



Preeklampsie je závažné onemocnění vyskytující se jen v těhotenství. Preeklampsie je definována arteriální hypertenzí nad 140/90 mmHg, objevenou po 20. týdnu těhotenství, s přidruženou proteinurií nad 300 mg za den. Důležité je na toto onemocnění myslet u každého těhotenství, protože výrazně zvyšuje mateřskou i neonatální morbiditu a mortalitu. Incidence se pohybuje mezi 2–5 %. Můžeme ji rozdělit na časnou a pozdní preeklampsii, přičemž se jako hranice uvádí 34. týden gravidity. Časná preeklampsie je nejčastěji způsobena dysfunkcí placenty a je zatížena větší morbiditou pro matku i plod. Pozdní forma je způsobena chronickými onemocněními matky (kardiovaskulární onemocnění, diabetes mellitus).

Preeklampsie – zkušenosti s vyšetřováním sFLT-1 a PIGF na GPK FN Plzeň

MUDr. MICHAL KOZEROVSKÝ

Gynekologicko-porodnická klinika FN Plzeň

Rizikové faktory

Mezi hlavní rizikové faktory řadíme preeklampsii vyskytující se v minulé graviditě nebo v rodině, chronickou hypertenzi, renální onemocnění, vícečetné těhotenství, diabetes mellitus. Více se také vyskytuje u nullipar, obézních rodiček, starších těhotných a malnutrických žen.

Etiopatogeneze

Příčina preeklampsie doposud není jasně stanovena, ale nejspíše se jedná o endoteliální dysfunkci u abnormální placentace s následnou generalizovanou vazokonstrikcí. Rozlišujeme 2 fáze – preklinickou a klinickou. Preklinická fáze se vyznačuje abnormální placentací s mělkou a nedostatečnou invazí cytotrofoblastu. Některé spirální arterie zůstávají intaktní, mají vysokou vaskulární rezistenci s malým objemem a následkem je snížená uteroplacentární cirkulace s ischemií placenty. Zároveň dochází k vyplavování biologicky aktivních látek do krevního oběhu matky, čímž se aktivuje oxidační stres, a v důsledku těchto mechanismů vzniká endoteliální dysfunkce. Druhou neboli klinickou fází představují klinické příznaky.

Významnou roli hraje generalizovaná vazokonstrikce způsobená endoteliální dysfunkcí a změny v rovnováze prostaglandinů, především prostacyklinu a tromboxanu A2. Prostacyklin působí vazodilatačně, snižuje krevní tlak, podporuje krevní průtok dělohou a působí proti agregaci destiček. Tromboxan A2 je vazokonstriktor a působí proti prostacyklinu. Při zvýšeném poměru tromboxanu k prostacyklinu se zhoršuje krevní průtok dělohou a dochází k trombotizaci spirálních arterií s následnou ischemií placenty.

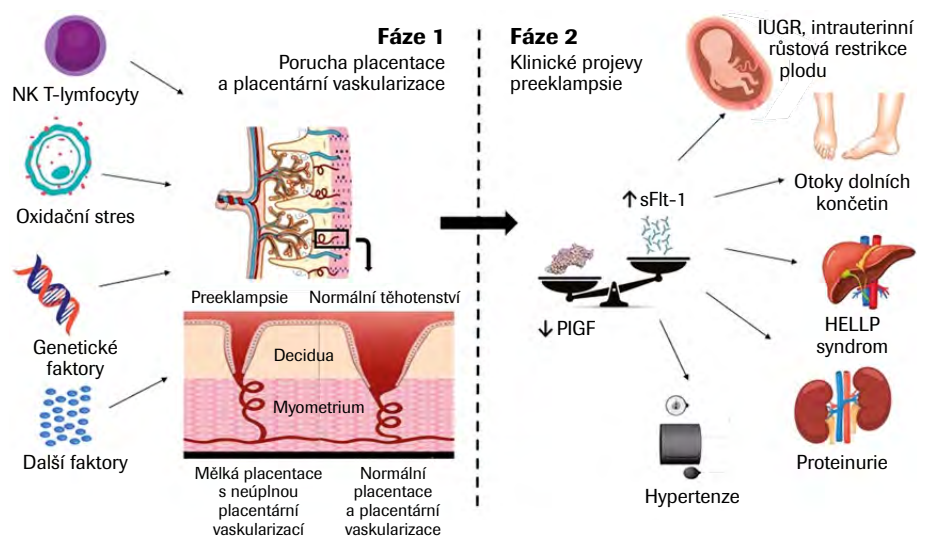
V poslední době došlo k významnému pokroku ve zkoumání příčin a detekce preeklampsie. Jedná se zejména opět o dysbalanci antiangiogenních a angiogenních faktorů.

Mezi hlavní protagonisty antiangiogenních faktorů řadíme solubilní tyrozynázový faktor 1 – sFLT-1. Tento faktor zůstává během prvního a druhého trimestru na stabilních hladinách a ve třetím trimestru mírně narůstá. Ve studiích se uvádí, že těhotné s preeklampií mají vyšší hladiny tohoto faktoru než fyziologické těhotné.

Zástupcem angiogenních faktorů je placentární růstový faktor – PIGF. Hladiny tohoto faktoru s postupující graviditou klesají. Dle uváděných studií hladiny tohoto faktoru začínají významně klesat až 9 týdnů před klinickými příznaky preeklampsie.

Klinický obraz

Klinický obraz preeklampsie je rozmanitý. Preeklampsie může být i zcela asymptomatické onemocnění u lehké formy, naopak u těžké formy může docházet až k poruchám vědomí. U lehké formy se nejčastěji vyskytují otoky dolních končetin. Dále



▲ Obr. č. 1: Ilustrace dvoustupňové patofyziologie preeklampsie, zdroj: <https://www.nature.com/articles/s41371-018-0113-7>



se vyskytují bolesti hlavy, které nesmíme nikdy bagatelizovat, protože mohou být projevem těžké formy preeklampsie a/nebo předzvěstí eklampsie. Z dalších příznaků se objevují problémy zraku, oligurie, nauzea, epigastrická bolest.

Diagnostika

Podezření na preeklampsii můžeme vyjádřit na podkladě klinických symptomů anebo jako náhodný nález při běžné preventivní prohlídce. Jak již bylo výše zmíněno, jedná se o zvýšený arteriální tlak nad 140/90 mmHg a proteinurii nad 300 mg za den. Dále v laboratoři nacházíme zvýšené hladiny kyseliny močové, změny v koagulačních testech, v krevním obraze i zvýšené hodnoty jaterních transamináz.

V poslední době se díky studii PROGNOSIS do popředí diagnostiky dostává detekce antiangiogenních a angiogenních faktorů. Nejsou ani tak důležité jejich samotné hodnoty jako jejich vzájemný poměr. V případě poměru sFLT-1/PIGF <38 je dle studie PROGNOSIS negativní prediktivní hodnota 99,3 % s 80% senzitivitou na 1 týden při vyšetření Roche Elecsys®. Negativní prediktivní hodnota na 3 týdny je 95,7 % se 70% senzitivitou a 82,4% specificitou. Při hodnotách poměru sFLT-1/PIGF >38 se uvádí pozitivní prediktivní hodnota 36,7 % se senzitivitou 66,2 %. Zvýšené riziko vzniku preeklampsie u těhotných do 34. týdne představují hodnoty nad 85 a u těhotných po 34. týdnu nad 110.

Screening

Díky novým poznatkům o významu PIGF můžeme provádět screening preeklampsie již v prvním trimestru. Do kombinovaného screeningu řadíme měření středního arteriálního tlaku těhotné, dopplerovské vyšetření pulzatilního indexu uterinních arterií a náběr mateřské krve

Metoda screeningu	Účinnost detekce		
	PE <34. týden	PE <37. týden	PE ≥37. týden
Maternální parametry	58%	50%	38%
Maternální parametry a navíc:			
MAP	65%	60%	46%
MAP, UTPI	80%	70%	44%
MAP, PIGF	85%	73%	47%
MAP, UTPI, PIGF	90%	75%	47%

▲ Tab. č. 1: FMF: Fetal Medicine Foundation. MAP – Middle Arterial Pressure (střední arteriální tlak); PAPP-A – Pregnancy Associated Plasma Protein-A (s těhotenstvím asociovaný plazmatický protein-A); UtA-PI – Uterine Artery Pulsatility Index (pulzatilní index v děložní tepně); PIGF – Placental Growth Factor (placentární růstový faktor). O’Gorman et al. *Competing Risk Model in Screening for Preeclampsia. Am J Obstet Gynecol* 2016. O’Gorman et al. *Multicenter screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks’ gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations, Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 756–760.

na stanovení hladin specifického těhotenského proteinu A (PAPP-A) a PIGF. Následně vypočítávací software stanoví riziko vzniku preeklampsie v průběhu těhotenství (viz příložená tabulka) se senzitivitou 93 % a specificitou 95 % při falešné pozitivitě 5 %.

Prevence

V současné době spolu s rozvojem screeningu preeklampsie v I. trimestru vyvstala otázka možnosti prevence tohoto onemocnění. Na toto nám dala odpověď studie ASPRE, ve které bylo zjištěno, že podání kyseliny acetylsalicylové do 16. týdne u kompliantních pacientek bez dříve diagnostikované arteriální hypertenze může redukovat vznik preeklampsie až o 95 % u žen s pozitivním screeninem. V tomto případě tedy těhotné s pozitivním screeninem užívají 100–150 mg kyseliny acetylsalicylové až do 36. týdne těhotenství. Po 16. týdnu již podání nemá smysl, protože riziko nijak výrazně nesnižuje.

Léčba preeklampsie

Jedinou kauzální léčbou rozvinuté preeklampsie je porod plodu a následně placenty, po kterém dojde k regresi

onemocnění. V těhotenství můžeme pouze redukovat příznaky, zejména arteriální hypertenzi. Primárním antihypertenzivem v těhotenství je metyldopa. Jedná se o centrálně působící lék. Dalšími možnostmi jsou betablokátory a blokátory kalciových kanálů. Jiným velmi užívaným lékem je magnézium sulfát, který má vazodilatační efekt a u těžké preeklampsie je zároveň prevencí křečí.

Komplikace preeklampsie

Cílem naší léčby je předcházení a/nebo snižování výskytu a závažnosti komplikací. Mezi nejzávažnější komplikace řadíme rozvoj HELLP syndromu, eklampsie nebo diseminované intravaskulární koagulace. Dále nacházíme postižení ledvin, plicní edém, postižení CNS či očí. Nejčastější porodnickou komplikací je předčasné odloučení lůžka neboli abrupce placenty.

Zkušenosti s vyšetřováním sFLT-1 a PIGF na GPK FN Plzeň

První vyšetření bylo provedeno v červnu 2016 a do konce roku 2018 se uskutečnilo přes 4 000 náběrů. Náběr PIGF ke stanovení rizika preeklampsie se u nás



na klinice provádí u všech těhotných při I. trimestrálním screeningu. Všechny těhotné sledované v ambulanci pro riziková těhotenství a těhotné s pozitivním screeningem preeklampsie absolvují náběr na poměr sFLT-1/PIGF při každé návštěvě a následně využíváme vysokou negativní prediktivní hodnotu tohoto poměru. Pod cut-off hodnotou 110, ukazující na zvýšené riziko vzniku preeklampsie u těhotenství po 34. týdnu, bylo 3 476 odběrů z celkové počtu 4 060.

Kazuistika

27letá zdravá nullipara s nově nasazenou antihypertenzní terapií Dopegytem 3x1 tbl. byla přijata in gr. h. 32+4 pro suspektní preeklampsii k preventivní hospitalizaci. Při přijetí měla krevní tlak na horní hranici normy – 135/85 mmHg. V moči signifikantní proteinurii a v laboratoři elevaci kyseliny močové s elevací poměru sFLT/PIGF na 362. Subjektivně byla pacientka zcela bez potíží. Pro nízké gestační stáří provedena maturace plodu kortikoidy. Zároveň dle sonografického vyšetření zjištěna růstová restrikce

plodu. Každý den proveden odběr poměru sFLT/PIGF, který se držel na poměrně stálé hladině. Za týden hospitalizace elevace poměru sFLT/PIGF na 476 a mírný nárůst proteinurie. Následující den ráno rychlý vzestup sFLT/PIGF na 698 s výrazným vzestupem proteinurie. Krevní tlak pacientky se stále pohyboval na horní hranici normy. Vzhledem k výše uvedeným laboratorním hodnotám svědčícím pro těžkou preeklampsii pacientka indikována k císařskému řezu a zajištěna intravenózně podaným MgSO₄. Po příjezdu na operační sál při uvádění do anestezie pacientka dostává eklamptický záchvat tonicko-klonických křečí, který po 1 minutě a po podání Apaurinu intravenózně odeznívá. Po zkompenzování stavu pacientky proveden císařský řez a vybaven křičící novorozenec ženského pohlaví in gr. h. 34+0 o hmotnosti 1 570 g. Pooperačně pacientka subjektivně zcela bez potíží s postupnou úpravou laboratorních hodnot. Neurologické konzilium včetně EEG s normálním nálezem. Dle interního konzilia změněna antihypertenzní terapie pro mírnou tachykardii pacientky z Dopegytu na Vasocardin. Šestý pooperační den provedeno kontrolní MRI mozku, kde

popsán nespecifický nález – možný odeznívající mírný posteklamptický edém. 8. pooperační den nedělka zcela bez potíží propuštěna do domácího ošetřování.

Závěr

Preeklampsie je závažné onemocnění v těhotenství, které výrazně zvyšuje morbiditu a mortalitu těhotných i novorozenců. Jediná kauzální léčba je porod plodu s placentou. V poslední době byl zaznamenán výrazný pokrok jak v diagnostice, tak ve screeningu. Stanovení hladin sFLT-1 a PIGF a jejich vzájemného poměru nám pomáhá odlišit těhotné s nízkým a vysokým rizikem vzniku preeklampsie, a tudíž těhotné ušetřit zbytečné hospitalizace, anebo je podrobit častějším kontrolám a zahájení včasné léčby. Při pozitivním screeningu v prvním trimestru můžeme podáním kyseliny acetylsalicylové do 16. týdne gravidity zredukovat propuknutí preeklampsie až o 95 %. S vyšším věkem a vyšší nemocností těhotné populace nám s velkou pravděpodobností bude do budoucna stoupat počet gravidních s preeklapsií.



MUDr. Michal Kozеровský

Gynekologicko-porodnická klinika FN Plzeň

Kontakt: kozerovskym@fnplzen.cz

Atestovaný lékař v oboru gynekologie a porodnictví. Odborný asistent na LF UK v Plzni. Odborný asistent na ZČU FZS.

ZDROJE

1. Vlk R., a kol. Preeklampsie, Praha: Maxdorf; 2015.
2. Měchurová A. Preeklampsie. In Rizikové a patologické těhotenství. Praha: Grada, 2004.
3. Verlohren S., et al. An automated method for the determination of the sFLT-1/PIGF ratio in assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202(2): 161.e1-161.e11, doi: 10.1016/j.ajog.2009.09.016.
4. Levine, R.J. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *The New England Journal of Medicine*, 2004, 350(7), 672-83.
5. Leahomski S., Calda P. Klinické využití nových biomarkerů preeklampsie. *Actual Gyn.* 2016; 8: 29-33.
6. Schiettecatte J., et al. Multicenter evaluation of the first automated Elecsys sFLT-1 and PIGF assays in normal pregnancies and preeclampsia. *Clin. Biochem.* 2010; 43(9): 768-770, doi: 10.1016/j.clinbiochem.2010.02.010.
7. Čech E., Hájek Z., Maršál K., Šrp B., a kol. Porodnictví, 2. přepracované a doplněné vydání, Grada Publishing, a.s., 2006, s. 259.
8. Roberge S., Bujold E., Nicolaidis K. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2018 March; 218(3): 287-293.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.561. Roub 2017 Nov 11.