

## РЕЗЮМЕ

### РОССИЙСКАЯ МОДЕЛЬ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕСТА НА ПРЕЭКЛАМПСИЮ sFlt-1/PIGF

**Авторы:** Ходжаева З.С.<sup>1</sup>, Холин А.М.<sup>1</sup>, Шувалова М.П.<sup>1</sup>, Иванец Т.Ю.<sup>1</sup>,  
Демура С.А.<sup>2,3</sup>, Галичкина И.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

<sup>2</sup> АО «Aston Health»

<sup>3</sup> ПМГМУ им. И.М. Сеченова

***Актуальность:** Преэклампсия (ПЭ) – мультисистемное патологическое состояние, возникающее во второй половине беременности (после 20-й недели), характеризующееся артериальной гипертензией в сочетании с протеинурией ( $\geq 0,3$  г/л в суточной моче), нередко, отеками, и проявлениями полиорганной/полисистемной дисфункции/недостаточности. ПЭ и эклампсия занимают 3 место в структуре материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Выделяют умеренную и тяжелую ПЭ в зависимости от клинического течения, а также раннюю (до 34 недель беременности) и позднюю (после 34 недель беременности) в зависимости от сроков ее манифестации. Ранняя ПЭ характеризуется более тяжелым течением, что ограничивает возможность вынашивания беременности и обуславливает высокую частоту преждевременных родов с краткосрочными и отдаленными последствиями для плода. Вопросы ранней диагностики ПЭ и возможность оказания своевременной эффективной помощи до клинической манифестации заболевания и предотвращения трансформации в тяжелую ПЭ являются весьма актуальными для акушеров-гинекологов.*

**Цель исследования:** Изучить российскую модель оценки эффективности теста на ПЭ *sFlt-1/PlGF* в сравнении со стандартной практикой во второй половине беременности.

**Материал и методы:** На основе данных зарубежных исследований о характере потока пациентов при ПЭ, данных национальной статистики по Российской Федерации, национальных клинических рекомендаций и протоколов по заданному алгоритму математических формул (*MS excel 2016*), смоделированы исходы с учетом применения теста *sFlt-1/PlGF* (*Elecsys®/Cobas ®, Рош Диагностика, Роткройц, Швейцария*) для диагностики ПЭ.

**Результаты:** Анализ приоритетных публикаций и математическое моделирование с введением поправочных коэффициентов к европейским моделям продемонстрировали преимущества применения инновационного теста *sFlt-1/PlGF* у пациенток группы риска с симптомным и бессимптомным течением беременности в диагностике ПЭ, снижении риска развития тяжелых форм заболевания, приводящих к задержке роста плода, преждевременным родам и перинатальной смертности.

**Заключение:** Данные математического моделирования по применению во второй половине беременности инновационного теста *sFlt-1/PlGF* подтверждают его эффективность в диагностике и прогнозе ПЭ.

**Ключевые слова:** преэклампсия, эклампсия, моделирование, статистические показатели видов преэклампсии, беременность, *sFlt-1/PlGF*, прогнозирование преэклампсии, диагностика преэклампсии

## ОБ АВТОРАХ / ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Ходжаева Зульфия Сагдуллаевна, д.м.н., профессор, руководитель, 1-е акушерское отделение патологии беременности ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: [zkhodjaeva@mail.ru](mailto:zkhodjaeva@mail.ru)

Холин Алексей Михайлович, научный сотрудник, 1-е акушерское отделение патологии беременности, заведующий отделом телемедицины Департамента регионального сотрудничества и интеграции, ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: [a\\_kholin@oparina4.ru](mailto:a_kholin@oparina4.ru)

Шувалова Марина Петровна, к.м.н., доцент, зам. директора – руководитель Департамента регионального сотрудничества и интеграции. ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: [m\\_shuvalova@oparina4.ru](mailto:m_shuvalova@oparina4.ru)

Иванец Татьяна Юрьевна, к.м.н., зав. клинико-диагностической лабораторией, ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: [t\\_ivanets@oparina4.ru](mailto:t_ivanets@oparina4.ru)

Демур Софья Александровна, к.м.н., доцент, E-mail: [s.demura@aston-health.com](mailto:s.demura@aston-health.com)

Галичкина Ирина Вячеславовна, магистр социально-экономических наук, E-mail: [i.galichkina@aston-health.com](mailto:i.galichkina@aston-health.com)

*Статья опубликована при финансовой поддержке компании ООО «Рош Диагностика Рус». Представители компании не принимали участие в планировании, проведении и обсуждении результатов настоящего исследования.*

*Техническая поддержка оказана компанией АО «Астон Консалтинг».*

## **СТАТЬЯ**

### **РОССИЙСКАЯ МОДЕЛЬ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕСТА НА ПРЕЭКЛАМПСИЮ sFlt-1/PIGF**

#### **ВВЕДЕНИЕ**

Гипертензивные осложнения беременности занимают 3-4 место в списке причин материнской смертности в течение последнего десятилетия и являются непосредственной ее причиной в 6,9-17,4% случаев [1]. В отдаленном прогнозе женщины, перенесшие ПЭ в период беременности, отличаются повышенной частотой развития ожирения, хронической артериальной гипертензии (ХАГ), сахарного диабета (СД), ишемической болезни сердца (ИБС), инсультов [2]. У этой когорты женщин нередко родоразрешение проводится досрочно. Тем не менее, частота нарушения физического и психосоматического развития преждевременно рожденных детей достаточно высока, и в последующем они страдают различными метаболическими, гормональными и сердечно-сосудистыми заболеваниями [3].

Преэклампсия (ПЭ) и эклампсия являются следствием гестационной гипертензии и хронической гипертензии, и, соответственно, относятся к группе сердечно-сосудистых заболеваний у беременных [4].

ПЭ ежегодно выявляется у 8,5 миллионов женщин и ответственна за 15% случаев преждевременных родов в мире [4]. ПЭ - специфичный для беременности синдром, развивающийся после 20-й недели беременности, и характеризующийся наличием артериальной гипертензии (АГ) (стойкое повышение давления систолического  $>140$  мм ртутного столба и диастолического  $>90$  мм рт. ст.) и протеинурией (больше 0.3 г/л в суточной моче) [5].

Несмотря на то, что определенные патофизиологические изменения (например, нарушение процессов плацентации) возникают на ранних сроках беременности, гипертензия и протеинурия, как правило, манифестируют уже во второй половине беременности и возникают в 3—8% всех случаев беременности.

В соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2016 года «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» на сегодняшний день не существует ни одного теста, с достаточными чувствительностью и специфичностью, который бы обеспечивал эффективную диагностику и выявление риска развития ПЭ [5].

Интенсивные исследования последнего времени позволили выявить новые маркеры, такие как плацентарный фактор роста и растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1 типа [6]. Чаще всего данные маркеры определяют у беременных группы риска (возраст старше 40 лет, ожирение, хронические заболевания почек и печени).

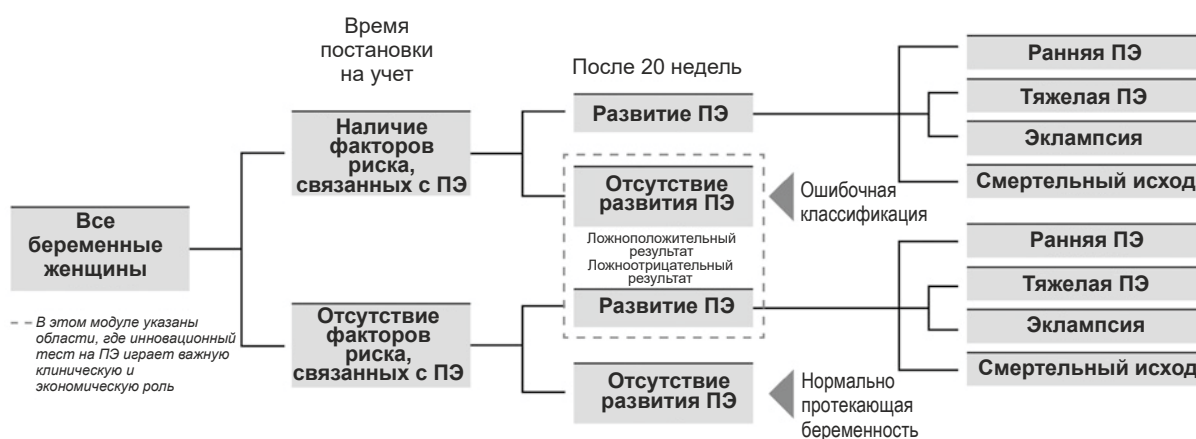
В исследовании, проведенном Hadker и соавт (2013), после 20 недель беременности было определено оптимальное пороговое значение для соотношения sFlt-1/PlGF - 85:1 с расчетной чувствительностью 82% и специфичностью 95% [7]. Компонентами теста являются два биомаркера sFlt-1 и PlGF, количественный анализ которых проводится на автоматизированной системе, доступной для использования в медицинских учреждениях и лабораториях. Соотношение sFlt-1/PlGF позволяет путем анализа сыворотки крови определить риск развития ПЭ у женщин на более ранних сроках беременности, задолго до манифестации клинических проявлений заболевания.

**Целью исследования** было изучение результатов математического моделирования по применению в Российской Федерации во второй половине беременности теста на ПЭ sFlt-1/PlGF в сравнении с рутинной практикой ведения беременности без теста.

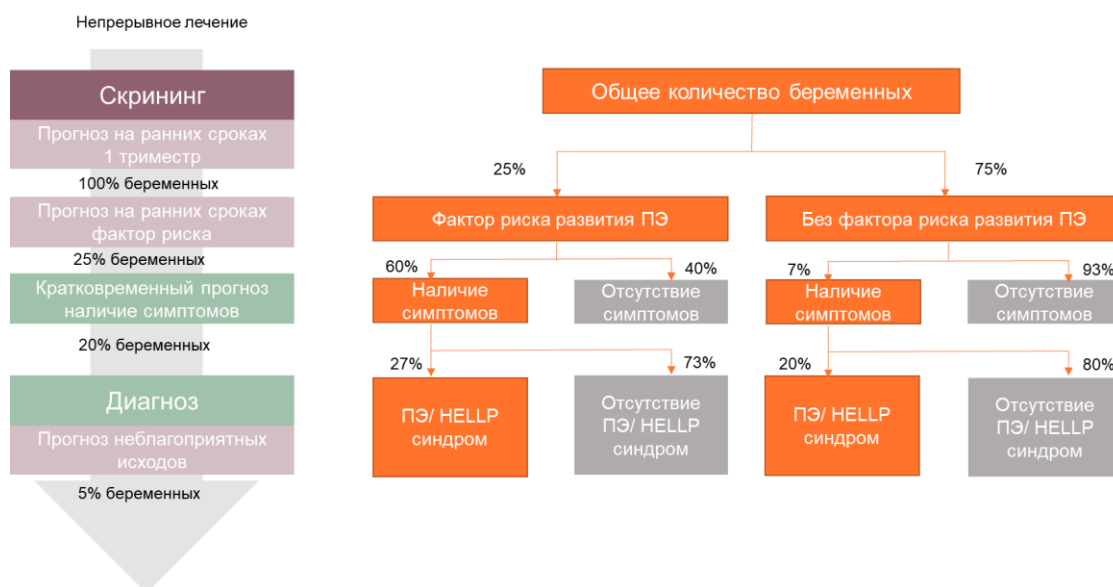
## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проводился анализ двух европейских моделей на предмет распределения в популяции пациенток в зависимости от развития ПЭ. Частота ложноположительных, ложноотрицательных, истинно положительных и истинно отрицательных исходов, а также количества пациенток с различными видами ПЭ в каждом сценарии определялась на основе данных модели немецкого исследования Hadker и соавт. (2013) [7] (рис.1), модели исследования HECON UBC (2011) [8] (рис.2), а также данных официальной статистики Российской Федерации [9, 10].

Информация о распределении пациенток по группам в зависимости от наличия или отсутствия у них риска развития ПЭ (25% и 75% соответственно), симптомного или бессимптомного течения заболевания (60% и 40% соответственно) основывалась на данных модели HECON, по мнению экспертов, наиболее точно соответствующих практике, используемой в Российской Федерации [8]. Сведения об итоговом распределении пациенток с ПЭ в зависимости от клинической формы заболевания были получены из данных официальной статистики [1, 10]. В построении адаптированной модели также использовались данные немецкого исследования, которое наиболее полно описывало исходы тестирования [7].



**Рисунок 1. Модель влияния факторов риска, связанных с ПЭ, на клинические исходы у беременных женщин после 20 недели беременности. Данные немецкого исследования [7]**



**Рисунок 2. Модель влияния факторов риска, связанных с ПЭ, на клинические исходы у беременных после 20-й недели беременности. Данные исследования UBC [8]**

Было предложено 2 клинических сценария оценки популяции беременных на предмет развития у них ПЭ во второй половине беременности. Первый сценарий (стандартная практика ведения беременности), предполагал регулярные визиты к врачам и применение в ходе обследования стандартных методов диагностики (измерение артериального давления, анализ мочи, биохимический анализ крови, эхография, доплерометрия и прочее) в ходе каждого антенатального визита [9]. Вторым сценарий (с инновационным тестом) предполагал добавление к стандартной клинической практике инновационного теста после 20-й неделе беременности.

Предполагалось, что вся популяция беременных Российской Федерации будет подвергнута скринингу на ПЭ во второй половине беременности в соответствии с первым или вторым сценарием. При этом 25% популяции беременных попадало в группу пациенток с наличием факторов риска развития ПЭ. Среди факторов риска ПЭ предполагался учет следующих: ПЭ в акушерском анамнезе; отсутствие беременности в анамнезе; хроническая артериальная гипертензия; многоплодная беременность; гестационный диабет [11]. Каждая группа была представлена подгруппами с наличием (60%) и отсутствием (40%) симптомов ПЭ. Кроме того, пациентки в модели

распределялись в зависимости от клинических исходов, таких как умеренная ПЭ, тяжелая ПЭ, эклампсия и ПЭ на фоне ХАГ.

Анализ статистических данных РФ выявил некоторые несоответствия в распределении беременных с ПЭ в сравнении с данными зарубежных моделей [1, 7, 10]. В связи с этим для российской модели был введен поправочный коэффициент.

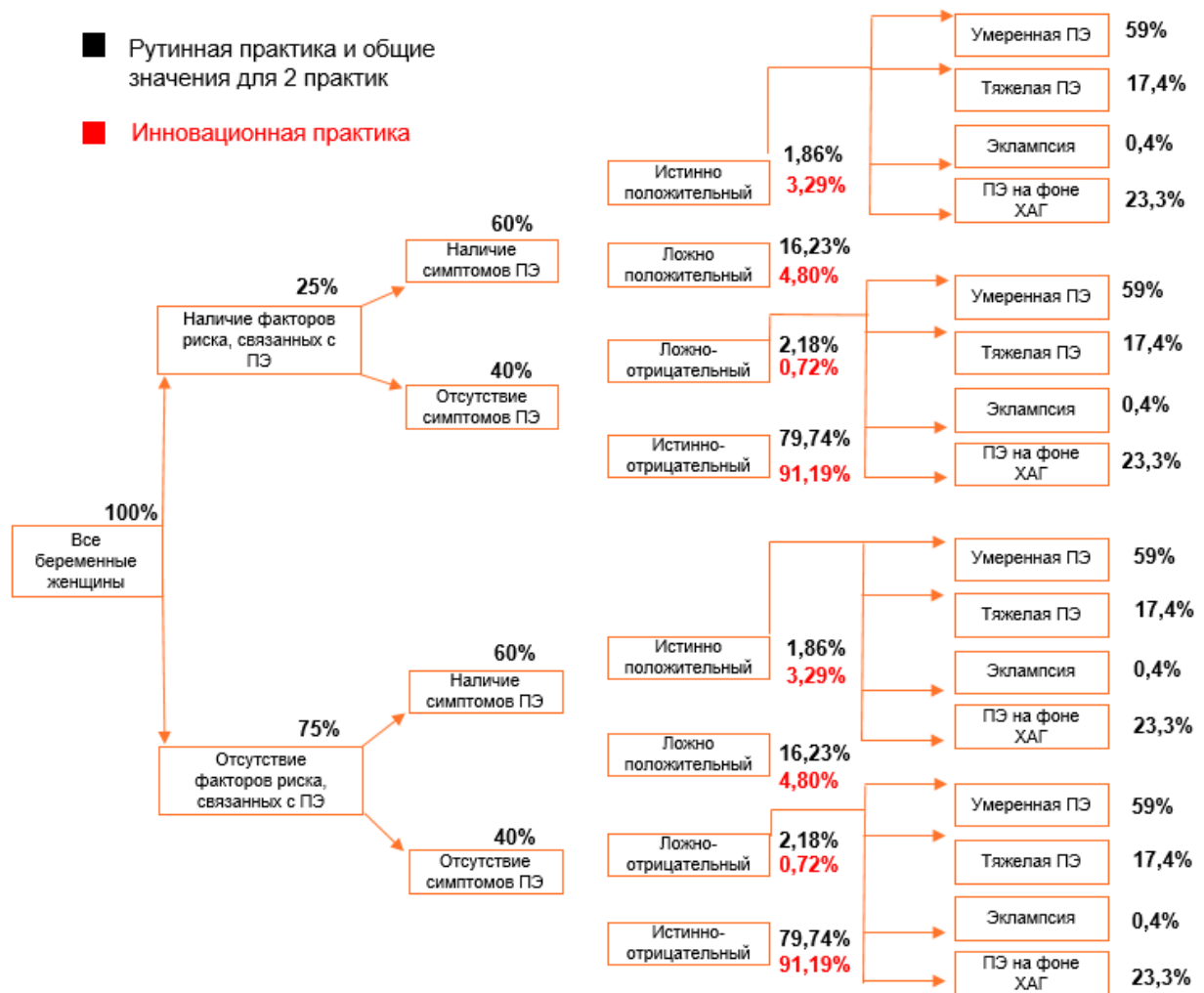
## **РЕЗУЛЬТАТЫ**

В ходе исследования создана модель влияния факторов риска, связанных с ПЭ, на клинические исходы у беременных после 20-й недели беременности для двух сценариев: стандартной клинической практики и практики с применением инновационного теста.

Модель выявила различия между двумя сценариями по распределению пациенток в зависимости от клинических исходов ПЭ. Так в сценарии «Стандартная практика ведения беременности» доля истинно положительных и истинно отрицательных случаев была значимо ниже, чем в сценарии с инновационным тестом. Частота ложноотрицательных и ложноположительных случаев была выше в стандартном сценарии по сравнению со сценарием «Инновационный тест». Процентное распределение беременных для обоих сценариев представлено на рис. 3

Конечное распределение по формам ПЭ рассчитано на основе процентного распределения по городу Москва, базирующегося на статистических данных. По мнению экспертов данное распределение по формам ПЭ более точно отражает выявляемость заболевания в рутинной практике.





**Рисунок 3. Распределение популяции пациенток в модели: рутинная практика в сравнении с инновационным тестом на ПЭ (город Москва)**

Для приближения расчетных значений модели к данным реальной российской статистики был использован региональный поправочный коэффициент. Расчет поправочного коэффициента рассмотрим на примере города Москва. (табл.1). На 2017 год в городе Москва было зарегистрировано 147150 беременных женщин.

**Таблица 1. Расчет регионального поправочного коэффициента на всю совокупность беременных пациенток на примере г. Москва**

Расчет на всю совокупность беременных	Модель, чел	Российская статистика, чел	Поправочный коэффициент
Количество беременных с умеренной ПЭ	3506	5327	1,52
Количество беременных с тяжелой ПЭ	1034	1265	1,22
Количество беременных с эклампсией	24	15	0,62
Количество беременных с ПЭ на фоне ХАГ	1384	906	0,65

Поправочный коэффициент изначально рассчитывается на всю совокупность беременных (100%) и затем используется в расчетах на 25% беременных, которые входят в группу фактора риска.

Расчет поправочного коэффициента производится для каждого региона и каждой формы заболевания: умеренная ПЭ, тяжелая ПЭ, эклампсия и ПЭ на фоне ХАГ.

Поправочный коэффициент рассчитывается как отношение данных реальной статистики РФ к данным, полученным в результате моделирования.

Например, поправочный коэффициент для категории пациенток с умеренной ПЭ рассчитывался как  $\frac{5327}{3506}=1,52$ .

Далее этот же поправочный коэффициент применялся в расчетах на выборку 25% от общего количества беременных, то есть только для тех пациенток, у которых есть фактор риска развития ПЭ (табл.2):

**Таблица 2. Расчет регионального поправочного коэффициента для пациенток с фактором риска ПЭ (25% от общей совокупности беременных) на примере г. Москва**

Расчетный параметр	Модель, чел	Поправочный коэффициент	Модель с поправочным коэффициентом, чел
Количество беременных с умеренной ПЭ	876	1,52	1332
Количество беременных с тяжелой ПЭ	258	1,22	316
Количество беременных с эклампсией	6	0,62	4
Количество беременных с ПЭ на фоне ХАГ	346	0,65	227

Например, расчет количества пациенток с умеренной ПЭ в группе риска возникновения заболевания с учетом поправочного коэффициента был проведен следующим образом  $876 \times 1,52 = 1332$ .

Модель показала, что применение в клинической практике инновационного теста sFlt-1/PIGF позволяет улучшить диагностику ПЭ за счет увеличения на 24% частоты истинно положительных результатов (с 1,9% до 2,3%), снижения в 3 раза частоты ложноположительных результатов теста (с 16,2% до 4,8%), снижения в 3 раза частоты ложноотрицательных результатов теста (с 2,2% до 0,7%) и увеличения на 14% частоты истинно отрицательных результатов теста (с 79,74% до 91,2%).

Анализ данных российской статистически показал, что в адаптированной модели с учетом введения поправочного коэффициента процентное распределение случаев ПЭ в зависимости от степени тяжести состояния выглядит следующим образом: умеренная ПЭ – 59%; тяжелая ПЭ – 17,4%; эклампсия - 0,4%; ПЭ на фоне ХАГ – 23,3%.

## **ОБСУЖДЕНИЕ**

Работа посвящена оценке преимуществ применения инновационного теста на ПЭ sFlt-1/PIGF во второй половине беременности в ходе моделирования на российской популяции. Определение sFlt-1/PIGF предоставляет новую информацию, которая может иметь ценность в

прогнозировании развития ПЭ в ближайшие с момента взятия теста сроки. Анализ приоритетных публикаций и математическое моделирование с введением поправочных коэффициентов к европейским моделям продемонстрировали преимущества применения инновационного теста sFlt-1/PlGF у пациенток группы риска с симптомным и бессимптомным течением беременности в диагностике ПЭ, снижении риска развития тяжелых форм заболевания, приводящих к задержке роста плода, преждевременным родам и перинатальной смертности.

В проведенном исследовании были отобраны и проанализированы передовые модели, которые наиболее точно отражали практику распределения пациенток с ПЭ. Европейская модель распределения пациенток с ПЭ впервые была адаптирована для РФ. При этом был введен поправочный коэффициент, при помощи которого данные, полученные из европейских моделей были приближены к условиям российской действительности.

Данное исследование обладает рядом ограничений. Во-первых, модель предполагает, что чувствительность и специфичность нового теста на ПЭ будут такими же, как были в клинических испытаниях [7]. Хотя данные работы являются в этом смысле отправной точкой, реальная практика может несколько отличаться от опубликованных работ. Кроме того, модель использует ряд допущений в отношении чувствительности и специфичности стандартной практики тестирования на ПЭ. Если существующий тест показывает лучшую эффективность, то ее экономическая составляющая должна быть определена в ходе последующего исследования. В-третьих, информация о частоте визитов в ходе беременности была взята из российских клинических рекомендаций по ведению беременности и экспертных оценок для группы риска развития ПЭ, последняя информация не была опубликована. Хотя первичные данные, полученные от клиницистов и организаторов здравоохранения, имеющих опыт ведения пациентов с ПЭ, обеспечивают клинически и экономически релевантную информацию для построения модели, использование этих данных не было строго валидировано. Наконец,

при построении модели в этом исследовании акцент делался на здоровье матери во время беременности. Наша модель не учитывала проблемы со здоровьем, которые могут быть вызваны ПЭ, в последующей жизни как для женщины, так и для ребенка [12]. Прямая и опосредованная стоимость таких осложнений представляется высокой [13]. Принимая во внимание, что клиническое и экономическое влияния ПЭ определяются также и плодом, приводя к экономическим последствиям, обусловленным ведением неонатального периода, экономия средств, обеспечиваемая применением инновационного теста, представляется недооцененной. Однако эти преимущества от инновационного теста на ПЭ не были учтены в нашей модели. Безусловно, если бы эти факторы были включены в модель, то сметная экономия средств для российского бюджета здравоохранения оказалась более существенной.

Анализ приоритетных зарубежных публикаций и построение модели продемонстрировали преимущества применения инновационного теста для прогнозирования ПЭ во 2 половине беременности. Это может позволить оптимизировать врачебную тактику, и в первую очередь может предотвратить наступление жизнеугрожающих осложнений беременности. Совершенствование диагностических подходов по ведению ПЭ играет важную роль в рационализации расходования выделяемых средств за счет улучшения диагностики, наблюдения и ведения пациентов.

Построение российской модели по оценке эффективности применения инновационного теста sFlt-1/PlGF позволило выявить потенциал улучшения диагностики ПЭ. Результаты исследования рекомендуется учесть при разработке клинических протоколов и рекомендаций по ведению беременности у женщин группы риска по развитию ПЭ.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ**

Определение материнских сывороточных концентраций sFlt-1 и PlGF и соотношения sFlt-1/PlGF позволяет дифференцировать беременных на

пациенток с ПЭ/эклампсией и пациенток с неосложненным течением беременности. В отличие от существующей стандартной практики наблюдения использование данного инновационного теста обладает потенциалом снижения частоты ложноположительных и ложноотрицательных (субклиническое течение заболевания) результатов по выявлению ПЭ. Внедрение инновационного теста sFlt-1/PlGF в клиническую практику оптимизирует идентификацию ПЭ.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Запорожец, Э.Е., et al., *Основные показатели деятельности службы охраны здоровья матери и ребенка в Российской Федерации. Статистическая форма 32 за 2012 год*. 2013, Российское общество акушеров-гинекологов: Москва.
2. Andersgaard, A.B., et al., *Recurrence and long-term maternal health risks of hypertensive disorders of pregnancy: a population-based study*. Am J Obstet Gynecol, 2012. **206**(2): p. 143.e1-8.
3. Young, B., M.R. Hacker, and S. Rana, *Physicians' knowledge of future vascular disease in women with preeclampsia*. Hypertens Pregnancy, 2012. **31**(1): p. 50-8.
4. WHO, *WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia*. World health Organization. 2011, Geneva: World health Organization.
5. РОАГ and АААР, *Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения)*. 2016, Минздрав России: Москва. p. 72.
6. Zeisler, H., et al., *Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia*. N Engl J Med, 2016. **374**(1): p. 13-22.
7. Hacker, N., et al., *Are there financial savings associated with supplementing current diagnostic practice for preeclampsia with a novel test? Learnings from a modeling analysis from a German payer perspective*. Hypertens Pregnancy, 2013. **32**(2): p. 105-19.
8. UBC, *Health economic strategy. Market research carried out by United Biosource LLC*. 2011.
9. МЗРФ, *Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»*". 2012.
10. ЕМИСС. *Государственная статистика. Число принятых родов с 22 недель беременности*. 2018; Available from: <https://fedstat.ru/indicator/41684>.
11. DGGG, *Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen AWMF-Leitlinien-Register Nr. 015/018*. 2013, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe.
12. Cain, M.A., et al., *Pregnancy as a window to future health: maternal placental syndromes and short-term cardiovascular outcomes*. Am J Obstet Gynecol, 2016. **215**(4): p. 484.e1-484.e14.
13. Chaiworapongsa, T., et al., *Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology*. Nat Rev Nephrol, 2014. **10**(8): p. 466-80.