

Klinika za ginekologiju i porodništvo Kliničke bolnice „Sveti Duh“ u Zagrebu,  
Hrvatsko katoličko sveučilište u Zagrebu, Akademija medicinskih znanosti Hrvatske

## BILJEZI PREEKLAMPSIJE

*Dubravko Habek*

*Pregledni članak*

*Ključne riječi:* preeklampsija, rana detekcija, biokemijski biljezi, ultrazvučni biljezi, perinatalni ishod

**SAŽETAK.** Današnji probirni biokemijski testovi sFlt-1 (*soluble fms-like tyrosinkinase 1*) i PIGF (*placental growth factor*), u ranoj trudnoći imaju > 90% prediktivnosti, a kvocijent biljega u drugom tromjesečju izravno korelira s težinom bolesti, komplikacijama i kratkim i dugoročnim ishodom za majku i dijete / djecu. Taj odnos biljega sFlt-1 / PIGF diferencira zdrave trudnice od trudnica s preeklampsijom. U drugom tromjesečju prate se doplerske i druge ultrazvučne varijable (indeks otpora uterinih arterija i *notching*) koje uz spomenuti odnos biljega ima klinički značajnu uporabu u predikciji komplikacije sindroma preeklampsije. Dopler uterinih arterija samostalno nije dovoljan kao test probira za preeklampsiju, ali je zasigurno koristan u trudnica sa visokim rizikom za nastanak preeklampsije.

### Uvod

Preeklampsija (PE) je trudnoćom – specifična progresivna bolest, bolest teorija, bolest rane trudnoće, bolest malplacentacije, bolest posteljine etiologije, bolest biohumoralnog dizbalansa trudnoćom specifičnih vazodilatatora i vazokonstriktora, multisustavni sindrom. Ona je bolest isključivo čovjeka, a drugi viviparni i oviparni placentarni sisavci (*mammalia placentalia*) ne oboljevaju od sindroma PE, pa je ona stoga humanim trofoblastom determinirana bolest. Javit će se i u trudnoćama bez fetusa s korijskim tkivom, trofoblastnoj degeneraciji, te u abdominalnoj trudnoći s fetusom (1–4).

PE je po tijeku subakutna/kronična progresivna multiorganska bolest i stanje koje se reflektira na unutar-maternalna zbivanja i fetalni život. Definirana je ako uz hipertenziju postoji i značajna proteinurija od 300 mg u 24 satnom urinu ili omjer protein/kreatinin veći ili jednak 0,3. Edemi se više ne koriste u postavljanju dijagnoze jer se ionako pojavljuju u do 60% normalnih trudnoća.

Rani nastanak kliničke slike PE izravno korelira s lošim perinatalnim ishodom, pa se klasificira i kao rana PE (20–24 tj.) koja ima tešku kliničku sliku u 80%, srednja PE (34–37 tj.) i kasna PE (nakon 37. tj.) s najčešće lakšom kliničkom slikom. Teške komplikacije poput Weinsteinova HELLP sindroma i eklampsije odgovorne su za 50.000 maternalnih smrti godišnje, te rađanje 15–20% nedonoščadi s pridruženim ranim i kasnim komplikacijama uključujući i perinatalni pomor. PE je zavisna od vremena nastanka simptoma te reverzibilnosti i preegzistirajućih bolesti: bubrežne bolesti, trajanja tri mjeseca poslije porođaja (simptomi PE obično prestaju tri tjedna po porođaju!), opstala arterijska hipertenzija, liječenje u jedinici intenzivnog liječenja, a rizik nastanka ponovne PE u sljedećoj trudnoći jest oko 65% (2,5).

Kao rani klinički znak možebitnoga nastanka PE je krvarenje u ranoj trudnoći (dijagnosticiran kao *ab. imminens*) koji je značajan podatak neadekvatne placencije i nastanka kasnijih komplikacija u trudnoćama

komplificiranim PE i morbidnom invazivnom malplacentacijom koji su veliki opstetrički problemi. No, klinički znak prijetećeg pobačaja ne može biti dovoljan prediktor koji bi ukazivao na preventivno – profilaktički postupak, pa se pomoću ultrazvučne dijagnostike pokušalo potvrditi navedeno i usporediti s kasnijim ishodom u trudnica s PE. Tako će ultrazvučni morfološki znaci od inoćenoga do retrokorijskih ablacija i hematoma uz kasnije doplerski znak „*notchinga*” i značajno visokoga otpora u uterinim arterijama („arterializacija“) biti značajan nalaz i godinama će se koristiti kao pokazatelj teških komplikacija u trudnica s PE i bit će nalaz pomoću kojeg se pokušavalo djelovati preventivno uvođenjem aspirina (2,6–10). Posljednjih desetak godina u kliničku se uporabu postepeno počela uvoditi logična biokemijska evaluacija biohumoralnih zbivanja loše placencije mjerljivih biljega koja se i danas nudi kao postupnik u zbrinjavanju visokorizičnih trudnica u cilju sprječavanja komplikacije PE i primordijalne prevencije (11,12).

U ovom kratkom preglednom članku prikazat će se poveznica između navedenih zbivanja i kliničke uporabe biokemijskih biljega u predikciji razvoja PE u svjetlu današnje perinatalne medicine.

### Patofiziologija i klinička primjena

Neadekvatna nidacija, poremećena placencija i posljedična rana placentalna histoarhitektonika nastaju zbog biotopskog (endometrija – decidua), autonomnog uzroka (blastocista) te međusobne interakcije što polučuje abnormalni biohumoralni i morfološki odgovor. Kod PE zbog djelovanja biokemijskih modulatora dolazi do abnormalnoga remodeliranja spiralnih arterija: konverzije rane invazije trofoblasta u prvom tromjesečju te izostanka fiziološkoga drugoga vala invazije trofoblasta u maternične spiralne arterije do 18. tjedna trudnoće; citotrofoblastne invazije s pretvorbom iz epitelijalne u endotelijalni fenotip, tzv. pseudovaskulogeneze (antiangiogeneze), s nastankom akutne ateromatose placentalnih žila, s posljedičnim hipoksično-ishe-mičnim stanjem u posteljici (2,4–6).

Unatrag dvadeset godina i recentnim radovima brojne su vrijednosti biokemijskih posteljinih (trofoblastnih) biljega ukazivali na modulacije u sindromu PE, poput brojnih citokina, endoglina, inhibina A, aktivina A, adhezijskih molekula E-selektina, VCAM-1, ICAM-1, PP 13 (*placental protein 13*), VEGF-a, PIGF-a, IGF-1, IGFBP-1, PAPP-A, totalnog fibronektina, neurokinina B, miostatina, irizina, leptina, afamina i placentalnoga vitamina D, koji su ukazivali na nepovoljni perinatalni ishod. Tako je angiogeni disbalans između povišenih vrijednosti antiangiogenog biomarkera sFlt-1 (*soluble fms-like tyrosinkinase 1*) i snižene vrijednosti proangiogenetskog PIGF-a (*placental growth factor*), analoga VEGF-a, što ukazuje na abnormalnu placentaciju i najznačajniji su biljezi predikcije nastanka PE (13–16).

Nedavno je predstavljena i teorija da je upravo mišićno tkivo, odnosno miociti, okidač nastanka simptoma PE, pa su izolirani mjerljivi biljezi miostatina i irizina iz mišićnoga tkiva. U trudnica sa PE pronađene su i visoke koncentracije leptina i afamina (produkta oksidacijskoga stresa) kao ranih, prvotrimenonskih prediktora preeklampsičnih zbivanja, no nisu još postavljeni klinički uporabljivim biljezima (11,13).

VEGF i PIGF su promotori angiogeneze. Peptid VEGF ima mitogeni učinak na stanice endotelija krvnih žila kao i vazodilacijski i semipermeabilni učinak na vaskularni endotelij. U normalnoj trudnoći vrijednosti PIGF-a su visoke oko 12. tjedna, s vrškom izlučivanja oko 20. tjedna trudnoće, pa se stoga vrijednosti PIGF-a mogu kvantificirati u predikciji visokorizičnih trudnica za nastanak PE od 11–13 tjedna trudnoće. PIGF progresivno raste u prvom i drugom tromjesečju i smanjuje u terminu, što korelira s rastom posteljinih tkiva i povećanom perfuzijom (2,6,11,14).

Biljeg sFlt-1 je fragment VEGF receptora 1, a funkcionira kao cirkulirajući antagonist VEGF i PIGF. Vrijednosti sFlt-1 stabilne su do 20–24 tjedna trudnoće u normotenzivnih trudnica do posljednja dva mjeseca kada vrijednosti rastu. U trudnica s PE dokazane su njegove povišene vrijednosti koje se mogu moći pronaći 5–8 tjedana prije razvijanja kliničke slike, a povišene vrijednosti sFlt-1 koreliraju sa sniženim vrijednostima VEGF-a i PIGF-a čije će vrijednosti također biti pokazatelj postojanja PE prije prvih simptoma koji nastaju tek nakon 20. tjedna. Ovaj model izaziva hipoksično stanje preeklampsičnih placenti uzrokovano endotelijском disfunkcijom i angiospazmom uzrokovano smanjenom angiogenezom (3,15).

Današnji probirni biokemijski testovi (sFlt-1 / PIGF) u ranoj trudnoći imaju > 90% prediktivnosti, a kvocijent biljega u drugom tromjesečju izravno korelira s težinom bolesti, komplikacijama i kratkim i dugoročnim ishodom za majku i dijete / djecu. Taj odnos biljega sFlt-1 / PIGF-a diferencira zdrave trudnice od trudnica s PE (11,14–16).

U drugom tromjesečju prate se doplersonografske i druge ultrazvučne varijable (RI AU i notching) koje uz

spomenuti odnos biljega ima klinički značajnu uporabu u predikciji komplikacije sindroma PE. Dopler uterinih arterija samostalno se ne može koristiti kao test probira za PE, ali je zasigurno koristan u trudnica sa visokim rizikom za nastanak PE (2,4,13,15,17).

Mjerljivi biljezi poput PP 13, te danas sFlt-1 i PIGF-a u prvom tromjesečju, odnos ova dva biljega je značajnije visok u žena s PE, nego s gestacijskom hipertenzijom ili pak kroničnom hipertenzijom (11,15).

Rano otkrivanje trudnica s visokim rizikom za nastanak PE daje značajnu mogućnost intenzivnijeg praćenja i pravilne medikacije, a time sprječavanje ranih i kasnih komplikacija te teških kliničkih oblika PE, pa će logični terapijsko profilaktički slijed biti uključivanje 100 mg aspirina svakodnevno prije 16. tjedna. Navedena profilaksa smanjit će značajno teške oblike PE i nastanak restrikcije fetalnoga rasta. Visokorizične trudnice s pozitivnim predikcijskim testovima zahtijevat će intenzivno perinatalno praćenje putem dnevnih bolnica i domicilnim samokontrolama i pravovremeno otkrivanje možebitnih težih oblika bolesti, koji će zahtijevati bolničko liječenje u manjem broju slučajeva.

## Literatura

1. Zweifel P. Eklampsie. In: Döderlein A (Hrsg.). Handbuch der Geburtshilfe, Berlin, 1916.
2. Kainer F. Geburtsmedizin. 3. Auflage. Urban & Fischer Verlag Elsevier, München, 2016.
3. Vuković Bobić M, Habek D. Präeklampsie und kardiovaskuläre Risiko. Geburtsh Frauenhelkd 2015;75:284.
4. Habek D. Ginekologija i porodništvo. Medicinska naklada i Hrvatsko katoličko sveučilište u Zagrebu, 2017.
5. Fisher SJ. Why is placentation abnormal in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2015;213:S115–22.
6. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. Circ Res. 2019;124(7):1094–1112.
7. Habek D, Čerkez Habek J, Vuković Bobić M, Ugljarević M, Selthofer R, Kulaš T. Placental perfusion in oncotic treatment of severe preeclampsia. Ultrasch Med 2005;(S1) 26;109.
8. Habek D, Vuković-Bobić M, Čerkez Habek J. Oncotic therapy in management of preeclampsia. Arch Med Res 2006; 37:619–623.
9. Habek D, Vuković Bobić M, Kulaš T, Čerkez Habek J. Fetal Doppler Sonography in Preeclamptic pregnancies treated with Antihypertensive and Oncotic Therapy. Ultrasch Med 2008;(S3):29:151.
10. Habek D, Čerkez Habek J. Antihypertenzivi u trudnoći. U: Djelmiš J. i sur. Lijekovi u trudnoći i laktaciji. Zagreb, 2003; 101–107.
11. Vuković Bobić M, Habek D. Biljezi rane detekcije preeklampsije. Gynaecol Perinatol 2013;22:1–8.
12. Vuković Bobić M, Habek D, Kulaš T, Popović Z, Milaković S, Šimić I. Homocysteine in pregnant women with moderate to severe pre-eclampsia. J Perinat Med 2009;556.
13. Park HJ, Kim SH, Jung YW, Shim SS, Kim JY, Cho YK, Farina A, Zanello M, Lee KJ, Cha DH. BMC Screening models using multiple markers for early detection of late-onset pre-

eclampsia in low-risk pregnancy. *Pregnancy Childbirth*. 2014; 14:35.

14. Lecarpentier É, Vieillefosse S, Haddad B, Fournier T, Leguy MC, Guibourdenche J, Tsatsaris V. Ann Placental growth factor (PlGF) and sFlt-1 during pregnancy: physiology, assay and interest in preeclampsia. *Biol Clin*. 2016;74(3):259–67.

15. Graupner O, Karge A, Flechsenhar S, Seiler A, Haller B, Ortiz JU, Lobmaier SM, Axt-Flidner R, Enzensberger C, Abel K, Kuschel B. Role of sFlt-1/PlGF ratio and fetomaternal Doppler for the prediction of adverse perinatal outcome in late-onset pre-eclampsia. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(2):375–385.

16. Rizos D, Eleftheriades M, Karampas G, Rizou M, Haliasos A, Hassiakos D, Vitoratos N. Eur J Obstet Placental growth

factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 are useful markers for the prediction of preeclampsia but not for small for gestational age neonates: a longitudinal study. *Gynecol Reprod Biol*. 2013;171(2):225–30.

17. Deutscher Gestose – Kongress, Leipzig, 28.–29. April, 2017.

*Adresa autora:* Prof. prim. dr. sc. med., dr. sc. hum. Dubravko Habek, dr. med., Klinika za ginekologiju i porodništvo Kliničke bolnice „Sveti Duh” u Zagrebu, Hrvatsko katoličko sveučilište u Zagrebu; *e-mail:* dhabek@unicath.hr

Department of Obstetrics and Gynecology, Clinical Hospital „Holy Spirit” Zagreb, Croatian Catholic University of Zagreb, Academy of Medical Sciences of Croatia

## BIOCHEMICAL MARKERS FOR PREECLAMPSIA

*Dubravko Habek*

*Review article*

*Key words:* preeclampsia, early detection, biochemical markers, ultrasounds markers, perinatal outcome

**SUMMARY.** Today's screening biochemical tests of sFlt-1 (soluble fms-like tyrosinkinase 1) and PlGF (placental growth factor) have > 90% predictability in early pregnancy, and the second trimester marker quotient directly correlates with disease severity, complications and short and long-term outcome for mother and child / children. This sFlt-1 / PlGF marker relationship differentiates healthy pregnant women from pregnant women with preeclampsia. In the second trimester, Doppler and other ultrasound variables (uterine artery resistance index and notching) are monitored, which with the above mentioned marker relationship has clinically significant use in predicting complication of preeclampsia syndrome. Uterine artery doppler screening alone is not sufficient as a screening test for preeclampsia, but it is certainly useful in pregnant women at high risk for preeclampsia.