



Článek popisuje poslední poznatky etiopatogeneze formování placenty a zásadní úlohu vzájemného vztahu angiopoetinů a angiotatinů. Průkazné nízké koncentrace angiopoetinu PlGF spolu s patologickými průtoky v uterinních arteriích na konci I. trimestru selektují skupinu těhotných žen s vyšším rizikem pozdějšího vzniku preeklampsie. Pro časnou diagnózu subklinických stadií preeklampsie se osvědčilo využít stanovení poměru sFlt-1/PlGF. Rychle rostoucí hodnota se ukazuje být dostatečně validní pro včasné ukončení těhotenství a zabránění fatálních mateřských a fetálních komplikací.

## Komplexní management preeklampsie

doc. MUDr. TOMÁŠ BINDER, CSc.

Gynekologicko-porodnická klinika UJEP a Masarykovy nemocnice, Ústí nad Labem

### Úvod

Preeklampsie je pro těhotenství specifické onemocnění. Je definována jako těhotenstvím podmíněná hypertenze s proteinurií. Jedná se o vaskulopatii vznikající na podkladě abnormálního vývoje placenty. Klinicky se zpravidla projevuje až po 20. týdnu gravidity. V důsledku abnormální cévní reakce vede k různě významnému multiorgánovému postižení.

Podle závažnosti rozlišujeme lehkou a těžkou formu preeklampsie a podle doby vzniku rozlišujeme časnou formu preeklampsie, která se manifestuje před 34. gestačním týdnem, a pozdní formu preeklampsie, která se manifestuje po 34. gestačním týdnem. Pozdní forma má z hlediska perinatologických výsledků lepší prognózu. Incidence u těhotných se pohybuje mezi 4 a 8 %. Rizikové skupiny jsou uvedeny v **tabulce č. 1**.<sup>7</sup>

### Etiopatogeneze preeklampsie

Etiopatogeneze preeklampsie není dosud uspokojivě objasněna. Shoda panuje v tom, že primární příčina je uložena v placentě a že porucha je založena mnohem dříve, než dojde k manifestaci

prvních příznaků. Preeklampsie vzniká na základě nepřiměřené nebo patologické mateřské odpovědi na placentaci. Svou roli zde hrají fetální antigeny a imunitní mateřská odpověď. Tyto „zánětlivé signály“ vedou k lokální ischemii, kdy následná reperfuze vede k oxidačnímu stresu a vaskulárnímu poškození. Nelze tak od sebe oddělovat dvě nejuznávanější teorie vzniku preeklampsie – vaskulární a imunologickou, protože se úzce propojují. Pro omezený prostor nelze zabíhat zcela do podrobností. Uvádíme jen zásadní procesy důležité pro vývoj placenty.

Pro plynulý růst plodu a jeho dobrý stav je nezbytný koordinovaný vývoj stromu fetálního kllku. Již před viabilitou

První těhotenství (krátká anamnéza nechráněného styku)
Předchozí preeklampsie
≥ 10 let od posledního porodu
Věkové extrémny těhotné
Body mass index (BMI) ≥ 30
Pozitivní rodinná anamnéza preeklampsie (matka, sestra)
Zachycená hodnota diastolického tlaku ≥ 90 mm Hg ze dvou nezávislých měření
Zachycená proteinurie (orientačně na + nebo ≥ 300 mg/24 hodin)
Vícečetné těhotenství
Gravidita po některé z metod asistované reprodukce
Preexistující hypertenze
Preexistující onemocnění ledvin
Preexistující diabetes
Přítomnost antifosfolipidových protilátek

▲ Tab. č. 1: Rizikové faktory preeklampsie. Zdroj: archiv autora



plodu dochází k rozvětvené angiogenezi, v placentě se vytvoří 10–16 generací kmenových klků. Jakmile se objeví vitální známky, vývoj placenty pokročí k vytvoření velkého počtu terminálních klků schopných výměny plynů. Pro tento proces je nezbytná dostatečná trofoblastická invaze, která je dokončena mezi 12. a 14. gestačním týdnem. Hlavním obdobím pro posouzení kvality placentární implantace je 20.–24. gestační týden, protože je trofoblastem dokončena transformace myometrálních spirálních arterií v nízkorezistentní cévy s vysokým průtokem. Tím je zajištěn adekvátní průtok krve v intervilózních prostorách, kde se odehrává fetomaternální výměna. Tento proces je víceúrovňově regulován a svoji roli v něm hrají NK buňky (natural killer cells), které ovlivňují nejen trofoblastickou invazi, ale i vaskulární změny v placentě svou schopností produkovat cytokiny, které se uplatňují v angiogenezi a ovlivňují vaskulární stabilitu. Patří k nim vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor, VEGF), placentární růstový faktor (placenta growth factor, PlGF) a angiopoetin 2. Tyto angiopoetiny hrají zásadní roli v procesu angiogeneze. Proti tomu působí angiostatiny – solubilní fms-like tyrosinkináza 1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1, sFlt-1), jejíž gen kóduje receptor pro vaskulární endoteliální růstový faktor 1 (vascular endothelial growth factor receptor 1, VEGFR-1), protein, který reguluje proliferaci a diferenciaci buněk. V průběhu fyziologické gravidity dochází k přiměřené interakci mezi endovaskulárním trofoblastem a deciduálními leukocyty a zejména přirozenými zabíječi (NK buňkami), která následně vyvolá uvolnění VEGF a PlGF. Za přítomnosti zvýšeného zánětlivého stresu, a to i v průběhu fyziologické gravidity, jsou zvýšené koncentrace volného VEGF důležitě pro zachování klidového stavu endotelu. Placentou vytvářený sFlt-1 je antagonistou proangiogenních molekul VEGF a PlGF a jeho hodnoty jsou zvýšeny u preeklampsie. Placentární růstový



▲ Obr. č. 1: Čerstvě porozená placenta s pupečníkem

faktor je esenciální faktor placentárního vaskulárního vývoje, proliferace a vaskulární permeability a přežívání endoteliálních buněk. Zvýšená koncentrace cirkulujícího sFlt-1, proteinu z vaskulárního endotelu placenty, je spojena se sníženými cirkulujícími koncentracemi volného VEGF a PlGF, což vede k endoteliálnímu poškození. Míra zvýšení sFlt-1 koreluje se závažností preeklampsie. To je v souladu s hypotézou, že narušení rovnováhy VEGF (PlGF) a sFlt-1 je jednou z definitivních patofyziologických cest vzniku tohoto onemocnění. U gravidit, u kterých následně došlo k rozvoji preeklampsie a růstové restrikci plodu (fetal growth restriction, FGR), byly v prvním trimestru prokázány snížené koncentrace PlGF a naměřeny snížené hodnoty dopplerovského měření průtoku v uterinních arteriích (průkaz noče). Hodnoty sFlt-1 se v této fázi těhotenství neliší od normy. Tyto nálezy potvrzují zásadní roli deciduálních angiogenních růstových faktorů, zejména placentárního růstového faktoru, pro fyziologický vývoj placenty. V průběhu fyziologické gravidity jsou hodnoty sFlt-1 do 29.–33. gestačního týdne stabilní a pak stále rostou až do porodu. Koncentrace PlGF rostou převážně do konce prvního trimestru,

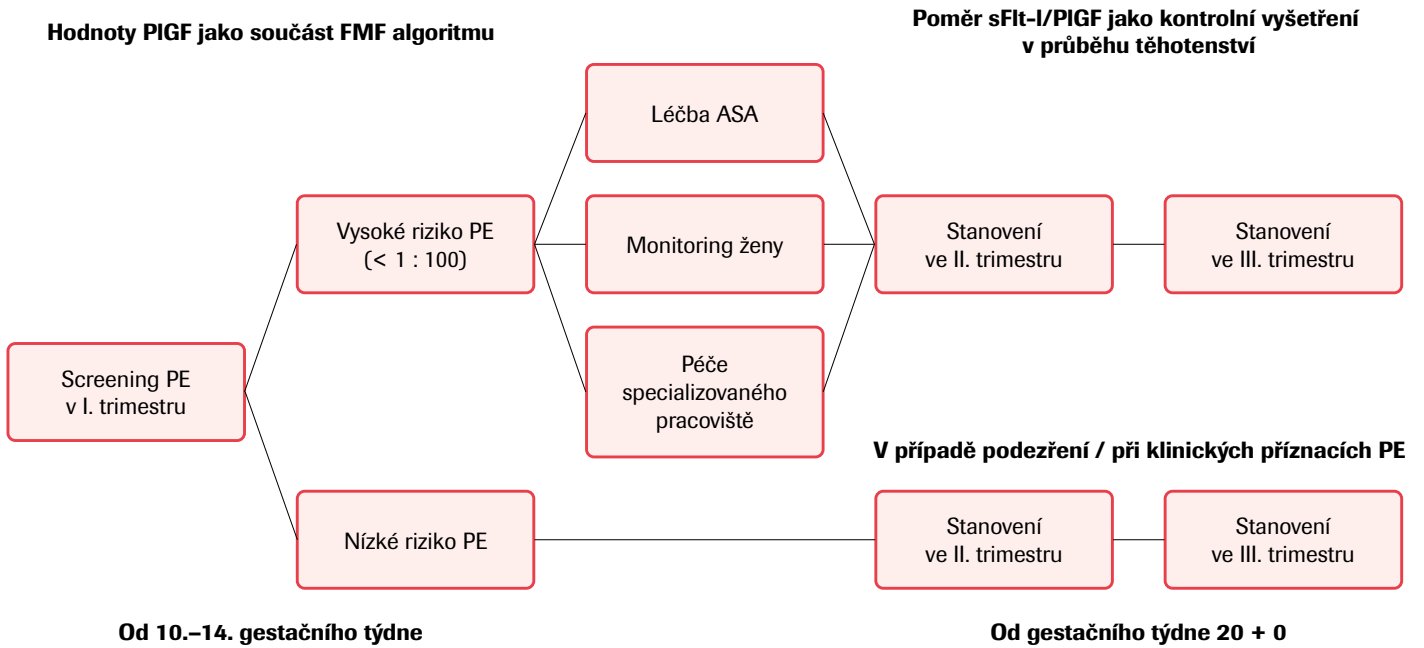
vrcholu dosahují kolem 29. gestačního týdne a pak postupně klesají. Zvyšující se poměr sFlt-1/PlGF po 20. týdnu gestace je známkou narušené rovnováhy a slouží k časně diagnostice preklinických stadií časně formy preeklampsie. K diagnostice pozdní formy preeklampsie vzniklé po 34. gestačním týdnem není stanovení poměru sFlt-1/PlGF pro diagnózu již tak průkazné. Ačkoliv příčiny placentární dysfunkce nejsou plně odhaleny, všeobecně je akceptováno, že stavy spojené s placentární dysfunkcí jsou charakterizovány mělkou trofoblastickou invazí a nedostatečnou remodelací mateřských spirálních arterií v I. a II. trimestru těhotenství. To způsobuje nedostatečnou placentární perfuzi v druhé polovině těhotenství. Endoteliální dysfunkce je výrazem excesivní mateřské zánětlivé odpovědi na těhotenství.<sup>7</sup>

### **Predikce preeklampsie**

Screening preeklampsie v pravém smyslu jeho významu neexistuje, ale pokud bychom na konci I. trimestru u všech těhotných stanovovali střední arteriální tlak (mean arterial pressure, MAP), hodnotu PlGF, případně doplněnou



## KLINICKÁ HODNOTA DIAGNOSTIKY



▲ Obr. č. 2: Komplexní management preeklampsie. ASA – kyselina acetylsalicylová, acetylsalicylic acid; FMF – Fetal Medicine Foundation; PE – preeklampsie; PIGF – placentární růstový faktor, placenta; growth factor; sFlt-1 – solubilní fms-like tyrosinkináza 1, soluble fms-like tyrosine kinase. Zdroj: archiv autora

o hodnotu plazmatického specifického těhotenského proteinu A (pregnancy associated plasma protein A, PAPP-A) v krvi matky, a vyšetření doplnili o flowmetrii uterinních arterií, selektovali bychom skupinu žen se zvýšeným rizikem vzniku preeklampsie v pozdějších stádiích těhotenství a cíleně bychom na ně směřovali prenatální péči. Každý abnormální výsledek z uvedených vyšetření ukazuje

na zvýšená těhotenská rizika, ale riziko pro preeklampsii není specifické. Integrací všech vyšetření se specifická výrazně zvyšuje, ale i tak to neznamená, že žena s pozitivním výsledkem „I. trimestrálního screeningu“ preeklampsii onemocní. Od ideálu testování všech těhotných máme daleko, ale měli bychom se zaměřit alespoň na těhotné ženy uvedené v tabulce I v úvodu článku. Studie ASPRE z roku 2017

prokázala validitu tohoto vyšetření. Pozitivním pacientkám byla v této studii od 11. do 36. gestačního týdne preventivně podávána kyselina acetylsalicylová v dávce 150 mg/den a došlo ke snížení rizika vzniku preeklampsie před 37. gestačním týdnem o 62 %.<sup>1,2,5</sup>

### Časná diagnostika preeklampsie

V současné době je v České republice doporučena depistáž preeklampsie pouze měřením krevního tlaku a orientačním vyšetřením moči na přítomnost bílkoviny při každé návštěvě v prenatální poradně. Studie PROGNOSIS z roku 2016 ukázala na význam stanovení poměru sFlt-1/PIGF v časně diagnostice preklinických stádií preeklampsie ve II. a III. trimestru těhotenství. Test je doporučeno provádět u všech žen se zvýšeným rizikem preeklampsie, tedy i nezávisle na výsledku testu v I. trimestru. Rychle se zvyšující hodnota poměru sFlt-1/PIGF signalizuje rozvíjející se preeklampsii. Komplexní management ukazuje obr. č. 2.





## Vyhodnocení a doporučený postup

Vyhodnocení a další doporučený postup jsou vždy dány výrobcem testovacích kitů. Výsledky testu je vždy nutné posuzovat komplexně s výsledky ostatních vyšetření, jako ultrazvukového a dopplerovského vyšetření, s výsledky klasických laboratorních vyšetření při preeklampsii a klinickým stavem těhotné v kontextu s gestačním stářím plodu. Je to významné z hlediska optimální doby ukončení těhotenství.<sup>3,4,6</sup>

## Závěr

Stanovení MAP, dopplerovské vyšetření uterinních arterií a stanovení hodnoty PlGF (PAPP-A) v I. trimestru se zdá být užitečnou metodou selekce žen s potencionálním rizikem vzniku preeklampsie. Stanovení poměru sFlt/PlGF ve II. a III. trimestru je nový užitečný test sloužící k časnému odhalení subklinických stadií preeklampsie.



Přínosem metod je možnost predikce preeklampsie, stratifikace a optimalizace poskytované péče, což může přispět ke zlepšení perinatálních výsledků a odvrácení fatálních komplikací jak u matky, tak u plodu.

Nezávislý odborný článek publikovaný v časopise *Gynekologie a porodnictví* 2020; 4(2): 1-3 díky finanční podpoře společnosti Roche s.r.o., Diagnostics Division.



### doc. MUDr. Tomáš Binder, CSc.

Přednosta kliniky, Gynekologicko-porodnická klinika UJEP a Masarykovy nemocnice, Ústí nad Labem  
Kontakt: tomas.binder@kzcr.eu

## LITERATURA

1. Bujold, E, Roberge S, Lacasse Y, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:402–414.
2. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, et al. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: A systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2014;160:695–703.
3. Herraiz I, Llorba E, Verlohren S, Galindo A; Spanish Group for the Study of Angiogenic Markers in Preeclampsia. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/ PlGF Ratio in Singleton Pregnancies. *Fetal Diagn Ther* 2018;43:81–89.
4. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med* 2016;374:13–22.
5. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50:492–495.
6. Poon LCY, et al. Screening and prevention of preeclampsia. *Maternal Fetal Med* 2019;1:25–30.
7. Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: updates in pathogenesis, definitions, and guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1102–1113.