

Screening preeklampsie – pravda nebo fikce?

Peter Bisták

Gynekologicko-porodnické oddělení Nemocnice Třebíč
Centrum péče o ženu Třebíč

Korespondenční adresa: MUDr. Peter Bisták, Gynekologicko-porodnické oddělení Nemocnice Třebíč,
Purkyňovo náměstí 133/2, 674 01 Třebíč, Česká republika, e-mail: bistak@centrumpeceozenu.cz

Publikováno: 11. 4. 2017

Přijato: 19. 12. 2016

Akceptováno: 10. 3. 2017

Actual Gyn 2017, 9, 5-9

ISSN 1803-9588

© 2017 Aprofema s.r.o.



Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com

Citujte tento článek jako: Bisták P. Screening preeklampsie – pravda nebo fikce? Actual Gyn. 2017;9:5-9

PREECLAMPSIA SCREENING – FACT OR FICTION?

Review article

Abstract

Preeclampsia is a multiorgan disease of unclear aetiology typically occurring during pregnancy and having a major share in maternal and neonatal morbidity and mortality. As a result, it has been the subject of a number of studies. The article outlines certain aspects of the disease and deals with the possibilities of its prediction and prevention existing today. Its aim is to assess the clinical practice concerning preeclampsia screening in out-patient department. Although the number of included patients is not high, this study has shown that preeclampsia screening is effective.

Key words: preeclampsia screening, pregnancy, prediction, prevention

Přehledový článek

Abstrakt

Preeklampsie je pro těhotenství specifické multiorgánové onemocnění nejasné etiologie, které se podílí značnou měrou na matešské a novorozenecké morbiditě a mortalitě, a proto je objektem mnoha studií. Následující článek si klade za úlohu nastínit určité aspekty problematiky tohoto onemocnění a současně možnosti predikce a prevence s jejich ověřením v klinické praxi na okresní úrovni v menší retrospektivní „Třebíčské studii“, z které vyplývá, že screening preeklampsie má smysl.

Klíčová slova: screening preeklampsie, těhotenství, predikce, prevence

Úvod

Preeklampsie (PE) je pro těhotenství specifické multiorgánové onemocnění nejasné etiologie, které je nejčastěji charakterizováno jako hypertenze objevující se poprvé po 20. týdnu těhotenství a doprovázeno signifikantní proteinurií nad 300 mg bílkovin za den. Pro preeklampsii je nutná přítomnost placenty, nikoliv plodu a podílí se značnou měrou na mateřské a novorozenecké morbiditě a mortalitě. Manifestuje se obvykle ve III. trimestru a postihuje ve střední Evropě 4 – 8 % všech těhotenství (časná u 1 – 1,5 %, pozdní u 4 %). Současným trendem je rostoucí incidence vlivem potenciace rizikových faktorů, jako jsou dlouhodobé změny počasi, obezita, rostoucí věk rodiček, relativně větší zastoupení primipar. Z pohledu klasifikace hypertenzních poruch v graviditě rozlišujeme preeklampsii mírnou (TK 140/90 - 159/109 mmHg, proteinurie 0,3 – 5 g za 24 hod) a těžkou (TK > 160/110 mmHg, proteinurie > 5 g za 24 hod, epigastrická bolest či bolest v pravém hypochondriu, cefalea, poruchy vize nebo HELLP syndrom - hemolýza, elefalea, poruchy vize nebo HELLP syndrom - hemolýza, elevace jaterních enzymů, trombocytopenie), preeklampsii superponovanou (nasedající na chronickou hypertenzi), nebo časnou a pozdní. Časná preeklampsie se klinicky manifestuje před 34. t.t. (early onset preeclampsia EO-PE), je etiologicky spjata s poruchou fetoplacentární jednotky a je typicky spojena s dysfunkcí placenty, intrauterinní růstovou restrikcí plodu (IUGR), sníženým objemem placentární tkáně, abnormálními nálezy průtoků na uterinních a umbilikálních tepnách při dopplerovském vyšetření, závažnou mateřskou a neonatální morbiditou a mortalitou. Pozdní preeklampsie (late onset preeclampsia LO-PE) většinou vzniká na podkladě chronického onemocnění matky a je spojena s normálním nebo zvětšeným objemem placentární tkáně, fyziologickým růstem plodu, fyziologickým nebo mírně abnormálním nálezem průtoků při dopplerovských vyšetřeních, příznivou prognózou pro matku i plod (1). V některých literárních zdrojích se můžeme setkat i s termínem střední preeklampsie (preterm - manifestující se před 37. t.t.). Etiopatogeneze není prozatím definitivně objasněna. Etiologicky se na vzniku preeklampsie podílejí:

1) rizikové faktory před těhotenstvím

- související s partnerem* – parita (nuliparita, multiparita s odstupem mezi těhotenstvími méně než 2 a více než 10 let), omezená expozice spermatu, metody IVF (1,2,3,4)
- nesouvisející s partnerem* – preeklampsie v OA a/nebo RA, trombofilní stavy, věk (méně než 18 a více než 35 let), rasa (1)
- chronická onemocnění* – chronická hypertenze, především sekundární, preexistující vaskulární a renální onemocnění, DM, autoimunitní onemocnění, obezita (BMI 35 a více), srpkovitá anemie, migrény, malnutrice, stres fyzický a psychický, užívání antidepresiv SSRI v I. trimestru (1)

2) rizikové faktory v průběhu těhotenství – vícečetné těhotenství, strukturální vrozené vady plodu, hydrops plodu, chromozomální anomálie, molární těhotenství (1)

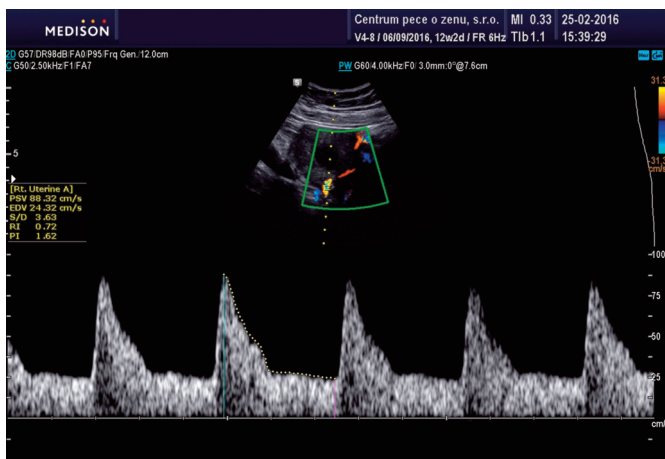
3) protektivní faktory – užití kyseliny acetylsalicylové (ASA), LMWH (před 12. t.t.) – především u žen s trombofilními stavy, abúzus nikotinu (↓ sFLT-1) (1,5)

Dle současných poznatků o patogenezi při normálním vývoji placenty dochází k invazi buněk cytotrofoblastu do mateřských spirálních cév a náhradě hladkých svalových buněk v těchto cévách. Cévy se tak stávají nízkoodporové vysokokapacitní a nereagují vazokonstrikčně, dochází k tzv. remodelingu arterií, který začíná na konci I. trimestru a končí kolem 18. až 20. t.t. Při preeklampsii vlivem neobjasněné příčiny dochází k narušení tohoto procesu a k nedostatečnému remodelingu spirálních arterií, které mohou reagovat vazokonstrikčně, a to vede k redukcí průtoku placentou. Redmanova hypotéza vysvětluje preeklampsii jako 2stupňovou poruchu. V preklinickém (placentárním) stadiu snížení perfuze placentou vede ke tvorbě množství biologicky aktivních působků, které vstupují do mateřské cirkulace a mohou způsobovat rozsáhlou endotelovou dysfunkci. Navazující klinické (maternální) stadium se projevuje generalizovanou vazokonstrikcí, aktivací koagulační kaskády, pravděpodobně tvorbou mikrotrombů a redukcí intravaskulárního objemu (vlivem hypoalbuminémie a úniku tekutiny extravaskulárně při zvýšené permeabilitě cévní stěny), hypertenzí, a to má za následek generalizovanou redukcí perfuze orgánů. Spojkou mezi 1. a 2. stadiem jsou v placentě vzniklé – cytokiny, antiangiogenní faktory, mikropartikelule syncytiotrofoblastu, reaktivní metabolity O₂, volné radikály (1,6). Výše popsané změny rezultují v námi obávané komplikace maternální (eklampsie, intrakraniální krvácení, retinální edém, plicní edém, srdeční selhání, akutní renální selhání, hepatopatie, DIC, ...) a fetální (abrupce placenty, IUGR, předčasný porod, intrauterinní úmrtí plodu) (7).

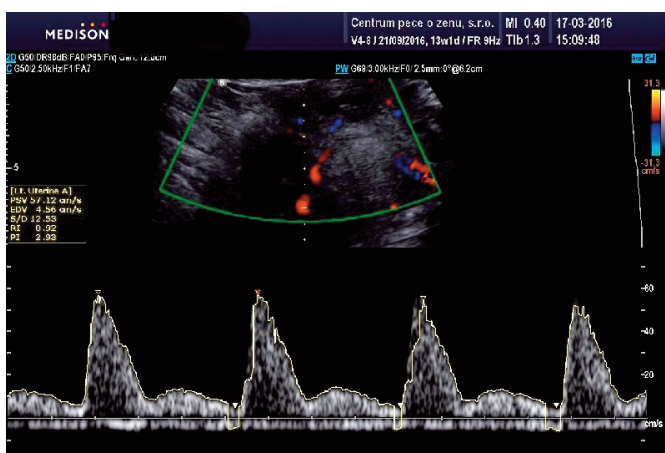
Predikce

Vzhledem k závažnosti preeklampsie a HELLP syndromu je jednou z priorit moderní perinatologie snaha o pochopení jejich patofyziologických mechanismů a nalezení vhodných screeningových testů k časně identifikaci žen s rizikem rozvoje těchto komplikací, které by mohly následně profitovat z dispenzarizace a časně léčby. V praxi se k tomu používají různé markery, a to: 1) *hodnocení anamnestických rizikových faktorů*, 2) *biofyzikální – jako střední arteriální tlak* ($MAP = dTK + \{ (sTK - dTK) : 3 \}$) a *dopplerovské UZ měření uterinních arterií*, 3) *biochemické* (PAPP-A, PIGF, sFlt, ...).

Dopplerovské zobrazení a flowmetrie uterinních arterií (PI UtA) je neinvazivní metoda nepřímou hodnotící utero-placentární (U-P) cirkulaci v průběhu I., II., ev. III. trimestru. U preeklampsie a často i IUGR abnormální placentace rezultuje v inadekvátní U-P perfuzi. Nízký enddiastolický tok a pokles toku v časně diastole (přítomnost zářezu, tzv. notch) můžeme vidět v uterinních arteriích u netěhotných žen nebo v I. trimestru, pokud přetrvává notch v II. trimestru (zejména po 24. t.t.), tak je nález asociován s inadekvátní trofoblastickou invazí (1,6). Normální flowmetrie UtA (viz **Obr. 1**). Hodnoty PI UtA se během gravidity postupně snižují, kolem termínu porodu se mohou nepatrně zvýšit. Kolem 10. týdne gravidity je normální hodnota asi 2,5, v 16. t.t. je to 1,5, ve 24. t.t. 1,0, a ve 38. t.t. 0,8 (v praxi přes kalkulátory přepočítáno na MoM) (8). Při hodnocení nálezu je důležité zohlednit fakt, že na průtok krve dělohou mají vliv 3 faktory – arteriální TK, venózní TK a cévní rezistence. Při preeklampsii vysoká rezistence v UtA má za následek abnormální tvar křivky, pro který je typický vysoký PI UtA a přítomnost notchu (viz **Obr. 2**).



Obr. 1



Obr. 2

Na základě metaanalýzy 74 studií (9) abnormální UZ nález v I. a zejména ve II. trimestru je považován za vhodný screeningový test závažnosti a progresu preeklampsie i IUGR. Přítomnost notch v UtA v III. trimestru po 28. t.t. vypovídá o riziku pozdní PE.

Preklinickou známkou endotelové dysfunkce u preeklampsie jsou změny v hladinách cirkulujících faktorů v séru těhotných žen. Dochází k poklesu pro-angiogenních faktorů jako VEGF (vascular endothelial growth factor), PlGF (placental growth factor), TGF β (transforming growth factor beta) a vzestupu faktorů s anti-angiogenním účinkem sFLT-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1, váže VEGF a PlGF), sEng (soluble endoglin, \downarrow vazodilatační účinek NO). Klinicky význam mají i PP13 (placental protein 13), PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A, významně snížená hladina v I. trimestru je spojena s rizikem PE), Inhibin A a Aktivin A (1).

Izolovaně mají markery nízkou prediktivní hodnotu, proto mnoho studií ověřuje jejich různé kombinace. Dle FMF studie (10) vyplývá jako nejefektivnější screening preeklampsie pro jednočetné gravidity 2kroková strategie, při které se v 1. kroku snažíme o predikci již koncem I. trimestru vzhledem k malým možnostem prevence, k zahájení tzv. ASA protect před 16. t.t. a je cílený na časnou preeklampsii. Nejúčinnější prediktivní test v I. trimestru (gr. h. 11⁺⁰-14⁺¹) je kombinace *anamnéza + MAP + PI UtA + PAPP-A a PlGF* (DR 89% pro EO-PE, 75% preterm-PE (< 37. t.t.), 47% term-PE (\geq 37. t.t.) při FPR 10%) (11,12). V II. trimestru (gr. h. 19⁺⁰-24⁺⁶) je nejúčinnější

prediktivní test kombinace *MAP + PI UtA + poměr sFLT-1/PlGF* ve 24. t.t. (DR 99 % pro EO-PE, 85 % preterm-PE, 46 % term-PE při FPR 10 %) (13). 2. krok je cílený na rizikové pacientky v III. trimestru, na predikci pozdní preeklampsie a k eventuálnímu zahájení časné terapie. Využívá stejnou kombinaci markerů jako v II. trimestru (pro screening v gr. h. 30⁺⁰-34⁺⁶ je DR 98 % preterm-PE, 60 % term-PE, pro gr. h. 35⁺⁰-37⁺⁶ je DR 85 % term-PE při FPR 10 %) (14,15). Dle studie *PROGNOSIS*, která hodnotí soubor pacientek s jednočetnou graviditou od gr. h. 24⁺⁰ až 36⁺⁶, je možno zavedením prediktivních markerů do klinické praxe snížit délku hospitalizace až o polovinu, a to vede k úspoře nákladů. K rychlému managementu PE v klinické praxi může posloužit poměr sFLT-1/PlGF s vysokou negativní prediktivní hodnotou testu 99,3 % při cut-off pod 38 u těhotných se známkami a symptomy PE nebo u asymptomatických se zvýšeným rizikem rozvoje PE (16).

Prevence

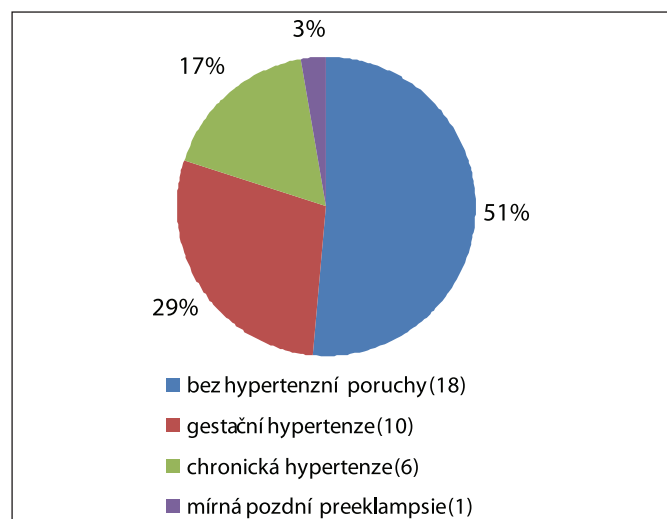
Primární prevence s ohledem na neobjasněnou příčinu vzniku preeklampsie prozatím není možná. Predikcí rizikové skupiny těhotných jsme schopni sekundární prevence, a to využitím kyseliny acetylsalicylové (ASA), která ovlivňuje agregaci trombocytů přes lokálně působící prostaglandiny – Prostacyklin vs. Tromboxan. Nízké dávky ASA inhibují aktivitu cyklooxygenázy s následným snížením tvorby Tromboxanu a relativní převahou Prostacyklinu, který má mohutný antiagregační a vazodilatační účinek a vede k lepšímu prokrvení dělohy. Dle *Cochrane* databáze zahájení ASA protect před 16. gestačním týdnem vede k redukci výskytu o 19 % u PE, o 8 % u předčasného porodu. Ženy se středním nebo vysokým rizikem rozvoje časné PE by mohly profitovat z ASA, která vede k významné redukci zejména těžké preeklampsie, méně pak i prosté gestační hypertenze (1). Dle dosud dostupných informací zahájení ASA protect po 16. t.t. pravděpodobně vede ke snížení rizika PE o cca 10 % (17,18) a má svoje opodstatnění v případě klinických známek PE a/nebo pozitivního prvotrimestrálního screeningu na PE. Doporučená dávka ASA je minimálně 100 mg/D večer do 32. až 34. t.t. vzhledem k aktivaci endotelových funkcí večer a v noci (1,19).

„Třebíčská studie“

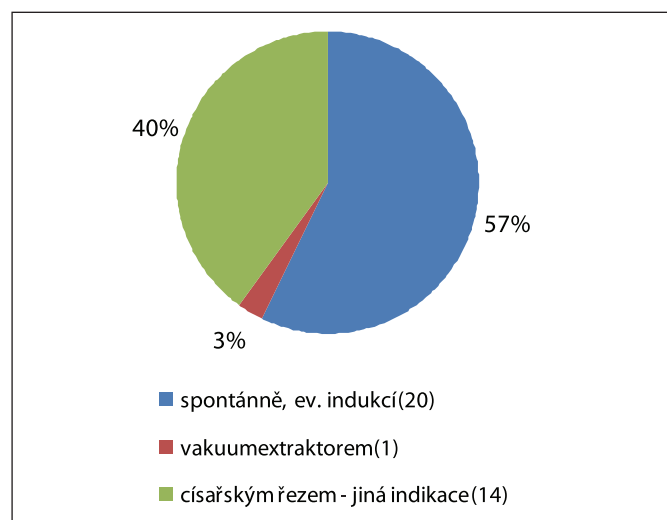
Přístup k informacím na ambulantní i nemocniční úrovni nabízel možnost ověřit si význam predikce a prevence preeklampsie v klinické praxi na okresní úrovni v menší retrospektivní studii. V ambulantním Centru péče o ženu v Třebíči bylo od 22.10.2013 do 22.2.2016 vyšetřeno v rámci prvotrimestrálního screeningu se stanovením rizika preeklampsie 782 klientek (narozených 1969 až 1996) s jednočetnou graviditou na základě kombinace markerů *anamnéza + MAP + PI UtA + PAPP-A*. Jako cut-off rizika byla použita dle nastavení Astraie hranice 1:100 (při cut-off rizika 1:105 je DR 81,8 % pro časnou PE při FPR 5 %, při 1:216 je DR 92,5 % při FPR 10 %) (20). V ambulantním souboru vyšetřených klientek bylo 36, které měly cut-off \geq 1:100 (4,6 %) a které od zjištění začaly užívat ASA 100 mg/den do 32. t.t. U jedné klientky nastal v 15. t.t. missed abortion, u 35 klientek gravidita skončila porodem vitálních plodů. U 18 z nich byla gravidita bez hypertenzní poruchy, u 10 se vyvinula gestační hyper-

tenze, u 6 přetrvávala chronická hypertenze a jenom u 1 klientky se vyvinula mírná pozdní preeklampsie (3 %) (viz **Graf 1**). Z pohledu ukončení gravidity 20 rodiček porodilo spontánně, ev. indukci, 1 vakuumextraktorem, 14 císařským řezem – z toho ani jedna primárně pro preeklampsii, ale pro přidruženou indikaci typu selhání indukce, stav po 1-2x SC, deflexní poloha hlavičky, akutní hypoxie (viz **Graf 2**). 6 rodiček porodilo hypotrofický plod (LO-IUGR + SGA), 29 eutrofický plod (viz **Graf 3**). V souboru byly 3 klientky po IVF, 7 mělo BMI ≥ 35 , 6 klientek se léčilo s chronickou hypertenzí, antihypertenzní terapie po puerperiu de novo zůstala u jedné klientky.

Průzkumem příslušné dokumentace Gynekologicko-porodnického oddělení Nemocnice Třebíč v čase, kdy při-

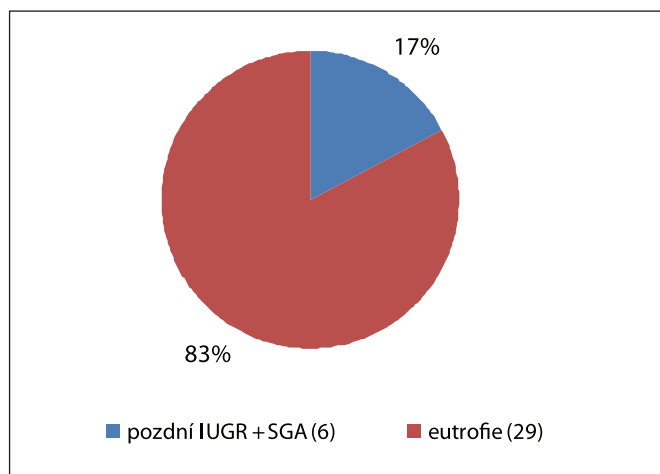


Graf 1 Zastoupení hypertenzních poruch v ambulantním souboru



Graf 2 Způsob vedení porodu v ambulantním souboru

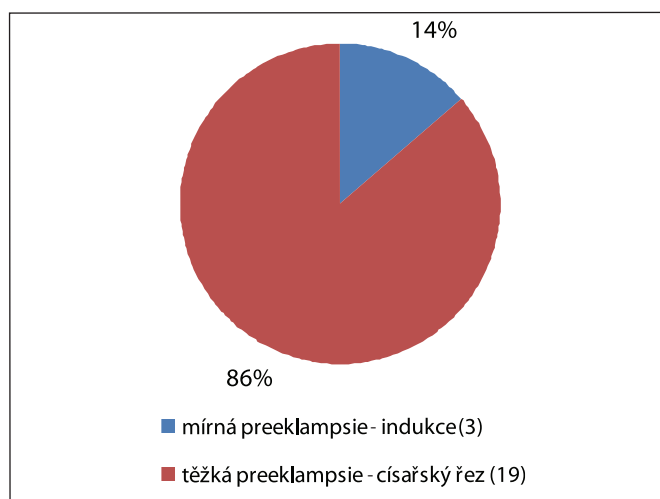
bližně mohl rodit soubor klientek z ambulantní skupiny, tedy od 1.4.2014 do 24.5.2016, se vybrala skupina všech rodiček, které byly bez anamnézy preventivní ASA medicace a u kterých se rozvinula preeklampsie. V daném období ze souboru 2 613 porodů výše uvedenou podmínku splňovalo 22 rodiček (0,84 %). U 3 z nich se vyvinula mírná preeklampsie a porodily spontánně indukci, u 19 z nich pro těžkou PE byla gravidita ukončena císařským



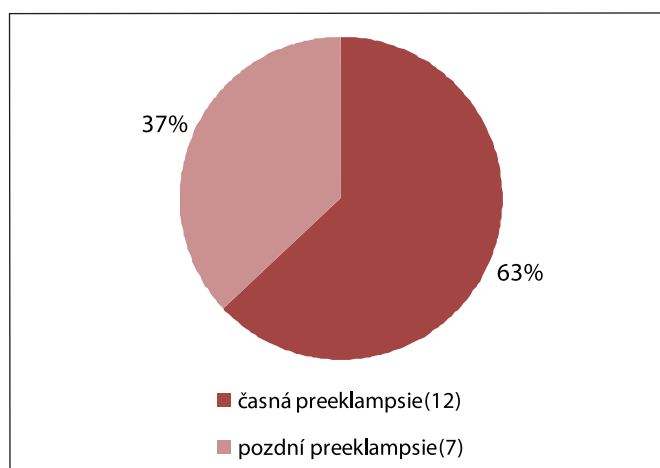
Graf 3 Rozdělení porodní váhy plodů v ambulantním souboru

řezem (viz **Graf 4**), z toho u 12 z nich se jednalo o časnou těžkou PE, u 7 o pozdní těžkou PE (viz **Graf 5**).

V nemocničním souboru rodiček bylo 5 rodiček z Centra péče o ženu Třebíč. Jedna z nich se nedostavila na



Graf 4 Typ preeklampsie a způsob vedení porodu v nemocničním souboru



Graf 5 Výskyt těžké preeklampsie v nemocničním souboru

I. screening, u dvou byla dvojčetná gravidita (gemini bi-bi), u posledních dvou byl cut-off 1:161 a 1:325 a rozvinula se u obou těžká časná preeklampsie. Změnou cut-off rizika na 1:216 by se tak v daném souboru zachytilo o jednu klientku více.

Závěr

I na tak počtem pacientek malé studii je patrný pozitivní efekt sekundární prevence, který je ve shodě se závěry v *Cochrane* databázi, tedy že **screening preeklampsie má smysl**. Z pohledu hodnocení souboru je nutno vzít v potaz lokoregionální rozdíly – různě zdravá populace v ČR, i možnost podhodnocení mírné pozdní preeklampsie a její vedení v dokumentaci porodnice jenom jako prosté gestační hypertenze. V běžné praxi v rámci kombinovaného I. screeningu stojí za povšimnutí možnost kalkulace rizika preeklampsie kombinací *anamnéza + Pl UtA + MAP + PAPP-A* (při cut-off 1:216 je DR časné preeklampsie 92,5 % při FPR 10 %) bez zvýšení provozních nákladů, nebo dle FMF doporučovaná kombinace, která vyžaduje k výše uvedenému navíc odběr PIGF (při cut-off 1:269 je DR 96,3 % při FPR 10 %) (20). V II. a III. trimestru v selektované populaci těhotných může posloužit v praxi poměr sFLT-1/PIGF s vysokou negativní prediktivní hodnotou k rychlému managementu preeklampsie, ke stanovení možností další dispenzarizace, včasnému zachytu hrožících komplikací a k plánování terapie a porodu, ev. transportu intra utero na vyšší pracoviště.

Literatura

- 1) Vlk R, a kol. Preeklampsie. Praha: Maxdorf; 2015: 40-48,55-58,73,82-84,114-132,141-149
- 2) Skjaerven R, Wilcox AJ, Lie RT. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2002;346:33-38, doi: 10.1056/NEJMoa011379
- 3) Einarsson JI, Sangi-Hagpeykar H, Gardner MO. Sperm exposure and development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:1241-1243
- 4) Wang J, Knottnerus AM, Schuit G, et al. Surgically obtained sperm, and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia. *Lancet*. 2002;359:673-674, doi: 10.1016/S0140-6736(02)07804-2
- 5) Lain KY, Wilson JW, Crombleholme WR, et al. Smoking during pregnancy is associated with alterations in markers of endothelial function. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189:1196-1201, doi: 10.1067/S0002-9378(03)00584-2
- 6) Šimetka O, Vlk R, Procházka M. HELLP syndrom. Praha: Maxdorf; 2013:21-32,46-53
- 7) Pařízek A, a kol. Kritické stavy v porodnictví. Praha: Galén; 2012:70-71
- 8) Calda P, Břešťák M, Fischerová D, a kol. Ultrazvuková diagnostika v těhotenství a gynekologii. 2. rozšířené a kompletně přepracované vydání. Praha: Aprofema; 2010:358-359
- 9) Cnossen JS, Moris RK, de Riet G, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*. 2008;178:701-711, doi: 10.1503/cmaj.070430
- 10) Poon LC, Nicolaides KH. Early Prediction of Preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology International*. 2014;2014: Article ID 297397, 11 pages, doi:10.1155/2014/297397
- 11) Wright D, Syndelaki A, Akolekar R, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213:62.e1-10, doi:10.1016/j.ajog.2015.02.018
- 12) O’Gorman N, Wright D, Syngelaki A, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214:103.e1-103.e12, doi:10.1016/j.ajog.2015.08.034
- 13) Gallo DM, Wright D, Casanova C, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 19-24 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214:619.e1-17, doi:10.1016/j.ajog.2015.11.016
- 14) Tsiakkas A, Saiid Y, Wright A, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 30e34 weeks’ gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215:87.e1-87.e17, doi:10.1016/j.ajog.2016.02.016
- 15) Andrietti S, Silva M, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Competing-risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 35–37 weeks’ gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48:72-79, doi:10.1002/uog.15812
- 16) Leahomschi S, Calda P. Klinické využití nových biomarkerů preeklampsie. *Actual Gyn*. 2016;8:29-33
- 17) Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(2):121-128, doi: 10.1016/j.ajog.2016.10.016
- 18) Tong S, Mol BW, Walker SP. Preventing preeclampsia with aspirin: does dose or timing matter? *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(2):95-97, doi: 10.1016/j.ajog.2016.12.003
- 19) Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(2):110-120.e6, doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.076
- 20) Akolekar R, et al. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther*. 2013;33:8-15, doi: 10.1159/000341264