

Zkušenosti s vyšetřováním markerů preeklampsie

v krvi těhotných žen

Preeklampsie je závažný stav vznikající v těhotenství, který postihuje 4–8 % těhotných žen.

Včasná diagnostika umožňuje toto život ohrožující onemocnění řešit ještě před jeho závažnými klinickými projevy. Vznik preeklampsie je dáván do příčinné souvislosti s cirkulujícími faktory inhibujícími angiogenezi nebo se signální drahou angiotenzinu II. a interferencí s mateřským vaskulárním systémem. Jako vhodný test se ukázalo stanovení pro- a protiangiogenních faktorů a výpočet vzájemného poměru jejich koncentrací.

Péče o těhotnou ženu a včasná diagnostika všech závažných onemocnění, která mohou postihnout jak samotnou těhotnou ženu, tak plod, se stávají v posledních letech samozřejmostí. Tato skutečnost je významná nejen z hlediska jednotlivců, ale i z pohledu celé společnosti v oblasti ekonomických a sociálních dopadů. Prenatální diagnostika zahrnuje celou řadu vyšetření a je obvykle charakterizována mezioborovou spoluprací odborníků z oborů gynekologie a porodnictví, lékařské genetiky, ultrazvukové diagnostiky, klinické biochemie a dalších. Jedním z nejnoveji zaváděných vyšetření je i stanovení rizika rozvoje preeklampsie.

Preeklampsie (PE) je závažný stav vznikající v těhotenství, který se projeví asi u 4–8 % těhotenství. Typickým projevem je zvýšený krevní tlak (hranice je 140/90 mm Hg) a přítomnost bílkoviny v moči (> 0,3 g/24 h). Další symptomy mohou být velmi pestré, ale zároveň jsou i velmi nespecifické. Patří mezi ně bolest hlavy, poruchy vidění, rychlý váhový přírůstek, nauzea, bolesti břicha, otoky dol-



ních a horních končetin i obličeje. Patologické posuny v hematologických a biochemických parametrech, jako elevované jaterní testy, urea, kreatinin, kyselina močová či trombocytopenie, jsou velmi pozdními ukazateli této těhotenské patologie a svědčí spíše už o přechodu k eklampsii,

tedy stavu bezprostředně ohrožujícímu život matky a dítěte. Preeklampsie může vést k selhání ledvin, jater a plic, k poruchám srážlivosti krve a zvyšuje riziko srdečních onemocnění a cévních příhod v pozdějším životě ženy.

Komplikacemi preeklampsie jsou eklampsie a HELLP syndrom.

Eklampsie je život ohrožující stav, který zpravidla nasedá na preeklampsii. Je to záchratovitě onemocnění projevující se tonicko-klonickými křečemi, které vznikají bez jiné mozkové patologie. Eklampsie je jednou z indikací k ukončení těhotenství bez ohledů na stáří plodu a jeho vyzrállost.

HELLP syndrom je závažnou komplikací těhotenství a vyskytuje se nejčastěji v souvislosti s těžkou preeklampsii. Je to syndrom, který vzniká na podobném podkladě jako preeklampsie a může, ale nemusí na ni nasedat. Zpravidla se objeví ve druhém nebo třetím trimestru gravidity. Hlavním příznakem je epigastrická bolest, dále jsou to nevolnost, zvracení, bolest hlavy, hypertenze, bílkovina v moči. Diagnostika se opírá o zjištění typických laboratorních nálezů, kterými jsou hemolýza (hemolysis -H), zvýšené hladiny jaterních enzymů (elevated liver enzymes -EL) a trombocytopenie (low platelet count -LP). Syndrom se léčí podobně jako preeklampsie, podle dalších příznaků se pak léčba doplňuje s cílem stabilizovat celkový stav matky, upravit hemodynamické poměry a poruchu hemokoagulace.

Ohroženy jsou ženy s chronickým onemocněním ledvin a jater, diabetičky, těhotné s autoimunními chorobami, hypertoničky. V posledních letech je věnována pozornost nositelkám trombofilních mutací. V České republice, kde je prenatální péče na vysoké úrovni, se odhaduje výskyt HELLP syndromu asi u 4–5 případů na 1 000 porodů.

Preeklampsie je složitý patologický stav zjednodušeně charakterizovaný hypertenzí a proteinurií v pokročilé graviditě. Vznik preeklampsie je dáván do příčinné souvislosti s cirkulujícími faktory inhibujícími angiogenezi, nebo se signální drahou angiotenzinu II a interferencí s mateřským vaskulárním systémem. Za další faktory podílející se na vzniku a rozvinutí patologie jsou považovány oxidativní stres, záneřlivá reakce, špatná adaptace oběhového systému nebo humorální a metabolické abnormality. Imunologická stránka onemocnění pravděpodobně zahrnuje špatnou adaptaci organismu matky, jež vede k odmítání plodu a placenty. Při rozvoji preeklampsie se uplatňují rovněž genetické predispozice. Toto onemocnění je i v dnešní době hlavní příčinou mateřské

a perinatální mortality. Včasná diagnostika umožňuje tento život ohrožující stav řešit ještě před jeho závažnými klinickými projevy.

Samotné měření krevního tlaku má spolu s hodnotami proteinurie velmi nízkou pozitivní predikční hodnotu (kolem 20 %). Jako vhodný test se ukázalo stanovení pro- a protiangienních faktorů a výpočet vzájemného poměru jejich koncentrací.

PIGF a sFlt-1

Významný podíl na rozvoji preeklampsie mají angienní faktory, jako je proangienní PIGF (placentární růstový faktor)

a antiangienní sFlt-1 (solubilní receptor tyrozinkinázového typu 1). U žen, které postihne preeklampsie, dochází k inhibici angiogeneze vzhledem ke změnám koncentrace těchto proteinů cirkulujících v jejich těle. Hladina sFlt-1 v plazmě se zvýší jak před stanovením diagnózy, tak i v době klinického projevu preeklampsie, zatímco hladina PIGF je oproti normálnímu těhotenství nižší. Na základě kombinovaného poměru sFlt-1/PIGF pak lze rozeznat normální průběh těhotenství od těhotenství provázeného preeklampsii.

Stanovení koncentrací sFlt-1 a PIGF a výpočet jejich poměru se staly rutinně využívaným biochemickým testem. Tyto parametry se vždy hodnotí v kontextu

Biochemický screening		Vzorek odebrán: 14. říjen 2016
Volný beta-hCG	85,80 mg/l	Ekvivalentní k 1,667 MoM
PAPP-A	3,070 mg/l	Ekvivalentní k 1,350 MoM
PIGF	33,600 pg/ml	Ekvivalentní k 1,120 MoM
Uterinní arterie – průměrný PI	1,185	Ekvivalentní k 0,791 MoM
Střední arteriální tlak (MAP)	98,34 mmHg	Ekvivalentní k 1,184 MoM
Výpočet rizika		
Pacient byl informován a poučen		
Stav	Populační riziko	Upravené riziko
Trizomie 21	1 : 232	1 : 4630
Trizomie 18	1 : 2732	< 1 : 20000
Trizomie 13	1 : 6432	< 1 : 20000
Preeklampsie před 34. týdnem		1 : 4469
Růstová retardace plodu před 37. týdnem		1 : 1280
Populační riziko vychází z věku matky (37 let). Upravené riziko udává výši rizika v době termínu porodu, které bylo vypočítáno na základě populačního rizika, ultrazvukového nálezu (nuchální translucence, srdeční frekvence plodu) a biochemického screeningu (PAPP-A, free beta-hCG, PIGF).		

Obr. 1: Negativní výsledek prvotrimestrálního testu rizika rozvoje preeklampsie před 34. týdnem těhotenství

Biochemický screening		Vzorek odebrán: 11. říjen 2016, 14. říjen 2016
Volný beta-hCG	41,60 mg/l	Ekvivalentní k 1,357 MoM
PAPP-A	2,740 mg/l	Ekvivalentní k 1,417 MoM
PIGF	3,000 pg/ml	Ekvivalentní k 0,094 MoM
Uterinní arterie – průměrný PI	1,500	Ekvivalentní k 1,022 MoM
Střední arteriální tlak (MAP)	92,00 mmHg	Ekvivalentní k 1,024 MoM
Výpočet rizika		
Pacient byl informován a poučen		
Stav	Populační riziko	Upravené riziko
Trizomie 21	1 : 929	1 : 8504
Trizomie 18	1 : 10959	< 1 : 20000
Trizomie 13	< 1 : 20000	< 1 : 20000
Preeklampsie před 34. týdnem		1 : 62
Růstová retardace plodu před 37. týdnem		1 : 42
Na základě screeningu preeklampsie, který standardně provádíme těhotným v rámci I. trimestrního screeningu, jsme u vaší pacientky zjistili zvýšené riziko preeklampsie. V souladu se současným stavem poznání doporučujeme od zjištění zvýšeného rizika, tj. od konce I. trimestru, ale ne později než od 16 t. t. podávat nízké dávky kyseliny acetylsalicylové (Anopyrin 100 mg p. o. 1x denně) do 34. týdne těhotenství.		

Obr. 2: Pozitivní výsledek prvotrimestrálního testu rizika rozvoje preeklampsie před 34. týdnem těhotenství

anamnestických a dalších laboratorních a klinických údajů, včetně nálezů z Dopplerovského vyšetření uterinních artérií. Stanovení samotné koncentrace PIGF v rámci prvotrimestrálního screeningu

vrozených vývojových vad s určitou pravděpodobností predikuje vývoj preeklampsie ve druhém nebo třetím trimestru gravidity.

V současné době jsou k dispozici

mnohé klinické studie, které se zabývaly vyšetřováním markerů preeklampsie a jejichž výsledky vedly k zavedení poměru koncentrací sFlt-1 a PIGF do běžné klinické praxe v mnoha zemích Evropy. Jednou z nejvýznamnějších je rozsáhlá studie PROGNOSIS (Prediction of Short-Term Outcome in Pregnant Women with Suspected Preeclampsia Study), která stanovila algoritmus posouzení rizika rozvoje preeklampsie podle výše poměru markerů Elecsys® sFlt-1/PIGF. S lepší stratifikací rizika souvisí i snížení zdravotnických nákladů spojených s hospitalizací a léčbou.

Stanovení poměru markerů Elecsys® sFlt-1/PIGF má pomoci k vyloučení této závažné komplikace, aby ženy se suspektivní preeklampsií nemusely být hospitalizovány mezi 20.–35. týdnem těhotenství, kdy se rozvine asi 30 % všech preeklampsií. K definitivnímu stanovení diagnózy je vždy zapotřebí dodržovat další postupy doporučené gynekology.

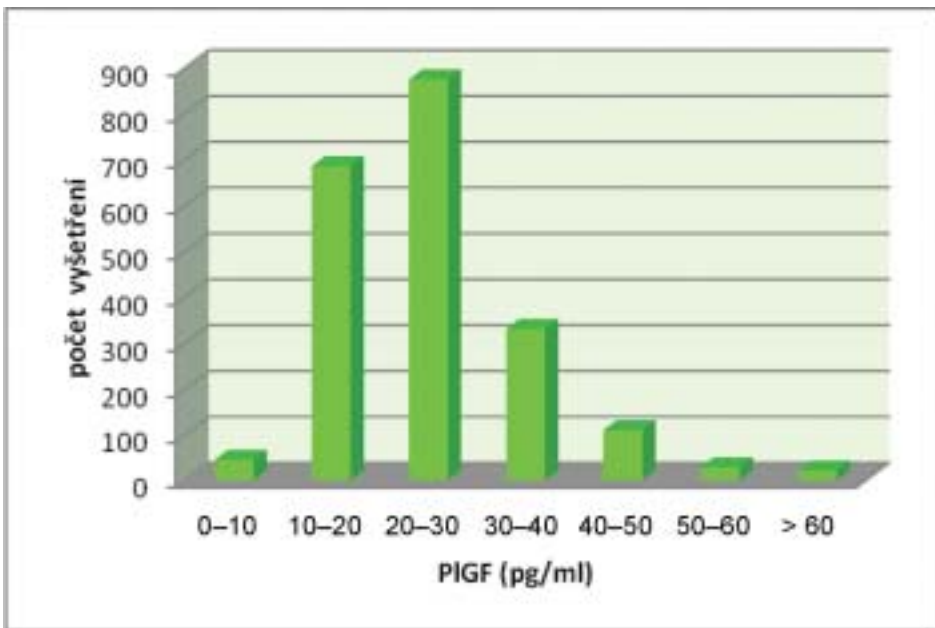
Prof. Stefan Verlohren (Univerzitní nemocnice v Berlíně) i prof. Harald Zeisler (Univerzitní nemocnice ve Vídni) při svém vystoupení v Praze v r. 2016 zdůraznili, že nízký poměr Elecsys® sFlt-1/PIGF dokáže velmi spolehlivě vyloučit preeklampsií z 99,3 % na období jednoho týdne.

Preeklampsie a její následky jsou příčinou 10–15 % všech mateřských úmrtí. Podle odborného německého doporučení pro péči o těhotné ženy s hypertenzí je možné díky včasné diagnostice zabránit v Evropě více než 90 % těchto úmrtí.

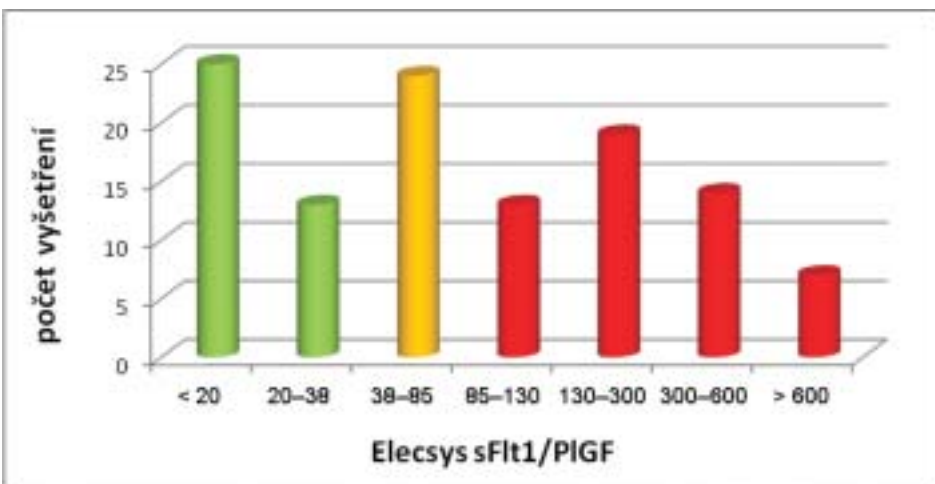
Naše zkušenosti s ročním stanovováním markerů preeklampsie

Posouzení rizika preeklampsie v 1. trimestru

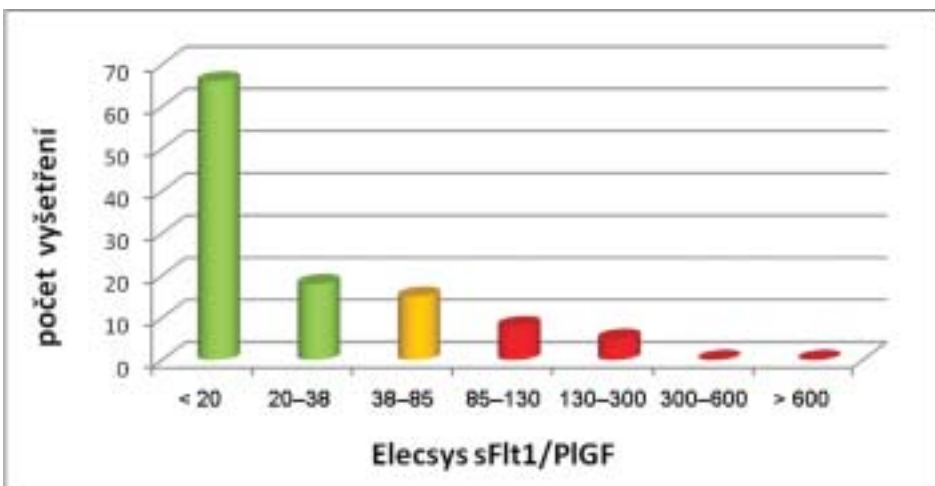
V rámci prvotrimestrálního screeningu Downova syndromu stanovujeme u žen, které jsou v péči gynekologicko-porodnické kliniky VFN a 1. LF UK, také PIGF. Tento parametr je pak zahrnut do algoritmu výpočtu rizika postižení plodu Downovým syndromem a zároveň je hodnotícím softwarem stanoveno riziko rozvoje preeklampsie, případně růstové retardace plodu. Do výpočtu jsou zahrnuty i průměrný arteriální tlak měřený na obou pažích a průtok krve v uterinních artériích. Na obr. 1 je negativní výsledek testu, kte-



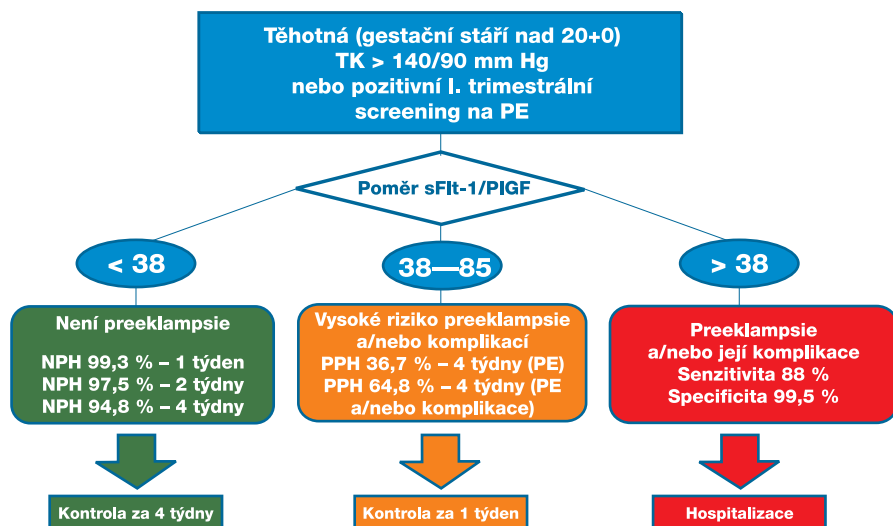
Obr. 3: Rozložení hladin PIGF v 1. trimestru



Obr. 4: Rozložení výsledků stanovení poměru markerů Elecsys® sFlt-1/PIGF u symptomatologických těhotných



Obr. 5: Rozložení výsledků stanovení poměru markerů Elecsys® sFlt-1/PIGF u asymptomatických těhotných



Obr. 6: Diagnostický algoritmus preeklampsie ve druhé polovině gravidity
NPH – negativní prediktivní hodnota, PPH – pozitivní prediktivní hodnota
Upraveno dle Leahomski S., Calda P. Klinické využití nových biomarkerů preeklampsie.2

ry byl prováděn ženě s rozvinutou preeklampií v předchozím těhotenství. V tomto případě vyšetření pomohlo uklidnit těhotnou.

Prvotrimestrální stanovení PIGF identifikuje ženy s vyšším rizikem, případně je doporučí ke sledování i bez klasických příznaků preeklampsie. Zároveň uklidní rizikové ženy, pokud je test negativní. Celkově toto vyšetření zapadá do nastaveného screeningu vrozených vývojových vad u těhotných žen. V případě pozitivního výsledku je součástí zprávy i doporučení pro ošetřujícího lékaře (viz obr. 2).

V průběhu přibližně jednoho roku jsme provedli více než 2 tisíce stanovení PIGF v rámci prvotrimestrálního kombinované-

Kazuistika 1							
odběr	datum	sFlt-1	sFlt1/PIGF	PIGF	týden těh.	poznámky	porod
1.	24.11.2016	726	6	119	24+3	v předchozím těhotenství PE, HELLP syndrom	v termínu bez kompl.
2.	02.01.2017	647	5	139	30+0		
3.	30.01.2017	1067	7	156	34+0		
Kazuistika 2							
odběr	datum	sFlt-1	sFlt1/PIGF	PIGF	týden těh.	poznámky	porod
1.	28.11.2016	4751	15	320	29+4	v předchozím těhotenství těžká PE BMI 33,6	v termínu bez kompl. 36+3
2.	08.12.2016	4329	13	344	30+4		
3.	14.12.2016	4352	11	384	31+4		
Kazuistika 3							
odběr	datum	sFlt-1	sFlt1/PIGF	PIGF	týden těh.	poznámky	porod
1.	22.10.2016	4158	33	126	32+1		33+6
2.	03.11.2016	13367	243	55	33+5		císařský řez
Kazuistika 4							
odběr	datum	sFlt-1	sFlt1/PIGF	PIGF	týden těh.	poznámky	porod
1.	27.02.2017	4124	129	32	26+1	patologické průtoky v a. umbilicalis s nulovým tokem, bez reverzního toku	30+2
2.	07.03.2017	12472	656	19	27+1		císařský řez
3.	15.13.2017	12319	616	20	28+1		
Kazuistika 5							
odběr	datum	sFlt-1	sFlt1/PIGF	PIGF	týden těh.	poznámky	porod
1.	19.11.2016	13763	1720	8	23+5	těžká IUGR	25+4
Kazuistika 6							
odběr	datum	sFlt-1	sFlt1/PIGF	PIGF	týden těh.	poznámky	porod
1.	20.04.2017 6:00	10986	991	11	25+2	těžká časná IUGR s patologickými průtoky	indukce abortu
2.	20.04.2017 21:00	11900	1082	11	25+2		
Kazuistika 7							
odběr	datum	sFlt-1	sFlt1/PIGF	PIGF	týden těh.	poznámky	porod
1.	12.04.2017	16279	452	36	25+0	časná IUGR s centralizací oběhu	29+6
2.	13.04.2017	21032	637	36	25+1		císařský řez

IUGR – intrauterinní růstová retardace

Tab. 1: Vybrané kazuistiky stanovení poměru markerů Elecsys sFlt-1/PIGF



ho testu. Rozložení hladin je vidět na obr. 3. Skupina žen s nízkou hladinou PIGF do 10 pg/ml je ve vysokém riziku rozvoje preeklampsie. Ve vyšetřené skupině těhotných žen to je 2,1 %. Při sledování výskytu preeklampsie v pozdějším těhotenství se u této skupiny nepotvrdilo vyšší riziko než u skupiny s průměrnou hladinou PIGF.

Posouzení rizika preeklampsie ve 2.–3. trimestru

Stanovení poměru sFlt-1/PIGF provádíme pomocí imunoanalýz Elecsys na analyzátoru firmy **Roche – cobas e 411**, který umožňuje tento test provádět i ve statimovém režimu, čehož často využíváme. Vyšetření je indikováno ošetřujícím lékařem Gynekologicko-porodnické kliniky VFN u vysoce rizikových těhotných s hrozícím rozvojem preeklampsie. Jedná se o symptomatické těhotné s opakovanými hodnotami TK nad 140/90 mm Hg nebo proteinurií nad 0,3 g/24 h a dále při nově pozorovaných bolestech hlavy, poruchách vidění, pozorovaných potížích, jako je nauzea, zvracení či epigastrická bolest. Dále jsou to ženy s trombocytopenií $< 100 \times 10^9/l$, elevací jaterních testů (ALT, AST – více než dvojnásobek normy), s progredujícím jaterním selháním, oligurií $< 400 \text{ ml}/24 \text{ h}$ nebo plicním edémem. V průběhu jednoho roku jsme provedli asi 230 stanovení poměru sFlt-1/PIGF, z toho byla přibližně polovina vyšetření prove-

dena během několika týdnů u souboru těhotných z Ústavu pro péči o matku a dítě v Podolí (ÚPMD), který zahrnoval všechny těhotné ve 2. a 3. trimestru těhotenství. Na obr. 4 je vidět rozložení výsledků získaných měření pro Gynekologicko-porodnickou kliniku VFN u symptomatických těhotných, na obr. 5 jsou výsledky ze souboru všech těhotných vyšetřovaných pro ÚPMD.

Mírně zvýšený poměr markerů Elecsys® sFlt-1/PIGF (100–150) je často pozorován také u fyziologických vícečetných gravidit, na které však diagnostický algoritmus markerů Elecsys nebyl validován.

Rozlišení pozitivních a negativních výsledků pro poměr markerů Elecsys®

sFlt-1/PIGF je prováděno podle algoritmu, který byl vypracován na podkladech výsledků výše zmiňované studie PROGNO-SIS. Zjednodušené schéma posouzení rizika je uvedeno na obr. 6.

Pro ilustraci jsou v tab. 1 uvedeny příklady kazuistik, a to jak s nízkými hladinami poměru markerů Elecsys® sFlt-1/PIGF, tak s vysokými hodnotami, které vedly k předčasnému ukončení těhotenství.

Závěr

Stanovení poměru koncentrací sFlt-1/PIGF je objektivním ukazatelem v diagnostice preeklampsie, která je vzhledem k nespecifičnosti jiných patologických známek a příznaků extrémně obtížná. Samotný poměr slouží především k odlišení rizika preeklampsie od jiných příčin vysokého krevního tlaku, proteinurie či dalších symptomů, čímž lze předcházet téměř 80 % zbytečných hospitalizací. Potvrzení vysokého rizika vzniku preeklampsie, hospitalizace těhotné a následná léčba mohou pomoci prodloužit délku těhotenství a minimalizovat další zdravotní rizika jak pro matku, tak pro dítě.

Při manifestaci všech závažných příznaků se již většinou nepodaří dosáhnout výrazného oddálení porodu. To má za následek malou zralost novorozence se všemi zdravotními i sociálními důsledky. Časná diagnostika může přinést podstatný užitek nejen pacientům, ale i zdravotnickému rozpočtu.

Literatura:

- 1) Arnoštová L., Fialová L., Malbohan I., Zima T., Springer D.: Preeklampsie a její diagnostika, *Klin Biochem Metab* 2007; 15: 200–206.
- 2) Leahomschi S., Calda P. Klinické využití nových biomarkerů preeklampsie. *Actual Gyn* 2016, 8, 29–33; www.actualgyn.com.
- 3) Levine R. J. et al. Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350: 672–83.
- 4) Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen; http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-018l_S1_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2014-verlaengert.pdf.
- 5) Rana S. et al. Angiogenic Factors and the Risk of Adverse Outcomes in Women With Suspected Preeclampsia. *Circulation* 2012; 125: 911–919.
- 6) Zeisler H. et al. Predictive Value of the sFlt-1: PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *New Engl J Med* 2016; 374: 13–22.