

Single-Tube Multimarker Assay for Estimating the Risk to Develop Preeclampsia

*

Kaspar Ratnik^{a, b}, Kristiina Rull^{a, c, d}, Ele Hanson^{c, d}, Kalle Kisand^e and Maris Laan^{id a, *}

The Journal of Applied Laboratory Medicine, Volume 5, Issue 6, November 2020, Pages 1156–1171

Preeklampsia riski ennustustesti ja -mudeli väljatöötamine

Preeklampsia (PE) mõjutab 2–8% kõigist rasedustest maailmas. Selle peamised kliinilised sümptomid on raseduse teisel poolel arenev hüpertensioon ja proteinuuria. PE võib põhjustada emal elundipuudulikkust ning ka ema ja/või loote surma. Kliinilises praktikas on oluline eristada isoleeritud rasedusaegset hüpertensiooni, proteinuuriat või muid PE sümptomeid juhtudest, mis arenevad PEks, et võimaldada õigeaegset kliinilist sekkumist ja sünnituse planeerimist.

Praegu kasutatavad testid PE välistamiseks või avaldumise lühiaegseks (1–4 nädalat) ennustamiseks põhinevad vereseerumi biomarkerite lahustuval fms-i sarnasel türosiinkinaas-1 (sFlt-1) ja platsentaarse kasvufaktori (PlGF) omavahelise suhte hindamisel. Kahjuks on testi ennustusväärtus ebapiisav, sest osa mõõtmistulemusi on mitteeristavad (nn hall tsoon) ja PE-kahtlusega patsientidel on valepositiivsete tulemuste määr 14–32% sõltuvalt kasutatavast lävendist. Töö eesmärk oli arendada innovaatiline multimarkeritest mitme PE-seoselise biomarkeri samaaegseks analüüsiks ning töötada välja PE prognoosi suurema ennustusväärtusega mudel, kombi-

neerides biomarkerite mõõtmistulemusi ja kliinilisi andmeid.

Meetodid

Töötasime välja uudse protokolliga Luminex® xMAP-i platvormile, mis võimaldab mõõta proovis ühel ajal kuut seerumi biomarkerit: ADAM12, sENG, leptin, PlGF, sFlt-1 ja PTX3. Väljatöötatud multimarkeritest 6PLEX kliinilist potentsiaali hindasime retrospektiivselt, analüüsides 53 rasedalt 180.–275. raseduspäeval kogutud 61 seerumiproovi, mis olid võetud kas PE diagnoosimise hetkel ($n = 4$, positiivne kontroll), 4–62 päeva enne PE avaldumist ($n = 25$) või tervetelt rasedatelt ($n = 32$). Kombineerides 6PLEX-testi mõõtmistulemusi kliiniliste näitajatega, töötasime välja statistilised mudelid PE ennustamiseks. Uue testi ennustusväärtust võrdlesime sFlt-1/PlGF testi (Thermo Fisher Scientific) tulemustega analüsaatoril B·R·A·H·M·S Kryptori.

Tulemused

Uue multimarkeritest 6PLEX analüütiline täpsus ja mõõtetulemuste varieeruvus vastasid rahvusvahelistele laborimeditsiini kvaliteedistandarditele, olles sõltuvalt markerist vastavalt 95–114% ja 1,9–7,8%. Mõõtetulemusi ei mõjutanud ka seerumiproovide korduv külmutamine-sulamine. 6PLEXi ja B·R·A·H·M·S Kryptori testiga mõõdetud sFlt-1/PlGF tulemid oli omavahel tugevas korrelatsioonis (Spearmani $r = 0,93$; $p < 0,0001$). Meie loodud prognoosi-

mudel, mis põhineb 6PLEX-testiga mõõdetud kuuel biomarkeri väärtusel kohandatuna gestatsiooniajale ja ema kaalule, ennustas suure täpsusega uuritud valimil PE teket: AUC (*area under curve*) = 0,99 (95% usaldusvahemik 0,97–1,00), tundlikkus 100,0% ja spetsiifilisus 96,9%. Samade proovide analüüs B·R·A·H·M·S-i sFlt-1/PlGF testiga oli tagasihoidlikuma ennustusvõimega (AUC < 0,87) ja 20% valepositiivsete määraga. 6PLEX-põhise mudeli ennustusvõime võrreldes B·R·A·H·M·S Kryptori sFlt-1/PlGF testiga oli oluliselt parem (prognoosi täpsus 96,5% vs. 73,7%; $p = 0,0005$).

Kokkuvõte

Töötasime välja suure tundlikkuse ja spetsiifilisusega innovaatilise multimarkeritest, mis võimaldab ema vereproovi alusel hinnata preeklampsia tekkemise riski raseduse teisel poolel. Test põhineb uudsel metodoloogilisel ja analüütilisel lähenemisel laborimeditsiinis ning on lihtsalt standardiseeritav ja vajaduse korral edasiarendatav. Selle potentsiaalsed kasutajad on kliinilisi laboriteenuseid pakkuvad keskused kogu maailmas.

Tulemuste innovaatilisust rõhutab ka samas ajakirjanumbris avaldatud juhtkiri ning seda on esile tõstnud Ameerika kliinilise keemia assotsiatsioon (AACC). Uurimistöö tulemused on viinud ka kahe rahvusvahelise patenditaotluseni. Praegu jätkub testi edasiarendamine, et seda saaks kasutada PE prognoosimiseks juba raseduse 1. trimestril.

^a TÜ bio- ja siirdemeditsiini instituut,

^b SYNLAB Eesti OÜ,

^c TÜ kliinilise meditsiini instituudi naistekliinik,

^d Tartu Ülikooli Kliinikumi naistekliinik,

^e TÜ kliinilise meditsiini instituudi sisekliinik

* Tegu on pilditõmmisega artikli päisest.