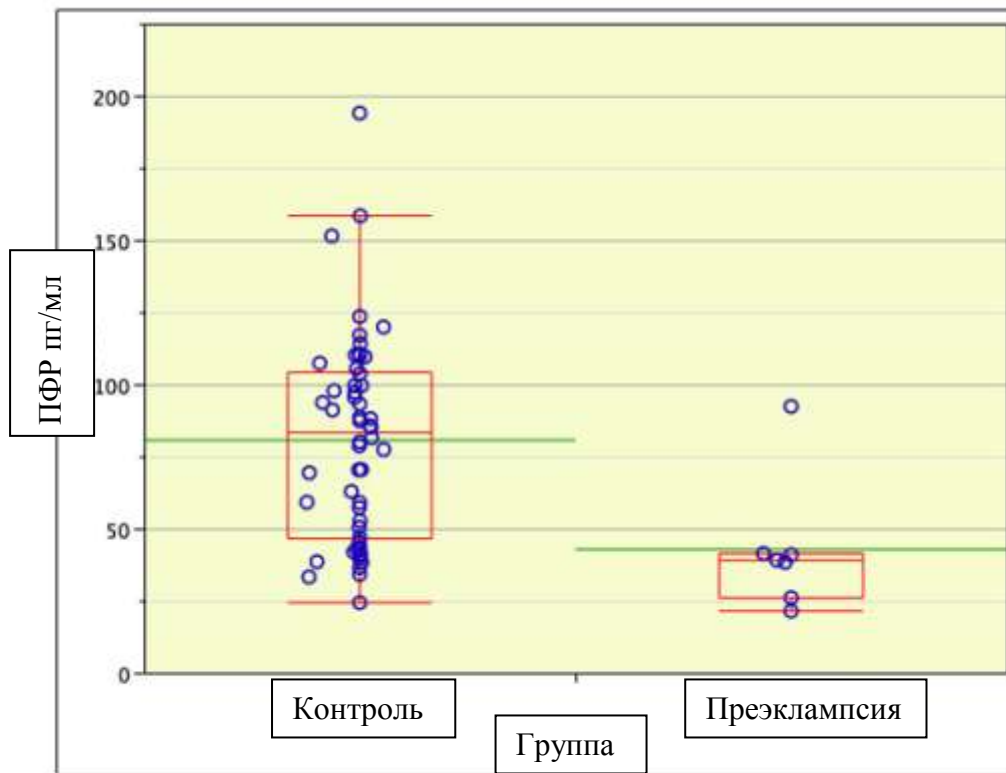


Рисунок 1:

Концентрация ПФР в сыворотке матери при нормально протекающей (n=54) и осложненной преэклампсией (n=7) беременности. Красные рамки квантилей представляют 25, 50 и 75 перцентиль. Красные планки представляют 10 и 90 перцентиль. Зеленые линии отражают среднее значение. Средние величины обладают высокими статистически достоверными различиями ($p < 0,005$).

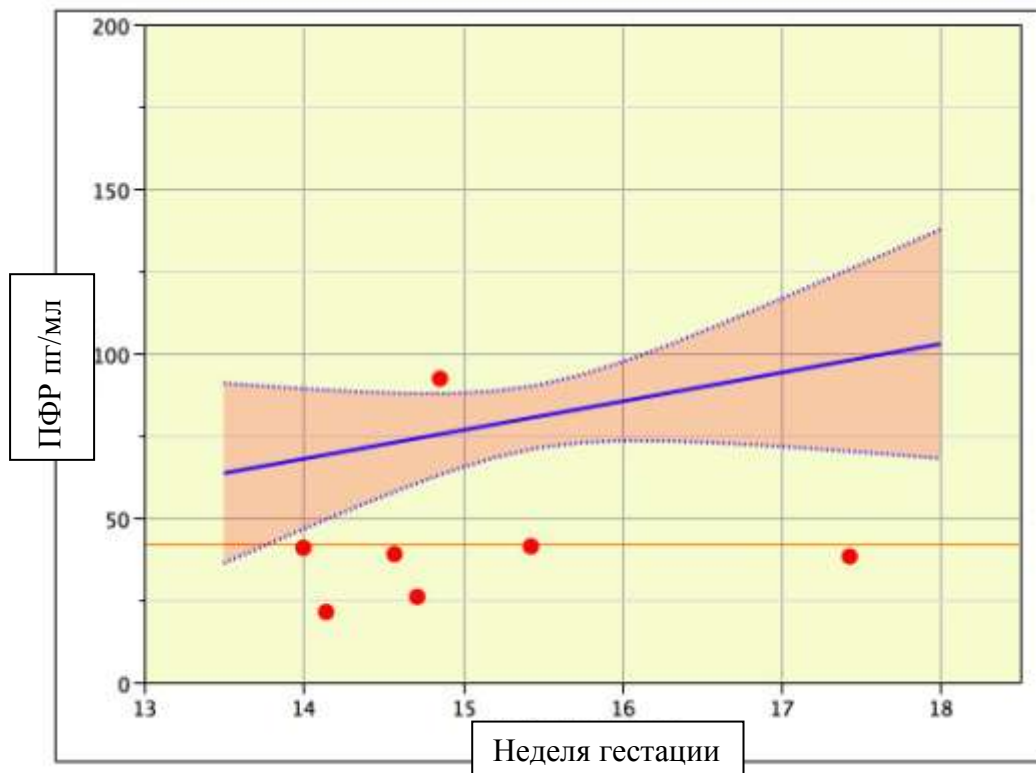


Рисунок 2:

Зависимость уровня ПФР у женщин с преэклампсией и нормально протекающей беременностью.

Красные точки представляют концентрацию ПФР у 7 женщин с преэклампсией. Синяя линия отражает концентрацию ПФР у 54 женщин с нормально протекающей беременностью (среднее и 95% доверительный интервал). Пограничный уровень, равный 41,84 пг/мл показан оранжевой линией.

Рисунок 3:

Кривая рабочей характеристики (КРХ) при пограничном уровне, равном 41,84

пг/мл

