

Lek. Urszula Nowacka

Opracowanie modelu predykcyjnego powikłań perinatologicznych stosowanego w
II trymestrze ciąży

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

Promotor: prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś
I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii WUM



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego
Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2021

KIEROWNIK
I Katedry i Kliniki Położnictwa i Ginekologii
Prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś

STRESZCZENIE

Wprowadzenie: Płody dotknięte zahamowaniem wzrastania (Fetal Growth Restriction – FGR) oraz płody za małe w stosunku do wieku ciążowego (SGA – small for gestational age) znajdują się w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań perinatalnych. W tej sytuacji istotne jest stwierdzenie zagrożenia i podjęcie odpowiednich działań przed wystąpieniem nieodwracalnych zmian. Mechanizmy predykcyjne oraz zwiększony nadzór nad ciążą o wysokim ryzyku wystąpienia SGA/FGR są uznanymi metodami zapobiegania najbardziej poważnym konsekwencjom nieoptymalnych warunków rozwoju wewnątrzmacicznego. Znacząca część zgonów *in utero* dotyczy płodów niewykorzystujących swojego wzrostowego potencjału genetycznego i zachodzi przed osiągnięciem całkowitej dojrzałości do życia poza organizmem matki. Pomimo ustalonych definicji SGA i FGR oraz arbitralnych punktów odcięcia dotyczących wczesnej (<32 tyg. ciąży) i późnej (\geq 32 tyg. ciąży) formy, jednostki te powinny być traktowane raczej jako spektrum chorobowe, na których wystąpienie wpływa szereg czynników.

Cel pracy: Celem cyklu prac było opracowanie skutecznych mechanizmów predykcji wystąpienia SGA i FGR oraz zaproponowanie schematu przesiewowego w populacji pacjentek podlegających standardowemu badaniu ultrasonograficznemu w II trymestrze ciąży (19-24 tyg. ciąży), równolegle z jego walidacją.

Metodyka: Dane do badania zostały pozyskane w drodze prospektywnego mechanizmu przesiewowego dotyczącego powikłań perinatalnych u 124 443 kobiet uczęszczających na badanie ultrasonograficzne II trymestru ciąży w szpitalach King's College w Londynie oraz Medway Maritime w Gillingham, Kent, UK. Informacje dotyczące tej grupy posłużyły do stworzenia nowego modelu predykcyjnego wystąpienia SGA/FGR, gdzie wiek ciążowy (GA – gestational age) oraz urodzeniowa masa ciała (BW – birth weight) traktowane są jako ciągle wartości, bez dichotomizacji wyników. Model ten wykorzystuje twierdzenie Bayesa, co stanowi innowację w stosunku do regresji logistycznej, ze względu na możliwość dodania dowolnej liczby parametrów bez konieczności zmiany modelu podstawowego. Następnie wyodrębniono grupę 40 241 pacjentek, u których zmierzono wartości łożyskowego czynnika wzrostu (PIGF – Placental growth factor), rozpuszczalnej fms-podobnej kinazy tyrozynowej-1 (sFlt-1 – soluble fms-like tyrosine kinase-1) oraz wartości współczynników pulsacji w tętnicach macicznych (UtA-PI- uterine artery pulsatility index) i oceniono wartości dodane do predykcji opartej jedynie na wywiadzie chorobowym matki oraz szacowanej masie ciała płodu (EFW – estimated fetal weight) między 19-24 tyg. ciąży.

Wyniki: Predykcja SGA/FGR była tym lepsza, im mniejszy był wiek ciążowy w momencie porodu oraz masa urodzeniowa noworodka, poprawiała się także przy współistniejącym stanie przedrzucawkowym (PE - preeclampsia). Kombinacja czynników z wywiadu chorobowego, EFW, UtA-PI oraz PIGF znacząco ulepszyła mechanizm predykcji wynikający jedynie z wywiadu chorobowego i EFW dla wszystkich punktów odcięcia, szczególnie dla płodów <3 percentyla urodzonych poniżej 30 tygodnia ciąży (91,5% vs. 67,8%, $p=0,0002$ dla wszystkich płodów; 72,0% vs. 100% dla współwystępującej PE, $p=0,034$). Wyodrębnienie grupy wysokiego ryzyka wystąpienia SGA/FGR pozwoliło na wykonanie oznaczenia PIGF tylko u 50% populacji i

*Anna
Marek
LMP*

wykrycie 90% FGR <30 tygodnia przy jedynie 10% fałszywie dodatnich rozpoznań (FPR – false positive rate). Dodanie sFlt-1 nie poprawiło predykcji SGA/FGR ze względu na niewielkie odchylenie wartości pomiędzy 19 a 24 tygodniem w ciąży o wysokim ryzyku wystąpienia tego powikłania. Użycie stosunku sFlt-1/PIGF pogarszało użyteczność mechanizmu predykcyjnego SGA/FGR w porównaniu z użyciem jedynie PIGF.

Wnioski: 1. Przedstawiony mechanizm predykcyjny pozwala na wyłonienie 91.5% z FGR i 100% z FGR i współistniejącą PE przed 30 tygodniem ciąży; 2. PIGF jest głównym biochemicznym markerem predykcyjnym SGA/FGR w II trymestrze ciąży, 3. Dodanie sFlt-1 nie poprawia skuteczności algorytmu; 4. Dodatkowo sFlt-1/PIGF w II trymestrze pogarsza skuteczność algorytmu w porównaniu do samego PIGF; 5. Oznaczenie PIGF jest konieczne jedynie u 50% populacji podlegającej przesiewowi bez wpływu na jego skuteczność; 6. Poprzez uniknięcie konieczności oznaczenia sFlt-1 można znacząco obniżyć koszty mechanizmu przesiewowego i wprowadzić go na szeroką skalę.

KIEROWNIK
I Katedry i Kliniki Położnictwa i Ginekologii
Prof. dr hab. n. med. Wiesław Witelgós

Monika
Pawelczyk
Luty