

РЕЗЮМЕ

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

Авторы: Ходжаева З.С.¹, Холин А.М.¹, Шувалова М.П.¹, Иванец Т.Ю.¹,
Демура С.А.^{2,3}, Галичкина И.В.²

¹ ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

² АО «Aston Health»

³ 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

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

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

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

Демур Софья Александровна, к.м.н., доцент, E-mail: s.demura@aston-health.com

Галичкина Ирина Вячеславовна, магистр социально-экономических наук, E-mail: 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/PlGF

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 Nadker 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].

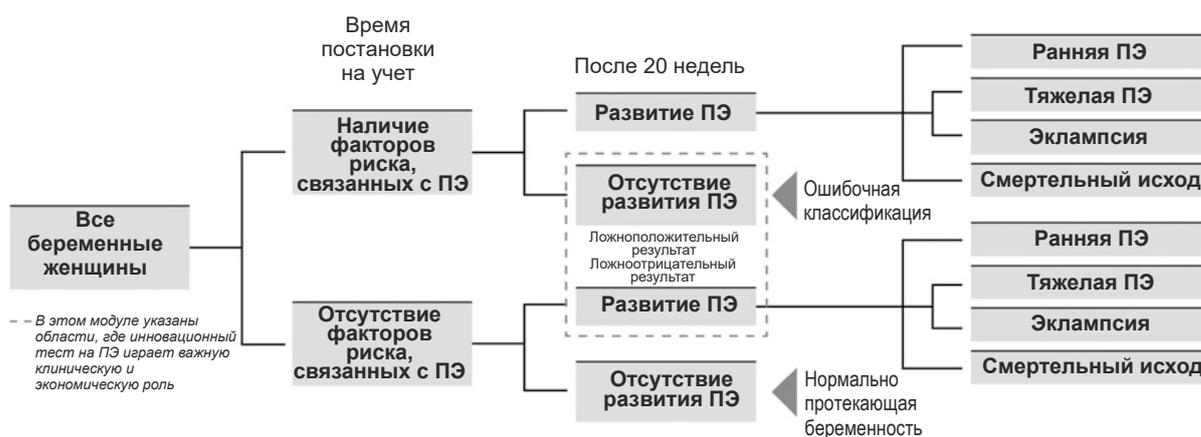


Рисунок 1. Модель влияния факторов риска, связанных с ПЭ, на клинические исходы у беременных женщин после 20 недели беременности. Данные немецкого исследования [7]

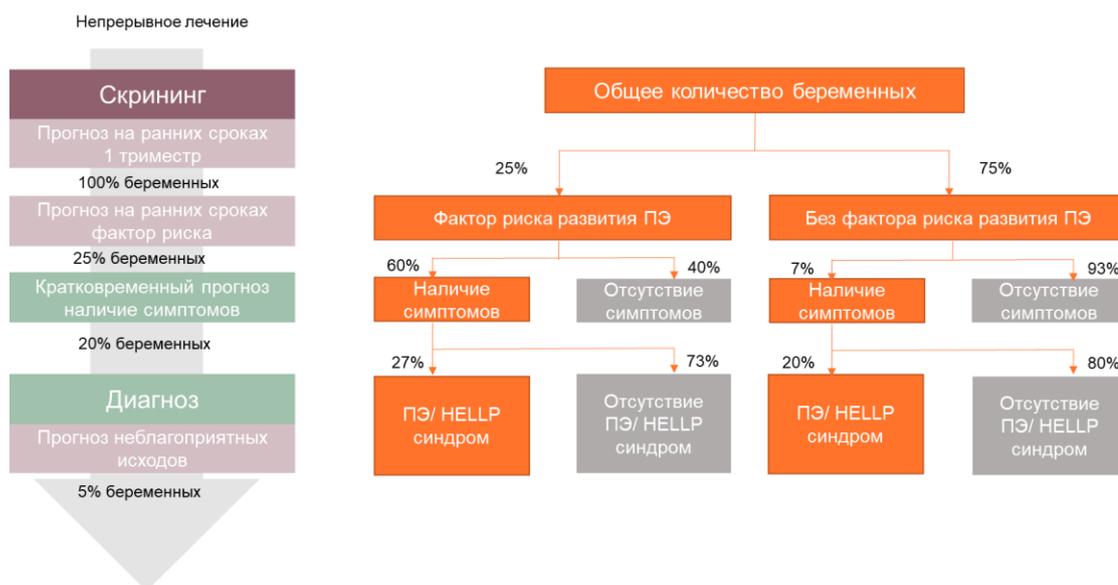


Рисунок 2. Модель влияния факторов риска, связанных с ПЭ, на клинические исходы у беременных после 20-й недели беременности. Данные исследования UBC [8]

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 сценарием (с инновационным тестом) предполагал добавление к стандартной клинической практике инновационного теста после 20-й недели 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.

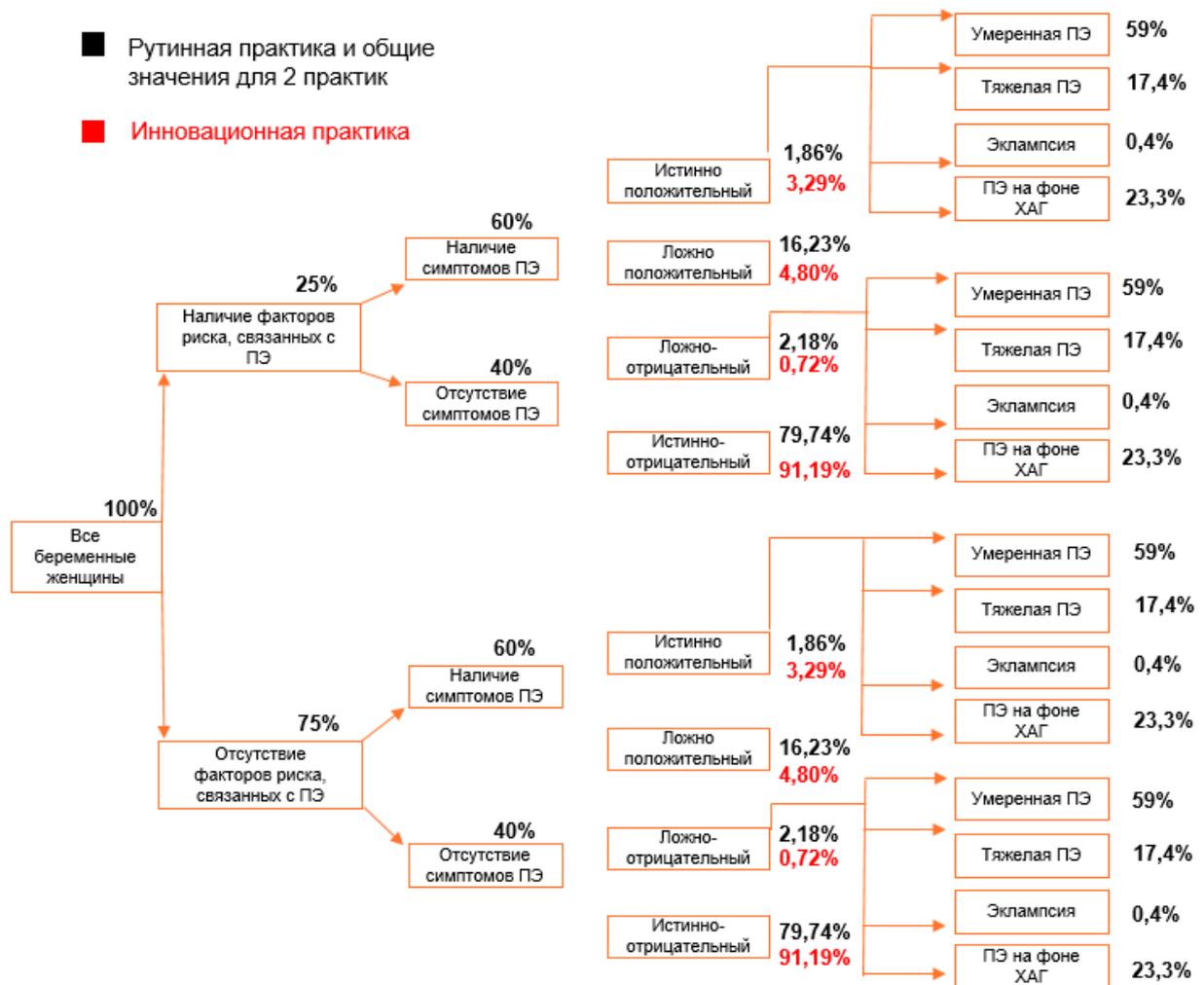


Рисунок 3. Распределение популяции пациенток в модели: рутинная практика в сравнении с инновационным тестом на ПЭ (город Москва)

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/PlGF 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/PlGF во второй половине беременности в ходе моделирования на российской популяции. Определение sFlt-1/PlGF 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.