

Nové možnosti predikce předčasného porodu

Michal Koucký, Hana Vráblíková
Gynekologicko-porodnická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Korespondenční adresa: MUDr. Michal Koucký, PhD., Gynekologicko-porodnická klinika VFN a 1. LF UK, Apolinářská 18, 121 11 Praha 2, Czech Republic, tel.: +420 603 219 916, e-mail: michalkoucky@seznam.cz

Publikováno: 17. 4. 2014 Přijato: 2. 3. 2014 Akceptováno: 8. 4. 2014
Actual Gyn 2014, 6, 40-44 ISSN 1803-9588 © 2014, Aprofema s.r.o.
Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com



Citujte tento článek jako: Koucký M, Vráblíková H. Nové možnosti predikce předčasného porodu. Actual Gyn. 2014;6:40-44

NEW POSSIBILITIES FOR PREDICTION OF PRETERM BIRTH

Review article

Abstract

Ultrasound measurement of the uterine cervix represents a well-established method in the prediction of preterm labour. However, the sensitivity and positive predictive value of ultrasound cervicometry still remain rather unsatisfactory. Hence, the effort to provide more specific predictions of premature labour using other applicable methods in combination with ultrasound cervicometry.

One group of studies have focused on determining various parameters from cervicovaginal secretion - the most important one being fetal fibronectin (fFN). A positive fFN test in the birth canal shows a relatively low positive predictive value in terms of premature birth; however, it does provide the advantage of a high negative predictive value, which is about 95%. Data from latest studies show the usefulness of fFN in combination with cervicometry. Recent discoveries suggest that T regulatory lymphocytes (CD4+CD25+CD127 - Tregs) may play an important role in the pathophysiology of preterm labour.

The purpose of our study was to assess the relationship between maternal circulating Tregs and the sonographically measured uterine cervix and the risk of preterm labour. We can show for the first time that the combined assessment of Treg cell count and cervical length provides a much better prediction of preterm delivery than either parameter used on its own. Further research is required to determine the correlation between reduced Treg count values and the timing of preterm labour.

Key words: preterm labor, ultrasound cervical length, cervical incompetence, fetal fibronectin, T regulatory lymphocytes

Přehledový článek

Abstrakt

Ultrazvukové měření děložního hrdla představuje dobře zavedenou metodu predikce předčasného porodu. Nicméně senzitivita a pozitivní predikční hodnota ultrazvukové cervikometrie zůstává stále relativně neuspokojivá. Proto je snaha upřesnit predikci předčasného porodu využitím dalších metod v kombinaci s ultrazvukovou cervikometrií. Jedna skupina výzkumných prací se zabývá hodnocením různých parametrů z cervikovaginálního sekretu – nejvýznamnější představuje fetální fibronektin (fFN). Pozitivní test na fFN ukazuje relativně nízkou pozitivní predikční hodnotu stran předčasného porodu, nicméně výhodou je vysoká negativní predikční hodnota – bezmála 95%. Data z posledních studií ukazují užitečnost hodnocení fFN spolu s cervikometrií. Nedávné objevy ukázaly, že T regulační lymfocyty (CD4+CD25+CD127 - dále zkráceně Treg lymfocyty) mohou hrát důležitou roli v patofyziologii předčasného porodu.

Cílem výzkumu na našem pracovišti je vyhodnotit vztah mezi hladinou Treg lymfocytů a ultrazvukovou délkou děložního hrdla k riziku předčasného porodu. Pilotní data z naší práce ukazují, že kombinované hodnocení uvedených parametrů představuje mnohem lepší možnost predikce předčasného porodu než hodnocení obou parametrů samostatně. Je však potřeba dalšího výzkumu, který bude mít za cíl vyhodnotit korelaci mezi sníženými hladinami Treg lymfocytů a předčasným porodem.

Klíčová slova: předčasný porod, ultrazvuková cervikometrie, fetální fibronektin, inkompetence děložního hrdla, T regulační lymfocyty

Úvod

Předčasný porod je definován jako porod před 37. týdnem těhotenství. Dolní hranice prematurity je předmětem debat, pro většinu světových odborných společností (včetně České gynekologicko-porodnické i České neonatologické společnosti) je touto hranicí 24. gestační týden. Předčasný porod představuje závažný socioekonomický problém, jak vzhledem k významným nákladům na péči, tak i stran začlenění některých předčasně narozených handicapovaných dětí do společnosti.

Předčasný i termínový porod s sebou nese společnou (patofyziologickou) dráhu, oba typy porodů se liší pouze způsobem její aktivace. Tato společná dráha zahrnuje především pochody na úrovni dělohy, tj. změny kontraktility myometria, zrání/remodelaci děložního hrdla a aktivaci deciduy a plodových obalů. Všechny uvedené změny zprostředkovávají prostaglandiny. Aktivace jednotlivých komponent společné dráhy může probíhat synchronně či asynchronně. Pro spontánní předčasný porod je spíše typická asynchronní aktivace jednotlivých komponent, což může vést k odlišnému klinickému obrazu, např. izolovaná aktivace deciduy a plodových obalů vede k předčasnému odtoku plodové vody (dále PPRM - preterm premature rupture of membranes). Pro termínový spontánní porod je naopak spíše obvyklé souběžné spuštění jednotlivých pochodů. U všech uvedených součástí společné dráhy existují důkazy o zapojení systémů realizujících zánětovou odpověď organismu, nezávisle na tom, jestli se jedná o termínový či předčasný porod. Uvedená informace je velmi důležitá, protože mění náhled na diagnostické metody používané u předčasného porodu (1,2).

Predikce předčasného porodu – dosavadní výsledky klinických studií

Výzkum je zde zaměřen především na takové ukazatele, které odráží skryté (dosud ne klinicky zjevné) procesy, vedoucí k předčasnému porodu. Cílem různých studií je zjistit, do jaké míry je možné odhalit změny, provázející aktivaci jednotlivých komponent společné dráhy předčasného a termínového porodu. Nejlépe jsou v současnosti prozkoumány změny, které se týkají aktivace deciduy a plodových obalů a remodelace děložního hrdla. Z celé řady různých zkoumaných biochemických markerů, které by mohly pomoci odhalit hrozbu předčasného porodu, se v současné době uplatňuje v klinické praxi především jeden parametr - fetální fibronektin (fFN). Fetální fibronektin je glykoprotein, který je produkován trofoblastem a je normálně detekovatelný v cervikovaginální tekutině na počátku těhotenství. Je-li průběh těhotenství fyziologický, není po 22. týdnu těhotenství fFN v cervikovaginální tekutině přítomen. Jeho výskyt v děložním sekretu po

22. ukončeném týdnu může signalizovat hrozící předčasný porod. fFN se znovu objevuje v cervikálním sekretu, v rámci fyziologických změn v porodních cestách, po 36. týdnu těhotenství. Vyšetření je prováděno pomocí štětičky z poolu tekutiny v zadní klenbě poševní, výsledek je hodnocen zpravidla semikvantitativně. Určitá hranice (50 ng/ml) je stanovena jako „cut off“, podobně jako u těhotenského testu jsou dvě čárky na testovacím proužku chápány jako pozitivní výsledek, jedna jako negativní. Uvolňování fFN do choriodeciduálního prostoru (a následně do cervikovaginálního sekretu) je průvodním projevem aktivace deciduy a plodových obalů. Dosavadní výzkum v této oblasti ukázal, že má stanovení fFN především vysokou negativní predikční hodnotu. Pozitivní predikční hodnota stran předčasného porodu je relativně nízká (43–73 %). Dostupná data však ukazují, že je-li test negativní, je zde až 99,7% pravděpodobnost, že nedojde k předčasnému porodu do 14 dní a až 93% pravděpodobnost, že žena neporodí do 37. týdne těhotenství (3). Nevýhodou je však poměrně vysoká cena vyšetření, která limituje jeho využití v širší klinické praxi. Dalším parametrem, který je testován v souvislosti s predikcí předčasného porodu, je deciduální insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1). Jedná se také o látku, která je uvolňována do oblasti choriodeciduálního prostoru v průběhu prvního trimestru, v dalších fázích těhotenství se její produkce dramaticky snižuje. Podobné platí pro její přítomnost v plodové vodě, maximum produkce je popisováno v druhém trimestru, i zde se hladiny postupně směrem k termínu porodu snižují. IGFB-1 je produkován decidou - endometriálními stromálními buňkami a jeho sekrece je dle dostupných informací regulována progesteronem, relaxinem, insulin-like growth factorem (IGF) a insulinem (4). Stanovení je podobné jako u fFN, tj. semikvantitativně stěrem z poševní klenby. Podobně jako u fFN, řada studií potvrdila i u tohoto markeru relativně nízkou pozitivní predikční hodnotu předčasného porodu (přibližně 50%). Byla však také potvrzena poměrně vysoká negativní predikční hodnota (v různých studiích kolísá od 90 do 99 %), což je pro případnou klinickou praxi velmi důležité. Uvedená vysoká negativní predikční hodnota platí i pro vícečetné těhotenství (5). Díky této informaci je možné, v kontextu s klinickým stavem a níže uvedenou ultrazvukovou cervikometrií, omezit obvyklé kroky i náklady, které s sebou nese zajištění těhotných s hrozícím předčasným porodem, tj. především hospitalizace a podání tokolytik a kortikoidů k indukci plicní zralosti plodu. Nicméně není doporučeno provádět screening asymptomatických žen (6-8). Jiným způsobem, jak hodnotit riziko předčasného porodu, je měření délky děložního hrdla ultrazvukovým vyšetřením vaginální sondou - cervikometrií.

Touto metodou hodnotíme remodelaci děložního hrdla. Zkrácení děložního hrdla pod 25 mm zjištěné takto ultrazvukovou cervikometrií před 28. týdnem těhotenství s sebou nese vyšší pravděpodobnost předčasného porodu. V současnosti probíhají práce, které jsou zaměřeny hlavně na možnost kombinace obou zmiňovaných vyšetření, tj. hodnocení fFN a ultrazvukové cervikometrie v predikci předčasného porodu (9,10).

Algoritmus využití kombinace fFN a cervikometrie v klinické praxi

Jak konkrétně uvedená vyšetření používáme v klinické praxi? Uvádíme zde algoritmus, který je již dobře zaveden na Gynekologicko-porodnické klinice VFN a 1. LF UK v Praze. Cílovou skupinu pro vyšetření představují pacientky s jednočetným i vícečetným těhotenstvím, které se na naši kliniku prezentují s objektivními (zkrácení děložního hrdla) a/nebo subjektivními (pravidelné kontrakce) příznaky hrozícího předčasného porodu mezi 22. ukončeným a 32. ukončeným týdnem. Mezi 20–30. týdnem těhotenství je za fyziologických podmínek délka děložního hrdla stabilní, 10. percentil představuje v tomto období hodnota 25 mm. Dle literárních údajů je tedy za inkompetenci děložního hrdla považováno zkrácení děložního hrdla právě pod 25 mm (11). Pokud do přijetí nemáme provedeno vyšetření děložního hrdla ultrazvukovou cervikometrií (tuto provádíme ale jen do 30. týdne), je základním opatřením v managementu měření délky děložního hrdla provést. Pokud je dle cervikometrie délka děložního hrdla méně jak cca 15 mm, je zde přibližně 50% riziko předčasného porodu před 32. týdnem. Hlavním naším opatřením u této skupiny pacientek je podání kortikoidů a tokolytik po dobu indukce plicní zralosti, dále také progesteronu vaginálně, ale stanovení koncentrace fFN není doporučeno. Další postup záleží na klinickém stavu a laboratorních vyšetřeních. Při délce děložního hrdla nad 25–30 mm je relativně malá pravděpodobnost, že dojde v blízké době k předčasnému porodu. U této skupiny pacientek také stanovení fFN neprovádíme. Podle klinického stavu volíme jen krátkodobou hospitalizaci k vyhodnocení laboratorních vyšetření či přímo ambulantní sledování, bez další specifické intervence či omezení. Ve skupině žen s cervikometrií 15–25 mm doplňujeme stanovení koncentrace fFN. Při negativním testu je po krátkodobé hospitalizaci dle klinického stavu a laboratorních vyšetření ke zvažování event. další ambulantní sledování s tím, že u pacientek s délkou děložního hrdla pod 25 mm ordinujeme progesteron vaginálně. Při pozitivním testu na fFN pacientky ponecháváme v hospitalizaci a dle aktuálních okolností podáváme kortikoidy a tokolytika.

Další možnosti?

Zatímco využití kombinace fFN a UZ cervikometrie je již relativně dostupné v klinické praxi, čistě zatím v rovinách experimentu se pohybují další možnosti. Zcela nově se nyní studuje vztah vybraných imunologických mateřských parametrů k předčasnému porodu. Středem zájmu jsou mj. Treg lymfocytů. Z řady prací uvedených níže dále vyplývá, že úspěšné těhotenství nezáleží jen na prosté toleranci paternálních MHC „class I“ antigenů, ale i na adekvátní funkci cytokinů, imunokompetentních buněk, deciduálních stromálních buňkách (DSC - decidual stromal cells), buněk trofoblastu a dále na adekvátní funkci kom-

plementu a hormonů (12). V průběhu fyziologického těhotenství je tolerance plodu dosažena bez narušení funkce imunitního systému matky. Treg lymfocyty představují klíčovou buněčnou populaci, která má především regulační funkce. CD4+CD25+CD127-(FoxP3) T regulační lymfocyty jsou specializovanou subpopulací T lymfocytů, které se účastní prevence a kontroly autoimunitních dějů v organizmu a procesu odhojení štěpu (13,14). Jsou považovány za velmi účinné supresory T-buněčné odpovědi. Mechanismus Treg lymfocytů potlačují T-buněčnou odpověď, zatím není jasný. Pro úspěšné těhotenství je však potřeba adekvátní množství buněk v deciduy (15). Z experimentální práce Rowe et al. na myších vyplývá, že i přechodné snížení počtu Treg lymfocytů může být spojeno s aktivací efektorových (fetálně specifických) T-buněk a následně s těhotenskou ztrátou. Těhotenství vyžaduje neustálou expanzi Treg lymfocytů. Na podkladě posledních výzkumných závěrů lze též říci, že nízký počet Treg lymfocytů může být spojen s nedostatečnou obranou proti infekci. Tímto se nabízí jedno z vysvětlení, jakým způsobem infekce ovlivňuje patogenezí předčasného porodu (16). Treg lymfocyty jsou charakterizovány expresí FoxP3, který představuje hlavní regulátor transkripce a zajišťuje jejich správný vývoj a funkci. Celá řada studií u lidí ukazuje, že různé patologie těhotenství jsou spojeny s nízkými počty Tregů. Práce Schober et al., Prins et al. a Winger et al. se zabývají úlohou T regulačních lymfocytů u předčasného porodu, preeklampsie a potratu. Důvody snížení Tregů u daných těhotenských patologií ale zatím nejsou známy (17–19). Na pracovišti autorů nyní probíhá výzkumný projekt, jehož cílem je zjistit, zdali je možné využít posouzení hladin Tregů v kombinaci s ultrazvukovou cervikometrií ke krátkodobé (do 48 hodin) a dlouhodobé (před 34. týdnem) predikci předčasného porodu. Dosavadní data (jejich zpracování je součástí publikace, t.č. v recenzním řízení) ukazují velmi slibné výsledky. V našem navrhovaném algoritmu jsou Treg lymfocyty vyšetřovány ve stejné cílové skupině těhotných, jako u výše uvedené skupiny s fFN s tím, že prozatím nezařazujeme těhotné s vícečetným těhotenstvím. Vyšetření je u nás indikováno mezi 22.–32. týdnem těhotenství u žen s kontrakcemi a/nebo inkompetencí hrdla. Z předběžných výsledků jasně vyplývá závěr, že při současném zkrácení děložního hrdla a snížení počtu Tregů se odhad rizika (odds ratio - OR) předčasného porodu zvyšuje více jak třicetinasobně proti situaci, kde jsou jedna či obě hodnoty nad určitou definovanou hranicí. Protože zatím pracujeme s daty z výzkumu, neuvádím zde konkrétní čísla. V současnosti probíhá dále celá řada projektů, které jsou zaměřeny na časnou predikci předčasného porodu na základě dat z I. trimestru. Jeden z nejvýznamnějších představuje projekt, který pracuje s anamnestickými daty a mateřskými charakteristikami. Zahrnuje údaje o event. předchozích potratech, předčasných porodech, indukci ovulace, kouření, rase a body mass indexu. Hodnocení probíhá v 11.–13. týdnu, tj. v době provádění kombinovaného testu v I. trimestru. Predikční model je schopen zachytit přibližně 20 % spontánních předčasných porodů u nullipar a přibližně 38 % žen s předchozím abnormálním výsledkem těhotenství ve smyslu druhotrimestrálního potratu či předčasného porodu. Falešná pozitivita hodnocení představuje cca 10 %. Přes poměrně nízký procentuální záchyt prematurity lze říci, že na základě anamnestických a mateřských charak-

teristik zvyšujících riziko předčasného porodu lze nabídnout další pečlivou dispenzarizaci (20). Zatím pouze otázkou do budoucna zůstává, jak tato dispenzarizace bude přesně vypadat (cervikometrie v 16. týdnu?) nebo zdali přibude k výše uvedeným údajům některý biochemický, či jiný ukazatel. Přehled současných reálných možností predikce je zobrazen v **Tab. 1**. Část projektů tvoří mj. proteomická analýza prvotrimestrální mateřské krve a vztah jejího hodnocení k následným patologickým stavům v pozdější fázi těhotenství. Výhodou je jistě možnost zachytit velmi jemné odchylky od hladin celé řady chemických látek, nevýhodou současně ale také to, že časné změny ještě nemusí odrážet sled událostí, např. předčasný porod, v dlouhodobém časovém horizontu.

Tab. 1 Možnosti predikce předčasného porodu

	Cílová skupina	Metodika
Predikce předčasného porodu v I. trimestru	- všechny těhotné - 11.–13. týden těhotenství	- součást kombinovaného testu v I. trimestru - anamnéza - mateřské charakteristiky (BMI, věk, kouření) <i>Vyžaduje specifický software.</i>
Predikce předčasného porodu ve II. trimestru	- těhotné s pravidelnými kontrakcemi a/nebo cervixem kratším než 25 mm - jednočetné těhotenství	- cervikometrie plus fFN nebo Treg lymfocyty?

Závěr

V běžné klinické praxi již začíná být dostupná kombinace ultrazvukové cervikometrie a stanovení fetálního fibronektinu. Na základě těchto vyšetření získáme přesnější informace zejména o tom, které těhotné můžeme sledovat ambulantně anebo naopak, u kterých těhotných výsledky testů naznačují vysoké riziko předčasného porodu a které mají prospěch z podávání kortikoidů a tokolytik. Do blízké budoucnosti se tak jeví jako velmi atraktivní studium poruch tolerance plodu matkou nejen ve vztahu k předčasnému porodu, ale i k ostatním těhotenským patologiím. Věříme, že dosavadní výsledky našeho výzkumu povedou k jejich možnému zapojení do klinické praxe v blízké budoucnosti.

Literatura

- Haddad R, Tromp G, Kuivaniemi H, Chaiworapongsa T, et al. Human spontaneous labor without histologic chorioamnionitis is characterized by an acute inflammation gene expression signature. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:E1-24
- Romero R, Kuivaniemi H, Tromp G. Functional genomics and proteomics in term and preterm parturition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2431-2434
- Daskalakis GJ, Papantoniou NE, Koutsodimas NB. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth. *J Obstet Gynaecol.* 2000;20:347-353
- Thrakill CL, Clemmons DR, Handwerger S. Differential regulation of IGFBP-1 secretion from human decidual cells by IGF-1, relaxin and insulin. *J Clin Invest.* 1990;86:878
- Singer E, Pilpel S, Bsat F, Plevyak M, Healy A, Markenson G. Accuracy of fetal fibronectin to predict preterm birth in twin gestations with symptoms of labor. *Obstet Gynecol.* 2007;109(5):1083-7
- Tanir HM, Sener T, Yildiz Z. Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 for the prediction of preterm delivery in symptomatic cases with intact membranes. *J Obstet Gynecol Res.* 2009;35:66-72
- Rahkonen L, Rutanen EM, Nuutila M. Elevated levels of decidual insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical fluid in early and mid-pregnancy are associated with an increased risk of spontaneous preterm delivery. *BJOG.* 2010;117:701-710
- Committee on Practice Bulletins - Obstetrics, The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2012;120:964
- Schmitz T, Maillard F, Bessard-Bacquaert S, et al. Selective use of fetal fibronectin detection after cervical length measurement to predict spontaneous preterm delivery in women with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194:138
- Audibert F, Fortin S, Delvin E, et al. Contingent use of fetal fibronectin testing and cervical length measurement in women with preterm labour. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010;32:307
- Crane JM, Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(5):579-87
- Piccinni MP. T cell tolerance towards the fetal allograft. *J Reprod Immunol.* 2010;85(1):71-5
- Sakaguchi S. Regulatory T cells: key controllers of immunologic self-tolerance. *Cell.* 2000;101:455-8
- Graca L, Cobbold SP, Waldmann H. Identification of regulatory T cells in tolerated allografts. *J Exp Med.* 2002;195:1641-6
- Teles A, Zenclussen AC, Schumacher A. Regulatory T cells are baby's best friends. *Am J Reprod Immunol.* 2013;69(4):331-9
- Rowe JH, Ertelt JM, Xin L, Way SS. Pregnancy imprints regulatory memory that sustains energy to fetal antigen. *Nature.* 2012;490(7418):102-6
- Schober L, Radnai D, Schmitt E, Mahnke K, Sohn C, Steinborn A. Term and preterm labor: decreased suppressive activity and changes in composition of the regulatory T-cell pool. *Immunol Cell Biol.* 2012;90(10):935-44

18. Prins JR, Boelens HM, Heimweg J, Van der Heide S, Dubois AE, Van Oosterhout AJ, Erwich JJ. Preeclampsia is associated with lower percentages of regulatory T cells in maternal blood. *Hypertens Pregnancy*. 2009;28(3):300-11
19. Winger EE, Reed JL. Low circulating CD4(+) CD25(+) FoxP3(+) T regulatory cell levels predict miscarriage risk in newly pregnant women with a history of failure. *Am J Reprod Immunol*. 2011;66(4):320-8
20. Beta J, Akolekar R, Ventura W, Syngelaki A, Nicolaides KH. Prediction of spontaneous preterm delivery from maternal factors, obstetric history and placental perfusion and function at 11-13 weeks. *Prenat Diagn*. 2011;31(1):75-83