

lek. Aleksandra Saletra-Bielińska

Biomarkery w predykcji powikłań perinatalnych w ciąży bliźniaczej

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: dr hab. n. med. Katarzyna Kosińska-Kaczyńska, prof. CMKP

I Klinika Położnictwa i Ginekologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2021 r.

Streszczenie w języku polskim

Ciąże wielopłodowe niosą ze sobą wysokie ryzyko występowania poważnych powikłań ciąży. Najczęstszym z nich jest poród przedwczesny. Według danych z piśmiennictwa odsetek porodów przedwczesnych w ciążach bliźniaczych sięga około 60%. W związku z tym jednym z najważniejszych celów perinatologii jest obniżenie odsetka porodów przedwczesnych oraz opracowanie skutecznych metod jego predykcji w populacji ciąż wielopłodowych.

Celem dysertacji była ocena trzech biomarkerów: ciążowego białka osoczowego A, elafiny i wydzielniczego inhibitora proteiny leukocytarnej w predykcji powikłań perinatalnych w ciąży bliźniaczej.

Hipotezy badawcze:

- ryzyko powikłań ciąży bliźniaczej jest zależne od stężenia ciążowego białka osoczowego A w pierwszym trymestrze ciąży;
- niskie (poniżej 10. percentyla dla danego wieku ciążowego), jak i wysokie stężenie ciążowego białka osoczowego A (powyżej 90. percentyla dla danego wieku ciążowego) jest czynnikiem predykcyjnym powikłań ciąży, takich jak poród przedwczesny, przedwczesne odpięcie płynu owodniowego, niewydolność szyjki macicy, cukrzyca ciążowa, nadciśnienie ciążowe, stan przedzrutowy, zgon wewnątrzmaciczny płodu, niska masa urodzeniowa noworodka czy dysproporcja wzrastania płodów w ciąży bliźniaczej;
- obecność elafiny lub SLPI w wydzielinie szyjkowo-pochwowej bezobjawowych kobiet pomiędzy 20. a 24. tygodniem ciąży bliźniaczej jest czynnikiem predykcyjnym porodu przedwczesnego przed 37. lub przed 34. tygodniem ciąży.

Dysertację stanowią dwie prace oryginalne. W pracy zatytułowanej „**Cervical expression of elafin and secretory leukocyte peptidase inhibitor does not predict preterm delivery in twin pregnancy – results from a pilot study**” przedstawiono skuteczność oceny obecności elafiny i wydzielniczego inhibitora proteiny leukocytarnej w wydzielinie szyjkowo-pochwowej w predykcji porodu przedwczesnego w ciąży bliźniaczej. W próbkach wydzieliny, pobranych pomiędzy 20. a 24. tygodniem ciąży u bezobjawowych pacjentek w ciążach bliźniaczych, oznaczono mRNA elafiny i wydzielniczego inhibitora proteiny leukocytarnej. Ekspresja elafiny i wydzielniczego inhibitora proteiny leukocytarnej nie korelowała z czasem trwania ciąży, występowaniem porodu przedwczesnego przed 37. lub 34. tygodniem, występowaniem samoistnego porodu przedwczesnego, ani długością kanału szyjki macicy, ocenioną w badaniu ultrasonograficznym. Oba biomarkery charakteryzowały się niską czułością (54,6 vs. 60,6%), swoistością (50%), niskim ilorazem wiarygodności wyniku dodatniego (1,09 vs. 1,21) i wysokim ilorazem wiarygodności wyniku ujemnego (0,91 vs. 0,79).

W pracy zatytułowanej „**Both low and high PAPP-A concentrations in the first trimester of pregnancy are associated with increased risk of delivery before 32 weeks in twin gestation**” przeprowadzono retrospektywną analizę danych 304 kobiet w ciążach bliźniaczych, u których oznaczono stężenie ciążowego białka osoczowego A w osoczu pomiędzy 11+0 a 13+6 tygodniem ciąży. Zaobserwowano, zarówno stężenie ciążowego białka

osoczowego A poniżej 10. percentyla, jak i powyżej 90. percentyla dla danego wieku ciążowego wiązało się z podwyższonym ryzykiem ukończenia ciąży przed 34. tygodniem (RR 2,25; 95% CI 1,1–4,6; RR 3,46; 95% CI 1,6–7,5) i przed 32. tygodniem ciąży (RR 2,72; 95% CI 1,3–5,5; RR 2,48; 95% CI 1,1–5,3). U pacjentek z niskim stężeniem ciążowego białka osoczowego A istotnie częściej występowała samoistna czynność skurczowa macicy, skutkująca porodem (RR 2,05; 95% CI 1–4,2) oraz cukrzyca ciążowa (RR 3,5; 95% CI 1,7–6,9), natomiast wysokie stężenie ciążowego białka osoczowego A współwystępowało z niemal dziewięciokrotnie wyższym ryzykiem obumarcia wewnątrzmacicznego płodu (RR 8,9; 95% CI 3,1–11,5). Przeprowadzono analizę uogólnionego modelowania addytywnego, wizualizując go w postaci funkcji sklepanych. W przypadku porodu przed 34. i przed 32. tygodniem ciąży zaobserwowano podwójną zmienną U-kształtną relację – zarówno liniową, jak i nieliniową, pomiędzy ryzykiem porodu i stężeniem ciążowego białka osoczowego A.

Wnioski:

1. Ekspresja elafiny i wydzielniczego inhibitora proteiny leukocytarnej nie koreluje z ryzykiem porodu przedwczesnego w ciąży bliźniaczej.
2. Elafina i wydzielniczy inhibitor proteiny leukocytarnej nie są skutecznymi czynnikami predykcyjnymi porodu przedwczesnego w ciąży bliźniaczej.
3. Ryzyko powikłań ciąży bliźniaczej jest zależne od stężenia białka PAPP-A w osoczu kobiet w ciąży bliźniaczej pomiędzy 11 a 13+6 tygodniem ciąży.
4. Zależność pomiędzy stężeniem białka PAPP-A a powikłaniami ciąży wykazuje inne niż liniowe relacje.
5. Istotne jest poszukiwanie skutecznego czynnika predykcyjnego powikłań ciąży bliźniaczej, biorąc pod uwagę możliwe liniowe i nieliniowe zależności pomiędzy biomarkerem a analizowanymi powikłaniami.
6. Oznaczenie stężenia białka PAPP-A jest stosowane w rutynowej diagnostyce aneuploidii w pierwszym trymestrze ciąży, wydaje się więc, że mógłby to być efektywny biomarker predykcyjny porodu przedwczesnego oraz wewnątrzmacicznego obumarcia płodu stosowany w praktyce klinicznej.